Bibliothèque numérique
medic@

Bulletin des sciences pharmacologiques : organe scientifique et professionnel [Bulletin scientifique]

1930. - Paris : [s.n.], 1930.
Cote : Pharmacie P 31249

PARIS biu Santé

(c) Bibliothèque interuniversitaire de santé (Paris)
Adresse permanente : http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/medica/cote?pharma_p31249x1930x3701

P 31219.

Tome XXXVII. — 32e année. N° 1 Janvier 1930.

Bulletin
DES
Sciences Pharmacologiques

COMITÉ DE RÉDACTION

MM. les Professeurs VILLIERS, BÉHAL, COUTIÈRE, LEBEAU, GORIS, P. GUÉRIN, TASSILLY, DAMIENS, MARC HONNORAT, DESGREZ, G. BERTRAND, TIFFENEAU, JAVILLIER (Paris); BRUNTZ, GRÉLOT, DOURIS, PASTUREAU, SEYOT, LASSEUR, GILLOT (Nancy); JADIN, SARTORY, LAVIALLE, LABORDE, LOBSTEIN, MERKLEN (Strasbourg); TARBOURIECH, JUILLET, FAUCON (Montpellier); GUIART, MOREL, BRETIN, ROCHAIX, PORCHER (Lyon); BARTHE (Bordeaux); PINOY, SÉNEVET (Alger); MAURIN (Toulouse); DOMERGUE (Marseille); LENORMAND (Rennes); GUÉRITHAULT (Nantes); CARREZ, RAQUET (Lille),

et MM. EM. ANDRÉ, L. ANDRÉ, BACH, BEDEL, BOUSQUET, BRISSEMORET, P. BRUÈRE, CHOAY, DELABY, DUMESNIL, FOURNEAU, P. GARNAL, LAUNOY, LÉVÊQUE, LUTZ, MASCRÉ, CH. MICHEL, PICON, J. RÉGNIER, SOMMELET, R. WEITZ.

RÉDACTEURS EN CHEF : Prof. Ém. PERROT et Prof. M. DELÉPINE
SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION : M. René SOUÈGES
PARTIE PROFESSIONNELLE : M. L.-G. TORAUDE

BIBLIOTHÈQUE DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE PARIS



Chèques Postaux 237-73.
Chèques Postaux 237-73.

Registre du Commerce : Seine 211.886 B

ABONNEMENTS

FRANCE ET BELGIQUE : 50 fr. par an. — UNION POSTALE : 75 fr., ou 3 dollars.

RÉDACTION : 4, avenue de l'Observatoire.

ADMINISTRATION et ANNONCES :
MM. VIGOT frères, 23, rue de l'Ecole-de-Médecine (6e arrondissement).

Le Numéro : 5 francs.

BIU Santé

FOIE
ESTOMAC
BUVEZ
VALS
LA FAVORITE
FOIE-ESTOMAC
INTESTIN
DIABETE
GOUTTE
VOIES URINAIRES - RHUMATISMES
ENTÉRITES - DIARRHÉES INFANTILES
SE TROUVE DANS TOUTES LES PHARMACIES
R. C. Lyon B 2.384

Puissant Accélérateur de la Nutrition Générale
VIOXYL
Céro-Arsénio-Hémato-Thérapie Organique
MOUNEYRAT
Favorise l'Action des
VITAMINES ALIMENTAIRES
et des DIASTASES INTRACELLULAIRES
Retour très rapide
de l'APPÉTIT et des FORCES
Formes : ELIXIR GRANULÉ
Doses { Adultes : 2 à 3 cuillerées à café ou 2 à 3 mesures / Enfants : 1/2 dose } par jour
Indications
Asthénies diverses
Cachexies
Convalescences
Maladies consomptives
Anémie
Lymphatisme
Tuberculose
Neurasthénie
Asthme
Diabète
Littérature et Échantillons : Établissements MOUNEYRAT, 12, Rue du Chemin-Vert, à VILLENEUVE-la-GARENNE, près St-DENIS (Seine)

©BIU Santé

BULLETIN

DES

SCIENCES PHARMACOLOGIQUES

ORGANE SCIENTIFIQUE ET PROFESSIONNEL

1930. Tome XXXVII.

©BIU Santé

©BIU Santé

Bulletin

DES

Sciences Pharmacologiques

ORGANE SCIENTIFIQUE ET PROFESSIONNEL

BIBLIOTHÈQUE DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE PARIS

ANNÉE 1930

TOME XXXVII



PARIS

RÉDACTION : 4, avenue de l'Observatoire.

ADMINISTRATION et ANNONCES

MM. VIGOT frères, 23, rue de l'École-de-Médecine (6e arrondissement).

©BIU Santé

©BIU Santé

LISTE DES COLLABORATEURS

ANDRÉ (E.), Pharm. des hôpitaux, 47, boulevard de l'Hôpital, Paris-XIIIe.

ANDRÉ (L.), ancien Pharmacien principal de l'Armée, 33, avenue de Saxe, Paris.

BACH, *Agrégé* à la Fac. de Pharm., Pharmacien des hôpitaux de Paris.

BARTHE (Dr), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm., Pharm.-chef des hôp., Bordeaux, 6, rue Théodore-Ducos.

BEDEL (Ch.), Pharm. sup., assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.

BÉHAL (A.), *Membre de l'Institut*, *Prof.* à la Fac. de Pharm., Paris-VIe.

BERTAUT-BLANCARD (R.), Pharm., 66, rue de La Rochefoucauld, Paris-IXe.

BERTRAND (G.), *Membre de l'Institut*, Chef de service à l'Inst. Pasteur, 28, rue Dutot, Paris-XVe.

BILLON (F.), Directeur scientifique aux Établissements Rhône-Poulenc, Paris.

BLAQUE (G.), Dr U. (Phle) Paris.

BLOCH (A.), Pharm. Général des Troupes coloniales. Minre des Colonies, Paris.

BONJEAN (E.), Dr ès sc., 72, rue de Prony, Paris-XVIIe.

BOST (Dr), Pharm., à Villefranche-sur-Saône (Rhône).

BOTTU, *Prof.* à l'Ecole de Médecine et de Pharm. de Reims.

BOUQUET (Dr H.), 18, rue du Lunain, Paris-XIVe.

BOUSQUET (Dr F.), Pharm., ancien prépar. à la Fac. de Méd. de Paris, 140, faub. Saint-Honoré, Paris-VIIIe.

BOYER (Dr P.), Préparateur à la Fac. de Médecine de Paris.

BRETIN (Ph.), *Prof.* à la Faculté de Méd. et de Pharm. de Lyon.

BRISSEMORET (Dr M.), Pharm., Chef de laboratoire honoraire à la Fac. de Méd. de Paris, rue Besson, à Chelles (Seine-et-Marne).

BRUÈRE (P.), Dr U. (Phie), Pharm. Colonel, Chef du Laboratoire de l'Inspection génér. des Subsistances, 6, boulevard des Invalides, Paris.

BRUNTZ (L.), Recteur de l'Université, ancien Doyen de la Fac. de Pharm. de Nancy.

BUSQUET (Dr), *Agrégé* des Fac. de Méd., 11, rue Condorcet, Paris-IXe.

CHARABOT, Sénateur, Dr ès sc., Industriel à Grasse, Insp. de l'enseignement technique, 1, rue de Chazelles, Paris-XVIIe.

CHARONNAT (R.), Pharm. des hôp., assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.

CHEVALIER (Dr J.), 11, rue Mademoiselle, Versailles.

CHOAY (E.), Pharm., méd. d'or des hôp. de Paris, 48, rue Théophile-Gautier, Paris-XVIe.

COUROUX (P.), Pharm. des hôp. de Paris.

COUTIÈRE, Membre de l'Ac. de Médecine, *Prof.* à la Fac. de Pharm de Paris.

DAMAS (L.), Pharm. des Dispensaires, assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.

DAMIENS (A.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Paris.

DAVID (R.), Pharm. des hôp., assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.

DAVID-RABOT, Dr U. (Phie) Paris, fabric. de produits pharmaceutiques, à Courbevoie (Seine).

DELABY (R.), *Agrégé* à la Faculté de Pharmacie de Paris

DESGREZ (Dr A.), *Membre de l'Institut*, *Prof.* à la Fac. de Méd., 78, bd St-Germain, Paris-Ve.

DOMERGUE (A.), *Prof.* à la Faculté de Méd. et de Pharm. de Marseille.

DOURIS (R.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Nancy.

DUBAR (Dr), ex-secr. adj. de la Soc. de Méd., 47, r. Pierre-Charron, Paris-VIIIe.

DUMESNIL (E.), Pharm , Dr U. (Phie) Paris. 10, rue du Plâtre, Paris-IVe.

ÉCALLE, Pharm., Dr U. (Phie) Paris, 38, rue du Bac, Paris-VIIe.

FAUCON, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Montpellier.

FAURE (J.), Pharm., Dr U. (Phie), Président du Syndicat des Produits pharmaceutiques, 4, rue Brunel, Paris-XVIIe.

FAYOLLE, Direct. du Serv. de la Répression des Fraudes, à la Faculté de Pharm. de Paris.

FERRÉ (Dr Henry), Pharmacien, 5, rue Boccador, Paris-VIIIe.

FOURNEAU (E.), Membre de l'Ac. de Médecine, Chef du laborat. de chimie thérapeutique à l'Inst. Pasteur, Paris.

FOVEAU DE COURMELLES (Dr), Profr libre d'électricité médicale à la Fac. de Méd. de Paris.

FREYSSINGE, Pharm., 6, r. Abel, Paris-XIIe.

GARNAL (P.), Président du Syndicat des Pharmaciens du Lot, à Cahors.

GAUVIN (R.), Fabricant de produits pharmaceutiques, 5, rue Victor-Considérant, Paris-XIVe.

GORIS (A.), *Prof.* à la Fac. de Pharm., Pharm. en chef des hôp., 47, quai de la Tournelle, Paris-Ve.

GRÉLOT (P.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Nancy.

GUÉRIN (P.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. et à l'Institut agron., 21, rue Hallé, Paris-XIVe.

GUÉRITHAULT (Dr B.), *Prof.* à l'Ecole de plein exercice de Méd. et de Pharm. de Nantes.

GUIART (Dr Jules), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Lyon.

GUIGUES, *Prof* à la Fac. française de Méd. et de Pharm. de Beyrouth (Syrie).

GUILLAUME (A.), *Prof.* à l'Ecole de Médecine et de Pharm., Pharmacien des hôpitaux de Rouen.

GUILLOT (M.), Pharm. des hôp. de Paris.

HONNORAT (Marc), Chef de division à la Préfecture de police, Chargé de cours à la Fac. de Pharm. de Paris.

©BIU Santé

JACCARD, *Prof.* à l'École polytechnique fédérale de Zurich.
JADIN (F.), *Doyen* de la Fac. de Pharm. de Strasbourg.
JALADE, ancien Pharm. princ. de l'Armée, 4, rue Eugène-Millon, Paris-XV^{e}.
JANOT (M.-J.), assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
JAVILLIER (M.), *Prof.* à la Fac. des Sciences, Directeur de laboratoire à l'Institut de Recherches agronomiques, 19, rue Ernest-Renan, Paris-XV^{e}.
JUILLET (A.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Montpellier.
LABORDE, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Strasbourg.
LASSEUR (Ph.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Nancy.
LAUNOY (L.), *Agrégé* à la Fac. de Pharm. de Paris.
LAURENT, *Prof.* à l'École de Méd. et de Pharm. de Rennes.
LAVIALLE (P.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Strasbourg.
LEBEAU (P.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Paris.
LECLERC (D^{r} H.), 19, avenue de Ségur, Paris-VII^{e}.
LECOQ, D^{r} U. (Ph^{ie}) Paris, 40, rue des Poissonniers, à Neuilly-sur-Seine.
LENORMAND, *Prof.* à l'École de Méd. et de Pharm. de Rennes.
LÉVÈQUE (A.), Pharm. des Asiles de la Seine, assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
LIOT (A.), Pharm. sup^{r}, D^{r} U. (Ph^{ie}), 47, quai de la Tournelle, Paris-V^{e}.
LOBSTEIN (E.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Strasbourg.
LUTZ (L.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Paris et à l'Inst. d'Agronomie coloniale.
MALMANCHE (L.-A.), D^{r} ès sc., Pharm. à Rueil (Seine-et-Oise).
MASCRÉ (M.), *Agrégé* à la Fac. de Pharm. de Paris, Pharm. des hôpitaux.
MAURIN (E.), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Toulouse.
MERCIER (F.), *Agrégé* à la Fac. de Méd. de Paris.
MERKLEN (D^{r} P.), *Prof.* à la Fac. de Médecine de Strasbourg.
MICHEL (D^{r} Ch.), Pharm., méd. d'or des hôp., 5, rue Robert-Planquette, Paris-XVIII^{e}.
MOREL (A.), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Lyon.
MOUNIÉ, Sénateur, Pharm.-chef des prisons de Fresnes, 9, rue Notre-D.-de-Lorette, Paris-IX^{e}.
PAGEL, D^{r} U. (Ph^{ie}), 10, rue Raugraff, Nancy.
PASTUREAU, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Nancy.
PELLERIN, ancien Pharm. principal de l'Armée, Paris.
PELTRISOT, D^{r} ès sc., anc. Chef de travaux à la Faculté de Pharm. de Paris, Avesnes-sur-Helpe (Nord).
PICON (M.), *Agrégé* à la Fac. de Pharm. de Paris, Pharm. des hôpitaux.
PIERAERTS (J.), *Prof.*, Chef de la section chimique du Musée du Congo belge, Tervueren (Belgique).
PORCHER (Ch.), *Prof.* à l'École nationale vétérinaire de Lyon.
RÉGNIER (J.), Pharm. des hôp., assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
RIBAUT, *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Toulouse.
ROCHAIX, *Agrégé* à la Fac. de Méd., sous-directeur de l'Inst. bactériologique, Lyon.
ROTHÉA (F.), ancien Pharm. principal de l'Armée, Paris.
ROUSSEAU (R.), D^{r} U. (Ph^{ie}), 49, rue du Château-d'Eau, Paris-X^{e}.
DE SAINT-RAT (L.), Préparateur de Chimie à l'Inst. Pasteur, Paris.
SARTORY (A.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Strasbourg.
SCHAMELHOUT, Pharm., Secrétaire général de la Société royale de Pharmacie, 42, rue Malibran, Ixelles-Bruxelles.
SEYOT (P.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Nancy.
SOMMELET (M.), *Agrégé* à la Fac. de Pharmacie, Pharm. des hôp. de Paris.
SOUÈGES (R.), Pharm. des Asiles de la Seine, Chef de trav. à la Fac. de Pharm. de Paris.
TARBOURIECH, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Montpellier.
TASSILLY (E.), *Prof.* à la Fac. de Pharm., 11, rue Lagarde, Paris-V^{e}.
TIFFENEAU (M.), Membre de l'Académie de Médecine, *Prof.* à la Fac de Méd., Pharm. des hôp., Hôtel-Dieu, Paris-IV^{e}.
TORAUDE (L.-G.), D^{r} U. (Ph^{ie}), homme de lettres, 147, boul. du Montparnasse, Paris-VI^{e}.
VALETTE (G.), Pharm. des hôpitaux de Paris, Hospice de Brévannes (S.-et-O.).
VAN DER WIELEN, *Prof.*, 84, Kloveniersburgwal, Amsterdam.
VILLIERS (A.), *Prof. honoraire* à la Fac. de Pharm. de Paris.
WEILL (G.), D^{r} U. (Ph^{ie}), Pharmacien, 7, avenue d'Orléans, Paris-XIV^{e}.
WEITZ (D^{r} R.), Pharm. des Dispensaires, assistant à la Faculté de Pharm. de Paris.
WILDEMAN (E. DE), D^{r} ès sc., Conservateur au Jardin botanique de Bruxelles, 122, rue des Confédérés, Bruxelles.
ZOTIER (V.), D^{r} U. (Ph^{ie}) Paris, Pharm. à Fontenay-sous-Bois (Seine).

RÉDACTEURS EN CHEF :

Prof. Em. PERROT — Prof. M. DELÉPINE,
Faculté de Pharmacie,
4, avenue de l'Observatoire, Paris.

©BIU Santé

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

RAYMOND CHARONNAT et RAYMOND DELABY. Sur un nouveau composé dérivé du pyramidon. I. Préparation et propriétés du dioxypyramidon (*à suivre*) 7

A. ANDANT. Sur la fluorescence des alcaloïdes (*à suivre*). 28

V. ZOTIER. Considérations sur les urines purulentes. 44

P. BOURCET et G. DUGUÉ. Variations de la teneur en spartéine chez le genêt. 49

MAURICE PICHON. Préparation de l'acide d. gluconique 51

Pages.

Variétés :

EM. PERROT. La situation actuelle pour la France de la culture du chrysanthème insecticide (pyrèthre) 53

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux 57

2° Journaux. Revues. Sociétés savantes 59

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

BIBLIOTHÈQUE DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE PARIS

Sur un nouveau composé dérivé du pyramidon : I. Préparation et propriétés du dioxypyramidon.

Le pyramidon est un excellent médicament auquel on reproche une toxicité un peu trop élevée et des actions secondaires fâcheuses. Bien que la série des pyrazolones ait fait l'objet de nombreuses recherches qui n'ont guère donné d'autres médicaments que l'antipyrine et le pyramidon, nous nous sommes proposé d'améliorer ce dernier, de diminuer sa toxicité, tout en conservant son activité thérapeutique.

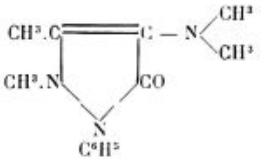
La fixation d'oxygène sur la molécule apparaît tout de suite comme un des moyens les plus propres à diminuer la toxicité. Quand un élément peut donner plusieurs sels oxygénés, les moins toxiques sont, en général, les plus oxygénés : nitrites, phosphites, arsénites, sulfites, vis-à-vis des nitrates, phosphates, arséniates, sulfates. L'un des processus couramment employés par l'organisme pour éliminer une substance étrangère toxique est la fixation sur un atome de carbone de cette substance d'un atome d'oxygène pour créer une fonction alcool ou une fonction phénol sur laquelle se fait ensuite une combinaison glycuronique ou un éther sulfurique : c'est le cas de l'aniline transformée en

1. Reproduction interdite sans indication de source.

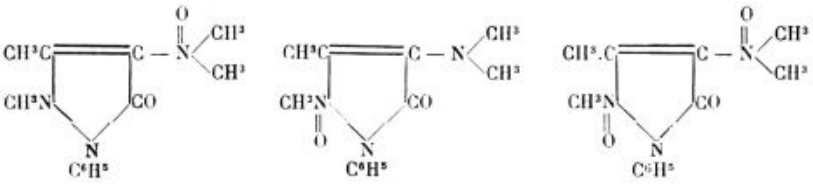
©BIU Santé

para-aminophénol et du camphre transformé en oxycamphre. La fixation d'oxygène sur l'azote tertiaire de certains alcaloïdes diminue considérablement leur toxicité; ce fait constaté par A. Pictet (1) pour les N-oxydes de strychnine et de brucine a été généralisé pour divers N-oxydes d'alcaloïdes par Max et Michel Polonowski (2) qui ont montré que l'action pharmacodynamique n'était pas atténuée dans la même proportion.

Nous avons essayé de préparer les aminoxydes du pyramidon; ce corps qui est la 1-phényl-2.3-diméthyl-4-diméthylamino-5-pyrazolone



possède trois atomes d'azote tertiaires; l'un appartient à une fonction amide et, compris entre CO et C^6H^5, paraît peu apte à donner un N-oxyde; les deux autres correspondent à des fonctions amines et paraissent susceptibles de donner deux monoxydes et un dioxyde qui auraient pour formules :



L'expérience nous a conduits à la fixation simultanée de deux atomes d'oxygène sur le pyramidon, mais, contrairement à notre attente, le corps formé n'avait pas les propriétés caractéristiques des aminoxydes. Cependant, comme eux, il est beaucoup moins toxique que la base génératrice; il est à peu près aussi analgésique et antitoxique que le pyramidon; il a en outre des propriétés hypnotiques marquées; il est plus soluble que le pyramidon dont il ne présente plus les incompatibilités pharmaceutiques.

Nous avons déterminé sa constitution; nous l'appellerons pour la commodité du langage le dioxypyramidon, parce que sa formule brute diffère de celle du pyramidon par deux atomes d'oxygène en plus; mais nous tenons à souligner dès maintenant que la fixation de deux atomes d'oxygène sur le pyramidon n'est pas une simple addition.

Nous exposerons dans ce mémoire l'étude physique et chimique du dioxypyramidon dont nous indiquerons successivement la préparation,

©BIU Santé

les propriétés physiques, les propriétés chimiques analytiques et les réactions qui nous ont permis d'établir sa constitution, vérifiée par la synthèse.

PRÉPARATION DU DIOXYPYRAMIDON

Nous avons appliqué au pyramidon la méthode générale de préparation des oxydes d'amines de Bamberger et Tschirner (3) qui consiste à faire réagir l'eau oxygénée suffisamment concentrée sur les amines; cette méthode réussit bien quand la fonction aminée est tertiaire, ce qui est le cas du pyramidon, mais elle échoue quand la molécule peut être hydrolysée sous l'influence du peroxyde d'hydrogène, ce qui n'est pas à craindre pour le pyramidon.

Nous avons utilisé du pyramidon pur Poulenc fusible à 107° et du perhydrol à 30 % en poids de H^2O^2 (eau oxygénée à 100 volumes) dont nous avons vérifié le titre, exact à moins de 1 % près, au moment de l'emploi.

La molécule-gramme de pyramidon étant de 231 gr. peut fixer, si nous supposons l'addition de deux atomes d'oxygène, un volume moléculaire, 22.400 cm³ d'oxygène, correspondant à 224 cm³ d'eau oxygénée à 100 volumes. Pour faire agir deux atomes d'oxygène actif du perhydrol sur le pyramidon, il faut donc employer sensiblement 1 cm³ de perhydrol par gramme de pyramidon.

La préparation a été faite successivement avec un solvant et sans solvant, et, dans ce dernier cas, nous avons étudié l'influence de la température de la réaction.

Expérience préliminaire :
action du perhydrol sur le pyramidon en présence de l'eau.

50 gr. de pyramidon cristallisé ont été chauffés au bain-marie avec 300 cm³ d'eau distillée; à 70°, la dissolution n'est pas tout à fait complète et il est inutile de chauffer davantage, car le chauffage ne peut que faire précipiter le pyramidon dissous. 25 cm³ de perhydrol ont été ajoutés à cette suspension, ramenée à la température de 60°; une légère coloration bleu violacé est apparue, fugace; il ne s'est fait aucun dégagement d'oxygène, aucun produit odorant; la température de 60° étant maintenue, tout s'est dissous, soit sous l'action dissolvante du perhydrol, soit plutôt par disparition du pyramidon.

Progressivement, à la même température, 25 cm³ de perhydrol ont été de nouveau ajoutés; il n'est apparu alors qu'un très léger dégagement gazeux sur les divisions du thermomètre, comme s'il était dû à la décomposition spontanée de l'eau oxygénée et non à la réaction avec le pyramidon; la coloration bleue est reparue un peu plus intense.

Un excès de perhydrol, 10 cm³, a été ajouté pour compenser la légère

©BIU Santé

décomposition spontanée; l'oxygène s'est alors dégagé abondamment et la solution est devenue jaune.

Après un nouveau chauffage de quinze minutes à 60°, la solution a été refroidie; elle n'a rien laissé déposer; concentrée à 85 gr. (dont 50 gr. de pyramidon mis en réaction), elle n'a pas donné de cristaux quels que fussent la température et le temps laissé à la cristallisation (plusieurs semaines) (1).

Le produit de la réaction, amorcé largement avec des cristaux d'une préparation précédente, a donné, après vingt-quatre heures de repos en lieu frais, une bouillie cristalline dans un miel jaune. La partie solide a été séparée par essorage, lavée avec de l'eau glacée, puis avec de l'éther.

Les cristaux ont été redissous dans 50 cm³ d'eau bouillante et, après filtration et refroidissement, la solution a été amorcée. La cristallisation lente a donné, en beaux cristaux blancs, des récoltes successives de 4 gr., 7 gr. 50 et 4 gr. 50, soit au total 16 gr. Tous les efforts faits pour obtenir des cristaux avec le résidu ont échoué.

Le point de fusion du produit obtenu après deux nouvelles recristallisations dans l'eau s'est maintenu à 105°5 (2), alors que le pyramidon primitif fondait à 107° et leur mélange au-dessous de 96°. Tandis qu'une solution aqueuse au 1/5 de pyramidon se trouble par chauffage au-dessus de 70°, les cristaux obtenus étaient solubles dans leur poids d'eau à 50°

Les cristaux recueillis correspondaient donc bien à un composé différent du pyramidon.

Influence du solvant et de la température de réaction.

Le rendement assez médiocre obtenu nous a conduits à opérer avec d'autres solvants, puis sans solvant et à température plus basse.

Voici quelques-unes des nombreuses expériences que nous avons faites :

Action du perhydrol sur le pyramidon en présence d'acétone ou de benzène.

1° 20 gr. de pyramidon ont été dissous en 50 cm³ d'acétone tiède; nous

1. Pour obtenir les premiers germes de ce produit rebelle à la cristallisation nous avons appliqué un procédé empirique qui nous a réussi souvent, dans des recherches variées; il consiste à faire plusieurs fois de suite dans des solvants différents une dissolution puis une concentration de la masse incristallisable.

2. Tous les points de fusion indiqués dans ce mémoire ont été pris au bain de mercure et correspondent à la température (non corrigée) la plus basse qui amène la fusion, en moins d'une seconde, en un liquide clair, de la plus petite fraction visible à l'œil nu. Avec un bain d'acide sulfurique et un tube capillaire le dioxypyramidon se ramollit à 90° et fond en un liquide clair vers 96°.

©BIU Santé

y avons ajouté lentement 20 cm³ de perhydrol ; il ne s'est pas fait de dégagement gazeux ni d'échauffement notable. La capsule a été abandonnée à l'air libre ; après douze heures, l'acétone étant en majeure partie évaporée, il est resté un liquide ayant la couleur et la consistance du miel, qui ne s'est mis à cristalliser qu'après ensemencement. Le rendement en produit cristallisé fusible à 105°5, sec, a été de 13 gr., bien supérieur à celui de la préparation faite à 60° dans l'eau.

2° La réaction faite à la température ordinaire avec une solution benzénique de pyramidon (incomplètement miscible avec le perhydrol) a donné un rendement analogue : 12 gr. 7 pour 20 gr. de pyramidon.

Action du perhydrol sur le pyramidon sans intermédiaire.

200 gr. de pyramidon ont été finement pulvérisés au mortier de verre et additionnés lentement de 200 cm³ de perhydrol. Par malaxage la dissolution s'est faite sans échauffement, ni dégagement gazeux, ni coloration. Le mélange a été abandonné dans une fiole conique entourée de glace. Après deux heures, il ne montrait aucun changement ; après onze heures, la glace ayant fondu, nous avons retrouvé le mélange en effervescence légère et ayant pris la couleur du caramel ; la réaction a été calmée par refroidissement sous un courant d'eau glacée, l'effervescence n'a pas reparu.

Le liquide abandonné en lieu frais et ensemencé a donné, après quarante-huit heures, une cristallisation abondante : 120 gr. de produit sec, et les eaux mères concentrées et ensemencées ont encore donné 20 gr. de produit cristallisé sec.

Le rendement de 140 gr. de produit presque pur, soit 70 °/₀ du pyramidon traité, est au moins équivalent à celui des réactions obtenues avec l'intermédiaire d'un solvant. Une légère augmentation apparaît même sous l'influence d'une température plus basse que celle des premières réactions.

Le procédé de choix pour la préparation au laboratoire du dioxypyramidon est donc l'action à 0° du perhydrol à 30 °/₀ en quantité théorique sur le pyramidon finement pulvérisé.

Avant d'étudier les produits secondaires qui accompagnent le dioxypyramidon et représentent environ le tiers du pyramidon traité, nous avons cherché si l'action de l'eau oxygénée pouvait conduire à un produit plus oxydé ou à un produit moins oxydé que le dioxypyramidon.

ESSAI DE PRÉPARATION D'UN DÉRIVÉ MONOXYDÉ.

Nous avons essayé de préparer un dérivé monoxydé du pyramidon par action ménagée de la moitié du perhydrol nécessaire pour obtenir le dioxypyramidon.

©BIU Santé

100 gr. de pyramidon dissous dans 200 cm³ d'acétone ont été traités par 50 cm³ de perhydrol et le mélange a été soigneusement refroidi par de l'eau glacée. La coloration du liquide est passée lentement au jaune et au brun caramel.

L'évaporation progressive de l'acétone a donné une première récolte de cristaux qui, recristallisés dans l'eau, ont montré les caractères de solubilité si particuliers du pyramidon ; après dessiccation, ils fondaient à 107° et le mélange avec le pyramidon primitif fondait à 106°. Une deuxième et une troisième récolte étaient constituées encore en majeure partie par du pyramidon. La cristallisation lente des eaux mères après amorçage a donné un produit qui, recristallisé dans l'eau, s'est montré identique au dioxypyramidon (P. F. 103° ; mélange avec pyramidon, P. F. $<$ 96° ; mélange avec dioxypyramidon P. F. 104°).

Ainsi l'action sur le pyramidon de la quantité de perhydrol strictement nécessaire pour la formation d'un dérivé monoxydé donne du dioxypyramidon et laisse du pyramidon non transformé.

Essai de préparation d'un dérivé trioxydé ou peroxydé.

La première expérience décrite nous a montré qu'à la température de 60° l'addition d'une première molécule de H^2O^2, puis d'une seconde, se fait sans dégagement notable d'oxygène et qu'avec l'addition d'une nouvelle quantité de perhydrol commence une décomposition importante de l'eau oxygénée.

Nous avons essayé de poursuivre l'action du perhydrol en partant du dioxypyramidon.

10 gr. de dioxypyramidon ont été dissous dans 30 cm³ d'eau (solution sursaturée à la température ordinaire), puis additionnés de 5 cm³ de perhydrol, et le mélange a été refroidi par de la glace. Après vingt-quatre heures le liquide est resté homogène et incolore. Concentré au bain-marie bouillant, il a laissé distiller de l'eau oxygénée, puis, après refroidissement et ensemencement, il a abandonné des cristaux du dioxypyramidon primitif. L'excès d'eau oxygénée a été détruit par du bioxyde de manganèse pulvérulent ; la solution filtrée n'a donné que le dioxypyramidon primitif.

L'action du perhydrol sur le pyramidon est donc limitée à deux molécules de peroxyde d'hydrogène par molécule de pyramidon et ne donne qu'un seul produit principal.

Composition du dérivé obtenu fusible a 105°5.

La teneur en carbone, hydrogène et azote a été déterminée par les méthodes classiques de l'analyse organique élémentaire.

©BIU Santé

Dosage du carbone et de l'hydrogène.

I. Substance : 0 gr. 2510; H^2O : 0 gr. 1476; CO^2 : 0 gr. 5429
II. Substance : 0 gr. 2620; H^2O : 0 gr. 1500; CO^2 : 0 gr. 5611
III. Substance : 0 gr. 2970; » : CO^2 : 0 gr. 6416

d'où :

	CARBONE	HYDROGÈNE
	—	—
I.	59 °/₀	6,53 °/₀
II.	58,4 —	6,36 —
III.	58,9 —	»

Dosage de l'azote :

I. Substance : 0 gr. 1382; V = 19 cm³ 4 à 14°5 h = 757,8 à 18°
II. Substance : 0 gr. 1462; V = 20 cm³ 8 à 17° h = 766 à 19°

d'où :

	AZOTE		AZOTE
	—		—
I.	16,3 °/₀	II.	16,5 °/₀

Résultats théoriques :

SUBSTANCE	FORMULE	C °/₀	H °/₀	N °/₀
	—	—	—	—
Pyramidon	$C^{13}H^{17}ON^3$	67,5	7,4	18,2
Monoxypyramidon	$C^{13}H^{17}O^2N^3$	63,2	6,9	17
Dioxypyramidon	$C^{13}H^{17}O^3N^3$	59,3	6,5	16
Hydrate du monoxypyramidon.	$C^{13}H^{19}O^3N^3$	58,9	7,1	15,9

La composition trouvée pour le nouveau produit ne peut être que $C^{13}H^{17}O^3N^3$, celle d'un dioxypyramidon ou $C^{13}H^{19}O^3N^3$, celle d'un hydrate de monoxypyramidon. La seconde formule doit cependant être écartée ; l'analyse élémentaire donne normalement un poids d'eau un peu trop élevé et un poids de gaz carbonique toujours un peu déficitaire; en dépit d'analyses soignées la proportion d'hydrogène n'a pas dépassé 6,53 °/₀, alors que la seconde formule exige 7,1 et la première 6,5 °/₀; les proportions trouvées pour le carbone et l'azote sont acceptables pour la composition $C^{13}H^{17}O^3N^3$.

La composition du nouveau produit correspond donc à la formule brute $C^{13}H^{17}O^3N^3$ qui diffère de celle du pyramidon par deux atomes d'oxygène en plus.

Etude des produits secondaires de la préparation.

La possibilité de formation d'un dérivé monoxydé ou d'un dérivé trioxydé étant écartée, nous avons examiné la nature du ou des pro-

©BIU Santé

duits secondaires de la réaction de deux molécules de peroxyde d'hydrogène sur une molécule de pyramidon.

Nous nous sommes servis des parties incristallisables de nombreuses préparations de dioxypyramidon.

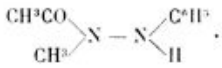
Quand on les distille sous un vide de 3 à 4 mm., une décomposition se manifeste vers 200°; il passe une quantité abondante de gaz et on condense un liquide visqueux brun ; une masse charbonneuse reste dans le ballon à distiller.

Le liquide condensé a été fractionné sous 14 mm. La majeure partie est passée vers 200°, mais la distillation a commencé vers 140° et s'est achevée vers 245°; le résidu visqueux a été également recueilli. Le résidu et le distillat ont cristallisé très lentement.

Nous avons traité après deux années de conservation, d'une part la fraction 180-200° renfermant des cristaux au sein d'une masse caséeuse, d'autre part le résidu alors entièrement cristallisé.

La fraction 180-200° a été dissoute dans l'alcool à 96° et nous avons fait une précipitation fractionnée au moyen de l'eau. Les liquides huileux successivement recueillis ont été recristallisés dans l'alcool à 70°. Les trois premières récoltes fondaient respectivement à 91°, 92°, 92°. Elles avaient la forme cristalline et la solubilité d'un produit obtenu dans l'hydrolyse ménagée du dioxypyramidon, qui, soigneusement purifié, fond à 93°. Ces récoltes mêlées avec le corps pur fusible à 93° n'ont pas abaissé sensiblement son point de fusion.

Il se forme donc à côté du dioxypyramidon un produit d'hydrolyse de celui-ci, que nous étudierons plus loin et qui est l'acétylméthylphénylhydrazide :



Quant au résidu n'ayant pas distillé sous pression réduite à 245° et formé de jolis cristaux imprégnés d'huile, il a été lavé à l'éther et recristallisé dans une petite quantité d'eau où il est peu soluble. La première venue fondait à 105°. Par mélange avec du dioxypyramidon, le point de fusion n'a pas changé, par mélange avec du pyramidon le point de fusion est tombé au-dessous de 95°. C'était donc du dioxypyramidon.

Dans les parties incristallisables formées dans la préparation du dioxypyramidon nous avons donc isolé un produit d'hydrolyse de celui-ci (1) et obtenu encore une notable proportion du produit principal.

1. Ce produit ne résulte pas de la décomposition du dioxypyramidon dans la distillation.

©BIU Santé

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES DU DIOXYPYRAMIDON

Cristallisation.

C'est un caractère constant du dioxypyramidon de ne pas cristalliser, en l'absence de germes, soit après fusion, soit après concentration d'une solution.

Les solutions aqueuses ensemencées de germes le laissent cristalliser lentement sous la forme de prismes tabulaires d'apparence orthorhombique, incolores, transparents qui, avec quelques précautions, peuvent atteindre des dimensions de 5 à 6 mm.

Constantes du dioxypyramidon. Stabilité.

Les cristaux fondent à 105°5 (voir note sur les points de fusion, p. 14), leur mélange avec du pyramidon fusible à 107° fond au-dessous de 95°. Certains échantillons jaunâtres que nous n'avons pas réussi à décolorer fondaient à 103°, mais ne constituaient pas un corps différent.

Le dioxypyramidon est très stable; il peut être distillé dans le vide sans décomposition et passe de 194° à 201° sous 2 mm.; la substance distillée sans résidu peut recristalliser à la longue avec sa forme primitive et un point de fusion à peine altéré, 104°.

Il ne s'altère pas à l'air, ni à la lumière, à la température ordinaire ou à 100°.

Le pyramidon est un peu moins stable; il ne distille qu'avec une légère décomposition (Eb : 183°-185°/2 mm. ou 189°-193°/5 mm.; le produit distillé, après recristallisation, ne fond plus qu'à 101° au lieu de 107°); il jaunit lentement à la lumière et assez rapidement à 100°.

Caractères organoleptiques.

La saveur du dioxypyramidon est légèrement amère comme celle du pyramidon; il est inodore.

Solubilité du dioxypyramidon dans l'eau[1] et dans les solutions salines.

Nous avons déterminé la solubilité du dioxypyramidon dans l'eau distillée à + 20° et à + 37° par la méthode des déterminations conver-

1. Déposé à la surface de l'eau un cristal de dioxypyramidon subit un mouvement de giration très vif, phénomène particulier au pyramidon et à un certain nombre de substances.

©BIU Santé

gentes que l'un de nous a exposée dans un mémoire sur la détermination de la solubilité du pyramidon dans l'eau (4). Elle consiste à déterminer à plusieurs reprises les concentrations d'une solution sursaturée et d'une solution qui se sature, maintenues toutes deux en présence d'un excès de cristaux, à la température choisie. L'écart entre les deux concentrations diminue avec le temps : les deux concentrations tendent vers une concentration limite qui indique la solubilité cherchée ; la saturation exacte peut n'être atteinte, même lorsqu'on agite soigneusement les solutions, qu'au bout d'un temps assez long, d'autant plus long que la température est plus basse.

A 20°, 100 gr. de solution saturée de dioxypyramidon renferment 7 gr. 14 de dioxypyramidon (par pesée du résidu séché à l'étuve à 100°).

A 37°, 100 gr. de solution saturée de dioxypyramidon contiennent 32 gr. 56 de dioxypyramidon.

Cette solubilité peut encore être exprimée de la façon suivante :

A 20°, 100 gr. d'eau dissolvent 7 gr. 69 de dioxypyramidon ; 1 gr. de dioxypyramidon se dissout dans 13 gr. d'eau distillée.

A 37°, 100 gr. d'eau dissolvent 48 gr. 2 de dioxypyramidon ; 1 gr. de dioxypyramidon se dissout dans 2 gr. 07 d'eau distillée.

La solubilité du dioxypyramidon croît donc très vite avec la température et, au delà de 37°, il est difficile de déterminer exactement par pesée la concentration d'une solution saturée à une température déterminée. Nous avons alors déterminé la température de saturation, de fusion finissante, d'un mélange d'eau et de dioxypyramidon de composition connue ; les déterminations sont longues et délicates ; des mélanges ont été préparés dans de petites ampoules de verre d'Iéna mince, abandonnés à une température fixe dans un grand bain d'eau et fréquemment agités ; la température cherchée est la plus basse température pour laquelle disparaissent les derniers cristaux ; la solution complète n'est en général obtenue qu'après un temps prolongé plusieurs heures et une forte agitation.

Nous avons ainsi trouvé la température de saturation pour divers mélanges :

DIOXYPYRAMIDON	EAU distillée	TEMPÉRATURE de saturation ou de fusion finissante
—	—	—
50	50	43°
75	25	52°
95	5	75°

Voici, réunies sur un même diagramme, les courbes de solubilité dans l'eau du dioxypyramidon, de l'antipyrine et du pyramidon.

La courbe de solubilité de l'antipyrine a été construite d'après les données de KREEMANN et JANETZKY (5) et celle du pyramidon a été empruntée au mémoire déjà cité.

©BIU Santé

La solubilité du dioxypyramidon se rapproche beaucoup de celle de l'antipyrine : le dioxypyramidon au-dessus de 20° est constamment plus soluble que le pyramidon : 6 fois plus à 37°. Celui-ci présente d'ailleurs une particularité que nous avons mise en évidence ; le diagramme de solubilité du pyramidon dans l'eau comporte deux courbes : l'une correspond à l'équilibre du pyramidon cristallisé avec sa solution

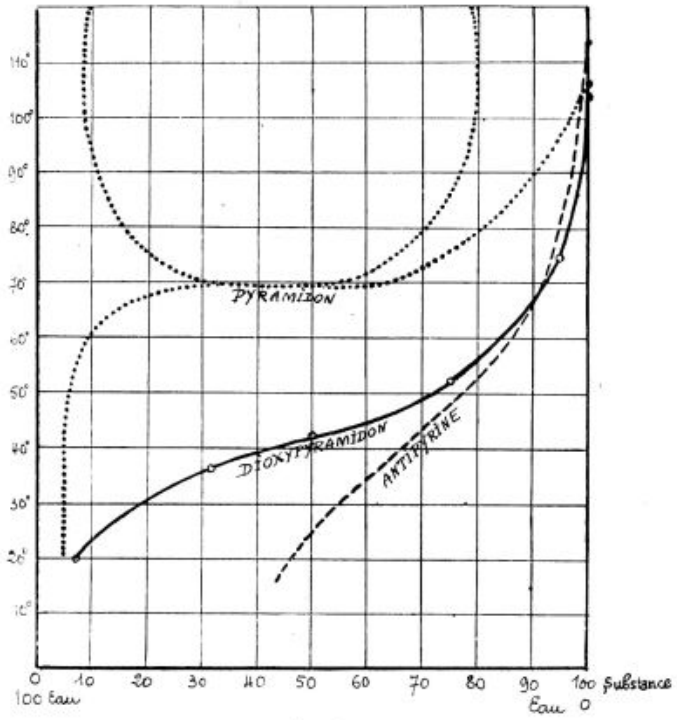


FIG. 1.

saturée, l'autre est une courbe fermée qui correspond à la solubilité réciproque du pyramidon liquide et de l'eau. Si l'on chauffe un mélange de pyramidon et d'eau renfermant plus de 9,38 et moins de 80 % de pyramidon, on obtient d'abord par chauffage une solution homogène et celle-ci par chauffage ultérieur se sépare en deux phases liquides : pyramidon liquide saturé d'eau et eau saturée de pyramidon liquide.

Avec l'antipyrine et le dioxypyramidon en solution aqueuse, cette démixtion n'apparaît pour aucune température. Dans toutes les séries homologues de corps liquides les premiers termes sont, en général, entièrement miscibles avec l'eau ; à partir d'un certain terme la miscibilité est limitée et il existe un domaine fermé de miscibilité réciproque

©BIU Santé

dont certaines parties échappent souvent à l'observation. Mais pour l'antipyrine, comme pour le dioxypyramidon, comme pour les premiers termes d'une série liquide entièrement miscibles avec l'eau, on peut faire apparaître une démixtion en ajoutant à l'eau certains électrolytes (hydroxyde, carbonate, sulfate ou chlorure de sodium par exemple).

L'addition de carbonate de sodium dans une solution de dioxypyramidon à la température ordinaire peut faire précipiter le dioxypyramidon en gouttelettes huileuses, comme le pyramidon est précipité de sa solution par chauffage au-dessus de 70°. Nous retrouvons là un phénomène très général qui est souvent décrit comme une particularité pour certaines bases et certains acides.

Dans la solubilité d'un médicament il faut considérer non seulement la concentration maximum des solutions qui pourront être employées à la température ordinaire, mais aussi la variation de cette solubilité avec la température, sous l'influence des corps étrangers, puisque c'est dans un milieu complexe, à une température notablement supérieure à la température ordinaire, que ce médicament circulera dans l'organisme. Nous avons pu constater que certains médicaments peu solubles, introduits par voie intraveineuse, étaient d'abord précipités en dehors de toute réaction chimique sous l'influence du chlorure de sodium du sérum sanguin et que leur action thérapeutique était, de ce fait, très retardée.

L'antipyrine, le pyramidon, le dioxypyramidon présentent une sensibilité très différente à l'action précipitante de quelques électrolytes.

10 cm³ solution à 1 : 19 à la température de 20° :

Trois solutions de ces trois corps, de même concentration, ont été additionnées de chlorure de sodium, de carbonate de sodium, d'hydroxyde de sodium, en solutions concentrées. Voici les résultats :

Précipitant	ANTIPYRINE	DIOXYPYRAMIDON	PYRAMIDON
ClNa (20 gr. en 100 cm³).	Ne précipite pas.	Ne précipite pas.	Précipité lent par un volume égal de réactif.
CO^3Na^2 20 gr. en 100 cm³).	Ne précipite pas.	Précip. par 7 cm³.	Préc. par 0 cm³ 9.
HONa 5.13 N	Préc. par 10 cm³ 6.	Préc. par 2 cm³ 05.	Préc. par 0 cm³ 5.

Ces différences sont dues d'abord au fait que la solution à 1 gr. de substance pour 20 gr. de solution est plus éloignée de la saturation à la température ordinaire avec l'antipyrine qu'avec le pyramidon, mais cet écart n'intervient pas seul, puisque à la température de l'expérience les solubilités du pyramidon et du dioxypyramidon sont très voisines.

©BIU Santé

Solubilité du dioxypyramidon dans divers solvants organiques.

Nous avons choisi des solvants de types variés et déterminé les solubilités à la température de 20° par la méthode des déterminations convergentes.

Nous mettons en regard de nos résultats les valeurs comparées des solubilités de l'antipyrine et du pyramidon dans les mêmes solvants, d'après divers auteurs.

	DIOXYPYRAMIDON 1 gr. de dioxypyramidon se dissout dans :	ANTIPYRINE 1 gr. d'antipyrine se dissout dans :	PYRAMIDON 1 gr. pyramidon se dissout dans :
	—	— (6)	— (6)
Alcool absolu. . .	A 20° 4 gr. 4	A 25° 1 gr. 05	A 25° 1 gr. 20
Éther anhydre . .	— 39 gr.	— 31 gr.	— 9 gr. 40
Chloroforme . . .	— 1 gr. 05	— 1 gr. 50	— 1 gr. 50
Acétone	— 1 gr. 1	»	»
Benzène	— 2 gr. 2	»	— 10 gr. 6
Acide acétique . .	— 0 gr. 66	»	»
Acétate d'éthyle. .	— 2 gr. 9	»	»

La solubilité du dioxypyramidon dans ces divers solvants organiques peut aussi être exprimée d'autre manière.

	POIDS EN GR. DE DIOXYPYRAMIDON DANS UNE SOLUTION SATURÉE :	
	dans 100 gr. de solvant.	dans 100 gr. de solution
	—	—
Alcool absolu	22,9	18,6
Ether	2,58	2,50
Chloroforme	94	48,5
Acétone	90	47,3
Benzène	45	31,0
Acide acétique	151	60,2
Acétate d'éthyle	35	26

Solubilisation du dioxypyramidon.

Nous avons vu que la solubilité dans l'eau du dioxypyramidon pouvait être diminuée par certains sels : carbonate de sodium par exemple.

Inversement elle peut être augmentée par d'autres sels, tels que le benzoate, le salicylate de sodium couramment employés en pharmacie pour augmenter la solubilité de certains médicaments organiques : l'un de nous a montré (7) que cet effet solubilisant n'était pas lié à la formation d'une combinaison chimique au sens ordinaire du mot, mais qu'il dépendait du poids et de la charge électrique de l'anion : un caproate solu-

©BIU Santé

bilise comme un benzoate et un diiodosalicylate beaucoup plus qu'un salicylate.

Pouvoir solubilisant du dioxypyramidon.

Le pyramidon peut être rendu plus soluble dans l'eau par la présence d'un sel solubilisant ; inversement l'antipyrine peut jouer un rôle solubilisant vis-à-vis d'autres médicaments (sels basiques de quinine, thiosinamine).

Le dioxypyramidon agit comme l'antipyrine, mais à un degré bien plus faible. Nous avons comparé leur effet sur la solubilité du pyramidon dans l'eau d'après la méthode décrite dans le mémoire cité (4).

Un mélange de 0 gr. 45 de pyramidon et 3 gr. 05 d'eau est enfermé dans une ampoule de verre d'Iéna, préalablement soumis à l'action de la vapeur d'eau pour réduire l'attaque ultérieure du verre par l'eau. L'ampoule, attachée au réservoir d'un thermomètre, est portée dans un grand bain d'eau dont la température s'élève lentement. Le mélange devient limpide, puis, la température croissant, une démixtion apparaît, un trouble net apparaît à une température bien déterminée : 87°.

Avec un mélange de 0 gr. 45 pyramidon, 0 gr. 05 antipyrine et 3 cm³ d'eau, le trouble apparaît à 93°5 ; l'antipyrine joue un rôle solubilisant qui est marqué par cette réduction du domaine de démixtion et cette élévation du point de trouble de 6°5.

En remplaçant l'antipyrine par une quantité égale de benzoate de sodium, l'effet solubilisant est marqué par une élévation de 11°.

La même quantité de chlorure de sodium remplaçant l'antipyrine produirait un effet insolubilisant marqué par un abaissement du point de trouble de 14°.

Le dioxypyramidon substitué en quantité égale à l'antipyrine produit une élévation de 1°25. L'effet solubilisant est réel, mais faible.

Nous nous sommes attachés à la détermination de cet effet solubilisant parce que des recherches que nous poursuivons nous ont montré que diverses propriétés biologiques et pharmacodynamiques sont en rapport avec cet effet solubilisant.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DU DIOXYPYRAMIDON

Nous avons d'abord examiné si le dioxypyramidon peut, comme le pyramidon et l'antipyrine, donner des combinaisons d'addition : sels, combinaisons moléculaires.

Nous avons ensuite cherché quelques propriétés permettant de caractériser analytiquement le dioxypyramidon : réactions de précipitation, réactions de coloration.

A la fin de ce chapitre nous examinerons quelques propriétés chimiques du dioxypyramidon qui intéressent la pratique pharmaceutique.

©BIU Santé

Le dioxypyramidon ne donne pas de sels définis.

Si l'antipyrine est une base très faible, le remplacement de son hydrogène mobile par un reste diméthylaminé lui confère des propriétés basiques nettes qui permettent le titrage alcalimétrique, en présence de l'hélianthine, de la diméthylaminoantipyrine ou pyramidon.

Les propriétés basiques du pyramidon sont disparues dans le dioxypyramidon, celui-ci est neutre à l'hélianthine.

L'antipyrine donne avec quelques acides seulement des sels fortement dissociés dans l'eau ; le pyramidon forme des sels qui peuvent être isolés bien cristallisés de solvants anhydres, mais que l'eau dissocie aussi très fortement.

Nous avons appliqué au dioxypyramidon la méthode de préparation du chlorhydrate de pyramidon décrite par P. Aubouy (8).

Le chlorhydrate de pyramidon se prépare en faisant réagir une molécule de gaz chlorhydrique pur et sec en solution éthérée sur une molécule de pyramidon dissous dans l'éther anhydre ; il se fait un abondant précipité blanc, qui, lavé à l'éther et séché, se montre formé d'une molécule de pyramidon et d'une molécule d'acide chlorhydrique.

Le dioxypyramidon étant peu soluble dans l'éther, nous avons mêlé une solution chloroformique concentrée de dioxypyramidon avec une solution équimoléculaire d'acide chlorhydrique sec dans l'éther anhydre ; le mélange n'a donné aucun précipité même après un fort refroidissement. La solution a été évaporée dans le vide à la température ordinaire ; après une forte concentration il est resté une masse cristalline ayant une odeur prononcée d'acide chlorhydrique ; cette masse broyée a été abandonnée sous une cloche au-dessus de bâtons de soude caustique, à la température du laboratoire ; elle a perdu progressivement son acide chlorhydrique et après quatre jours le titrage d'une prise d'essai par de la soude décinormale en présence d'hélianthine ne révélait plus qu'une quantité négligeable d'acide chlorhydrique fixé.

Le chlorhydrate d'antipyrine d'après P. Paulin (9) perd aussi presque complètement son acide chlorhydrique, mais en quelques jours à l'étuve à 120°.

Cependant l'acide chlorhydrique doit s'unir au dioxypyramidon, car, tandis que celui-ci est très peu soluble dans l'éther, il se dissout abondamment dans l'éther chargé d'acide chlorhydrique. Ainsi 20 gr. de dioxypyramidon se dissolvent dans 40 cm³ d'éther saturé d'acide chlorhydrique (33 gr. de ClH pour 100 cm³) alors qu'il faudrait environ 800 cm³ d'éther neutre pour les dissoudre.

Cette combinaison doit d'ailleurs être très lâche, même en solution ; le chlorhydrate de pyramidon fournit avec l'acide chloroplatinique un

©BIU Santé

précipité insoluble dans l'eau froide, l'alcool et l'éther, qui répond à la formule d'un chloroplatinate de pyramidon :

$$[PtCl^6]H^2\ (pyramidon)^5.$$

La solution chlorhydrique éthérée de dioxypyramidon ne donne pas de précipité.

Les tentatives faites pour isoler un sulfate, un salicylate définis ont de même complètement échoué, quels que soient le solvant et les proportions des corps réagissants.

Réactions de précipitation.

Nous avons déjà vu que certains électrolytes précipitent le pyramidon et le dioxypyramidon de leurs solutions aqueuses; il s'agit là de précipitations de nature physique de la substance dissoute qui se sépare non altérée.

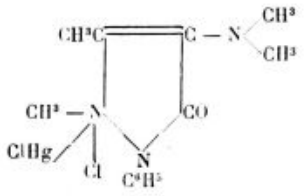
L'analyse utilise des réactifs précipitants qui séparent la substance dissoute soit à l'état de combinaison moléculaire (picrate), soit à l'état de sel complexe renfermant un métal ou un métalloïde lourd (chloromercurate, periodure).

Les réactifs des alcaloïdes : tanin, acide picrique, acide styphnique, acide phosphotungstique, iodomercurate de potassium, en milieu neutre (R. de MAYER), en milieu acétique (R. de TANRET), iodobismuthate de potassium (R. de DRAGENDORFF-YVON) qui précipitent l'antipyrine et le pyramidon de leurs solutions aqueuses diluées ne précipitent pas le dioxypyramidon de sa solution au 1/20.

Le réactif de BOUCHARDAT (periodure de potassium) qui donne un précipité rouge avec une solution très diluée d'antipyrine ne donne rien avec une solution au 1/20 de dioxypyramidon.

Quand on cherche à préparer un dérivé iodé analogue à l'iodo-antipyrine obtenue par M. BOUGAULT (10) on obtient avec le dioxypyramidon en solution très concentrée, par l'iode, l'iodure de potassium et l'acétate de sodium, un précipité huileux brun foncé incristallisable ressemblant à un periodure.

Le chlorure mercurique précipite le pyramidon en donnant une combinaison décrite par ASTRE et BÉCAMEL (11) que les auteurs formulent :



©BIU Santé

En présence de l'acide chlorhydrique le précipité contient en outre une molécule d'acide chlorhydrique : G. PÉGURIER (12).

Le dioxypyramidon ne précipite ni par le chlorure mercurique, ni par l'acide chloromercurique.

Réactions de coloration.

Le dioxypyramidon ne nous ayant pas donné de réaction de précipitation applicable à l'analyse, nous avons cherché une réaction colorée parmi celles qui ont été décrites pour l'antipyrine et le pyramidon.

Action de l'acide nitreux.

L'antipyrine, sous l'action du nitrite de sodium et de l'acide sulfurique, donne une coloration verte intense due à la formation de nitroso-antipyrine. Dans les mêmes conditions se forme avec le pyramidon une coloration violette, assez fugace, surtout s'il y a un excès d'acide nitreux ; si le pyramidon est mêlé d'antipyrine, la coloration verte due à celle-ci persiste quand la coloration violette du pyramidon s'est effacée. P. BOURCET (13) a montré qu'on pouvait caractériser ainsi 2 °/₀ d'antipyrine dans le pyramidon, et la Pharmacopée belge indique pour le pyramidon une méthode d'essai analogue.

Nous avons constaté que le dioxypyramidon dans cette réaction ne produit aucune coloration, même passagère ; la réaction permet-elle de déceler dans le dioxypyramidon la présence d'antipyrine ou de pyramidon susceptibles de l'adultérer parce qu'ils sont moins coûteux ou en raison d'une transformation incomplète du pyramidon?

Nous avons observé que les conditions opératoires des essais rapportés ci-dessus n'étaient pas les plus sensibles pour reconnaître le pyramidon ou l'antipyrine dans le dioxypyramidon et qu'on pouvait y déceler 1 °/₀₀ de pyramidon ou 5 °/₀₀ d'antipyrine.

2 cm³ d'une solution de dioxypyramidon à 1 : 10 sont additionnés de 0 cm³ 1 d'une solution de nitrite de sodium à 1 : 10 et d'une goutte d'acide sulfurique à 1 : 10, on n'observe pas de coloration.

0 cm³ 2 d'une solution de pyramidon à 1 : 100 étant ajouté au préalable aux 2 cm³ de la solution de dioxypyramidon, le nitrite et l'acide développent une coloration violette fugace ; celle-ci est plus intense si on substitue de l'acide sulfurique à 1 : 100 à l'acide à 1 : 10, mais elle diminue d'intensité si on diminue la quantité de nitrite.

La réaction est encore très nette avec 2 cm³ de solution de dioxypyramidon à 1 : 10, 0 cm³ 1 de solution de pyramidon à 1 : 500, 0 cm³ 1 de NO^2Na à 1 : 10 et 1 goutte (compte-gouttes normal) de SO^4H^2 à 1 : 100, ce qui permet de reconnaître 0,2 milligramme de pyramidon dans 200 milligrammes de dioxypyramidon, soit 1/1.000ᵉ. Il est facile d'avoir

©BIU Santé

un dioxypyramidon aussi nettement débarrassé du pyramidon qui a servi à le préparer.

La même réaction peut servir à la recherche de l'antipyrine, mais pour lui conserver une solubilité suffisante il ne faut pas diminuer pareillement la concentration de l'acide sulfurique et en pratique il ne faut pas employer de l'acide sulfurique au-dessous de 1 : 10.

2 cm³ d'une solution de dioxypyramidon à 1 : 10, 0 cm³ 1 d'une solution d'antipyrine à 1 : 100, 0 cm³ 1 d'une solution de nitrite de sodium à 1 : 10 et 1 goutte d'acide sulfurique à 1 : 10 donnent une légère coloration verte; 1 milligr. d'antipyrine est décelé dans 0 gr. 20 de dioxypyramidon.

L'acide sulfurique à 1 : 10 permet de reconnaître dans les conditions ci-dessus 1/500 de pyramidon dans le dioxypyramidon.

Action de l'acide nitrique.

2 cm³ d'une solution aqueuse à 1 : 100 d'antipyrine passent au vert en présence de deux gouttes d'acide nitrique fumant; après ébullition, l'addition d'une autre goutte d'acide donne une coloration rouge.

Dans les mêmes conditions le pyramidon donne la coloration bleu violacé fugace et le dioxypyramidon ne se colore pas.

Action de l'acide sulfurique.

1 goutte d'acide sulfurique colore des cristaux de pyramidon en brun-rouge et ne colore pas des cristaux d'antipyrine ou de dioxypyramidon.

Action des acides sulfurique et nitrique.

Une pincée de pyramidon jetée dans un mélange à parties égales d'acides nitrique et sulfurique concentrés produit une coloration orangée qui par addition d'eau passe au jaune citron.

L'antipyrine donne dans les mêmes conditions une coloration carmin que l'eau fait passer au rose violacé.

Le dioxypyramidon ne donne pas de coloration.

Action du chlorate de potassium.

Quelques centigrammes de pyramidon et une quantité égale de chlorate de potassium placés dans un verre de montre avec une goutte d'acide chlorhydrique concentré développent une coloration rouge sang avec une vive réaction.

L'antipyrine et le dioxypyramidon ne produisent pas cette coloration rouge.

Action du persulfate de potassium.

Le soluté aqueux de pyramidon à 1 : 20 avec une solution de persulfate de potassium prend une coloration bleu violacé, qui passe lentement au violet, au rouge violacé, au rose puis au jaune, d'autant plus vite que la quantité de persulfate en réaction est plus grande. Aucune coloration n'apparaît avec le dioxypyramidon.

©BIU Santé

Action du nitrate d'argent.

Le soluté aqueux de pyramidon à 1 : 20 étant additionné de quelques gouttes d'une solution de nitrate d'argent à 1 : 10 prend une coloration bleue intense passant au violet et au bout de peu de temps un précipité noir d'argent métallique se dépose.

L'antipyrine et le dioxypyramidon ne donnent ni coloration, ni précipité.

Action du chlorure d'or.

Le soluté aqueux de pyramidon à 1 : 20 réduit à froid une solution de chlorure d'or ; cette réduction n'a pas lieu, même à chaud, avec une solution de dioxypyramidon.

Action du chlorure ferrique.

Une solution à 1 : 20 de pyramidon additionnée de quelques gouttes de la solution officinale de chlorure ferrique diluée à 1 : 10 prend une coloration violette devenant ocreuse, ou passant au rose, par addition d'acide sulfurique.

Avec l'antipyrine on obtient une coloration rouge très intense passant au jaune clair par addition d'acide sulfurique.

Le dioxypyramidon traité de la même façon ne donne pas de coloration.

Action du sulfate de cuivre.

5 cm³ de sulfate de cuivre à 1 : 5 étant additionnés de 0 gr. 10 de pyramidon la couleur bleue primitive passe au vert, puis un précipité vert de sulfate basique apparaît, et si on chauffe quelque temps à l'ébullition il se fait à la longue un dégagement d'aldéhyde formique : PÉGURIER (12).

Avec l'antipyrine on observe ainsi le virage au vert, sans précipitation et sans dégagement de formol.

Le dioxypyramidon ne produit avec le sulfate de cuivre ni changement de coloration, ni précipité, ni dégagement de formol.

Toutes les réactions qui précèdent peuvent servir à différencier l'antipyrine du pyramidon et à les caractériser tous deux dans le dioxypyramidon qui n'a montré jusqu'alors que des réactions négatives.

Action de la liqueur cupro-potassique.

L'antipyrine et le pyramidon ne réduisent pas la liqueur de FEHLING. Le dioxypyramidon chauffé au bain-marie avec de la liqueur cupro-potassique ne la réduit pas immédiatement, mais une réduction est nette après quelques minutes ; elle se poursuit lentement, elle n'est pas terminée après une demi-heure de chauffage au bain-marie bouillant ; elle donne un dépôt d'oxydule rouge bien grenu, mais ce dépôt ne permet pas de détermination quantitative. Nous verrons plus loin que cette réduction est due à la libération de composés réducteurs dans l'action de l'alcali du réactif sur le dioxypyramidon.

©BIU Santé

Action du ferricyanure de potassium.

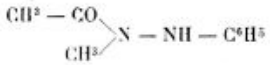
GAY et FORTUNÉ (14) ont indiqué que l'antipyrine chauffée à l'ébullition avec une solution de ferricyanure de potassium et quelques gouttes d'acide chlorhydrique développait une coloration vert foncé.

PÉGURIER (12) a retrouvé la même réaction avec le pyramidon.

Nous avons constaté qu'elle s'obtenait aussi avec le dioxypyramidon (10 cm³ solution de ferricyanure de potassium au 1/20 + quelques centigrammes de dioxypyramidon + 5 gouttes ClH concentré; chauffage deux minutes au bain-marie bouillant).

Voici la première réaction commune aux trois corps de la série : antipyrine, pyramidon, dioxypyramidon; les premières devaient porter sur le noyau pyrazolonique ou une fonction amine et le dioxypyramidon doit être dépourvu et de l'une et de l'autre.

Nous avons cherché à quelle partie de la molécule pouvait être rapportée la réaction de GAY et FORTUNÉ; c'est à la partie méthylphénylhydrazine, car l'acétylméthylphénylhydrazide



donne la même réaction.

La phénylhydrazine elle-même donne une réaction analogue au cours de laquelle il se fait une réduction du ferricyanure.

CARACTÉRISATION DU DIOXYPYRAMIDON.

La plupart des réactions analytiques de l'antipyrine et du pyramidon sont négatives pour le dioxypyramidon.

Les deux seules réactions positives sont d'une part la réduction lente de la liqueur cuproalcaline, d'autre part la réaction verte avec le ferricyanure de potassium et l'acide chlorhydrique, que le dioxypyramidon partage avec l'antipyrine, le pyramidon et probablement divers dérivés de la méthylphénylhydrazine.

Pour caractériser le dioxypyramidon nous disposons donc, à côté de ses propriétés physiques, de cette réaction du ferricyanure et à l'acide chlorhydrique, puis de la réduction de la liqueur cuproalcaline qui le différenciera tout de suite du pyramidon et de l'antipyrine.

Nous décrivons au chapitre suivant une réaction caractéristique du dioxypyramidon, applicable à une reconnaissance rapide : sous l'action de la lessive de soude, une solution concentrée de dioxypyramidon dégage des vapeurs bleuissant le papier de tournesol et laisse cristalliser par refroidissement de l'oxalate de sodium.

La recherche de l'antipyrine et du pyramidon se fera aisément dans le dioxypyramidon avec la réaction de l'acide nitreux.

©BIU Santé

Nous n'avons pas encore trouvé de procédé de dosage du dioxypyramidon.

Le dioxypyramidon ne présente pas les incompatibilités pharmaceutiques du pyramidon.

Le pyramidon présente de nombreuses incompatibilités et Pégurier qui les a étudiées (12) classe ses incompatibles en :

Oxydants (eau oxygénée, oxydase de la gomme, etc.) ;
Halogènes et leurs dérivés ;
Colorants organiques influencés par les bases ;
Tanins ;
Composés mercuriels ;
Composés argentiques ;
Sels d'alcaloïdes ;
Phénols.

Le dioxypyramidon est indifférent vis-à-vis de tous ces médicaments. Le fait qu'il n'a plus de propriétés basiques permet de l'associer sans inconvénient à l'acide acétylsalicylique, ce qui ne peut être fait avec le pyramidon qui décompose assez rapidement l'aspirine.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

(1) A. Pictet et M. Mattisson. *Ber.*, 1905, **38**, p. 2782.
(2) Max et Michel Polonowski. *C. R.*, 1925, **181**, p. 887.
(3) E. Bamberger et F. Tschirner. *Ber.*, 1899, **32**, p. 342.
(4) R. Charonnat. *Bull. Sc. Pharm.*, 1927, **34**, p. 545.
(5) R. Kreemann et E. Janetzky. *Monats. f. Ch.*, 1923, **44**, p. 49.
(6) *Pharmacopœia of the United States of America* (10e édit.), 1926.
(7) R. Charonnat et M. E. Pietre. *Congrès Soc. Savantes*. Pâques, 1929 (non publié).
(8) P. Aubouy. Etude sur quelques combinaisons du pyramidon avec les acides minéraux. *Thèse Pharmacie*, Montpellier, 1909.
(9) P. Paulin. Contribution à l'étude thermique de quelques systèmes de corps organiques. *Thèse Dipl. sup. Pharm.*, Paris, 1925.
(10) J. Bougault. *J. P. C.* (6), 1900, **11**, p. 100.
(11) C. Astre et G. Bécamel. *B. S. C.*, 1905, **33**, p. 1084.
(12) G. Pégurier. Etude chimique et pharmaceutique du pyramidon. *Thèse Pharm.* Montpellier, 1906.
(13) P. Bourcet. *Bull. Sc. Pharm.*, 1905, **11**, p. 218.
(14) F. Gay et H. Fortuné. *J. P. C.* (5), 1888, **17**, p. 594.

(A suivre.)

Raymond Charonnat,
Assistant à la Faculté de Pharmacie de Paris.

Raymond Delaby,
Professeur agrégé à la Faculté de Pharmacie de Paris.

©BIU Santé

Sur la fluorescence des alcaloïdes.

I. — INTRODUCTION.

La fluorescence a été longtemps confondue avec l'opalescence. Sans faire intervenir des théories, la différence entre les deux phénomènes peut s'expliquer simplement. Quand il y a fluorescence, les longueurs d'onde des radiations de la lumière émise sont, totalement ou en partie, différentes de celles que contient la lumière incidente. Dans le cas de l'opalescence, il n'y a jamais apparition de radiations nouvelles, mais seulement extinction d'une partie des radiations constitutives de la lumière incidente.

Dans l'observation de ces effets optiques, il y a des cas où les apparences peuvent prêter à confusion : par exemple, la coloration bleu pâle des solutions aqueuses étendues de lait (opalescentes) présente à première vue un aspect semblable à la teinte bleue de certaines solutions de sulfate de quinine (fluorescentes).

La phosphorescence est un autre phénomène optique qui donne des apparences semblables à celles de la fluorescence. Mais alors que l'émission de lumière par fluorescence cesse dès que l'on supprime la lumière excitatrice, l'émission de lumière par phosphorescence continue après suppression de l'excitation. De nombreux corps peuvent présenter les deux effets ; par exemple, la plupart des alcaloïdes fluorescents deviennent fortement phosphorescents à la température de l'air liquide.

Les phénomènes de fluorescence sont modifiés par de nombreux facteurs dont la connaissance a une importance pratique considérable. La nature de la constitution chimique influe sur la fluorescence, et s'il n'y a pas de liaisons directes très sûres entre elles il existe quelques relations entre les propriétés d'absorption et de fluorescence.

Les corps à absorption sélective sont seuls fluorescents.

Les spectres de fluorescence sont composés de bandes qui peuvent être isolées ou groupées.

Les spectres de fluorescence peuvent s'étaler dans le domaine des radiations visibles ou dans celui des radiations ultra-violettes.

A une même bande d'absorption peuvent correspondre plusieurs bandes de fluorescence, et à plusieurs bandes d'absorption peut correspondre une bande unique du spectre de fluorescence.

Dans le spectre d'absorption des corps fluorescents, il y a des bandes actives pour l'excitation, mais aussi des bandes inactives.

Le domaine d'étendue et le maximum d'intensité d'une bande de fluorescence se trouvent en général du côté des longueurs d'onde croissantes par rapport au domaine et au maximum de chaque bande d'absorption capable d'exciter (loi de STOKES généralisée).

Le maximum d'excitation concorde sensiblement avec le maximum d'absorption de la bande excitatrice.

©BIU Santé

La répartition de l'intensité lumineuse, visible ou invisible, dans le spectre de fluorescence, varie avec la longueur d'onde de la lumière excitatrice. Il faut toutefois tenir compte ici de la règle de STOKES.

On a souvent cherché à établir des relations directes entre la constitution chimique des corps et les fluorescences observées sur leurs solutions. Il faut reconnaître qu'elles sont beaucoup moins nombreuses et moins nettes que celles qui relient les absorptions et les constitutions chimiques.

Les résultats établis expérimentalement sur ce sujet peuvent être ainsi groupés:

La présence des radicaux (— OH), (— O.CH^3), (— CH^3), (= CH^2), (— NH^2), (— CN) augmente l'intensité de la fluorescence et déplace le spectre du côté des grandes longueurs d'onde (du côté du rouge). Ces radicaux sont appelés groupes auxoflores et bathoflores.

Les radicaux (— CO) et (CO.OH) affaiblissent la fluorescence et la déplacent encore du côté des grandes longueurs d'onde. On les appelle groupes diminoflores et bathoflores.

Les radicaux (— CO) et (— OH), lorsqu'ils interviennent ensemble dans une molécule, agissent souvent en sens contraire, l'un modifiant les propriétés de l'autre.

Les radicaux alcooliques, et surtout les termes inférieurs de la série comme (— CH^3), ont une influence faible sur la fluorescence. Cependant, ils agissent sur les dérivés monosubstitués du benzène comme faiblement bathoflores, mais en affaiblissant quelque peu la fluorescence. Les radicaux à nombre d'atomes de carbone plus élevé (au-dessus du terme — C^3H^7) semblent agir comme fortement bathoflores.

L'action des radicaux non saturés est en général faible quand ils sont placés dans les chaînes latérales de la molécule.

Les halogènes F, Cl, Br et I diminuent l'intensité de la fluorescence sans la déplacer dans le spectre.

Je ne peux m'étendre ici sur les multiples applications de la fluorescence dans tous les domaines qui touchent aux sciences pharmacologiques, et je passerai seulement en revue les recherches faites à ce sujet sur les alcaloïdes.

De nombreuses réactions d'identification de ces corps basées sur l'apparition d'une fluorescence sont employées couramment dans les laboratoires, car elles ne nécessitent aucun appareillage spécial pour les observer. Il suffit de placer le tube de verre contenant la solution dans un faisceau intense de lumière blanche. L'emploi de l'arc à mercure et d'un tube de quartz augmente la sensibilité des réactions, dont voici quelques exemples choisis parmi les plus nets.

Si l'on fait un mélange de poudre de *cola* et de magnésie, qu'on humecte d'alcool à 60°, puis qu'on épuise la pâte pendant douze heures avec de l'alcool dilué, la liqueur, filtrée après expression du résidu, présente une fluorescence bleu vert.

©BIU Santé

La *physostigmine* a une réaction de fluorescence encore plus caractéristique. Si on évapore à sec la solution d'un sel de physostigmine dans l'ammoniaque, on obtient un résidu rouge dont la coloration vire au bleu. Ce résidu se dissout dans l'alcool en donnant une solution bleue qui, additionnée d'acide acétique, présente une fluorescence rouge vif intense.

Des fluorescences bleues très nettes peuvent être observées, sans être provoquées par des réactions chimiques, sur les solutions d'*hydrastinine*, les extraits aqueux de baies, semences, feuilles ou racines d'*Atropa Belladona* et autres Solanacées (fluorescence due à l'α-méthylesculine), les extraits de marron d'Inde (esculine), l'extrait alcoolique d'ergot de seigle (ergotinine, ergotoxine), etc.

Rappelons enfin les fluorescences très intenses que présentent les solutions sulfuriques des principaux alcaloïdes des quinquinas.

Les premiers travaux d'ensemble importants sur la fluorescence propre des alcaloïdes ont été publiés par Golonsko (7) (1) et Heller (6). Le premier auteur a groupé les résultats épars dans diverses publications. Voici quelques extraits de son tableau où la qualification des couleurs de fluorescence est reproduite dans les termes mêmes du mémoire, la traduction ne respectant pas fidèlement les nuances.

ALCALOÏDES	COULEURS DE FLUORESCENCE		INTENSITÉ
Caféine.	Weissblau.	Bleu blanc.	Forte.
Théobromine.	Hellblau.	Bleu clair.	*Id.*
Atropine.	Blaülichweiss.	Blanc bleuâtre.	Moyenne.
Quinine.	Weissblaülich.	Blanc bleuâtre.	*Id.*
Brucine.	Graublau.	Gris bleu.	*Id.*
Strychnine.	Graublau.	Gris bleu.	*Id.*
Narcotine.	Graugrün.	Gris vert.	*Id.*
Hyoscyamine.	Grünstichigweiss.	Blanc tacheté de gris.	*Id.*
Codéine.	Grau.	Gris.	Faible.
Papavérine.	Blaülichviolett.	Violet bleuâtre.	*Id.*
Morphine.	Helleblaülich.	Bleuâtre clair.	*Id.*
Berbérine.	Hellgelb.	Jaune clair.	Forte.

On peut se rendre compte, par ces quelques exemples, que la qualification directe de la teinte de la lumière de fluorescence donne une part considérable à l'appréciation personnelle de l'observateur. Comment est-il possible de différencier à l'œil, de façon certaine et en termes précis, de faibles lumières « blanc bleuâtre », « bleu blanchâtre », « bleu très pâle », « blanc bleuté », « gris bleuté », etc. ? De telles identifications ne semblent guère possible que lorsqu'il s'agit de teintes pures très différentes, bleue et verte, par exemple, et c'est malheureusement le cas le moins fréquent.

Dans un travail important sur l'application des diverses méthodes

1. Les références bibliographiques sont réunies à la fin de l'article.

©BIU Santé

optiques à l'analyse, Fischer (9) a donné le résultat de ses observations sur la fluorescence des solutions d'alcaloïdes du groupe de la quinoléine, de leurs produits de synthèse et de leurs produits d'oxydation. Il a utilisé, pour exciter la fluorescence, les radiations totales émises par une étincelle condensée éclatant entre électrodes fer-cadmium ou fer-cuivre. L'intérêt de ces essais vient de ce que l'auteur a observé, sur un grand nombre de solutions d'alcaloïdes, que l'intensité maximum de la fluorescence se produit pour une concentration voisine de $N.10^{-4}$ à $N.10^{-5}$.

Ces résultats, bien qu'encore sommaires quant à la définition des couleurs de fluorescence, peuvent déjà permettre une détermination approximative des quantités d'alcaloïdes dissous, mais seulement dans des limites de concentrations assez étroites. Pour faire de tels dosages, il suffit de diluer la solution à étudier jusqu'à éteindre la fluorescence, ou, au contraire, d'y ajouter une solution de concentration connue jusqu'à rendre la fluorescence maximum. Il serait même bon de faire les deux essais simultanément, comme contrôle de l'un par l'autre. Il est évident qu'il faut que la température des solutions et l'éclat de la source lumineuse restent très constants pendant les comparaisons. La direction suivant laquelle on observe la lumière de fluorescence doit également être bien définie, car on sait que l'intensité de la fluorescence d'une solution est maximum quand on l'observe dans une direction très voisine de celle du faisceau excitateur.

Les radiations ultra-violettes filtrées de la lampe à mercure en quartz ont été utilisées par P. W. Danckwortt et E. Pfau (12) pour des essais d'analyse de produits pharmaceutiques. Ces auteurs ont opéré d'abord sur des alcaloïdes cristallisés ou leurs sels, placés sous l'arc à mercure dans des coupelles de porcelaine blanche, qui n'ont pas de fluorescence propre.

Ils ont constaté que la brucine, la daturine, la cocaïne et ses sels ne sont pas fluorescents ; la strychnine émet une lumière bleu pâle, extrêmement faible. La plupart des autres alcaloïdes sont fluorescents de façon plus ou moins intense. Le tableau des couleurs de fluorescence donné par Danckwortt et Pfau est intéressant parce que la comparaison de ces teintes avec celles signalées précédemment pour les alcaloïdes de

ALCALOÏDES	COULEURS DE FLUORESCENCE		INTENSITÉ
Berbérine.	Gelb.	Jaune.	Intense.
Cinchonine.	Hellbläulich.	Bleuâtre clair.	*Id.*
Codéine.	Hellgelb.	Jaune clair.	Faible.
Morphine	Hellblau.	Bleu clair.	Forte.
Narcotine.	Hellgrünlich.	Verdâtre clair.	»
Papavérine.	Hellgelblich.	Jaunâtre clair.	Faible.
Thébaïne.	Rötlich gelb.	Jaune rougeâtre.	»
Quinine — HCl.	Hellblau.	Bleu clair.	Forte.

©BIU Santé

même nom montre combien on ne peut guère avoir confiance, pour une analyse précise, dans la méthode très simple d'observation visuelle.

Danckwortt et Pfau ont remarqué, en observant des solutions contenues dans de petits tubes en quartz, que si un sel d'alcaloïde est fluorescent en solution neutre, l'addition d'acide rend la fluorescence plus intense, alors que l'addition d'alcali la fait disparaître. Cette règle est sujette à des restrictions : on sait que les solutions sulfuriques de sels de quinine, très fortement fluorescentes, ne le sont plus si on les additionne d'acide chlorhydrique.

Toutes les observations précédentes ont malheureusement été faites sur des produits de collection n'ayant subi aucune purification préalable ou dont les auteurs ne parlent pas.

Danckwortt et Pfau ont essayé de retrouver les colorations de fluorescence caractéristiques des alcaloïdes dans les extraits et les teintures. Ils ont opéré sur des solutions acides et des solutions alcalines en plaçant sous l'arc à mercure des bandes de papier imbibées de solution. Les déterminations sont bien vagues et leur emploi nécessiterait beaucoup de restrictions.

Le rapide exposé des anciennes recherches montre que si les méthodes de production de la fluorescence se sont peu à peu perfectionnées, les procédés d'observation sont restés assez précaires et les renseignements qu'ils fournissent n'ont, pour l'analyse, qu'une valeur limitée.

Dans les travaux que je vais résumer maintenant, de sérieux progrès ont été réalisés en ce qui concerne l'observation des spectres de fluorescence.

Au cours de premiers essais de perfectionnement des méthodes, Bayle et Fabre (9) ont étudié au spectrophotomètre les fluorescences visibles des alcaloïdes du groupe de l'isoquinoléine et de la tétrahydro-isoquinoléine. Ils placent devant le spectrophotomètre la poudre du corps comprimée en pastilles et irradiée par la lumière d'un arc au mercure filtrée à travers un écran au nickel (3650 U. A.). La comparaison des intensités de la fluorescence des divers corps étudiés se fait en plaçant les pastilles les unes à côté des autres, et en les irradiant toutes ensemble de la même manière.

Les teintes de fluorescence, observées ici sur des corps purs, sont différentes de celles qu'avaient observées Danckwortt et Pfau sur des produits de collection non purifiés.

Par exemple, alors que ces auteurs avaient indiqué, pour la papavérine, une fluorescence jaunâtre clair et, pour la narcotine, verdâtre clair, la méthode d'observation au spectrophotomètre donne « bleu lavé de blanc » et « violet obscur ».

Bayle et Fabre ont cherché à caractériser les corps organiques par leurs spectres de fluorescence visible, étalonnés en longueur d'onde. Le problème était difficile à résoudre, à cause de la faible intensité des

©BIU Santé

lumières émises dans la plupart des cas. Les auteurs ont d'abord réussi à déterminer la longueur d'onde de la radiation la plus intense des spectres de fluorescence visible. Leur étude a porté d'abord sur l'acide salicylique et ses sels, puis, dans une autre série d'essais, sur la cocaïne et ses succédanés. Seule, la novocaïne a donné des résultats. L'intensité de comparaison choisie est celle de la fluorescence très intense du salicylate de soude que l'on cote 20.

CORPS	λ	INTENSITÉ
Novocaïne	4.670	18
Cocaïne	»	Rien.
Stovaïne	»	Rien.

La recherche de la novocaïne dans un mélange des trois poudres se fait très facilement en lumière du mercure filtrée : les particules de novocaïne émettent une lumière violette intense; les autres restent obscures.

Depuis longtemps, il avait paru intéressant de chercher à construire des courbes de fluorescence traduisant la variation de l'intensité lumineuse dans les spectres étudiés. Diverses méthodes ont été proposées; je me bornerai à rappeler ici une des plus récentes, surtout à cause des applications qui en ont été faites dans le domaine des sciences pharmacologiques.

H. George et Bayle (8) définissent la fluorescence visible au moyen d'une courbe de répartition de l'intensité lumineuse dans le spectre, la lumière du soleil étant prise comme type de lumière blanche et les intensités rapportées à la sensation qu'elles produisent sur l'œil humain.

Le spectre de fluorescence observé au spectrophotomètre est comparé au spectre d'une source lumineuse blanche, étalonnée par rapport au soleil. On construit une courbe donnant, pour chaque longueur d'onde, le rapport de l'intensité de la lumière de fluorescence à celle de la lumière blanche étalonnée. On convient d'affecter de l'intensité 1 toutes les radiations qui composent la lumière blanche; la courbe construite ainsi donne alors les intensités de la fluorescence pour chaque radiation du spectre. On utilise, d'autre part, la courbe de visibilité de l'œil humain, en fonction des longueurs d'onde, construite par Coblentz et Emerson, et qui traduit physiologiquement les conventions faites précédemment sur la lumière blanche.

Si donc on multiplie les ordonnées de la première courbe par les ordonnées correspondantes de la deuxième, on obtient une courbe résultante donnant les valeurs relatives de toutes les radiations qui composent la lumière de fluorescence. L'aire de la courbe est proportionnelle à l'intensité lumineuse totale émise par le corps fluorescent. Le cas qui vient d'être considéré est celui du spectre de fluorescence normal.

©BIU Santé

Ce procédé d'étude quantitative de la fluorescence a été appliqué avec succès par BAYLE et FABRE à la purification de l'hydrastine. Leur travail est le premier exemple de purification d'un alcaloïde effectuée en utilisant la fluorescence, et peut être donné comme type de l'emploi d'une nouvelle méthode physique d'étude de la cristallisation.

L'hydrastine présente, sous l'action de la radiation 3.650 U. A. du mercure, une fluorescence très intense, de teinte verdâtre. Divers échantillons commerciaux d'hydrastine offrent, dans les mêmes conditions d'éclairage, des fluorescences d'intensité et de couleur différentes. En construisant, pour différents échantillons, les courbes de fluorescence définies précédemment, avant et après cristallisation dans le benzène, les auteurs ont constaté, après chaque nouvelle cristallisation, un déplacement du maximum d'intensité du côté du violet, en même temps qu'un accroissement notable de cette intensité. Après un certain nombre de cristallisations, les courbes d'intensité spectrale tendent à se superposer ; c'est que l'hydrastine est alors amenée à un très grand état de pureté. La détermination des points de fusion ne permettrait pas d'apprécier de telles différences entre divers échantillons d'alcaloïdes.

II. — DISPOSITIF EXPÉRIMENTAL

En vue d'une caractérisation précise des produits pharmaceutiques ou biologiques par les spectres de fluorescence, il m'a paru intéressant d'appliquer à leur étude les procédés d'enregistrement microphotométrique, très en faveur actuellement dans les laboratoires de recherches.

Ces procédés fournissent deux séries de documents établis mécaniquement, sans aucune interprétation de la part de l'observateur : d'une part, les photographies des spectres et, d'autre part, des courbes correspondant à chacun d'eux. Les abscisses de ces courbes s'expriment en longueurs d'onde ; les ordonnées traduisent une loi de noircissement de la plaque photographique. Il n'importe pas ici de connaître cette loi en fonction de la répartition de l'énergie lumineuse dans le spectre. La comparaison qualitative des spectres de différents corps reste toujours possible si l'on a soin de préparer les clichés sur les mêmes plaques, dans les mêmes conditions d'éclairement, de pose, de développement, et de se rapporter au spectre d'un corps-étalon photographié en même temps que celui du corps soumis à l'essai.

Dans les recherches résumées précédemment, l'excitation de la fluorescence avait toujours été produite soit par la totalité des radiations émises par une source riche en radiations ultra-violettes, soit par la radiation 3.650 U. A. du mercure, filtrée par un verre à l'oxyde de nickel.

Il m'a semblé utile d'étudier la fluorescence en la provoquant par les radiations de courtes longueurs d'onde du mercure, isolées au moyen d'un monochromateur.

©BIU Santé

La technique de mes expériences est la suivante. On envoie sur la substance à étudier un faisceau intense monochromatique et on photographie le spectre de fluorescence ainsi excité. On construit ensuite les courbes correspondantes au moyen du microphotomètre enregistreur (19) et on repère en longueurs d'onde le début, la fin et la position du maximum d'intensité dans le spectre de fluorescence ou dans chaque bande, s'il y en a. Les courbes donnent en même temps l'allure de la variation qualitative de l'énergie lumineuse dans le spectre de fluorescence, comparée à celle du spectre d'un autre corps pris pour étalon.

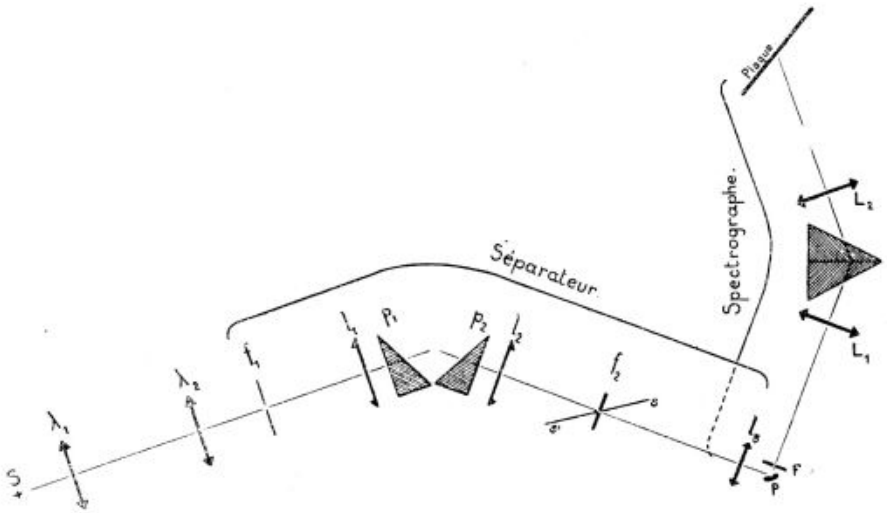


FIG. 1.

Le dispositif expérimental dont je me suis servi pour exciter les spectres de fluorescence et les photographier comprend :

a) Une source intense de radiations ultra-violettes (arc COTTON à très grand éclat) (18);

b) Deux lentilles de quartz;

c) Un séparateur de radiations d'ATHANASIU à optique de quartz (17);

d) Un support spécial pour les produits à étudier (poudres ou liquides);

e) Un spectrographe à optique de quartz.

La figure 1 représente le schéma du montage de ces appareils.

La condition importante qu'il est indispensable de réaliser dans le montage optique est l'obtention d'une plage monochromatique longue et étroite, d'éclat parfaitement uniforme, afin que la substance soumise à l'excitation dans cette plage reçoive par unité de surface les mêmes quantités d'énergie lumineuse sur toute sa longueur. Les lumières émises par fluorescence par les diverses parties de la plage irradiée sont, dans ces conditions, sensiblement comparables.

©BIU Santé

Il faut donc éclairer de façon très uniforme et très intense la fente f_1 du séparateur. On y arrive au moyen des deux lentilles de quartz λ_1 et λ_2 : avec la lentille λ_1 on forme l'image de la source S sur la lentille λ_2, puis on déplace l'ensemble de façon à former autour de la fente f_1 l'image circulaire de la lentille λ_4.

Le séparateur de radiations se compose d'un collimateur fixe f_1, l_1; de deux prismes de 30° en quartz droit et gauche (P_1 P_2); d'une lentille l_2 qui étale le spectre en ss'. Un collimateur F_2 l_3 peut être déplacé le long de ce spectre et sur la direction des rayons; il donne en P l'image monochromatique de la fente f. C'est en ce point qu'on place le support des poudres ou la cuve à faces de quartz. Le collimateur du spectrographe est orienté perpendiculairement à l'axe du collimateur (l_2 l_3).

Les poudres à étudier sont comprimées dans de petites alvéoles hémisphériques (2 mm. de diamètre) creusées en ligne droite dans une lame de laiton noirci. Si les poudres sont bien comprimées, on peut placer la lame verticalement; elles ne tombent pas. Un support spécial maintient la lame parallèlement à la fente du spectrographe, très près de celle-ci. Avec les deux supports employés, je pouvais photographier trois spectres de corps différents, larges de 3 mm. ou cinq spectres larges de 2 mm. Des spectres de 0 mm. 5 de largeur conviennent encore très bien pour l'enregistrement au microphotomètre; on les obtient avec des traces de poudre ou de très petits cristaux.

Pour l'étude spectrographique de la fluorescence des liquides purs ou des solutions, on a employé souvent des cuves qui ne permettent pas la photographie simultanée des spectres de deux liquides différents; cette condition est indispensable à réaliser si l'on veut comparer l'échantillon d'un produit à un produit étalon.

Au cours de recherches sur les huiles et sur quelques solutions d'alcaloïdes, j'ai employé une cuve à double fond, à parois formées par des lamelles de quartz. La monture de la cuve est en laiton noirci mat; les lames de quartz sont collées à la gomme arabique ou à la gélatine bichromatée dans le cas où l'on étudie des solutions alcooliques; au baume du Canada ou à la picéine, dans le cas des solutions aqueuses.

La figure 2 représente un support de poudres et une cuve à double fond.

Les spectres ont été photographiés au moyen d'un grand spectographe à optique de quartz qui avait l'avantage de donner une grande dispersion, mais n'était pas très lumineux.

Pour les applications pratiques de la spectrographie de fluorescence dans les laboratoires d'analyse, il serait avantageux d'opérer avec un spectrographe très lumineux (lentilles de court foyer et de grande ouverture) parce que les temps de pose seraient alors fortement réduits. On pourrait les diminuer encore en poussant le régime du brûleur à mercure.

©BIU Santé

En employant des plaques photographiques d'extrême sensibilité, la pose d'un cliché, pour les plus faibles fluorescences à étudier, ne dépasserait pas deux heures.

Tous les résultats indiqués plus loin ont été obtenus avec des plaques orthochromatiques Jougla V. R. Il est évident que dans une étude comparative des fluorescences de divers produits il faut utiliser la même espèce de plaques et les développer dans les mêmes conditions. L'avantage de photographier à la fois les spectres de plusieurs produits apparaît nettement : on peut comparer immédiatement tous les spectres à un spectre type.

Sur les clichés la raie d'excitation est fortement marquée à côté des spectres de fluorescence, qui sont continus ou, plus rarement, formés de larges bandes. Pour des temps de pose de cinq à six heures, les autres raies de l'arc à mercure, diffusées par les différentes pièces noircies et mates de la monture du séparateur, n'apparaissent pas ; mais quand les temps de pose atteignent une dizaine d'heures, ces raies diffusées impressionnent la plaque ; elles sont très commodes pour le repérage ultérieur des spectres en longueurs d'onde, et il n'est pas nécessaire de les faire disparaître complètement.

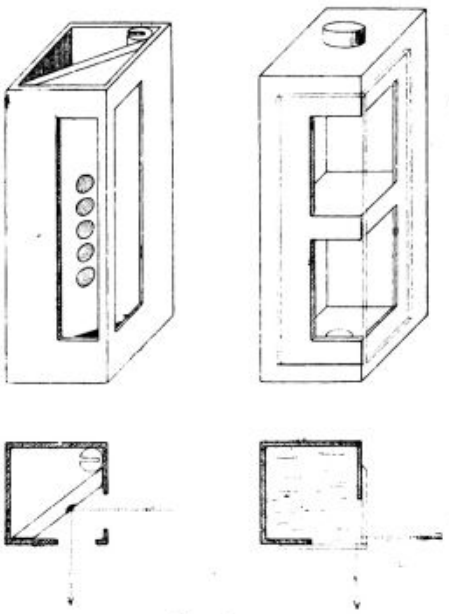


Fig. 2.

Le séparateur et le spectrographe sont entièrement enveloppés dans des voiles noirs opaques ; les extrémités voisines des collimateurs (f_1 l_2) et (F, L_1) se trouvent enfermées dans une boîte hermétiquement close, tapissée intérieurement de papier velours noir. Les échantillons à étudier se trouvent ainsi à l'abri des poussières et des lumières parasites. D'autre part, les conditions de température et d'humidité sont bien définies dans cette enceinte ; il est d'ailleurs possible de modifier l'état hygrométrique en plaçant dans la boîte un produit desséchant ou une cuve d'eau.

Le changement de radiation excitatrice se fait très facilement par simple déplacement du collimateur (F_2, L_2) sur son chariot, réglage des fentes du séparateur et glissement du spectrographe qui est fixé sur un

©BIU Santé

lourd plateau de marbre posé sur des galets et qui peut être immobilisé par une pince dans la position voulue pour la photographie.

Les clichés sont développpés dans le révélateur à contrastes de BALDET :

Métol	1 gr. 5
Hydroquinone	12 gr.
Sulfite de soude anhydre	50 gr.
Carbonate de potasse anhydre	50 gr.
Bromure de potassium	1 gr.
Eau distillée	1.000 cm³

Pour chaque cliché, on emploie le révélateur toujours neuf, en même volume, pendant le même temps et à la même température.

Le repérage de la position des bandes dans les spectres se fait au moyen d'un quadrillage étalonné en longueurs d'onde, et en tenant compte du rapport d'agrandissement dû à l'enregistrement microphotométrique. Dans les tableaux de résultats qui sont donnés plus loin les longueurs d'onde définissant les spectres de fluorescence sont exprimées en unités-Angström (1 angström $= 10^{-10}$ mètre).

III. — RÉSULTATS DES EXPÉRIENCES

Les alcaloïdes suivants ont été étudiés :

I. — ALCALOÏDES DES SOLANACÉES : *atropine*, *hyoscyamine*, *scopolamine*.

II. — COCAÏNE ET SES SUCCÉDANÉS : *cocaïne*, *novocaïne*, *stovaïne*.

III. — ALCALOÏDES DES QUINQUINAS : *cinchonine*, *cinchonidine*, *quinine*, *quinidine*.

IV. — ALCALOÏDES DE L'OPIUM : *morphine*, *codéine*.

V. — ALCALOÏDES DES RENONCULACÉES : *hydrastine*, *hydrastinine*.

VI. — ALCALOÏDES DU GROUPE PURINE : *théophylline*, *théobromine*, *caféine*.

VII. — ALCALOÏDES DES LOGANIACÉES : *strychnine*, *brucine*.

VIIl. — ALCALOÏDES DIVERS : *ésérine*.

Les propriétés de fluorescence de chacun de ces alcaloïdes ont été étudiées sur plusieurs échantillons d'origines différentes.

Dans l'exposé des résultats sont reproduits les schémas des courbes enregistrées par le microphotomètre. Les courbes choisies comme types, pour chaque corps et chaque radiation excitatrice, ont été calquées pour supprimer les irrégularités dues aux imperfections de la gélatine des clichés : poussières, rayures, trous, etc.... puis groupées pour un même corps en faisceaux qui ont été réduits par photographie. Les courbes ont donc subi le même changement d'échelle dans chaque sens.

On trouvera figure 8 une réduction photographique de courbe telle

©BIU Santé

qu'elle est donnée directement par le microphotomètre. Cette reproduction n'a subi aucune retouche.

Je rappelle que sur les courbes de fluorescence les points de grandes ordonnées correspondent à des minima d'intensité de la lumière de fluorescence (transparences du cliché), tandis que les points de petites ordonnées correspondent à de grandes intensités (opacités du cliché) ; les points d'ordonnées nulles correspondent aux intensités maxima.

Une autre série de figures, tirée en simili-gravure, comprend les reproductions de clichés de fluorescence qui ont été légèrement agrandis par photographie. Aucune de ces reproductions n'a subi de retouches. Ces reproductions sont des positifs, c'est-à-dire qu'aux plages blanches correspondent des maxima d'intensité de lumière, alors que sur les clichés originaux : c'est le contraire qui a lieu.

I. — Alcaloïdes des Solanacées.

Les spectres de fluorescence des alcaloïdes des Solanacées sont, comme leurs spectres d'absorption, nettement caractérisés par des bandes.

Les cristaux porphyrisés d'atropine et d'hyoscyamine, éclairés par la radiation 3.650 U. A. du mercure, donnent un spectre de fluorescence bien marqué, s'étendant de 4.750 à 3.560 U. A., avec affaiblissement de l'intensité à partir de 4.350 U. A. environ.

Les spectres de fluorescence les plus caractéristiques que donnent ces alcaloïdes ont été photographiés pour les excitations par les raies 2.652, 2.536 et 2.400 U. A. Ces spectres sont fort intéressants, car ils sont étalés uniquement dans la région des radiations ultra-violettes ; ils sont les mêmes pour les deux alcaloïdes.

Voici les résultats des mesures :

I. Excitation : 2.652 U. A.

Début du spectre	3.395
Maximum d'intensité	2.905
Minimum d'intensité	2.870
Maximum	2.820
Minimum	2.785
Maximum	2.750
Fin du spectre	2.685

II. Excitation : 2.536 U. A.

Début du spectre	3.400
Maximum	2.910
Minimum	2.870
Maximum	2.825
Minimum	2.780
Maximum	2.765
Fin du spectre	2.670

©BIU Santé

III. Excitation : 2.400 U. A.

Début du spectre	3.150
Maximum très faible	2.970
Maximum	2.900
Minimum	2.870
Maximum	2.825
Inflexion	2.785
Fin du spectre	2.720

Les spectres de fluorescence du bromhydrate de scopolamine sont caractérisés comme suit :

I. Excitation : 2.652 U. A.

Début du spectre	3.385
Maximum d'intensité	2.895
Minimum	2.870
Maximum	2.825
Minimum	2.755
Maximum	2.700

II. Excitation : 2.536 U. A.

Début du spectre	3.140
Maximum d'intensité	2.895
Minimum	2.865
Maximum	2.820
Inflexion	2.755
Fin du spectre	2.690

On voit qu'il y a analogie presque complète entre la partie ultra-violette extrême de ces spectres et ceux de l'hyoscyamine. Seule, la bande de plus grande longueur d'onde de l'hyoscyamine semble déplacée ici d'une dizaine d'angströms du côté des courtes longueurs d'onde.

La figure 3 représente les courbes de fluorescence de l'atropine qui sont les mêmes pour l'hyoscyamine.

II. — Cocaïne et succédanés.

L'étude de la fluorescence de la cocaïne a été faite sur trois échantillons dont les pouvoirs rotatoires ont été déterminés sur une solution ayant la composition suivante à la température de 18°.

Base	1 gr.
HCl.N	8 cm³ 1.
Eau	q. s. pour 50 cm³.

©BIU Santé

Pour la raie jaune (5780) et la raie verte (5460) du mercure ces pouvoirs rotatoires sont :

Cocaïne A.	$\left\{\begin{array}{l}-83°5\\-95°4\end{array}\right.$
Cocaïne B.	$\left\{\begin{array}{l}-83°9\\-95°8\end{array}\right.$
Cocaïne C.	$\left\{\begin{array}{l}-83°7\\-95°5\end{array}\right.$

J'ai étudié la fluorescence de ces cocaïnes uniquement pour l'exci-

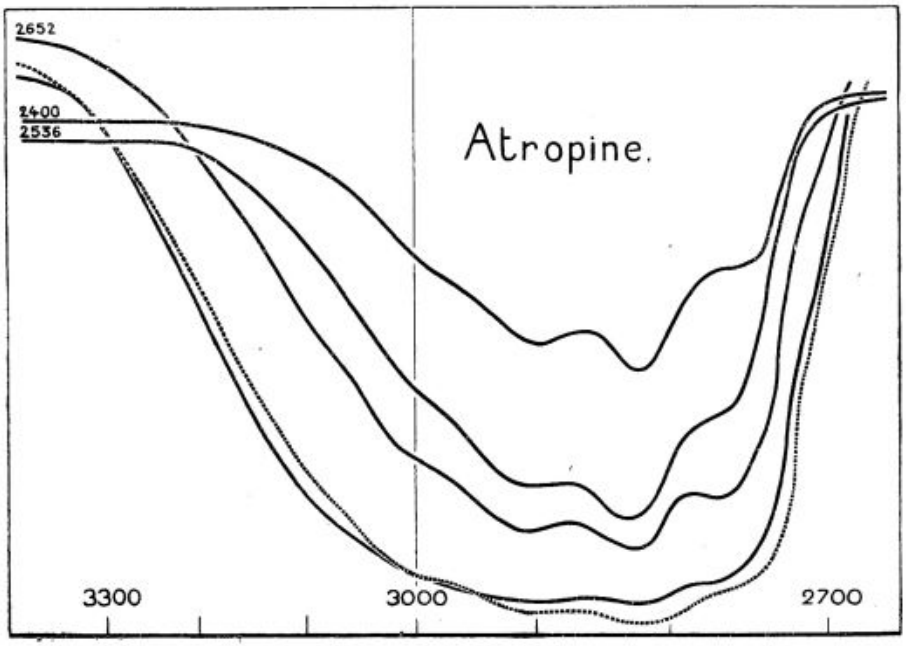


FIG. 3.

tation par la radiation 3.130, car les raies excitatrices de plus courtes longueurs d'onde ne provoquent pas de fluorescence. Les radiations 3.650 et 3.130 donnent d'ailleurs des fluorescences difficilement photographiables.

Voici les résultats des mesures faites sur les spectres des trois échantillons photographiés ensemble.

Cocaine A :

Début du spectre	4.780
Maximum	4.150
Fin du spectre	3.640

©BIU Santé

Cocaïne B :

Début du spectre	4.900
Maximum	4.140
Fin du spectre	3.650

Cocaïne C :

Début du spectre	4.880
Maximum	4.170
Fin du spectre	3.640

Il existe entre les spectres des différences nettes, qui sont concordantes avec celles des pouvoirs rotatoires. Des mesures sur les pouvoirs rotatoires dans l'ultraviolet sont en cours, qui permettront peut-être de donner une explication de ces variations des propriétés optiques au cours de la purification de l'alcaloïde.

Parmi les produits que l'on substitue le plus fréquemment à la cocaïne, j'ai étudié la novocaïne et la stovaïne.

La différenciation visuelle des trois alcaloïdes en poudre au moyen de leurs fluorescences est très facile comme l'ont montré les recherches de Bayle et Fabre.

Mes essais spectrographiques confirment leurs résultats : la novocaïne émet une forte lumière de fluorescence, en grande partie visible, pour toutes les radiations excitatrices employées. Elle donne les spectres suivants :

I. Excitation : 3.650 U. A.

Fluorescence intense; début vers 5.000 et maximum d'intensité vers 4.300 U. A.

II. Excitation : 3.130 U. A.

Début vers 4.850
Large maximum à 3.650, entre 3.900 et 3.400.
Fin du spectre vers 3.220.

III. Excitation : 2.967 U. A.

Début vers 4.780.
Large maximum entre 3.900 et 3.350, vers 3.500.
Fin vers 3.210.

IV. Excitation : 2.652 U. A.

Début vers 4.750.
Maximum entre 3.750 et 3.350, vers 3.500.
Fin vers 3.230.

V. Excitation : 2.536 U. A.

Début vers 4.700.
Maximum autour de 3.480.
Fin vers 3.230.

©BIU Santé

VI. Excitation : 2.400 U. A.
Début à 4.450.
Maximum très net à 3.460.
Fin vers 3.240.

Les courbes correspondantes sont groupées dans la figure 4.

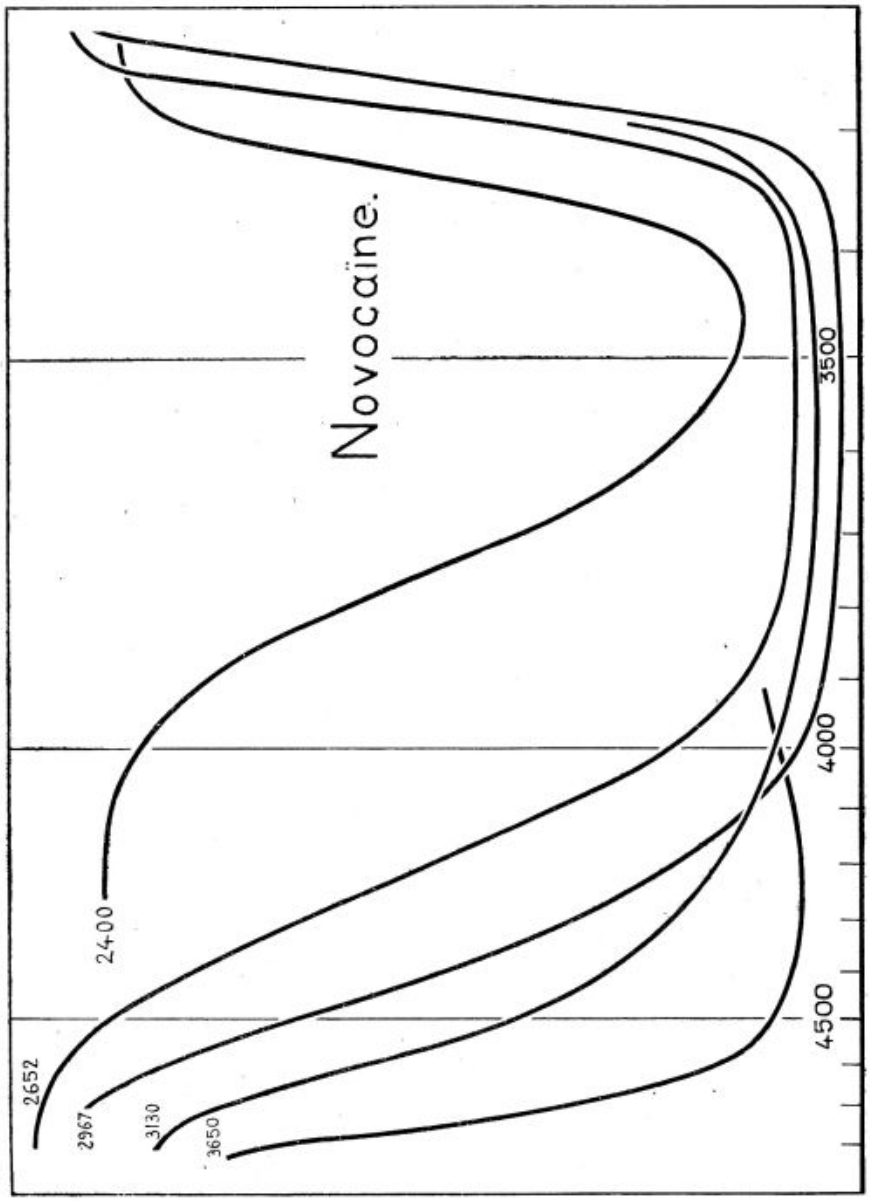


Fig. 4.

©BIU Santé

La stovaïne, excitée par la radiation 3.130, présente une fluorescence violacée extrêmement faible. Les caractéristiques de son spectre sont, dans ce cas, très approximativement :

Début vers	5.000
Maximum	4 380
Fin	4.140

Si on groupe les résultats obtenus pour l'excitation par la raie 3.130 sur les trois corps, on voit que la différenciation par la spectrographie de fluorescence est nette, notamment en ce qui ce qui concerne les limites de la fluorescence du côté des petites longueurs d'onde, qui sont très distinctes pour les trois alcaloïdes.

	COCAÏNE		STOVAÏNE	NOVOCAÏNE
	—	—	—	—
Début	4.900	4.780	5.000	4.850
Maximum	4.340	4.350	4.380	3.650
Fin	3.650	3.640	4.140	3.220

Dans le groupe des trois alcaloïdes, la novocaïne est celui qui a la bande d'absorption la plus large et la plus intense ; pour les radiations excitatrices de longueurs d'onde comprises entre les limites de cette bande (3130, 2967 et 2652), la fluorescence est extrêmement intense et le spectre correspondant est placé complètement en dehors du spectre d'absorption et du côté des grandes longueurs d'onde.

(*A suivre.*) A. ANDANT.

Considérations sur les urines purulentes.

La pyélonéphrite est à l'ordre du jour. Il ne se passe de semaine qu'on ne demande au pharmacien la recherche du pus dans l'urine. On comprend dès lors l'intérêt qui s'attache à cet examen et l'importance d'un diagnostic cytologique précoce.

On a beaucoup écrit sur cette question. Les ouvrages d'enseignement, ceux composés pour les praticiens du laboratoire consacrent de longs articles à ce sujet. A leur lecture, on est frappé du peu de précision apporté à la recherche du pus urinaire. Dans la pratique, il en résulte parfois des hésitations, des erreurs même quand la proportion de pus est faible.

Nous n'avons pas la prétention de présenter aujourd'hui des faits nouveaux ou considérables. Nous voulons seulement exposer les fruits

©BIU Santé

d'une assez longue expérience dans l'espoir d'aider à se généraliser une méthode plus sûre.

Le terme « urines purulentes » ne s'applique souvent qu'aux urines laissant déposer un sédiment plus ou moins abondant, visqueux et formé de leucocytes altérés. La signification de ce terme doit être élargie : toute urine, fermentée ou non, qui contient des globules blancs en quantité anormale est une urine purulente.

Nous ne retiendrons ici que les urines à réaction acide. On sait que, dans les urines fermentées, l'ammoniaque produite désagrège puis détruit les leucocytes ; si le pus est en petite quantité, on risque fort de ne pouvoir le déceler avec certitude. On devra alors s'adresser à des urines fraîchement émises.

Il existe toutefois des urines purulentes, alcalines à l'émission ; le fait est plutôt rare, contrairement à l'opinion admise. Dans de tels liquides, le pus est généralement abondant et la réaction fortement alcaline. Rappelons pour mémoire que les urines purulentes à réaction acide peuvent être aseptiques ou renfermer des germes dont les plus courants sont le staphylocoque, le bacille de Koch et surtout le colibacille. Celles qui sont ammoniacales hébergent d'ordinaire le *Proteus vulgaris*.

Tout ce que nous allons exposer ne vise qu'à nier ou affirmer la présence du pus. Nous n'avancerons rien quant à l'origine du pus urinaire.

CRITÉRIUM D'UNE URINE PURULENTE

Quand conclure à la présence du pus dans l'urine ? La réaction de Donné : action de l'ammoniaque sur le dépôt, obtenu par repos ou centrifugation, est à rejeter. La méthode manque de sensibilité et elle peut, en outre, conduire à des erreurs (1).

La constatation des leucocytes à l'aide du microscope est le seul critérium de la présence du pus.

L'examen microscopique permet, de plus, la détermination quantitative du pus et, fait curieux, on ne la pratique que rarement dans ce but, malgré la simplicité de la numération leucocytaire (2).

1. Telle celle-ci dont nous avons été le témoin : l'urine avait été abandonnée au repos et décantée. L'addition d'ammoniaque au dépôt provoqua la précipitation d'urates et de phosphates ; le mélange perdit de sa fluidité et l'on conclut à la présence de pus alors que l'urine n'en renfermait pas.

2. Avant d'écrire notre mémoire, nous avons recherché dans les livres d'analyses que nous possédons (une dizaine) des données sur l'évaluation du pus urinaire. Un seul, le *Précis des examens de laboratoire* de Bard, conseille de compter les globules blancs pour apprécier la quantité de pus : « Lorsque l'urine contient du pus, il peut y avoir un certain intérêt, pour suivre l'évolution de la maladie ou l'effet du traitement, à compter le nombre de globules. On se sert d'un hématimètre ou d'une cellule de Nageotte. »

©BIU Santé

Que voit-on, au sujet du pus, dans les comptes rendus d'analyses d'urines ? Des appréciations empiriques telles que traces, faible quantité, proportions notables, abondant, etc. L'estimation du pus, dans une même urine, peut varier d'un observateur à l'autre et, bien plus, être faite différemment par le même analyste suivant les dispositions actuelles de son esprit et les modalités de l'examen microscopique. Les résultats seront variables suivant que l'on aura centrifugé l'urine sédimentée ou non ; ils dépendront de la vitesse et de la durée de la centrifugation, de la grosseur de la goutte interposée entre lame et lamelle, de l'addition ou non d'un colorant.

Nous pratiquons systématiquement, depuis cinq ans, la numération des leucocytes urinaires. Cette opération permet de substituer à une notion vague une donnée numérique précise et de suivre les variations quantitatives du pus dans le cours d'un traitement (1).

Afin de montrer l'avantage du procédé, nous citerons deux observations relatives à des pyélonéphrites où l'emploi d'un autovaccin anticolibacillaire fut des plus heureux. Les chiffres ci-dessous indiquent le nombre de leucocytes par millimètre cube.

	1er cas	2e cas
	—	—
1re analyse.	2.880	6.500
2e —	6.900	5.800
Emploi de l'autovaccin.		
3e analyse.	10	200
4e —	24	1[illegible]
5e —	2	13
6e —	15	2

Tout le monde est d'accord pour considérer comme normale la présence de quelques leucocytes dans l'urine : c'est la leucocyturie histologique de Castaigne. Dépourvu de données, nous fûmes quelque peu embarrassé au début de nos recherches. Quel est le seuil de la leucocyturie pathologique ? Plusieurs centaines d'examens, pratiqués depuis, ont permis de nous faire une opinion. Dans les conditions requises d'un bon prélèvement, la plupart des urines renferment de un à trois leucocytes par millimètre cube ; souvent le nombre de globules blancs est inférieur à 1. Pratiquement, on considérera qu'une urine est exempte de pus quand le nombre de leucocytes est inférieur à 10 par millimètre cube.

1. De même la numération des hématies nous a rendu de grands services pour évaluer le sang urinaire et surtout pour répondre à la question souvent posée : l'urine renferme-t-elle de l'albumine en excès sur celle apportée par le sang présent ? Il est en effet aisé de calculer approximativement la quantité d'albumine correspondant au nombre des hématies (nombre d'hématies par millimètre cube 135 = quantité, en milligrammes, d'albumine par litre).

©BIU Santé

C'est une grave erreur de ne suspecter comme purulentes que les urines troubles. Une urine renfermant de 50 à 100 leucocytes par millimètre cube présente un louche qui peut ne pas attirer l'attention et pourtant le nombre de leucocytes dépasse de beaucoup la limite normale.

La plus grande quantité de pus que nous ayons rencontrée dans l'urine correspondait à 46.600 leucocytes par millimètre cube ; le liquide renfermait 1 gr. 1 d'albumine par litre.

Certains analystes font état des leucocytes agglomérés ou non. Pour eux, la réunion en amas des globules blancs est seule le caractère d'une urine purulente. Cette distinction s'appuie sur une notion inexacte. Les agrégats leucocytaires sont dus à un commencement de cytolyse sous l'influence de l'alcalinité croissante du milieu. Se baser sur le fait du groupement leucocytaire pour conclure à la présence de pus conduirait à des non-sens. Nous opposerons à cette manière de voir deux résultats analytiques pris au hasard dans le cours de nos recherches : une urine qui contenait 18.500 leucocytes par millimètre cube montrait des éléments remarquables par leur intégrité et leur isolement, tandis que dans une autre, renfermant 260 globules blancs, ceux-ci étaient pour la plupart réunis en amas de 2 à 12 éléments.

TECHNIQUE DE LA RECHERCHE DU PUS

Une question, celle du prélèvement de l'urine, se pose au préalable. Chez la femme, l'urine est souvent souillée par un écoulement vaginal ou utérin riche en leucocytes. Il est indispensable de recueillir l'urine par cathétérisme ou, à défaut, après une injection de deux litres d'eau bouillie chaude et une toilette soignée des organes génitaux. Il peut paraître superflu de réitérer ces recommandations et pourtant que de fois des urines nous sont-elles parvenues après un prélèvement défectueux ! Citons trois résultats d'analyses pour justifier l'importance de ces prescriptions :

	1 (FEMME)		2 (FEMME)		3 (JEUNE FILLE)	
Urine recueillie.	— *Le même jour.*		— *A 1 jour d'intervalle.*		— *Le même jour.*	
	A 10 heures Sans cathétérisme	A 15 heures A la sonde	Le 1er jour Sans précautions	Le 2e jour Apr. injec. et toilette	A 12 heures Sans précautions	A 15 heures Après toilette
Leucocytes par millimètre cube.	— 950	— 36	— 870	— 2	— 63	— 0.6

Une autre précaution est à prendre : l'envoi de l'urine au laboratoire ne doit pas être différé. En été surtout, les urines subissent une fermentation ammoniacale et l'ammoniaque formée dissout les leucocytes. Si l'on ne peut envoyer l'urine aussitôt, on retardera la fermentation en

©BIU Santé

plaçant l'urine dans un endroit frais et on l'empêchera par l'addition d'un peu de thymol (0 gr. 50 environ par litre).

La numération des leucocytes est des plus simples : agiter vigoureusement l'urine, attendre quelques secondes pour que les bulles d'air montent à la surface et introduire le liquide dans la cellule de NAGEOTTE.

On pourra opérer sur l'urine de vingt-quatre heures, la teneur en leucocytes variant à chaque émission. L'emploi du thymol est alors indispensable.

Il est des cas où la numération leucocytaire présente quelques difficultés. C'est lorsque l'urine renferme en abondance des phosphates ou des urates insolubles, ou qu'elle contient du sang. Ces difficultés se surmontent aisément.

Pour éliminer le sédiment minéral, centrifuger l'urine après agitation. Rejeter le liquide et le remplacer par un égal volume d'eau tiède additionnée au besoin de quelques gouttes d'acide acétique. Par agitation, les sels se dissolvent.

A défaut de centrifugeuse, diluer l'urine de 3 ou 4 parties d'eau tiède et acidifiée, agiter.

En présence de sang, on centrifugera l'urine de la même façon et l'on rétablira le volume initial avec de l'eau acidulée par l'acide acétique. On pourra également diluer l'urine avec de l'eau acidulée : 1 volume d'urine + 9 volumes d'eau.

On fera d'autre part la numération des hématies. Le nombre de globules rouges divisé par 830 donnera approximativement celui des leucocytes provenant du sang présent dans l'urine. On déduira aisément si les globules blancs sont en excès, c'est-à-dire si l'urine renferme du pus (1).

URINES PURULENTES ET ALBUMINE

Avant de terminer, nous devons redresser une erreur ancienne et reprise par la presque totalité des ouvrages qui traitent de l'analyse des urines. On dit ou l'on imprime couramment : toute urine purulente renferme de l'albumine.

La concomitance du pus et de l'albumine est loin d'être générale ; à la considérer comme une règle, on peut être conduit à des omissions fâcheuses. C'est ainsi que, si une urine se révèle exempte d'albumine, on estimera inutile d'y rechercher le pus (2).

1. Cette méthode est précieuse pour le liquide céphalo-rachidien parfois souillé de sang. La dilution, vu la faible quantité de liquide dont on dispose et les risques de la centrifugation (bris des tubes), est seule applicable. On prendra 1 goutte de liquide céphalo-rachidien + VIII gouttes d'eau + 1 goutte d'acide acétique.

2. La même remarque s'impose au sujet du sang. On peut ne pas déceler d'albumine dans une urine renfermant 300 hématies par millimètre cube.

©BIU Santé

Il n'est pas rare de rencontrer des urines renfermant de 500 à 1.000 leucocytes par millimètre cube (pyuries à colibacilles ou non) et ne contenant pas d'albumine. La plus grande quantité de pus que nous avons trouvée dans l'urine correspondait à 2.400 leucocytes par millimètre cube. Remarquons en passant que cette concentration leucocytaire est le tiers environ de celle du sang.

Cela dit, nous devons nous attendre à un défaut de toute proportionnalité entre l'albumine et le pus urinaire. C'est ce que confirme l'expérience. Voici quelques chiffres relevés dans nos cahiers d'analyses.

LEUCOCYTES par millimètre cube	GRAMMES d'albumine par litre	LEUCOCYTES par millimètre cube	GRAMMES d'albumine par litre
236	0,07	2.880	1,05
320	0,23	3.840	0,35
350	0,45	6.100	0,15
1.050	0,05	6.900	0,10
1.400	0,75	7.680	0,10
1.600	0,35	11.200	0,15
2.800	0,13	14.500	0,22

V. ZOTHER.

Variations de la teneur en spartéine chez le genêt.

C'est un fait bien connu des fabricants de spartéine que la teneur du genêt en cet alcaloïde subit des fluctuations attribuées soit à des différences dans la nutrition de la plante, soit aux variations saisonnières faisant apparaître ou disparaître des organes temporaires : feuilles, fleurs et fruits.

La première étude de ces variations de teneur en alcaloïdes dans le genêt fut faite par CARR et REYNOLDS (1) qui n'ont pas donné de détails sur la technique qu'ils ont employée.

Les résultats de ces auteurs ont été confirmés dans la suite par J. CHEVALIER (2), qui a donné la teneur en spartéine du genêt à différentes époques de sa végétation. « Chacune des extractions de cet auteur portait sur 10 K^{os} de plante sèche, ce qui compense en partie les causes d'erreur inhérentes à ce mode de dosage, dépourvu de toute précision (3). »

1. CARR et REYNOLDS. *Pharm. Journal*, 1908, 4e s., **26**, p. 542.
2. J. CHEVALIER. *C. R. Ac. Sc.*, 1910, **150**, p. 1068.
3. J. HIRT. Standardisation chimique des préparations galéniques à base de genêt. *Thèse Doct. Pharm.*, Strasbourg, 1929, p. 69.

©BIU Santé

L'un de nous ayant décrit un procédé de dosage de la spartéine dans le genêt à balais (1), nous avons pensé qu'il serait intéressant de l'appliquer à l'étude de la variation de la teneur en spartéine du genêt au cours de sa végétation.

Afin de nous placer dans des conditions aussi identiques que possible, tous les échantillons analysés ont été prélevés à la fin de chaque mois, d'octobre 1927 à octobre 1928, sur le même plant de genêt, sujet du Jardin botanique de la Faculté de Pharmacie de Paris, sur lequel M. le professeur P. Guérin a bien voulu nous autoriser à faire ces prélèvements. Les dosages ont été effectués par la méthode dont nous venons de parler, en nous mettant, autant que possible, dans les mêmes conditions. Ils ont porté sur des rameaux de genêt ne contenant pas de bois et préalablement desséchés à l'étuve, vers 60°, jusqu'à poids constant. La teneur en spartéine a été évaluée en multipliant par le facteur 0,1645 le poids du mélange d'oxydes résultant de la calcination du silicotungstate, et pour rendre les différences trouvées plus sensibles la spartéine base trouvée a été transformée par le calcul en sulfate de spartéine à 5 H^2O, qui a été lui-même rapporté *à la tonne* de genêt sec.

Le tableau suivant contient les résultats ainsi obtenus :

DATE de la récolte	EAU °/₀	SULFATE DE SPARTÉINE à 5 H^2O par tonne de genêt sec
Octobre 1927	64.0	5 K°ˣ 750
Novembre 1927	63.4	6 K°ˣ 710
Décembre 1927	57.5	6 K°ˣ 430
Janvier 1928	60.5	8 K°ˣ 880
Février 1928	62.0	3 K°ˣ 850
Mars 1928	66.8	0 Kˣ 125
Avril 1928	70.2	1 K° 980
Mai 1928	71.5	2 K°ˣ 228
Juin 1928	69.9	3 K°ˣ 450
Juillet 1928	66.8	6 K°ˣ 510
Août 1928	61.5	9 K°ˣ 430
Septembre 1928	65.4	4 K°ˣ 940
Octobre 1928	63.8	5 K°ˣ 200

L'examen de ce tableau montre d'abord les variations de la teneur en *eau de végétation* du genêt suivant l'époque de l'année envisagée : entre le mois de mai, par exemple, et le mois de décembre, il existe une différence de 14 °/₀, le minimum correspondant à la température extérieure la plus basse.

Il fait voir ensuite que, dans notre cas tout au moins, la teneur en spartéine passe, dans le genêt à balais, par un minimum en mars et par un maximum en août, ce minimum correspondant à la période où la

1. P. Bourcet. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, **36**, p. 235.

©BIU Santé

plante commence à atteindre le maximum de sa teneur en eau. De plus, il semblerait que le maximum de teneur en spartéine corresponde à une teneur optima en eau, située entre 60 et 65 °/₀.

En outre, si les chiffres que nous avons obtenus ne correspondent pas individuellement avec ceux des précédents auteurs, cela prouve que les variations de teneurs observées sont dues à des conditions particulières de sol, de végétation, etc., variables avec les cas, mais ils démontrent nettement que ces teneurs atteignent leur maximum à un certain moment de l'année et passent par un minimum à un autre, la différence entre ces deux extrêmes pouvant, comme dans notre cas, varier entre 9 K^os 430 à la tonne sèche en août et 0 K° 125 à la tonne sèche en mars, soit de plus de 90 °/₀.

Ce dernier chiffre explique la phrase du début de la note à laquelle nous faisions allusion plus haut : « Sur le dosage de la spartéine dans le genêt à balais » et qu'on nous permettra de reproduire ici, les faits que nous venons de signaler en accentuant la portée : « Suivant les conditions de sa végétation, le genêt à balais présente de telles différences dans sa teneur en spartéine que celle-ci doit être déterminée au préalable si le fabricant ne veut pas s'exposer à de sérieux mécomptes. »

Dr P. Bourcet. G. Dugué,
Docteur en pharmacie.

(*Laboratoire de Matière médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris.*)

Préparation de l'acide d. gluconique.

L'acide d. gluconique est rentré récemment dans la thérapeutique où il est employé sous forme de sel calcique en injection intraveineuse.

Diverses méthodes, toutes basées sur l'oxydation du glucose, sont employées pour le préparer. Une des plus courantes est celle de Kiliani (1) : oxydation du glucose par le brome.

Récemment (2) Kiliani est revenu sur cette préparation et en a modifié la technique de façon à rendre moins coûteuse l'élimination de l'acide bromhydrique et à supprimer l'emploi du carbonate de plomb.

En remplaçant ce dernier par le carbonate de baryum on arrive à un mélange de gluconate et de bromure de baryum (sel soluble) qu'il faut

1. H. Kiliani. *Ber.*, 1884, **17**, p. 1296.
2. H. Kiliani. *D. ch. G.*, 1929, **62**, p. 588-592.

©BIU Santé

séparer. KILIANI opère par des reprises à l'alcool à différentes concentrations.

Depuis plusieurs mois nous employons pour préparer l'acide d. gluconique, une méthode dérivant de celle de KILIANI, mais qui nous paraît présenter certains avantages non négligeables de gain de temps et d'argent.

Elle repose sur la totale et facile oxydation de l'acide bromhydrique par l'eau oxygénée

$$2BrH + H^2O^2 = Br^2 + 2H^2O.$$

Voici le mode opératoire que nous employons.

MODE OPÉRATOIRE

On dissout 100 gr. de glucose du commerce dans 500 cm³ d'eau froide, on ajoute 150 gr. de brome par petites quantités et en agitant jusqu'à complète dissolution du brome, ce qui demande plusieurs heures.

On laisse réagir 30 heures à 20° et on chasse l'excès de brome en chauffant doucement. Le liquide présente alors une teinte jaune très claire. Il est fortement chargé en acide bromhydrique.

Amené à volume exact on dose sur 5 cm³ l'acide bromhydrique par la méthode CHARPENTIER WOULARD. On calcule alors la quantité d'eau oxygénée nécessaire pour éliminer l'acide bromhydrique d'après l'équation

$$2BrH + H^2O^2 = 2H^2O + Br^2.$$

L'eau oxygénée employée titrait 104 volumes, mais on peut aussi bien employer une eau oxygénée de titre plus faible.

La quantité calculée majorée de 5 % était alors versée par petites fractions, 2 à 3 cm³ chaque fois, dans la solution mère entretenue bouillante. Le brome se dégage, et quand la liqueur se décolore on ajoute à nouveau de l'eau oxygénée.

La totalité du brome est sinsi éliminée et la recherche de celui-ci à la fin de l'opération, dans le liquide, par le papier à la fluorescéine est restée constamment négative.

L'opération était conduite en plein air, mais on pourrait, en opérant dans une cornue avec tube adducteur pour amener H^2O^2 et une allonge bien refroidie, recueillir le brome.

Quand l'élimination est terminée on laisse refroidir à nouveau, ajuste à volume exact. L'eau oxygénée contient, en effet, une petite quantité d'acide chlorhydrique libre qu'il faut éliminer. On dose les chlorures au C. W et ajoute la quantité théorique d'oxyde d'argent fraîchement précipité. La solution filtrée peut alors être concentrée et traitée comme à l'habitude pour obtenir le gluconate de calcium ou de baryum.

©BIU Santé

L'acide gluconique obtenu était identifié à l'état de sel de baryum par dosage du baryum à l'état de sulfate.

Le rendement était d'environ 70 %.

Nous avons cherché s'il ne se produisait pas de dérivés bromés, même en petite quantité, par action du brome naissant.

Pour cela les eaux mères de cristallisation du gluconate de baryum ont été évaporées à sec, le résidu calciné en présence de soude. La recherche du brome dans les cendres a été négative. Il n'y a donc pas fixation de brome pendant l'opération.

MAURICE PICHON,
Professeur suppléant
de l'Ecole de Pharmacie de Nantes.

VARIÉTÉS

La situation actuelle pour la France de la culture du chrysanthème insecticide (pyrèthre) [1]

A plusieurs reprises déjà, j'ai entretenu l'Académie d'Agriculture du chrysanthème insecticide et vous n'ignorez pas quel effort a été fait par certaines personnalités et notamment par l'*Office National des Matières premières végétales* pour introduire en France et y développer la culture de cette intéressante espèce.

L'action insecticide de la poudre est connue depuis des siècles, mais son usage restait limité. Les préparations d'émulsions savonneuses préconisées d'abord par le Professeur FAÉS, de Lausanne, puis par le Professeur JUILLET, de Montpellier, et M. CAUBET, de Marseille, puis par des travaux de savants japonais et suisses qu'il est superflu de rappeler encore une fois, ont entraîné un premier et notable progrès.

La découverte des pyréthrines α et β, principes actifs de la plante, laissait entrevoir que la préparation la plus intéressante serait celle qui renfermerait ces entités chimiques à un dosage connu et en assurerait, en solution ou émulsion, la conservation indéfinie.

C'est de cette conception que sont nées les préparations actuelles du commerce, dont la vogue est énorme et l'activité indéniable ; mais, sans doute, il semble possible d'apporter encore à leur préparation des améliorations sensibles.

1. Communication faite à l'Académie d'Agriculture dans la séance du 30 octobre 1929.

©BIU Santé

Quoi qu'il en soit, c'est une industrie nouvelle qui s'est créée et dont jusqu'ici la France paraît avoir le monopole presque complet, ce qui entraîne, comme heureuse conséquence, la nécessité de produire sur notre sol une quantité élevée de fleurs, partie de la plante la plus active à cause de sa richesse en pyréthrines.

La campagne menée de divers côtés, et notamment sans arrêt et en dépit des contradicteurs, par le Comité interministériel des Plantes médicinales et l'Office National des Matières premières, a eu pour résultat l'introduction de la culture de ce chrysanthème en France.

Originaire de la côte dalmate, cultivé ensuite au Japon et en Espagne, il couvre aujourd'hui sur notre sol des centaines d'hectares et le Maroc entre à son tour largement dans cette voie.

Or, il est connu que cette plante est peu difficile dans le choix du terrain ; il suffit à ce dernier d'être calcaire et ensoleillé, à sous-sol perméable : aussi peut-on utiliser pour sa production des terrains pauvres et déshérités, comme ceux de certaines régions de la Provence, les garrigues de l'Hérault et du Gard, les plaines de la Crau et celles de la Champagne par exemple, où le pyrèthre a résisté cette année, sans paraître en souffrir, à deux mois de gelées consécutives allant jusqu'à — 20°.

L'Administration des Forêts a constitué des centres de production et fournit graines et plants ; elle étudie même l'utilisation des tranchées pare-feux en y multipliant cette espèce. Les Compagnies de chemins de fer, Etat, Midi, P.-L.-M., se préoccupent d'encourager la culture et d'utiliser les remblais envahis par les mauvaises herbes (1).

Cette culture peut se faire en lignes espacées, à des distances de 40 ctm., soit environ 30.000 plants à l'hectare.

L'industrie a essayé d'utiliser la plante entière, qui renferme des pyréthrines dans tous ses organes aériens, mais la teneur est réduite dans les feuilles et surtout dans les tiges, de telle sorte qu'il apparaît aujourd'hui que, malgré leur prix plus élevé, elle a intérêt à n'employer que des capitules floraux.

Autrefois, le commerce exigeait des capitules non épanouis, dits « fleurs fermées » ; aujourd'hui on peut cueillir sans triage les inflorescences à la faucille, mais en ne prenant que le minimum des tiges, et récolter ainsi toutes les fleurs d'un même champ au moment où les premières fleurs apparues sont épanouies et qu'un certain nombre sont encore entièrement fermées.

Ces fleurs fermées sont les plus actives, mais le « tout venant », dit « tiges-fleurs », est en moyenne assez riche et convient à l'extraction industrielle. Celle-ci nécessite l'emploi de 4 fois son poids de matière

1. Voir la notice n° 26 publiée par les Services agricoles du P.-L.-M. sous la signature du professeur JUILLET.

©BIU Santé

sèche en solvant qui est d'ordinaire du pétrole léger (white-spirit).

Cependant, il reste à envisager l'usage de la plante pour la fabrication des pyréthrines.

En effet, il est nécessaire d'arriver à faire régulièrement deux coupes de la plante : l'une en été, des *fleurs* avec le minimum de tiges (la base des tiges étant rejetée sans utilisation); l'autre en automne, au moment de la deuxième floraison, où la plante entière serait coupée aussi près que possible du niveau du sol; ceci facilite la production de l'année suivante et la régularise en même temps.

Or, l'industrie ne peut utiliser cette deuxième coupe que sous la réserve de l'acheter à un prix convenable, car sa teneur en principes actifs est diminuée au total de près des deux tiers. Il est donc nécessaire d'obtenir pour son transport un déclassement de tarifs auquel ne peuvent vraiment pas se soustraire les grands réseaux, dans l'intérêt du cultivateur, comme aussi dans leur intérêt propre.

Ce dégrèvement demandé du tarif de transport compensera en partie les frais des solvants supplémentaires nécessaires à l'épuisement de la plante et en rendra l'industrialisation possible.

Le Japon offre actuellement des fleurs de pyrèthre rendues à Marseille au prix de 12 francs environ le kilogramme.

Le rendement brut moyen à l'hectare est de 600 K^{os} environ, mais il a été fréquemment dépassé et le bénéfice net est estimé à 3.000 francs minimum.

Ainsi donc, à ce prix, la culture est rémunératrice et d'après les renseignements abondants qui nous ont été communiqués elle est susceptible de s'étendre considérablement, les besoins industriels ne cessant de s'accroître, grâce aux usages multiples de la drogue.

Pour résumer la question d'application, rappelons que la poudre de fleurs de pyrèthre, il y a quelques années, était seule utilisée pour la destruction des punaises et des puces; la découverte des émulsions savonneuses dites « savon-pyrèthre » démontra que l'action insecticide était certaine dans la lutte contre les larves et même contre différents insectes parfaits, parasites de l'agriculture ou nuisibles à l'homme.

Malgré toutes les controverses, il est avéré que toute préparation extractive du chrysanthème insecticide conserve son activité, *sous la condition expresse* que la préparation ne soit jamais alcaline ou appelée à opérer en milieu alcalin.

Somme toute, l'extraction des pyréthrines actives est un réel progrès qui laisse encore aux chercheurs la latitude d'employer d'autres solvants et d'améliorer les conditions de préparation, de conservation et d'emploi.

Les physiologistes ont montré que la toxicité de ces substances s'exerce à des doses infinitésimales chez les insectes et leurs larves et en général chez tous les animaux à sang froid, tandis qu'elles sont entièrement inoffensives chez les animaux à *sang chaud*.

©BIU Santé

Il est donc tout naturel qu'on ait pensé à étudier leur action sur les parasites vermineux de l'homme et des animaux supérieurs. Les vers intestinaux, lombrics, oxyures, trichocéphales, ténias, etc., et probablement aussi les strongles, l'ankylostome sont passibles de l'emploi curatif de cette drogue.

La médecine humaine et la médecine vétérinaire ont trouvé dans les pyréthrines un médicament de choix inoffensif pour les individus et toxique pour toute la verminose intestinale. L'importante documentation que nous avons entre les mains, dont les échos sont allés jusqu'à l'Académie de Médecine, permet d'affirmer que l'arsenal thérapeutique vient de s'enrichir d'un médicament de choix; seuls les Protozoaires parasites, tels que les *Lamblia*, semblent résister à son action.

La destruction des mouches, des moustiques, des insectes nuisibles aux végétaux et aux animaux, est assurée dans la plupart des cas en suivant des modalités d'emploi un peu variable avec la biologie de ces êtres; les oxyures, si difficiles à détruire, disparaissent avec des doses infimes de solutions de pyréthrines; les ténias tués par cette solution semblent être rapidement digérés par les sucs intestinaux et des études en cours donneront bientôt tous éclaircissements sur les divers modes d'action.

La Société des Experts-Chimistes étudie les moyens de définir les conditions de pureté des préparations; en un mot la question est examinée sous toutes ses formes, agricole, industrielle et thérapeutique; il faut arriver aussi à protéger les industriels consciencieux. Or, on doit avouer que manquent encore les moyens de dosage physiologique véritablement scientifiques qui puissent, dans tous les cas, permettre de diagnostiquer la fraude.

Les solutions de pyréthrines, comme les autres préparations de pyrèthre, ne doivent jamais être additionnées d'autres produits insecticides, qui, pour la majeure partie, provoquent le dédoublement de ces substances actives, et leur font perdre toute activité, notamment la nicotine.

Quoi qu'il en soit, les usages nombreux dont il vient d'être question font augmenter chaque année la demande en fleurs de pyrèthre. Les besoins du marché dépassent déjà plusieurs centaines de milliers de kilogrammes. Il n'est pas exagéré de dire que, dans un délai de quelques années, l'industrie consommera plus d'un millier de tonnes, ce qui nécessitera plusieurs milliers d'hectares de culture.

L'introduction de cette plante, qu'ont entraînée les recherches si variées auxquelles j'ai fait allusion, est donc pour le cultivateur de certaines régions un heureux événement et il serait souhaitable que les efforts du Comité interministériel et de l'Office national soient par ailleurs couronnés d'un égal succès.

EM. PERROT.

©BIU Santé

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

FOUQUET (H.). **La technique moderne et les formules de la parfumerie**. Lib. polytechnique BÉRANGER, 1 vol. cart., 514 pages. Prix : 75 francs. Paris, 1929. — Ouvrage très documenté, l'auteur ayant acquis par une longue pratique une compétence particulière. On y constate que l'industrie des parfums ne saurait se passer des essences naturelles, que les produits chimiques ne remplaceront jamais complètement, si l'on veut obtenir des parfums suaves.

Le préparateur-parfumeur, s'il doit être un bon chimiste, doit aussi faire l'éducation de son sens olfactif et connaître un minimum de principes lui permettant de « construire son parfum ».

Ce livre fort intéresant s'adresse à tous et sera fort apprécié, car les renseignements concernant l'origine des huiles essentielles n'existent guère que dans des publications étrangères, et l'auteur a exposé ici un certain nombre de techniques modernes et défini les termes spéciaux à cette industrie. Le chapitre IV est réservé aux produits chimiques, produits synthétiques et parfums artificiels. Les fixateurs et « infusions » que le parfumeur doit savoir préparer et manœuvrer avec précision sont traités dans le chapitre V.

Tout le reste de l'ouvrage porte sur l'étude des produits de parfumerie : eaux de Cologne, produits dentifrices, lotions, cosmétiques, produits de toilette (poudres, fards, sels parfumés, vinaigres et alcools divers) et renferme de nombreuses formules. Son succès est évidemment assuré.

EM. PERROT.

RÉGNIER (JEAN-LUCIEN). **Méthodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux**. *Thèse Doct. Méd.*, 204 pages, 23 figures. VIGOT, éditeur, Paris, 1929. — On devait déjà à l'auteur du présent travail des recherches fort intéressantes pour l'essai des anesthésiques locaux, recherches exposées dans plusieurs notes parues au cours des six dernières années. Et c'est également à cette question qu'a été consacrée sa thèse de sciences. Mais c'est aujourd'hui une vue d'ensemble beaucoup plus large et une très vaste série d'essais expérimentaux qui nous sont offertes et qui font de ce livre un guide des plus précieux pour tous ceux, physiologistes ou pharmacologistes, qui ont à s'intéresser à la question des anesthésiques locaux. En effet, dans une première partie des plus substantielles, RÉGNIER passe en revue les divers procédés qui ont été ou peuvent être utilisés pour mesurer l'activité des substances en question : méthodes utilisant comme test de véritables actions anesthésiques locales ou se basant sur des actions pharmacologiques différentes. Toutes sont fort soigneusement exposées, classées et critiquées, avec tous les renvois utiles à un index bibliographique de plus de 300 numéros. Viennent ensuite les méthodes mises au point par l'auteur lui-même. C'est d'abord la mesure de l'anesthésie produite sur les terminaisons nerveuses de la cornée du lapin, soumise à la technique des excitations au crin. Puis de

©BIU Santé

très nombreux essais au cours desquels Régnier s'est résolument engagé, à la suite des travaux de l'école de Lapicque, dans l'étude systématique des variations des paramètres de l'excitabilité, rhéobase et chronaxie, dans les nerfs soumis à l'anesthésie locale. Les résultats qu'il a ainsi obtenus soit sur les fibres motrices et sensitives du sciatique de la grenouille, soit sur le lingual du chien, en utilisant comme test le réflexe linguo-maxillaire, montrent tout le bénéfice que la pharmacologie doit retirer de l'application des techniques électro-physiologiques modernes. Les divers anesthésiques locaux utilisés ont été comparés entre eux ; comparaison a été faite aussi de leurs actions vis-à-vis des différents matériels biologiques sur lesquels ils agissent : les similitudes et les différences constatées ont été discutées. Ainsi, tant par l'abondance des résultats originaux que par l'érudition de son auteur, le travail de Régnier constitue une documentation des plus importantes.

H. Cardot.

BATTINO (M.). **Recherches sur l'huile d'argan et sur quelques autres produits de l'arganier**. *Th. Doct. Un.* (*Pharm.*), Paris, 1 vol. in-8, 132 pages, 20 fig. Librairie Le François, Paris, 1929. — Ce travail est à la fois une étude botanique, chimique et biologique.

Dans une première partie l'auteur retrace l'historique de la question, puis il s'efforce de compléter ou de mettre à jour les résultats déjà acquis, en décrivant les forêts d'arganiers, en fixant les limites géographiques de l'espèce, enfin en signalant quelques particularités botaniques de l'arbre, ainsi que la structure du fruit et de la graine.

La deuxième partie est consacrée à la chimie des produits de l'arganier et à leur utilisation par les indigènes.

Les principaux chapitres traitent successivement de la composition du fruit et de la pulpe, de la graine et de l'huile qu'on en retire, enfin du tourteau et du principe actif qu'il contient. M. Battino a assisté à la préparation de l'huile par le procédé indigène et il nous fait part de ses observations. Il a pu réunir des échantillons d'huiles de provenances diverses et en préparer lui-même d'autres par épuisement des amandes avec de l'éther ou du sulfure de carbone. De nombreux tableaux de chiffres permettent de comparer les caractères analytiques des produits obtenus. De plus, il fixe les proportions relatives des acides gras (73,5 °/₀ d'acide oléique, 25 °/₀ d'acides palmitique et stéarique, 1,5 °/₀ d'acides linoléique, linolénique et arachidique).

Le tourteau donné comme nourriture au bétail contient un glucoside du groupe des saponines : l'arganine. On avait pensé que ce produit était la cause de certains accidents gastro-intestinaux, chez des enfants élevés avec du lait d'animaux nourris avec les résidus de fabrication de l'huile d'argan. Des recherches physiologiques très minutieuses ont montré que l'arganine injectée par voie intraveineuse est un hémolytique puissant, mais qu'elle n'a aucune influence quand elle est ingérée par voie gastrique. Il faut donc conclure que les inconvénients provoqués par le tourteau d'argan seraient dus aux moisissures qui se développent très rapidement dès que l'huile a été exprimée. Il y aurait, semble-t-il, avantage à réserver cet aliment au bétail de boucherie et à en interdire l'usage pour les animaux laitiers.

Outre les détails scientifiques inédits qu'il renferme, ce travail présente l'intérêt incontestable d'avoir été conduit sur place et de contenir des renseignements économiques, fruits de l'observation personnelle de l'auteur.

M.-Th. François.

©BIU Santé

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Recherches sur les phosphoaminolipides et les stérides du sérum et du plasma sanguins. I. Entrainement des phospholipides, des stérols et des stérides par les diverses fractions au cours du fractionnement des protéides du sérum. MACHEBŒUF (M.-A..). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 3, p. 259-293. — Par une série de précipitations et de dissolutions successives, l'auteur a pu séparer des albumines du sérum une fraction très riche en lécithine et en éthers du cholestérol, fraction cependant très soluble dans l'eau neutre ou alcaline en donnant des solutions douées de propriétés physiques et physico-chimiques curieuses. J. R.

Deux remarques au sujet des réactions colorées des vitamines. BEZSSONOFF (N.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 3, p. 294-307.

Sur quelques propriétés du philothéion. Dr DE REY-PAILHADE. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 3, p. 308-311. — L'auteur, ayant rappelé la constitution du philothéion, expose quelques expériences relatives à ce corps. Ces expériences montrent que les organes renfermant du philothéion contiennent de l'hydrogène extrêmement labile et doué d'une affinité spéciale pour le soufre.

L'auteur insiste sur l'intérêt que présente pour les biologistes la connaissance du pouvoir hydrogénant et, partant, du pouvoir réducteur de l'hydrogène philothéionique. J. R.

Études microchimiques sur le système nerveux. I. L'eau, l'azote, le soufre et le phosphore cérébraux au cours de l'encéphalite traumatique expérimentale du cobaye. MAY (B. M.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 3, p. 312-332. — L'auteur ayant provoqué chez le cobaye une encéphalite traumatique, et dosé divers facteurs chimiques dans les huit premiers jours de désintégration nerveuse, et vingt-neuf jours après l'opération, constate que :

1° Il n'y a qu'une légère augmentation de l'eau dans la substance nerveuse en dégradation;

2° La teneur en azote augmente dans cette substance;

3° Le soufre augmente rapidement après la lésion;

4° Le phosphore diminue notablement;

5° Vingt-neuf jours après l'opération, la substance nerveuse qui se trouve à la place de celle qui avait été lésée est normale quant à sa teneur en eau, en azote, en soufre et en phosphore.

Histologiquement, les cellules nerveuses ont un aspect normal. J. R.

Étude sur la takidiastase. Inactivation et réactivation, importance de ces processus pour l'utilisation thérapeutique de l'enzyme. OHLSSON (E.) et SWAETICHIN (T.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 3, p. 333-386. J. R.

Essais de purification de la vitamine antinévritique (facteur

©BIU Santé

hydrosoluble B) par précipitations fractionnées. De Cugnac (A.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 4, p. 443-465. — En appliquant à des extraits riches en facteur B la méthode des précipitations fractionnées, on obtient des précipités dont l'activité équivaut à peu près à celle du produit initial, et des fractions non précipitables d'activité sensiblement nulle. L'auteur montre que cette tentative infructueuse d'enrichissement en vitamine des fractions entraîne cependant des conclusions d'ordre général intéressantes. J. R.

Les facteurs B. Durée variable d'incubation de la polynévrite chez le pigeon, suivant la nature du régime. Lavialle (P.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 4, p. 466-475. — D'après l'auteur, il y aurait intérêt à fixer, pour l'étude des facteurs B, les conditions précises de régime à appliquer aux animaux. « On éviterait, peut-être, ainsi des carences plus ou moins bien connues susceptibles, au moins, de précipiter et de troubler les accidents typiques de la polynévrite. » J. R.

Recherches sur les phosphoaminolipides et les stérides du sérum et du plasma sanguins. II. Etude physico-chimique de la fraction protéidique la plus riche en phospholipides et en stérides. Macheboeuf (M.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 4, p. 485-503. — Par une série de fractionnements, l'auteur a pu extraire du sérum et du plasma de chevaux normaux une substance dans laquelle l'albumine, les phospholipides et les stérides ne sont pas à l'état libre, mais unis par des liaisons physiques ou chimiques qui peuvent être détruites par des agents énergiques, tels que l'alcool bouillant. J. R.

Recherches sur la participation d'une combinaison phosphorée à la glycolyse du sang « in vitro ». Roche (M^me^ A.) et Roche (J.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 5, p. 549-599. — Dans le but de vérifier l'hypothèse de la participation d'une combinaison phosphorée à la glycolyse du sang *in vitro*, les auteurs ont étudié la glycolyse et les variations simultanées des phosphates du sang du chien dans diverses conditions expérimentales où la glycolyse est normale, accrue, diminuée ou arrêtée, afin d'établir l'existence ou la non-existence d'un rapport entre l'enzyme glycolytique et celle de la phosphatase. Accessoirement, ils ont démontré qu'il ne se forme pas de méthylglyoxal au cours de la glycolyse et que ce corps ne saurait exister dans le sang qu'à l'état de traces. J. R.

Nouveau procédé de préparation des colloïdes métalliques basé sur l'emploi du radon. Loiseleur (J.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 5, p. 635-636. — Le procédé se rattache à la méthode générale de réduction, mais en substituant à la réduction chimique une réduction physique, réalisée par le rayonnement du radon. J. R.

Le phosphore nucléique des tissus et sa détermination quantitative. Javillier (M.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 6, p. 644-679. — Après avoir fait un examen critique des diverses méthodes de dosage du phosphore nucléique des tissus, l'auteur conclut à la nécessité de constituer une méthode directe fournissant des résultats constants et correspondant à tout le phosphore « nucléoprotéidique » du tissu considéré. J. R.

Les ions chlore du sang dans les rétentions chlorées des néphrites. Thiers (H.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 6, p. 693-709. — La

©BIU Santé

surcharge chlorée globulaire n'est nullement spécifique de l'intoxication urémique et peut être réalisée par une série d'états bien différents. J. R.

La teneur en fer du lait peut-elle augmenter sous l'influence d'ingestion ou d'injection de sel de fer? HENRIQUES (V.) et ROCHE (Mme A.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 6, p. 679-692. — L'ingestion ou l'injection d'un sel de fer chez la femme et la chèvre ne provoquent aucune augmentation de la teneur en fer du lait. Les résultats obtenus par les auteurs sont en accord avec l'hypothèse de la perméabilité des endothélia et de l'imperméablité des épithélia au fer non pigmentaire circulant dans le sang. J. R.

Urologie.

Les éliminations urinaires d'ammoniaque et d'azote. Étude de quelques constantes urinaires. RAFFLIN (R.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 2, p. 178-187, 188-198 et 198-210. — L'auteur montre que l'absorption d'azote ou de sels, l'acidose ou l'alcalose provoquée entraînent des modifications considérables des constantes urinaires. Il étudie et discute successivement l'intérêt de ces variations pour l'identification d'états physiologiques ou pathologiques. J. R.

L'élimination ammoniacale urinaire au cours des différents régimes azotés. POLONOWSKI (M.) et BOULANGER (P.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 2, p. 211-232. — L'azote alimentaire global ne semble avoir aucune influence sur l'élimination ammoniacale. L'ammoniaque n'a donc pas comme seule origine un dédoublement au niveau du parenchyme rénal, d'un composé azoté quelconque sous l'influence du pH. Mais il existe cependant une dépendance relative de l'ammoniaque et de l'acidité urinaire.

Il semble que, pour expliquer les variations de l'élimination ammoniacale, il faille invoquer d'autres facteurs commandant à la fois aux variations du pH et à celles du coefficient ammoniacal. J. R.

Sur quelques relations mathématiques liant les caractéristiques urinaires. LEMATTE (L.) et KAHANE (E.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 2, p. 232-241. — Les auteurs insistent sur la difficulté d'interprétation que peut présenter une formule mathématique en biologie, et ils prennent comme exemple l'analyse, faite par M. RAFFLIN, de l'équation d'HASSELBALCH :

$$(pH - 4{,}2) + \frac{N\ amm.}{N\ tot.} = K.$$

J. R.

Remarques sur les coefficients ammoniacaux urinaires. GOIFFON (R.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 5, p. 531-542. — L'étude de la régulation rénale de l'équilibre acide-base comprend beaucoup d'éléments variables, en relation les uns avec les autres comme le montre la constante d'HASSELBALCH. L'auteur présente certaines solutions permettant d'en tirer des déductions utiles. J. R.

L'urine du « Lophius piscatorius » : ses constituants azotés et spécialement de la présence de l'oxyde de triméthylamine parmi ceux-ci. The urine of the goosefish (*Lophius piscatorius*) : its nitrogenous constituents with special reference to the presence in it of trimethylamine oxide. GROLLMAN (A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 2,

©BIU Santé

p. 267. — A côté de l'ammoniaque, de l'urée et de l'acide urique, on trouve dans l'urine du *Lophius piscatorius* des acides aminés, de la créatine et de la créatinine et de l'oxyde de triméthylamine, qui fut isolé et identifié.
R. L.

Pharmacologie. — Chimie végétale.

Combinaisons divératrylidéniques et divanillylidéniques de la cyclohéxanone comprenant quelques nouveaux indicateurs. Samdahl (B.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, **7**, p. 162. B. G.

Recherche des huiles d'olive raffinées dans les huiles d'olive vierges. Baud et Courtois. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, **7**, p. 215. — Les recherches des auteurs montrent qu'à l'écran de Wood les huiles d'olives pures raffinées présentent une teinte et une fluorescence caractéristiques qui les différencient des huiles d'olive vierges. B. G.

Etude du tanin de « Geranium maculatum ». Peacock (Josiah C.) et B. L. de G. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1928, **100**, p. 548. — Le *Geranium maculatum* renferme un tanin soluble dans l'eau, et qui donne naissance aux phlobaphènes qu'on rencontre dans la drogue sèche. Ce tanin n'est pas l'acide gallotannique. M. M.

Les constituants non volatils du « Mentha aquatica ». Gordon (S. M.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1928, **100**, p. 509. — L'auteur a caractérisé 27 constituants les plus divers : composés minéraux, sucres, acides organiques, phytostérol, etc. M. M.

Du rôle physiologique du magnésium chez les végétaux (deuxième partie). Canals (M. E). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 1, p. 14-45. — Le magnésium est un élément fondamental indispensable aux végétaux, et doué d'aptitudes spéciales. Il circule dans le végétal, probablement sous forme de phosphate magnésien facilement dissociable, en libérant des ions magnésium nécessaires à la formation de la chlorophylle et de la sucrase ; de plus il joue un rôle catalytique net dans le pouvoir hydrolysant de la sucrase, et probable dans la fonction chlorophyllienne. J. R.

Sur la capacité d'oxydation de l'huile de foie de morue et sa teneur en oxygène peroxydique. Influence des rayons ultra-violets. Delore (P.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 1, p. 74-91. — L'expérience montre que l'huile de foie de morue est douée d'une grande affinité pour l'oxygène, ce qui suggère qu'elle possède *in vivo* une capacité d'oxydation beaucoup plus grande que les autres graisses. Lors des expériences sur l'irradiation des huiles, l'huile de foie de morue se comporte comme si elle avait été irradiée au préalable. Elle semble posséder dans sa molécule une quantité d'oxygène actif (peroxydique) très supérieure à celle des autres huiles, lesquelles sont peroxydées par irradiation, le maximum de peroxydation correspondant à une irradiation optima. L'huile de foie de morue paraît susceptible de favoriser l'oxydation d'autres corps, se comportant dans une certaine mesure comme les rayons ultra-violets, tel un catalyseur d'oxydation ; ceci expliquerait son rôle curatif, comme « graisse de régime » dans la tuberculose de nos pays, « maladie de la nutrition » plus que maladie infectieuse. J. R.

©BIU Santé

Étude de l'hydrolyse fermentaire de l'asparagine par le mycélium de « l'Aspergillus niger ». Bach (D.). *Bull. Soc. Chim. biol.* 1929, **11**, n° 2, p. 119-145. — Le mycélium d'*Aspergillus niger* renferme une diastase capable de provoquer l'hydratation de l'asparagine en aspartate d'ammoniaque. Elle agit depuis + 7° jusqu'à + 70°, l'optimum de température étant à 30°-32° pour pH 7,6 et à 40°-42° pour pH 8,6. L'auteur donne des détails précis sur les conditions d'action de l'asparaginase, et la marche de l'hydrolyse. J. R.

Étude du complexe digitonoside-ergostérol. Penau (H.) et Mlle Hardy (Z.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 4, p. 437-442. — Les auteurs étudient la formation du complexe digitonoside-cholestérol, l'influence de la température du temps, de l'eau. Puis ils donnent la technique employée pour le dosage des éléments de ce complexe dont 1 gr. renferme 250 milligr. d'ergostérol. J. R.

Sur la présence de notables quantités de monotropitoside dans le « Gaultheria procumbens L. » (plante entière), après dessiccation. Bridel (M.) et Mlle Grillon (S.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 4, p. 466-474. — Contrairement aux affirmations de Procter, la gaulthérie sèche renferme, aussi bien dans les feuilles que dans les tiges et les rhizomes, un glucoside à salicylate de méthyle, hydrolysable par un ferment existant dans la plante et par la rhammodiastase. Les auteurs donnent des indications numériques. J. R.

La nomenclature des alcaloïdes et de leurs dérivés. Polonowski (Max et Michel). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 5, p. 521-530. — Les auteurs souhaitent une revision de la nomenclature des alcaloïdes et de leurs dérivés et proposent :

1° La « suppression de tous les noms alcaloïdiques faisant double emploi et par suite choix du nom unique que portera dorénavant l'alcaloïde dans toutes les langues ».

2° Une « modification de toutes les terminologies actuelles encore en contradiction avec les principes de la nomenclature générale ».

3° Une « codification des préfixes et suffixes » employés. J. R.

Recherches sur les variations de coloration des plantes au cours de leur dessiccation. Le glucoside du « Lathræa Clandestina L. » est l'aucuboside (aucubine). Bridel (M.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 5, p. 620-631. — La *Lathræa Clandestina* L. renferme un glucoside hydrolysable par l'émulsine, dont les propriétés se rapprochent de celles de l'aucuboside, et auquel est dû le noircissement de la plante lors de sa dessiccation. J. R.

Sur la préparation du gentianose en partant d'une racine de gentiane séchée à l'air, sans fermentation. Bridel (M.) et Mlle Desmarest (M.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 6, p. 710-723. J. R.

La détermination du pouvoir fermentatif des levures pressées au point de vue de la panification. Élion (E.) et Élion (L.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 6, p. 724-730. J. R.

Les constituants minéraux de l'airelle. The mineral constituents of cranberries. Morse (F. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 1, p. 77. — L'airelle fraîche (*Vaccinium macrocarpum*) ne renferme guère qu'un peu moins

©BIU Santé

de 0,2 °/₀ de cendres et l'alcalinité de celles-ci correspond approximativement à 2 cm³ de liqueur normale. R. L.

Les protéines du fruit de l'avocatier « Persea americana » Mill. Proteins of the avocado (*Persea americana* Mill.). JONES (D. B) et GERSDORFF (C. E. F.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 3, p. 533. — Trois types de protéines ont été extraits du fruit de l'avocatier : l'une soluble dans l'eau chlorurée (globuline) et les deux autres solubles dans la soude alcoolique. Leurs teneurs respectives en azote sont de 15,31 ; 13,42 et 16,23 °/₀. R. L.

Les glucosides de la digitale. III. Gitoxigénine et isodigitoxigénine. The digitalis glucosides. III. Gitoxigenin and isogitoxigenin. JACOBS (W. A.) et GUSTUS (E. L.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 2, p. 403. — La gitoxigénine comme la digitoxigénine est une lactone tétracyclique, dans laquelle le carbone γ fixerait un groupe hydroxyl tertiaire. L'isotoxigénine se formant par oxydation de la gitoxigénine entraînerait la disparition d'une double liaison unissant deux atomes de carbone. R. L.

Hémagglutinines des plantes avec référence particulière à une préparation à base de haricots secs. Plant hemagglutinins with special reference to a preparation from the navy bean. GODDARD (V. R.) et MENDEL (L. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 2, p. 447. — A côté des agglutinines toxiques du ricin et du croton, il convient de ranger les agglutinines non toxiques des Légumineuses. L'agglutinine du haricot (*Phaseolus communis*) mérite spécialement de retenir l'attention; les auteurs en ont étudié avec beaucoup de soin la préparation, le dosage et les propriétés. R. L.

La teneur en cuivre des aliments végétaux et animaux. The copper content of plant and animal foods. LINDOW (C. W.), ELVEHJEM (C. A.) et PETERSON (W. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 2, p. 465. — Cent soixante échantillons d'aliments communs ont été analysés par ces auteurs; les résultats s'échelonnent entre le céleri frais qui renferme 0 milligr. 1 de Cu par kilogramme et le foie de veau frais qui en contient 44 milligr. 1. Par ordre décroissant de leur teneur en cuivre, les aliments peuvent être rangés dans les grandes lignes, ainsi qu'il suit : noix, légumes secs, céréales, fruits secs, volailles, poissons, tissus animaux, légumes verts, racines et tubercules, végétaux à feuilles, fruits frais et végétaux sans feuilles. R. L.

La teneur en cuivre des grains et fourrages. The copper content of feedingstuffs. ELVEHJEM (C. A.) et HART (E. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 2, p. 473. — La teneur en cuivre va en croissant des pailles aux fourrages, et des fourrages aux grains et dérivés des grains. La proportion de cuivre peut être élevée dans les aliments du bétail par l'emploi de dérivés cupriques comme engrais. R. L.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

Paris. — Imprimerie de la Cour d'Appel, 1, rue Cassette.

©BIU Santé

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

JEAN RÉGNIER et FERNAND MERCIER. Propriétés pharmacologiques des isomères de la cocaïne (*à suivre*). 65

RAYMOND CHARONNAT et RAYMOND DELABY. Sur un nouveau composé dérivé du pyramidon. II. Constitution et synthèse du dioxypyramidon (*suite et fin*) 75

A. ANDANT. Sur la fluorescence des alcaloïdes (*à suivre*). 89

L. LAUNOY. La méthode de prévention chimique dans la lutte contre les trypanosomiases. 105

Pages.

Revue de pharmacie galénique :

ALBERT GUILLAUME. Contribution à l'étude de préparations galéniques (extraits-teintures) obtenues à l'aide de plantes stabilisées : dosage des principes actifs. 113

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux 117

2° Journaux. Revues. Sociétés savantes 121

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Propriétés pharmacologiques des isomères de la cocaïne.

ÉTUDE PARTICULIÈRE DE LA PSEUDOCOCAINE DROITE

La cocaïne fut préparée d'abord, sous le nom d'erythroxyline, par GAEDECKE, en 1855, mais ce fut à NIEMAN, élève de WÖHLER, que revint, en 1860, le mérite de l'isoler et de la purifier. De nombreuses recherches furent alors consacrées à son étude. Ce ne fut cependant qu'en 1898, après les travaux de von LOSSEN, LADENBURG, EINHORN, LIEBERMANN et MERLING, que fut connue sa constitution.

Depuis, WILLSTÄTTER, après de longs et difficiles essais, réussit à faire la synthèse de la cocaïne et des corps isomères. Cette synthèse fut réalisée par trois méthodes différentes, à trois époques différentes : 1901-1902, 1914-1917, 1920-1923. WILLSTÄTTER apporta ainsi une conclusion normale à des travaux chimiques ayant duré près de soixante-dix ans.

Par ces travaux admirables, six corps cocaïniques furent préparés de toutes pièces. Parmi eux, furent isolés deux alcaloïdes, trouvés déjà dans la nature, la cocaïne gauche ordinaire, substance officinale, et le corps appelé, par erreur, cocaïne droite que l'on extrayait des eaux mères de la cocaïne officinale.

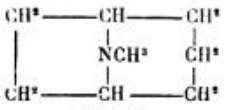
1. Reproduction interdite sans indication de source.

©BIU Santé

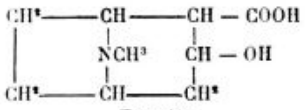
Avant d'exposer la préparation et les propriétés de ces corps isomères, il est nécessaire de faire comprendre comment ils diffèrent entre eux. Leur isomérie, en effet, ne se borne pas à être une isomérie optique, elle est encore stéréochimique.

A. — Isomérie de l'ecgonine et de la cocaïne.

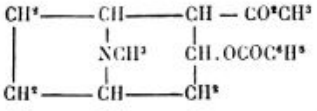
Considérons le tropane, et voyons les différentes substitutions qu'il faut faire subir à ce corps pour arriver à l'ecgonine et à la cocaïne.



Tropane

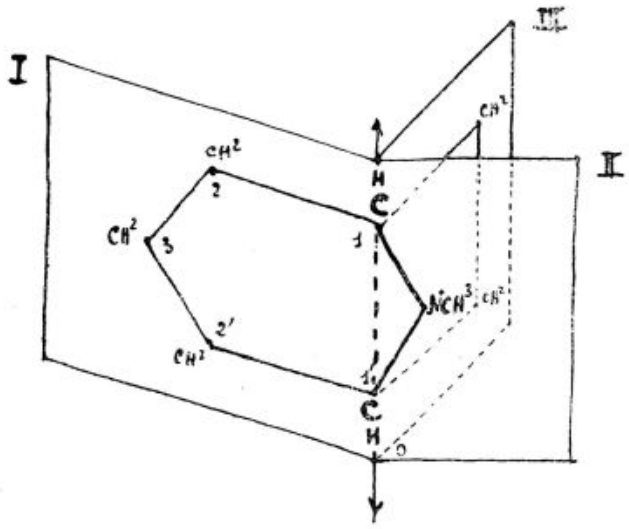


Ecgonine
(acide tropine carbonique.



Cocaïne (méthylbenzoylecgonine).

Si nous disposons dans l'espace la formule fondamentale du tropane,



nous pouvons figurer les deux anneaux carbonés et l'azote méthylé dans trois plans différents, ces trois plans se coupant par la ligne qui joint les deux atomes de carbone asymétriques [imprimés en caractères gras] (figure ci-dessus).

©BIU Santé

En examinant ce schéma on voit qu'il possède un plan de symétrie, plan qui passe en son milieu et est perpendiculaire à la charnière. Les deux atomes de C asymétriques se présentent ainsi comme l'image l'un de l'autre dans un miroir, ils se compensent donc, et par conséquent le tropane est optiquement inactif.

Remplaçons les atomes d'H des carbones 1, 2, 3 par des radicaux divers et voyons ce que devient la molécule.

1° *Cas où la symétrie intramoléculaire du tropane est supprimée : Isomérie optique.*

La symétrie intramoléculaire est supprimée quand on substitue un H au voisinage de l'un des deux atomes de C asymétriques, non seulement en 1 ou en 1', mais encore en 2 ou en 2'. Il se produit ainsi deux combinaisons optiques actives, de pouvoirs rotatoires de signes contraires, donnant par leur combinaison un racémique.

Pour passer de la molécule du tropane à celle de l'ecgonine, ou à celle de la cocaïne, nous substituons, précisément, l'H du carbone 2 (ou 2') par COOH ou par $COOCH^3$. Il résultera donc de cette substitution deux corps, inverses optiques l'un de l'autre, dont la combinaison donnera un racémique.

2° *Cas où la symétrie de la molécule tropane est conservée : Isométrie stéréochimique. Cis-trans.*

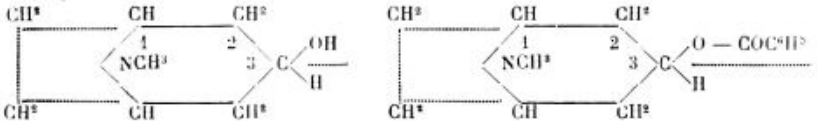
Considérons spécialement le groupement pipéridinique de la molécule tropane, c'est-à-dire les deux plans I et II. Substituons un H du carbone 3 par un OH ou par un OH benzoylé. Le plan de symétrie que nous envisagions tout à l'heure existe toujours. Cette substitution n'entraînera donc pas d'isomérie optique. Une autre sorte d'isomérie va cependant intervenir : l'isomérie stéréochimique.

L'atome de C 3 possède maintenant deux liaisons différentes, d'une part H, d'autre part OH ou $O - CO - C^6H^5$. Ces deux liaisons se trouveront, en raison de la formule tétraédrique, de part et d'autre du plan I. Une des liaisons se trouvera du même côté que le plan II, l'autre se trouvera de l'autre côté. Il en résultera, par ce fait, que l'une des liaisons peut occuper deux places, l'existence de deux composés : l'un cis, l'autre trans.

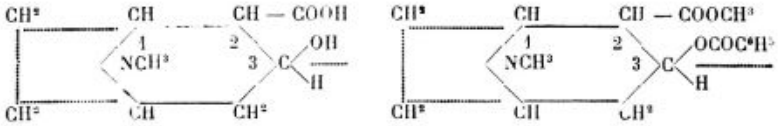
Ces composés stéréoisomériques seront, si nous n'avons fait qu'une seule substitution (OH ou $OCOC^6H^5$) sur le carbone 3 : la tropine et la

©BIU Santé

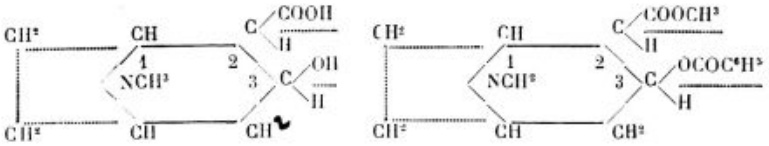
pseudotropine, la benzoyltropéine (éther benzoïque de la tropine) et la tropacocaïne (éther benzoïque de la pseudotropine).



Si nous avons, en même temps, substitué un COOH ou un $COOCH^3$ à un H du carbone 2 nous aurons l'ecgonine ou la pseudoecgonine, la cocaïne ou la pseudococaïne.



Cependant pour ces deux derniers corps (ecgonine ou cocaïne), la chose n'est pas aussi simple, car cette substitution sur le carbone 2, qui entraîne comme on l'a déjà vu une isomérie optique, entraîne à elle seule, en même temps, une isomérie stéréochimique, pour la même raison que tout à l'heure.



En résumé, nous pouvons dire que par la formule plane de l'ecgonine ou par celle de la cocaïne sont représentés 12 corps :

a) Par la substitution dans le carbone 3 d'un H par OH ou par $O - CO - C^6H^5$ se produit une isomérie cis-trans, donc deux isomères : A et B ;

b) Par la substitution dans le carbone 2 d'un H par COOH ou par $COOCH^3$ se produit encore une isomérie cis-trans. Pour A il se produit donc deux isomères : A_1 et A_2. Pour B il se produit donc deux isomères : B_1 et B_2 ;

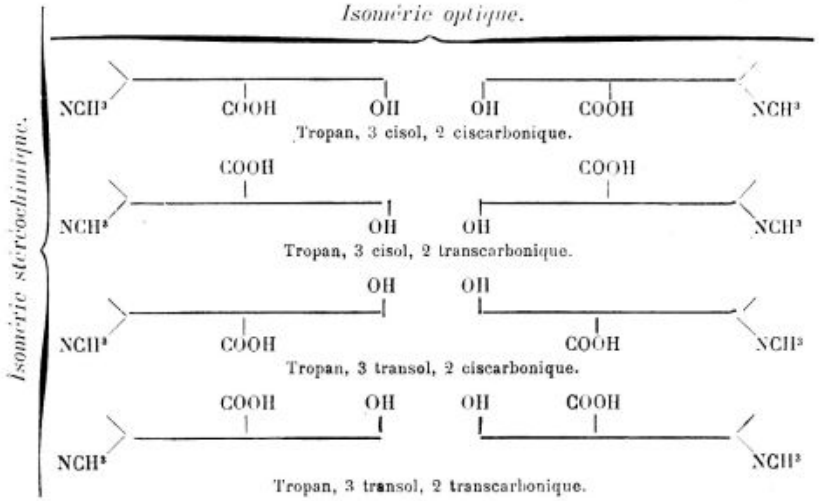
c) Par la substitution dans le carbone 2 se trouve créée, en même temps, une isomérie optique. Quatre corps nouveaux, inverses optiques de A_1 A_2 B_1 B_2, soit A'_1 A'_2 B'_1 B'_2 prennent donc naissance. Par racémisation de ces corps deux à deux, se produisent encore quatre corps nouveaux : $A_1 A'_1$, $B_1 B'_1$, $A_2 A'_2$, $B_2 B'_2$.

La cocaïne et l'ecgonine peuvent donc exister sous 12 formes : 4 formes droites, 4 formes gauches et 4 formes racémiques.

Les schémas suivants, où les trois segments du tropane sont projetés

©BIU Santé

verticalement sur le papier, représentent les 8 isomères non racémiques de l'ecgonine.



Théoriquement les 4 isomères stéréochimiques doivent être très différents les uns des autres, puisque leurs atomes sont répartis de façon toute différente dans chaque molécule. Au contraire, les isomères optiques, bâtis deux à deux sur le même modèle, mais en sens inverse, ne diffèrent au contraire que par leur pouvoir rotatoire.

B. — Synthèses des corps cocaïniques.

Le problème le plus important était de réaliser la formation des deux noyaux cycliques unis, par un « pont azoté », qui constituent le squelette du tropane. Ensuite, il devenait relativement facile d'ajouter des « fonctions latérales » à cette chaîne, pour passer successivement des corps tropiniques aux corps ecgoniniques et de ces derniers aux cocaïnes. Nous avons vu que ces essais furent faits, par Willstätter et ses élèves, à trois époques différentes. Les deux premiers essais, par des méthodes peu susceptibles d'être utilisées dans l'industrie, conduisirent à un seul alcaloïde racémique. Le dernier essai, terminé vers 1923, conduisit, par une méthode pratique, à la synthèse de deux cocaïnes racémiques, qui, par leur dédoublement, produisirent quatre corps optiquement actifs.

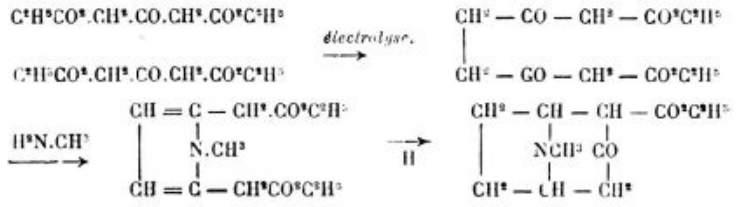
a) **La première synthèse était très longue** (1). Elle consistait, en

1. Voir, au sujet de ces premiers travaux, la mise au point faite par M. Delépine, *Bull. Sc. Pharm.*, 1901, 3, p. 369.

©BIU Santé

partant de la subérone ou cycloheptanone, à reconstruire en plusieurs étapes la tropidine puis la tropine (1), puis à introduire dans ce dernier corps, pour avoir l'ecgonine, un groupement carboxyle (2). Il était facile, ensuite, par méthylation et benzoylation, de passer à la cocaïne.

b) La deuxième synthèse était plus simple et pouvait, de ce fait, avoir une importance pratique plus grande. WILLSTÄTTER, PFANNENSTIEL et BOMMER (3) partaient de l'éther éthylique de l'acide acétone-dicarbonique, transformaient, par électrolyse, ce corps en éther succinyldiacétique, condensaient cet éther avec la méthylamine et obtenaient ainsi l'éther diacétique de la N méthyl-pyrrolidine qu'il suffisait de réduire pour avoir l'éther éthylique de l'acide tropinone carbonique. Par réduction, au moyen de l'amalgame de sodium, puis benzoylation et méthylation, les auteurs obtenaient un alcaloïde, optiquement inactif, voisin, par ses propriétés chimiques, du corps appelé jusqu'ici « cocaïne droite », base obtenue, en petite quantité, pendant la préparation de la cocaïne gauche ordinaire (4). Les auteurs essayèrent, mais sans succès à ce moment, de dissocier cet alcaloïde racémique, que nous retrouverons tout à l'heure sous le nom de pseudococaïne. Les méthodes classiques de PASTEUR échouèrent.



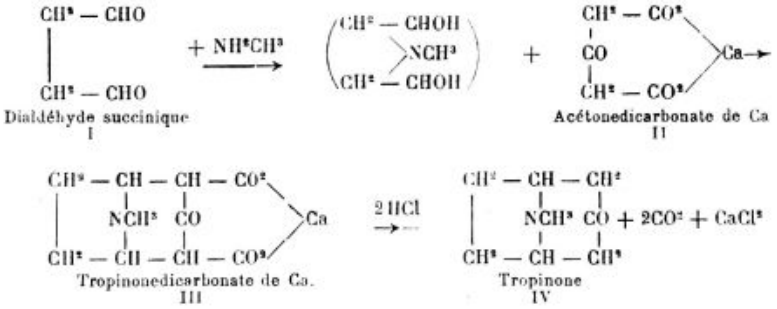
c) La troisième synthèse fut établie avec la collaboration de la fabrique de produits chimiques E. MERCK, de Darmstadt, et notamment de ses chimistes OTTO WOLFES et HORST MADER (5).

Cette dernière méthode de synthèse peut se rattacher aux travaux de J. THIELE (6) sur la condensation de l'aldéhyde phtalique avec l'éther acétone-dicarbonique et à ceux de R. ROBINSON (7) sur la condensation de

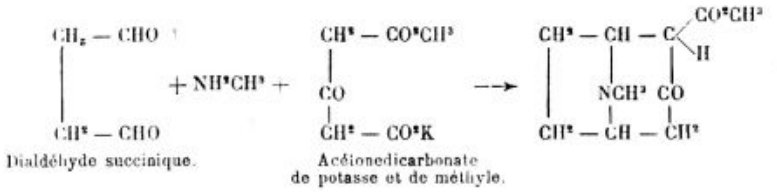
1. R. WILLSTÄTTER. *Ann. d. Chem.*, 1901, **317**, p. 204, 267, 307 et 1902, **326**, p. 1 et 23.
2. R. WILLSTÄTTER et A. BODE. *Ann. d. Chem.*, 1902, **326**, p. 42.
3. WILLSTÄTTER, PFANNENSTIEL et BOMMER. *Ann. d. Chem.*, 1918-1921, **422**, p. 1, et 1925, **434**, p. 111. — WILLSTÄTTER et BOMMER. 1921, **422**, p. 15.
4. Remarquons que les auteurs signalèrent, dès ce moment, la présence, au cours de l'un des stades de la préparation, à côté de l'éther psiecgonique, d'un isomère appartenant vraisemblablement à la série de la cocaïne ordinaire.
5. R. WILLSTÄTTER, O. WOLFES et H. MADER. *Ann. d. Chem.*, 1923, **434**, p. 111.
6. J. THIELE et J. SCHNEIDER. *Ann. d. Chem.*, 1909, **69**, p. 297. — J. THIELE et H. WEITZ. *Ann. d. Chem.*, 1910, **377**, p. 1.
7. ROBINSON. *J. Chem. Soc. Lond.*, 1917, **11**, p. 762.

©BIU Santé

l'aldéhyde succinique avec l'éther acétone-dicarbonique et la méthylamine. Cette dernière condensation conduisait à la préparation de la tropinone.



Mais dans cette cyclisation les deux carboxyles de l'acide acétonecarbonique disparaissaient. WILLSTÄTTER et ses collaborateurs eurent alors l'idée d'employer, non plus l'acide acétone-dicarbonique, mais l'éther méthylique de cet acide. Ils purent ainsi conserver un carboxyle et réussirent à préparer non plus seulement des tropines, mais directement des ecgonines :



Les auteurs obtinrent de cette façon l'éther méthylique de l'acide tropinone-carbonique.

Pour hydrogéner cet éther, ils employèrent l'amalgame de sodium en solution faiblement acidulée par HCl. Ils obtinrent ainsi un produit complexe. D'abord, et accessoirement formé par départ du groupe carboxylé, ils constatèrent la formation de pseudotropine. Enfin, et surtout, ils constatèrent la présence de deux corps différents : le pseudo-ecgoninate de méthyle qui cristallise facilement au sein du mélange, et l'ecgoninate de méthyle ordinaire qui ne cristallise pas. Ces bases furent ensuite benzoylées et purifiées, et les auteurs eurent ainsi deux alcaloïdes racémiques isomères, à points de fusion fort voisins.

L'un d'eux, du groupe de la cocaïne ordinaire, cristallise en primes rhomboédriques, a pour point de fusion 79°-80°, et se laisse dissocier facilement selon la méthode de PASTEUR, par combinaison avec l'acide tartrique, en ses deux éléments optiquement actifs (point de fusion : 98°).

©BIU Santé

Le bitartrate le plus insoluble est celui de la base gauche. Celle-ci s'est montrée identique à la cocaïne des feuilles. L'autre alcaloïde racémique, pseudococaïne, a comme point de fusion 81°5. Semblable au corps obtenu dans la deuxième synthèse, il ne se laisse pas dédoubler par la méthode ordinaire. Pour effectuer ce dédoublement, les auteurs ont dû revenir au pseudoecgoninate de méthyle. Ils combinèrent ce corps avec l'acide bromocamphosulfonique droit et effectuèrent des cristallisations fractionnées dans l'éther acétique. Le sulfonate le plus difficilement soluble est celui de la forme droite. Les auteurs, après benzoylation des corps obtenus, eurent donc deux pseudococaïnes actives, fondant toutes deux à 46°-47°. L'une d'elles, la pseudococaïne dextrogyre, fut trouvée identique au corps résiduel que l'on croyait être autrefois la cocaïne droite.

Nous verrons tout à l'heure quelle importance ce corps et ses sels sont susceptibles d'atteindre en thérapeutique.

Ainsi donc, sur les 12 corps cocaïniques isomères, WILLSTÄTTER et ses collaborateurs ont réussi à en préparer 6 : une cocaïne racémique qu'ils ont dédoublée en cocaïne droite et cocaïne gauche (identique à celle des feuilles) et une pseudococaïne racémique qu'ils ont dédoublée en pseudococaïne droite et en pseudococaïne gauche. On admet que ces deux cocaïnes racémiques diffèrent entre elles de la même façon que la tropine et la pseudotropine. On a vu que ces deux corps diffèrent entre eux par la position de OH par rapport à $N.CH^3$. Les deux groupes de cocaïne, cocaïne et pseudococaïne, différeraient donc entre eux par la position de $O.CO.C^6H^5$ par rapport à $N.CH^3$ (1).

C. — ESSAIS PHARMACOLOGIQUES DES CORPS COCAÏNIQUES. TRAVAUX DE GOTTLIEB (2).

Dès 1923, la fabrique de produits chimiques MERCK put mettre à la disposition de R. GOTTLIEB des quantités des principales cocaïnes isomères suffisantes pour en effectuer l'étude physiologique. Cet auteur étudia en outre les propriétés pharmacologiques de la benzoyltropéine (éther benzoïque de la pseudotropine). Il put ainsi apporter des vues d'ensemble, extrêmement intéressantes, sur l'importance physiolo-

1. Il est intéressant de noter que BRAUN et MULLER (*Ber.*, 1918, **51**, p. 135) ont réussi à mettre en évidence, pour la formule de l'éther tropane-carbonique, deux isomères stéréochimiques qui diffèrent par conséquent par la position du carboxyle par rapport à NCH^3. De même, WILLSTÄTTER, WOLFES et MADER (*Ann. d. Chem.*, 1923, **434**, p. 111) signalent la présence parmi les produits de réduction des éthers tropinone-carboniques d'une troisième ecgonine, bien cristallisée, nettement distincte des ecgonines déjà connues. Cette troisième ecgonine matérialise l'isomérie cis-trans due à l'arrangement du carboxyle.

2. R. GOTTLIEB. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1925, **97**, p. 113.

©BIU Santé

gique, d'une part de l'isomérie cis-trans, d'autre part de l'isomérie optique (1).

Gottlieb étudia tout d'abord l'activité anesthésique locale des chlorhydrates des différents corps. Il employa pour ceci, en premier lieu, les méthodes de Sollmann (2) et de Fromherz (3) qui utilisent les fibres sensitives du sciatique de la grenouille. Il montra ainsi que la pseudococaïne droite était sensiblement deux fois plus active, sur les fibres sensitives, que la cocaïne des feuilles. Il constata, par contre, que les deux racémiques montraient peu de différence avec ce dernier corps. Il put cependant ordonner les cinq corps étudiés dans l'ordre suivant : d pseudococaïne > dl pseudococaïne > l cocaïne > dl cocaïne > l pseudococaïne.

De ces premiers résultats, et du fait que, sur le nerf, la tropacocaïne (ou benzoylpseutropine) est beaucoup plus anesthésique que la benzoyltropéine, Gottlieb conclut que l'arrangement dans l'espace qui caractérise la série pseudo influence favorablement le pouvoir anesthésique. Il était pourtant, à son avis, exagéré de dire que seule l'isomérie stéréochimique était importante, puisque la pseudococaïne lévogyre se montrait inférieure à tous les autres corps.

En second lieu, l'auteur étudia l'activité des corps cocaïniques en anesthésie de surface. Il utilisa, pour ceci, l'absorption par la cornée du lapin, par la peau de la grenouille et l'injection intra-épidermique (méthode des « Quaddels »).

Dans ces essais interviennent, pour les corps étudiés, outre le pouvoir anesthésique, des propriétés telles que la facilité de pénétration et la facilité de diffusion ou de destruction. Il en résulte que la différence d'activité en faveur de la pseudococaïne droite disparaît, de telle sorte que la cocaïne gauche ordinaire, sur la cornée tout au moins, devient la plus active.

Dans la seconde partie de son travail, Gottlieb essaya l'action toxique des différents corps cocaïniques. Il utilisa pour ceci des animaux divers : souris, rats, chats, grenouilles, et administra les corps à essayer, soit par des injections intraveineuses, rapides ou lentes, soit par des injections sous-cutanées avec pénétration toujours lente du toxique. Il constata les faits suivants :

1. E. Poulsson (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1890, **27**, p. 301) avait déjà étudié, au point de vue pharmacologique, les propriétés de la « cocaïne droite » retirée des eaux mères de la cocaïne ordinaire. Il avait ainsi trouvé, par application sur la langue, que la pseudococaïne droite était plus fortement anesthésique. Il avait signalé, d'autre part, sans y attacher du reste grande importance, que l'anesthésie et aussi, dans certains cas, les symptômes toxiques cédaient plus rapidement pour la pseudococaïne que pour la cocaïne ordinaire.
2. T. Sollmann. *Journ. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1917, **10**, p. 379, et 1918, **11**, p. 1.
3. K. Fromherz. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1922, **93**, p. 34.

©BIU Santé

a) Par administration intraveineuse rapide, il ne se produit aucune différence essentielle de toxicité entre les différents isomères ;

b) Par administration intraveineuse lente, la toxicité diminue pour tous les corps, selon les vues de HATCHER et EGGLESTON (1), mais elle diminue tout particulièrement pour la pseudococaïne droite ;

c) Enfin, par injections sous-cutanées, la pseudococaïne droite se signale par une toxicité nettement plus faible, égale, dans certains cas, à la moitié de la toxicité de la cocaïne gauche ordinaire.

GOTTLIEB conclut donc de ces recherches sur la toxicité que, en injections lentes et particulièrement en injections sous-cutanées, la pseudococaïne droite est détruite par l'organisme animal en plus grande quantité, et bien plus rapidement, que la cocaïne gauche ordinaire. Dans ces conditions, la pseudococaïne droite pouvait être supportée par l'organisme animal à des doses au moins deux fois plus fortes. Cette désintoxication plus facile n'était pas, du reste, l'apanage de la série pseudo. Dans l'une et dans l'autre des séries, la toxicité plus faible appartenait aux composés droits. Plus active, sur les nerfs tout au moins, grâce à l'arrangement dans l'espace de ses atomes, moins toxique grâce aux propriétés liées à l'activité optique, la pseudococaïne droite se présentait comme éminemment favorable à l'usage thérapeutique.

S'appuyant sur les résultats obtenus par GOTTLIEB, la Fabrique de Produits chimiques MERCK présenta, pour l'utilisation clinique, un sel de pseudococaïne droite.

GOTTLIEB avait utilisé le chlorhydrate. On ne crut pas devoir retenir ce sel en raison de sa solubilité dans l'eau relativement petite (6.6 °/₀). Guidé sans doute par la théorie de O. GROS (2), que les sels d'acides faibles, plus dissociables, agissent plus fortement, MERCK choisit non pas le tartrate neutre qui cristallise difficilement, mais le *tartrate acide de pseudococaïne droite* qui fut présenté au corps médical sous le nom de *Psicaïne*.

1. HATCHER et EGGLESTON. *Journ. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1916, **8**, p. 385 et 1919, **13**. p. 433.

2. O. GROS. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1910, **62**, p. 390; 1912, **64**, p. 126 et 1912, **67**, p. 132.

(*A suivre.*)

JEAN RÉGNIER. FERNAND MERCIER.

(*Laboratoire de Pharmacologie et Matière Médicale de la Faculté de Médecine de Paris.*)

©BIU Santé

Sur un nouveau composé dérivé du pyramidon. II. Constitution et synthèse du dioxypyramidon.

(*Suite et fin* [1])

ÉTUDE DE LA CONSTITUTION DU DIOXYPYRAMIDON.

Le dioxypyramidon n'a aucune des propriétés des aminoxydes.

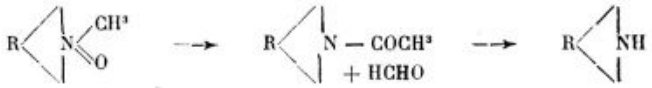
Les propriétés des aminoxydes ont été étudiées surtout par MAX et MICHEL POLONOWSKI (15, 16).

1° Les aminoxydes se décomposent plus ou moins facilement en perdant leur oxygène lié à l'azote ; les aminoxydes des bases hétérocycliques sont les plus stables et ne sont décomposés qu'à leur température de fusion. Le dioxypyramidon distille à 200° dans le vide sans décomposition.

2° Les aminoxydes sous l'action des réducteurs régénèrent facilement les amines originelles. Le dioxypyramidon ne s'est pas laissé réduire en pyramidon par les réducteurs suivants qui, pour la plupart, sont restés sans action :

Zinc et acide chlorhydrique ;
Zinc et acide acétique ;
Zinc et soude ;
Fer et acide chlorhydrique ;
Chlorure stanneux ;
Bisulfite de sodium ;
Hydrosulfite de sodium en milieu alcalin ou chlorhydrique ;
Anhydride sulfureux.

3° Sous l'action de l'anhydride acétique les aminoxydes subissent une suite de transformations qui aboutissent finalement à la base *nor* selon le schéma :



Le dioxypyramidon a été chauffé douze heures à reflux avec cinq fois le poids théorique d'anhydride acétique. Après distillation de l'excès d'anhydride et séjour du résidu dans le vide au-dessus de chaux vive, le produit restant s'est montré identique au dioxypyramidon primitif :

1. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, janvier 1930, **37**, p. 7.

©BIU Santé

après recristallisation le point de fusion était de 105°5 et ne changeait pas par mélange avec du dioxypyramidon.

Le caractère non saturé de l'antipyrine et du pyramidon n'existe plus dans le dioxypyramidon.

L'antipyrine fixe une molécule d'iode et perd alors une molécule d'acide iodhydrique en se transformant en iodoantipyrine : Bougault (10). Le pyramidon fixe également de l'iode avec une réaction assez compliquée qui ne paraît pas avoir été étudiée. Le dioxypyramidon ne fixe pas une trace d'iode.

a) *Expériences iodométriques avec la seconde méthode de* Bougault (17) : action d'un excès d'iode en présence de bicarbonate de potassium.

1° Antipyrine : substance, 0,1157 ; 20 cm³ iode 0,1 N déterminent après quelques instants un abondant précipité noir d'iodoantipyrine. Pour le titrage en retour 7 cm³ 3 d'hyposulfite de sodium 0,1054 N sont nécessaires.

Iode fixé 135 °/₀. Calculé pour 1 molécule d'iode, 135,1.

2° Pyramidon : substance, 0,1906 ; 35 cm³ iode 0,1 N déterminent un précipité peu abondant, brunâtre, non comparable à l'iodoantipyrine ; titrage en retour : 6 cm³ 3 d'hyposulfite 0,1054 N (le virage est difficile à saisir, car la combinaison iodée colore le chloroforme).

Iode fixé : 189 °/₀. Calculé pour 1 molécule d'iode : 109,9.

3° Dioxypyramidon : Substance, 0,2023 ; 20 cm³ iode, 0,1 N. Une huile noirâtre se sépare ayant un aspect différent des deux précipités précédents ; titrage en retour : 19 cm³ hyposulfite 0,1054 N.

Iode fixé : 0. Calculé pour 1 molécule d'iode : 96,5 °/₀.

b) *Expériences iodométriques avec la méthode de* Wijs *au chlorure d'iode* :

1° Expérience témoin : 25 cm³ de liqueur de Wijs, après une heure de contact, consomment 50 cm³ 6 d'hyposulfite 0,1 N.

2° Antipyrine. Substance 0,1526 ; 25 cm³ de liqueur de Wijs. Hyposulfite 0,1 N : 35 cm³ 7 (virage peu net).

Iode fixé : 124 °/₀ Calculé 135,1.

Il est bon de noter en passant que la méthode de Wijs n'est pas suffisamment exacte pour déterminer l'indice d'iode de l'antipyrine.

3° Pyramidon : le virage n'a pu être saisi lors du titrage en retour.

4° Dioxypyramidon : substance 0,1360 ; 25 cm³ de liqueur de Wijs. Hyposulfite 0,1 N : 50 cm³ 55.

Iode fixé : 0.

Hydrolyse du dioxypyramidon.

Le dioxypyramidon, chauffé à 100° avec de la lessive de soude concentrée (ou de la potasse, ou de la baryte), se décompose en dimé-

©BIU Santé

thylamine, α-méthyl-β-phénylhydrazine, acétate et oxalate de sodium.

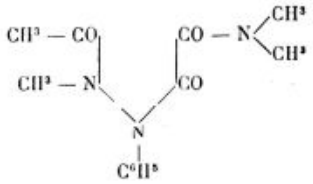
$$C^{13}H^{17}O^3N^3 + 3HONa = (CH^3)^2NH + CH^3 - NH - NH - C^6H^5 + CH^3CO^2Na + CO^2Na - CO^2Na.$$

Dans les mêmes conditions, l'antipyrine et le pyramidon ne sont pas altérés; l'antipyrine ne libère la méthylphénylhydrazine que par un chauffage prolongé à 130°.

La décomposition ménagée du dioxypyramidon par la soude permet de n'obtenir que deux produits de dédoublement avec un rendement presque quantitatif : l'α-acétyl-α-méthyl-β-phénylhydrazide et le diméthyloxamate de sodium :

$$C^{13}H^{17}O^3N^3 + HONa = \begin{matrix} CH^3CO \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>\!N - NH - C^6H^5 + (CH^3)^2 = N - CO - COONa.$$

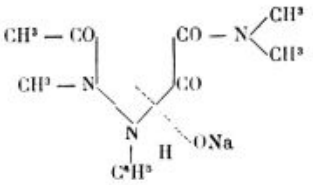
Cette réaction montre que les deux fragments obtenus proviennent d'une amide ayant pour constitution :



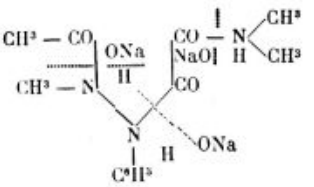
qui a trois groupements fonctionnels amides : la liaison

$$- N\,(C^6H^5) - CO -$$

est seule sensible à une hydrolyse ménagée qui peut être représentée ainsi :



Les deux autres liaisons amidées ne sont rompues que dans une action prolongée et l'hydrolyse totale peut être représentée ainsi :



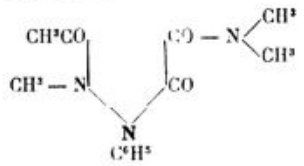
Le dioxypyramidon est-il identique à cette triamide ou la triamide se

©BIU Santé

forme-t-elle sous l'influence de l'alcali? Nous avons essayé de réaliser l'hydrolyse en présence d'acide sulfurique; la décomposition se fait de la même façon.

$$C^{13}H^{17}O^2N^3 + 3H^2O = (CH^3)^2NH + CH^3 - NH - NH - C^6H^5 + CH^3CO^2H + (COOH)^2.$$

Par conséquent, le dioxypyramidon, fusible à 105°5, doit être identique à la triamide de formule :



EXPÉRIENCES.

Décomposition non ménagée du dioxypyramidon par la lessive de soude.

Une solution d'un dixième de molécule de dioxypyramidon (26 gr. 3), dans 260 gr. d'eau, a été additionnée du quart de son volume de lessive de soude concentrée et chauffée au bain-marie; il s'est d'abord fait une précipitation physique du dioxypyramidon dissous, puis des vapeurs bleuissant le papier tournesol, ayant l'odeur de diméthylamine, se sont dégagées. Une coloration rose a envahi le liquide et a persisté quelque temps; peu à peu, une huile jaunâtre s'est séparée, à odeur de phénylhydrazine; extraite par l'éther, elle a donné une masse cireuse constituée par un produit cristallin et une huile jaune. La solution aqueuse, refroidie, a laissé déposer un précipité cristallin incolore.

1° *Examen des vapeurs alcalines* :

Les vapeurs alcalines ont été recueillies dans une solution d'acide chlorhydrique; la solution concentrée du chlorhydrate a été précipitée par l'acide chloroplatinique. Le chloroplatinate jaune, recristallisé dans l'eau, a été obtenu en belles aiguilles.

Analyse : substance : 0 gr. 3827. Platine par réduction dans l'hydrogène : 0 gr. 1482. Platine trouvé : 38.6 %. Calculé pour $[PtCl^6|H^2[NH(CH^3)^2]^2]$: 39,0 %.

2° *Examen de la partie huileuse* :

La partie huileuse a été extraite par l'éther et la solution éthérée desséchée sur du sulfate de sodium. L'éther a été chassé par distillation et le résidu distillé dans le vide.

Une première rectification a donné une fraction 130°-180°, sous 24 mm., et un abondant résidu (8 gr.) ne distillant pas à 180°. Ce résidu a été recristallisé dans l'eau où il est peu soluble, puis dans l'alcool

©BIU Santé

à 70°, où il cristallise bien. Après 4 recristallisations, nous avons obtenu des cristaux fusibles à 93°. Les eaux mères ont donné successivement des fractions du même produit moins pur : P. F. : 93°-92°-91°5.

Ce corps fusible à 93°, résultant d'une hydrolyse incomplète, sera examiné plus loin.

La fraction 130-180° a redistillé pour la majeure partie de 112 à 118° sous 13 mm. (2 gr. 50). Ce corps, la méthylphénylhydrazine symétrique, a été caractérisé par son sulfate, qui est peu soluble dans l'alcool.

La solution alcoolique de la base a été additionnée d'acide sulfurique au 1/4, de façon qu'il reste un léger excès de base. Le précipité, essoré, lavé à l'alcool, absolument blanc, a été séché dans le vide. P. F. 174° (P. F. du sulfate d'α-méthyl-β-phénylhydrazine : 180°, d'après le *Dictionnaire* de WURTZ, 2e suppl., **5**, p. 396).

Analyse : 1 gr. 0035 de sulfate, dissous dans 10 cm³ d'eau et décomposé par 20 cm³ soude 1,017 N. La méthylphénylhydrazine a été extraite par l'éther, l'éther lavé à l'eau, et l'eau de lavage jointe à l'eau mère; l'excès de soude a été titré; 6 cm³ de soude 1,017 N ont été saturés par l'acide sulfurique du sulfate.

SO^4H^2 °/₀ trouvé 29,2. Calculé pour $SO^4H^2(CH^3NHNHC^6H^5)^2$ 28,7.

3° *Examen des cristaux peu solubles dans l'eau* :

Ces cristaux, fortement imprégnés d'alcali, ont été recristallisés 4 fois dans l'eau bouillante où ils sont notablement solubles, alors qu'ils sont très peu solubles dans l'eau froide.

Ils décolorent le permanganate de potassium en milieu sulfurique à chaud, et leur solution aqueuse, traitée par l'acide acétique et le chlorure de calcium, forme un précité blanc (oxalate).

Dosage du sodium : substance, 0 gr. 1437; SO^4Na^2, 0 gr. 157; Na °/₀, 34,2. Calculé pour $C^6O^4Na^2$, 34,3.

4° *Recherche d'un acide volatil dans les eaux mères* :

La solution aqueuse, épuisée à l'éther et débarrassée du précipité d'oxalate de sodium, a été acidifiée par l'acide sulfurique; les 9/10 du liquide ont été distillés; le distillat a été neutralisé exactement par la baryte; la liqueur, concentrée, filtrée, abandonnée à cristallisation, a fourni des cristaux transparents bien formés et les eaux-mères, précipitées par l'alcool fort, ont donné des précipités microcristallins.

Analyse : substance, 1 gr. 1746 : perte à l'étuve (cinq heures à 80°, une heure à 110°, trois heures à 110°-130°) 0,0798; soit : 6,79 °/₀.

Substance desséchée : 0 gr. 275; SO^4Ba : 0 gr. 2488; Ba : 53,2 °/₀.

Calculé pour $(CH^3COO)^2Ba,H^2O$: H^2O : 6,58 °/₀, Ba : 53,75 °/₀.

Une autre fraction a donné H^2O : 6,2 °/₀; Ba : 52,92 °/₀.

Il s'est donc fait, dans la décomposition par la soude du dioxypyramidon, un sel d'acide volatil et un seul, un acétate.

Quantité de soude consommée dans la décomposition complète.

1° 1 gr. de dioxypyramidon, 50 cm³ d'eau distillée et 20 cm³ de solu-

©BIU Santé

tion normale d'hydroxyde de sodium ont été chauffés dans une fiole de verre Pyrex pendant une heure à 120°. La liqueur a été soumise ensuite pendant une demi-heure à l'ébullition à l'air libre pour éliminer l'amine volatile. La méthylphénylhydrazine a été extraite par l'éther à trois reprises; les extraits éthérés ont été lavés à l'eau et les eaux de lavage réunies à la liqueur alcaline dont l'alcali en excès a été titré par une solution normale d'acide sulfurique en présence de phénolphtaléine. 9 cm³ 25 de soude normale ont été consommés dans la réaction, soit 2 mol. 4 d'hydroxyde de sodium par molécule (263 gr.) de dioxypyramidon.

2° La même série d'opérations avec trois heures de chauffage à 130° a consommé 11 cm³ 2 de soude normale pour 1 gr. de dioxypyramidon, soit : 11 cm³ 2 × 263 = 2.945 cm³, près de 3 molécules d'hydroxyde de sodium par molécule gramme de dioxypyramidon.

La décomposition complète du dioxypyramidon utilise donc trois molécules d'alcali à condition d'être poussée aussi loin que possible.

Hydrolyse complète du dioxypyramidon sous l'influence de l'acide sulfurique.

13 gr. 2 de dioxypyramidon (1/20 de molécule) et 100 cm³ d'acide sulfurique normal ont été chauffés pendant trois heures dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux; le liquide refroidi avait une forte odeur d'acide acétique.

90 cm³ ont été distillés; le distillat a exigé pour sa neutralisation en présence de phénolphtaléine 30,7 cm³ de soude normale.

Le résidu de la distillation a été dilué à 100 cm³ et chauffé encore deux heures à reflux pour compléter l'hydrolyse.

Un second distillat de 90 cm³ a neutralisé 11,2 cm³ de soude normale.

1 cm³ de soude normale équivalant à 6 centigr. d'acide acétique, l'acide recueilli évalué en acide acétique correspondait à 0 gr. 06 × 41,9 = 2 gr. 514. Le rendement théorique pour l'hydrolyse complète est $\frac{60 \text{ gr.}}{20} = 3$ gr.

1° *Caractérisation de l'acide acétique* :

Les solutions d'acide neutralisées par la soude, puis acidifiées par une goutte d'acide chlorhydrique normal, ont été concentrées jusqu'à cristallisation du sel de sodium.

Analyse :

Dosage de l'eau : I subst., 1 gr. 9785; perte apr. 3 h. à 125°. 0 gr. 8135 °/₀ 41,1
Dosage de l'eau : II subst., 2 gr. 7120. perte apr. 3 h. à 125°. 1 gr. 1027 °/₀ 40,6
Dos. du sodium : I subst., 0 gr. 2659; SO^4Na^2 . . . . . 0 gr. 2259 °/₀ 27,5
Dos. du sodium : II subst., 0 gr. 3331; SO^4Na^2 . . . . . 0 gr. 2857 °/₀ 27,78

Calculé pour $CH^3COONa, 3H^2O$: H^2O 39,7 °/₀, Na 28,04 °/₀.

©BIU Santé

2° *Caractérisation de l'acide oxalique* :

Le liquide débarrassé par distillation de l'acide acétique a été épuisé par l'éther qui a enlevé un peu de méthylphénylhydrazine à la solution sulfurique. L'éther séché et distillé a laissé un résidu qui a été repris par une petite quantité d'eau pour séparer les gouttelettes huileuses de méthylphénylhydrazine.

Le filtrat a réduit énergiquement le permanganate de potassium et a donné, par l'acétate de sodium et une solution de sulfate de calcium, un précipité blanc d'oxalate de calcium, soluble dans l'acide chlorhydrique et reprécipitant par addition d'acétate de sodium.

3° *Caractérisation de la diméthylamine* :

La solution sulfurique des bases, débarrassée de l'éther entraîné, a été traitée par un excès de soude et la base volatile a été recueillie dans une solution alcoolique d'acide picrique. Un picrate a été obtenu bien cristallisé. P. F. 155°.

Le picrate de diméthylamine est caractéristique :

	Point de fusion :
	—
Acide picrique.	122°5
Picrate de monométhylamine .	207°
— de diméthylamine . . .	155° (solubilité 1.79 %).
— de triméthylamine . . .	216°

Hydrolyse ménagée du dioxypyramidon par la soude.

La lenteur avec laquelle on parvient à l'hydrolyse complète de la molécule sous l'influence de la soude nous a fait penser qu'il était possible de saisir des produits intermédiaires du dédoublement dont le produit fusible à 93° était peut-être l'un des représentants.

Nous avons déterminé comme il a été indiqué plus haut la quantité de soude consommée par le dioxypyramidon quand on laisse la réaction se poursuivre à la température ordinaire; elle est sensiblement d'une molécule d'hydroxyde de sodium par molécule de dioxypyramidon à condition que la réaction soit prolongée une semaine.

13 gr. 2 de dioxypyramidon ont été dissous dans 130 cm³ d'eau tiède et la solution refroidie à la température ordinaire a été additionnée de 50 cm³ de solution normale de soude (1 molécule d'hydroxyde de sodium par molécule de dioxypyramidon). Le mélange a été abandonné en lieu frais; des cristaux blancs ont commencé à se déposer après quelques heures; la quantité de cristaux a augmenté pendant quarante-huit heures; rendement en cristaux séchés : 6 gr. 60. Les six jours suivants il ne s'est déposé qu'une quantité insignifiante de cristaux.

Le liquide, à peu près inodore, a été extrait par l'éther à trois reprises, l'éther a été lavé à l'eau, l'eau de lavage jointe au liquide aqueux.

©BIU Santé

Cette solution aqueuse n'a exigé pour sa neutralisation en présence de phénolphtatéine que 0,2 cm³ d'acide chlorhydrique normal. La molécule de soude mise en présence du dioxypyramidon a donc été à peu près complètement utilisée.

La solution neutralisée a été évaporée à froid dans le vide au-dessus de l'acide sulfurique ; le résidu sec a été épuisé par le chloroforme.

L'extrait chloroformique (0 gr. 50) et l'extrait éthéré (0 gr. 90) recristallisés dans l'alcool se sont montrés identiques aux cristaux séparés en premier lieu.

Le résidu sec de la solution aqueuse était formé de cristaux blancs lamellaires anhydres : 6 gr. 90.

La réaction de 2 gr. d'hydroxyde de sodium sur 13 gr. 2 de dioxypyramidon a donc donné 8 gr. d'un produit très peu soluble dans l'eau et 6 gr. 90 d'un produit très soluble dans l'eau.

Etude du produit soluble dans l'eau : diméthyloxamate de sodium.

Ce produit était constitué par un sel de sodium dont l'anion n'a donné de précipité ni avec le chlorure de baryum, ni avec le nitrate d'argent.

Chauffé avec de la lessive de soude concentrée, il a laissé dégager de la diméthylamine et de la solution chaude a précipité par refroidissement de l'oxalate de sodium ; tous deux ont été caractérisés comme il a été dit plus haut.

Le sel brut a été purifié par redissolution dans l'eau et précipitation par de l'alcool concentré.

Analyse du sel de sodium :

Hydratation : perte négligeable à l'étuve à la température de 130-140°.

Dosage du sodium : substance 0,1303 ; SO^4Na^2 0 gr. 0657 ; Na °/₀ 16,3.

Calculé pour $\begin{matrix}CH^3\\CH^3\end{matrix}\!>\!N-CO-COONa$, Na 16,54 °/₀.

Le diméthyloxamate de sodium ne se décompose que très lentement par la soude à 100°.

L'acide diméthyloxamique a été décrit par Franchimont et Rouffaer (18) et son sel de calcium par Duvillier et Buisine (19). Le sel de sodium n'a pas été signalé.

Etude du produit peu soluble dans l'eau :
α-acétyl-α-méthyl-β-phénylhydrazide.

Ce produit exempt de sodium a été purifié par 3 recristallisations dans l'alcool à 70°. Il est très soluble dans l'éther, le chloroforme, l'alcool absolu. Son point de fusion s'est fixé à 93°.

©BIU Santé

Il ne se décompose que très lentement par la soude à 100°.

La solution alcoolique chauffée pendant trois heures à l'autoclave à 130° avec une petite quantité d'acide sulfurique a donné de l'acétate d'éthyle et une solution sulfurique de méthylphénylhydrazine d'où l'hydrazine a été extraite par l'éther après alcalinisation par la soude et caractérisée comme nous l'avons dit précédemment.

Le produit fusible à 93° est donc un dérivé acétylé de l'α-méthyl-β-phénylhydrazine.

Deux acétylméthylphénylhydrazides sont connues; l'une seule correspond à l'α-méthyl-β-phénylhydrazine; c'est l'α-acétyl-α-méthyl-β-phénylhydrazide obtenue par G. EBERT et B. REUTER (20) qui est certainement identique à la nôtre, quoique son point de fusion soit indiqué 94°.

Cette α-acétyl-α-méthyl-β-phénylhydrazide a été caractérisée dans les produits secondaires de la préparation du dioxypyramidon et dans la réaction brutale de la soude sur le dioxypyramidon.

Préparation du diméthyloxamate de sodium.

Pour la préparation du diméthyloxamate de sodium, il est inutile de prendre toutes les précautions que nous avons indiquées dans l'étude des produits de l'hydrolyse ménagée du dioxypyramidon. Voici une préparation plus expéditive :

26 gr. 3 de dioxypyramidon sont dissous dans 260 cm³ d'eau tiède. Ils sont traités sur le bain-marie bouillant par une quantité équimoléculaire d'une solution normale de soude, soit 100 cm³. Cette solution est ajoutée par fractions de 10 cm³ tous les quarts d'heure pour les quatre premières additions, toutes les dix minutes pour les dernières. Cette addition ménagée évite toute précipitation physique de dioxypyramidon et l'hydrolyse brutale conduisant jusqu'à la diméthylamine.

Le précipité huileux qui se sépare progressivement est extrait par le chloroforme à trois reprises; la solution chloroformique jaune séchée sur du sulfate de sodium, puis évaporée, donne 16 gr. 5 d'acétylméthylphénylhydrazide brute.

La solution aqueuse est neutralisée par de l'acide chlorhydrique normal (1 cm³ environ), puis évaporée au bain-marie à siccité; le résidu sec est lavé au chloroforme, puis redissous dans l'eau et la cristallisation facilitée par addition d'alcool fort.

L'action de la potasse est en tous points comparable à celle de la soude et nous a donné le diméthyloxamate de potassium, qui n'a pas été décrit : nous l'avons obtenu cristallisé, mais pas encore analysé.

©BIU Santé

Préparation de l'α-acétyl-α-méthyl-β-phénylhydrazide et du diméthyloxamate de baryum.

La décomposition du dioxypyramidon par la soude ou la potasse conduit à l'α-acétyl-α-méthyl-β-phénylhydrazide avec un bon rendement, mais le produit obtenu est jaune, souillé vraisemblablement de méthylphénylhydrazine et sa purification par cristallisation abaisse fortement le rendement final en produit pur.

L'action de la baryte hydratée en quantité un peu supérieure à la quantité théorique conduite à chaud dans les conditions qui viennent d'être dites donne de l'α-acétyl-α-méthyl-β-phénylhydrazide blanche de premier jet, qui est bien pure après une seule recristallisation.

Il reste alors en solution aqueuse le diméthyloxamate de baryum qui est très soluble et précipite par l'alcool en une masse chatoyante et gluante, difficile à laver. FRANCHIMONT qui a signalé ce sel (18) ne l'a pas analysé.

Analyse du diméthyloxamate de baryum.

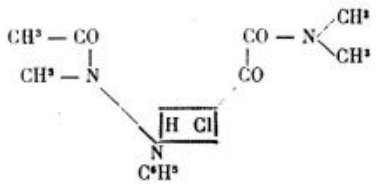
Substance 0 gr. 3356. Perte à 100° jusqu'à poids constant 2,3 °/₀.
SO^4Ba 0 gr. 2062, soit 36,92 de Ba °/₀ de substance sèche.
Calculé pour $\left(\begin{matrix}CH^3\\CH^3\end{matrix}>N\text{-}CO\text{-}COO\right)^2Ba$: 37,1 °/₀.

SYNTHÈSE DU DIOXYPYRAMIDON

Pour appuyer d'une nouvelle preuve la constitution attribuée au dioxypyramidon, nous en avons réalisé la synthèse à partir des deux fragments de son hydrolyse ménagée, fragments dont la synthèse a déjà été faite.

L'α-acétyl-α-méthyl-β-phénylhydrazide a été préparée par E. EBERT et B. REUTER (20). L'acide diméthyloxamique résulte de l'hydrolyse de son éther qui s'obtient par l'action de la diméthylamine sur l'oxalate neutre d'éthyle. (Procédé d'HOFFMANN pour la séparation des amines.)

Avec le sel de sodium, nous avons préparé le chlorure d'acide qui était inconnu, et l'action du chlorure d'acide sur l'α-acétyl-α-méthyl-β-phénylhydrazide a donné le dioxypyramidon.



©BIU Santé

Préparation du chlorure de l'acide diméthyloxamique.

12 gr. 5 de diméthyloxamate de sodium sec ont été traités par 11 gr. de chlorure de thionyle récemment rectifié (Eb. 76°-78°) ajouté peu à peu. La réaction, d'abord vive, a été continuée au bain d'huile à reflux pendant deux heures. Le produit de la réaction a été extrait par du benzène anhydre (Eb. 80°) et essoré. La solution benzénique a été distillée ; le benzène et un léger excès de chlorure de thionyle éliminés, la distillation a été poursuivie dans le vide.

Deux rectifications successives ont donné comme fraction principale un liquide bouillant de 86°5 à 89°5 sous 14 mm.

Dosage du chlore dans le *chlorure de diméthyloxamyle* (méthode à la chaux) :

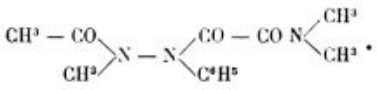
Subst. 0 gr. 346 ; Cl Ag 0,3682 ; Cl °/₀ 26,33

Calculé pour $\begin{matrix}CH^3\\CH^3\end{matrix}\!>\!N\text{-}CO\text{-}CO\,Cl$: 26,2 °/₀.

Action du chlorure de diméthyloxamyle sur l'α-acétyl-α-méthyl-β-phénylhydrazide.

3 gr. 6 d'acétyl-méthyl-phénylhydrazide (P. F. 93°) finement pulvérisée ont été additionnés peu à peu de 3 gr. de chlorure de diméthyloxamyle (proportions équimoléculaires). Le mélange s'est à peine échauffé ; la réaction a été poursuivie par chauffage au bain d'huile une demi-heure, la température du bain s'élevant de 100° à 170° ; il s'est dégagé de l'acide chlorhydrique et la masse résineuse formée dans le ballon a été dissoute dans 20 cm³ d'eau ; la solution a été neutralisée par du bicarbonate de sodium. L'épuisement chloroformique répété trois fois a donné un résidu entièrement soluble dans l'eau qui, en l'absence de germes, n'a pas cristallisé et, amorcé par du dioxypyramidon, a donné des cristaux, lesquels, purifiés par cristallisation, se sont montrés identiques au dioxypyramidon. (P. F. 105° ; en mélange à parties égales avec le dioxypyramidon P. F. 105° ; en mélange à parties égales avec l'acétylméthylphénylhydrazine P. F. < 86°.)

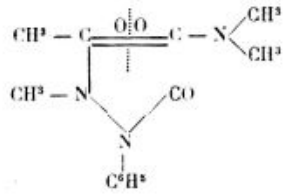
Le dioxypyramidon fusible à 105°5 est donc une *α-acétyl-α-méthyl-β-diméthyloxamyle-β-phénylhydrazide* :



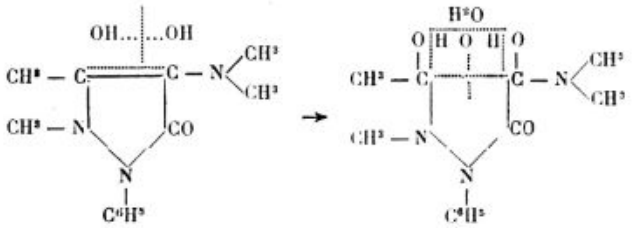
©BIU Santé

Remarques sur la constitution et la formation du dioxypyramidon.

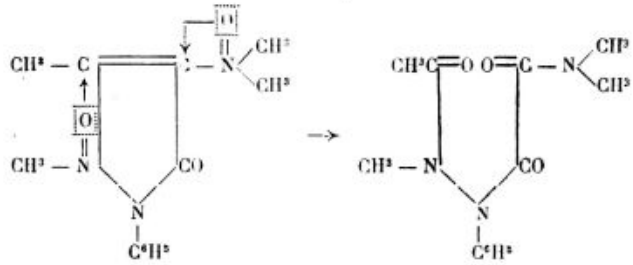
Le dioxypyramidon correspond au pyramidon qui a fixé deux atomes d'oxygène sur sa double liaison avec rupture de celle-ci :



On peut imaginer pour cette fixation un mécanisme direct qui ne fait pas intervenir les atomes d'azote, par exemple le processus suivant : fixation de 2 OH sur la double liaison, puis oxydation du glycol obtenu par action d'une deuxième molécule de peroxyde d'hydrogène :



Mais la formation intermédiaire d'un diaminoxyde nous paraît beaucoup plus probable. Ce diaminoxyde instable subirait une transposition comportant le passage sur le carbone voisin de chaque atome d'oxygène primitivement lié à l'azote et consécutivement l'ouverture de la double liaison carbonée :

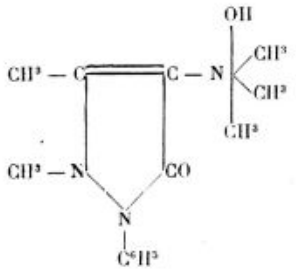


Nous avons cherché à isoler ou à caractériser le diaminoxyde intermédiaire ; les expériences en cours ne permettent pas encore de conclure.

©BIU Santé

Différentes observations montrent qu'une telle réaction est tout à fait vraisemblable.

1° Ebert et Reuter (20) ayant préparé un hydrate d'ammonium quaternaire correspondant au pyramidon :



ont constaté qu'il était instable et que la simple ébullition de sa solution aqueuse suffit à le dédoubler en α-acétyl-α-méthyl-β-phénylhydrazide et bétaïne :

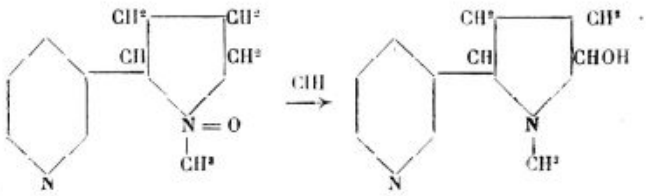


L'oxygène fixé à l'azote, sous la forme d'un oxhydrile, facilite la rupture de la double liaison carbonée voisine. Le pyramidon, par contre, est très résistant à l'action de l'eau seule ; en le chauffant une centaine d'heures à 130° on ne l'hydrolyse qu'en petite quantité.

2° Bamberger et Leyden (21) ont observé que l'oxyde de diméthylaniline se transpose en o. et p. diméthylaminophénol : passage de l'oxygène de l'azote sur un carbone en position α ou γ.

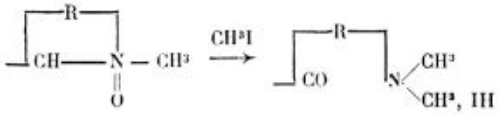
Le passage de l'oxygène de l'azote sur un carbone en position α a été observé dans deux cas, sous l'action de réactifs.

3° Transformation de l'oxyde de nicotine en pseudonicotinoxyde sous l'influence de l'acide chlorhydrique à 140° par Pinner et Wolffenstein (22) :

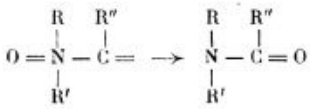


©BIU Santé

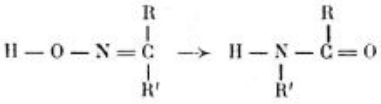
4° Passage de la série génésérinique à la série oxésérinique sous l'action de l'iodure de méthyle, par M. et M. Polonowski (23) :



La transposition que nous envisageons ne paraît pas avoir été signalée. Elle se ramène au schéma :



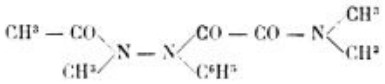
tandis que la transposition de Beckmann qui aboutit également à une amide se ramène au schéma :



Conclusions.

En résumé, l'action du perhydrol sur le pyramidon à 0° donne comme produit principal, au lieu de l'aminoxyde attendu, un produit qui résulte de la fixation de deux atomes d'oxygène sur les atomes de carbone doublement liés, avec rupture de cette double liaison.

Les divers modes de décomposition du dérivé nouveau et sa synthèse montrent que c'est une *α-acétyl — α-méthyl — β-diméthyloxamyl — β-phénylhydrazide* :



Nous avons étudié les propriétés physiques et chimiques de ce dioxypyramidon comparées à celles de l'antipyrine et du pyramidon.

Les réactions chimiques caractéristiques de ces deux médicaments ne se retrouvent pas dans le dioxypyramidon, sauf celles qui correspondent à la méthylphénylhydrazine.

Les propriétés analgésiques et antitoxiques du pyramidon sont conservées dans le nouveau dérivé ; elles ne sont donc pas spécifiques du noyau pyrazolonique qui a été ouvert ; le dioxypyramidon est doué en outre de propriétés hypnotiques dont le pyramidon est à peu près dépourvu.

©BIU Santé

Le dioxypyramidon offre encore sur le pyramidon l'avantage d'une solubilité plus grande, d'une toxicité beaucoup plus faible. Il n'a plus les incompatibilités pharmaceutiques du pyramidon.

Les faits ci-dessus ouvrent un nouveau champ d'étude en montrant l'intérêt que présentent les dérivés à chaîne ouverte de la phénylhydrazine lorsqu'ils sont fortement substitués; ils ont été jusqu'alors beaucoup moins étudiés que ceux de la phénylhydrazine engagée dans un noyau pyrazolonique, à part la pyrodine $CH^3 - CONH - NH - C^6H^5$, l'antithermine $C^6H^5NH - N = C<^{CH^3}_{CH^3\ CH^2\ COOH}$ et la cryogénine $C^6H^5 - NH - NH^2 - CO - NH^2$.

Au cours de cette étude, divers sels de l'acide diméthyloxamique et son chlorure ont été obtenus pour la première fois.

RAYMOND CHARONNAT,
Assistant à la Faculté de Pharmacie de Paris.

RAYMOND DELABY,
Professeur agrégé à la Faculté de Pharmacie de Paris.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

(15) MAX et MICHEL POLONOWSKI, *B. S. C.*, 1926, **39**, p. 1147.
(16) MAX et MICHEL POLONOWSKI, *B. S. C.*, 1927, **41**, p. 1190.
(17) J. BOUGAULT, *J. P. C.* (7) 1917, **15**, p. 337.
(18) A. P. N. FRANCHIMONT et H. A. ROUFFAER. *Rec. Trav. Chim. P. B.*, 1894, **13**, p. 335.
(19) E. DUVILLIER et A. BUISINE. *Ann. Phys. Chim.* (5), 1881, **23**, p. 315.
(20) G. EBERT et B. REUTER. *Chem. Zeit.*, 1901, **25**, p. 43.
(21) E. BAMBERGER et LEYDEN. *Ber.*, 1904, **37**, p. 12.
(22) A. PINNER et R. WOLFFENSTEIN. *Ber.*, 1892, **25**, p. 1128.
(23) MAX et MICHEL POLONOWSKI. *B. S. C.* (4), 1925, **37**, p. 744.

Sur la fluorescence des alcaloïdes.

(*Suite* [1].)

III. — LES ALCALOÏDES DES QUINQUINAS.

Parmi le grand nombre d'alcaloïdes que l'on peut extraire des quinquinas, j'ai étudié les quatre principaux, dont la constitution chimique est très bien établie et que l'on peut assez bien isoler les uns des autres :

Quinine et quinidine;
Cinchonine et cinchonidine.

1. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, janvier 1930, **37**, p. 28.

©BIU Santé

Les quatre principaux alcaloïdes des quinquinas présentent à l'état solide des fluorescences visibles intenses. La teinte de la lumière qu'ils émettent varie assez nettement, selon les corps et les échantillons, du bleu clair au violet.

Les fluorescences excitées par la radiation ultraviolette 3.650 du mercure sur ces alcaloïdes sont difficilement caractérisées par la photographie ; le spectre est en effet en grande partie brouillé par la superposition de la raie d'excitation qui provoque un large halo. Mais si on excite la fluorescence par l'une des raies plus courtes du mercure, les spectres sont très bien délimités et les mesures en longueurs d'onde très possibles.

Voici les résultats obtenus pour les quatre alcaloïdes :

I. — *Cinchonine.*

I. Excitation : 3.130 U. A.

Début	4.300
Maximum secondaire	3.780
Maximum	3.640
Maximum secondaire	3.540
Fin	3.400

II. Excitation : 2.967 U. A.

Début	4.200
Maximum secondaire	3.790
Maximum	3.620
Maximum secondaire	3.540
Fin	3.350

III. Excitation : 2.652 U. A.

Début	4.070
Maximum	3.640
Maximum secondaire	3.560
Fin	3.400

IV. Excitation : 2.536 U. A.

Début	4.000
Maximum secondaire	3.803
Maximum	3.640
Fin	3.410

Les courbes correspondantes sont reproduites sur la figure 5.

II. — *Cinchonidine :*

I. Excitation : 3.130 U. A.

Début	4.180
Maximum secondaire	3.800
Maximum	3.630
Maximum secondaire	3.500
Fin	3.350

©BIU Santé

II. Excitation : 2.967 U A.

Début	4.100
Maximum secondaire	3.800
Maximum	3.620
Maximum secondaire	3.500
Fin	3.390

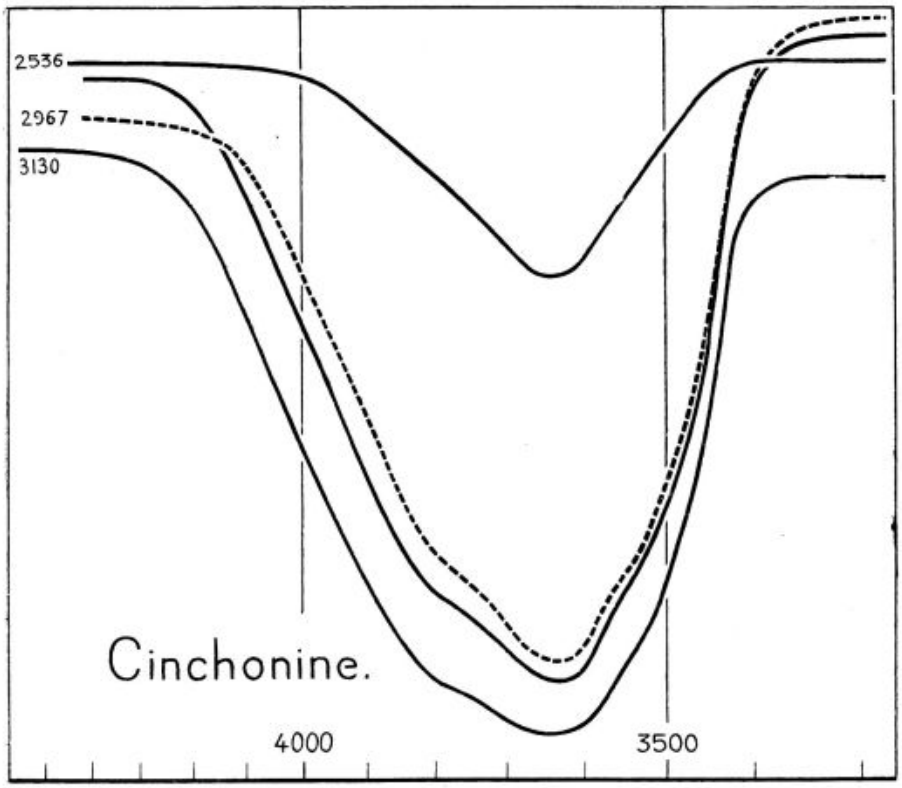


Fig. 5.

III. Excitation : 2.652 U. A.

Début	4.070
Maximum secondaire	3.750
Maximum	3.630
Maximum secondaire	3.550
Fin	3.380

IV. Excitation : 2.536 U. A.

Début	4.000
Maximum	3.620
Maximum secondaire	3.500
Fin	3.420

Voir les courbes correspondantes figure 6.

©BIU Santé

III. — *Quinine.*

I. Excitation : 3.130 U. A.

Début	4.800
Maximum	3.870
Fin	3.470

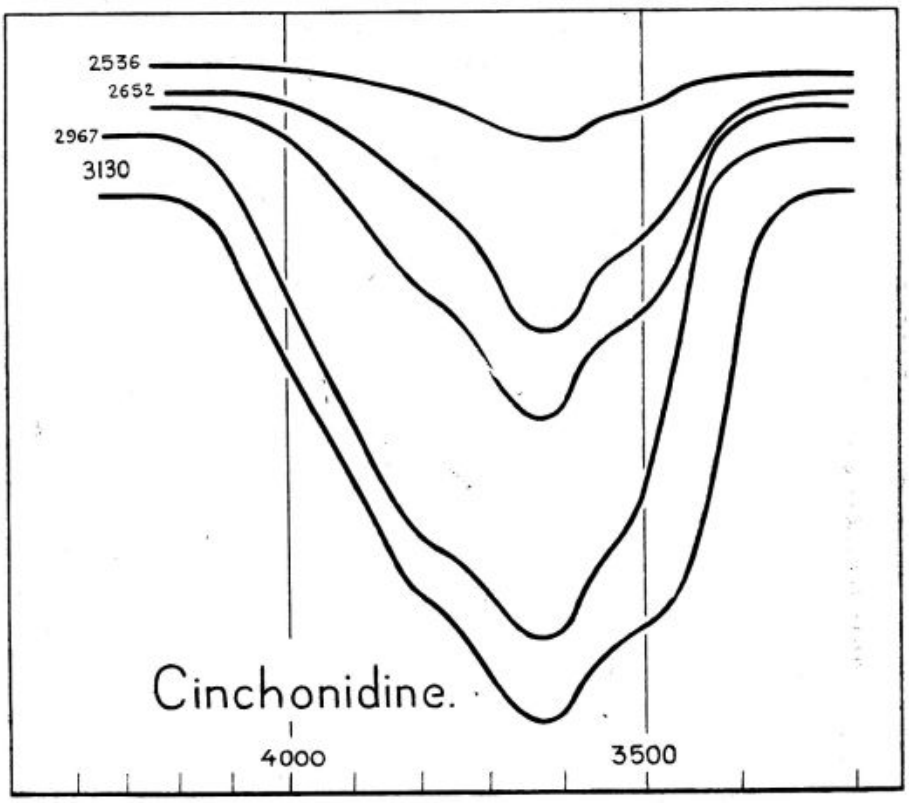


Fig. 6.

II. Excitation : 2.967 U. A.

Début	4.500
Maximum	3.890
Fin	3.460

III. Excitation : 2.652 U. A.

Début	4.440
Maximum	3.870
Fin	3.510

IV. Excitation : 2.536 U. A.

Début	4.400
Maximum	3.820
Fin	3.520

©BIU Santé

V. Excitation : 2.400 U. A.

Début	4.400
Maximum	3.820
Fin	3.500

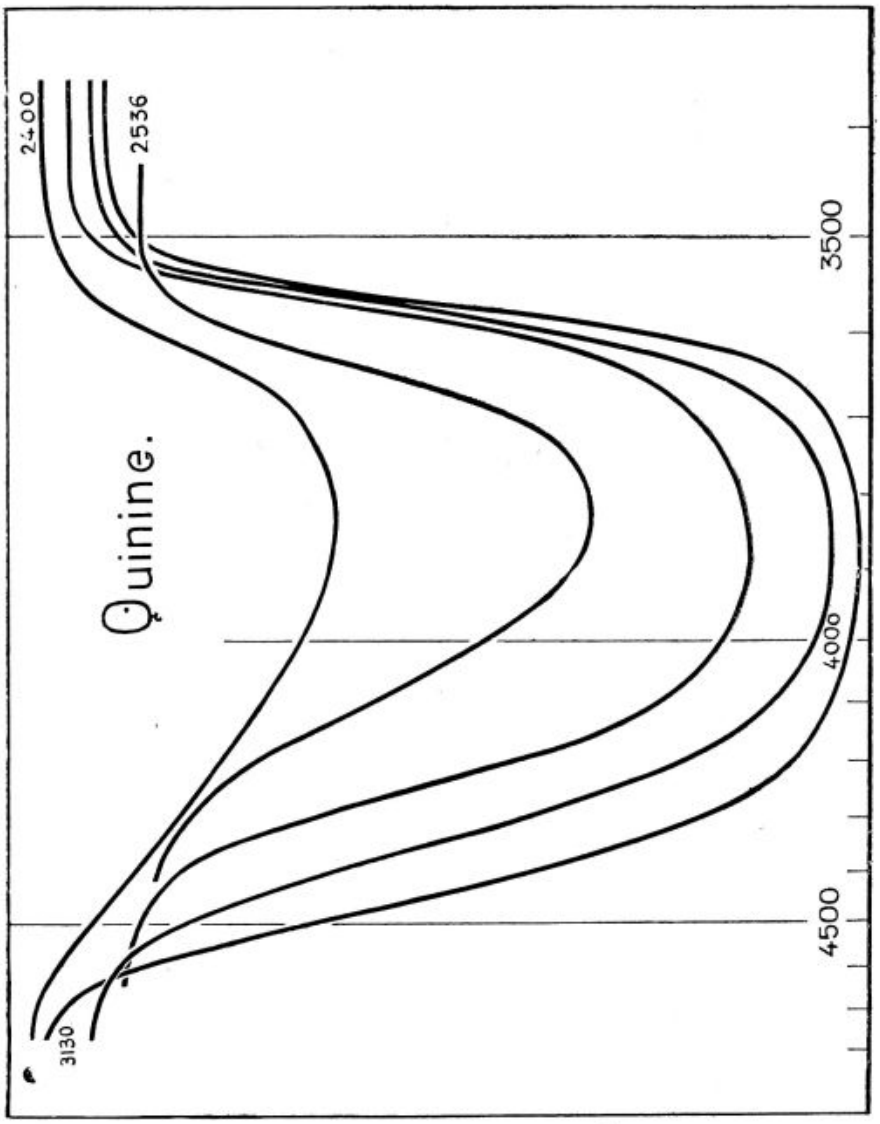


Fig. 7.

Les courbes correspondantes sont groupées sur la figure 7.

L'une des courbes données par le microphotomètre est reproduite figure 8

©BIU Santé

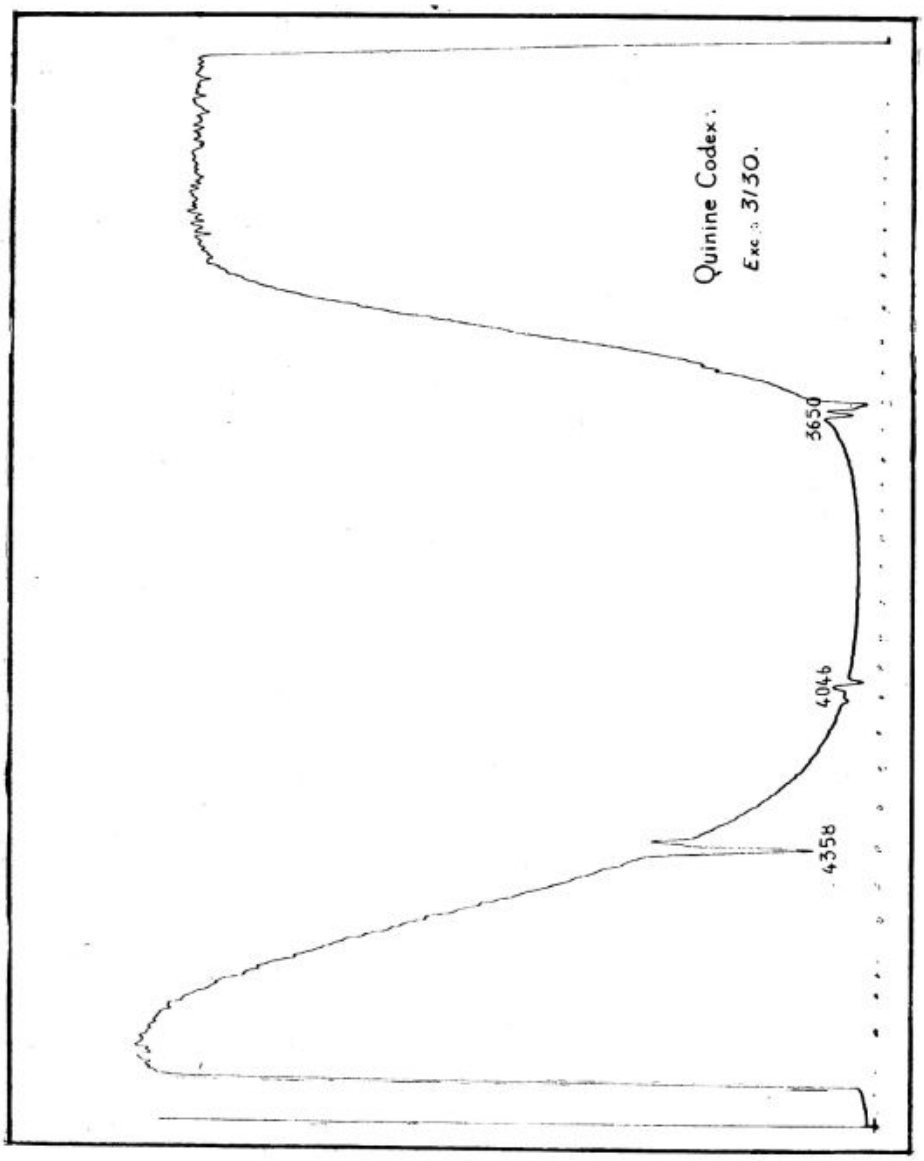


FIG. 8.

IV. — *Quinidine.*

1. Excitation : 3.130 U. A.

Début	4.700
Maximum	3.700
Fin	3.380

©BIU Santé

11. Excitation : 2.967 U. A.

Début	4.340
Maximum	3.650
Fin	3.380

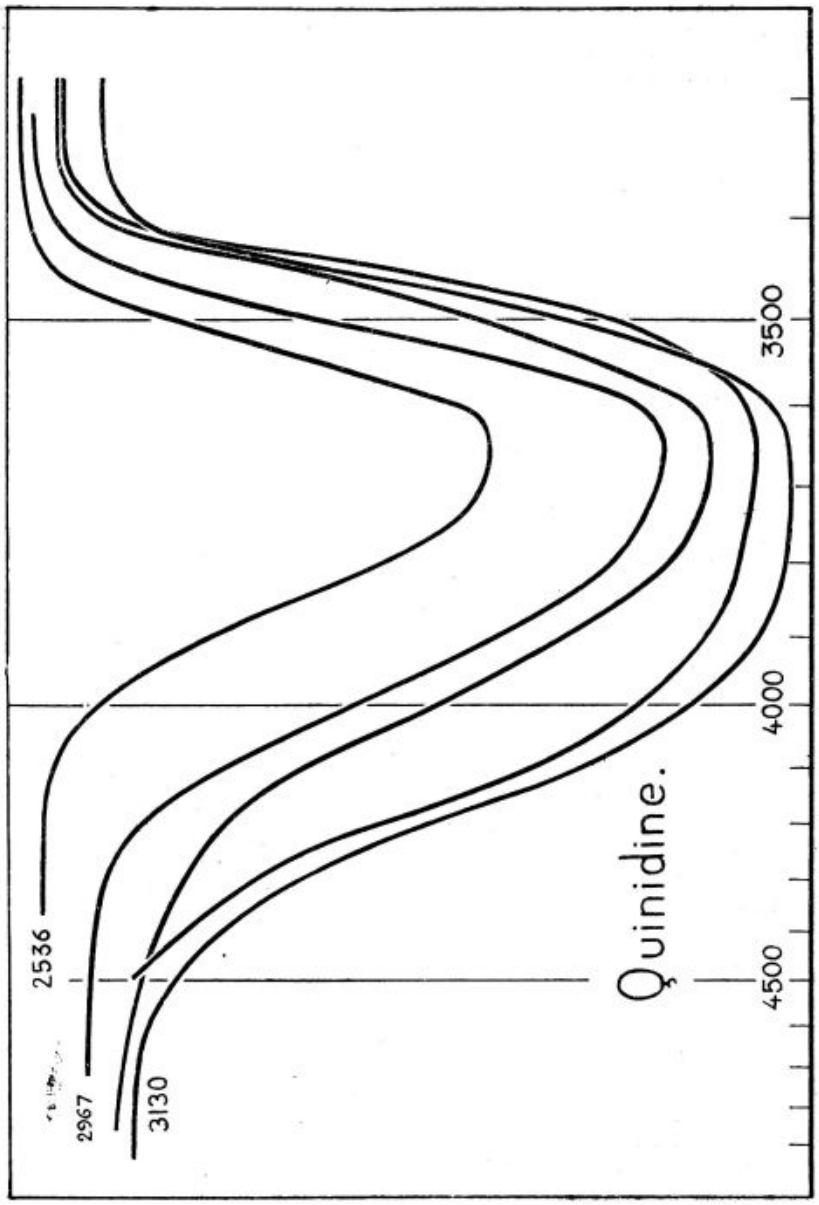


FIG. 9.

©BIU Santé

III. Excitation : 2.652 U. A.

Début	4.240
Maximum	3 650
Fin	3.300

IV. Excitation : 2.536 U. A.

Début	4.150
Maximum	3.650
Fin	3.400

Sur la figure 9 sont groupées les courbes correspondantes.

En comparant tous ces résultats entre eux, on constate que les spectres de fluorescence de la quinine et de la quinidine sont plus étalés que ceux des deux autres alcaloïdes. Dans le cas de l'excitation par les raies 3.130 et 2.536 U. A., les spectres de la quinine s'étalent respectivement sur 1.330 U. A. et 880 U. A., et ceux de la quinidine sur 1.310 U. A. et 750 U. A. Pour la cinchonine, les étalements sont de 900 et 590 U. A.; ils deviennent 830 et 580 U. A. pour la cinchonidine.

L'alcaloïde principal de chaque groupe a une fluorescence plus intense que celle de l'isomère correspondant. Si la longueur d'onde de la radiation excitatrice diminue, les spectres se raccourcissent du côté des grandes longueurs d'onde, sans se modifier beaucoup vers les petites longueurs d'onde; les comparaisons sont faites, évidemment, pour des énergies excitatrices semblables.

La quinine et la quinidine ont des spectres de fluorescence qui se différencient davantage entre eux que ceux de la cinchonine et de la cinchonidine. Avec l'excitation par les courtes longueurs d'onde, ces derniers corps donnent des spectres très voisins, tandis que les spectres du couple quinine-quinidine sont encore décalés l'un par rapport à l'autre.

On peut faire des remarques analogues au sujet des positions des maxima qui, pour la cinchonine et la cinchonidine, sont très voisins dans tous les spectres.

J'ai comparé, pour la radiation excitatrice 3.130, les fluorescences de la quinine à celles de son sulfate et de son chlorhydrate cristallisés. Voici les différents spectres obtenus :

Sulfate de quinine :

Début	5.000 U. A.
Maximum secondaire	4.320
Maximum	3.780
Maximum secondaire	3.620
Fin	3.400

Chlorhydrate de quinine :

Début	5.000 U. A.
Maximum	3.800
Maximum	3.650
Fin	3.400

©BIU Santé

Ces sels de quinine ont des spectres différents de celui de l'alcaloïde-base ; la partie la plus intense, correspondant au maximum du spectre de la quinine, est déplacée d'une quarantaine d'angströms du côté du violet.

On a proposé des méthodes d'analyse au moyen de la fluorescence, dans lesquelles l'alcaloïde ou son sel sont fixés sur un papier filtre par évaporation de la solution. J'ai photographié les spectres de fluores-

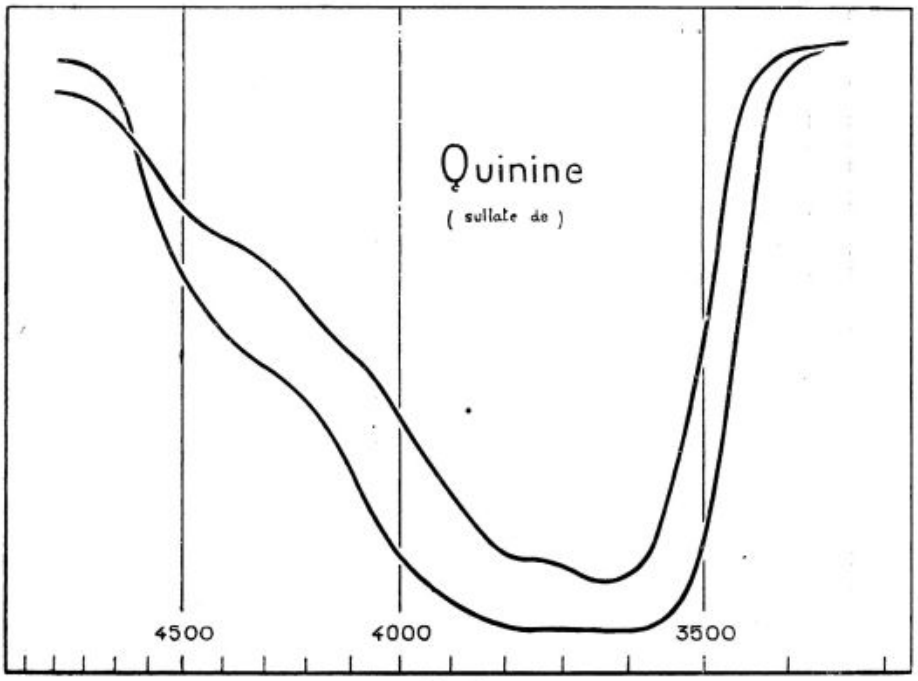


FIG. 10.

cence d'une solution de sulfate de quinine ainsi fixée, et j'ai constaté qu'ils sont très différents des spectres fournis par le corps cristallisé : les courbes des figures 10 et 11 montrent nettement cette différence. J'ai observé que les courbes diffèrent encore suivant la nature du papier employé, ce qui montre que cette méthode d'observation n'est pas assez sûre pour pouvoir être appliquée facilement à l'analyse.

IV. — ALCALOÏDES DE L'OPIUM.

J'avais entrepris l'étude des principaux alcaloïdes extraits de l'opium, mais je n'ai pu me procurer d'échantillons très purs que pour la morphine et la codéine. Des mesures d'absorption faites sur des échan-

©BIU Santé

tillons de narcéine, de narcotine et de papavérine ne m'ont pas donné satisfaction; aussi ne tiendrai-je pas compte ici des résultats obtenus sur la fluorescence de ces corps.

Trois échantillons de morphine préparés à partir d'une morphine déjà très pure ont été étudiés. Ils présentent, pour les radiations

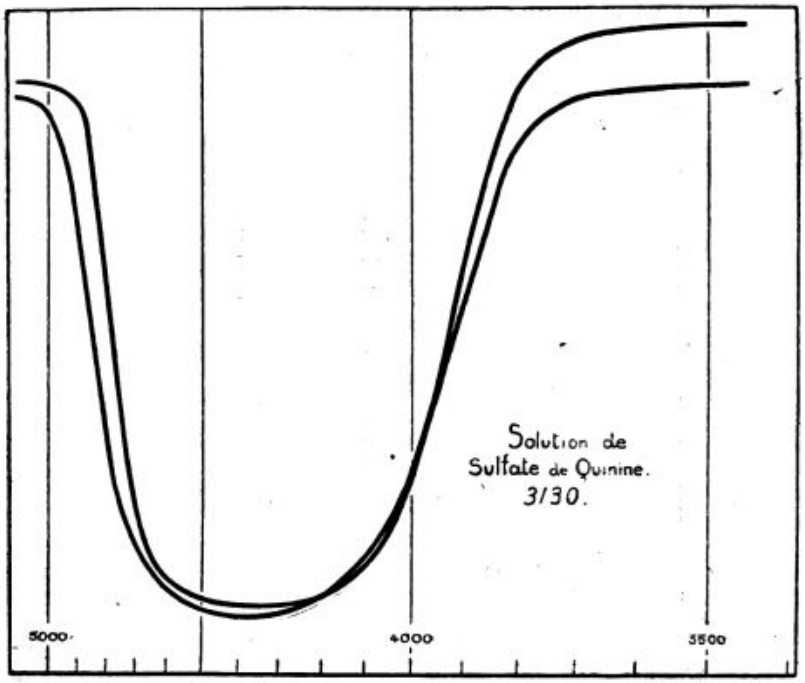


FIG. 11.

visibles 5.780 et 5.460 du mercure, les pouvoirs rotatoires suivants :

Morphine A	$\left\{\begin{array}{l} -123°4 \\ -142°8 \end{array}\right.$
Morphine B	$\left\{\begin{array}{l} -121°8 \\ -142°4 \end{array}\right.$
Morphine C	$\left\{\begin{array}{l} -124°6 \\ -143°4 \end{array}\right.$

Ces constantes ont été mesurées sur une solution ayant à 22° la composition suivante :

Base	0 gr. 5
HCl.N.	4 gr. 06
Eau	q. s. pour 50 cm³

Sur les échantillons A, B, C, j'ai étudié les faibles fluorescences

©BIU Santé

provoquées par les raies du mercure 3.130 et 2.967. Les essais de spectrographie faits avec d'autres raies excitatrices n'ont rien donné de concluant, car l'intensité de fluorescence de la morphine devient, dans ce cas, beaucoup trop petite.

Voici les résultats :

I. Excitation : 3.130 U. A.

Morphine A :

Début du spectre	4.570
Maximum	3.970
Fin du spectre	3.470

Morphine B :

Début du spectre	4.750
Maximum	3.920
Fin du spectre	3.300

Morphine C :

Début du spectre	4.595
Maximum	3.940
Fin du spectre	3.520

II. Excitation : 2.967 U. A.

Morphine A :

Début du spectre	3.945
Maximum	3.465
Fin du spectre	3.095

Morphine B :

Début du spectre	4.005
Maximum	3.420
Fin du spectre	3.100

Morphine C :

Début du spectre	3.900
Maximum	3.440
Fin du spectre	3.215

La codéine a une fluorescence extrêmement plus intense que celle de la morphine. Voici les caractéristiques de ses spectres :

I. Excitation : 3.650 U. A.

Fluorescence intense. Spectrogramme brouillé.
Début du spectre vers 4.300.

II. Excitation : 3 130 U. A.

Début de la fluorescence	4.200
Maximum d'intensité	3.405
Fin du spectre	3.150

©BIU Santé

III. Excitation : 2.652 U. A.

Début du spectre.	4.190
Maximum	3.400
Fin du spectre.	3.405

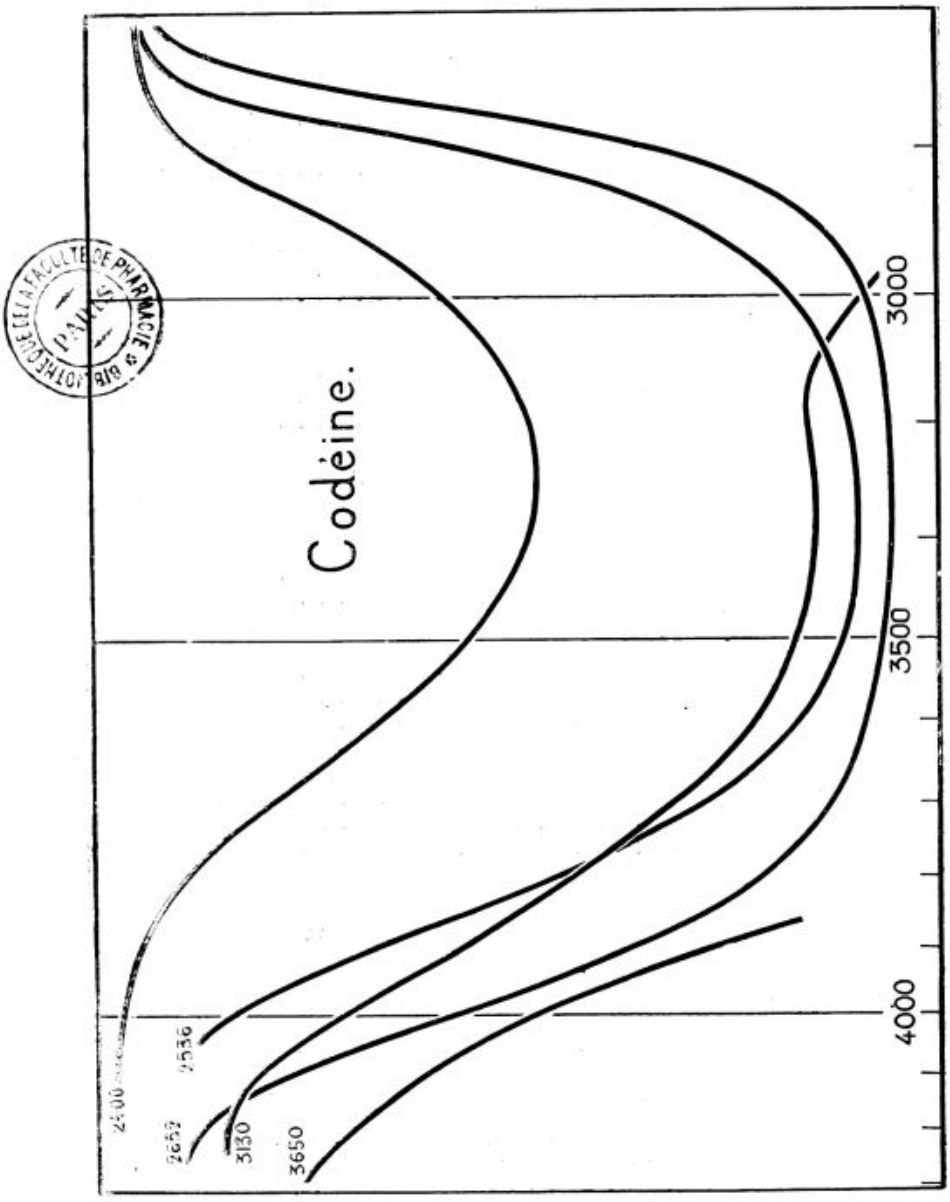


Fig. 12.

BIBLIOTHÈQUE DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

©BIU Santé

IV. Excitation : 2.967 U. A.

Début du spectre	4.195
Maximum	3.400
Fin du spectre	3.135

V. Excitation : 2.536 U. A.

Début du spectre	4.175
Maximum	3.400
Fin du spectre	3.060

VI. Excitation : 2.400 U. A.

Début du spectre	4.045
Maximum	3.365
Fin du spectre	3.035

Si on compare les spectres obtenus pour l'excitation par les radiations 3.130 et 2.967 U. A. sur la morphine et la codéine, on constate que les spectres de la codéine sont déplacés par rapport à ceux de la morphine respectivement de 300 et de 200 U. A. environ du côté des petites longueurs d'onde (fig. 12).

L'éthérification de la fonction phénol déplace le spectre d'absorption et le spectre de fluorescence dans le même sens, en produisant un renforcement considérable de la fluorescence.

V. — Les alcaloïdes des Renonculacées.

L'hydrastine, éclairée par la radiation 3.650 du mercure, émet une lumière de fluorescence intense, de couleur verdâtre. Les mesures de Fabre avaient permis de fixer à 5.300 U. A. la position de la radiation de fluorescence visible la plus intense. Je n'ai pas réussi à photographier la partie vert-jaune du spectre de l'hydrastine, même en employant des plaques orthochromatiques : les temps de pose devenaient exagérés.

Les caractéristiques des spectrogrammes de fluorescence de l'hydrastine sont les suivantes :

I. Excitation : 3.650 U. A.

Début du spectre	4.950
Maximum	4.580
Fin du spectre vers	4.000

II. Excitation : 3.130 U. A.

Début du spectre	4.935
Maximum	4.570
Minimum	3.805
Maximum	3.580
Fin du spectre	3.335

©BIU Santé

III. Excitation : 2.967 U. A.

Début du spectre.	4.945
Maximum	4.525
Fin du spectre.	4.015

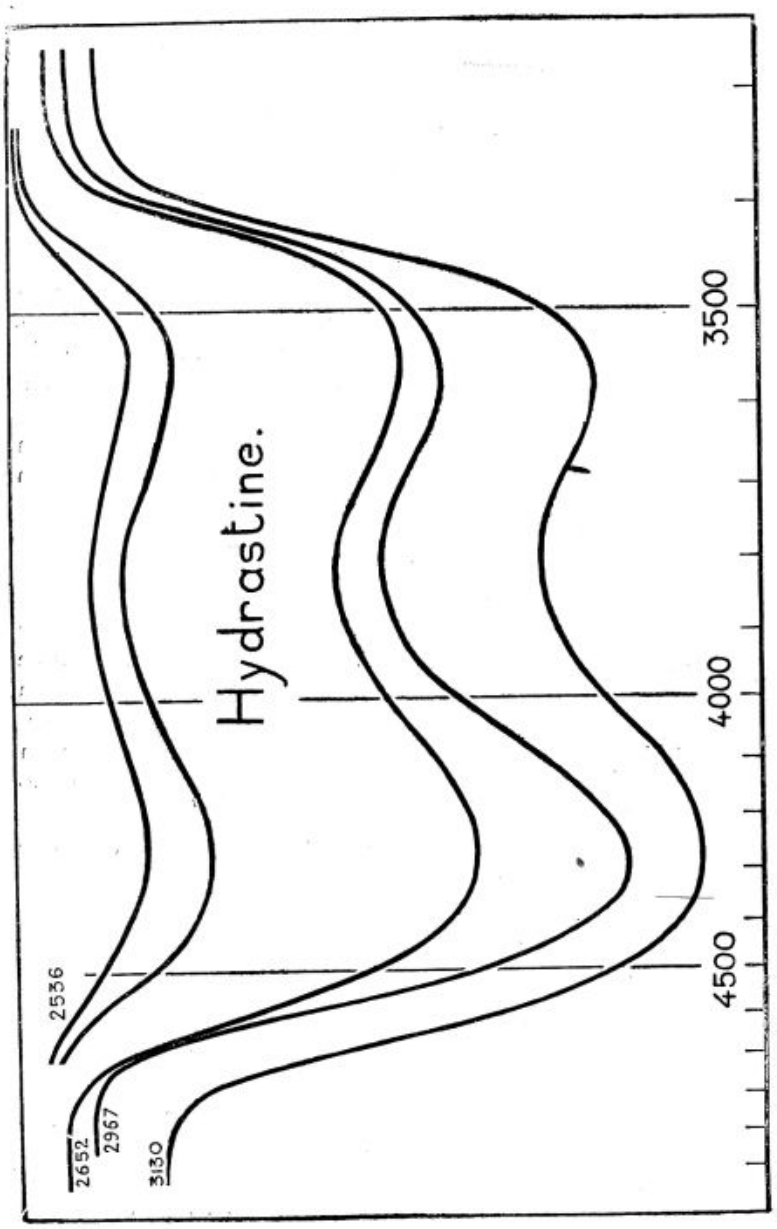


Fig. 13.

©BIU Santé

IV. Excitation : 2.652 U. A.

Début du spectre	4.855
Maximum	4.270
Minimum	5.805
Maximum	3.565
Fin du spectre	3.340

V. Excitation : 2.536 U. A.

Début du spectre	4.790
Maximum	4.283
Minimum	3.840
Maximum	3.555
Fin du spectre	3.390

VI. Excitation : 2.400 U. A.

Plaque pas impressionnée.

Les courbes correspondantes sont sur la figure 13.

Le chlorhydrate d'hydrastinine présente les spectres de fluorescence suivants :

I. Excitation : 3.650 U. A.

Début vers	4.970
Maximum autour de	4.450
Fin vers	4.060

II. Excitation : 3.130 U. A.

Début	5.005
Large maximum	4.475
Fin	4.085

III. Excitation : 2.967 U. A.

Début	4.975
Maximum	4.465
Fin	4.090

IV. Excitation : 2.652 U. A.

Début	4.980
Maximum	4.460
Fin	4.115

V. Excitation : 2.536 U. A.

Début	4.835
Maximum	4.455
Fin	4.240

©BIU Santé

VI. Excitation : 2.400 U. A.

Plaque pas impressionnée.

Les courbes correspondantes sont sur la figure 14.

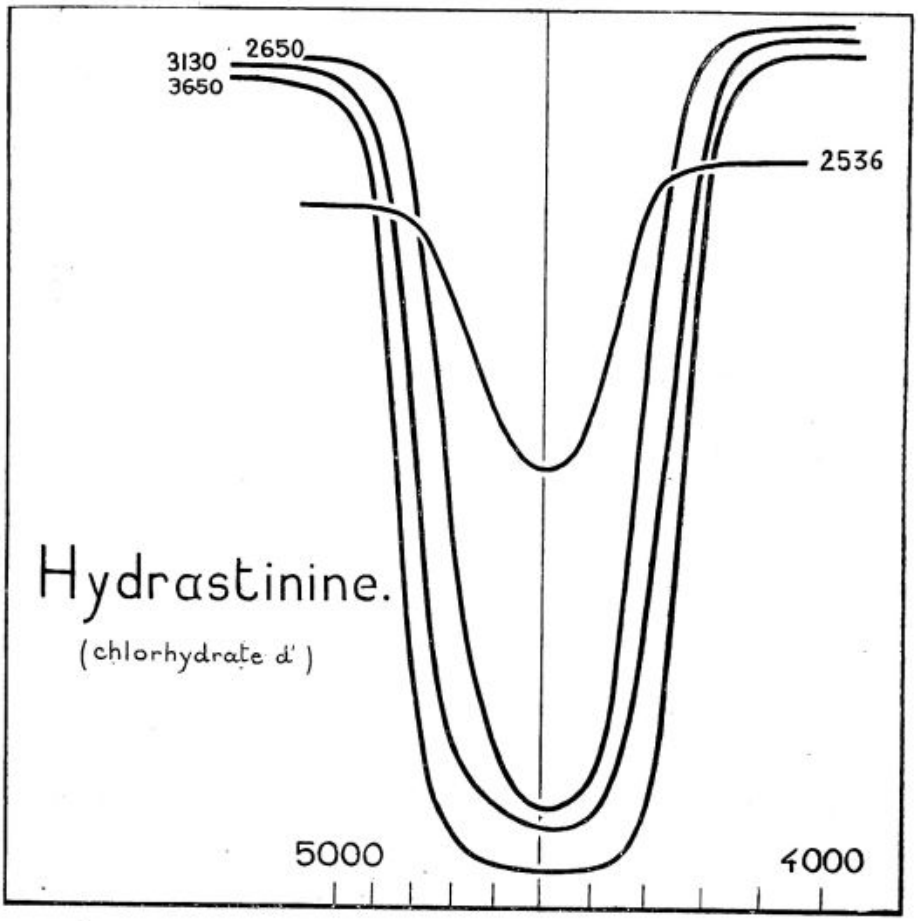


FIG. 14.

Le chlorhydrate d'hydrastinine est plus fluorescent que l'hydrastine, et son spectre se trouve décalé de 200 U. A. environ, du côté des grandes longueurs d'onde.

(*A suivre.*) A. ANDANT.

©BIU Santé

La méthode de prévention chimique dans la lutte contre les trypanosomiases (1).

Du point de vue thérapeutique, le seul qui nous intéresse ici, la lutte contre les maladies résultant de l'inoculation par les mouches du genre *Glossina* (2), à l'homme ou aux grands animaux domestiques, de trypanosomes virulents, s'est jusqu'ici presque uniquement cantonnée à l'emploi de la méthode curative.

Celle-ci compte, parmi les principaux éléments de son efficacité, les composés arsenicaux dont l'action trypanocide est actuellement bien démontrée. Sans entrer dans le détail de la thérapeutique arsenicale des trypanosomiases il nous paraît néanmoins intéressant de rappeler parmi les composés arsenicaux actifs : le trypoxyl (anilarsinate de soude), la tryparsamide (sel sodique de l'acide-N-phényl-glycine-amide-p-arsinique) auxquels nous joindrons le sel de sodium de l'acide ortho-oxy-para-acétyl-amino-phényl-arsinique, proche voisin de la tryparsamide, actuellement en expérimentation sous le nom de « 270 FOURNEAU ».

Chez l'homme, ces composés ont une action curative manifeste à la première période de la maladie et au moins, pour les deux derniers, également à la seconde période.

Mise à part une modification de la méthode curative par le trypoxyl, méthode qui consiste à pratiquer pendant deux semaines consécutives une injection d'anilarsinate de sodium à raison de 1 centigr. 1/2 à 2 centigr. par kilogramme et à répéter ces injections tous les six mois (méthode d'OUZILLEAU et LEFROU, *Ann. Inst. Pasteur*, 1923) ou mieux encore à pratiquer non plus deux injections, mais six injections massives comme ci-dessus, mais données en série à dix jours d'intervalle l'une de l'autre (méthode SCHWETZ, BLANCHARD et LAIGRET, *Bull. Soc. de Pathol. exotique*, 1924), on peut difficilement prétendre avoir, jusqu'à ces dernières années, appliqué contre les trypanosomiases humaines et animales, une technique de prophylaxie chimique, à proprement parler.

Qu'entendons-nous par prophylaxie chimique ? Sous cette désignation il faut entendre, croyons-nous, l'emploi d'une méthode qui, introduisant dans l'organisme sain une quantité relativement faible d'un produit chimique défini, provoque chez cet organisme un état réfractaire tel, que cet organisme soit à l'abri, pendant de longs mois, contre une affection déterminée. Autrement dit, il faut exiger de la prophylaxie

1. Communication faite au *Congrès de l'Association française pour l'avancement des Sciences*, le Havre, juillet 1929.

2. Ou par des moustiques : épidémies de cases.

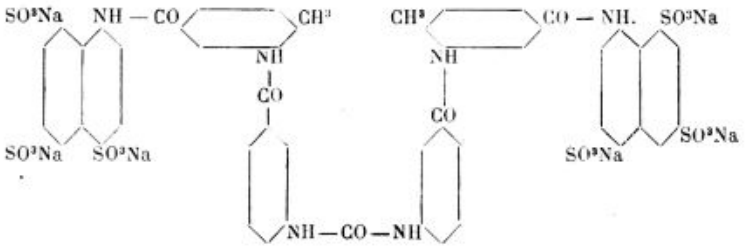
©BIU Santé

chimique les caractéristiques qui sont celles de l'immunisation biologique, par l'emploi de vaccins. Ces caractéristiques sont : injection de très petites quantités de produit actif, réactions organiques négligeables, immunisation certaine en milieu épidémique ou endémique, longue durée de l'immunisation.

Or, la méthode au trypoxyl, quelle que soit son importance pratique et les bons résultats que paraît comporter son application (L. Boyé, *Soc. Path. exot.*, 12 janvier 1927), ne peut pas être taxée de méthode d'immunisation chimique. Elle revient à la saturation de l'organisme par un composé arsenical. L'action préventive de ce dernier se résout, en dernière analyse, à son élimination retardée ou accélérée. J'ajoute que, chez les animaux de laboratoire, ni le trypoxyl, ni la tryparsamide, ni le 270 Fourneau, même à doses prétoxiques, ne déterminent la plus petite prévention contre une infection faite quarante-huit heures après l'injection du composé arsenical.

A l'ancienne conception de la prophylaxie chimique se rattache la quinisation préventive. Chacun sait qu'elle oblige à l'absorption régulière de fortes doses de quinine. On peut aussi placer, à côté de la prévention quinique, la prévention stovarsolique contre la syphilis ou le pian. Prévention quinique contre la malaria, prévention stovarsolique contre la syphilis, demandent pour être efficientes l'absorption régulière du composé chimique. Or, l'absorption de ces produits ne peut pas se continuer longtemps, sans dommage pour l'individu. *Cette prophylaxie chimique-là est une prophylaxie à la journée, ou, tout au plus, à la petite semaine.* Elle ne saurait rentrer dans le cadre de l'immunisation vraie, telle que le bactériologiste conçoit celle-ci.

Ces faits étant rappelés, il ne paraît donc pas exagéré de dire que la voie de l'immunisation chimique contre les maladies à virus bien définis a été en somme ouverte seulement en 1910. On note à ce moment l'apparition, dans la thérapeutique des maladies à trypanosomes, d'un produit chimique de formule secrète, préparé pour la première fois par



les chimistes de la firme Bayer et dont Ernest Fourneau et ses collaborateurs, M. et Mme Trefouel en particulier, eurent le grand mérite de

©BIU Santé

divulguer la formule à la suite d'analyses chimiques et de recherches expérimentales très délicates. Le produit dont il s'agit n'est autre que l'urée du méta-aminobenzoyl-para-méthyl-méta-aminobenzoyl-amino-naphtalène-trisulfonate de sodium 4-6-8 (voir la formule ci-contre).

Ce corps ne contient pas d'arsenic, pas de mercure, pas d'antimoine, en un mot, il est libre de tout élément minéral. Déjà MAURICE NICOLLE et MESNIL, au cours de leurs recherches de thérapeutique trypanocide au moyen de couleurs de benzidine, avaient démontré l'importance de la fonction urée, à l'exclusion de tout élément minéral. La notion de l'inutilité d'un élément minéral, dans cet ordre d'idées, remonte d'ailleurs aux recherches d'EHRLICH et SHIGA sur le trypano rouge, matière colorante peu éloignée du 205-309 actuel.

De toutes les substances, minérales ou non minérales employées comme trypanocides, le BAYER 205 (germanine), ou 309 FOURNEAU (moranyl), se caractérise par son très grand coefficient d'activité trypanocide expérimentale. On désigne sous cette périphrase le rapport de la dose minima curative à la dose maxima tolérée. Pour le 309 FOURNEAU, nos recherches ont montré que ce coefficient $\frac{C}{T}$ était de 1/275. Comparons cet indice à celui des composés arsenicaux que nous avons signalé plus haut. Nous serons frappés par la grande différence qui existe entre les indices $\frac{C}{T}$ de ces arsenicaux et celui du 205-309 (1).

A titre d'exemple, voici, pour une observation de trente jours, les indices d'activité trypanocide du trypoxyl, de la tryparsamide et du 270 FOURNEAU, étudiée sur le *Trypanosoma Brucei*. Ces résultats découlent de recherches méthodiques exécutées par ma collaboratrice, Mlle ENGLER, sous ma direction : trypoxyl : $\frac{1}{3,3}$; tryparsamide : $\frac{1}{5}$; 270 FOURNEAU : (ou orsanine) : $\frac{1}{10}$.

Ces rapports sont établis par des expériences sur la souris. Le 205-309 laisse donc loin derrière lui, au point de vue expérimental, les meilleurs arsenicaux actuellement connus et employés dans la thérapeutique de la maladie du sommeil.

La pratique des médecins coloniaux a confirmé les recherches de laboratoire. La stérilisation du sang périphérique des malades atteints de maladie du sommeil (*T. gambiense*, *T. rhodesiense*) est effectuée régulièrement par doses appropriées et relativement petites de 205-309. C'est ainsi que MM. VAN DEN BRANDEN et VAN HOOF (*Ann. Soc. belge de Méd. trop.*, n° 24, 1924, p. 205) ont constaté dès 1924, chez l'homme, que le 205 est doué d'action trypanocide très énergique.

1. L. LAUNOY. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, n° 12, 16 juin 1929, p. 586.

©BIU Santé

Malheureusement, l'action du BAYER 205 n'est pas visible à la seconde période. C'est là, semble-t-il, une infériorité manifeste de ce composé, en regard des composés arsenicaux.

D'autre part, du point de vue de la trypanosomiase chronique, les études de MM. L. STRADA et J. LOPEZ ne sont pas particulièrement favorables à l'emploi du 205. Il en est également de même des observations de MM. JAMOT et TANON qui signalent qu'à dose curative le 205 provoque des néphrites. Ainsi donc il ne semble pas que le BAYER 205 apporte, malgré les résultats expérimentaux si nettement en sa faveur, un élément nouveau particulièrement favorable à la thérapeutique *curative* de la trypanosomiase humaine.

L'apport du 205 à la thérapeutique n'en constitue pas moins une véritable nouveauté par le fait suivant. Il résulte des observations de MM. MAYER et ZEISS que les animaux qui ont reçu une quantité de 205 en proportion convenable sont longtemps réfractaires à l'infection expérimentale par des trypanosomes, pour lesquels ils sont particulièrement sensibles. L'état réfractaire peut durer plusieurs mois. Par ce caractère, l'action préventive du 205-309 se rapproche donc des phénomènes d'immunisation biologique. Les recherches de laboratoire relatives à l'action préventive du 205-309 étaient dès 1925 transportées sur le plan humain par M. VAN DEN BRANDEN. Ce dernier fit au Congo Belge, à la chefferie de Binza, des expériences d'injections de BAYER 205, dans un but prophylactique, aux indigènes de cette région. Il les étendait, en 1926, aux agglomérations de Mikunga et Masina. Dans les trois cas, les résultats furent très favorables. Les individus injectés restent pour le moins six mois en état réfractaire. VAN DEN BRANDEN conseille de ne répéter des injections que tous les dix-neuf mois.

Dans les colonies françaises, en septembre 1925, MM. LAIGRET, puis M. BOSSERT, Mme DE TREVISE et M. DYLEFF firent une expérience de prophylaxie avec le 309 dans la région de Bambari (Oubangui-Chari). A la suite de cette expérience, on observa que sept mois après aucun des 267 individus injectés entre 0 gr. 02 et 0 gr. 04 par kilogramme par voie veineuse, qui purent être examinés, n'avait contracté la maladie du sommeil. Sur 313 témoins examinés à la même époque, 8 étaient trypanosés. En 1927, M. BOSSERT écrivait (*Bull. Soc. Path. exot.*, 8 juin 1927, p. 460) que « le 309 FOURNEAU possède des propriétés très réelles d'immunisation vis à-vis de la trypanosomiase humaine, que la durée de cette immunisation est assez longue pour justifier l'emploi de ce produit qui, dans certaines régions, donnera certainement d'excellents résultats ».

L'expérience de M. BOSSERT et de Mme DE TRÉVISE fut complétée et confirmée par l'Institut PASTEUR de Brazzaville dans la région du Congo en 1925. Il résulte que l'immunité procurée par une dose de 0 gr. 04 par kilogramme semblerait durer de quatorze à dix-huit mois. La dose

©BIU Santé

de 0 gr. 02 serait efficace pendant au moins neuf mois. En 1928, M. LEDENTU (*Ann. Méd. et Pharm. colon., n° 2, 1928*) n'hésite pas à écrire que « grâce au 309 on voit poindre le moment où les contaminations nouvelles se réduiront à un nombre infime ».

Les expériences humaines semblent donc déjà prouver, ainsi que je le disais ci-dessus, que l'ère de l'immunisation chimique est ouverte par le 205-309. Encore que les expériences humaines aient été précédées d'expériences sur les animaux, il est peut-être permis de croire que les études cliniques ont été un peu précipitées. L'importance du problème à résoudre justifiait cette impatience. Toutefois, certains échecs ressortent peut-être de cette précipitation. On conçoit combien il est important que, dans un problème de cette nature, la durée de protection inhérente aux doses différentes soit bien fixée. C'est seulement sur des recherches expérimentales soigneusement poursuivies que la méthode clinique de protection trouvera les bases nécessaires à son élaboration. La détermination directe sur l'homme, des données primordiales, est pour ainsi dire impossible, en raison des difficultés inhérentes à ce genre de recherches, sur des individus difficiles à réunir et surtout à suivre.

Désireux de fixer le rapport entre la dose injectée et la durée d'immunisation procurée par le 309, nous avons établi sur la souris un certain nombre d'expériences portant sur trois virus transmissibles aux animaux de laboratoire : *Trypanosoma Brucei*, *T. Evansi*, *T. equiperdum*. De la souris, nous sommes ensuite passé au chat, animal sensible aux trypanosomes, et présentant à l'inverse de la maladie aiguë, toujours observée chez la souris, une maladie de longue durée, pouvant en certains cas (*T. Evansi*) revêtir une allure de chronicité.

Avec nos collaborateurs M. Pierre NICOLLE et M^lle^ M. PRIEUR, nous avons communiqué dernièrement nos résultats les plus importants (*C. R. Soc. de Biol., 1929*, n° 22, p. 650). Nous ne ferons ici que les résumer :

Recherches sur la souris (voir tableau ci-après, p. 114).

Recherches sur le chat :

EXP. I (19 octobre 1928). — Alforte, 1.225 gr., reçoit 0 gr. 0025 par kilogramme. Éprouvée le 30 octobre, sensible à *Tr. Brucei* ; maladie de soixante jours, guérison spontanée.

Ce chat pèse, le 12 juillet 1929, 2.500 gr. Il a présenté au mois de mai dernier la maladie du jeune âge. Aucune rechute de trypanosomiase depuis sa guérison apparente.

EXP. II (2 octobre 1928). — Poussière, 1.250 gr., reçoit 0 gr. 005 par kilogramme ; deux épreuves négatives le dixième et le vingt-cinquième jour après l'injection de 309 ; épreuve positive le 29 novembre ; guérison spontanée.

©BIU Santé

Réinfecté de Tr. Brucei, deux cent trente-quatre jours après le début de l'expérience, ce chat prend l'infection. Il conserve les trypanosomes depuis cette époque. Aujourd'hui 12 juillet, il pèse 3.260 gr.

	T. Brucei.		*T. Evansi.*		*T. equiperdum.*	
	Prévention minima en jours	Prévention maxima en jours	Prévention minima en jours	Prévention maxima en jours	Prévention minima en jours	Prévention maxima en jours
0,00005	0	3	2	3	1	4
0,0001	3	5	5	»	0	10
0,0002	»	10	15	26	15	25
0,0003	10	16	»	31	20	25
0,0004	»	25	33	40	33	40
0,0005	25	40	35	40	33	4
0,0006	31	41	»	41	40	»

Exp. III (23 août 1928). — Virginie, 1.700 gr., reçoit 0 gr. 01 par kilogramme; infection négative les neuvième, vingt-quatrième, quarante-deuxième et cinquante et unième jours après le 309; épreuve positive le 27 octobre; longue maladie d'une durée de cent un jours; elle se termine par la mort, après l'apparition de troubles nerveux caractéristiques, tels que : douleurs articulaires, puis hémiparaplégie postérieure avec appui sur la face dorsale du pied. Ce signal (signe du sabot chez les Equidés), ne s'observe pas dans l'infection de durée normale, non traitée.

Exp. IV (2 août 1928). — Desdémone, 790 gr., reçoit 0 gr.013 par kilogramme; six infections négatives les deuxième, neuvième, seizième, trentième, quarante-cinquième et soixante-troisième jours après le 309; l'animal meurt d'une gastro-entérite aiguë intercurrente le soixante-cinquième jour après le 309; pas de trypanosomes dans ses humeurs; sang, liquide péricardique, liquide céphalo-rachidien; la pulpe de la rate n'infecte pas les souris.

Exp. V (8 février 1929). — Domina, 1.750 gr., reçoit 0 gr. 015 par kilogramme; trois infections massives les vingt et unième, quarante-septième et quatre-vingt-deuxième jours; épreuve positive le 3 juin. On a trouvé un seul jour des trypanosomes, puis ils ont disparu. Le sang du chat n'a jamais été infectant pour la souris. A la date de ce jour, 19 juin 1929, les trypanosomes ne sont pas reparus.

Exp. VI (8 février 1929). — Yseult, 2.125 gr., reçoit 0 gr. 015 par kilogramme; infection négative les trente-neuvième, soixante-neuvième et cent quatrième jours après l'infection. Infection positive le cent trente-quatrième jour, les trypanosomes apparaissent cinq jours après l'infection, l'animal fait une maladie chronique. Il pèse ce jour, 12 juillet 1929, 2.500 gr.

©BIU Santé

Exp. VII (31 juillet 1928). — Iago, 1.025 gr., reçoit 0 gr. 25 par kilogramme; a reçu depuis le 7 novembre six infections négatives; le 7 mai 1929, épreuve positive, trypanosomes pendant trois jours, puis disparition.

Ces expériences prennent toute leur valeur si nous ajoutons que le nagana expérimental du chat a jusqu'ici toujours été mortel dans nos expériences de contrôle. Ainsi, sept témoins sont morts dans les laps de temps suivants : Dalila, 830 gr., soixante-deux jours; Fumée, 1.450 gr., vingt-sept jours; Miette, 1.350 gr., vingt-neuf jours; Siegfried, 1.700 gr., quarante jours; Moune, 2.050 gr., trente-six jours; Pyrrhus, 1.550 gr., soixante-six jours; Tristan, 1.700 gr., quarante-six jours.

De ces expériences on peut conclure que la dose toxique du 309 étant, chez le chat, par la voie sous-cutanée, voisine de 1 gramme par kilogramme, il suffit de 1/100 de cette dose pour rendre l'animal réfractaire à l'infection de *Tr. Brucei* pendant près de deux mois.

Avec la dose de 0 gr. 015 l'état réfractaire est de quatre-vingts jours environ. Chose extrêmement importante, ainsi qu'il ressort des protocoles expérimentaux ci-dessus, certains animaux n'étant plus en état réfractaire, puisque l'injection de virus peut les infecter, conservent néanmoins une résistance toute particulière au virus. Cette résistance se traduit par une guérison spontanée, après une maladie de plus ou moins longue durée. Jusqu'à ce jour, si nous avons pu voir du nagana à évolution lente : quatre-vingt-dix jours chez le chat, nous n'avons pas encore vu de guérison spontanée chez un animal non traité.

Van den Branden a noté, chez l'homme, des faits analogues (*Ann. Soc. belge de Méd. trop.*, 1926, p. 227). Cet éminent spécialiste de la trypanosomiase humaine a vu que les trypanosomes ayant reçu une cure de Bayer 205, laquelle comporte l'injection de 3 gr. 50 de produit, peuvent dans des conditions ordinaires d'infection ne pas présenter de rechute, pendant plus de trois ans après l'injection du médicament. Par contre, chez quelques-uns, des trypanosomes apparaissent de temps en temps dans le sang, puis ils finissent par disparaître sans qu'aucune thérapeutique nouvelle soit instituée. Van den Branden conclut de cela que les *trypanosomes de rechute* chez l'homme possèdent une virulence atténuée.

Dans les faits expérimentaux que nous signalons aujourd'hui, l'interprétation de Van den Branden ne saurait s'appliquer, car il s'agit pour nous de résistance à un virus neuf et non pas à un virus de rechute.

Nous avons d'ailleurs pu voir dans des expériences de thérapeutique curative, soit avec le 205-309, soit même avec des composés arsenicaux (tryparsamide), des faits identiques à ceux que le Dr Van den Branden a observés chez les nègres du Congo.

Nous ne faisons pas aujourd'hui état de ces derniers documents et nous restons sur le plan de la thérapeutique préventive.

Dans notre note du 22 juin 1929 à la *Société de Biologie*, nous avons

©BIU Santé

interprété la disparition des trypanosomes chez les animaux moranylisés comme caractérisant, selon toute vraisemblance, un état d'immunité ou de prémunition qui s'installe après l'injection d'un virus dans un organisme ayant reçu de l'imprégnation chimique, grâce à laquelle il fut réfractaire pendant quelque temps, des conditions particulières de résistance. Quelles sont ces conditions? Nous ne pouvons encore rien dire de net à ce sujet. Le problème est ouvert.

Comme conclusions de cet exposé nous dirons :

1° Au point de vue expérimental, le produit 205 Bayer-309 Fourneau, connu sous le nom de germanine en Allemagne et de moranyl en France, ouvre sans conteste la voie à l'immunisation chimique contre certaines infections expérimentales à trypanosomes.

2° Il ne semble pas que l'on puisse encore conclure sur le mécanisme de cette immunisation. Elle est en quelque sorte proportionnelle à la masse du médicament injecté au moins quand on ne dépasse pas les doses liminaires telles que nous les avons définies (*C. R. Soc. de Biol.*, 22 juin 1929). L'immunisation conduite par le 309 s'applique-t-elle à tous les trypanosomes infectants pour l'homme ou les animaux domestiques? La question est à l'étude.

Il est vraisemblable que certains trypanosomes doivent échapper à l'action prémunisante du 309, si l'on conclut du curatif au préventif. En effet, on sait que par exemple *Tr. dimorphon* qui infecte les Bovidés, *Tr. Cazalboui vivax* (Van den Branden, Van Saceghem, Kleine), *Tr. Cruzi* (Mayer et Zeiss) sont réfractaires à l'action curative du 309.

3° *Du point de vue de la médecine humaine*, l'avenir nous dira si nous possédons avec le 205-309 un moyen prophylactique contre les deux redoutables virus de la maladie du sommeil : *Tr. gambiense et Tr. rhodesiense.*

4° *Du point de vue vétérinaire*, s'il se confirme que le 309 agit contre *Tr. congolense* du gros bétail et contre *Tr. Evansi* des équidés (P. Bergeon), et contre *Tr. equiperdum*, le 309 se classera comme une acquisition précieuse dans la thérapeutique vétérinaire curative et vraisemblablement aussi dans la thérapeutique vétérinaire préventive.

ADDENDUM

Depuis notre première communication à la Société de Biologie et depuis notre exposé à l'Association française pour l'avancement des Sciences, nous avons pu contrôler les résultats de nos expériences rapportés ci-dessus.

Voici les conclusions de notre dernière note à la Société de Biologie (1).

(1 L. Launoy, P. Nicolle et Mlle M. Prieur. Nouveaux documents relatifs à la détermination des doses liminaires, curatives et préventives du composé 205 Bayer-309

©BIU Santé

1° Dans le nagana expérimental du chat, on peut considérer que la dose de 0 gr. 005 à 0 gr. 006 par kilogramme de 309, injectée sous la peau, est une dose curative.

2° Du point de vue de la thérapeutique préventive, les doses de 0 gr. 015 à 0 gr. 02 par kilogramme, injectées par la voie sous-cutanée, permettent d'obtenir un état réfractaire de quatre-vingts jours à cent dix jours.

Ces deux doses rentrent donc dans le champ de la thérapeutique.

Il est parfaitement évident, d'après ces résultats sur le chat, que l'état réfractaire contre l'injection à *Tr. Brucei* obtenu chez cet animal avec la dose de 0 gr. 02 par kilogramme (qui est une dose thérapeutique employée chez l'homme) est loin d'être aussi important que certains expérimentateurs l'ont observé chez l'homme pour *T. gambiense*. A notre point de vue, si l'on transporte du laboratoire à la clinique et du chat à l'homme les résultats ci-dessus, l'examen des individus immunisés contre les trypanosomiases humaines par le 309, avec la dose de 0 gr. 20, doit être fait régulièrement tous les trois mois au maximum. Ce n'est là, évidemment, qu'une suggestion. L'expérience des médecins coloniaux l'infirmera ou l'approuvera.

L. LAUNOY,
Professeur agrégé
de la Faculté de Pharmacie de Paris.

REVUE DE PHARMACIE GALÉNIQUE

Contribution à l'étude de préparations galéniques (extraits-teintures) obtenues à l'aide de plantes stabilisées : dosage des principes actifs.

Sous ce titre est paru en juin 1927 le travail d'un pharmacien roumain M. H. S. VARCOVICI(1), effectué au laboratoire de chimie pharmaceutique

FOURNEAU dans le nagana expérimental de chat. *C. R. Soc. de Biol.*, n° 22, 1929, p. 630. Voir aussi dans la même séance notre communication sur : *Nouveaux documents relatifs à l'action des doses croissantes de 309 sur le nagana expérimental de la souris.*

1. H. S. VARCOVICI. Contributionni la studine catorva produse galenice din plante stabilizate si dozarea principiitor lor activi. *Thèse Doctorat pharmacie*, Jassy, 1927.

©BIU Santé

de l'Université de Jassy, sous la direction de M. le professeur AL. JONESCO-MARTIU.

L'auteur, après avoir rappelé les modifications qui se produisent dans les plantes sous l'action des ferments au cours de la dessiccation, fait un rapide historique de la stabilisation des végétaux et des procédés employés jusqu'alors.

1. Il indique ensuite les agents stabilisants qu'il a utilisés dans ses expériences et qu'il divise en deux groupes : 1° liquides dont le point d'ébullition est plus élevé que la température ordinaire, bien qu'inférieur à 100° : alcool surtout, éther, chloroforme ; 2° corps gazeux ou liquides susceptibles de se volatiliser à basse température, de façon à altérer le moins possible le contenu cellulaire, en particulier les alcaloïdes : acétylène et formène ; tétrachlorure de carbone et chlorure d'éthyle bouillant à 76-77° pour le premier, à 12°5 pour le second.

2. Dans des essais préliminaires, il étudie l'action directe des quatre derniers stabilisants sur certains ferments, dans le but de savoir s'ils sont suffisamment efficaces pour détruire ces derniers et par suite pour permettre la stabilisation.

Les expériences de M. VARCOVICI portent sur deux diastases hydrolysantes : l'invertine ou sucrase, et l'émulsine. Le *principe* est le suivant : 1° soumettre une solution diastasique active à l'action d'un des stabilisants pendant un temps très court ; 2° faire agir, à une température favorable, la solution diastasique ainsi traitée, sur une substance dédoublable en donnant du glucose ; 3° déceler la présence du glucose à l'aide d'un indicateur coloré : transformation du picrate de soude en acide picramique ; si le stabilisant est efficace le ferment est détruit, le glucose n'apparaît pas, la teinte ne se modifie pas.

Mode opératoire : 1° les solutions diastasiques actives ont été préparées par le procédé de G. BERTRAND : la sucrase à l'aide de levure de bière, l'émulsine avec des amandes douces décortiquées ; 2° un essai à blanc a permis à l'auteur de s'assurer que ni les solutions diastasiques, ni les solutions de saccharose et d'arbutine qu'il emploiera dans la suite n'ont d'action sur l'indicateur picrique ; 3° l'essai principal a consisté à faire agir :

a) La solution de sucrase, traitée par un des stabilisants pendant cinq à six minutes, sur le saccharose et à contrôler son action à l'aide de l'indicateur coloré ; *b*) la solution d'émulsine, dans les mêmes conditions, sur l'arbutine. Deux témoins, l'un avec la solution diastasique active seule, l'autre avec la même solution inactivée par la chaleur permettaient de comparer les résultats dans chacun des deux groupes.

Résultats. — Comme la chaleur, certains agents chimiques peuvent agir directement sur les solutions diastasiques en paralysant plus ou

©BIU Santé

moins leur action. L'influence des stabilisants n'est pas absolument identique sur les deux ferments, mais on peut constater d'après M. VARCOVICI que l'acétylène les détruit et qu'il paraît avoir un rôle stabilisant remarquable.

Ensuite le pharmacien roumain étudie l'action des agents stabilisants cités plus haut sur les plantes avec l'intention d'obtenir des matières premières stabilisées pour la préparation de certains produits galéniques : extraits et teintures. Pour cela il fait agir les quatre stabilisants ci-dessus sur 2 K^{gs} de feuilles de belladone et de feuilles de jusquiame. Son dispositif est très simple et comprend un appareil générateur du stabilisant : ballon, cornue, récipient *ad hoc*, en communication avec un récipient contenant les feuilles à stabiliser.

La stabilisation s'opère à la température ordinaire ou à celle du bain-marie suivant la nature des stabilisants et pendant cinq à dix minutes. Le séchage des feuilles est fait ensuite à l'air libre. Afin d'avoir un élément de comparaison, l'auteur emploie également le procédé PERROT-GORIS aux vapeurs d'alcool, les feuilles sont ensuite séchées, d'abord partiellement à l'étuve à 40°, puis à l'air libre.

Il compare ensuite les plantes stabilisées au point de vue des modifications morphologiques externes et internes qu'elles ont pu subir. Avec ces matières premières stabilisées d'une part, et de l'autre avec des feuilles séchées directement à l'air libre, il prépare des extraits et des teintures de belladone et de jusquiame, d'après les procédés de la pharmacopée roumaine de 1926, très voisine de la nôtre. Il enlève la chlorophylle des extraits par le procédé recommandé par PERROT-GORIS à l'aide de l'éther anhydre et, pour les teintures, en la précipitant par HCl dilué.

3. Le *dosage* des principes actifs est alors effectué dans les préparations ainsi obtenues et, pour cela, M. VARCOVICI emploie spécialement la méthode mercurimétrique du professeur AL. JONESCO-MATIU, dont il indique le principe et la méthode opératoire.

Ce procédé, qui a déjà donné lieu à plusieurs publications de la part de son auteur (1), est basé sur : 1° la précipitation des alcaloïdes à l'aide du réactif mercurique de MAYER-VALSER ; 2° la dissolution du précipité (rassemblé par centrifugation et lavé à l'eau acidulée) à l'aide d'un mélange oxydant sulfonitrique ; 3° la production d'un trouble laiteux à l'aide d'une solution de nitro-prussiate de soude ; 4° le titrage avec une solution NaCl N/10 jusqu'à disparition complète du trouble. D'après le nombre de centimètres cube de NaCl N/10 employé, on calcule la quantité

1. Dont certaines sont postérieures au travail de M. VARCOVICI. AL. JONESCO-MATIU et H. VARCOVICI. Contribution à l'étude du dosage des alcaloïdes par la méthode mercurimétrique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1928, **10**, p. 932. — Le dosage des principes alcaloïdiques dans les formes pharmaceutiques par la méthode mercurimétrique. *Bull. Sc. pharm.*, 1928, **35**, p. 417.

©BIU Santé

d'alcaloïdes en tenant compte de l'équivalent obtenu expérimentalement.

a) Cette méthode volumétrique a d'abord été appliquée au dosage d'un certain nombre d'alcaloïdes purs : quinine, morphine, strychnine, atropine, puis aconitine, papavérine, narcotine, brucine, vératrine, émétine provenant de chez MERCK : elle conviendrait très bien pour de faibles quantités d'alcaloïdes ;

b) Elle a été ensuite utilisée pour doser les alcaloïdes dans les extraits et teintures obtenus plus haut. L'auteur emploie, pour retirer de ces préparations la totalité des alcaloïdes, la défécation au sous-acétate de plomb avec précipitation ultérieure du plomb en excès.

4. Enfin, dans une dernière partie, M. VARCOVICI a : 1° étudié comparativement les variations de teneur en alcaloïdes dans les extraits et teintures de belladone et de jusquiame obtenus avec des plantes non stabilisées et avec des plantes stabilisées par les procédés indiqués plus haut. Les dosages des alcaloïdes ont été effectués : au moment de la préparation, un ou plusieurs mois après et jusqu'à une année.

Les résultats sont les suivants : *a*) la teneur en alcaloïdes dans les préparations avec matières premières non stabilisées diminue progressivement avec le temps de conservation, au point d'atteindre, environ un an après la préparation, une perte de 18-19 °/₀ ; *b*) au contraire, dans les préparations avec matières premières stabilisées, les diminutions des principes actifs avec le temps, si elles existent, sont très faibles : ainsi les plantes stabilisées à l'alcool (procédé PERROT-GORIS), à l'acétylène et au tétrachlorure de carbone (en cinq minutes), donnent des préparations galéniques qui se maintiennent sans varier pendant les cinq premiers mois de la conservation ; on remarque ensuite une diminution d'alcaloïdes, mais très légère, beaucoup plus faible qu'avec le formène et le chlorure d'éthyle, et presque négligeable par rapport aux produits préparés avec des plantes non stabilisées.

D'autre part, l'aspect des préparations est beaucoup plus favorable avec les seconds produits : en particulier les dépôts dans les teintures sont à peine sensibles après six mois et très colorés, alors qu'ils sont très abondants et presque incolores avec les plantes non soumises à la stabilisation.

1° L'auteur a comparé les procédés de dosage des principes actifs par les différentes méthodes acidimétrique et mercurimétrique : d'une part, en opérant sur des alcaloïdes purs (les erreurs rapportées à 100 gr. de produit pur sont moins élevées avec la dernière méthode) ; de l'autre, avec les préparations galéniques : extraits et teintures de belladone et de jusquiame : la méthode mercurimétrique donne des résultats plus près de la vérité.

Il résulte donc de l'étude de M. VARCOVICI, et ce sont là les conclusions de son travail : 1° que la stérilisation des plantes fraîches (feuilles) à l'aide d'agents stabilisants comme l'acétylène et le tétra-

©BIU Santé

chlorure de carbone, avec utilisation des matières premières ainsi obtenues à la préparation de certaines formes galéniques comme les extraits et les teintures, donne d'aussi bons résultatsque celle obtenue avec l'alcool (procédé PERROT-GORIS), ainsi qu'en témoigne le dosage des alcaloïdes dans ces préparations. Mais le tétrachlorure de carbone produit des modifications morphologiques dans la plante et son emploi nécessite de grandes dépenses, tandis que, au contraire, l'acétylène présente les avantages suivants : bon stabilisant, c'est-à-dire n'altérant pas le végétal et d'efficacité certaine, pratique à employer et économique.

2° Les préparations galéniques obtenues avec des plantes non stabilisées s'altèrent rapidement et peuvent perdre après une année 18-19 °/₀ d'alcaloïdes; tandis que celles provenant de plantes stabilisées éprouvent des pertes insensibles relativement.

3° La méthode mercurimétrique du professeur AL. JONESCO-MATIU pour le dosage des alcaloïdes, méthode que l'auteur a étendue à une nouvelle série d'alcaloïdes et qu'il a appliquée ensuite au dosage des principes actifs dans certaines préparations galéniques (extraits, teintures), s'est montrée, d'après VARCOVICI, supérieure aux autres méthodes classiques : par sa plus grande précision; par la facilité de son emploi : en particulier, le virage est beaucoup plus net; par sa rapidité : quinze minutes suffisent pour effectuer un dosage d'alcaloïdes dans une solution, une heure dans une préparatron galénique; enfin, elle paraît économique, car elle ne nécessite qu'une très petite quantité de réactifs et de solvants.

ALBERT GUILLAUME.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

COUTIÈRE (H.). **Le Monde vivant**. T. IV, 1 vol. in-4°, 336 pages avec 46 planches hors texte, *Soc. des Atlas pittoresques*, édit., Paris, 1929. — Avec le quatrième volume de cette magistrale publication que connaissent bien nos lecteurs, M. H. COUTIÈRE termine la description du règne animal par les « animaux-plantes ». Ce sont les *Echinodermes* (astéries, oursins, holothuries, etc.), les *Eponges*, les *Cœlentérés* (anémones de mer, méduses, coraux, etc.).

Puis « sous le signe du microscope » comme l'auteur intitule cet intéressant chapitre, voici les *Protozoaires* (infusoires, sporozoaires, flagellés, spirochètes).

C'en est terminé du règne animal avec les bactéries, « car il y a une sorte de consentement universel pour admettre que ces êtres sont bien des végétaux » et M. COUTIÈRE ajoute: « Nous franchissons donc, avec les bactéries, la limite

©BIU Santé

qui sépare les deux règnes et disons un adieu définitif à ce qui est animal. Le passage est d'importance, et l'on est tout surpris de le trouver si insensible, si peu visible et, pour tout dire, si peu solennel. » De très belles pages seraient à citer dans cette partie du livre, qui seront certainement très goûtées du public instruit.

Après les Algues, les Champignons et les Lichens qui remplissent le 4e chapitre, l'auteur suit l'évolution « *vers les plantes vasculaires* » par les premiers végétaux : mousses, fougères, etc., et décrit ensuite l'embranchement des gymnospermes avec les cycadées et les conifères, dont le nombre d'espèces est si réduit; il rappelle qu'ils furent pour la plupart des contemporains des grands reptiles de l'ère secondaire, et qu'ils « sont aujourd'hui au bord de l'abîme où dorment les fossiles ».

Enfin, il commence l'étude des « Plantes à fleurs » (angiospermes) avec les Monocotylédones (graminées, palmiers, liliacées, orchidées). Rien à ajouter à ce qui a été dit antérieurement sur la présentation toujours impeccable du livre. EM. PERROT.

RONCHÈSE (A.). **Guide pratique pour l'analyse des urines** (4e édition). 1 vol., in 8°, 475 pages, 78 figures, BAILLIÈRE et fils, édit., Paris, 1930. — M. RONCHÈSE vient de faire paraître la 4e édition de son *Guide pour l'analyse des urines*, qui a remplacé l'ouvrage de MERCIER, universellement répandu dans les laboratoires des pharmaciens de la génération précédente. Il n'est pas besoin de faire l'éloge de ce livre. Conçu dans un esprit essentiellement pratique, il condense, sous une forme claire at précise, tout ce qu'il est indispensable de connaître en urologie. Parmi les nombreuses techniques de recherche qualitative ou quantitative, il fait le *choix* le plus judicieux, dicté par la longue expérience que l'auteur a pu acquérir en fréquentant les laboratoires scientifiques de la Faculté de Paris ou de l'Hopital Cochin et en se tenant constamment au contact de la clientèle courante dans ses laboratoires privés. Aussi ce livre est-il particulièrement utile à ceux qui n'ont pas le loisir de se familiariser avec un grand nombre de méthodes, et qui veulent, sans complications superflues, mener à bien une analyse d'urine complète et exacte dans le minimum de temps. R. S.

CAPUS (G.), LEULLIOT (F.) et FOËX (ET.). **Le tabac**. 2 vol. in-8°, 418 et 430 pages, *Soc. Ed. géog., mar et col.*, éditeur, avec nombreuses figures dans le texte, Paris, 1929. — Aujourd'hui que l'habitude de fumer est l'apanage de l'un et l'autre sexe, personne n'a plus le droit d'ignorer l'origine de la fameuse drogue, ni les transformations qu'elle doit subir pour répondre à la plus formidable clientèle qui existe en dehors des denrées alimentaires de grande consommation.

Depuis la guerre surtout, l'Administration des tabacs se préoccupe d'utiliser les vastes territoires de notre domaine colonial pour y produire toutes les sortes et qualités de *Nicotiana* qu'elle se croyait obligée de faire venir de l'étranger.

C'est pourquoi la belle monographie de MM. CAPUS, LEULLIOT et FOËX, spécialistes d'autorité incontestée, chacun dans leur sphère d'activité, est d'un intérêt puissant.

Depuis les premiers cigares offerts aux Antilles aux matelots de CHRISTOPHE COLOMB, en passant par la tabatière des raffinés de la cour jusqu'à la pipe de LLOYD GEORGE, il a été fait sur le tabac des travaux en nombre considérable et c'est à l'exposé de nos connaissances sur l'origine, l'histoire, la classification des espèces et des variétés, l'étude chimique, puis la culture et la récolte qu'est consacré le 1er volume.

©BIU Santé

Le 2e est réservé à l'étude des maladies et des ennemis de la plante, puis à la cueillette et à la dessiccation des feuilles, aux transformations indispensables qu'elles doivent subir et à la préparation des tabacs manufacturés.

On n'analyse point un pareil ouvrage, on ne peut qu'émettre une appréciation qui renseigne les lecteurs.

C'est ce que je viens d'essayer de faire en cherchant à persuader ces derniers, quelle que soit leur formation, qu'ils trouveront dans ces livres matière à enseignement et plaisir à connaître dans ses détails, une industrie mondiale dont la répercussion est si profonde sur les budgets d'Etats.

Richelieu, après avoir constaté l'inutilité de la lutte contre l'abus du tabac, eut le premier l'idée d'en faire une matière imposable. Colbert instaura le monopole et voici que non seulement la métropole grâce à une administration enfin commercialisée en tire de somptueux bénéfices, mais encore que des milliers de travailleurs y trouvent leur existence journalière et qu'enfin nos colonies à leur tour vont pouvoir, par la culture de tabac, contribuer à leur mise en valeur.

Em. Perrot.

JOURDAIN (V.) et SIMONNET (H.). **L'ergostérol irradié devant l'expérimentation et la clinique.** 1 vol., 228 pages, Paris, 1929, éditions Chahine. Prix : 37 francs. — Poursuivant les recherches fondamentales de Mellanby, Hess, Pappenheimer, Mc Collum et leurs collaborateurs aboutirent, aux environs de 1920, à déterminer à volonté chez l'animal — au moyen de régimes alimentaires appropriés — des troubles de l'ossification analogues à ceux du rachitisme spontané. L'étude de cette maladie et des substances curatives fut dès lors grandement facilitée. D'innombrables travaux ont été consacrés à ce sujet, expérimentaux d'abord et cliniques ensuite, qui ont montré l'existence probable d'une substance antirachitique qui est communément désignée aujourd'hui sous le nom de vitamine D et dont l'emploi thérapeutique est devenu très courant. Il est en effet possible de synthétiser cette vitamine par irradiation ultra-violette soit d'aliments complexes, soit de corps définis tels que le cholestérol et l'ergostérol. L'ergostérol paraît être la véritable provitamine que les rayons lumineux suffisent à *activer*; elle se retrouverait en effet sous forme d'impuretés dans tous les éléments activables. Les étapes de la transformation physique et chimique de l'ergostérol peuvent être suivies par l'étude spectrographique systématique, mais son activité ne peut être déterminée que par la méthode biologique. L'ergostérol irradié est utilisé aujourd'hui non seulement dans le traitement du rachitisme, mais encore dans le traitement de la tétanie, de l'ostéomalacie, pour la consolidation des fractures et dans un grand nombre d'autres cas. Cette excellente mise au point donne un état très précis d'une des questions tout à l'ordre du jour, où du reste l'un des auteurs (H. Simonnet), notamment en collaboration avec R. Fabre, a joué un rôle très important. La minutie du détail n'enlève rien à la clarté de ce travail, abondamment documenté, que pharmaciens et médecins consulteront avec profit.

R. L.

MATHIVAT (René). **Le chaulmoogra du Cameroun suivi d'une étude sur les graines et les tourteaux des espèces du groupe chaulmoogrique.** *Th. Doct. Univ.* (*Pharm.*), Paris, 1 vol. in-8°, 187 p., 2 fig., 29 pl. Imprimerie Declume, Lons-le-Saunier, 1929. — Ce travail est une importante contribution aux recherches dirigées par M. le professeur Em. Perrot sur les espèces capables de fournir des médicaments utilisables

©BIU Santé

contre la lèpre. Principalement consacrée à l'étude macroscopique et microscopique des graines et des tourteaux, cette thèse contient aussi des renseignements inédits d'ordre purement chimique.

Jusqu'à présent, rien n'avait été publié au sujet de l'huile extraite de la graine du *Caloncoba Welwitschii* Gilg; l'auteur a pu démontrer, chiffres en main, son analogie avec la graisse de gorli, *Oncoba echinata* Oliver, déjà étudiée précédemment (1).

De plus, la partie strictement originale est précédée d'une histoire très complète des plantes et des huiles chaulmoogriques, de la description et des caractères généraux de la famille des Flacourtiacées, de la répartition géographique du vrai chaulmoogra, de ses succédanés et falsifications, enfin de la préparation industrielle des huiles et des tourteaux.

Après avoir exposé les techniques suivies dans l'examen micrographique des graines et des tourteaux, M. R. Mathivat passe en revue les espèces principales donnant des huiles antilépreuses. De nombreuses planches, très soigneusement dessinées, permettent au lecteur de suivre facilement le texte.

Enfin, un tableau synoptique basé sur la structure histologique de la graine, notamment sur la forme et les dimensions des grains d'aleurone, est destiné à la facile identification des espèces et des tourteaux.

L'industrie des Flacourtiacées est appelée à devenir de plus en plus importante; des tourteaux seront vraisemblablement utilisés un jour comme engrais, leur toxicité en interdisant l'emploi dans l'alimentation du bétail. Il était donc nécessaire d'établir une méthode micrographique rigoureuse pour déceler leur présence en cas d'empoisonnement. Ce travail, outre son incontestable valeur scientifique, paraît donc destiné à être très utile aux experts et aux toxicologues.

M.-Th. François.

BOHN (André). **Contribution à l'étude de l'anémie des jeunes enfants rachitiques.** *Thèse Doct. Méd.* Vigot frères, éditeurs, Paris, 1929. — 90 % des nourrissons rachitiques sont, en même temps, des anémiques. Variable dans son expression clinique, l'anémie des rachitiques est sans rapport avec le degré des manifestations osseuses. Les rayons ultra-violets et l'ergostérol irradié n'ont qu'une action légère et inconstante sur l'anémie, alors qu'ils amènent rapidement la guérison des lésions osseuses; par contre, les médications étiologiques qui s'attaquent à l'infection qui est primitivement la cause du rachitisme sont plus efficaces contre l'anémie. Comme on pouvait s'y attendre, on obtient de meilleurs résultats en associant l'une et l'autre médication. Ces résultats confirment heureusement la théorie toxi-infectieuse du rachitisme infantile, dont le professeur Marfan est l'initiateur.

R. L.

1. Em. André et D. Jouatte. L'huile de gorli, *Oncoba echinata* Oliver, succédané de l'huile de chaulmoogra. *Bull. Sc. pharm.*, 1928, **35**, p. 81.

©BIU Santé

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Les vitamines hydrosolubles du groupe B. Essai de mise au point de la question jusqu'à ce jour. Randoin (Mme L.) et Lecoq (R.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 6, p. 745-775. — Les nombreuses recherches relatives aux vitamines B permettent de distinguer :

1° La *vitamine antinévrétique* thermolabile et alcalinolabile, en relation avec un rôle d'équilibre nerveux.

2° Deux facteurs en relation avec un rôle dans l'utilisation des glucides :

a) La *vitamine d'utilisation nutritive*;

b) La *vitamine d'utilisation cellulaire* peut-être identique au « bios ».

3° Un facteur à part provisoirement :

La *vitamine antipellagreuse* que les auteurs rapprochent de la vitamine d'utilisation nutritive. J. R.

Le rôle du phosphore dans les processus de fermentation (Rapport présenté aux Journées de Chimie biologique le 16 mai 1929.) Schoen (M.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1928, **11**, n° 7, p. 818-902. — L'auteur étudie successivement :

1° Le phosphore dans la vie de la levure;

2° Le phosphore dans la fermentation zymasique;

3° La production biochimique des hexosephosphates;

4° Les propriétés et la constitution des hexosephosphates d'origine biochimique;

5° La signification biologique des hexosephosphates et l'interprétation des faits acquis;

6° Le rôle possible des phosphates dans la synthèse des glucides.

J. R.

Rôle du phosphore dans le métabolisme des glucides dans le muscle. (Rapport présenté aux Journées de chimie biologique de Paris le 16 mai 1929). Aubel (E.) et Cahn (Th.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 7, p. 903. — De nombreux expérimentateurs ont essayé d'isoler des complexes phosphorés intermédiaires dans la transformation des glucides. Ces essais ont permis de mettre en évidence les éthers hexose-mono et diphosphoriques. Mais on ne peut affirmer que de tels éthers se forment dans le *muscle entier* et en tous cas aucun de ces corps n'est l'intermédiaire cherché.

J. R.

Variations saisonnières de la teneur en iode et en thyroxine de la glande thyroïde. Seasonal variations in the iodine and thyroxine content of the thyroid gland. Kendall (E. C.) et Simonsen (D. G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **80**, n° 2, p. 357. — L'iode, constituant normal de la glande thyroïde, se rencontre-t-il sous la forme d'un composé défini ? Iodothyrine ou thyroxine ? La thyroxine ne paraît pas former plus de 5 % de l'iode total et cette substance ne saurait être rendue responsable de l'action physiologique de la glande. Il se peut qu'il s'agisse en définitive d'une substance spéciale, la « thyroxine active ». L'iode total peut varier avec les saisons dans la proportion de 1 à 3. R. L.

©BIU Santé

La destruction de la vitamine E dans une ration composée de substances alimentaires naturelles et variées. The destruction of vitamin E in a ration composed of natural and varied foodstuffs. WADDELL (J.) et STEENBOCK (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **80**, n° 2, p. 431. — L'addition de perchlorure de fer à des régimes variés paraît détruire en grande partie la vitamine E de reproduction, tandis que la vitamine **A** n'est pas sensiblement touchée. R. L.

Le moins saturé des acides gras des lipides du foie. La préparation de l'acide arachidonique. The highly unsaturated fatty acid of liver lipids. The preparation of arachidonic acid. BROWN (J. B.). *Journ. of biol Chem.*, 1928, **80**, n° 2, p. 455. — L'acide arachidonique est le moins saturé des acides gras que l'on trouve en quantité appréciable dans le foie du porc (2 à 7,7 °/₀ des acides gras totaux). Cet acide isolé à l'état pur a permis de préparer le méthyloctabromoarachidate et le méthylarachidonate. R. L.

Etudes sur le métabolisme des Esquimaux. Studies on the metabolism of Eskimos. HEINBECKER (P.). *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **80**, n° 2, p. 461. — Malgré la forte proportion de substances azotées qui rentrent dans la ration des Esquimaux, il ne semble pas y avoir de modification sensible dans la composition de leur sang par rapport aux autres races. Les Esquimaux jouissent en outre d'un remarquable pouvoir d'oxyder les acides gras et présentent une grande tolérance pour les glucides. R. L.

Le pH intestinal dans le rachitisme expérimental. The intestinal pH in experimental rickets. OSER (B. L.). *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **80**, n° 2, p. 487. — Les fluctuations du pH des fèces des rats rachitiques sont trop grandes pour qu'il soit permis d'en tirer quelque conclusion ; celles-ci se trouvent influencées du reste, non seulement par l'addition au régime de vitamine antirachitique, mais encore sous l'influence de l'inanition, du rapport acide-base ou Ca : P. Il semble cependant que ces modifications interviennent dans l'utilisation intestinale du calcium et du phosphore. R. L.

Effets de la tyramine et des régimes scorbutigènes sur le sang des cobayes. The effect of scurvy-producing diets and tyramine on the blood of Guinea pigs. HANKE (M. T.) et KOESSLER (K. K.). *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **80**, n° 2, p. 499. — L'injection sous-cutanée de tyramine chez le cobaye n'est pas productrice d'anémie, pas plus que la carence en vitamine A ; mais la privation de vitamine antiscorbutique produit invariablement des perturbations sanguines qui s'accompagnent d'une réduction des globules rouges. R. L.

Substances antirachitiques. IX. Etudes biophysiques quantitatives sur l'activation de l'ergostérol. Antiricketic substances. IX. Quantitative biophysical studies on the activation of ergosterol. BILLS (C. E.), HONEYWELL (E. M.) et COX (W. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **80**, n° 2, p. 557. — Des essais effectués sur de l'ergostérol très pur, irradié pendant des temps variant de sept minutes et demie à quinze heures, il résulte que la bande d'absorption ayant son maximum à 248 $\mu\mu$ n'est pas spécifique de la vitamine antirachitique. A vrai dire, l'apparition de cette bande coïncide non pas avec la formation de la vitamine, mais avec la destruction de l'activité antirachitique. Si l'oxydation n'intervient pas dans la formation du

©BIU Santé

facteur antirachitique, elle paraît être un agent important de destruction. La bande correspondant à 248 μμ est due à une substance ayant une configuration moléculaire analogue à celle de l'isoergostérol. R. L.

Le complexe manganèse-cuivre-fer envisagé comme facteur dans l'édification de l'hémoglobine The manganese-copper-iron complex as a factor in hemoglobin building. Titus (R. W.), Cave (H. W.) et Hughes (J. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **80**, n° 2, p. 565. — Les essais des auteurs effectués sur le rat soumis à un régime de lait entier complété par des additions de fer, puis de cuivre ou de manganèse, montrent que ces deux dernières substances ont une action sensiblement égale qui se trouve encore accrue du fait de leur action simultanée. R. L.

L'influence du jeûne et de l'ingestion de créatine sur la teneur en créatine des tissus et du sang du rat blanc. The influence of fasting and creatine feeding upon the creatine content of the tissues and blood of the white rat. Chanutin (A.) et Silvette (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **80**, n° 2, p. 589. — La proportion de créatine au cours du jeûne augmente dans le muscle et le rein ; elle n'est que peu modifiée dans le cœur, le foie et le cerveau. Après addition de 5 à 10 p. 100 de créatine dans la ration, on voit le taux de cette substance s'élever, spécialement dans le sang, le muscle et le foie. R. L.

La physiologie de l'ergothionéine. The physiology of ergothioneine. Eagles (B. A.) et Vars (H. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **80**, n° 2, p. 615. — Il semble que l'alimentation ait une importance considérable sur le taux d'ergothionéine présente dans le globule rouge du sang de porc. Le précurseur de l'ergothionéine dans l'organisme pourrait être la thiolhistidine. R. L.

Métabolisme des sels biliaires. I. Régimes de contrôle, méthodes et excrétion au cours du jeûne. Bile salt metabolism. I. Control diets, methods, and fasting output. Smith (H. P.), Groth (A. H.) et Whipple (G. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **80**, n° 2, p. 659. — Exposé des techniques pratiquées sur la bile du chien, obtenue à l'aide d'une fistule ; détermination de l'acide taurocholique. L'excrétion des sels biliaires pendant le jeûne est très diminuée. R. L.

Métabolisme des sels biliaires. III. Tryptophane, tyrosine et substances signalées comme intervenant dans l'excrétion des sels biliaires. Bile salt metabolism. III. Tryptophane, tyrosine, and related substances as influencing bile salt output. Whipple (G. H.) et Smith (H. P.). *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **80**, n° 2, p. 685. — Le tryptophane paraît être la substance qui intervient le plus efficacement dans le métabolisme des sels biliaires ; son action serait complétée par une ou plusieurs substances présentes dans la gélatine. R. L.

Calorimétrie animale. Action dynamique spécifique de la viande chez les chiens hypophysectomisés. Animal calorimetry. The specific dynamic action of meat in hypophysectomized dogs. Gaebler (O. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 1, p. 41. — L'ablation de l'hypophyse chez le chien ne paraît être suivie d'aucun trouble dans l'utilisation des protéides et des glucides. R. L.

©BIU Santé

Comparaison du pouvoir antirachitique de l'ergostérol irradié par la lumière ultra-violette et par exposition aux rayons cathodiques. Comparison of the antirachitic potency of ergosterol irradiated by ultra-violet light and by exposure to cathode rays. KNUDSON (A.) et MOORE (C. N.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 1, p. 49. — L'exposition aux rayons cathodiques n'active l'ergostérol qu'à la dose de 0 milligr 0005 par jour pour le rat, tandis que l'irradiation ultra-violette permet de n'utiliser pour un même résultat que 0 milligr. 00002 d'ergostérol. Les modifications spectroscopiques observées dans les deux cas sont analogues; mais il ne semble pas que l'activation par les rayons cathodiques soit due à la production de rayons ultra-violets. R. L.

La tétanie du jeûne dans le rachitisme expérimental. The tetany of fasting in experimental rickets. WILDER (T. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 1, p. 65. — Comme CAVINS l'avait déjà observé (*Journ. of biol. Chem.*, 1924, **59**, p. 237), le jeûne provoque, chez le rat rachitique, une élévation du phosphore minéral du sang accompagnée d'accidents tétaniques graves. L'élévation brusque du phosphore sanguin paraît en relation avec la destruction des tissus de l'organisme, elle s'accompagne d'une chute parallèle du calcium sanguin. Ces transformations humorales paraissent être la cause de la tétanie, tandis que l'hypothèse d'une hypoglycémie secondaire doit être rejetée. Dans les mêmes conditions de jeûne, les rats normaux ne présentent aucun trouble convulsif. R. L.

Existe-t-il un rapport entre la rate et le métabolisme du calcium ? Is there a relationship between the spleen and calcium metabolism. UNDERHILL (F. P.) et GROSS (E. G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **81**, n° 1, p. 163. — L'ablation de la rate pas plus que l'injection intraveineuse d'extrait de rate n'ont d'influence sur la teneur en calcium du sang des lapins. R. L.

Sarmentocymarine et sarmentogénine. JACOBS (W. A.) et HEIDELBERGER (M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 3, p. 765. — Le *Strophanthus sarmentosus* renferme une substance que les auteurs désignent sous le nom de *sarmentocymarine* et qui répond à la formule $C^{30}H^{46}O^{9}$. Ce glucoside se dédouble en une aglucone : la *sarmentogénine* et un éther méthylique du glucose. Sous l'action des alcalis, la sermentogénine s'isomérise et donne ensuite par oxydation une lactone acide : l'acide isosarmentogénique. R. L.

Régénération sanguine dans l'anémie grave. XV. Fractions du foie et facteurs efficaces. Blood regeneration in severe anemia. XV. Liver fractions and potent factors. SPERRY (W. M.), ELDEN (C. A.), ROBSCHEIT-ROBBINS (F. S.) et WHIPPLE (G. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 2, p. 251. — Différents modes d'extraction ont été utilisés avec l'espoir de concentrer l'activité du foie de bœuf. L'alcool chlorhydrique et l'acide sulfurique étendu entraînent plus de la moitié de l'efficacité antianémique du foie ; le digesté pepsique est plus actif que l'autolysat ; les solutions alcalines retiennent une forte proportion de l'activité. Si le fer joue ici un rôle de premier plan, l'effet obtenu paraît être également sous la dépendance de plusieurs autres facteurs (minéraux et organiques). R. L.

Note sur la détermination de la digestibilité des protéines par la méthode de Bergeim. A note on the determination of the diges-

©BIU Santé

bility of protein by BERGEIM's method. GALLUP (W. D.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 2, p. 321. — Dans la méthode originale, l'oxyde de fer peut être remplacé par de la silice sans inconvénient. R. L.

La détermination du cuivre dans les substances biologiques The determination of copper in biological materials. ELVEHJEM (C. A.) et LINDOW (C. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 2, p. 435. — Méthode dérivée de la technique originale de BIAZZO (*Ann. Chim. appl.*, 1926, **16**, p. 2). R. L.

Recherches microscopiques et radiographiques sur la calcification des tissus. Microscopic and X-ray investigations on the calcification of tissue. TAYLOR (N. W.) et SHEARD (C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 2, p. 479. — Des observations faites, il résulte que la calcification consiste essentiellement en un dépôt de petits cristaux d'*apatite* de formule générale : $3Ca(PO^4)^2.CaX^2$, dans laquelle X^2 peut être représenté par CO^3, F^2 $(OH)^2$, O, SO^4 et Ca peut être remplacé par Mg. R. L.

La teneur en vitamines A, B et C des tomates mûries naturellement ou artificiellement. The vitamin A, B, and C content of artificially versus naturally vipened tomatoes. HOUSE (M. C.), NELSON (P. M.) et HABER (E. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 3, p. 495. — La teneur en vitamines des tomates récoltées mûres et des tomates récoltées vertes ou mûries artificiellement à l'air et dans une atmosphère d'éthylène a été déterminée comparativement par les auteurs. Les différences constatées entre les divers lots sont peu sensibles : la vitamine B se retrouve en égale quantité dans tous les cas ; la vitamine A est plus abondante dans les tomates mûres que dans les tomates vertes ; il en est de même pour la vitamine C, avec une légère supériorité en faveur des tomates mûries normalement. R. L.

Nouvelles observations sur la distribution de l'arginase chez les poissons. Further observations on the distribution of arginase in fishes. HUNTER (A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 3, p. 505. — Partant de l'exceptionnelle richesse du foie, du cœur et du rein du chien de mer (*Squalus sucklii*) l'auteur examine la répartition de cet élément dans les organes des différentes familles de poissons et conclut à certaines affinités. R. L.

Teneur en créatine des muscles et de quelques autres tissus de poissons. The creatine content of the muscles and some other tissues in fishes. HUNTER (A.). *Journ. of biol Chem.*, 1929, **81**, n° 3, p. 513. — Il ne semble exister aucun rapport entre la teneur en créatine des tissus des poissons et leur classement zoologique. Il semble toutefois que les muscles squelettiques des poissons renferment plus de créatine que ceux des mammifères. R. L.

Association de la vitamine A et de la couleur verte des tissus des plantes. II. La teneur en vitamine A de l'asperge. The association of vitamin A with greenness in plant tissue. II. The vitamin A content of asparagus. CRIST (J. W.) et DYE (M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 3, p. 525. — L'asperge quand elle est verte (fraîche, cuite ou conservée) se montre toujours supérieure comme source de vitamine A à l'asperge blanche essayée dans des conditions identiques. R. L.

©BIU Santé

Facteurs intervenant dans le métabolisme du lactose. IV. L'utilisation du lactose administré au lapin. Factors in the metabolism of lactose. IV. The disposal of lactose administered to the rabbit. CORLEY (R. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 3, p. 541. — Le lactose donné en injections intraveineuses est très rapidement éliminé du sang et passe dans les urines à l'état de sucre infermentescible (lactose); donné en ingestion il entraîne au bout de plusieurs heures une hyperglycémie sensible et se trouve éliminé dans les urines sous forme de sucres fermentescible et non fermentescible en quantités sensiblement égales (glucose et galactose).

Le sang, système physico-chimique. VIII. Coma diabétique. Blood as a physico-chemical system. VIII. Diabetic coma. DILL (D. B.), BOCK (A. V.), LAWRENCE (J. S.), TALBOTT (J. H.) et HENDERSON (L. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 3, p. 551. — Etude du déséquilibre sanguin dans le coma diabétique. R. L.

L'influence du régime sur la graisse corporelle du rat blanc. The influence of diet on the body fat of the white rat. ECKSTEIN (H. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 3, p. 613. — En l'absence de graisse préformée dans l'alimentation, les protéines et les hydrates de carbone donnent des graisses de dépôt analogues; les graisses au contraire influent grandement sur la composition de celles-ci. Tandis que le radical butyrique n'est pas déposé semble-t-il dans les tissus, l'acide myristique et la trioléine le sont. Le pourcentage de cholestérol est indépendant du régime. R. L.

Phosphocréatine. FISKE (C. H.) et SUBBAROW (Y.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, n° 3, p. 629. — La phosphocréatine que l'on extrait des muscles volontaires au repos répond à la formule :

$$NH : C\begin{matrix}<^{NH.PO\,OH)^2}\\ _{N(CH^3).CH^2.COOH}\end{matrix}$$

Elle est composée de quantités équimoléculaires d'acide phosphorique et de créatine. L'étude de cette substance est grandement poussée dans cet important article. R. L.

Etudes sur les glutélines. V. Les glutélines du seigle et de l'orge. Studies on glutelins. V. The glutelins of rye (*Secale cereale*), and of barley (*Hordeum vulgare*). CSONKA (F. A.) et JONES (D. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 1, p. 17. — Les auteurs ont caractérisé une glutéline dans le seigle et deux dans l'orge. R. L.

Le dosage de l'acide lactique. The determination of lactic acid. FRIEDEMANN (T. E.) et KENDALL (A. I.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 1, p. 23. — Méthode permettant la détermination de l'acide lactique dans le milieux biologiques et discussion des causes d'erreur. R. L.

Etudes sur le cholestérol. IV. Relation entre le métabolisme du cholestérol et les ovaires et les testicules. Studies on cholesterol. IV. The relation of ovaries and testes to cholesterol metabolism. RANDLES (F. S.) et KNUDSON (A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 1, p. 57. — Des jeunes rats privés de leurs ovaires ou de leurs testicules ont reçu des rations dépourvues de cholestérol pendant des périodes de une, deux et trois semaines : il n'a pas été observé de différence sensible avec les rats normaux. R. L.

©BIU Santé

La composition des humeurs du « Lophius piscatorius ». The composition of the body fluids of the goosefish (*Lophius piscatorius*). Smith (H. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 1, p. 71. — La composition minérale du sérum du *Lophius piscatorius* n'est pas sensiblement différente des humeurs spinale, péricardiale et périviscérale, sauf toutefois dans le sens d'une légère alcalinité. R. L.

Deux méthodes cupriques revisées pour la détermination du sucre sanguin. Two revised copper methods for blood sugar determination. Folin (O.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 1, p. 83. — Modifications apportées aux méthodes de Folin et de Folin-Wu. R. L.

Action néphropathogénique de la cystine. The nephropathogenic action of cystine. Cox (G. J.), Smythe (C. V.) et Fishback (C. F.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 1, p. 95. — Les rats de 40 à 50 gr. recevant un supplément de cystine dans leur ration présentent une néphrite toxique qui s'amende chez quelques sujets sans changement de régime. R. L.

La composition des matières grasses de l'épinard. The composition of spinach fat. Speer (J. H.), Wise (E. C.) et Hart (M. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 1, p. 105. — 68 K^{os} d'épinard fournissent 550 gr. d'acides gras dont 47 °/$_o$ sous forme de glycérides et 53 °/$_o$ libres. Les acides gras solides sont spécialement les acides palmitique, stéarique et cérotique ; les acides gras liquides sont représentés par les acides oléique, linoléique et linolénique. R. L.

La fraction insaponifiable des matières grasses de l'épinard. The unsaponifiable fraction from spinach fat. Heyl (F. W.), Wise (E. C.) et Speer (J. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 1, p. 111. — De la fraction insaponifiable des graisses de l'épinard, il a été retiré un hydrocarbure, un phytostérol, deux alcools et une substance huileuse non saturée. R. L.

Effet des déficiences en vitamines sur le métabolisme des hydrates de carbone. I. Hypoglycémie, anhydrémie et trouble de la fonction hématopoïétique associés chez les jeunes rats blancs souffrant d'une insuffisance simple des vitamines B. Effect of vitamin deficiencies on carbohydrate metabolism. I. Hypoglycemia associated with anhydremia and disturbance in hematopoietic function in nursing young of the albino rat suffering from uncomplicated vitamin B deficiency. Sure (B.) et Smith (M. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 2, p. 307. — La carence de vitamines B provoque chez les jeunes rats de l'hypoglycémie qui accompagne les autres manifestations : anhydrémie et trouble de la fonction hématopoïétique ; l'addition de vitamines B à la ration suffit à élever le taux du sucre sanguin, en même temps que le sang tend à reprendre sa composition normale. R. L.

La répartition des lipides dans les tissus des foies normaux et anormaux. III. L'effet de la maladie sur la répartition des lipides dans le tissu du foie humain. The lipid distribution in normal and abnormal liver tissues. III. The effect of disease upon the lipid distribution in human liver tissue. Theis (E. R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 2, p. 327. — Dans la pneumonie, la tuberculose et la dégénération graisseuse, les phospholipides du foie diminuent avec la durée de la maladie. R. L.

©BIU Santé

Une nouvelle maladie par carence produite par l'exclusion très stricte des graisses dans la ration. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. Burr (G. O.) et Burr (M. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 2, p. 345. — A l'aide de régimes purifiés, très pauvres en graisses, mais contenant cependant les vitamines nécessaires pour le développement des jeunes rats, les auteurs ont provoqué chez ces animaux une carence particulière se traduisant notamment par une nécrose de la queue. L'addition à la ration de 2 °/₀ d'acides gras suffit à prémunir ou guérir cette maladie. R. L.

L'ingestion de chou peut-elle élever le calcium sérique des lapins? Does cabbage fed to rabbits increase serum calcium? Kapsinow (R.) et Underhill (F. P.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 2, p. 377. — Contrairement à ce que Culhane avait avancé précédemment, les auteurs considèrent qu'en aucune façon le chou ne peut être considéré comme une substance favorisant l'élévation du calcium sérique chez le lapin. R. L.

Étude chimique du Ch'an Su, le venin séché du crapaud chinois, avec attention spéciale à l'extraction de l'épinéphrine. A chemical study of Ch'an Su, the dried venom of the chinese toad, with special reference to the isolation of epinephrine. Jensen (H.) et Chen (K. K.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 2, p. 397. — Le poison du crapaud chinois, connu sous le nom de *Ch'an Su*, doit son action sur la pression sanguine (qu'il exagère) à un principe cristallisable que l'auteur considère comme identique à l'*épinéphrine*. R. L.

Croissance des rats avec des régimes privés de graisses. Growth of rats on « fat-free » diets. Mc Amis (A. J.), Anderson (W. E.) et Mendel (L. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 2, p. 247. — Les régimes dépourvus de graisses et très purifiés permettent difficilement le développement des jeunes rats, spécialement à cause de la difficulté de fournir ainsi en quantité suffisante les vitamines liposolubles. L'extrait concentré d'huile de foie de morue produit, quand on l'ajoute à de telles rations, une reprise nette de croissance, sans qu'on sache si celle-ci doit être attribuée à l'apport de vitamine A ou de petites quantités de lipides. R. L.

La réaction du sang dans le cancer. The reaction of the blood in cancer. Millet (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 2, p. 263. — Le pH du sang n'apparaît pas modifié chez les cancéreux. R. L.

Métabolisme des pentoses. III. Une comparaison des taux d'utilisation du d-arabinose et du l-arabinose chez le lapin. Pentose metabolism. III. A comparison of the rates of disposal of *d*-arabinose and *l*-arabinose in the rabbit. Corley (R. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 2, p. 269 — Introduit dans l'organisme du lapin, par voie intraveineuse, l'arabinose est rejeté en partie par les urines; mais il semble que le *d*-arabinose soit mieux utilisé que le *l*-arabinose, car l'excrétion est seulement de 20 à 44 °/₀ dans le premier cas, tandis qu'elle atteint 40 à 50 °/₀ dans le second. Administré par voie entérale, le *d*-arabinose ne provoque qu'une très légère augmentation du sucre infermentescible du sang. R. L.

Besoins en vitamines pour l'élevage des jeunes. VI. Anhydrémie et trouble de la fonction hématopoïétique associés dans l'élevage des jeunes rats blancs souffrant d'une insuf-

©BIU Santé

fisance du complexe « vitamine B ». Vitamin requirements of nursing young. VI. Anhydremia associated with disturbance in hematopoietic function in nursing young of the albino rat suffering from a deficiency of the vitamin B complex. SURE (B.), KIE (M. C.) et WALKER (D. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 2, p. 287. — Les dosages effectués par les auteurs, portant sur la proportion d'hémoglobine, la numération des globules rouges, et la quantité de substances sèches totales du sang établissant nettement la production d'anhydrémie chez les jeunes rats recevant une ration déficiente en vitamines B, cette manifestation s'accompagne, chez un certain nombre d'animaux, de troubles marqués dans la fonction hématopoïétique.

R. L.

Tryptophane et croissance. I. Croissance obtenue avec une ration de base privée de tryptophane et complétée, à des intervalles variés, par des ingestions séparées de tryptophane. Tryptophane and growth. I. Growth upon a tryptophane-deficient basal diet supplemented at varying intervals by the separate feeding of tryptophane. BERG (C. P.) et ROSE (W. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 2, p. 479. — La quantité de tryptophane ingérée étant la même, il est tiré un meilleur bénéfice d'une addition de tryptophane répétée deux fois par jour que d'une seule addition par jour ou d'une tous les deux jours. R. L.

Le métabolisme du soufre. XV. Relation entre la teneur de la ration en protéines et en cystine et la croissance des poils chez le rat blanc. The metabolism of sulfur. XV. The relation of the protein and cystine content of the diet to the growth of the hair in the white rat. LIGHTBODY (H. D.) et LEWIS (H. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 2, p. 485. — Un manque de cystine dans le rein du rat blanc paraît plus préjudiciable au développement de l'animal qu'à la croissance de ses poils.

R. L.

Recherches sur les variations des équilibres des constituants cellulaires. II. Variations au cours du jeûne; variations des constituants des organes. CAHN (TH.) et BONOT (A.). *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1928, **4**, n° 4, p. 486. — Pour une espèce donnée (cobaye, lapin ou chien) et à l'état normal, le rapport du poids d'un organe et du poids de l'animal total est constant pour n'importe quel organe. Par un jeûne prolongé, tous les animaux peuvent perdre un maximum de 30 % environ de leur poids initial; à la fin du jeûne, les rapports précédents ont varié, mais la variation est la même pour les individus d'une même espèce. Les constituants eux-mêmes des organes, tel le phosphore lipoïdique, se trouvent eux-mêmes dans des proportions différentes, mais qui ne paraissent pas laissées au hasard et traduisent un nouvel état d'équilibre cellulaire.

R. L.

Les stérols irradiés; propriétés physiques, chimiques et biologiques. FABRE (R.) et SIMONNET (H.). *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1928, **4**, n° 4, p. 532. — Le rachitisme expérimentalement provoqué chez le rat permet de rechercher et de caractériser le facteur antirachitique qui prend naissance au cours de l'irradiation de certaines substances pures, telles que le cholestérol et surtout l'ergostérol. On a voulu faire de ce dernier qui, une fois irradié, se montre curatif du rachitisme du rat à des doses extrêmement faibles (de l'ordre du millionième de milligramme pour 100 gr. d'animal), une sorte de *provitamine* dont on peut suivre photochimiquement

©BIU Santé

la production; mais la synthèse photochimique est elle-même suivie d'une destruction qu'on ne peut empêcher et dont jusqu'ici on ne semble pas pénétrer le mécanisme. R. L.

Recherches sur les variations des équilibres des constituants cellulaires. III. Étude de la composition des protéides. Cahn (Th.) et Bonot (A.). *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1928, **4**, n° 5, p. 781. — Il existe dans les organes des Mammifères des protéides différents ayant des teneurs variables en arginine et plus encore en cystine. Toutefois, le rapport du nombre des molécules arginine et cystine et particulièrement la constance du nombre de molécules d'arginine semble bien démontrer que c'est l'arginine qui détermine effectivement la grandeur de la molécule protéique. On peut supposer que chacune des différentes molécules d'arginine entrant dans la composition de l'édifice forme un noyau, et que c'est autour de ce noyau que se fixent les divers amino-acides. Durant l'inanition, la teneur en arginine et en cystine reste sensiblement constante; la question se pose de l'existence de protides « de réserve », mais d'autres expériences sont à faire pour trancher définitivement la question. R. L.

Le bain neutre et certaines positions du corps comme conditions préliminaires possibles dans les mesures du métabolisme basal. Benedict (F. G.), Benedict (C. G.) et Finn (M. D.). *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1928, **4**, n° 5, p. 846. — Le métabolisme basal ne peut être abaissé soit par le bain à la neutralité thermique, soit par des positions différentes du décubitus dorsal. Il n'y a donc aucune nécessité de modifier la technique actuelle de sa détermination. R. L.

Sur la valeur du métabolisme de base de quelques animaux en fonction de leur surface. Giaja (J.) et Males (B). *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1928, **4**, n° 5, p. 875. — Le métabolisme de base de différents homéothermes : Mammifères et Oiseaux, calculé par unité de surface corporelle, n'a pas la même valeur pour toutes les espèces; les différences, qui vont de 635 calories pour l'aigle à 1.764 calories pour l'inséparable, sont trop considérables pour qu'on puisse les faire rentrer dans le cadre de la « loi des surfaces ». Il y aurait donc lieu de rechercher les facteurs qui, en dehors de la surface, contribuent à la fixation du niveau du métabolisme de base. R. L.

Le métabolisme de base et l'homéothermie. Giaja (J.). *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1928, **4**, n° 5, p. 905. — L'homéothermie étant fonction à la fois de la surface déperditrice de chaleur, du pouvoir déperditeur de cette surface, de la température du milieu et de la température de l'homéothermie, une adaptation du métabolisme de base, plus ou moins complète, à tant de facteurs ne paraît pouvoir être fixée par une loi simple. R. L.

Sur le potentiel d'oxydo-réduction de la levure, des anaérobies facultatifs, des anaérobies stricts et des milieux où vivent ces organismes. Aubel (E.), Aubertin (E.) et Genevois (L.). *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1929, **5**, n° 1, p. 1. — Les micro-organismes semblent pouvoir ajuster, dans des limites d'ailleurs variables et parfois très étendues, leur potentiel d'oxydo-réduction intérieur, à celui du milieu environnant. R. L.

©BIU Santé

Sur les échanges des Homéothermes au cours du réchauffement. Contribution à l'étude du « métabolisme minimum » et de la thermogénèse. Mayer (A.) et Nichita (G.). *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1929, **5**, n° 1, p. 11. — Entre le métabolisme de base pris à la neutralité thermique et au repos (ou du moins ce qu'on appelle arbitrairement le repos) et le métabolisme minimum *absolu* obtenu par refroidissement de l'animal (ici, le lapin) à 26°-27°, la marge est de 50 °/₀. Il reste, semble-t-il, dans le métabolisme minimum apparent (dit métabolisme de base) une part considérable due aux réactions musculaires. R. L.

Contribution à l'étude du mécanisme nerveux de la régulation thermique; régulation chimique et métabolisme de l'eau. Kayser (C.). *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1929, **5**, n° 1, p. 131. — Les expériences de l'auteur, conduites notamment sur le pigeon et le lapin, confirment l'idée que la régulation thermique ne saurait être considérée comme une fonction physiologique individualisée indépendante des grandes fonctions organiques et dont le centre nerveux sympathique pourrait être mis en œuvre sans associations fonctionnelles avec les autres centres organo-végétatifs connexes. Parmi les mécanismes dont le fonctionnement est intimement lié à celui de la thermorégulation, la régulation des équilibres d'hydratation occupe une des premières places. R. L.

Evaluation de la surface du corps de l'homme, utilité et signification de la surface spécifique. Bordier (H.). *La Presse médicale*, 8 mai 1929, n° 31, p. 602. R. R.

Glycémie, glycosurie et diagnostic du diabète. Morhardt (P. E.). *La Presse médicale*, 8 mai 1929, n° 31, p. 604. — Une étude clinique prolongée, aidée constamment par le laboratoire, peut seule permettre de différencier un diabète léger d'une glycosurie. R. R.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Etudes sur les poisons caryoclasiques. Les actions cellulaires déclenchées par les composés arsenicaux. Dustin et Piton. *Bull. Acad. roy. de Méd. de Belgique*, 1929, 5e s., **9**, n° 2, p. 26 à 35 et 7 pl. hors texte. — A doses suffisantes, l'anhydride arsénieux, les méthylarsinates et l'amino-phénylarsinate sont des poisons caryoclasiques lorsqu'on les injecte par voie sous-cutanée. A petite dose, ils ont une action excitatrice sur les centres germinatifs. Aux doses élevées, ils frappent les thymocytes de la région corticale du thymus, les formations lymphoïdes des ganglions, de la rate et des plaques de Peyer. R. Wz.

Recherches sur les anesthésies mixtes. I. Ether et chloroforme. II. Protoxyde d'azote et éther. III. Narcylène et éther. Lendle (L.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, février 1929, **139**, nos 3-4, p. 179-200, 201-210, 211-219. — Les concentrations liminaires anesthésiques pour l'éther et le chloroforme sont plus basses que l'ont prétendu les auteurs précédents. Le temps d'observation d'une heure est trop court, car pendant ce laps de temps l'équilibre ne s'est pas encore fait entre l'air respiré, le sang

©BIU Santé

et les tissus. L'étendue relative de la narcose, au point de vue de l'action anesthésique légère, est plus grande avec le chloroforme qu'avec l'éther, et, au point de vue de l'anesthésie complète, égale à peu près. Le chloroforme, à cause des quantités absolues faibles, qui sont déjà pleinement actives, présente une marge d'administration faible. Pour l'éther les concentrations qui déterminent l'anesthésie complète et l'anesthésie légère sont très voisines; pour le chloroforme, par contre, la concentration qui détermine l'anesthésie complète est proche de la concentration mortelle. La rapidité relative de l'anesthésie au chloroforme est nettement moins grande qu'avec l'éther. Dans les anesthésies mixtes, chloroforme-éther, pas de renforcement de l'action anesthésique qui reste égale à la somme des actions des deux corps. Dans ces mélanges, l'étendue de la narcose (au point de vue de l'action léthale primaire et de l'anesthésie légère) diminue et sa vitesse augmente si l'on augmente la proportion de l'éther. Les actions léthales secondaires que l'on peut rencontrer avec le chloroforme, aux doses anesthésiques déjà, diminuent avec l'augmentation de la proportion de l'éther dans le mélange. II. Description d'une méthode d'administration de mélanges dosés de protoxyde d'azote et d'éther. L'effet de combinaison d'un mélange de protoxyde d'azote et d'éther n'est pas additif, l'effet anesthésique diminue quand on élève le protoxyde dans le mélange. III. L'étendue relative de la narcose au narcylène pur correspond à celle de l'éther. Les mélanges d'éther et de narcylène donnent lieu au point de vue de leur action à un processus purement d'addition.

P. B.

Effets produits sur les relations de poids dans le cerveau du lapin par les anesthésiques et les injections intraveineuses. Haldi (J.), Larkin (J.) et Wright (P.). *Amer. J. Physiol.*, février 1929, **88**, n° 1, p. 112-116. — Les modifications chimiques dans le courant sanguin agissent sur la teneur en eau du cerveau. Un corps tel que le sulfate de magnésie peut produire des effets différents sur l'hydratation des quatre parties du cerveau, hémisphères cérébraux, cervelet, cerveau moyen et bulbe. La teneur en eau du cerveau total est diminuée par l'injection intraveineuse de sulfate de magnésie et également, quoique à un degré plus faible, par les injections intraveineuses et sous-cutanées d'urée ; elle est augmentée par l'anesthésie à l'éther, au chloroforme et à la morphine. La teneur en eau des quatre parties du cerveau est modifiée de la façon suivante : hémisphères cérébraux : diminution par le sulfate de magnésie et l'urée, augmentation par l'éther et la morphine, pas de modifications par le chloroforme. Cervelet : pas de modifications par le sulfate de magnésie et le chloroforme, augmentation par l'urée, l'éther et la morphine. Cerveau moyen : diminution par le sulfate de magnésie et l'urée, augmentation par l'éther et la morphine, pas de modifications par le chloroforme. Bulbe : diminution par le sulfate de magnésie et l'urée, augmentation par l'éther, la morphine et le chloroforme. Les auteurs n'ont pas déterminé si ces effets étaient d'origine directe ou indirecte.

P. B.

Le magnésium, adjuvant dans l'anesthésie. Neuwirth (I.) et Wallace (G. B.). *J. Pharm. exp. Ther.*, février 1929, **35**, n° 2, p. 171-187. — Les symptômes de l'action dépressive des sels de Mg apparaissent chez le chien seulement quand le taux du Mg du sérum atteint 5 milligr. pour 100 cm³ ; dans la narcose profonde ce taux est de 20 milligr. ou plus. Ces concentrations sont obtenues après injections sous-cutanées de 0 gr. 25 et 2 gr. 7 de sulfate de magnésie par kilogramme respectivement. Quand le sulfate de magnésie ou le lactate est administré par voie stomacale ou rectale ou ajouté

©BIU Santé

aux mélanges éthéro-huileux, le taux du Mg du sérum n'atteint jamais la concentration minima active de 5 milligr. °/₀. P. B.

Modifications électrocardiographiques produites par la cocaïne, la procaïne et la butyne. Tainter (M. L.), Dock (W.) et Brown (N. S.). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1928, **35**, n° 1, p. 102-112. — La cocaïne et la butyne, aux doses toxiques, subléthales et mortelles, déterminent de la bradycardie ou de la tachycardie, déprimant le système de conduction intracardiaque et excitent le muscle ventriculaire indépendamment de l'innervation autonome, leurs effets étant caractérisés par une irrégularité considérable. La procaïne, dans une très large échelle de doses, n'a que peu d'effets sur le cœur, mais ceux-ci aux doses très fortes et toxiques ressemblent à ceux de la cocaïne et de la butyne. Les très faibles doses de cocaïne, qui peuvent sensibiliser la pression sanguine à l'adrénaline ou la désensibiliser à la tyramine et à l'éphédrine, ne modifient que peu les phénomènes électriques du cœur, le siège de ces actions particulières de la cocaïne porte donc sur les vaisseaux sanguins. P. B.

Dans quelle mesure la toxicité de la cocaïne dépend-elle de sa concentration? Schwartz (A.) et Klotz (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **33**, p. 1583-1586. — La toxicité de la cocaïne administrée sous la peau ne dépend de sa concentration (diminue avec elle) que dans la mesure où le volume du liquide injecté est relativement considérable par rapport au poids de l'animal. Dans la pratique habituelle de l'anesthésie locale, le seul facteur qui doive compter est le chiffre de la dose absolue de la cocaïne injectée. Par conséquent, ni la confiance dans les solutions diluées, si répandues en clinique, ni la crainte des solutions concentrées ne paraissent justifiées.
P. B.

Sur les poisons musculaires contracturants. I. Contribution à l'étude de l'antagonisme de la novocaïne. Zipf (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, février 1929, **140**, n°s 1-2, p. 56-90. — Expériences sur le sartorius isolé de grenouille. Dans la plupart des cas, la contracture caféinique est augmentée par la diminution de la concentration des ions H, par les cations plurivalents, par la rhodamine B, le rouge neutre et le bleu de méthylène. La contracture quinique est augmentée par l'alcalinité, les cations plurivalents, la rhodamine B, le rouge neutre et le bleu de méthylène. Forte action contracturante du sulfate de bleu nil qui se manifeste en réaction alcaline même à de fortes dilutions et qui est renforcée par les cations plurivalents. Action contracturante du bleu de méthylène, mais moins marquée que celle du sulfate de bleu nil et renforcée par la diminution des ions H. Action contracturante également de l'o-nitralinine. Action antagoniste des anesthésiques locaux et de l'atropine vis-à-vis de l'action contracturante des substances précédentes, portant sur le substratum cellulaire et reposant sur un échange basique. P. B.

Recherches expérimentales sur l'action du haschich. Dontas (S.) et Zis (P.). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1928, **35**, n° 1, p. 30-37. — Etude des effets du haschich chez l'homme. Influence immédiate de la fumée du haschich sur les muqueuses : toux, congestion de la conjonctive, sécheresse de la bouche et du pharynx. Accélération du pouls et dilatation des vaisseaux périphériques et presque toujours hypotension. Toux et apnée, puis lenteur et arythmie des mouvements respiratoires. Sécheresse de la bouche et du pharynx, soif très intense et sentiment de faim. Du côté du sys-

©BIU Santé

tème nerveux, chez les personnes non habituées, phénomènes d'empoisonnement aigu : lourdeur de la tête et céphalée très forte, sensation de pression sur le thorax, nausées et vomissements. Très souvent troubles sensitifs et moteurs (tremblements et contractions musculaires). Augmentation des réflexes constante. Souvent phénomènes cataleptiques, hallucinations plus rares. Chez les habitués du haschich, phénomènes nerveux minimes. En dehors de l'augmentation des réflexes, qui est souvent très accusée, phénomènes cataleptiques seulement légers. P. B.

Action narcotique des acides alcoyléthylbarbituriques sur les poissons. Broun (D.). *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 1792-1794. — Aussi bien en série linéaire qu'en série ramifiée, le pouvoir narcotique croît avec le nombre d'atomes de carbone. Les isomères à chaîne ramifiée (isobutyléthyl et isoamyléthyl) sont moins actifs que les isomères correspondants à chaîne linéaire. Le radial non saturé, allyle, confère un pouvoir hypnotique plus intense que le radical saturé correspondant, propyle. L'introduction du radical benzyle à 7 atomes de C diminue considérablement le pouvoir hypnotique. P. B.

Sur l'action hypnotique de l'acide hexyléthylbarbiturique. Broun (D.) et Garcia (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 1852-1853. — L'acide hexyléthylbarbiturique est un hypnotique dont l'activité chez le chien est très voisine de celle de ses homologues inférieurs les acides butyléthyl et isoamyléthylbarbituriques ; il n'y a donc pas, chez cet animal, augmentation sensible du pouvoir hypnotique en fonction du poids moléculaire. C'est seulement chez le poisson que cette augmentation s'observe régulièrement. P. B.

Solubilité dans l'eau des acides alcoyléthylbarbituriques et tensio-activité de leurs solutions aqueuses considérées par rapport à leur pouvoir narcotique chez les poissons. Broun (D.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 703-705. — L'auteur étudie les rapports du pouvoir narcotique chez les épinoches et des propriétés physiques des dérivés alcoyléthylbarbituriques. Il constate que, dans une même série, celle des acides alcoyléthylbarbituriques dont l'alcoyle est linéaire et saturé, la tension superficielle reste constante pour toutes les solutions présentant le même pouvoir hypnotique ; elle est de 0,75-0,76 pour toute solution amenant l'immobilité du poisson en six à dix minutes, et 0,84-0,86 pour celles immobilisant les épinoches en vingt minutes et trente minutes. Dans la série des alcoyléthylbarbituriques à alcoyle linéaire, le pouvoir narcotique est inversement proportionnel à la solubilité dans l'eau ; ainsi l'acide butyléthylbarbiturique est dix fois plus soluble et neuf moins actif que l'acide hexyléthylbarbiturique ; l'acide heptyléthyl- est douze fois plus actif que l'acide butyléthylbarbiturique et douze fois moins soluble dans l'eau. Dans la série des alcoyléthylbarbituriques à alcoyle ramifié (isobutyléthyl- et isoamyléthyl-), le pouvoir narcotique croît plus rapidement que ne diminue la solubilité dans l'eau, ces dérivés sont en outre environ deux fois moins actifs que les dérivés linéaires correspondants. P. B.

Action de la butyl-éthyl malonylurée sur l'excitabilité des centres nerveux. Obré (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 325-226. — Trois phases dans les variations de la chronaxie cérébrale de la grenouille sous l'action de la butyl-éthylmalonylurée : 1° augmentation jusqu'à une valeur au moins égale au double de la valeur initiale (sommeil) ; 2° diminution jusqu'à une valeur voisine de cette valeur initiale (les réflexes disparais-

©BIU Santé

sent et les contractions faiblissent); 3° augmentation jusqu'à l'inexcitabilité. La chronaxie du sciatique reste constante pendant la première phase précédente ($\tau = 8$), elle diminue ensuite pendant les deux autres phases (environ 30 %) [$\tau = 4$); l'inexcitabilité indirecte suit l'inexcitabilité par les centres et précède l'inexcitabilité directe. P. B.

L'acide iso-amyl-éthyl-barbiturique (amytal), anesthésique de laboratoire pour les chats. Mulinos (M. G.). *J. Pharm. exp. Ther.*, décembre 1928, **34**, n° 4, p. 425-435. — L'amytal est un excellent anesthésique pour le chat aux doses de 0,070 à 0,120 gr. par kilogramme en injection sous-cutanée. Il ne modifie pas la glycémie normale, il n'empêche pas l'apparition de l'hyperglycémie provoquée par l'excitation d'un nerf sensitif, ni l'hypoglycémie insulinique. P. B.

Quelques propriétés physiologiques de certains 5,5-dialcoyle et 1-aryl-5,5-dialcoyl barbituriques nouveaux. Hjort (A. M.) et Dox (A. W.). *J. Pharm. exp. Thér.*, février 1929, **35**, n° 2, p. 155-164. — L'acide 5,5-éthyl-n-amyl barbiturique présente des propriétés physiologiques qui le range dans le groupe des dérivés dialcoylés à recommander en thérapeutique. Par contre, les dérivés 1-arylés de l'acide 5,5-diéthylbarbiturique sont sans valeur. Les dérivés 1-phénylés des acides 5,5 éthyl-n-propyl, 5,5-éthyl-n-butyl, 5,5-éthyl-isobutyl et 5,5-éthyl-isoamyl-barbituriques sont des anesthésiques presque uniformément plus actifs que les composés analogues, 5-5 diacoylés. L'introduction du radical phényl dans la position 1 de ces acides 5-5-dialcoyl barbituriques diminue leur toxicité et améliore le rapport de leur dose minima active à leur dose minima mortelle. L'ouverture de la chaîne de l'acide barbiturique ou la non-substitution d'un des hydrogènes à la position 5 supprime l'action hypnotique. P. B.

Action hypoglycémiante de l'acide allylisopropylbarbiturique, son antagonisme avec l'adrénaline. Fontès (G.) et Thivolle (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 1977-1978. P. B.

Recherches sur l'action des hypnotiques sur les nerfs. Flamm (S.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, décembre 1928, **138**, n°s 5-6, p. 257-275. P. B.

Contribution à la chimiothérapie dans la série de la morphine. Brissemoret (A.) et Challamel (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 35-36. — La phényléthylamine, la tyramine et l'hordénine apparaissent comme des intermédiaires constitutionnels entre la morphine et les éléments normaux de la cellule animale (phénylalanine, tyrosine); comme la morphine, elles provoquent, chez la souris, l'érection de la queue (*Schwanzen reaction*). Les auteurs ont utilisé avec succès l'hordénine dans le morphinisme. P. B.

Etudes sur l'hyperglycémie consécutive à l'injection de morphine. Rôle du sympathique. Houssay (B. A.), Lewis (J. T.), Molinelli (E. A.) et Marenzi (A. D.). *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 1406-1407. — La morphine produit une hyperglycémie par la stimulation directe ou réflexe d'un centre nerveux du sympahique, d'où part une excitation qui est transmise à l'abdomen par les nerfs du système orthosympathique. La variation de la réaction du sang vers l'acidité n'est pas la cause déterminante de ce phénomène, puisqu'elle n'est pas en relation constante avec les variations de

©BIU Santé

la glycémie et qu'il peut y avoir une diminution du pH sans hyperglycémie. Tout au plus est-ce une cause favorisante de l'action des autres facteurs.
P. B.

Etudes sur l'hyperglycémie consécutive à l'injection de morphine. Rôle des surrénales. HOUSSAY (B. A.), LEWIS (J. T.) et MOLINELLI (E. A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 1408-1410. — Les surrénales contribuent à l'hyperglycémie due à la morphine par une décharge d'adrénaline comme le montrent les expériences de transfusion surrénojugulaires.
P. B.

Etudes sur l'hyperglycémie consécutive à l'injection de morphine. Rôle de l'innervation hépatique. HOUSSAY (B A.), LEWIS (J. C.) et MOLINELLI (E. A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 1411-1412. — L'injection de morphine excite la glycogénolyse par la voie des nerfs hépatiques. Cette excitation est une des causes de l'hyperglycémie produite.
P. B.

Etudes sur l'hyperglycémie consécutive à l'injection de morphine. Rôle de l'innervation parasympathique. (HOUSSAY (B.A.), LEWIS (J. T.) et MOLINELLI (E. A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 1413-1414). — Légère hypoglycémie provoquée par la morphine en l'absence du sympathique abdominal; cette hypoglycémie est supprimée par la suppression de l'innervation parasympathique de l'abdomen. L'action du vague, peu importante du reste, résulte de l'excitation du pancréas.
P. B.

Contribution à l'étude de divers analeptiques respiratoires chez le lapin normal ou intoxiqué par la morphine ou le somnifène. HELAERS (ELIN). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1929, **35**, n° 2, p. 221-265. — La coramine est le plus régulier et le plus efficace des analeptiques respiratoires étudiés, tant chez le lapin normal que chez le lapin intoxiqué par le somnifène ou la morphine. La lobéline a des effets très irréguliers sur la respiration chez le lapin normal; elle est dangereuse dans l'intoxication par le somnifène et est au contraire favorable dans l'intoxication par la morphine. Le cardiazol a une action sur la respiration comparable à celle de la coramine chez le lapin normal; il a des effets relativement constants lors des premières injections dans l'intoxication par le somnifène ou par la morphine, mais son action n'est jamais définitive et diminue lors de la répétition des injections. L'hexétone excite la respiration du lapin normal et la respiration déprimée par le somnifène ou la morphine, mais son action n'est que transitoire, et l'on ne peut guère répéter les injections sans risquer des accidents toxiques.
P. B.

Sensibilité des rats décapsulés à l'intoxication morphinique. MACKAY (M.) et MACKAY (L.). *J. Pharm. exp. Thér.*, 1929, **35**, p. 67-74. — Confirmation de l'augmentation de la sensibilité à la morphine des rats décapsulés. Cette augmentation de la sensibilité diminue avec le temps écoulé depuis l'ablation des surrénales.
P. B.

Action de la morphine sur la sécrétion hépatique. PAVEL (I.), MILOU (St.) et RADVAN (I.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 913-915. — Inhibition très marquée de la sécrétion biliaire chez le chien par la morphine.
P. B.

©BIU Santé

Action de la strychnine sur les nerfs moteurs et influence des ions alcalins. Holobut (W.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 1232-1233. — Analogie frappante entre l'action de la strychnine sur le nerf moteur (augmentation de l'excitabilité) et celle des ions monovalents (Li et K), et antagonisme avec celle des ions bivalents (Ca, Mg, Ba) Il est donc possible que la strychnine provoque le gonflement de l'albumine du tissu nerveux périphérique comme le Li et le K et qu'elle augmente ainsi la perméabilité des membranes cellulaires. P. B.

Sur le point d'attaque des antipyrétiques, quinine et ses dérivés. Gibndt (O.). *Arch. f. exp. Pat. u. Pharm.*, février 1929, **140**, nos 1-2, p. 91-117. — L'auteur recherche si, comme on l'admet en général, la quinine a, à l'inverse de l'antipyrine, une action antipyrétique d'origine périphérique et pour cela injecte ce corps dans la partie ventrale de la couche optique de lapins partiellement décérébrés et compare l'effet ainsi obtenu avec celui déterminé d'une part par les injections sous-cutanées de quinine et, d'autre part, avec l'action antipyrétique des injections intracérébrales d'antipyrine. Influence directe de la quinine sur l'appareil de la régulation thermique dans le cerveau intermédiaire et chez les animaux en hyperthermie par piqûre thermique ou injection de colibacilles, la quinine détermine un abaissement réversible caractéristique de la température. Le degré de l'antipyrèse quinique obtenue dépend d'abord de la concentration de la solution injectée : les solutions de quinine à 4 % suppriment passagèrement la fièvre déterminée par la piqûre thermique, les solutions à 3 % la diminuent seulement et les solutions à 2 % sont sans action Importance également du type de fièvre (dans l'hyperthermie à colibacilles des solutions de quinine à 0,5 % suppriment celle-ci), et de la durée de la fièvre (l'hyperthermie de la piqûre thermique est supprimée par les solutions de quinine à 4 % seulement dans une phase avancée et non à son stade de début). Un retour passager à la température normale est déterminé dans la fièvre par piqûre par l'injection intracérébrale de solutions de quinine à 4 % et par l'administration sous-cutanée de 75 à 120 milligr. de quinine par kilogramme. Dans ces deux modes d'application le pouvoir normal de régulation thermique reste intact, il s'agit donc d'une action purement thérapeutique. En application directe dans le cerveau intermédiaire, l'action antipyrétique de l'antipyrine n'est pas plus intense que celle de la quinine. Sur les lapins ayant subi la piqûre thermique, la quinine administrée par la voie sous-cutanée en quantités équimoléculaires agit nettement davantage que l'antipyrine. Gotlieb a obtenu des résultats opposés car il employait des doses d'antipyrine dix à vingt fois supérieures aux doses de quinine. L'eucupine, comme l'ont montré Rosenthal et Pleschitz par la voie sous-cutanée, est sans action antipyrétique également par application directe dans le cerveau intermédiaire. La plasmoquinine abaisse la température du corps en administration sous-cutanée aux doses déterminant du collapsus, et est sans action en injection intracérébrale. P. B.

Action directe et réflexe de la nicotine et de la lobéline sur les centres respiratoires et vagaux (cardio-modérateur intestinal et gastrique). Houssay (B.-A.) et Hug (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 1508-1509). — Action de la lobéline analogue à celle de la nicotine, mais action plus intense pour les mêmes doses. P. B.

Action de la digitale sur l'accident T. de l'électro-cardiogramme. Celho (E.). *C. R. Soc Biol.*, 1929, **100**, p. 518-519. — L'inver-

©BIU Santé

sion de l'onde T, que l'on observe chez l'homme à la suite de doses fortes de digitale, ne peut être prise pour un signe de digitalisation suffisante, mais représente un état d'insuffisance myocardique que la digitale vient mettre en évidence. P. B.

Action sur le muscle bronchique de la digitaline, du camphre, de la quinidine, de la cinchonidine et de l'hydrastine. VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.) et VEXENAT (G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 1027-1028. — Légère action contracturante de la bronche isolée déterminée par la digitaline à la dose de 1 milligr. dans 200 cm³ de LOCKE et par le camphosulfonate de sodium à la dose de 10 à 20 centigr. Léger relâchement produit par la quinidine et la cinchonidine. Pas d'action de l'hydrastine. P. B.

Dosage des feuilles de digitale chez la grenouille. BEHRENS (B.). *Arch. f. exp. Pat. u Pharm.*, 1929, **140**, p. 232-256. — Les variations individuelles de la sensibilité des grenouilles vis-à-vis de la strophanthine et des glucosides digitaliques aussi bien par la voie intraveineuse que par l'injection dans les sacs lymphatiques sont de l'ordre de plus de 20 %. Description d'une méthode de dosage chez la grenouille nécessitant seulement l'injection intraveineuse à une vitesse constante dans le cours d'une heure de faibles quantités de la solution toxique (0 cm³ 01). P. B.

L'influence des corps dits inactifs de la macération de digitale sur l'action de quelques composantes actives digitaliques. FROMMEL (E.). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1928, **34**, n° 3, p. 331-355. — A côté des corps dits actifs, glycosides et génines, il existe encore dans l'infusion de feuille de digitale des substances qui, d'une part, s'opposent à la fixation de la digitoxine sur le ventricule et, de l'autre, favorisent l'action de la bigitaline et de la bigitaligénine. Ces substances augmentent la rapidité de l'action tonique de la bigitaline et de la bigitaligénine et contrecarrent l'irréversibilité de l'arrêt qu'entraîne la digitoxine. P. B.

A quels corps est due l'influence de la macération inactivée de la feuille de digitale sur l'action de quelques composantes actives de la digitale? FROMMEL (E.). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1928, **34**, n° 3, p. 355-374. — Il existe dans l'infusion ou la macération de la feuille de digitale, à côté des glycosides et des génines, deux groupes de substances qui modifient considérablement l'action des principes actifs digitaliques sur le cœur de la grenouille. D'une part, les sels inorganiques, en particulier les sels de K qui s'opposent à la fixation de la digitoxine sur le ventricule et à l'irréversibilité de l'arrêt dû à la digitoxine et qui augmentent considérablement la puissance de la bigitaligénine. D'autre part, les saponines qui augmentent la puissance d'action de la digitoxine, et qui sont sans influence sur la bigitaline. Avec la macération l'action des sels inorganiques prévaut sur celle des saponines. P. B.

Saponines et digitale. L'influence des saponines sur le pouvoir de diffusion et de fixation de la digitoxine et de la bigitaligénine au travers et dans une membrane vivante. FROMMEL (E.). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1928, **35**, n° 1, p. 46-62. — Les saponines abrègent les trois périodes de l'action pharmacodynamique de la digitoxine sur le cœur de grenouille et semblent en renforcer la puissance. Arrêt irréversible comme avec la digitoxine seule. Action inconstante par contre des saponines

©BIU Santé

sur les effets de la bigitaligénine, l'arrêt cardiaque reste toujours réversible. Les saponines abaissent le seuil de la perméabilité cellulaire pour la digitoxine et la bigitaligénine et permettent une pénétration plus rapide des principes actifs de la digitale. Ceci est surtout important pour la digitoxine, car celle-ci diffuse lentement à travers les membranes alors que la bigitaligénine diffuse rapidement. Les saponines ne semblent pas modifier les combinaisons physico-chimiques en partie irréversibles, qui lient la digitoxine au protoplasme cellulaire et le pouvoir de fixation entièrement réversible de la bigitaligénine sur la cellule elle-même. P. B.

Toxicité comparée de l'ouabaïne cristallisée et de la g-strophanthine par la méthode de « Hatcher-Magnus » sur le chien. Cahen (M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 1124-1126. — Dose minima d'ouabaïne provoquant l'arrêt du cœur chez le chien par perfusion intraveineuse continue de 0,1728 milligr. par kilogramme d'animal. Toxicité identique à celle de la g-strophanthine de Thoms, confirmant *l'identité* de ces deux glucosides. P. B.

Les enzymes des semences du Strophanthus Kombe et leur influence sur la k-strophanthine. Di Mattei (P.). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, **1928**, **35**, n° 1, p. 113-135. P. B.

Recherches quantitatives sur la réversibilité des glucosides de la scille, contribution au mécanisme de l'action des médicaments cardiaques. Graf (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, mars 1929, **140**, n^{os} 5-6, p. 355-379. — Concentration liminaire du scillarène A arrêtant le cœur en cinq minutes de 1/800.000 et pour le scillarène B, arrêt du cœur en sept minutes avec 1/3.000.000. La scillaridine B agit plus rapidement que son glucoside avec une activité absolue plus faible, arrêt cardiaque en cinq minutes avec 1/150.000. Le sérum dialysé ralentit le cours de l'intoxication, la toxicité du scillarène reste la même dans le liquide de Ringer et le sérum, le facteur temps est seulement modifié. A la fin de la période de latence une fraction seulement de la quantité totale active du scillarène est fixée, à cette phase l'action du scillarène B est un peu plus réversible que celle du scillarène A, l'apparition de l'action du scillarène A est un peu plus rapide que celle du scillarène B. La concentration liminaire dans le Ringer à partir de laquelle on ne peut plus ranimer le cœur par lavage est de 1/100.000 pour le scillarène A ; 1/200.000 pour le scillarène B ; 1/15.000 à 1/20.000 pour la scillaridine B. A cette phase, le scillarène A est un peu plus réversible que le scillarène B.

P. B.

Mesures quantitatives de la dilatation des vaisseaux sanguins piaux après administration de nitrites chez le chien. Leake (C. D.), Kammer (A. G.) et Hitz (J. B.). *J. Pharm. exp. Thér.*, février 1929, **35**, n° 2, p. 143-146. — Mesures quantitatives à l'aide de photographies de la dilatation des vaisseaux piaux chez le chien anesthésié et trépané après l'injection de trinitrine. Erreur probable avec la technique des auteurs de plus ou moins 8 °/$_{o}$. Augmentation du calibre des vaisseaux piaux de 14 à 40 °/$_{o}$ après l'administration de trinitrine, en moyenne 21 °/$_{o}$. P. B.

Action des drogues sur la musculature striée de l'intestin de la tanche. Frey (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, décembre 1928, **138**, n^{os} 1-4, p. 228-239. — Etude de l'action de l'alcool, du chloral, de l'his-

©BIU Santé

tamine, de l'adrénaline, de l'acétylcholine, de la pilocarpine, de l'ésérine, de la morphine, de la papavérine, de la quinine, de la caféine, du camphre, de la vératrine, du curare et de l'atropine sur la couche musculaire striée de l'intestin de la tanche. P. B.

Actions de potentialisation de quelques alcaloïdes. ANNAU (E.) et SARKANY (I.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, décembre 1928, **138**, n^os^ 1-4, p. 240-246. — Renforcement de l'action paralysante du magnésium chez le lapin par la strychnine, la cocaïne et la quinine. Pas d'action de potentialisation de l'atropine et de la morphine. P. B.

Les effets du manque d'oxygène sur le muscle lisse en survie. GARRY (R. C.). *J. Physiol.*, 1928, **66**, p. 235-248. — Le manque d'oxygène détermine dans la majorité des cas une chute rapide du tonus du muscle lisse isolé, puis une disparition des mouvements rythmiques. L'hypophyse, l'histamine et l'adrénaline perdent leur action sur le muscle lisse en l'absence d'oxygène. Le glutathion oxydé rétablit en partie les mouvements rythmiques, mais n'a pas d'action sur le tonus. Le tonus semble être une manifestation d'une activité labile différente de celle qui produit les mouvements rythmiques, une condition essentielle pour son apparition est l'existence de réactions d'oxydations qui maintiennent l'intégrité physico-chimique des structures cellulaires. P. B.

Comparaison des effets de l'adrénaline et de la pituitrine sur la circulation portale. CLARK (G. A.). *J. of Physiol.*, 1928, **66**, p. 274-280. — L'adrénaline élève la pression portale et la pituitrine (par la vasopressine) l'abaisse. Antagonisme mutuel apparent de ces deux substances, dépendant de leurs effets relatifs sur des parties différentes des systèmes splanchnique et porte. L'adrénaline et la pituitrine diminuent toutes les deux la circulation sanguine hépatique, la première surtout par son action intrahépatique, et la deuxième principalement par son action constrictrice sur le territoire artériole-capillaire. P. B.

Etudes sur la circulation pulmonaire. II. L'action de l'adrénaline et de la nicotine. DIXON (W. E.) et HOYLE (J. C.). *J. of Physiol.*, 1929, **67**, p. 77-86. — L'adrénaline, par la voie veineuse chez le chat et le chien, élève la pression de l'artère pulmonaire, augmente le volume vasculaire des poumons et le débit des veines pulmonaires et élève la pression dans l'oreillette gauche. Les facteurs les plus importants dans la production de ces phénomènes sont une action cardiaque directe et la dilatation coronaire. Les injections de nicotine n'ont que peu d'effet sur la pression pulmonaire, elles diminuent le volume vasculaire des poumons, le débit des veines pulmonaires et la pression dans l'oreillette gauche. La constriction des vaisseaux pulmonaires et aux doses très faibles des coronaires est le facteur causal de ces différences d'action avec l'adrénaline. Aux fortes doses, ces deux drogues déterminent un encombrement cardiaque par vaso-constriction périphérique, qui retentit secondairement sur la circulation pulmonaire. P. B.

L'action de l'adrénaline sur la pression sanguine en rapport avec les diverses voies d'introduction dans l'organisme. CARBONARO (G.). *Arch. int. Pharm. et Ther.*, 1929, **35**, p. 169-205. L'action hypertensive de l'adrénaline par les voies hypodermique, intramusculaire et gastro-intestinale est nulle ou très faible, par suite principalement de l'action vaso-constrictrice locale de cet alcaloïde. P. B.

©BIU Santé

La splénocontraction à l'adrénaline chez l'homme normal. BENHAMOU (E.), JUDE et MARCHIONI. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 458 460. — Confirmation des résultats de BINET. P. B.

Dosage de l'adrénaline dans 3 cas de tumeurs surrénales. Rapports avec la structure histologique de la tumeur et la tension artérielle du malade. LANGERON (L.), PAGET (M.) et LOHEAC (P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 873-875. P. B.

Etudes pharmacologiques sur la musculature bronchique. I. Méthode. II. Signification des propriétés du sang pour le tonus des muscles bronchiques, leur action sur les effets des drogues. TIEFENSEE (K.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, février 1929, **139**, nos 3-4, p. 129-138 et 139-153. — Description d'une technique d'enregistrement du tonus bronchique sur le chat *in situ*. Etude des effets des modifications de la réaction du sang sur le tonus bronchique et sur l'action sur les muscles bronchiques de l'adrénaline, de la pilocarpine et de l'atropine. P. B.

De l'action du véronal sur les effets vasculaires de l'adrénaline. ARNELL (O.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1928, **34**, no 3, p. 290-308. — Le véronal sodique, à des concentrations variant entre 0,005 et 0,00025 °/₀, renforce l'action vaso constrictrice de l'adrénaline sur les vaisseaux sanguins de la grenouille; à forte concentration (0,5 °/₀), il la supprime par contre. P. B.

L'effet de l'adrénaline sur la respiration. M'DOWALL (J. S.). *Quaterly J. exp. Physiol.*, 1928, **18**, p. 325-332. — L'apnée adrénalinique se produit d'une manière semblable et coïncide avec l'inhibition vagale adrénalinique du cœur. L'ergotoxine ou l'ergotamine déterminent une respiration rapide et superficielle qui peut être précédée d'une diminution passagère. On atteint parfois un stade pendant lequel la respiration dépend complètement des impulsions qui passent par les vagues, leur section provoquant alors un arrêt respiratoire complet. Après ergotoxine, l'apnée adrénalinique est non seulement abolie, mais l'adrénaline peut provoquer une augmentation marquée de la respiration; à doses répétées, l'adrénaline peut provoquer un arrêt complet de la respiration. P. B.

Action des drogues sur les mouvements de l'estomac. M'CREA (E. D.) et MACDONALD (A. D.). *Quaterly J. exp. Physiol.*, 1928, **19**, p. 161-170. — L'adrénaline peut produire des effets d'inhibition ou d'augmentation sur l'estomac du chat et du chien, mais son action est surtout inhibitrice. La pilocarpine, l'ésérine et l'acétylcholine, comme le vague, déterminent des effets d'augmentation ou de dépression au niveau de l'estomac suivant l'état du tonus. La pilocarpine et l'ésérine déterminent souvent des contractions consécutives irrégulières de durée considérable. L'atropine relâche et paralyse la musculature gastrique et supprime toutes les réponses à l'excitation nerveuse ou autres drogues. Etude également des effets de l'éphédrine, de l'ergotamine, de la strychnine et de l'histamine. P. B.

Expériences sur l'adrénaline. BURRIDGE (W.) et SETH (D. N.). *Quaterly J. exp. Physiol.*, 1929, **19**, p. 201 214. — Aux dilutions de 10^{-4} à 10^{-12}, l'adrénaline a une action augmentatrice cardiaque; aux faibles dilutions,

©BIU Santé

10^{-4} à 10^{-6}, elle exerce également une action dépressive différente et indépendante. A 1 pour 10 millions, l'adrénaline ranime le cœur épuisé ou l'épuise encore davantage, l'accélère ou ne l'accélère pas, augmente son tonus ou non suivant les conditions expérimentales. P. B.

Action de l'adrénaline et de certaines drogues sur le cœur isolé des Crustacés. Bain (W. A.). *Quaterly J. exp. Physiol.*, 1929, **19**, p. 297-308. — Etude de l'action d'une série de drogues sur le cœur isolé des Crabes, *Maia squinado*, *Cancer pagurus* et *Carcinus mœnas*. L'adrénaline accélère le rythme et augmente le tonus du muscle cardiaque dans tous les cas et chez le *cancer* augmente en outre l'amplitude. Pas d'action de l'éphédrine. Action dépressive de l'ergotoxine, celle-ci n'antagonise pas ni ne renverse pas l'action de l'adrénaline. Action de la pilocarpine analogue à celle de l'adrénaline. Pas d'action propre de l'atropine, mais action antagoniste vis-à-vis des effets de la pilocarpine, mais non sur ceux de l'adrénaline.
P. B.

Quelques modifications chimiques produites dans le muscle par les drogues. Ets (H. N.). *Amer. J. Physiol.*, 1928, **87**, p. 399-405. — Les éléments de l'intestin grêle extraits par l'acide trichloracétique sont modifiés par la pilocarpine, l'atropine et l'adrénaline de la façon suivante : la pilocarpine diminue le taux du Na, K, Ca et Mg, l'atropine au contraire l'augmente. L'adrénaline augmente le taux du Na et du Ca et diminue celui du K et du Mg. Les recherches précédentes n'ont pas permis à l'auteur de conclure si ces modifications ont une origine myogène ou neurogène.
P. B.

Sur l'atténuation de la toxicité de l'adrénaline par la substance hypotensive du pancréas. Vaquez, Gley (P.) et Kisthinios. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 1088-1089. — La substance hypotensive du pancréas, en dehors de son action sur la pression artérielle, antagoniste de celle de l'adrénaline, possède la propriété de diminuer la toxicité de celle-ci, et, en particulier, empêche la production de l'œdème aigu du poumon, même si son administration a précédé celle de l'adrénaline. P. B.

Transformation et absorption des sels ferreux dans le tube digestif. Messini (M.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1929, **35**, n° 2, p. 206-217.
P. B.

Etudes sur l'action pharmacodynamique de quelques composés sympathicotoniques. Supniewski (J. V.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 1147. — Etudes des corps suivants : chlorhydrate d'α-amino-β-hydroxyéthyl-*p*-hydroxybenzène ; *p*-oxy-amidoacétophénone ; chlorhydrate d'α-diéthylamino-β-hydroxyéthyl-*p*-hydroxybenzène ; diéthylamino-paraoxyacétophénone. P. B.

Contribution à l'étude pharmacodynamique de la nicotine. Rydin (H.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1928, **34**, n° 4, p. 391-441. — Etude complète de la nicotine impossible à résumer en quelques lignes. L'auteur montre en particulier que la nicotine possède une affinité des plus marquées pour les organes terminaux du système nerveux autonome, en sorte que cet alcaloïde parésie au point même de paralyser les organes terminaux moteurs du sympathique, ainsi que les organes terminaux inhibiteurs du parasympathique. P. B.

©BIU Santé

Antagonisme de l'action de l'atropine et de l'insuline. Chahovitch (X.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 1215-1217. — Convulsions insuliniques plus tardives chez le lapin insuliné une heure après avoir reçu de l'atropine que chez le lapin non atropinisé, probablement par suite d'une augmentation du taux du sucre libre déterminé par l'atropine. P. B.

Action de la pilocarpine et de l'ésérine sur le cœur isolé du chat après dégénérescence des deux nerfs vagues. Brandhendler (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, mars 1929, **140**, n° 3-4, p. 168-173. — La pilocarpine et l'ésérine présentent les mêmes effets sur le cœur isolé du chat après dégénérescence des vagues que sur le cœur normal. Un effet inhibiteur de l'activité cardiaque peut donc se produire indépendamment des nerfs vagues. Le point d'attaque de la pilocarpine et de l'ésérine sur le cœur est donc plus périphérique que les terminaisons des vagues. P. B.

Action de certains corps hétérocycliques sur le système nerveux autonome. Hunt (R.) et Renshaw (R. R.). *J. Pharm. exp. Thér.*, janvier 1929, **35**, n° 1, p. 75-98. — Etude de l'action sur le système nerveux autonome et de la toxicité chez la souris de toute une série de corps hétérocycliques : carboxyméthylpyridine (HBr); carbéthoxyméthylpyridine (HBr); carbétoxyméthyl-alpha-picoline (HBr); carbétoxyméthyllépidine (HBr); acétoxyméthylpyridine (HCl); acide nicotinique (HCl); éther méthylique de l'acide nicotinique; methchlorure de l'éther méthylique de l'acide nicotinique (cesol); B-carbométhoxy-N-méthyl-N-éthylpipéridine (HBr); arécoline; carbéthoxyméthylpipéridine (HBr); carbéthoxyméthylpipéridine (HI); carbéthoxyméthyléthylpipéridine (HBr); acétoxyéthylméthylpipéridine (HI); diéthylpyrrolidine (HBr); N-méthyl-alphapyrodone; N-éthyl-alpha-pyrodone (HBr); N-diméthylhexaméthylène ammonium (HBr). P. B.

Recherches sur le muscle bronchique isolé. Action des poisons du sympathique et du parasympathique. Villaret (M.), Justin-Besançon (L.) et Vexenat. *C. R. Soc., Biol.*, 1929, **100**, p. 806-808. — Reprenant les expériences de Trendelenburg sur la bronche de porc isolée, les auteurs mettent en évidence l'action relâchante sur le tonus exercée par l'adrénaline, l'éphédrine et la caféine, l'action contracturante de l'ergotoxine et de l'ergotamine et l'antagonisme ergotoxine adrénaline, l'inversion des effets de l'adrénaline par l'ergotoxine se manifestant aussi bien quand l'adrénaline agit en premier que lorsque l'ergotoxine est administrée d'abord. Parmi les excitants du parasympathique, l'acétylcholine est celui qui contracte la bronche à la dose la plus faible. P. B.

Action sur le muscle bronchique isolé de la phényl-éthyl-malonylurée, de la cicutine et des arsénobenzènes. Villaret (M.), Justin-Besançon (L.) et Vexenat. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 809. — Aucune action de la phényl-éthyl-malonylurée, légère action contracturante de la cicutine. Avec les arsénobenzènes (le sulfarsénol en particulier), contraction brusque aux doses fortes du muscle bronchique, suivie d'un léger relâchement, en rapport avec la mort de l'organe qui devient insensible aux excitants et aux paralysants les plus puissants du parasympathique. P. B.

Action de la formaline et de l'histamine sur la tension et les courbes de potentiel d'un muscle strié, le rétracteur du pénis de la tortue. Bishop (G. H.) et Kendall (A. I.). *Amer. J. Physiol.*, 1929, **88**, p. 77-86. — Les courbes de tension et les potentiels d'action du rétrac-

©BIU Santé

teur du pénis de la tortue traité par l'aldéhyde formique présentent une allure vératrinique typique, comme l'a montré VERZAR pour le muscle de grenouille. Effet inverse, à certains égards, déterminé par l'histamine, d'où antagonisme de ces deux substances pour les muscles squelettiques et lisses, bien que les effets eux-mêmes soient différents dans les deux systèmes. P. B.

Etude physiologique de quelques dérivés d'homocholine. SIMONART (A.). *Arch. int. Pharm. et Ther.*, 1928, **34**, n° 4, p. 375-389. — L'influence sur les propriétés physiologiques d'une choline exercée par sa transformation en homocholine ne peut être prévue. L'acétylhomocholine, comparée à l'acétylcholine, présente une atténuation très forte dans ses propriétés muscariniques et son activité nicotinique. L'éther méthylique de l'homocholine conserve les effets muscariniques du même éther de la choline et possède une action nicotinique nettement intensifiée. La gradation établie par DALE pour les cholines ne se vérifie plus par la série des homocholines; alors que l'acétylcholine est beaucoup plus active que l'éther méthylique de la choline tant au point de vue muscarinique que nicotinique, dans la série des homocholines, l'acétyl et l'éther méthylé ont un pouvoir muscarinique semblable alors que le deuxième a une activité nicotinique beaucoup plus forte. P. B.

Effets de l'acétylcholine sur la sécrétion pancréatique. VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.) et EVEN (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, p. 7-8. — Déclenchement par l'acétylcholine de la sécrétion de suc pancréatique contenant une lipase et une amylase très actives et une trypsine directement active comme le suc de pilocarpine. P. B.

Action de l'acétylcholine sur la glycémie. LABBÉ (M.), NEPVEUX (G.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1923, **100**, p. 795-796. — Hypoglycémie. P. B.

L'effet de l'ergotamine sur le taux du sucre du sang. SHPINER (L. B.). *Amer. J. Physiol.*, 1929, **88**, p. 245-250. — L'ergotamine détermine un abaissement variable du taux du sucre de sang du chien normal, mais ne modifie pas le taux moyen du sucre du sang pendant la période de son administration Elle empêche le développement de l'hyperglycémie et de la glycosurie adrénalinique. Elle abaisse le sucre du sang et supprime la glycosurie chez les chiens qui ont subi une pancréatectomie partielle et qui reçoivent de l'extrait thyroïdien. L'ergotamine n'exerce pas d'effet sur l'hyperglycémie et la glycosurie des chiens qui ont été rendus diabétiques par une pancréatectomie totale. P. B.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

Paris. — Imprimerie de la Cour d'Appel, 1, rue Cassette.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (32e ANNÉE) N° 3. — MARS 1930

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

W. HECHT. L'efficacité des drogues et leur valeur marchande 145
J. CHEVALIER. Le pyrèthre (chrysanthème insecticide). Activité pharmacodynamique et thérapeutique. 154
P. BRUÈRE et G. WORMS. Protection durable des laines contre les mites par une méthode de teinture réalisable sans colorants. 166
MAURICE BOUILLAT. Sur certaines causes de l'insalubrité du Mayumbe (A. E. F.). 168
A. ANDANT. Sur la fluorescence des alcaloïdes (*suite et fin*). 169

Pages.

Revue de chimiothérapie :

JACQUES TRÉFOUEL, Mme J. TRÉFOUEL et CHARLES BARBELET. Homologues et isomères de la novocaïne, de la stovaïne et dérivés anesthésiques. Etudes des propriétés physiques et physiologiques (*à suivre*) 184

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux 194
2° Journaux. Revues. Sociétés savantes 197

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

L'efficacité des drogues et leur valeur marchande.

Conférence faite au IIIe Congrès de la « Fédération des intérêts européens des Plantes médicinales, aromatiques et similaires », à Padoue, le 16 juin 1929 (*).

Au cours du *Ier Congrès international des plantes médicinales* à Vienne, en 1927, les représentants de tous les groupements intéressés reconnurent la nécessité de donner à la production et à la sélection des meilleures drogues une nouvelle orientation en s'inspirant de principes modernes. MM. les professeurs DE GRAAFF et WASICKY proposèrent alors d'étudier particulièrement le problème de la normalisation et de la standardisation des plantes médicinales.

Sur la base du programme, désormais classique, élaboré par M. le professeur DE GRAAFF au cours des années précédentes, une Commission préparatoire fut nommée dès le Congrès de Budapest. L'*Association autrichienne des producteurs de plantes aromatiques et médicinales*

1. Reproduction interdite sans indication de source.

2. Traduction faite par M. P. POIZAT, droguiste à Lyon, secrétaire de la délégation française.

©BIU Santé

m'a, dès sa fondation, chargé de présenter tous les projets relatifs à la normalisation et à la standardisation des plantes médicinales, et c'est pourquoi je suis amené à reparler de ces questions au sein de la Commission spéciale chargée d'étudier ces problèmes.

Nous sommes persuadé que le progrès ainsi réalisé sera le premier et le plus fructueux dans l'intérêt du développement de notre champ d'action. Tous les groupements intéressés aux plantes médicinales peuvent participer également à l'élaboration de l'œuvre que nous avons devant nous. Nous continuerons notre tâche sans nous soucier de la critique inintelligente exprimée aux dépens de la collaboration internationale dans ces matières par une des plus grandes maisons de droguerie en gros de l'Allemagne, dans sa revue du marché.

Nous ne devons pas nous dissimuler, et M. le professeur DE GRAAFF a déjà souligné ces difficultés dans la conférence dont nous avons parlé, que nous allons nous heurter à de grands obstacles au cours de l'établissement de règles objectives en vue de la normalisation des drogues. C'est pourquoi je choisis arbitrairement trois exemples tirés de la pratique, qui éclairent ces difficultés et prouvent combien l'actuelle formation du prix des drogues est absurde et contraire à toute méthode.

Il s'agit des racines de fougère mâle, des feuilles de digitale et des racines de saponaire, que nous prendrons aujourd'hui comme objet de notre examen.

Amené à faire des affaires en racines de fougère mâle, j'ai effectué un grand nombre d'essais relatifs à cet article. Les recherches ont été faites par le Laboratoire de recherches techniques de l'Office autrichien des médicaments (G. A. Vienne III); les expériences biologiques ont été exécutées par l'Institut de pharmacognosie de l'Université de Vienne (Vienne IX) en ce qui concerne l'efficacité des drogues.

Les trois épreuves préparatoires eurent pour but d'examiner les différences existant entre la drogue fraîche et sèche de même provenance et la drogue décortiquée et non décortiquée.

CARACTÉRISTIQUES DE L'EXPÉRIENCE	TENEUR en extrait	EXTRAIT	ACIDE filicique
	%	%	%
1. Racines fraîches	62,5	13,1	19,8
2. Racines séchées à l'air, non décortiquées . .	5	5,4	11
3. Racines séchées à l'air, décortiquées.	5	6,6	15,5

Il ne s'agit pas d'une drogue particulièrement riche en produits actifs comme nous le voyons bien d'après la faible teneur du pourcentage en

©BIU Santé

acide filicique. Les dépenses nécessaires pour décortiquer les drogues sont si grandes, qu'elles ne sont pas en rapport avec le faible supplément obtenu au point de vue de l'efficacité. D'autre part, la question de savoir s'il y a lieu d'employer des drogues fraîches ou sèches dépendra de l'éloignement et des frais de port. Dans notre cas particulier, nous considérons que l'utilisation des drogues sèches est beaucoup plus économique.

L'expérience comparative suivante se rapporte uniquement à des drogues sèches. Cette précaution était nécessaire, étant donné qu'il s'agissait de comparer des produits de provenances différentes. Les résultats dus à une drogue d'une certaine origine peuvent avoir leur source dans le hasard.

L'intérêt de la question réside exclusivement dans la comparaison qui, d'ailleurs, n'autorise aucune généralisation. Nous avons sollicité, au même moment, des offres émanant de diverses sources; ainsi, les prix obtenus représentaient les différents prix de vente en vigueur à cette époque.

CARACTÉRISTIQUES	PROVENANCES	PRIX EN GROS au kilogramme (1)	RAPPORT DES PRIX	EXTRAIT (2)	VALEUR DE LA DROGUE d'après la teneur en extrait	ACIDE FILICIQUE	VALEUR DE LA DROGUE d'après la teneur en acide filicique	VALEUR BIOLOGIQUE (3)
A.	Autriche.	0 sh. 30	1,00	10 °/₀	1,00	22,0 °/₀	1,00	0,80
B.	Bohême.	0 sh. 42	1,40	6,4 °/₀	0,64	30,5 °/₀	1,39	0,80
C.	Italie.	0 sh. 46	1,53	7,7 °/₀	0,77	24,0 °/₀	1,09	1,00
D.	Slovaquie.	0 sh. 79	2,64	7,9 °/₀	0,79	31,0 °/₀	1,41	0,76

REMARQUES. — 1. Les prix donnés s'entendent : pris sur wagon départ.
2. La détermination du contenu en extrait et en acide filicique a été faite suivant les prescriptions de la *Pharmacopée allemande*, 6e édition, 1926.
3. L'expérience a été faite sur des poissons à l'Institut de Pharmacologie. Les chiffres représentent le coefficient d'efficacité par rapport à la drogue normale.

L'écart des prix va de 1 à 2,64. Les différences au point de vue de la richesse en extrait vont de 1 à 1,57. L'écart relatif à la richesse en acide

©BIU Santé

filicique va de 1 à 1,41. Les variations relatives à la valeur biologique vont de 1 à 1,32. Si nous comparons les chiffres les plus bas et les plus hauts, tout ceci paraît à première vue normal, mais perd de sa signification si nous considérons le tableau. C'est ainsi que la drogue D a un pourcentage d'extrait inférieur de 21 °/₀ à celui de la drogue A, tandis qu'elle est en même temps 2,64 fois plus chère. Tout à fait étrange est le rapport des coefficients d'acide filicique où l'on voit la drogue B avoir à peu près la même richesse que la drogue D qui est presque deux fois plus chère. En ce qui concerne la valeur biologique, une seule drogue, la drogue C, correspond à la drogue normale, mais, dans ce cas également, le prix 1,53 plus cher n'est en rien proportionné à la valeur biologique qui est seulement 20 °/₀ plus forte que celle de la drogue A. Aucun de ces quatre essais ne correspond complètement aux exigences de la pharmacopée allemande VI.

Pour mesurer l'efficacité de la drogue, lequel des trois facteurs devons-nous principalement prendre en considération? Pour le moment, nous sommes amenés à répondre que tous les facteurs sont à considérer. Mais il est certain que la valeur biologique devrait jouer un rôle capital, surtout si nous avons présents à la mémoire les essais de Straub qui, par exemple, a établi que la concentration mortelle pour les combinaisons chimiques (extrait de fougère, filmarone, filinol) est de : 1 : 350.000 et que les *matériaux de ces combinaisons* complexes (éther d'acide butyrique de la phloroglucine et éther d'acide isobutyrique de la phloroglucine) sont de 1 : 50.000. Il a établi également que les résidus de ces éthers (acide butyrique, acide isobutyrique, phloroglucine) sont de 1 : 300, démontrant une fois de plus la valeur des combinaisons chimiques se produisant à l'état naturel dans la plante.

Si nous nous demandons quelle est la drogue qui est la moins chère, dans ce cas le choix devrait se porter infailliblement sur A, car le plus haut pourcentage d'acide filicique et la plus haute valeur biologique ne sont pas en rapport avec la différence des prix.

Le deuxième exemple est relatif à une drogue irremplaçable et si importante qu'elle a été l'objet des recherches scientifiques les plus minutieuses qui ont donné le jour à de nombreux ouvrages. Un travail qui n'est pas encore complet de M. Arthur Schmolke (25 Jahre Ysate Buerger par. 75-95) comprend 21 pages in-8° consacrées seulement à l'introduction de l'auteur et aux sources. Bien que, pour les feuilles de digitale, les pharmacopées de différents pays comme l'Allemagne, les Pays-Bas, la Suède, l'Amérique prescrivent une certaine teneur en principes actifs, le grand commerce ne prête encore que trop peu d'attention à la richesse du produit au moment de l'établissement des prix. On n'attache pas encore une valeur suffisante au fait que la sorte de digitale la plus efficace n'est pas la feuille très répandue du *Digitalis*

©BIU Santé

purpurea, mais celle du *Digitalis lanata*. Cette dernière n'est encore adoptée par aucune pharmacopée; elle est cependant l'objet, de la part des fabriques de produits chimiques pharmaceutiques, d'un intérêt croissant, mais qui semble encore bien insuffisant.

A l'occasion de ma conférence de l'an passé à Budapest sur « Les problèmes relatifs aux champs de culture », j'ai été amené à déclarer que la situation actuelle du marché des drogues constituait, dans une certaine mesure, un encouragement à la production et à la vente des drogues les plus faibles et les plus riches en eau. Cependant, nous le savons tous de façon précise, une richesse en eau de plus de 2 % implique le danger de voir la drogue perdre rapidement de sa valeur jusqu'à concurrence de 34 % dans l'espace de cinq semaines. Un exemple entre beaucoup d'autres. Au cours de l'automne de l'an passé, le prix de gros de Sh. 5,2 par kilogramme pour *Folia Digitalis lanata* n'a pas été accepté parce que le produit se trouvait en concurrence avec le *Digitalis purpurea* provenant des Vosges, qui était meilleur marché. Le prix de cette dernière marchandise était de Sh. 4,50 par kilogramme. La détermination de la richesse des deux produits, faite au même moment par des expériences sur des cœurs de grenouilles, a donné les résultats suivants :

	Folia Digitalis purpurea.	*Folia Digitalis latana.*
Titre.	0,00065	0,0003
Coefficient de valeur. . . .	1	2,16
Rapport réel des prix . . .	1	1,24
Prix qui serait justifié sur la base de la comparaison des valeurs biologiques .	4,2	9,07

C'est un fait regrettable que l'on peut constater également dans le cas du *Rheum palmatum* : le commerce de la droguerie n'accepte qu'avec lenteur de nouvelles drogues ayant une grande valeur. Il est également certain qu'il sous-estime la valeur de ces produits, au détriment des producteurs qui ont le souci de produire des drogues de grande valeur et très efficaces.

En considération de l'importance du sujet, qu'il me soit permis de poursuivre mes explications.

Il y a relativement peu de travaux consacrés de façon complète à la comparaison des diverses sortes de digitale. Citons parmi les publications de l'année dernière :

Himmelbaur (Wolfgang) et Zwillinger (Emmy). Biologisch-chemische Formenkreise in der Gattung *Digitalis* L. (*Phénomènes de chimie biologique dans le genre Digitale*). *Biologica generalis*, **3**, p. 5-8.

De Graaff (W. C.). Vrslag over 1928, van het Proefveld voor Geneskuiden van de nederlandsche Vereenigung vor Geneeskuidentuinen.

©BIU Santé

KREYER (G. K.). Forschungen der Versuchsstation Mohilew über Arzneipflanzenkultur in den Jahren 1921-1925 (Recherches de la station d'essais de Mohilew sur la culture des plantes médicinales dans les années 1921-1925).

Malheureusement la méthode employée ainsi que l'ampleur des expériences est différente chez les trois auteurs.

Sorte :	Efficacité : HIMMELBAUR (méthode KELLER-KILIAN)	DE GRAAFF (méthode de FOCKE)	KREYER (méthode KELLER-KILIAN)
	—	—	—
D. lanata	+ + +	21,96	»
D. purpurea I . . .	+	5,66	0,266
D. purpurea II . . .	»	4,46	»
D. lævigata	(+)	4,85	»
D. nervosa	+ (+)	4,21	»
D. eriostachya . . .	(+)	3,18	»
D. miniana	»	2,55	»
D. sibirica	+ + (+)	2,16	»
D. ambigua	+	»	0,251

L'expérience faite par M. HIMMELBAUR se rapporte en tout à 25 sortes. Ce qu'il faut avant tout retenir, dans l'intérêt de notre exposé d'aujourd'hui, c'est que M. HIMMELBAUR assigne au *Digitalis lanata* une valeur trois fois supérieure à celle du *Digitalis purpurea*; M. DE GRAAFF lui assigne une valeur quatre fois supérieure.

C'est avec intention que j'ai donné des exemples tirés des travaux écrits sur la question. Ces exemples confirment les résultats des recherches que j'ai faites de 1924 à 1928. Il importe de noter que le résultat de ces travaux assigne au *Digitalis purpurea* la moitié de la valeur normale de la drogue; il y a même des cas où l'efficacité de la plante est complètement nulle. Au contraire, je n'ai jamais connu de cas où la valeur du *Digitalis lanata* ait été inférieure à la normale.

M. le Dr J. S. MELENHOFF, pharmacien à Zwolle, déclare que les feuilles de digitale doivent répondre aux exigences suivantes: avoir la plus grande efficacité avec le minimum d'oscillations. L'amplitude des variations, pendant les années d'observations indiquées ci-dessus, a été de 1 à 4 pour le *Digitalis purpurea* et de 1 à 2 pour le *Digitalis lanata*.

Grâce à l'amélioration de nos méthodes de culture, nous sommes en train de diminuer les oscillations du *Digitalis lanata*, en ce qui concerne l'efficacité de ce produit.

En partant du fait que les drogues de grande valeur sont sous-estimées, il est intéressant de comparer les prix des préparations pharmaceutiques faites avec ces mêmes drogues. Cette comparaison n'a naturellement qu'une valeur relative. Comme le dit C. FOCKE dans son

©BIU Santé

travail (1), les grenouilles ne constituent pas des unités cliniques; cela est vrai aussi par réciprocité. Suivant les procédés de dissolution employés, les préparations contiennent dans des proportions variables les principes toxiques de la digitale et de la digitaline, et diffèrent en conséquence de la drogue brute. Sous réserve de cette observation, nous pouvons essayer de comparer les prix à la lumière d'un exemple.

Dans le catalogue de détail d'une maison autrichienne de droguerie en gros, nous notons les prix suivants :

Folia Digitalis purpurea pour 1 K° . . . . . 5 sh. 80
Digitalysat (suc obtenu par dialyse) Bürger, par 10 gr. . 1 sh. 31

1 gr. de dialysat contient le suc pressé de 1 gr. de feuilles fraîches ou de 0,2 gr. de feuilles sèches, d'où :

1 gr. poudre de feuilles de digitale = 5 gr. de digitalysat;

1 gr. de feuille correspond à deux mille doses pour grenouilles;

1 gr. de digitalysat contient 100 à 120 doses pour grenouilles.

Ainsi, d'après cette méthode, 1 gr. de feuilles correspond à 17 à 20 gr. de digitalysat. En prenant en considération les prix indiqués plus haut, 1 gr. de feuilles coûterait : 0 sh. 0058, tandis que 20 gr. de digitalysat coûteraient 2 sh. 62, ce qui veut dire qu'une préparation pharmaceutique à peu près aussi forte que la drogue brute coûte 400 fois plus que la drogue brute de même efficacité.

Dans ces conditions, il paraît tout à fait ridicule et absurde d'imposer aux producteurs des rabais de 10 à 20 % et de leur refuser également un supplément de prix de 25 % environ, alors qu'il s'agit d'une drogue doublement riche en contenu et d'où l'on peut extraire 40 gr. de suc de digitale au lieu de 20 gr. Cette constatation est encore plus évidente si l'on met en regard les chiffres suivants :

1 gr. feuille normale donne. . . . . 2 gr. de suc de digitale.
1.000 gr. feuilles normales donnent. . . . . 5.000 gr. de suc de digitale.

(Par exemple, au prix de 4 sh. 20 par kilogramme, cela fait une valeur marchande de 6 sh. 55).

1.000 gr. feuilles de digit. d'une efficacité double donnent 10 K°s de suc de digitale.

(Par exemple, au prix de 5 sh. 20 par kilogramme, d'une valeur marchande de 13 sh. 10).

Et cependant, le commerce croit acheter meilleur marché en se procurant une drogue moitié moins riche en principes actifs parce que 1 K° de cette drogue brute est meilleur marché de 1 sh. environ. Nous devons cependant nous persuader que l'on ne pourra arriver à produire des

1. Zur pharmakognostischen Prüfung von Digitalis-Spezialitäten (Examen pharmacologique des spécialités à base de digitale). *Archiv der Pharm.*, 1929, **267**, p. 169.

©BIU Santé

drogues de grande efficacité qu'en payant un supplément de prix raisonnable pour les produits en question. Ce n'est que par ce moyen d'ailleurs que l'on peut arriver à une production meilleur marché par des voies rationnelles. Le producteur est loin d'être obligé de demander un prix *double* pour une drogue *doublement* efficace et il est certain qu'il se contenterait d'un supplément de prix relativement beaucoup plus faible.

Mais ce supplément doit absolument être concédé au producteur.

J'affirme qu'en étudiant la préparation pharmaceutique citée plus haut j'ai choisi arbitrairement un exemple de mon propre gré, mais on pourrait faire la même comparaison avec n'importe quelle autre préparation pharmaceutique. Suivant les spécialités envisagées, les variations relatives à l'efficacité seront plus ou moins grandes, mais jamais elles ne seront en proportion avec les exigences légitimes des producteurs.

Quant aux avantages ou désavantages liés à l'emploi des drogues brutes ou des spécialités, les comparaisons en question n'ont pas pour but d'élucider ce problème. C'est au médecin que le dernier mot appartient en ultime ressort.

Les comparaisons tirées des drogues contenant de la saponine apparaissent comme particulièrement intéressantes; les chiffres suivants sont tirés de recherches faites au cours des derniers mois :

DROGUE	INDEX hémolytique	RAPPORT	COEFFICIENT D'ÉCUME	RAPPORT	PRIX au kilogramme	RAPPORT
Racines de saponaire blanche décortiquées	23.000	1,02	»	»	1,75	0,0295
Racines de saponaire blanche non décortiquées	22.300	0,99	3.700	1,85	1,45	0,0181
Racines de saponaire rouge	10.900	0,48	8.330	4,16	2,60	0,0325
Fruits de *Sapindus*	9.900	0,44	5.560	2,78	»	»
Saponine brute tirée de la racine de saponaire blanche	72.500	3,22	5.400	2,70	15	0,1880
Saponine de MERCK pure très blanche	20.000 25.000	1,00	2.000	1.00	80,00	1,000

Il semble bien que les craintes exprimées par d'autres auteurs compétents en la matière, à propos des difficultés relatives à la comparaison des diverses saponines, sont entièrement fondées.

Est-ce l'index hémolytique ou le coefficient d'écume qui doit être pris en considération pour mesurer l'efficacité de la drogue?... Cela dépend de la destination du produit, c'est-à-dire de son emploi. Mais la formation des prix du commerce ne s'inspire pas de ces considérations premières. Ce qui domine avant tout et presque exclusivement, c'est le

©BIU Santé

désir de dépasser encore les prix les plus bas. J'ai fait une enquête au sujet de quelques-unes de ces offres très bon marché, particulièrement à propos d'un échantillon de racines de saponaire blanche qui coûtait R. M. 65 fob. Hambourg. L'index hémolytique donnait 11.000 et pour un autre échantillon seulement 9.000 : ceux qui *achètent bon marché achètent cher*. Si nous comparons les chiffres de l'index avec ceux donnés plus haut pour la racine de saponaire non décortiquée, nous voyons qu'un prix de moitié, soit 0,70 gr. par kilogramme, serait à peine justifié, et que le prix demandé de sh. 1,10 est relativement cher.

Comme pour la racine de fougère mâle, le renchérissement de la drogue lorsqu'elle est décortiquée n'est pas en rapport avec l'augmentation de l'efficacité. Seule, la couleur de la poudre de la drogue décortiquée est sensiblement plus belle. La production coûteuse et compliquée de la saponine pure est un luxe qui ne présente d'intérêt que dans un petit nombre de cas. L'index hémolytique ainsi que le coefficient d'écume tombent à peu près à un tiers, tandis que le prix devient cinq fois plus élevé.

Par contre, on devrait parvenir à produire la saponine brute à un prix plus bas encore. La saponine brute dont il est question plus haut devrait être le meilleur marché ; elle est destinée à supplanter toutes les autres.

Comme je l'ai dit au début de cette conférence, je désirerais me borner aujourd'hui à ces trois exemples. En dépit de toutes ces difficultés, l'établissement de normes objectives constitue le moyen le plus précieux que nous ayons à notre disposition pour développer et agrandir le champ de notre activité. Les lecteurs de « Plantes médicinales et aromatiques » *Heil- und Gewürz-Pflanzen* se souviendront peut-être de l'article que j'ai publié dans ce recueil (1). Au paragraphe 157, j'ai indiqué sous la rubrique III, au nombre des difficultés de nature objective qui se dressent devant nous :

« Le manque de normes objectives précises, suffisantes et fortes pour les prix et la qualité des produits. »

Aujourd'hui, cinq ans plus tard, nous travaillons systématiquement à vaincre ces difficultés. J'ai donné pour devise à mes publications citées ci-dessus : *Quousque tandem...* C'est en Italie qu'a retenti ce célèbre discours : grâce à la création définitive de l'entente internationale et de la Commission de normalisation, c'est en Italie également, je l'espère, que le premier pas sera fait vers la solution de ces problèmes en réponse à la question que nous avons posée.

W. Hecht,

Cultivateur des plantes médicinales.

1. Hecht (W.). Betrachtungen zur Preisbildung (Considérations sur l'établissement des prix). *Heil- und Gewürz-Pflanzen*, 1925, 7, nos 9-12, p. 146-161.

©BIU Santé

Le pyrèthre (chrysanthème insecticide). Activité pharmacodynamique et thérapeutique.

Le pyrèthre insecticide (*Chrysanthæmum cinerariæfolium*) a vu, dans ces dernières années, se développer considérablement le champ de ses applications par suite des travaux qui ont été exécutés sur l'isolement et l'identification de ses principes actifs, les pyréthrines de STAUNDIGER et RUZICKA, et sur le mode d'activité de ces corps.

C'est actuellement l'un des articles d'herboristerie les plus importants et on s'occupe activement de l'accroissement de sa production pour satisfaire des besoins industriels de jour en jour plus considérables. Heureusement, l'aire de la culture de cette plante est assez vaste; elle est, en outre, peu exigeante; elle ne demande que des terrains argilo-calcaires, légers, caillouteux, perméables, de peu de valeur, que nous possédons en grande quantité dans tout le Midi de la France, et grâce aux efforts de l'*Office des Matières premières de la Droguerie* et de l'*Administration des Eaux et Forêts*, chaque année, on constate une augmentation de notre production indigène dont les produits peuvent rivaliser avec ceux de la Dalmatie, du Japon et sont supérieurs à ceux du Caucase.

Jusqu'à ces dernières années, le pyrèthre n'était guère utilisé que sous forme de poudre insecticide, pour la destruction des insectes indésirables qui envahissent nos habitations (puces, punaises, etc.), et pour la conservation des habits et fourrures contre les dégâts des mites. Vers 1893, DUFOUR reconnut ses propriétés toxiques sur la cochylis et l'eudémis de la vigne et, progressivement, on utilisa contre les insectes, les papillons, les chenilles qui dévastent les vignes et les jardins, diverses préparations de pyrèthre. Plus récemment, les hygiénistes américains insistèrent sur la nécessité de se débarrasser des mouches, vectrices de bactéries, et utilisèrent l'action toxique du pétrole ou d'hydrocarbures chargés par macération des principes actifs des fleurs de Pyrèthre, en pulvérisant ces liquides dans l'air des locaux infestés. Cette pratique s'est rapidement répandue dans le monde entier et a provoqué une augmentation considérable de la consommation du pyrèthre.

L'action toxique des préparations à base de pyrèthre fut ensuite étendue avec succès à la destruction des divers parasites cutanés de l'homme et des animaux domestiques (poux, tiques, acariens). Enfin, plus récemment, nous avons reconnu la possibilité d'utiliser les propriétés toxiques des pyréthrines sur les vers, pour la destruction des parasites intestinaux de l'homme et des animaux domestiques.

Le pyrèthre est donc entré dans la thérapeutique humaine et vétéri-

©BIU Santé

naire comme médicament externe et interne, et nul doute qu'étant donné son innocuité parfaite pour l'homme et les animaux à sang chaud son emploi se diffuse de plus en plus.

Cette absence de toxicité pour les homéothermes était connue depuis longtemps et les rares intoxications signalées à la suite d'absorption de poudre de pyrèthre sont très discutables ; mais c'est seulement depuis que STAUNDIGER et RUZICKA ont fixé la constitution des pyréthrines que l'on a pu se rendre compte du mécanisme de cette anomalie et de celui de leur toxicité remarquable sur les animaux à sang froid.

Il y a encore quelques années, on attribuait l'action toxique de la poudre de pyrèthre, sur les insectes, à l'obstruction de leurs trachées, car on avait remarqué que la poudre devait être très fine pour agir. Cependant S. SATO, H. YAMAMOTO, J. FUJITANI avaient publié les résultats de leurs essais sur les divers animaux de laboratoire avec des extraits de pyrèthre plus ou moins actifs, qui leur avaient montré que l'oléo-résine, le pyréthrol, la pyréthrone, comme on dénommait alors le principe actif, se conduisait comme un poison neuro-musculaire lorsqu'il était administré par voie d'injection sous-cutanée ou intraveineuse.

STAUNDIGER et RUZICKA ayant définitivement fixé la constitution des principes actifs des fleurs de pyrèthre, les **pyréthrines I et II**, comme étant des éthers d'un alcool à fonction cétonique et de l'acide chrysanthémique carbonique et de l'acide chrysanthémique monométhyl-dicarbonique, indiqué leur extraction et leur purification, codifié leurs caractéristiques physico-chimiques, ont pu dès lors opérer sur des produits définis, d'activité constante, et en étudier avec précision leurs propriétés pharmacodynamiques et toxiques (il est actuellement facile d'après les données fournies par ces auteurs de purifier par cristallisation, d'une part, l'alcool, et, d'autre part, les acides, puis de faire une hémisynthèse en réétherifiant, obtenant ainsi des produits aussi purs que possible).

STAUNDIGER et RUZICKA dans leurs nombreux essais d'extraction et de synthèse partielle des pyréthrines ont mis en évidence un fait important qui conditionne toute l'action pharmacodynamique des pyréthrines : la labilité extrême des pyréthrines par saponification et la diminution considérable d'activité de leurs produits de dédoublement. Cette saponification avec mise en liberté de l'alcool cétonique, qui se fait le plus souvent à l'état cristallin (*pyréthrone* de FUJITANI), se produit par l'action prolongée de la chaleur, par l'action des alcools (méthylique et éthylique), des alcalis même faibles et dilués, mais, en outre, CHEVALIER a reconnu que cette saponification se produisait également au contact du sang des homéothermes, des tissus vivants des sécrétions gastro-intestinales et de leurs diastases, etc.

C'est uniquement à cette saponification qu'il faut attribuer la disparition de la toxicité des pyréthrines chez les homéothermes ; cette

©BIU Santé

saponification au contact des tissus vivants est, en outre, très sensiblement influencée dans tous les cas par la température, et c'est ainsi que CHEVALIER et DANTONY ont montré que des chenilles de cochylis intoxiquées par une émulsion de pyréthrines ne présentaient que des symptômes d'intoxication grave non suivis de la mort, lorsqu'elles étaient transportées dans une étuve à 36°, tandis que les témoins mouraient tous par paralysie, laissés à l'air libre à une température de 16° environ.

Par contre, les pyréthrines intactes présentent une action toxique générale, univoque à l'intensité près, sur les animaux les plus divers : mammifères, poissons, crustacés, vers, helminthes, annélides, etc., et jusqu'à présent on n'a pu trouver d'animal réfractaire à cette action toxique, qui se manifeste toujours par une période d'excitation neuro-musculaire avec incoordination motrice et perte d'équilibre à laquelle succède de la paralysie.

Chez les mammifères, on n'obtient la mort de l'animal qu'à la suite d'injection intraveineuse de doses élevées de pyréthrines administrées en une fois.

Le cobaye, comme je l'ai montré avec MERCIER, est peu sensible ; par voie d'injection sous-cutanée, il ne réagit pour ainsi dire pas; par voie d'injection intrapéritonéale, il faut atteindre des doses de 10 milligr. par kilogramme pour voir se manifester de l'incoordination motrice, des mouvements de projection de la tête, donnant l'impression que l'animal a des nausées; il tombe sur le côté et reste ainsi immobile et inerte, ne répondant pas aux excitations pendant quarante à cinquante minutes; au bout de ce temps, il se rétablit peu à peu et revient à l'état normal. Même avec 15 milligr. on n'obtient pas la mort.

Chez le chien, pour avoir des accidents, il faut utiliser la voie intraveineuse; à la suite d'une injection de 2 milligr. par kilogramme, le chien présente immédiatement des phénomènes d'excitation marqués, puis, il perd l'équilibre, il tombe sur le flanc et présente de violentes convulsions tonico-cliniques et des troubles respiratoires dénotant une attaque bulbo-médullaire grave ; ces phénomènes durent de quatre à cinq minutes, puis ils s'atténuent progressivement; au bout de huit à dix minutes, le chien, hébété encore, se remet sur ses pattes; il présente pendant quelque temps de l'incoordination motrice, mais se rétablit complètement sans aucune séquelle et c'est un phénomène frappant de constater avec quelle rapidité tout rentre dans l'ordre après une attaque convulsive aussi impressionnante.

Il faut arriver à injecter en une seule fois 6 à 8 milligr. de pyréthrines pour voir se produire la mort, qui survient par arrêt respiratoire pendant la période convulsive.

L'action pharmacodynamique et toxique des pyréthrines sur la grenouille est très caractéristique et permet d'élucider nettement le mécanisme intime des troubles provoqués par cette substance.

©BIU Santé

Une émulsion aqueuse de pyréthrines injectée dans les sacs lymphatiques dorsaux d'une grenouille du poids moyen de 30 gr. à la dose de 2 dixièmes et demi de milligramme détermine chez elle, rapidement, de l'agitation avec mouvements et sauts incoordonnés; on observe ensuite des secousses fibrillaires dans les extrémités postérieures, puis des secousses tétaniques avec rigidité (comme avec la strychnine), mais moins prononcées et moins persistantes, puis de la paralysie; la grenouille est inerte et flasque et meurt dans cet état; le cœur continue à battre lentement et s'arrête en diastole au bout de trois heures. Avec des doses moindres, cet état de contracture tétanique, avec secousses provoquées par une excitation, peut se prolonger pendant plusieurs jours comme dans l'intoxication strychnique, et pourrait, chez un observateur non averti, prêter à confusion.

Dans nos premiers essais, en 1923, nous avions opéré avec des extraits impurs, et pour obtenir les mêmes résultats nous étions obligé d'utiliser des doses de 1 milligr. de produit par gramme de grenouille, et nous avions constaté à l'époque une variabilité de l'activité toxique suivant les divers lots de pyrèthre traités. Fujitani, Schlagdenhaufen et Reeb avaient signalé antérieurement, opérant également avec des produits plus ou moins purifiés, des phénomènes analogues : les symptômes observés étaient identiques, mais les doses étaient par contre différentes, ce qui tenait au mode d'extraction du produit et de la purification qu'ils lui faisaient subir.

Les mouvements observés chez la grenouille intoxiquée dénotent déjà des troubles profonds de sa motricité, mais l'étude de la contraction musculaire, sous l'influence de l'excitation électrique du muscle, soit directement, soit par l'intermédiaire de son nerf, permet de constater et d'analyser les modifications profondes subies par l'excitabilité de la fibre musculaire.

La puissance de la contraction musculaire est considérablement augmentée, souvent plus que doublée. La courbe ascendante de contraction est étalée et la contraction plus lente que normalement; le relâchement est toujours lent, même après section du nerf moteur; il n'est jamais complet, et il s'opère en plusieurs temps avec plateaux successifs. Les courbes de contraction sont identiques soit par excitation du nerf, soit par excitation directe du muscle.

La période d'excitation latente est sensiblement la même qu'à l'état normal. A la période de paralysie, l'excitabilité diminue et le tracé de la contraction musculaire se rapproche du tracé normal.

L'excitabilité nerveuse augmente pendant la première partie de l'intoxication, puis s'éteint progressivement et disparaît avant l'excitabilité du muscle. La réflectivité est exagérée pendant toute la période convulsive.

Les modifications de la courbe musculaire sont dues à l'action de la

©BIU Santé

substance sur la fibre et la patte préservée par ligature en masse de la cuisse répond à l'excitation électrique de son muscle par un tracé normal.

Comme on le voit, les tracés musculaires se rapprochent beaucoup de ceux que l'on obtient à la suite de l'intoxication de la grenouille avec la vératrine et même, dans certains cas, ils pourraient être confondus; mais il est à remarquer qu'avec la vératrine on n'obtient jamais de secousses musculaires fibrillaires à la période d'excitation et la puissance de la contraction musculaire n'est pas augmentée comme avec les pyréthrines; de plus, avec la vératrine, il ne se produit pas de contractures tétaniques; enfin le cœur se paralyse beaucoup plus rapidement que les muscles eux-mêmes. Ces divers points de comparaison avec les intoxications strychniques et vératriniques sont intéressants à signaler surtout au point de vue médico-légal, mais on voit que ces différences sont sensibles.

Voulant nous rendre compte du mécanisme de cette action musculaire, nous avons recherché avec J. Ripert les modifications de la chronaxie nerveuse et musculaire chez la grenouille, pendant l'intoxication, et nous avons pu constater que la chronaxie nerveuse n'était pour ainsi dire pas modifiée, tandis que la chronaxie musculaire était progressivement augmentée de 1 à 3 et même parfois de 1 à 4, et cela, qu'on opère sur l'animal intact ou sur des muscles isolés mis en contact avec des solutions très diluées de pyréthrines. Il est remarquable de constater que dans ce cas la curarisation se produit par un mécanisme inverse de celui de la vératrine, alors que les modifications du sarcoplasme paraissent être les mêmes; on sait, en effet, que, dans cette intoxication, la chronaxie musculaire ne varie pour ainsi dire pas, alors que celle du nerf augmente au contraire considérablement.

Il nous faut signaler également ici que les modifications de la chronaxie musculaire se font sentir également beaucoup plus et beaucoup plus rapidement sur les muscles à contraction lente, sur le muscle du pied de l'escargot par exemple.

Lorsque les muscles sont immergés pendant un certain temps dans une solution isotonique renfermant des pyréthrines, ils se gonflent, prennent un aspect particulier, nacré, rappelant celui des muscles en contact avec de la caféine, et deviennent rapidement inexcitables.

Le muscle cardiaque, lui-même, est touché et chez la grenouille, à la période d'excitation, on constate de la contracture systolique, avec intermittence et arrêts passagers, puis, le cœur se régularise et se ralentit progressivement jusqu'à son arrêt en diastole.

Chez le chien, les modifications circulatoires constatées sont en rapport direct avec l'excitation bulbaire, la vaso-constriction et les troubles respiratoires qui provoquent l'élévation de la tension sanguine et les irrégularités cardiaques.

Les modifications musculaires sont donc des plus importantes

©BIU Santé

pendant cette intoxication, mais les centres nerveux sont aussi fortement touchés et paralysés, après une période d'hyperexcitabilité. C'est ainsi qu'au début de l'intoxication la moelle n'a pas besoin d'une sommation et répond à une excitation unique, alors que, plus tardivement, elle devient totalement inexcitable.

On peut donc, à la suite de ces expériences, conclure que les pyréthrines sont des poisons neuro-musculaires déterminant la mort par action sur le système nerveux central et provoquant des modifications des fibres musculaires qui aboutissent également à leur inexcitabilité.

Nous avons pu constater que cette toxicité était plus considérable chez les animaux à sang froid et jusqu'à présent nous ne connaissons pas d'animaux réfractaires ; il semble que, plus on s'abaisse dans l'échelle des êtres vivants, plus ceux-ci sont rapidement intoxiqués, et cela avec des doses moindres ; il faut cependant faire état de l'absorption plus ou moins rapide, suivant les sujets considérés, et si certains coléoptères paraissent résistants, c'est que leur carapace les protège ; mais ils meurent rapidement par absorption de nourriture imprégnée de pyréthrines.

Nous avons vu que la grenouille présentait une intoxication rapide par voie d'injection dans les sacs lymphatiques ; lorsqu'on la fait nager dans de l'eau renfermant des pyréthrines en émulsion, on voit au bout de quelques minutes se produire également de l'agitation, puis des troubles de motilité et d'équilibre et, enfin, de la paralysie et la mort. Dans ces conditions, les phénomènes convulsifs sont beaucoup moins nets, il y a peu ou pas de contractures toniques, et l'intoxication évolue beaucoup plus lentement, l'absorption cutanée ne s'effectuant qu'au bout d'un certain temps.

Les poissons sont beaucoup plus sensibles à l'action des pyréthrines lorsqu'on en dilue une émulsion dans le liquide où ils nagent.

Nous avons (avec Mercier) surtout opéré sur des épinoches, en nous mettant dans les conditions indiquées par L. Lomba. Avec des dilutions de 1/3.000.000 on peut encore obtenir la mort en trois ou quatre heures. Avec des solutions plus concentrées, 1/50.000 à 1/100.000, la mort se produit en quinze à vingt minutes. De suite, après leur introduction dans l'eau renfermant les pyréthrines, les épinoches manifestent une agitation considérable, qui se traduit pendant deux à trois minutes par des sauts hors de l'eau ; puis, soudain, on les voit perdre l'équilibre, rouler sur eux-mêmes, piquer du nez, ou, au contraire, se redresser sans pouvoir conserver la position horizontale ; les épines de l'animal se dressent brusquement, le corps est agité de tressaillements ; les mouvements respiratoires sont accélérés, irréguliers, difficiles ; l'animal présente des alternatives de mouvements convulsifs et de calme, pendant lesquels il paraît aller à la dérive ; enfin il tombe au fond mort, les épines dressées, la peau décolorée et argentée.

©BIU Santé

Des phénomènes analogues se produisent dans les mêmes conditions avec des vairons, des cyprins, des petites perches; on peut les observer également chez les poissons de mer, les ammodytes ou des blennius, par exemple.

La Commission internationale pour la détermination par examen physiologique de l'activité des médicaments a proposé, pour l'essai des anthelminthiques, les essais de toxicité chez les petits poissons; malgré les propriétés anthelminthiques reconnues aux pyréthrines, nous ne croyons pas que cette méthode puisse leur être applicable, car elles sont plus de 50 fois plus toxiques que l'extrait éthéré de fougère mâle dans les mêmes conditions; pour elles, la sensibilité de cet essai serait très exagérée.

Si sur un poisson de 400 à 500 gr. on injecte une faible quantité (0 milligr. 1) de pyréthrines dans les muscles, on voit presque immédiatement se produire des mouvements incoordonnés et des troubles de l'équilibre; l'animal vient à la surface de l'eau, sur le côté, présentant des mouvements respiratoires irréguliers et difficultueux; au bout d'un certain temps ces symptômes s'amendent, mais, pendant longtemps encore, persistent des troubles de l'équilibre.

L'action toxique du pyrèthre sur les animaux inférieurs et en particulier sur les insectes et leurs larves était connue et utilisée depuis longtemps, mais c'est seulement depuis qu'on a amélioré les procédés de dispersion des pyréthrines par l'emploi de solvants convenables que leurs indications pratiques se sont multipliées et étendues, surtout dans le domaine de la prophylaxie et de l'hygiène.

Les Américains ont les premiers cherché à détruire les mouches, les moustiques et les autres insectes ailés par pulvérisation dans l'air de liquides volatils chargés des principes actifs du pyrèthre. Le produit est le plus souvent obtenu par la macération de poudre de pyrèthre dans des pétroles ou des hydrocarbures liquides. Ce liquide doit être pulvérisé très finement, à l'état de brouillard. Dès que l'insecte ailé est touché par ce brouillard, il est atteint d'incoordination motrice et il s'arrête brusquement dans son vol et tombe par terre; si on l'examine à ce moment, on voit qu'il remue convulsivement les pattes et que la mort ne survient par paralysie qu'au bout de quelques minutes. Le professeur A. Henry et J. Ripert ont montré qu'il fallait que le liquide atteigne une certaine concentration en pyréthrines pour que la mort des animaux touchés se produise, sinon ils se rétablissent au bout de quelque temps. Roubaud et Abbatucci ont examiné un certain nombre de ces préparations sur divers insectes parasites de l'homme ou hôtes de nos habitations : moucines diverses, moustiques, blattes grande et petite, mite des abeilles, puces diverses (chien et chat), pou de l'homme, et ont pu constater qu'ils étaient plus ou moins rapidement tués par des concentrations suffisantes. En ce qui concerne les poux de l'homme, Diacono

©BIU Santé

et JUILLET avaient antérieurement signalé qu'ils étaient facilement détruits par des préparations savonneuses à base de pyrèthre.

En ce qui concerne les insectes en général, on peut dire que tous sont tués s'ils sont suffisamment touchés par les pyréthrines, ce qui est facile pour les larves et les chenilles, mais beaucoup moins pour les insectes parfaits, orthoptères et coléoptères, qui sont revêtus de chitine tégumentaire, lisse et imperméable, et ne sont qu'imparfaitement touchés par les pulvérisations; ils meurent, au contraire, rapidement, lorsqu'*ils absorbent une nourriture sur laquelle se trouve une petite quantité de pyréthrines*.

C'est ainsi que nous avons pu détruire, dans des plantations d'œillets, les perce-oreilles (*Forficula auricularis*), par pulvérisation d'émulsions aqueuses à 1/250.000; ces animaux détruisent quelques fleurs, puis meurent. C'est avec des appâts renfermant des pyréthrines qu'actuellement POUTIERS, sur ces données, essaie de lutter contre la mouche de l'olivier (*Dacus Oleæ*).

Des essais, faits par nous, avec l'Intendance militaire, ont montré que dans certaines conditions déterminées on pouvait assurer pendant de longs mois la conservation des effets de laine par pulvérisation de solutions de pyréthrines. Les œufs des diverses mites (*Tinea*) ne sont pas tués, mais la larve meurt ne pouvant vivre sur l'étoffe imprégnée; il en résulte qu'en aucun cas elle ne se développe à l'état parfait.

D'autres essais faits par le Service de Santé de la Guerre ont montré également que, par pulvérisations multiples et judicieusement espacées de solutions de pyréthrines, on pouvait débarrasser les casernements de leurs punaises et autres insectes; cette méthode de destruction totalement inoffensive, et n'entraînant pas l'indisponibilité des locaux, se substitue à la désinsectisation par l'acide sulfureux et les autres gaz toxiques actuellement utilisés.

Les parasites de la famille des Arachnides sont très facilement détruits par les pyréthrines. Les chasseurs et leurs chiens peuvent se protéger contre les morsures du *Trombidium holosericum* (rouget, aoutas) par de simples frictions préventives avec une solution alcoolique légèrement grasse de pyréthrines à 1/100.000, qui laisse un imperceptible vernis sur la peau. Il suffit de toucher un *Ixodes ricinus* (pou de bois) avec une telle solution pour qu'il soit tué. Les *Argas* et les *Dermanyssus* des animaux domestiques, et spécialement des poulaillers, sont également fort sensibles et détruits par pulvérisations.

En ce qui concerne les divers sarcoptes, que ce soit la gale de l'homme, celle du chien, la gale sèche du cheval, on les détruit rapidement par l'emploi de lotions, frictions ou applications simples d'émulsions de pyréthrines dans l'eau alcoolisée. Ce traitement inoffensif et actif devrait se développer tant en médecine humaine que vétérinaire.

Les pyréthrines sont particulièrement actives sur les Annélides; c'est

©BIU Santé

ainsi que la sangsue officinale, plongée dans l'eau renfermant 1/1.000.000 de ce corps, manifeste immédiatement par des mouvements précipités et incoordonnés; elle se pelotonne et se tord comme un serpent, ne faisant plus usage de sa ventouse, elle flotte sur l'eau ou entre deux eaux, et est agitée de mouvements ininterrompus sans jamais se fixer; à cette dilution, au bout d'une heure environ, les mouvements s'opèrent avec une lenteur qui devient de plus en plus caractérisée, et elle reste dans cet état jusqu'à la mort qui survient au bout du deuxième ou troisième jour; avec des concentrations plus fortes, la mort est plus rapide; si l'immersion dans le liquide toxique ne se prolonge que peu de temps, l'animal peut se rétablir, mais ses mouvements incoordonnés persistent pendant plusieurs heures et même plusieurs jours. Des phénomènes analogues sont constatés après un simple attouchement avec une solution de pyréthrines dans des matières grasses ou de l'huile de vaseline.

Des lombrics terrestres présentent des phénomènes identiques; ils sont tout à fait comparables à ceux décrits par W. Straub, Yagi, Semper chez ces animaux avec l'extrait de fougère mâle ou la filicine, avec cette différence que l'activité toxique des pyréthrines est beaucoup plus intense, et que lorsqu'on fait une injection de 1/50 de milligramme on voit presque immédiatement se produire la disparition du tonus musculaire et la paralysie, après mouvements exagérés. Ces phénomènes sont intéressants à considérer, car ces auteurs avaient proposé cette méthode pour la détermination de l'activité des médicaments anthelminthiques du groupe de la fougère mâle. Comme en ce qui concerne les poissons, ainsi que nous l'avons déjà fait remarquer, il nous paraît que l'action des pyréthrines est trop brutale et trop sensible pour pouvoir être utilisée fructueusement dans ce cas.

L'action toxique des pyréthrines devait vraisemblablement s'exercer de la même manière chez les Helminthes, parasites de l'homme et des animaux, que sur les Annélides, d'autant que dans la littérature médicale on trouve trois indications de cures qui n'ont pas attiré l'attention des thérapeutes : G. Schipulinsky (1854) indique que la poudre de pyrèthre est utilisée dans le Caucase contre les *oxyures*; Noodt (1858) rapporte que l'ingestion et l'emploi en lavements d'infusion de pyrèthre détermine l'expulsion des *Ascaris*; W. Coquillet rapporte l'évacuation d'un *Tænia* après ingestion d'une forte quantité de teinture alcoolique de pyrèthre, utilisée normalement comme insecticide.

Nous avons donc expérimentalement étudié cette action sur des *Ascaris lombricoides* de porcs, non seulement extraits de l'intestin, mais dans l'intestin même, une portion de ce viscère ayant été conservée intacte dans du sérum physiologique maintenu à la température de 38°; dans ces conditions expérimentales, comme l'a démontré Tocco-Tocco, l'*Ascaris* se maintient presque sans mouvement à l'intérieur de l'intestin; si on introduit alors dans le viscère une solution

©BIU Santé

très diluée de pyréthrines, on voit immédiatement des mouvements se manifester à travers la paroi; l'*Ascaris* se tortille, se met en spirale, il progresse à l'intérieur du boyau, essayant d'en sortir; puis, au bout d'un temps variable, les mouvements diminuent, s'arrêtent, l'animal paraît dur et rigide, quelquefois droit, d'autres fois enroulé sur lui-même; seules, les extrémités présentent de légers mouvements, qui persistent longtemps.

Nous avons pu, en employant un dispositif analogue à celui qui est utilisé pour examiner les variations de l'excitabilité de l'utérus sous l'influence des médicaments, enregistrer sur des *Ascaris* intoxiqués par immersion dans des solutions très diluées de pyréthrines les courbes de contraction musculaire exagérées au début, la diminution du tonus jusqu'à la paralysie.

Nous avons également opéré sur des intestins de chiens parasités par des tænias divers et nous avons pu constater que, dès le premier contact avec une solution diluée de pyréthrines, les parasites étaient animés de mouvements et que la tête se détachait de la paroi. Ces mouvements, assez étendus, durent pendant un certain temps, puis survient de la paralysie et les animaux sont, d'ordinaire, expulsés morts.

Depuis cette époque, nous avons administré par voie gastrique, soit sous forme pilulaire, soit en solution dans de l'huile de vaseline, des pyréthrines à des chiens porteurs de vers et ils les ont expulsés quelques heures après. Même chez de très jeunes chiens, de fortes doses de pyréthrines ont été ingérées sans aucun inconvénient, et un éleveur de chiens nous écrivait dernièrement pour nous faire connaître qu'appliquant la médication systématiquement il ne perdait plus de chiens par parasitisme intestinal.

Ayant constaté la parfaite innocuité des pyréthrines absorbées par la voie gastro-intestinale chez les animaux à sang chaud et leur activité vermicide, nous les avons utilisées chez les humains adultes et enfants parasités par divers vers intestinaux et nous avons pu recueillir un certain nombre d'observations d'expulsion de parasites divers : ascaris, tænias, trichocéphales, oxyures. Tous les helminthes sont tués.

Nous avons employé les pyréthrines sous forme de solution alcoolique dosée, qui, diluée dans de l'eau, donne une émulsion facile à prendre aussi bien pour les enfants que pour les adultes; pour ces derniers, nous avons fait préparer des perles enrobées de façon à ce que la substance active ne puisse être mise en liberté seulement que dans l'intestin. Les doses que nous avions préconisées au début de nos essais, 5 milligr. par jour pendant trois jours consécutifs chez les enfants, le double chez les adultes, se sont montrées insuffisantes dans un certain nombre de cas et nous conseillons actuellement de les doubler. Les nombreuses observations reçues nous permettent d'assurer la parfaite innocuité du produit, même chez les très jeunes enfants; il

©BIU Santé

n'y a jusqu'ici aucune contre-indication : aucune action sur l'appareil digestif, aucun phénomène d'intolérance; la médication peut être répétée sans inconvénient, et le Directeur d'une de nos importantes missions archéologiques en Syrie nous indiquait dernièrement que, depuis un an, tous les membres de la mission ingéraient périodiquement, pour ainsi dire préventivement, ce médicament, et que depuis ils n'avaient présenté aucun cas de parasitisme intestinal, alors qu'antérieurement ils étaient périodiquement infectés par le trichocéphale et les ascaris. On sait que les divers anthelminthiques utilisés, la santonine, la pelletiérine, l'extrait de fougère mâle et la filicine sont assez toxiques pour l'homme et surtout pour l'enfant; ils ont déterminé souvent des accidents et doivent être maniés avec prudence; les pyréthrines par leur innocuité parfaite présentent donc un sérieux avantage sur ces médicaments, c'est pourquoi leur usage doit être diffusé dans tous les cas de parasitisme intestinal.

Les pyréthrines n'ont pas d'action sur les œufs des parasites; dans les cas d'oxyurase, il faut donc, pour débarrasser complètement et sûrement le malade, prescrire des cures successives d'abord pendant plusieurs jours consécutifs, puis à intervalle de dix jours. Les parasites qui sont descendus à l'anus peuvent être facilement tués immédiatement par l'emploi d'une pommade à 1/100.000, ou par un petit lavement d'eau bouillie froide avec quelques gouttes d'une solution alcoolique de pyréthrines; les démangeaisons causées par les parasites cessent de suite.

Il ne faut pas oublier que les malades se réinfectent facilement, surtout dans les cas d'épidémies familiales, et que souvent on voit au bout de quelques semaines survenir des récidives.

Dans le cas de cure de tænias et de trichocéphales, il faut d'ordinaire employer des doses plus fortes, soit 6 à 8 perles, en une fois à jeun, et faire précéder la cure d'une diète relative pour éviter la présence d'une forte quantité de matières dans l'intestin. De plus, il ne faut pas oublier que les parasités intestinaux sont souvent des entéritiques, dont la muqueuse sécrète une forte proportion de mucus, qui peut annihiler l'effet du médicament; nous avons pu en effet constater que les pyréthrines étaient facilement adsorbées par le mucus et, dans ces conditions, étaient inactives. C'est ainsi que les limaces qui sont toujours recouvertes de mucus épais ne sont pas incommodées par une pulvérisation de pyréthrines, tandis qu'elles sont rapidement tuées lorsqu'elles mangent des feuilles sur lesquelles cette même pulvérisation a été faite. Ce phénomène peut expliquer une partie des insuccès qui ont été constatés; aussi, ne prétendons-nous pas que ce médicament est infaillible, mais qu'il agit dans la plupart des cas.

Nous prévoyons l'application de ce médicament dans un grand nombre de cas; des essais sont en cours pour le traitement de l'*Anky-*

©BIU Santé

lostoma duodenale; il devrait pouvoir être utilisé dans le traitement local de la filaire de Médine (injection de quelques gouttes d'une émulsion aqueuse en partant d'une solution alcoolique) et des myases des pays chauds.

Lorsqu'on met en contact des douves hépatiques avec une solution de pyréthrines, elles meurent rapidement; malheureusement, nous ne voyons pas la possibilité de faire arriver des pyréthrines actives dans les canaux biliaires.

J'ai pu, une seule fois, injecter dans un kyste hydatique, chez le mouton, quelques centimètres cubes d'une solution de pyréthrines; il a été stérilisé et a régressé; cette expérience demanderait à être reprise et confirmée.

Chez le bœuf, dans des affections parasitaires du poumon, il a été également fait des injections analogues qui ont, dans quelques cas, donné des résultats satisfaisants. Ces essais sont poursuivis actuellement.

L'action toxique des pyréthrines sur des animaux encore plus inférieurs a été recherchée au Laboratoire de Zoologie maritime de Concarneau, grâce à l'obligeance de son directeur R. Legendre, sur des oursins, des astéries, des holothuries, des actinies, etc.; plongés dans de l'eau de mer contenant de petites quantités de pyréthrines (1/500.000). On a obtenu la mort des animaux, dans tous les cas, après un temps variable suivant les espèces, après des phénomènes d'excitation marqués au début.

Sur les hydres d'eau douce, on constata la mort dans les mêmes conditions.

Sur les protozoaires, nous n'avons pas constaté de phénomènes bien marqués. L'action n'est pourtant pas nulle.

W. H. Zeigler prétend que l'extrait de pyrèthre possède des propriétés bactéricides; A. Juillet indique qu'ils sont légèrement bactéricides. Nous n'avons pu, avec Dimitri, confirmer le fait; en tout cas, on ne peut compter sur une action antiseptique intestinale réellement curative.

J'espère avoir montré par ce rapide exposé tout le parti que peut retirer de ce produit actif et inoffensif pour l'homme et les animaux domestiques la médecine humaine et vétérinaire, tant au point de vue de la prophylaxie que de la thérapeutique proprement dite, et je souhaite que de multiples expérimentateurs complètent nos connaissances et fixent définitivement les indications thérapeutiques et la posologie des pyréthrines.

Dr J. Chevalier,
Ancien Chef de Travaux pratiques
de Pharmacodynamie et Matière médicale,
Faculté de Médecine de Paris.

©BIU Santé

Protection durable des laines contre les mites par une méthode de teinture réalisable sans colorants (1).

La protection durable des laines contre les mites présente au point de vue économique un intérêt de premier plan, dont la réalisation pratique, à l'aide d'une teinture obtenue sans colorants, fait l'objet de cette communication.

L'un de nous (2) dans un travail se rapportant à la Défense nationale, a signalé les espoirs que l'on pouvait attendre de ce procédé original de teinture des laines par formation d'organo-métalliques qui confèrent aux fibres animales une véritable immunité physico-chimique.

Il n'est pas inutile de rappeler brièvement en premier lieu que, sous le nom de « mites », on désigne vulgairement de petits papillons dorés, aux ailes plus ou moins frangées, à vol rectiligne, parmi lesquels il faut citer particulièrement : « *Tinea biseliella* » ou mite de la laine et « *Tinea pelionella* » ou mite des fourrures.

Les papillons n'absorbent aucune nourriture (3); ils sont indolents au-dessous de 14° et ne sont dangereux que par la femelle au vol lourd et douée d'un sens olfactif prononcé qui lui permet de déposer ses œufs aux endroits les plus riches en kératine.

L'éclosion de ces œufs fournit des larves ou chenilles qui sont aveugles et dont la croissance est fonction des conditions favorables du milieu. Pendant la période de voracité, qui dure soixante-dix jours, les dégâts s'exercent soit sur place (action perforante), soit par cheminement (action tonsurante). Les larves de Tinéidés ont absolument besoin de kératine pour atteindre leur complet développement et donner des femelles prolifiques.

En 1927, MM. Meunier, Chambard et Comte (4), ont montré que la protéolyse par la pancréatine (diastase hydrolysante de l'intestin des Tinéidés) n'avait pas lieu au point iso-électrique des protéines.

Nous pensons que le produit appelé « *Motten-Eulan* » (5), préconisé en Allemagne pour réaliser l'*eulanisation* des laines (produit qui fait virer le rouge de méthyle), doit une partie de son activité à sa réaction acide optima voisine de pH = 4,7; ce produit, à base d'acide naphtalène-disulfonique, de fluorure d'aluminium et de fluosilicate de sodium

1. Communication faite à l'Académie d'agriculture de France le 12 février 1929.
2. P. Bruère. La teinture sans matières colorantes. *Ann. Falsif.*, Paris, 1926, **36**, 138.
3. L. Roussin. Expériences relatives à la destruction de l'insecte des pelleteries. *Rev. Intendance mil.*, **20**, p. 373. Paris, 1907. (Essais pratiqués en 1866.)
4. Meunier, Chambard et Comte. Sur la digestion pancréatique de la laine. *C. R. Ac. Sc.*, 1927, **184**, p. 1208.
5. Dr Mecbach (Leverkusen). La résistance aux mites conférée à la laine par l'Eulan-Bayer. *Chemiker Zeitung*, 1922, **46**, n° 76, p. 573.

©BIU Santé

offre, comme le « jaune de Martius », l'inconvénient de s'éliminer à la longue par le lavage.

Plus récemment des essais ont été entrepris en Amérique (1), avec des alcaloïdes du quinquina renfermant tous le noyau quinoléique; le chlorhydrate et le sulfate de quinidine ont été particulièrement employés. Comme dans le cas précédent, l'effet protecteur s'atténue à l'usage.

Il en est de même des pyréthrines, toxiques pour les animaux à sang froid, dont l'efficacité est à retenir dans certains cas, mais qui ne paraissent pas offrir toutes les qualités indispensables pour la constitution de stocks de longue durée à cause de l'altération de leur molécule complexe, notamment par les milieux alcalins.

La solution du problème nous a paru devoir résider pratiquement dans l'application systématique aux laines de la méthode de teinture sans colorants (procédé Escaich-Worms) réalisable en utilisant des sels métalliques solubles, soumis en milieu acide optima, à l'action du nitrite de sodium.

Une série d'expériences poursuivies depuis trois ans nous a montré, comparativement à des témoins, que la fixation métallique sur laine, qui s'accomplit parallèlement au développement de la couleur, joue un rôle protecteur dont les modalités méritent d'être mises en relief.

On a observé en premier lieu que les larves déposées sur la laine en bourre, en écheveaux ou sur des tissus, sont dans l'impossibilité d'accumuler les réserves nécessaires à la vitalité, et à la fécondité des papillons femelles : en outre 30 °/₀ au minimum des larves mises en expériences sont mortes avant d'avoir atteint l'état adulte. Contrairement à ce que l'on observe dans les cas habituels, les larves ne cherchent pas à se dissimuler dans une gaine protectrice de fils coupés ou tonsurés.

Nous avons remarqué en second lieu que la capacité de fixation du métal par le gel protéique de la laine paraît jouer un rôle plus important que la spécificité cationique; les laines au fer, au cuivre, au nickel et au cobalt (qui fournissent déjà une importante gamme de teintes) se sont montrées particulièrement résistantes (2).

Enfin l'immunité physico-chimique ainsi réalisée est durable quel que soit le traitement ultérieur subi par la laine (lavage, chlorage, sulfitage, etc.).

Signalons, en outre, que l'application de ce procédé aux fourrures d'imitation évite certaines dermites eczématiformes dues aux teintures et à l'emploi de certains insecticides et permettrait ainsi de lutter contre l'anilisme professionnel.

1. Travaux du Mellon Institute de Pittsburg cités par E. Lemaire. L'emploi des sous-produits de la fabrication des sels de quinine comme insectifuges. Revue *Le Génie civil*, 6, rue Chaussée-d'Antin, Paris, 1928, **92**, p. 483.

2. Sous réserve d'une sélection des cations métalliques et de l'emploi de formules équilibrées donnant des organo-métalliques stabilisés.

©BIU Santé

Nous nous proposons également de poursuivre ces recherches sur le terrain de l'antiseptisation des vêtements, comme moyen prophylactique de l'infection des plaies de guerre.

En résumé, nous estimons qu'il y a là, pour l'avenir, en ce qui concerne la laine, une possibilité de défense sur le terrain économique et hygiénique contre les larves des *Tinéidés* et plus particulièrement de *Tinea biseliella* (mite du drap) et de *Tinea pelionella* (mite de la fourrure) dont les descendances, dans tous les cas, sont frappées de stérilité.

P. Bruère,
Pharmacien colonel de l'armée,
Docteur ès sciences.

G. Worms,
Ingénieur-chimiste,
Licencié ès sciences.

Sur certaines causes de l'insalubrité du Mayumbe (A. E. F.).

L'atmosphère, dans la forêt du Mayumbe, est plus difficilement respirable que dans nos pays et il semble bien qu'elle soit plus riche en gaz carbonique et par conséquent pauvre en oxygène.

En effet, les arbres étant très hauts et serrés les uns contre les autres, l'assimilation chlorophyllienne se fait très mal, ou pas du tout, à leur base tandis qu'au sommet elle est intense. Cette fonction — qui consiste à décomposer l'anhydride carbonique de l'air, à fixer le carbone et à rejeter l'oxygène — ne se fait qu'à la faveur des rayons solaires et uniquement dans les parties qui contiennent de la chlorophylle, certaines radiations lumineuses fournissant l'énergie nécessaire à ces transformations.

Or, au pied des grands arbres de la forêt du Mayumbe, où ceux-ci atteignent fréquemment 60 mètres, les plantes à chlorophylle formant la brousse caractéristique ne reçoivent que peu de rayons lumineux, c'est-à-dire seulement ceux qui réussissent à filtrer au travers des feuilles enchevêtrées des arbres géants.

La respiration des plantes, qui s'établit dans toutes les parties de celles-ci, est très active et se poursuit sans arrêt nuit et jour. Cela a pour effet de priver l'atmosphère d'une certaine quantité d'oxygène peu à peu remplacée par du gaz carbonique, d'autant plus que tous les végétaux — chlorophylliens ou non — respirent.

L'humidité ou plus exactement l'état hygrométrique de l'air exerce aussi une influence sur les fonctions des plantes et provoque l'apparition de la sudation, phénomène différent, comme chacun sait, de la transpiration chez les végétaux : le premier consistant dans un rejet

©BIU Santé

d'eau et le second de vapeur d'eau. L'humidité semble donc entretenue ainsi dans la forêt par la sudation des plantes et, les rayons solaires ne pénétrant qu'imparfaitement en profondeur, l'asséchement est rendu impossible, surtout pendant la saison des pluies.

Il faut tenir compte aussi des gaz irrespirables et dangereux qui se dégagent des débris végétaux en décomposition ainsi que des eaux stagnantes qui croupissent plus rapidement en raison de la température élevée et du brassage insuffisant de l'atmosphère.

A l'appui de toutes ces hypothèses, on peut signaler les modifications des caractères morphologiques des plantes : phototropisme nettement positif (croissance indéfinie, etc.), remarquable en particulier pour les arbres capables de se développer à l'infini, tandis que, pour les plantes perdues dans ce fouillis de végétation et privées d'une partie des rayons solaires, certains caractères se trouvent modifiés par les conditions d'existence ; les feuilles se décolorent peu à peu par disparition progressive de la chlorophylle devenue inutile.

Toutes ces raisons semblent pouvoir expliquer, mais en partie seulement, les difficultés, insurmontables souvent, au milieu desquelles notre organisme se débat pour conserver la parfaite harmonie des fonctions vitales, d'ailleurs si facilement obtenue dans nos régions tempérées et assainies.

MAURICE BOUILLAT.

Sur la fluorescence des alcaloïdes.

(Suite et fin [1].)

VI. — ALCALOÏDES DU GROUPE DE LA PURINE.

Parmi les alcaloïdes de ce groupe, j'ai étudié :
La théophylline ou 1-3 diméthylxanthine ;
La théobromine ou 3-7 diméthylxanthine ;
La caféine ou 1-3-7 triméthylxanthine.

En lumière d'arc à mercure filtrée (3.650 U. A.), les trois alcaloïdes ont sensiblement la même fluorescence visible, et il ne semble pas possible d'utiliser ce procédé simple pour les identifier.

Les deux isomères, théophylline et théobromine, présentent, pour les diverses excitations employées, des spectres de fluorescence assez semblables. Par contre, la caféine, irradiée par les raies les plus

1. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, 1930, **37**, p. 28, 89.

©BIU Santé

courtes de l'arc à mercure, donne des spectres bien différents de ceux de la théobromine.

Voici les résultats des mesures sur ces trois corps :

Théophylline :

I. Excitation : 3.650 U. A.

Spectre étendu de 4.950 à 3.900 avec un maximum bien marqué vers 4.300.

II. Excitation : 3.130 U. A.

Début du spectre	4.800
Maximum intense	4.400
Fin du spectre	3.345

III. Excitation : 2.536 U. A. Fluorescence faible.

Début du spectre vers	4.430
Très faible maximum vers	3 220
Fin du spectre vers	3.080

IV. Excitation : 2.400 U. A.

Fluorescence très faible. Plaque pas impressionnée.

Théobromine :

I. Excitation : 3.650 U. A.

Spectre bien défini, s'étendant de 5.000 U. A. environ à 3.900 U. A., avec maximum intense vers 4.320 U. A.

II. Excitation : 3.130 U. A.

Début du spectre	4.800
Maximum intense	4.400
Minimum	3.660
Inflexion	3.550
Fin du spectre	3.340

III. Excitation : 2.967 U. A.

Début du spectre	4.800
Maximum de la première bande	4.285
Maximum de la deuxième bande	3.115
Fin du spectre	3.000

IV. Excitation : 2.536 U. A.

Début du spectre	4.490
Maximum	4.300
Minimum	3.920
Maximum intense	3.200
Fin du spectre	3.015

Les courbes sont groupées sur la figure 15.

©BIU Santé

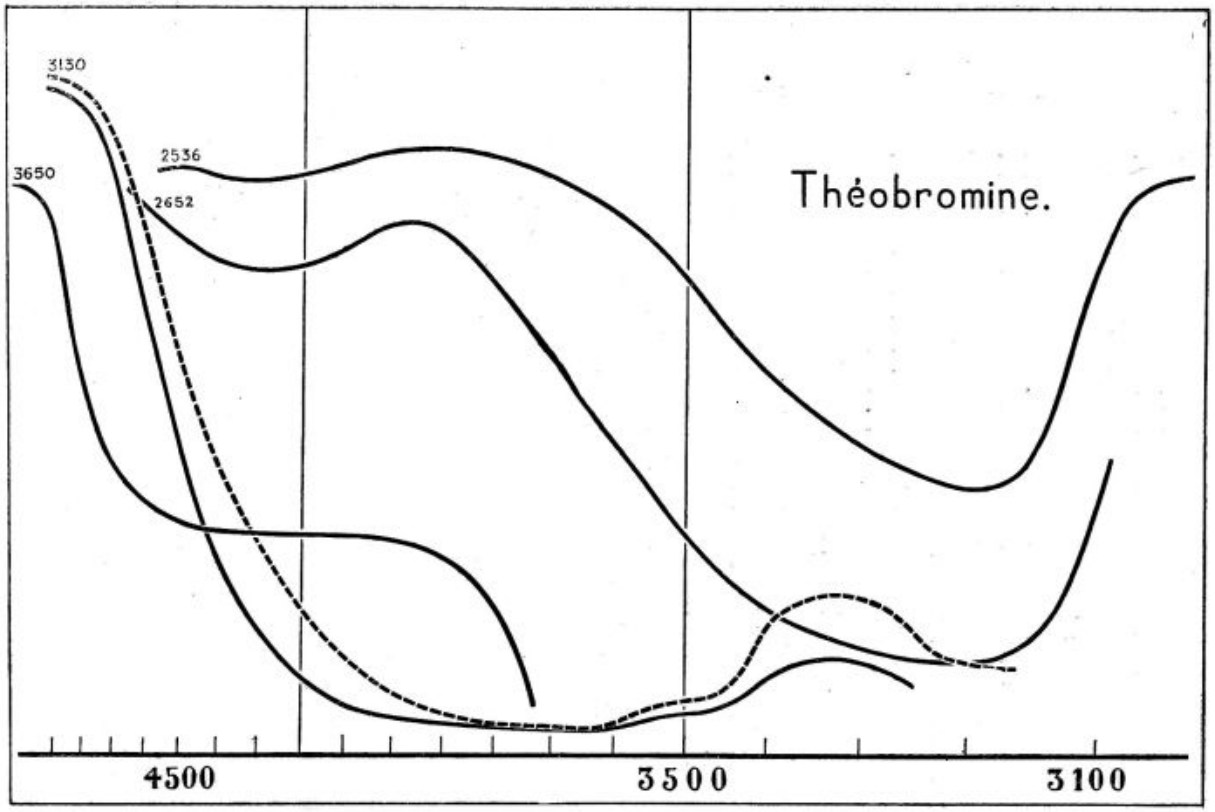


Fig. 15.

©BIU Santé

Caféine :

I. Excitation : 3.650 U. A.

Début du spectre vers	4.050
Maximum intense vers	4.300
Fin du spectre à	3.850

II. Excitation : 3.130 U. A.

Début du spectre	4.400
Maximum	3.750
Fin du spectre à la raie d'excitation.	

III. Excitation : 2.967 U. A.

Début du spectre vers	4.500
Maximum très large autour de	3.500

IV. Excitation : 2.536 U. A.

Début du spectre	4.350
Maximum	3.600
Fin du spectre.	3.000

V. Excitation : 2.400 U. A.

Début du spectre	3.775
Maximum	3.445
Fin du spectre	3.190

Les courbes de la caféine sont groupées sur la figure 16.

L'excitation par l'une des raies du mercure 2.967, 2.652, 2.536 U. A., de longueurs d'onde plus courtes que celles des raies d'absorption de la théobromine et de la caféine, met en évidence une différence très nette entre les spectres de fluorescence de ces alcaloïdes.

Les spectres de la théobromine sont plus étalés du côté des grandes longueurs d'onde que ceux de la caféine (200 U. A. en moyenne), et se terminent sensiblement dans les mêmes régions du côté de l'extrême ultra-violet.

Les positions des maxima d'intensité sont bien différenciées; ceux des spectres de la théobromine sont à 300 à 400 U. A. plus loin du côté des courtes longueurs d'onde que ceux de la caféine.

Les intensités de la fluorescence sont peu différentes : la caféine est un peu plus fluorescente que la théobromine.

La caféine est une méthylthéobromine; l'influence du groupe — CH^3 sur la fluorescence apparaît ici conforme à l'effet qui a été observé sur des corps plus simples; le maximum d'intensité de la fluorescence est déplacé du côté du rouge et renforcé (propriétés auxoflores et bathoflores du groupe méthyle).

©BIU Santé

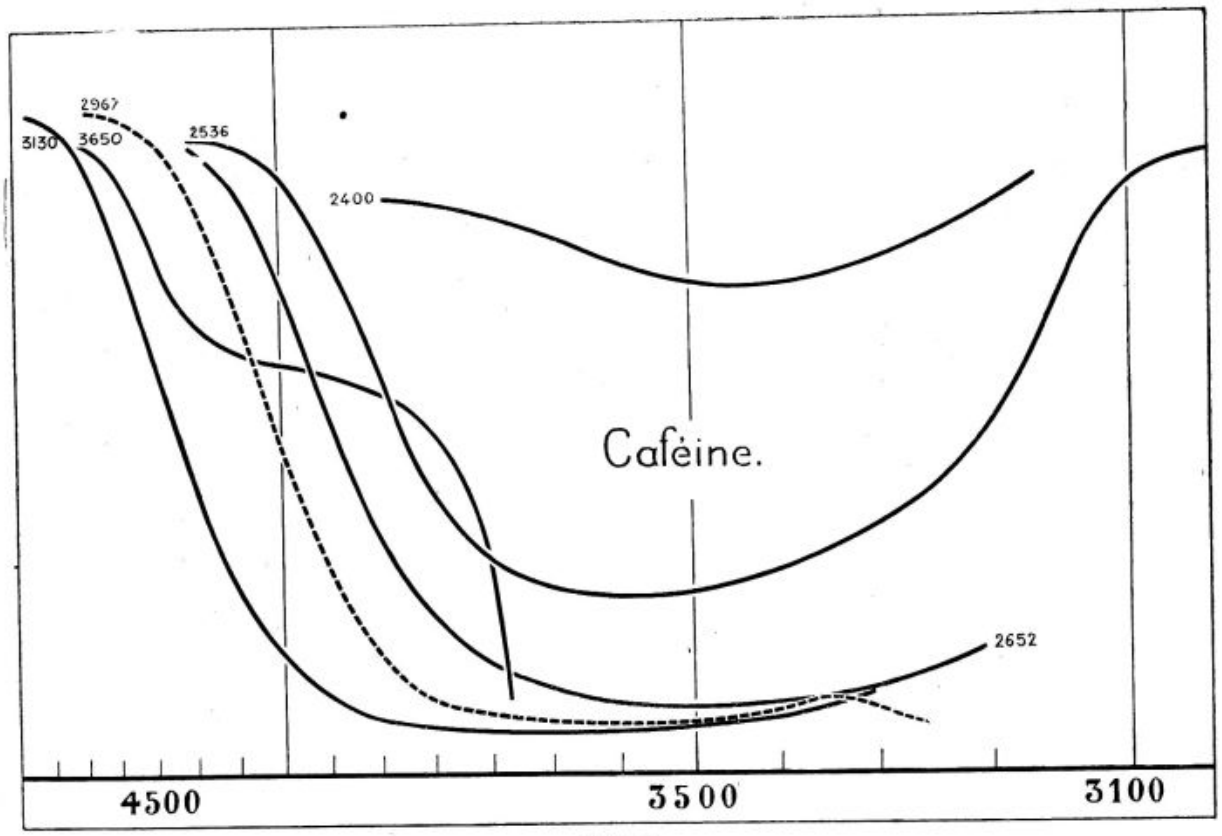


Fig. 16.

©BIU Santé

VII. — Alcaloïdes des Loganiacées.

L'étude de la fluorescence de ces alcaloïdes ne peut être d'aucune utilité pour leur différenciation ; l'excitation par l'une quelconque des raies du mercure que j'ai utilisées n'a provoqué sur les poudres ou les cristaux aucune fluorescence nette, visible ou ultra-violette. Tout au plus, la radiation 3.650 U. A. donne-t-elle avec la strychnine et la brucine, comme avec la plupart des alcaloïdes, une très faible lueur violacée, commençant aux environs de 4.850 U. A. et s'étendant jusque vers 3.650 U. A.

La raie 3.130 provoque sur la brucine une lueur plus faible encore, mais ne donne rien avec la strychnine. Les autres raies ne donnent rien.

VIII. — L'Ésérine.

L'ésérine est, parmi les alcaloïdes que j'ai étudiés, un de ceux qui présentent la fluorescence visible la plus intense pour toutes les radiations excitatrices employées. Son salicylate offre, dans les mêmes conditions d'excitation, une fluorescence violette encore plus intense. La fluorescence violette que l'on observe sur les produits cristallisés est encore très apparente avec leurs solutions.

Les constitutions chimiques de l'ésérine et de ses dérivés ont été étudiées par MM. Polonovski, et c'est sur de très beaux cristaux, aimablement fournis par l'un de ces auteurs, que j'ai étudié la fluorescence.

Les caractéristiques des divers spectrogrammes de fluorescence que j'ai obtenus pour l'ésérine sont les suivantes (courbes figure 17).

I. Excitation : 3.650 U. A.

Début du spectre vers 4.900 et décroissance uniforme de l'intensité jusqu'à 3.650 U. A.

II. Excitation : 3.130 U. A.

Début du spectre	4.925
Maximum	3.770
Fin du spectre	3.295

III. Excitation : 2.967 U. A.

Début vers 4.850
Largeur maximum entre 3.450 et 3.950, vers 3.700.
Fin du spectre vers 3.290.

IV. Excitation : 2.652 U. A.

Début vers 4.750.
Maximum à 3.650, s'étendant de 3.950 à 3.420.
Fin du spectre vers 3.290.

©BIU Santé

V. Excitation : 2.536 U. A.

Début du spectre : 4.700.
Maximum vers 3.630, entre 3.800 et 3.500.
Fin du spectre vers 3.300.

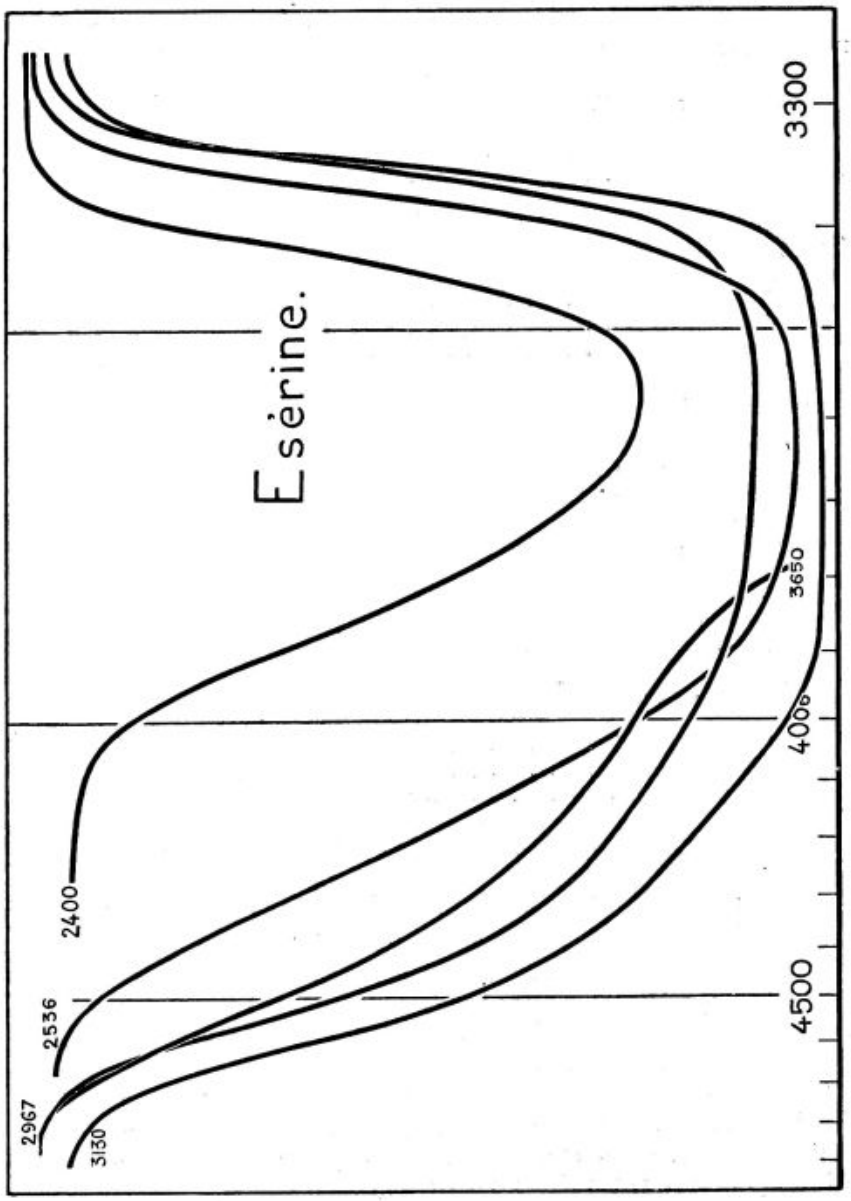


FIG. 17.

©BIU Santé

VI. Excitation : 2.400 U. A.

Début du spectre	4.140
Maximum très net à	3.580
Fin du spectre vers	3.340

Pour le salicylate d'ésérine, les spectres de fluorescence sont caractérisés ainsi :

I. Excitation : 3.130 U. A.

Début du spectre	5.010
Maximum large	4.700 à 3.750
Fin du spectre	3.400

II. Excitation : 2.967 U. A.

Début du spectre	5.000
Maximum large	4.700 à 3.750
Fin du spectre	3.420

III. Excitation : 2.652 U. A.

Début du spectre : 4.900.
Maximum vers 4.200, étalé de 4.650 à 3.750.
Fin du spectre : 3.470.

IV. Excitation : 2.536 U. A.

Début du spectre : 4.920.
Maximum vers 4.150, étalé de 4.550 à 3.850.
Fin du spectre vers 3.460.

V. Excitation : 2.400 U. A.

Début du spectre	4.700
Maximum net	4.120
Fin du spectre	3.650

Ces résultats numériques sont traduits par les courbes de la figure 18.

Le maximum d'intensité de la fluorescence de l'ésérine se déplace nettement du côté des courtes longueurs d'onde, quand la longueur d'onde de la radiation excitatrice diminue, et en même temps le spectre devient moins étalé. On observe le même phénomène sur les spectres de fluorescence du salicylate d'ésérine, l'ordre de grandeur du déplacement étant sensiblement le même.

Les spectres de fluorescence du salicylate d'ésérine sont plus étalés du côté des grandes longueurs d'onde que ceux de l'ésérine-base pure : le déplacement moyen est d'environ 535 U. A. et se maintient constant à 15 U. A. près pour les diverses excitations.

©BIU Santé

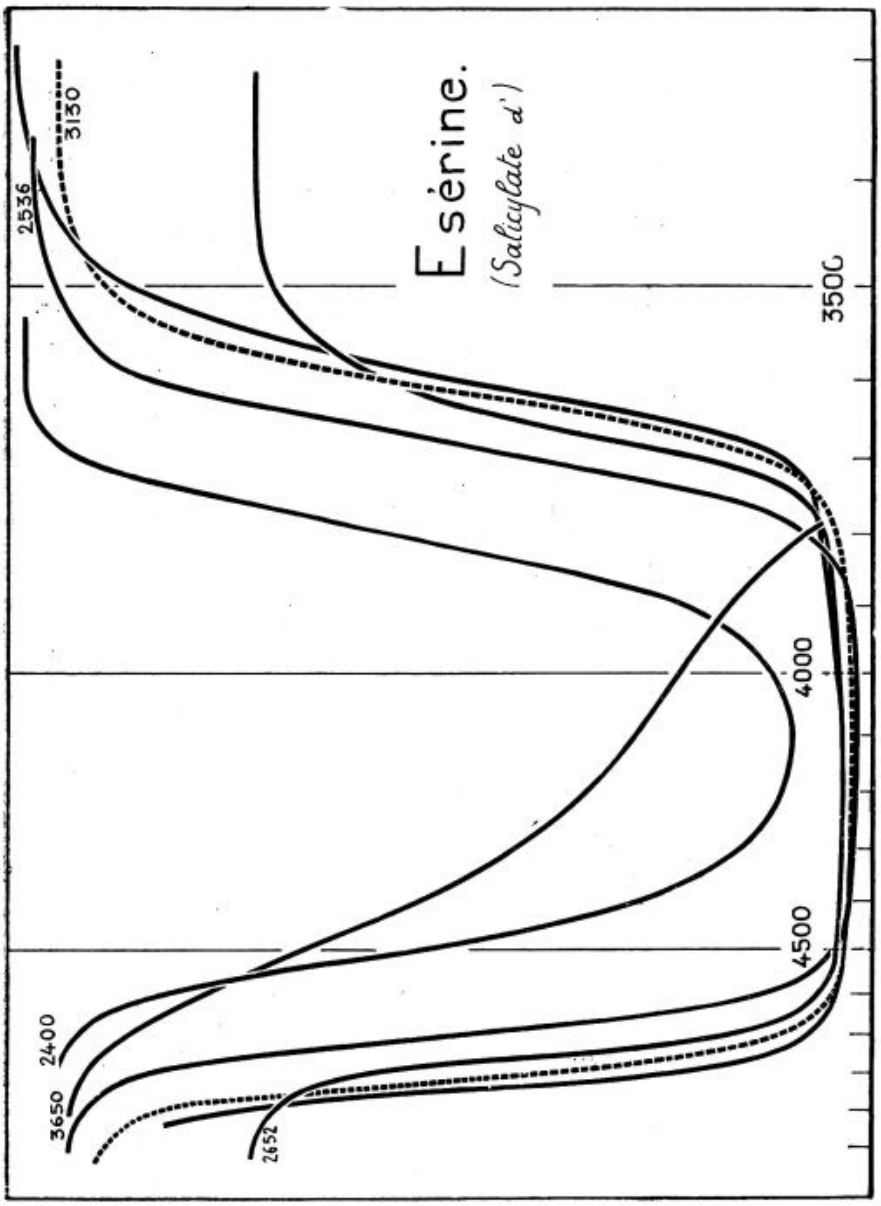


FIG. 18.

©BIU Santé

IV. — RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

La fluorescence des alcaloïdes a fait jusqu'ici l'objet de recherches peu précises, sans détermination de la répartition des spectres dans l'échelle des longueurs d'onde. Quelques courbes seulement, construites d'après des données visuelles, ont été publiées par FABRE et ses collaborateurs.

Pour compléter la documentation relative aux propriétés optiques des alcaloïdes, j'ai appliqué à l'étude de leur fluorescence les méthodes d'enregistrement microphotométrique donnant des courbes que l'on peut, dans des conditions définies, considérer comme spécifiques des corps étudiés.

J'ai choisi des alcaloïdes dont la constitution chimique est bien établie, qui peuvent être obtenus bien purs et qui ont, autant que possible, d'autres propriétés optiques sûrement déterminées (absorption, pouvoir rotatoire), qui permettent de contrôler facilement la pureté.

Au lieu d'observer la fluorescence comme on l'a fait jusqu'ici, en la provoquant uniquement par la radiation 3.650 U. A. du mercure, j'ai utilisé les raies de plus courtes longueurs d'onde de ce métal, qui sont d'autant plus favorables pour l'étude de la fluorescence des alcaloïdes qu'elles sont, en général, inférieures à la longueur d'onde de leurs principales bandes d'absorption.

Il ne m'a pas semblé indispensable d'entreprendre des mesures quantitatives sur les intensités des lumières de fluorescence étudiées qualitativement. Les problèmes de la photométrie photographique, déjà délicats dans le cas de lumières ordinaires, deviennent ici extrêmement complexes, à cause des faibles quantités de lumière mises en jeu et des temps de pose prolongés.

La caractérisation des alcaloïdes par les limites d'étalement et la position du maximum d'intensité de leurs spectres de fluorescence peut donner, dans la plupart des cas, des indications très suffisantes. Il serait peut-être prématuré de songer à utiliser la méthode photographique pour des dosages : ceci ne pourra devenir pratiquement possible qu'après une étude complète des lois du noircissement des plaques photographiques dans les conditions spéciales où on doit les employer.

De l'ensemble des résultats que j'ai obtenus, on peut tirer une classification des alcaloïdes suivant la nature de leur fluorescence.

I. Spectres de fluorescence étalés uniquement dans la région visible (4.000 U. A. et au-dessus) :

Hydrastinine.

©BIU Santé

II. Spectres de fluorescence étalés uniquement dans la partie ultra-violette (3.500 U. A. et au-dessous) :

Atropine,
Hyoscyamine,
Hyoscine.

III. Spectres de fluorescence étalés en partie dans le spectre visible et en partie dans la région ultra-violette.

Alcaloïdes classés de la façon suivante en tenant compte des étalements moyens des spectres de fluorescence et des intensités maxima de la lumière émise.

Ésérine,
Novocaïne,
Caféine,
Théobromine,
Hydrastine,
Codéine,
Quinine,
Quinidine,
Cinchonine,
Cinchonidine.

IV. Alcaloïdes peu ou pas fluorescents, même dans la région ultra-violette du spectre :

Morphine,
Cocaïne,
Brucine,
Strychnine.

En groupant les alcaloïdes par constitutions chimiques semblables, et en comparant leurs spectres de fluorescence à leurs spectres d'absorption, on fait apparaître des relations intéressantes.

Les alcaloïdes isomères ont des fluorescences identiques ou très semblables :

Atropine et hyoscyamine,
Quinine et quinidine,
Cinchonine et cinchonidine,
Théobromine et théophylline.

La substitution d'un groupe méthyle — CH^3 ou d'un groupe méthoxyle — $O.CH^3$ à un atome d'hydrogène du noyau renforce l'intensité de la fluorescence et déplace le maximum du côté des grandes longueurs d'onde :

Caféine et théobromine (— CH^3).
Quinine et cinchonine (— $O.CH^3$).

L'éthérification d'une fonction phénol du noyau renforce l'intensité de la fluorescence, mais déplace le spectre du côté des courtes longueurs d'onde :

Codéine et morphine.

Les sels d'alcaloïdes ont des fluorescences un peu plus intenses que

©BIU Santé

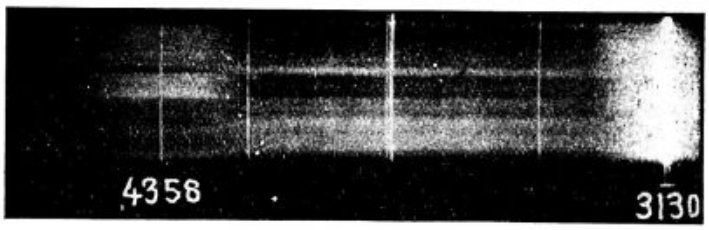


Fig. 19. — Mélange caféine-théobromine excité par la raie 3130.

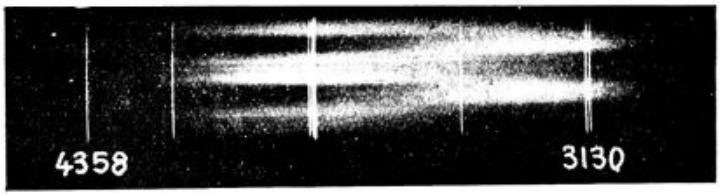


Fig. 20. — Mélange caféine-théobromine excité par la raie 2652.

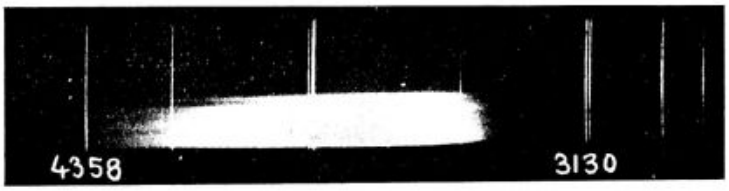


Fig. 21. — Mélange cocaïne, talc, novocaïne excité par la raie 2652.

©BIU Santé

EXCITATION : 3130 A.

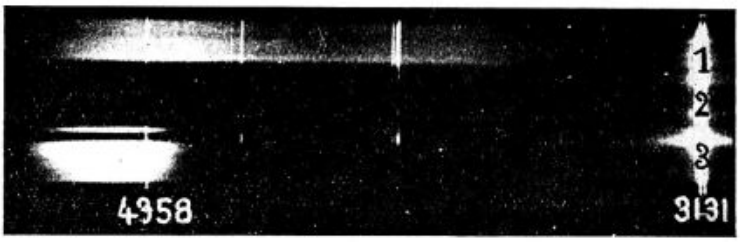


FIG. 22.

Spectre 1, Hydrastine; — Spectre 2, Berbérine; — Spectre 3, Hydrastinine, HCl.

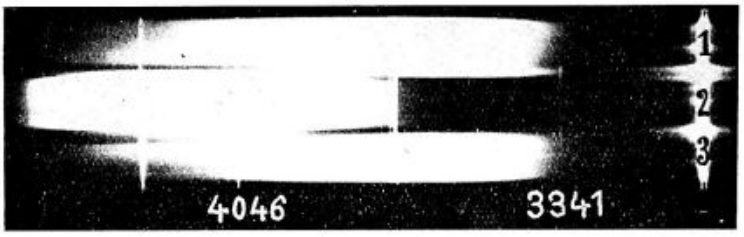


FIG. 23.

Spectre 1, Ésérine; — Spectre 2, Salicylate d'ésérine; — Spectre 3, Ésérine.

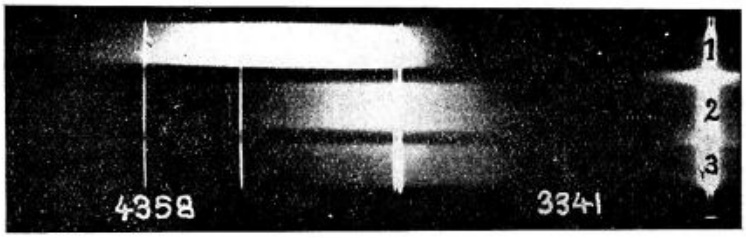


FIG. 24.

Spectre 1, Quinine; — Spectre 2, Cinchonine; — Spectre 3, Cinchonidine.

©BIU Santé

EXCITATION : 2652 U.A.



FIG. 25.

Spectre 1, Salicylate d'ésérine; — Spectre 2, Atropine (cristal); — Spectre 3, Atropine (poudre).

EXCITATION : 2536 U.A.

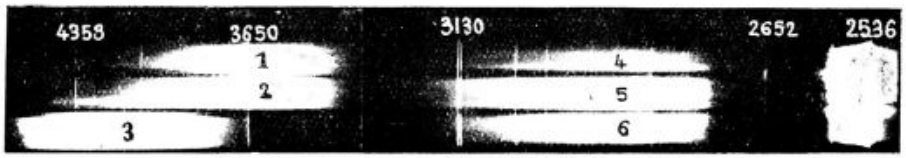


FIG. 26.

Spectre 1, Cinchonine; — Spectre 2, Cinchonine et quinine; — Spectre 3, Salicylate d'ésérine. Spectre 4, Atropine (cristal); — Spectre 5, Hyoscyamine (poudre); — Spectre 6, Atropine (poudre).

les bases correspondantes, et leurs spectres sont plus étalés du côté des grandes longueurs d'onde; les maxima d'intensité propres aux alcaloïdes sont légèrement déplacés dans le même sens : c'est ce qui fait paraître la fluorescence plus intense, la proportion de radiations visibles augmentant dans le spectre :

Sulfate et chlorhydrate de quinine.
Salicylate d'ésérine.

Les alcaloïdes dont les bandes d'absorption se trouvent dans la zone ultra-violette extrême ne deviennent fortement fluorescents que pour les radiations excitatrices de très courtes longueurs d'onde : le spectre de fluorescence est, dans ce cas, tout entier dans l'ultra-violet :

Atropine et hyoscyamine.

Les alcaloïdes pris à l'état cristallin donnent les mêmes spectres de fluorescence que lorsqu'ils sont pulvérisés ou porphyrisés. L'intensité de la lumière émise est cependant un peu plus faible dans le premier cas.

Enfin, dans un mélange de poudres cristallines, la spectrographie de

©BIU Santé

fluorescence permet de déceler les constituants, sans détruire l'échantillon soumis à l'essai, et en donnant un document inaltérable.

Les déterminations photographiques des spectres de fluorescence des alcaloïdes ou autres produits pharmaceutiques peuvent être réalisées très simplement avec un dispositif comprenant un arc à mercure en quartz, deux lentilles, un prisme de quartz et un spectrographe pour l'ultra-violet. Pour beaucoup d'essais, un spectographe en verre uviol suffirait d'ailleurs largement, car les spectres de fluorescence, qui s'étalent tout entiers au-dessous de 3.000 U. A., sont peu nombreux.

Un montage que j'ai réalisé pour montrer les applications pratiques possibles de la spectrographie de fluorescence est le suivant : au moyen des lentilles de quartz et du prisme, on forme le spectre du mercure que l'on projette sur un support non fluorescent incliné à 45° sur la verticale et portant le mélange à étudier. La fente du spectrographe est placée devant ce support. La lumière excitatrice, composée d'une raie ou d'un groupe de raies du spectre du mercure, tombe de haut en bas sur le mélange. En employant un arc à mercure à très grand éclat et des plaques d'extrême sensibilité, les temps de pose sont assez courts (une à deux heures).

Les figures 19, 20 et 21 sont des reproductions, sans retouches, des clichés ainsi obtenus. Les figures 19 et 20 montrent les spectres d'un mélange de théobromine et de caféine excité par les radiations 3130 et 2652 ; on voit que les spectres des deux constituants sont nettement séparés ; la figure 21 est la reproduction du spectre donné par un mélange non homogène de cocaïne, talc et novocaïne excité par la raie 2650. Le dernier produit donne le spectre intense et le talc le spectre très léger que l'on voit de l'autre côté de la partie noire correspondant à la cocaïne.

A. Andant.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. C. G. Schmidt. Ueber Fluoreszenz des Chinins. *Phys. Zsch.*, 1900, **1**, p. 464.
2. O. Marschall. *Ueber Rotations-und Fluoreszenzerscheinungen bei Chinaalkaloiden.* Diss. Iéna, 1910.
3. P. Rabe und C. Marschall. Qualitative Prüfung der Fluoreszenzerscheinungen bei Chinaalkaloiden. *Ann. Chem.*, 1911, p. 360.
4. O. Wolf. Die U. V. Filterlampe als wichtiges Hilfsmittel zur Bestimmung der Reinheit chemischer Produkte. *Chemiker Ztg*, 1912, **36**, p. 197 et 1039.
5. E. Bayle et R. Fabre. Recherches sur la fluorescence de quelques composés organiques. *C. R.*, 1924, **178**, p. 632.
6. R. Heller. Die Fluoreszenz der Alkaloiden und ihre Bedeutung bei toxikologischen Untersuchungen. *Zeits. f. phy. chem. Biologie*, 1916.

©BIU Santé

7. R. Golonsko. *Die Beudeutung der Fluoreszenzerscheinungen fur Spuren Untersuchungen in der gerichtlichen Medizin.* In. Diss. Zurich, 1916.
8. H. George et E. Bayle. Définition spectrophotométrique des couleurs de fluorescence. *C. R.*, 1925, **178**, p. 1895.
9. E. Bayle et R. Fabre. Étude de la fluorescence des alcaloïdes du groupe de l'isoquinoléine et de la tétrahydroisoquinoléine, papavérine, narcotine, hydrastine et leurs produits de dédoublement. *C. R.*, 1924, **178**, p. 2181.
10. E. Bayle et R. Fabre. Étude de la fluorescence considérée comme critérium de pureté des composés organiques. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1925, **1**, p. 248.
11. H. Fischer. *Die Physikalische Chemie in der gerichtlichen Medizin und in der Toxikologie mit spezieller Bericksichtigung der Spektrographie und der Fluoreszenzmethoden.* Zurich, 1925.
12. P. W. Danckwortt und E. Pfau. Die Analysen-Quarzlampe im Dienste der Arzneimitteluntersuchung. *Arch. der Pharm.*, 1927, p. 68.
13. A. Andant. Application de la spectrographie de fluorescence à l'examen des composés organiques. *C. R.*, 1927, **184**, p. 1068.
14. A. Andant. Emploi de la spectrographie de fluorescence pour l'identification des alcaloïdes en poudre. *C. R.*, 1928, **185**, p. 713.
15. A. Andant. *Identification des produits pharmaceutiques par leurs spectres d'absorption et de fluorescence. Thèse de doctorat d'Université* (pharmacie), Paris, 1929.
16. A. Andant. Quelques relations entre la constitution chimique, l'absorption et la fluorescence des alcaloïdes. *C. R.*, 1929, **189**, p. 98.
17. Athanasiu. Un séparateur de radiations. *Revue d'Optique*, 1925, **4**, p. 65.
18. A. Cotton. Un arc à mercure en quartz pour la polarimétrie. *Bull. Soc. Fr. Phys.*, 4 février 1927.
19. P. Lambert et D. Chalonge. Microphotomètre enregistreur à cellule photoélectrique. *Revue d'Optique*, 1926, **5**, p. 404.

REVUE DE CHIMIOTHÉRAPIE

Homologues et isomères de la novocaïne, de la stovaïne et dérivés anesthésiques. Études des propriétés physiques et physiologiques.

I. — PARTIE THÉORIQUE.

La découverte de la constitution de la cocaïne, grâce aux travaux classiques de Liebermann, Ladenburg, Merling, et surtout à ceux de Willstatter, a ouvert la voie aux anesthésiques locaux synthétiques qui ont pris depuis une très grande importance.

On a ainsi trouvé que l'action anesthésique de la cocaïne est due à l'éthérification de la fonction alcoolique par l'acide benzoïque. A la suite d'études approfondies, on a mis en évidence que presque tous les

©BIU Santé

éthers-sels des acides aromatiques avec les amino-alcools ont une action anesthésique plus ou moins grande (1). C'est pourquoi on a préparé, à l'aide d'acides aromatiques, un nombre considérable d'éthers-sels d'amino-alcools dont beaucoup ont montré des propriétés anesthésiques précieuses.

Mais bien qu'on ait déjà accumulé beaucoup d'observations sur les anesthésiques locaux, le sujet est loin d'être épuisé.

Dans le présent travail nous avons essayé d'étudier l'influence des différentes positions que peut occuper un groupement aminé dans le noyau benzénique des éthers-sels des acides ortho-, méta- et para-amino-benzoïques des amino-alcools.

Nos recherches ont porté principalement sur les dérivés de ceux des anesthésiques locaux du type de la novocaïne, de la stovaïne et de leurs homologues, dont la préparation n'est pas encore décrite dans la bibliographie. Parmi ces homologues nous en avons trouvé certains qui ont même une action anesthésique supérieure à celle des corps de la même série utilisés couramment. Un de nos buts était d'ailleurs de trouver un homologue de la stovaïne possédant les propriétés remarquables de cet anesthésique, mais dont les sels, grâce à la grande basicité de la base, n'auraient plus la faible action irritante de la stovaïne.

Un premier travail, qui portait sur l'influence des groupements aminés substitués dans le noyau, a été publié par Julius von Braun et G. Kirschbaum (2). Ces auteurs ont fixé sur l'azote de la novocaïne un noyau benzénique ; il en est résulté un abaissement tel de la basicité de ces corps que les sels étaient franchement acides. C'est pourquoi von Braun a fixé sur le noyau, dans différentes positions, des groupements aminés, et il a obtenu cette fois des corps suffisamment basiques et qui sont même plus anesthésiques que la novocaïne.

Une autre publication, se rapprochant davantage de notre travail, est due à Harvey C. Brill (3) qui a préparé les éthers-sels des alcools éthylique, propylique, butylique et allylique avec un acide benzoïque dans lequel il y a un ou deux groupements aminés en positions différentes. Il se trouve que, dans son cas, les combinaisons avec un groupement aminé en position para et les combinaisons diaminées en positions 3, 5, sont les plus actives. Les combinaisons ortho- et méta-substituées le sont beaucoup moins, et le corps diaminé en position 2, 4 n'a seulement qu'une très faible action.

Mais la preuve qu'on ne peut pas généraliser ces résultats a déjà été montrée par M. Tiffeneau et E. Fourneau (4) qui, dans leurs études sur les propriétés anesthésiques des alcoyl-oxybenzhydrylamines ont trouvé

1. E. Fourneau. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1910, 7e s., **2**, p. 57.
2. Julius von Braun et G. Kirschbaum. *Ber.*, 1918, **51**, p. 1654.
3. Harvey C. Brill. Esters of aminobenzoic acids. *Amer. Ch. Soc.*, **43**, p. 1320.
4. M. Tiffeneau et E. Fourneau. *Ber. ges. physiol.*, **83**, p, 472.

©BIU Santé

que la position méta est la plus favorable, puis, par ordre décroissant, la para et l'ortho. Les combinaisons les plus actives et les moins irritantes sont les di-méta-aminées.

Tout cela montre qu'il est nécessaire d'effectuer encore beaucoup d'essais avant de pouvoir établir, d'une façon nette et précise, une relation entre la constitution chimique et l'action physiologique.

Les amino-alcools ont été obtenus en faisant agir des amines secondaires sur les oxydes d'éthylène (1) résultant de l'action d'alcali sur les chlorhydrines correspondantes. Nous avons ensuite éthérifié ces amino-alcools par les chlorures des acides ortho-, méta- et para-nitrobenzoïques. Puis nous avons réduit le groupement nitro des éthers-sels par le protochlorure d'étain en solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Tous ces corps ont été caractérisés par les chlorhydrates et les picrates.

Une partie de notre travail a consisté à déterminer les constantes physiques dans l'espoir de trouver peut-être une relation avec l'action pharmacologique. En fait l'action anesthésique diminue quand la solubilité augmente. Nous avons déterminé les concentrations en ions hydrogène et la solubilité relative des bases. Nous avons pu établir une méthode qui permet de trouver facilement cette dernière constante en la calculant d'après le nombre de centimètres cubes d'une solution de soude décinormale nécessaires pour provoquer un trouble persistant dans la solution aqueuse du chlorhydrate.

Les pH ont été mesurés d'après la méthode usuelle. Nous donnons les résultats, sous forme de tableau, un peu plus loin.

2. — PRÉPARATION DES ANESTHÉSIQUES

A. — Méthode générale.

I. — Condensation des amino-alcools avec les chlorures d'ortho-méta- ou para-nitro-benzoyle en présence ou non de benzène sec.

a) { Amino-alcool . . . . . $\frac{PM}{10}$
{ C^6H^6 sec . . . . . 25 cm³

b) { Chlorure de nitrobenzoyle . . . . . $\frac{PM}{10}$
{ C^6H^6 sec . . . . . 25 cm³

On verse (*b*) dans (*a*), par petites portions et en agitant violemment. En général la température s'élève d'elle-même; dans le cas contraire, on laisse pendant une heure au bain-marie avec réfrigérant à reflux. Abandonner ensuite à lent refroidissement. Le chlorhydrate de l'amino-alcool nitrobenzoylé cristallise plus ou moins rapidement. Filtrer; laver

1. Friedlander. 1908-1910, p. 975.

©BIU Santé

avec un peu de benzène sec et sécher. Il cristallise en général très bien dans l'alcool absolu.

II. — Réduction du chlorhydrate de l'amino-alcool nitrobenzoylé.

a)	Dérivé nitré	$\frac{PM}{10}$
	Eau	400 cm³
b)	$SnCl^2$	90 gr.
	Eau	160 cm³
	HCl conc.	96 cm³

Verser (*b*) dans (*a*), par petites portions, en agitant violemment. L'échauffement est faible. Abandonner de douze heures à plusieurs jours jusqu'à redissolution du précipité (complète dans la majorité des cas). Filtrer, neutraliser par la soude en léger excès en présence d'éther, le tout en refroidissant énergiquement. Le précipité formé se redissout complètement. Extraire 2 à 3 fois à l'éther. De la solution éthérée, séchée, chasser l'éther au bain-marie. On obtient la base qui, le plus souvent, n'est pas cristallisée.

III. — Chlorhydrate de l'amino-alcool amino-benzoylé.

Reprendre la base par 4 ou 5 fois son volume d'eau et la dissoudre par HCl dilué en restant légèrement alcalin au tournesol. Laver la solution aqueuse du chlorhydrate une ou deux fois à l'éther, puis évaporer à sec dans le vide, au bain-marie. Le résidu est repris par l'alcool absolu à l'ébullition. Si le chlorhydrate ne recristallise pas de l'alcool, on chasse celui-ci dans le vide et on essaye l'acétone ou l'éther acétique, etc.

B. — Préparations.

1. — *Préparations de la première série.*

Produit n° 515 (1).

(*o*-aminobenzoyldiéthylamino-éthanol ou ortho-novocaïne).

(2) $NH^2 - C^6H^4.CO^2.CH^2 - CH^2 - N(C^2H^5)^2,HCl$.

a) *Condensation de l'amino-alcool avec le chlorure d'orthonitrobenzoyle.* — 7 gr. 7 de diéthylamino-éthanol sont dissous dans 25 cm³ de benzène sec. On y ajoute, par petites portions et en agitant bien, une solution de 12 gr. de chlorure d'*o*-nitro-benzoyle dans 25 cm³ de benzène. Dès l'addition des premières gouttes de chlorure de nitrobenzoyle,

1. D. R. P., 170587 et D. R. P., 172301 ; C, 1906, II, p. 472.

©BIU Santé

la solution s'échauffe et se trouble, puis il se sépare un précipité cristallisé. Abandonner deux heures et filtrer. Rendement 16 gr., soit 81 °/₀ de la théorie. Recristallisé dans l'alcool, le chlorhydrate de l'*o*-nitrobenzoyl-diéthylamino-éthanol fond à 159-160°.

b) *Réduction du dérivé nitré.* — Dissoudre 15 gr. 1 du dérivé nitré dans 200 cm³ d'eau et y verser, par petites portions et en agitant violemment, une solution de 45 gr. de proto-chlorure d'étain dans 80 cm³ d'eau et 48 cm³ d'HCl concentré. Après quarante-huit heures, tout n'était pas encore dissous. Filtrer le résidu insoluble. Saturer la solution avec de la soude jusqu'à dissolution du précipité formé. Extraire 2 ou 3 fois à l'éther; sécher sur du sulfate de soude et chasser l'éther au bain-marie. Reprendre la base par 3 fois son volume d'eau et la neutraliser par HCl dilué en restant légèrement alcalin au tournesol. Laver la solution du chlohydrate une ou deux fois à l'éther, et évaporer à sec au bain-marie dans le vide. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *o*-aminobenzoylé recristallise très facilement dans l'alcool absolu sous forme de bâtonnets. F. = 124°.

Le *picrate* cristallise en longues aiguilles jaunes. F. = 170°5.

Produit n° 514.

(*m*-aminobenzoyldiéthylamino-éthanol ou méta-novocaïne).

(3) $NH^2 - C^6H^4.CO^2.CH^2CH^2.N(C^2H^5)^2$.

a) *Dérivé méta-nitré.* — La condensation du diéthylamino-éthanol avec le chlorure de méta-nitrobenzoyle se fait dans les mêmes conditions que le dérivé ortho-nitré.

(1)	Diéthylamino-éthanol	11 gr. 7
	C^6H^6 sec.	25 cm³
(2)	Chlorure de *m*-nitro-benzoyle	18 gr. 6
	C^6H^6 sec	25 cm³

Verser (2) dans (1), par petites portions et en agitant bien. Dès les premières gouttes : échauffement, trouble et précipité cristallisé. Abandonner pendant deux heures; filtrer. On obtient 26 gr. du chlorhydrate, soit 86 °/₀ de la théorie. Le chlorhydrate cristallise rapidement; recristallisé dans l'alcool, il fond à 180°.

b) *Réduction du dérivé méta-nitré.*

(1)	*m*-nitro-novocaine	15 gr. 1
	Eau	200 cm³
(2)	$SnCl^2$	45 gr.
	Eau	80 cm³
	HCl conc	48 cm³

Même mode opératoire que pour le dérivé ortho-aminé. Le chlorhy-

©BIU Santé

drate de l'amino-alcool *m*-amino-benzoylé est assez soluble dans l'alcool. Il ne précipite que lentement (vingt-quatre heures) en très gros cristaux. Recristallise de l'alcool (beaux prismes). F. = 122°.

Le *picrate* : petites aiguilles, jaune-orange, en gerbes. F. = 140°5.

Novocaïne (1).

(*p*-aminobenzoyl-diéthylamino-éthanol).

(4) $NH^2 - C^6H^4.CO^2CH^2CH^2.N(C^2H^5)^2$, HCl.

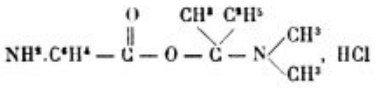
Nous n'avons pas préparé la novocaïne, ce produit étant de fabrication courante dans l'industrie pharmaceutique. Nous avons utilisé pour nos essais des échantillons divers : la novocaïne [Creil], la syncaïne [Clin], la scurocaïne [Usines du Rhône].

Il est à noter que la détermination des pH a donné des valeurs assez différentes suivant la provenance, bien que le corps soit chimiquement toujours le même, mais les points de fusion des chlorhydrates et des picrates, et la solubilité des bases des trois marques ci-dessus sont identiques. Nous pensons que des méthodes physiques plus subtiles que celles qu'on emploie généralement permettraient de constater des différences entre des médicaments provenant de sources variées.

2. — *Préparations de la deuxième série.*

Produit n° 524.

(*o*-aminobenzoyl-diéthylamino-diméthyléthyl-carbinol
ou ortho-amino-stovaïne).

(2). 

a) *Préparation du dérivé o-nitrobenzoylé.* — La condensation de la base de la stovaïne (obtenue par action de la diméthylamine sur l'oxyde d'éthyle-diméthyléthylène) se fait en solution benzénique.

(1)	Base de la stovaïne	262 gr.
	C^6H^6 sec	500 cm³
(2)	Chlorure d'*o*-nitro-benzoyle	362 gr.
	C^6H^6 sec	500 cm³

Verser la solution (2) dans (1), par petites portions et assez lentement pour que la température (qui s'élève brusquement) ne dépasse pas 40-50° environ. On laisse refroidir lentement. Huile qui cristallise au

1. D. R. P., 172568, 179327, 180291, 180292, 189335.

©BIU Santé

bout d'un certain temps. Filtrer en lavant avec un peu de benzène. Après séchage à l'étuve, on obtient 570 gr. de chlorhydrate de l'ortho-nitro-stovaïne. Recristallisé dans l'alcool : F. = 168°.

b) *Réduction de l'o-nitrostovaïne.*

(1)	o-nitrostovaïne	156 gr.
	Eau	2.000 cm³
(2)	$SnCl^2$	450 gr.
	Eau	800 cm³
	HCl conc	480 cm³

Lorsque (2) est complètement dissous, on verse (1) [émulsion] dans (2), par petites portions et en agitant violemment. Il se fait un précipité qui se redissout à la longue. L'échauffement est faible. Abandonner pendant deux jours pour obtenir une dissolution complète, puis filtrer le très léger résidu insoluble. En refroidissant énergiquement, neutraliser par la soude (en léger excès) en présence d'éther jusqu'à ce que le précipité formé soit redissous. Extraire 2 à 3 fois à l'éther; la solution éthérée étant séchée, distiller l'éther au bain-marie. La base cristallise par refroidissement. Le chlorhydrate de l'amino-alcool-o-aminobenzoylé est extrêmement soluble dans l'alcool. Repris plusieurs fois par l'acétone et abandonné dans le vide, il cristallise à la longue, mais est hygroscopique. Le point de fusion est peu net à 149°. La solution aqueuse, traitée par une solution aqueuse saturée d'acide picrique, donne un picrate jaune sous forme de prismes qui fondent à 113°.

Produit n° 333.

(*m*-aminobenzoyl-diméthylamino-diméthyléthylcarbinol
ou méta-amino-stovaïne).

(3) $NH^2 - C^6H^4 - O - C(CH^3)(C^2H^5) - CH^2 - N(H^3C)(CH^3)$, HCl

a) *Préparation du dérivé méta-nitré.* — La condensation de la base de la stovaïne se fait dans les mêmes conditions que pour le dérivé o-nitré. Le chlorhydrate de l'amino-alcool métanitrobenzoylé cristallise très rapidement. Recristallisé dans l'alcool il fond à 171°.

b) *Réduction de la m-nitro-stovaïne.* — La réduction de la m-nitro-stovaïne s'effectue comme pour le dérivé ortho. Au lieu d'extraire à l'éther, on pourrait remplacer ce dernier par le benzène dans lequel la base est très soluble. La base abandonnée cristallise. Elle ne peut pas être distillée, car elle se décompose.

La base est reprise par deux à trois fois son volume d'eau et on la dissout par HCl. Puis on concentre la solution encore légèrement alca-

©BIU Santé

line au tournesol au bain-marie dans le vide jusqu'à consistance sirupeuse. On reprend, encore à chaud, par deux fois son volume d'alcool absolu en présence d'un peu de noir décolorant. Par refroidissement, le chlorhydrate précipite lentement. F. = 186-187°. Par recristallisation dans l'alcool à 96°, le chlorhydrate cristallise sous forme de petites aiguilles. F. = 188-189°. Pour purifier le chlorhydrate, on le dissout à chaud, à l'ébullition, dans de l'eau saturée de chlorure de sodium (0 gr. 50 de chlorhydrate dans 10 cm³ de solution de NaCl). Le chlorhydrate précipite par refroidissement sous forme de parallélipipèdes rectangulaires. Essorer et faire recristalliser dans l'alcool à 96°. Le point de fusion reste alors constant : 188-189°.

La solution aqueuse du chlorhydrate, traitée par une solution aqueuse saturée d'acide picrique, donne un *picrate* jaune d'abord huileux. Redissoudre à l'ébullition : cristaux rectangulaires. F. = 144-145°.

Dosages :

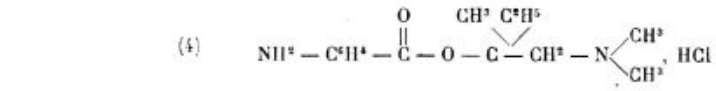
1° Subst. 0 gr. 2499; AgCl : 0 g. 1240; Cl °/₀ calculé : 12,37; trouvé : 12,27.

2° Méthode Charpentier-Volhard. Subst. 0 gr. 2017; NO^3Ag N/10 : 7 cm³; Cl °/₀ calculé ; 12,37 ; trouvé : 12,30.

Les médiocres rendements (en partant de 156 gr. de dérivé nitré, nous avons obtenu 89 gr. de m-aminobenzoyldiméthylaminodiméthyl-éthyl-carbinol) tiennent sans doute au fait qu'une partie du produit de condensation se scinde pendant la réduction ou sous l'influence de la soude en donnant de la base de la stovaïne (qui reste en solution dans l'alcool sous forme de chlorhydrate).

Produit n° 525.

(*p*-aminobenzoyl-diméthylamino-diméthyléthyl-carbinol
ou para-amino-stovaïne).

(4) 

a) *Préparation du dérivé p-nitrobenzoylé.* — Pour la condensation de la base de la stovaïne avec le chlorure du p-nitrobenzoyle, voir les détails donnés pour le dérivé méta. Très bons rendements. En partant de 15 gr. de chlorure de p-nitrobenzoyl et de 11 gr. de la base de la stovaïne, nous avons obtenu 25 gr. du dérivé para-nitré. Le chlorhydrate de l'amino-alcool p-nitrobenzoylé cristallise rapidement. Recristallisé dans l'alcool, il forme des aiguilles avec un point de fusion de 170°.

b) *Réduction du dérivé p-nitré.* — Voir les conditions d'obtention du dérivé méta, mais il faut abandonner trois à quatre jours pour obtenir la solubilisation.

©BIU Santé

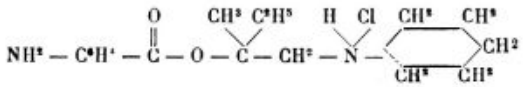
Le chlorhydrate de la p-aminostovaïne est très soluble dans l'alcool. Repris plusieurs fois par l'acétone et abandonné dans le vide, il cristallise en aiguilles extrêmement hygroscopiques, il est donc impossible de prendre un point de fusion. Ce produit commence à se boursoufler vers 110°.

Le *picrate* fond à 154° (plaques minces jaune citron).

3. — *Préparations de la troisième série.*

Produit n° 526.

(Chlorhydrate de l'ortho-aminobenzoyl-pipéridino-diméthyléthyl-carbinol).

(2) 

a) *Condensation de l'oxyde d'éthylène de la stovaïne avec la pipéridine.* — Chauffer 10 gr. d'oxyde d'éthylène de la stovaïne avec 10 gr. de pipéridine, dans un tube scellé, pendant quatre heures à 120°. Le produit de la condensation est ensuite distillé dans le vide. Le pipéridino-diméthyl-éthyl-carbinol passe à 105° sous 18 mm. Rendements : 15 gr., soit 75 % de la théorie.

b) *Condensation du pipéridyl-diméthyléthyl-carbinol avec le chlorure de l'ortho-nitrobenzoyle.* — A 7 gr. d'aminoalcool dissous dans 15 cm³ de benzène sec, on ajoute 7 gr. 4 de chlorure d'ortho-nitro-benzoyle dissous dans 15 cm³ de benzène. Léger échauffement. Chauffer quelques heures au bain-marie. Le lendemain, il s'est séparé un précipité gélatineux de chlorhydrate de l'amino-alcool ortho-nitro-benzoylé qui ne cristallise que par refroidissement énergique. Filtrer et recristalliser dans l'alcool, d'où on obtient le chlorhydrate sous forme de belles aiguilles fines. F. = 130°.

c) *Réduction du dérivé o-nitrobenzoylé.*

(1)	Dérivé nitré	5 gr. 5
	Eau	65 cm³
	Alcool	10 cm³
(2)	$SnCl^2$	15 gr.
	HCl conc.	16 cm³
	H^2O	23 cm³

Lorsque (2) est complètement dissous, verser (2) dans (1) par petites portions et en agitant bien. La réduction ne se fait que très lentement. Après dix jours, filtrer le résidu insoluble et, en refroidissant énergiquement, neutraliser par la soude (en léger excès) en présence d'éther jusqu'à redissolution complète du précipité formé. Extraire deux à trois

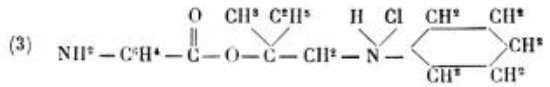
©BIU Santé

fois à l'éther et, après séchage de la solution éthérée, distiller l'éther au bain-marie. La base est reprise par deux à trois fois son volume d'eau; la dissoudre par HCl (en restant légèrement alcalin au tournesol). En évaporant la solution aqueuse, le chlorhydrate précipite légèrement huileux. Trop soluble dans l'alcool, on le reprend par l'acétone à l'ébullition. Précipité cristallin qui augmente beaucoup dans un mélange réfrigérant. Le chlorhydrate de l'amino-alcool o-amino-benzoylé est extrêmement soluble dans l'alcool. Il cristallise dans l'acétone sous forme de plaquettes hexagonales hygroscopiques. F. = 158°.

Le *picrate* F. = 111° (plaquettes jaune soufre superposées en éventail).

Produit n° 527.

(*m*-aminobenzoyl-pipéridino-diméthyléthyl-carbinol).

(3) 

a) *Préparation du dérivé méta-nitré.* — La condensation de l'amino-alcool avec le chlorure de méta-nitrobenzoyle s'opère dans les mêmes conditionsque pour le dérivé o-nitré. Précipité presque immédiat. Faire bouillir à reflux pendant deux heures au bain-marie. Bons rendements, mais le produit est difficile à purifier; il est toujours un peu gluant, même recristallisé dans l'alcool. F = 132° (très peu net).

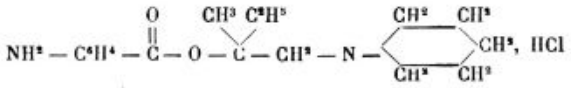
b) *Réduction du dérivé m-nitrobenzoylé.* — Cette réduction s'effectue très lentement (pour les détails se reporter au dérivé ortho).

Le chlorhydrate de l'amino-alcool m-aminobenzoylé repris par l'alcool, reste sirupeux. Repris par l'acétone et abandonné dans le vide, il cristallise en petits bâtonnets (F. = 183°).

Le *picrate* obtenu par précipitation de la solution aqueuse du chlorhydrate avec une solution d'acide picrique à froid, reste sirupeux, mais en employant une solution de picrate de sodium saturée à froid, nous avons obtenu de petites plaques minces imbriquées. F. = 153°.

Produit n° 528.

(*p*-aminobenzoyl-pipéridino-diméthyléthyl-carbinol).

(4) 

a) *Condensation de l'amino-alcool avec le chlorure de p-nitrobenzoyle.* — Pour la préparation, voir l'ortho-nitré. Le produit de condensation précipite instantanément. Chauffer encore deux heures à l'ébullition, au bain-marie, à reflux. Bons rendements (85 % environ de

©BIU Santé

la théorie). Le chlorhydrate de l'amino-alcool p-nitrobenzoylé (1) précipite; mais il est assez visqueux. Recristallisé dans l'alcool, on l'obtient sous forme de petites aiguilles légèrement hygroscopiques. F. = 162° (peu net).

b) *Réduction du dérivé p-nitrobenzoylé.* — Voir dérivé ortho. Après un jour, tout est dissous. Le chlorhydrate du p-amino-benzoyl-pipéridino-diméthyléthyl-carbinol (2) précipite seul dans l'alcool (dessiccateur). Repris dans un peu d'acétone, on l'obtient en bâtonnets. F. = 189°. 10 gr. de dérivé nitré ont donné 4 gr. 5 de chlorhydrate aminé.

Le *picrate* précipite de la solution aqueuse par une solution de picrate de soude saturée à froid. Il se prend en une masse vitrifiée, avec des surfaces terminées par des arêtes très aiguës; elle commence à se ramollir à 75°, mais fond seulement à 81°.

(*A suivre*).

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

FIESSINGER (N.), OLIVIER (H. R.) et HERBAIN (M.). — **Diagnostics biologiques.** 1 vol., 528 pages, 144 fig., 9 pl. Prix : 90 fr. MALOINE, éd. Paris, 1929. — Deux éditions antérieures de cet ouvrage, publiées par N. FIESSINGER, ont montré combien il était utile au médecin ou au pharmacien adonnés aux recherches de laboratoire. Cet ouvrage a dû son succès à sa forme précise, au choix heureux de techniques à la fois sûres et facilement applicables, à l'interprétation nette des résultats obtenus.

L'édition nouvelle, pour laquelle N. FIESSINGER a fait appel à des collaborateurs qualifiés, a conservé l'apect essentiel des éditions précédentes, avec pour chacune des techniques décrites, l'exposé méthodique et précis de « ce qu'il faut », « ce qu'il faut faire », « ce qu'il faut dire ». Mais elle a été remaniée et fortement augmentée. De nombreuses techniques nouvelles y sont décrites, qui sont maintenant courantes au laboratoire.

Un premier chapitre, se rapportant à la bactériologie, expose les règles d'installation du laboratoire et le mode d'examen des pus, des crachats, des ulcérations, des exsudats. Un deuxième chapitre ajoute au précédent les données essentielles concernant la mycologie et la parasitologie. Les cuti et intradermo-réactions font l'objet d'un chapitre nouveau. Enfin, les examens hématologiques ont été revus, mis à jour et complétés par la recherche des groupes sanguins.

La deuxième partie de l'ouvrage a trait aux explorations fonctionnelles. Les techniques biologiques récentes, dont beaucoup sont personnelles aux

1. D. R. P. 179627, Friedländer VIII, p. 993, C, 1907, I, 1364.
2. D. R. P., 172568, 179627, 180291, 1780292, 189335.

©BIU Santé

auteurs, se trouvent exposées suivant un plan qui donne à l'ouvrage une physionomie très moderne.

C'est d'abord l'exploration du tube digestif, puis celle de la fonction respiratoire, avec des données complètes sur l'analyse chimique des gaz et la détermination des tensions partielles. L'exploration de l'appareil cardio-vasculaire comporte la mesure du débit cardiaque et de la pression veineuse. A propos des fonctions de nutrition, les auteurs étudient le métabolisme de base, le syndrome d'acidose. L'exploration hépatique est longuement étudiée et comprend de nombreuses méthodes, presque toutes établies par les auteurs. L'exploration des fonctions splénique, rénale, achève cette deuxième partie où les auteurs se sont efforcés de grouper des techniques sûres et aussi simples que possible. Malgré le souci de ne pas compliquer le travail du laboratoire, il a fallu faire une place importante aux principales micro-méthodes qui, de jour en jour, gagnent la faveur du médecin et du malade en raison du volume restreint de la prise d'essai.

A noter encore : un chapitre spécial donnant la préparation des réactifs et des solutions titrées, et un très précieux tableau synoptique intitulé : « Quand doit-on consulter le laboratoire et que peut-il dire ? »

Ainsi conçu, très clairement, et rédigé, avec une très grande précision dans les détails, ce livre est de première utilité pour le médecin ou le pharmacien biologiste. Et c'est en toute confiance que l'on peut consulter un tel ouvrage, fruit d'une collaboration de plusieurs années, entre le médecin chef de service et ses internes. M. MASCRÉ.

LALLEMAND (Mme S.). — **Étude de l'action des rayons X sur le développement des plantes.** *Th. Doct. Sc. nat.*, Strasbourg, 1929 (Imprimerie alsacienne). — L'action des rayons X sur les végétaux a donné lieu, déjà, à de nombreux travaux. Leurs résultats sont souvent contradictoires et la principale raison en est dans l'insuffisance numérique des expériences, qui doivent porter sur un nombre de sujets assez élevé pour que se compensent les différences individuelles. Mme LALLEMAND a multiplié ses essais, elle les a exécutés dans des conditions expérimentales rigoureuses : cela donne à ses observations une valeur considérable. Les études ont porté spécialement sur l'effet qu'exercent les rayons X sur la germination. 330 expériences sont rapportées et discutées dans sa thèse Elle a réussi dans celle-ci à éclairer bien des points obscurs, à concilier des résultats contradictoires, à mettre en évidence des faits nouveaux. Les conclusions les plus importantes de son travail sont les suivantes :

Contrairement à ce que l'on admet généralement, l'action biologique des rayons X ne consiste pas en une accélération du développement cellulaire; bien au contraire, pour des doses moyennes, non mortelles, on observe un retard et, pour des doses plus fortes, un arrêt de croissance. La lésion est sensiblement proportionnelle à la dose de rayons appliquée, pour les doses non mortelles. Une étude particulière des cinèses dans la racine des plantes traitées montre que, à la suite de l'irradiation, on observe, à ce point de vue, trois phases successives : dans une première phase, les mitoses commencées s'achèvent et l'on observe de nombreuses images de dégénérescence pycnotique; une deuxième phase est caractérisée par l'absence totale des cinèses; dans une troisième, les cinèses réapparaissent, avec des troubles plus ou moins nombreux dans l'ascension des chromosomes.

La sensibilité des plantes varie avec l'espèce et avec l'état de développement; elle est indépendante de l'intensité des échanges; elle est en relation avec la structure physico-chimique de la cellule.

©BIU Santé

L'apparition des lésions ne suit pas immédiatement l'irradiation; elle est précédée d'une période de latence d'autant plus courte que l'irradiation est plus forte; si l'irradiation porte sur une plante en état de vie ralentie, la lésion ne se manifeste que lorsque reprend l'activité cellulaire.

Des doses fractionnées exercent une action moindre qu'une dose unique de même intensité; les expériences montrent la réalité d'un effet protecteur, d'une radiophylaxie; le mécanisme de cette protection paraît résider dans une diminution de la sensibilité des cellules après une première irradiation. Contrairement à la radiosensibilité, la radiophylaxie est fonction de l'activité physiologique de la cellule; elle dépend de la température et ne se manifeste que si les cellules sont portées à une température où le métabolisme se trouve fortement réduit.

De nombreux tableaux, des courbes, quelques microphotographies, illustrent utilement ce travail, qui apporte, à la solution d'un problème biologique de grand intérêt, une contribution de premier ordre. M. MASCRÉ.

TIFFENEAU (M.). **Abrégé de pharmacologie**. Un vol. in-8°, 168 pages, VIGOT frères, éditeurs, Paris, 1929. — L'ouvrage, écrit plus spécialement pour l'étudiant en médecine, contient le minimum le plus strict des connaissances que doit posséder cet étudiant pour aborder fructueusement l'étude de la thérapeutique. La première partie traite des médicaments par groupes pharmacodynamiques et le chapitre Ier qu'elle comporte a été reproduit textuellement dans ce *Bulletin* en octobre dernier; le deuxième envisage les principales formes pharmaceutiques; comme annexes figurent une table posologique et quelques commentaires sur la législation des substances vénéneuses. Comme le titre l'indique, il ne s'agit pas là d'un traité complet de pharmacologie, mais d'un résumé synoptique pouvant servir de guide pour des études plus approfondies, donnant une idée d'ensemble de toute la science pharmacologique et apportant, en cette matière, une clarté tout à fait remarquable par les divisions heureuses qu'il y introduit. Sous ce rapport, la partie relative aux groupes pharmacodynamiques mérite d'attirer tout particulièrement l'attention; elle renferme une classification simple et une terminologie bien définie que personne ne devrait ignorer et auxquelles devraient se reporter tous ceux qui ont à disserter sur les propriétés diverses des médicaments. R. S.

WEITZ (Dr R.). **Formulaire des médicaments nouveaux pour 1930. Ancien formulaire Bocquillon-Limousin**. Un vol., 476 pages. Prix : 32 francs. J.-B. BAILLIÈRE et fils, éditeurs, Paris, 1930. — Les modifications que nous apporte, cette année, la 35e édition de ce formulaire sont assez importantes, comme le prouve l'accroissement du nombre des pages qui confère aujourd'hui à l'opuscule les proportions d'un véritable dictionnaire des médicaments nouveaux. Les principales additions à signaler se rattachent surtout aux produits purement organiques. On peut citer : un stimulant, le camphocarbonate d'ammoniaque (*camphydryl*); des sédatifs, *bellafoline* et *belladénal*; des analgésiques ou hypnotiques : acétylsalicylate d'ammonium (*aspirine ammoniacale*), allyl-isopropyl-acétylcarbamide (*sédormid*), les *borocaïnes*, la *percaïne*; un antirhumatismal, l'iodoxybenzoate d'ammonium (*arthrytine*); un topique général (*tonophosphan*). Les composés métalliques ont fourni le *plomb colloïdal*, le *métaphène*, les *sels de titane*, l'*amiphène*. Des drogues végétales, on a retiré, cette année, les *pyréthrines*, le *panpeyote*. Les nouveaux produits biologiques sont représentés par l'*allergine* (antigène tuberculeux injectable) et le *pus aseptique* dilué (*pyoformine*).

©BIU Santé

L'ouvrage, accompagné d'une liste des synonymes et d'un répertoire des spécialités, est conçu pour donner rapidement au praticien tous les renseignements désirables. Il n'est pas seulement un formulaire, mais surtout un résumé clair et précis de toutes les questions (pharmacologie, indications diverses, mode d'emploi) relatives à la thérapeutique de ces dernières années. R. S.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Biologie générale. — Histologie.

Sur les mécanismes qui interviennent dans la fixation des poussières minérales par le poumon. Policard (A.) et Doubrow (S.). *Presse médic.*, 13 mars 1929, n° **21**, p. 339. — Cils vibratiles et mucus des surfaces bronchiques; rôle des macrophages, de la lymphe, de la forme et de l'humectation des particules. Le cheminement est souvent traumatique, d'où inflammation et sclérose. Grâce à l'épuration bronchique, l'air alvéolaire paraît rester pur, non souillé de poussières. R. R.

Le sixième sens. Van der Elst (R.). *Presse médic.*, 13 mars 1929, n° **21**, p. 347. — D'après le livre magistral du professeur Richet (Ch.), le sixième sens est possible, il est probable, il sera prouvé quand on aura pu identifier les vibrations caractéristiques de la cryptesthésie ou repérer l'organe ou le tissu qui les enregistre. R. R.

L'épopée du saumon. Desfosses (P.). *Presse médic.*, 30 mars 1929, n° **26**, p. 429. — Tirée de la collection extrêmement intéressante que publie actuellement le professeur Louis Roule, du Muséum, sur : « Les poissons et le monde vivant des eaux ». R. R.

Travaux russes récents sur la culture des plantes médicinales. Adolf (N.). *Heil-u. Gewürz-Pfl.*, 1929, **12**, p. 23. — On indiquera ici seulement quelles questions ont été étudiées et quelles sont les plus importantes des constatations qui ont été faites. Kreyer donne les résultats de six années d'expériences de la station de Mohilew et de diverses recherches sur les plantes médicinales sauvages de la Russie blanche; ces études ont porté sur belladone, jusquiame, datura, valériane, digitale, sauge, guimauve, coriandre, camomille.

On a observé chez la belladone que les feuilles supérieures sont toujours plus riches en alcaloïdes que les feuilles inférieures.

Les expériences de culture de la valériane ont porté sur les espèces ou variétés suivantes : *Valeriana officinalis* L., *V. stolonifera* Czern, *V. nitida* Kr., *V. palustris* Kr. L'emploi des engrais minéraux, et surtout celui du fumier, augmentent le rendement cultural, sans que la teneur en essence soit sensiblement modifiée. On a étudié aussi l'influence de diverses façons culturales.

En ce qui concerne la digitale, on a cultivé comparativement *Digitalis purpurea* L. et *D. ambigua* Murray. Le fumier s'est montré meilleur engrais que l'engrais minéral au point de vue du rendement; la teneur en digitoxine

©BIU Santé

n'a pas paru influencée par les engrais. Les feuilles des plantes sans fleurs sont un peu plus riches que celles des plantes fleuries.

Stuljnikoff a déterminé la teneur en alcaloïdes de la belladone, de la jusquiame et du datura cultivés à Saratoff. Les plantes s'y sont montrées aussi riches en alcaloïdes que dans d'autres régions. Chez la belladone, on a observé que les plantes dont on a enlevé les fleurs sont un peu plus riches en atropine que les plantes fleuries, que les feuilles développées en pleine lumière ont donné deux fois plus d'atropine qus les feuilles ombragées, que la masse des alcaloïdes augmente à mesure que la plante croît, diminue à la floraison, augmente à nouveau après que celle-ci a pris fin. M. M.

Valeur taxonomique des îlots foliaires délimités par les nervures. Levin (Frederick A.). *Quart. Journ. of Pharmacy and Pharmacology*, 1929, **2**, p. 17-43. — L'auteur a voulu vérifier si la détermination de la surface moyenne des îlots foliaires délimités par les nervures pouvait être utilisée pour la détermination d'espèces ou de variétés voisines. Cette méthode comporte d'abord une préparation de la feuille qui consiste essentiellement en un éclaircissement par l'hydrate de chloral, précédé s'il y a lieu par un traitement à l'hypochlorite. On projette ensuite l'image agrandie d'une surface déterminée (4 mm²) choisie dans la partie centrale de la feuille; on compte les îlots limités par les nervures; on en peut ensuite déterminer la surface moyenne. La méthode a été appliquée aux feuilles de diverses espèces de *Barosma*, à diverses feuilles de digitale, aux feuilles de divers *Cassia*, aux feuilles de coca. Les résultats obtenus permettent d'affirmer que cette méthode permet souvent de différencier des espèces ou des variétés voisines. C'est ainsi que *Barosma betulina* et *Barosma crenulata* peuvent être distingués de toutes les autres espèces de *Barosma*, sauf *B. serratifolia*, var. *lat folia*, les feuilles de séné d'Alexandrie des feuilles de séné de l'Inde, les feuilles de *Digitalis purpurea* des feuilles de *D. lutea*, la coca du Pérou de la coca de Bolivie. Cette méthode est d'autant plus intéressante qu'elle s'applique aux feuilles brisées.

D'un point de vue plus général, l'auteur conclut que le nombre d'îlots pour une surface donnée présente une constance suffisante pour constituer un caractère spécifique permettant, dans certains cas, la distinction des espèces. Chez les variétés d'une même espèce, l'accord sur la divergence des nombres trouvés permettra de juger du degré de parenté, quelquefois conduira à élever une variété au rang d'espèce. Il n'y a aucun rapport entre la surface des îlots et celle de la feuille entière : des espèces à petites feuilles peuvent posséder des îlots de surface plus grande que les îlots de feuilles plus grandes.

M. M.

La valeur biochimique des descendants des hybrides du « Rheum palmatum ». Die biochemische Wertigkeit von Bartardaufspaltungen des *Rheum palmatum*. Himmelbaur (W.) et Walter (A.). *Biologia generalis*, 1929, **5**, avec 6 planches, p 317-378. — Les auteurs ont cultivé pendant plusieurs années, près de Vienne, des graines et des plants de Rhubarbes de diverses origines, se rapportant aux *Rheum palmatum* L. prôles *Prezwalsky* Ross, et *Rh. palmatum* L. proles *Tafeli* Ross (*Rh. tanguticum* Tschirch). L'étude de la descendance montre, par la disjonction des caractères chez les individus nés des graines, que l'on a affaire à des hybrides : parmi ces descendants, on distingue des individus à feuilles rondes et des individus à feuilles palmées. Les individus à feuilles rondes ne donnent pour ainsi dire jamais de rhizomes très développés; ceux-ci existent, au contraire, chez les individus à feuilles palmées et sont semblables à ceux qui four-

©BIU Santé

nissent les bonnes sortes commerciales. L'essai chimique montre que les rhizomes des formes palmées sont aussi riches en principes anthraquinoniques que les bonnes rhubarbes chinoises. L'essai biologique sur l'animal confirme leur valeur. Au contraire, l'essai chimique ou physiologique montre que les rhizomes des formes à feuilles rondes n'ont pas de valeur.

On peut donc conclure que les rhubarbes chinoises proviennent de formes hybrides du *Rheum palmatum*. Dans leur descendance, on trouve des formes à feuilles rondes et des formes à feuilles laciniées, avec tous les intermédiaires. La culture est possible en Europe, sans dégénérescence : on multipliera par voie végétative en raison du caractère hybride de la plante; si on multiplie par semis, on sélectionnera les individus à feuille palmée.

M. M.

Le pH de Sœrensen et le rH de Clark; indications cliniques et thérapeutiques. Bauère (P.). *Bull. Ass. Doct. Pharm.*, 1929, **2**, n° 3, p. 65. — Rapprochement de deux notions de physico-chimie appliquées à la biologie, dont le chiffrage est similaire.

Tandis que le pH traduit des micro-concentrations en ions hydrogène, le rH exprime des micro-pressions de gaz hydrogène, témoins d'oxydo-réductions que l'on met en évidence avec des colorants fournissant des leucodérivés (bleu de méthylène, vert Janus, safranine, etc.).

Les rapports étroits du pH et du rH sont à la base des synthèses vitales et des ruptures de l'équilibre physiologique. L.-P. B.

L'asthme infantile. Haibe. *Bull. Acad. roy. de Méd. de Belgique*, 1928, 5e s., **8**, n° 5, p. 404-429. R. Wz.

Des phénomènes de maturation des fibres lisses utérines au cours de la grossesse. Keiffer. *Bull. Acad. roy. de Méd. de Belgique*, 1928, 5e s., **8**, n° 6, p. 505-509. — Dès les premières semaines de la gestation débute l'hypertrophie gravidique utérine, accompagnée, à partir de quatre mois et demi, d'importantes modifications histologiques qui régénèrent entièrement l'organe. R. Wz.

A propos de la pathogénie du diabète. La Barre (Jean). *Bull. Acad. roy. de Méd. de Belgique*, 1928, 5e s., **8**, n° 9, p. 712-713 et 758-791. — Si le diabète apparaît souvent à la suite de lésions du pancréas, il peut être occasionné aussi par des altérations fonctionnelles de l'hypophyse, des surrénales, du corps thyroïde, par des troubles hépatiques, par des modifications de la perméabilité cellulaire, par des lésions des centres nerveux supérieurs ou bulbaires et en particulier par des changements dans la régulation nerveuse du pancréas.

Grâce à d'habiles techniques, et en particulier à des anastomoses pancréatico-jugulaires entre chiens couplés, l'auteur démontre que : 1° le vague droit agit comme excitant de la production d'insuline dans le pancréas; 2° il existe normalement de l'insuline dans le sang veineux pancréatique du chien; 3° l'irrigation de l'encéphale par du sang hyperglycémique exerce une réaction qui excite, par l'intermédiaire des pneumogastriques, la sécrétion d'insuline dans le pancréas. Inversement, on peut aussi supposer que des facteurs nerveux peuvent inhiber la sécrétion d'insuline et exagérer ainsi l'état diabétique.

R. Wz.

©BIU Santé

Chimie analytique. — Toxicologie.

La caractérisation et le dosage de la thionéine (ergothionéine dans le sang humain. The occurrence and determination of thioneine (ergothioneine) in human blood. BEHRE (J. R.) et BENEDICT (S. R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 1, p. 11. — La thionéine peut être aisément dosée dans le sang après défécation des protéines du sang par le réactif molybdique précédemment décrit par les auteurs, en partant du précipité argentique obtenu à l'aide d'une solution appropriée de lactate d'argent.
R. L.

La détermination du sucre vrai dans le sang. The determination of true sugar in blood. WEST (E. S.), SCHARLES (F. H.) et PETERSON (V. L.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 1, p. 137. — Les auteurs préconisent une défécation du sang au sulfate mercurique suivie d'une précipitation de sulfate de baryum et de carbonate de zinc. R. L.

Détermination par oxydation des phospholipides (lécithine et céphaline) du sang et des tissus. The oxidative determination of phospholipid (lecithin and cephalin) in blood and tissues. BLOOR (W. R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 2, p. 273. — Les phospholipides peuvent être dosés néphélométriquement par précipitation de l'éther ou de l'éther de pétrole au moyen de l'acétone et du chlorure de magnésium, ou par oxydation à l'aide de bichromate de potasse et d'acide sulfurique. Ces deux méthodes conviennent également. R. L.

La créatininémie. PAGET (M.) et MONTAIGNE (CH.). *Bull. Ass. Doct. Pharm.*, 1929, **2**, n° 5, p. 129. — Les travaux de POLIN, MYERS et LOUGHS ont attiré en 1913 l'attention sur l'importance clinique de la détermination de la créatinine dans le sang, à côté de l'urée.

Après avoir indiqué une méthode précise de dosage, les auteurs terminent leur étude critique par les deux principales conclusions suivantes :

a) Toute créatininémie supérieure à 20 milligr. par litre de sérum sanguin est pathologique ;

b) Les sujets dont le taux est supérieur à 50 milligr. ne sont pas susceptibles d'amélioration et leur survie est rarement supérieure à trois mois.
L.-P. B.

Essai colorimétrique de la verrerie. BRUÈRE (P.). *Bull. Ass. Doct. Pharm.*, **2**, n° 6, p. 161. — On prépare un indicateur spectral, utilisable sans dilution en associant en proportions équilibrées le bleu de bromothymol, le rouge de méthyle et la phénol-phtaléine.

L'indicateur vert en milieu neutre est jaune, orangé et rose en milieux progressivement acides, ou bleu, indigo clair et violacé en milieux progressivement alcalins.

Dans l'appréciation de la qualité des verres, il est nécessaire d'établir une proportionnalité entre le volume d'indicateur utilisé et la surface intérieure du récipient (flacon, ampoule, etc.). L.-P. B.

Dosage de l'alcool par le mélange sulfo-chromique. SÉMICHON (L.) et FLANZY (M.). *Annales des falsif.*, 1929, **22**, n° 243, p. 139. — Les auteurs ont établi un procédé chimique, pratique et rapide, de dosage de

©BIU Santé

l'alcool dans les vins et spiritueux. Après distillation, l'alcool recueilli est traité à froid par une solution titrée de bichromate de potassium en liqueur sulfurique, ce qui transforme intégralement l'alcool en acide acétique. On titre l'excès de bichromate par une solution titrée de sulfate ferreux ammoniacal. A. L.

Séparation quantitative des dextrines et de la gomme. Hamy (A.). *Annales des falsif.*, Paris, 1929, **21**, n° 241, p. 24. — On dose généralement la gomme arabique dans un sirop, en la précipitant, soit par l'alcool, soit par les sels ferriques. Ces procédés, qui donnent des résultats satisfaisants pour des sirops non falsifiés, cessent d'être applicables en présence de dextrines, car on a, en ce cas, entrainement partiel de la dextrine et, par suite, les résultats obtenus sont trop forts.

L'auteur propose la méthode suivante, basée sur cette observation : les dextrines donnent, avec le sous-acétate de plomb, en présence d'alcool dilué, un précipité qui est soluble en présence d'une quantité suffisante de glucose ou de saccharose. Au contraire, la gomme arabique donne, dans les mêmes conditions, un précipité complètement insoluble.

On prend 20 cm³ de sirop que l'on additionne de 10 cm³ d'eau, de 23 cm³ d'alcool à 95°, puis étend à 55 cm³ avec de l'eau distillée. Après quelques heures, on filtre, recueille 50 cm³ de liquide que l'on additionne de 90 cm³ d'eau contenant 5 gr. de glucose et 8 gr. de saccharose, de 42 cm³ d'alcool à 95°, puis de 15 cm³ de sous-acétate de plomb. On laisse déposer, décante, centrifuge le dépôt, reprend le résidu par une solution de saccharose, ajoute une solution hydro-alcoolique de sous-acétate de plomb et centrifuge à nouveau. Le précipité est dissous dans l'acide acétique à 4 % et la solution est traitée par 10 volumes d'alcool, ce qui précipite de la gemme. On filtre au creuset de Gooch, sèche à + 110° et pèse. On calcine et pèse de nouveau. La différence entre les deux pesées donne la gomme. A. L.

Microbiologie. — Parasitologie. — Hygiène.

Les eczémas pyococciques et mycosiques ; le rôle de la sensibilisation aux déchets microbiens ; essai pathogénique et thérapeutique. Jausion (H.), Cot (P.) et Sohier. *Presse médic.*, 9 mars 1929, n° **20**, p. 321. — Lyso-vaccins staphylo-strepto-pyocyaniques associés à l'insulinothérapie et à une désensibilisation neuro-végétative, ou bien injections d'une association : hyposulfite sodique, chlorhydrate de pilocarpine, émétique arsenical de pyridine mélangé à un bismuth soluble. R. R.

Vaccinothérapie locale (antivirusthérapie) des cancers sphacélés du col utérin. Hartmann (H.), Aitoff (M.) et Farre (S.). *Presse médic.*, 27 mars 1929, n° **25**, p. 401. R. R.

La grande auto-agglutination des hématies rendent impossible toute numération globulaire. Aubertin (Ch.), Foulon (P.) et Bretey (J.). *Presse médic.*, 30 mars 1929, n° **26**, p. 417. — L'ictère hémolytique acquis et la trypanosomiase n'apportent qu'une auto-agglutination légère et lente. Celle-ci est rapide et se produit à toutes dilutions du sang chez certains cirrhotiques ou chez des sujets atteints d'affections graves du sang. R. R.

©BIU Santé

La stérilisation de l'eau et des liquides par les circuits en métal en contact direct avec le liquide. LAKHOVSKY (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **188**, n° 16, p. 1069. — Des cultures de bacille coli ou de bacille typhique sont stérilisées par contact avec un fil d'argent enroulé en spirale. Il y a seulement action physique du métal. Il importe que le métal n'ait pas été chauffé (couche gazeuse) et que sa surface soit exempte de tout dépôt.

P. C.

Propriétés antitoxiques du calcium vis-à-vis du sulfate de spartéine. VIOLLE (P.-L.) et GIBERTON (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **188**, n° 18, p. 1181. — Le calcium présente une action antitoxique vis-à-vis de la spartéine; une solution de chlorure de calcium protège le cobaye contre la dose mortelle de spartéine. Ces expériences peuvent expliquer l'action « anagotoxique » de certaines eaux minérales sur cet alcaloïde. P. C.

Résistance du nématode « Anguillula aceti » Ehrbg. vis-à-vis de quelques poisons protoplasmiques. BELEHRADEK (J.) et Mlle NEGASOVA (V.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 1, p. 65-69. — L'anguillule du vinaigre est douée d'une résistance particulière vis-à-vis des poisons protoplasmiques. Cette immunité relative lui permet de supporter un séjour dans des milieux nuisibles à d'autres organismes et particulièrement dans une solution d'acide acétique. Cette résistance est probablement due à une organisation spéciale de l'épiderme qui se comporte comme une membrane relativement imperméable pour toute une série de substances. J. R.

Études sur la toxine diphtérique. Analyse chimique et analyse biologique. LEULIER (A.), SEDALLIAN (P.) et Mme CLAVEL. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, n° 4, p. 413-436. — En isolant la fraction active d'une toxine diphtérique, on obtient un floculat toxique. Ce floculat, qui se forme au cours du développement du bacille, est essentiellement constitué par des nucléoprotéides. Il est soluble dans l'eau alcalinisée et perd, par dialyse, son pouvoir toxique; il possède des propriétés vaccinantes et contient le pouvoir immunisant de la toxine diphtérique totale. J. R.

Rapport de la Commission chargée d'étudier le problème de l'aptitude physique des conducteurs d'automobiles. WEEKERS (L.). *Bull. Acad. roy. de Méd. de Belgique*, 1929, 5e s., **9**, n° 2, p. 54-84. — Emue par le nombre croissant d'accidents dus à la circulation routière et fréquemment causés par l'incapacité des conducteurs d'automobiles, l'Académie royale de Médecine a discuté, en mars 1928, une proposition, et exprimé, le 26 mai 1928 (p. 282 de son *Bulletin*), un vœu qui a été transmis au Gouvernement belge.

Le rapporteur examine à quel point les imperfections de la vision ou de l'ouïe, les affections des membres, du système nerveux, de l'appareil cardio-vasculaire, les troubles mentaux, l'alcoolisme, l'intoxication par les stupéfiants rendent inapte à conduire une automobile.

Il rappelle les travaux français, allemands, etc... sur ce sujet et examine la législation en vigueur dans les différents pays. Une réglementation internationale paraît désirable. R. Wz.

La lutte contre la maladie du sommeil dans les colonies françaises et les pays sous mandat de l'Afrique. *La Presse médicale*, 10 avril 1929, n° 29, p. 471. — Dépistage des trypanosomés, villages de ségrégation, camps; débroussaillement, extension du réseau routier; traitement par atoxyl, tryparsamide, 270 ou 309 FOURNEAU. R. R.

©BIU Santé

Essai de diététique rationnelle. Classification et composition minérale des aliments. LEMATTE (L.). *Bull. Ass. Doct. Pharm.*, 1929, **2**, n° 5, p. 136. – L'auteur fait observer que, dans les aliments, il existe une liaison métalloïdes-métaux que l'on retrouve dans tous les tissus vivants.

Des tableaux font ressortir, pour 1.000 gr. d'aliment frais, la minéralisation, la teneur en eau, azote, graisses et hydrocarbonés avec calories correspondantes, ainsi que les poids de substitution, utiles pour établir les régimes.

L.-P. B.

L'endémie syphilitique en Belgique. BAYET (A.). *Bull. Acad. roy. de Méd. de Belgique*, 1928, 5e s., **8**, nos 7 et 8, 11 fig. dont 1 pl. hors texte, p. 572-604 et 649-676. — Exposé des résultats extrêmement impressionnants obtenus de 1919 à 1927 dans la lutte contre la syphilis, grâce à un plan auquel participaient tous les médecins belges et aux efforts de la Ligue nationale belge contre le péril vénérien. Pendant cinq ans, l'Etat a assumé tous les frais médicaux et pharmaceutiques du traitement antisyphilitique.

L'action stérilisatrice des médicaments arsenicaux organiques a permis de réduire des huit à neuf dixièmes le nombre des contaminations nouvelles.

Malheureusement, l'Etat vient de réduire les allocations en médicaments et le nombre des consultations gratuites, aussi constate-t-on en 1927 une recrudescence des cas de syphilis récente. R. Wz.

Au sujet des diverses espèces de spirochètes de la fièvre récurrente. BRUYNOGHE et DUBOIS. *Bull. Acad. roy. de Méd. de Belgique*, 1928, 5e s., **8**, n° 9, p. 733-745. — On a parfois multiplié à l'excès le nombre des espèces de spirochètes de la fièvre récurrente. L'épreuve de l'immunité croisée ne permet pas de différencier celles-ci. L'infection détermine une immunité durable, mais limitée à la souche qui a produit la maladie.

La morphologie ne fournit pas de bons caractères distinctifs.

La meilleure différenciation est fournie par le mode de transmission par les divers Arthropodes : ainsi le *Spirochæte recurrentis* est transmis par le pou *Pediculus humanus*, le *S. hispanicum* par une tique *Ornithodorus marocanus* et le *S. Duttoni* par l'*O. turicata*, etc. Cependant, expérimentalement, on a pu obtenir le passage des spirochètes par des espèces de tiques ou de poux autres que l'agent vecteur habituel. R. Wz.

Pharmacologie. — Chimie végétale.

Les graines de « Picralima Klaineana » et leur toxicité. MICHIELS (L.). *Bull. Acad. roy. de Méd. de Belgique*, 1929, 5e s., **9**, n° 2, p. 21-25 (1 fig.). — Les *Picralima* sont des Apocynacées que l'on trouve en Afrique occidentale et équatoriale ; l'un d'eux, le *P. Klaineana* Pierre, porte à la Gold Coast le nom d'*akuamma* ; il renferme dans son écorce, ses feuilles et ses graines des alcaloïdes dont l'un, obtenu par CLINQUART à l'état cristallisé, a reçu le nom d'*akuammine*.

Un fruit, ovoïde, aplati, mesurait 20 ctm. de long, pesait 840 gr., possédait un péricarpe fibreux et renfermait 85 graines ; on attribue à celles-ci des propriétés fébrifuges.

L'extrait fluide, préparé avec ces graines et renfermant leurs alcaloïdes, n'est pas toxique, *per os*, pour le lapin et le cobaye ; en injections sous-cutanées, il faut des doses relativement élevées (5 cm³ chez le lapin et 2 cm³ chez le cobaye) pour déterminer la mort de ces animaux. R. Wz.

©BIU Santé

Contribution à l'étude des plantes oléagineuses de l'Afrique équatoriale. Baudon (A.). *Ann. du Musée colonial de Marseille*, 1929, 4e s., **7**, n° 1 (56 p.). — Parmi les matières premières dont les colonies sont capables de doter la métropole, les corps gras prennent une importance chaque jour plus considérable. Il est donc naturel de rechercher les espèces oléagineuses les plus productives et les plus propres aux usages auxquels on les destine (alimentation, savonnerie, stéarinerie).

L'auteur examine, tant au point de vue botanique qu'au point de vue rendement en huile, un certain nombre de plantes de l'Afrique équatoriale. Il indique de plus les méthodes indigènes d'extraction des matières grasses, leur emploi actuel, les propriétés physiques et chimiques de celles qui sont déjà connues, et leur utilisation possible.

Les familles étudiées sont les suivantes :

Sapotacées (*Butyrospermum*, *Baillonella*, *Dumoria*, *Autranella*, *Omphalocarpus*, *Chrysophyllum*); — Guttifères (*Pentadesma*, *Allanblackia*, *Symphonia*; — Myristicacées (*Pycnanthus*, *Staudtia*, *Scyphocephalium*); — Simarubacées (*Irvingia*, *Quassia*); — Pandacées; — Légumineuses (*Pentaclethra* divers); — Olacacées (*Coula*, *Heisteria*, *Ongokea*); — Rhizophoracées; — Vochysiacées.

Le fascicule contient de nombreux détails inédits sur le mode de végétation des espèces décrites, leur détermination et leur répartition géographique.

M.-Th. F.

Contribution à la connaissance des principes du « Pterocarpus santalinus ». Homoptérocarpine et ptérocarpine. Dieterlé (H.) et Léonhardt (H.). *Archiv der Pharm.*, 1929, **267**, n° 2, p. 81. — L'homoptérocarpine possède la formule $C^{17}H^{16}O^4$ et fond vers 83-84°. Elle se laisse acétyler, bien que ne possédant pas de groupes oxhydryles; elle contient deux atomes d'hydrogène qui sont le support d'un deuxième noyau aromatique. La ptérocarpine possède la formule $C^{16}H^{14}O^4$ et fond vers 162°5-163°. Elle contient un groupe méthoxyle et donne un produit de substitution avec le brome.

R. R.

Sur le dosage de l'ascaridol dans l'huile de Chenopdodium. Knaffl-Lenz (E.) et Hofmann (A.). *Archiv der Pharm.*, 1929, **267**, n° 2, p. 117. — Le dosage biologique, de même que les réactions colorées avec la phénolphtaléine, la diméthylaminobenzaldéhyde, ne sont guère possibles pour évaluer l'ascaridol. La méthode Paget, au chlorure de titane, est assez comparable. Les constantes, telles que poids spécifique, pouvoir de rotation, de réfraction, ne peuvent servir que pour des huiles de même origine et sous la même présentation. Le taux d'ascaridol oscille dans l'huile du commerce entre 60 et 76 %.

R. R.

Sur les produits qui relient le furfurol, l'aniline et l'acide malonique. Boehm (Theodor). *Archiv der Pharm.*, 1929, **267**, n° 2, p. 129-141.

R. R.

Sur l'examen pharmacologique des préparations spécialisées à base de digitale. Focke (C.). *Archiv der Pharm.*, 1929, **267**, n° 3, p. 169.

R. R.

Le dosage de la brucine sous forme de silicotungstate et l'analyse des semences de Strychnées. Kljatschkina (B.) et Strugadski (M.). *Archiv der Pharm.*, 1929, **267**, n° 2, p. 177. — Le silico-

©BIU Santé

tungstate de brucine n'a pas de composition constante, l'alcaloïde y varie du simple au triple. par rapport à l'acide. La composition du précipité dépend de l'acidité et de la teneur en sels du milieu, de la quantité de réactif, de la température au moment de la précipitation. R. R.

Influence des propriétés physiques des produits chimiques sur leur action microbicide. Sabalitschka (Th.). *Archiv der Pharm.*, 1929, **267**, n° 4, p. 272. — Comparaisons, sur le staphylocoque, de quelques éthers de l'acide benzoïque et de quelques éthers de l'acide salicylique. L'éther propylique de l'acide paraoxybenzoïque est 35 fois plus actif sur les micro-organismes que sur la cellule humaine. R. R.

Sur quelques plantes utilisées en thérapeutique, en Bolivie. Herzog (Th.). *Archiv der Pharm.*, 1929, **267**, n° 5, p. 390. — La liane ayahuasca, étudiée par Lewin, identifiée au *Banisteria Caapi*. Les feuilles et bourgeons de chacruna ou *Mapouria farmosa*. La racine du *Piper anocaperi*. R. R.

L'opium de Macédoine. Vrgoé (A.). *Archiv der Pharm.*, 1929, **267** n° 5, p. 352. — L'histoire de la culture du pavot, les influences diverses sur la culture; la récolte, la teneur en alcaloïdes. L'avenir de la production, soumise à la question agraire et aux facteurs économiques. R. R.

Sur la combinaison cuivrique de l'acide diélhylbarbiturique. Romunowa (N. W.). *Archiv der Pharm.*, 1929, **267**, n° 5, p. 370. R. R.

Sur l'identification de la cantharidine. Fischer (R.). *Archiv der Pharm.*, 1929, **267**, n° 1, p. 31. — Le procédé permet de caractériser la cantharidine jusqu'à la dose de 1/300.000 dans l'urine et à un taux encore plus faible dans les emplâtres. Le produit est sublimé, le sublimat purifié par l'éther de pétrole et caractérisé sous forme de cantharidate de baryum préparé extemporanément sous l'objectif du microscope. R. R.

La détermination bromométrique et rhodanométrique des huiles essentielles. Kaufmann (H. P.). *Archiv der Pharm.*, 1929, **267**, n° 1, p. 1, et 1929, **267**, n° 4, p. 249. — Applications à l'anéthol, au thymol, à l'eugénol, à la coumarine, au citral, au linalol, au terpinéol, la vanilline, eurs sels et leurs mélanges. R. R.

Au sujet de la toxicité de l'ergostérol irradié. Simonnet (H.) et Tanret (G.). *La Presse médicale*, 10 avril 1929, n° 29, p. 469. — L'extrême disproportion entre les doses thérapeutiques et les doses toxiques, qui varie d'un sujet à l'autre, rend illusoires les dangers d'hypervitaminose. R. R.

L'adrénaline des capsules surrénales et des poudres de surrénines. Paget (M.). *Bull. Ass. Doct. Pharm.*, 1929, **2**, n° 2, p. 33. — L'auteur demande une réglementation de la délivrance des organes destinés à l'opothérapie; l'emploi exclusif des capsules de bœuf et de cheval; le rejet des surrénales de mouton; la dessiccation rapide dans le vide à basse température. L.-P. B.

Réaction vraie, minéralisation et ajustage des solutions d'hypochlorites alcalins pour usage chirurgical. Bruère (P.).

©BIU Santé

Bull. Ass. Doct. Pharm., 1929, **2**, n° 1, p. 3. — L'auteur précise les conditions de réaction vraie, d'isotonie et de spécificité ionique à exiger des solutions d'hypochlorites, pour usage chirurgical. Après avoir donné une méthode pratique d'évaluation du chlore actif, il indique une technique simple pour apprécier la réaction vraie, déterminer la minéralisation et calculer la concentration moléculaire en prenant comme exemples les solutions du type DAKIN et LABARRAQUE. L.-P. B.

Équilibre physico-chimique des hypochlorites dissous. BRUÈRE (P.). *Bull. Ass. Doct. Pharm.*, 1929, **2**, n° 1, p. 11. — Etude sous forme d'ions associés, du chlorure de chaux et de la solution d'hypochlorite sodique dite « extrait de Javel » avec mise en relief de la réaction vraie et de la minéralisation. L.-P. B.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Quelques effets des dérivés de l'amide de la bétaïne et des éthers de la choline sur le système nerveux autonome. HUNT (R.) et RENSHAW (R. R.). *J. Pharm. exp. Thér.*, février 1929, n° 2, p. 99-128. — L'action muscarinique de l'amide de la bétaïne est augmentée par la substitution dans le groupement amidé d'un radical méthyle; l'activité du dérivé éthylé est plus faible que celle du dérivé méthylé et celle des dérivés propylés et butylés est encore plus faible. La toxicité diminue avec la diminution de l'action muscarinique. L'introduction d'un noyau pipéridinique et encore plus d'un groupement carburéide augmente l'action muscarinique de l'amide; l'introduction d'un groupe phényle dans le composé carburéide diminue l'action muscarinique à environ 1/10 et abaisse beaucoup la toxicité. Quelques-uns de ces corps ont une action stimulante nicotinique faible. L'introduction d'un radical phényle et de divers radicaux phényles substitués dans le groupement amidé de l'amide de la bétaïne abolit complètement l'action muscarinique de celle-ci. Le dérivé phénylé a une action stimulante nicotinique très marquée, le *p*-hydroxyphényl est moins actif et les méthoxy et éthoxy, tolyl et naphthyl sont pratiquement inactifs à cet égard. Tous les composés substitués sont plus toxiques que le composé phénylé. Les éthers phénylés de la choline et de la gamma-homocholine n'ont pas d'action muscarinique. Les premiers ont une action nicotinique stimulante très intense; l'éther phénylique de l'homocholine a une très faible action nicotinique stimulante. La plupart de ces composés ont une action nicotinique paralysante. On peut par l'introduction de groupes phényles dans certains composés quaternaires abolir l'action muscarinique et conserver ou augmenter l'action stimulante nicotinique : l'introduction d'un groupe pipéridinique semble avoir un effet opposé : l'action muscarinique est conservée ou augmentée tandis que l'action nicotinique stimulante est diminuée ou abolie. P. B.

Sur l'action des sels de magnésium sur la glycémie. LANG (S.) et RIGO (L.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **139**, p. 1 à 9. — Aux faibles doses les sels de magnésium abaissent la glycémie et aux doses plus élevées l'élèvent. P. B.

Action de l'ergotamine sur la glycémie. RIGO (L.) et VESZELSZKY (L.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **139**, p. 10-13. — L'ergotamine, aux

©BIU Santé

faibles doses (0 milligr. 5 à 1 milligr. par kilogramme) détermine de l'hypoglycémie chez le lapin et aux doses plus fortes (2 milligr. à 2 milligr. 5) de l'hyperglycémie. P. B.

L'étalonnage physiologique des substances hypotensives. GLEY (P.) et KISTHINIOS (N.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 396-397. — Détermination de la quantité minima d'une substance hypotensive capable de provoquer une chute de la pression juste appréciable sur le tracé. Résultats beaucoup moins variables qu'avec les doses plus fortes, et possibilité ainsi d'étalonner les substances hypotensives. Les auteurs proposent d'appeler unité hypotensive la quantité qui, injectée brusquement dans la jugulaire d'un lapin de 2 Kgs, provoque un abaissement de la pression artérielle juste appréciable sur le tracé. P. B.

Sur l'existence dans les extraits pancréatiques d'une substance hypotensive distincte de l'insuline. GLEY (P.) et KISTHINIOS (N.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 971-972. — Les auteurs ont pu préparer des extraits pancréatiques dépourvus d'actions hypoglycémiante et présentant des propriétés hypotensives. P. B.

Mécanisme de l'action de l'éphédrine et différences dans l'intensité de l'action de ses isomères. SCHLUMANN (O.). *Arch. f. exp Path. u. Pharm.*, décembre 1928, **138**, n° 1/4, p. 208-218. — L'action de l'éphédrine sur la pression sanguine n'est pas due à un effet cardiaque, c'est une action périphérique vasculaire pure. L'éphédrine sensibilise en effet les vaisseaux à l'adrénaline. Des concentrations inactives par elles-mêmes d'éphédrine déterminent sur les vaisseaux de grenouille perfusés avec des solutions très diluées d'adrénaline une vasoconstriction durable. Sur la pression sanguine les effets de l'adrénaline sont toujours renforcés par l'éphédrine. L'éphédrine gauche est nettement plus active que l'éphédrine droite, l'éphédrine racémique est environ deux fois moins active que l'éphédrine gauche. P. B.

Sur l'action hypertensive comparée des éphédrines droite, gauche, racémique de synthèse et de l'éphédrine naturelle. LAUNOY (L.) et NICOLLE (P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 334-337. — L'éphédrine naturelle lévogyre et l'éphédrine lévogyre de synthèse sont identiques au point de vue de leur action hypertensive. Pour une même dose, les éphédrines lévogyres, naturelle et de synthèse déterminent une hypertension double de celle obtenue avec l'éphédrine racémique de synthèse. L'éphédrine droite est très peu active. P. B.

De l'action de l'éphédrine naturelle à doses liminaires sur le cœur (*in situ*) du lapin. LAUNOY (L.) et NICOLLE (P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 1387-1389. — Sur le cœur *in situ* du lapin les doses liminaires d'éphédrine naturelle exercent d'abord une action chronotrope et inotrope négative, sur laquelle, d'après les auteurs, l'atropine serait sans action. De courte durée, cette première phase est suivie d'une action chronotrope et inotrope positive qui apparaît tardivement et se prolonge. Cette seconde phase semble faire défaut à partir de la dose de 5 milligr. par kilogramme. P. B.

Nouvelle contribution à l'étude de l'action cardiaque du chlorhydrate d'éphédrine naturelle sur le cœur du lapin. LAUNOY (L.)

©BIU Santé

et Nicolle (P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **99**, p. 1936-1938. — Les auteurs montrent qu'aux doses liminaires d'éphédrine, l'action tonicardiaque est synchrone de l'action vasoconstrictrice; aux doses fortes dépressives, l'action cardiaque s'oppose aux phénomènes d'ordre vasculaire, elle peut les inverser. P. B.

L'effet des doses modérées de sulfate d'éphédrine sur le réflexe rotulien. Johnson (C. A.) et Luckhardt (A.). *Amer. J. Physiol.*, octobre 1928, **86**, n° 3, p. 614-617. — L'éphédrine aux doses moyennes (12 milligr. 1/2 à 100 milligr. par chien) augmente nettement l'excitabilité réflexe de la moelle (mesurée par le réflexe rotulien). Cette action ne dépend pas de l'influence des centres supérieurs sur la moelle et n'est pas due aux effets vasculaires de l'éphédrine. P. B.

Action de l'éphédrine sur le cœur du chien (études électrocardiographiques). Cœlho (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 1525-1527. — L'éphédrine synthétique provoque, sur le cœur de chien, aux faibles doses, de la bradycardie, le blocage sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire, des extrasystoles ventriculaires et l'augmentation de l'onde T; à fortes doses, elle provoque de la tachycardie et la diminution de l'onde T, et elle touche tout le système conducteur ventriculaire, y compris les fibres de Purkinje (élargissement de l'espace Q-R, blocage des ramifications du faisceau de His et de leurs terminaisons), et finalement la mort du cœur par fibrillation ventriculaire. P. B.

Action de l'éphédrine sur le cœur du chien (études électrocardiographiques). Cœlho (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 519-520. — Le chlorhydrate d'éphédrine exerce sur le tracé électrique du cœur de chien une action qualitativement identique à celle de l'éphétonine. Aux faibles doses : bradycardie, blocage sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire. Aux fortes doses, tachycardie, augmentation, puis diminution de l'onde T. Atteinte de tout le système conducteur ventriculaire, y compris les fibres de Purkinje, avec blocage des rameaux du faisceau et de leurs terminaisons (élargissement de l'espace Q R S, avec inversion de l'onde T, c'est-à-dire atypie du complexe ventriculaire) Finalement le cœur meurt par fibrillation ventriculaire. Ces troubles apparaissent avec l'éphédrine, avec des doses beaucoup plus faibles que pour l'éphétonine. P. B.

ERRATUM

Bulletin n° 2, février 1930, p. 113. — A la troisième avant-dernière ligne du mémoire de M. L. Launoy relatif à la méthode de prévention chimique dans la lutte contre les trypanosomiases :

Au lieu de : « contre les trypanosomiases humaines par le 309, avec la dose de 0 gr. 20 »,

Lire : « contre les trypanosomiases humaines par le 309 avec *la dose de 0 gr. 02* (*deux* centigr. par K°) ».

Le Gérant : Louis Pactat.

Paris. — Imprimerie de la Cour d'Appel, 1, rue Cassette.

©BIU Santé

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

M. MASCRÉ. Sur le dosage des alcaloïdes de la lobélie 209
JEAN RÉGNIER et FERNAND MERCIER. Propriétés pharmacologiques des isomères de la cocaïne (*à suivre*). 219
P. GEIGUES. L'huile de tournesol. Ses caractères analytiques. . . . 231
J. CHEVALIER. Le pyrèthre insecticide. — II. Culture. Rendement. Avenir économique 235

Revue de chimiothérapie :

JACQUES TRÉFOUEL, Mme J. TRÉFOUEL et CHARLES BARBELET. Homologues et isomères de la novocaïne, de la stovaïne et dérivés anesthésiques. Etudes des propriétés physiques et physiologiques (*suite et fin*). 240

Variétés :

HENRI LECLERC. L'arachide ou cacahuète (*Arachis hypogæa* L.); son importance en diététique 255

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux 261
2° Journaux. Revues. Sociétés savantes 265

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Sur le dosage des alcaloïdes de la lobélie.

La lobélie (*Lobelia inflata* L.) renferme, à côté de l'alcaloïde fondamental, la *lobéline*, divers alcaloïdes secondaires, isolés et étudiés, ces dernières années, par WIELAND et ses collaborateurs [2]. Actuellement, dix de ces alcaloïdes accessoires ont été obtenus à l'état de pureté, les uns, appartenant, comme la lobéline, aux dérivés de l'$\alpha\alpha'$ diphénacylpipérazine, les autres de constitution différente [3]. Les principaux alcaloïdes, outre la lobéline, sont : la lobélidine [= *d* + *l* lobéline] [4], la lobélanine, l'isolobélanine [= nor-lobélanine] [5], la lobélanidine, la norlobélanidine. La constitution de ces alcaloïdes est maintenant connue et la synthèse en a été faite par WIELAND et DRISHAUS [4], et par SCHEUING et WINTERHALTER [5].

Les préparations de lobélie, spécialement la teinture, sont

1. Reproduction interdite sans indication de source.
2. E. CATTELAIN. Les alcaloïdes de la lobélie enflée. *J. P. C.*, 1926, **4**, 8e s., p. 397.
3. WIELAND, KOSCHARA et DANE. Ueber einige Begleitbasen des Lobelins und über die gegenseitigen Beziehungen der Lobelia-Alkaloide. *Ann. Chem.*, 1929, **473**, p. 118.
4. WIELAND et DRISHAUS. Synthesen der Lobelia Alkaloide. *Ann. Chem.*, 1929, **473**, p. 102.
5. SCHEUING et WINTERHALTER. Eine Synthese der Lobelia Alkaloide. *Ann. Chem.*, 1929, **473**, p. 126.

©BIU Santé

employées dans diverses affections respiratoires, dans l'asthme en particulier. Leur activité est rapportée à la lobéline et l'action physiologique de celle-ci est très étudiée depuis quelques années.

Il m'a paru intéressant d'établir une méthode de dosage de la lobéline et des bases accessoires du même groupe. J'ai trouvé, dans la littérature, très peu de chose à ce sujet.

En 1926, LESTRA [1] a employé, pour doser les alcaloïdes de la lobélie, la méthode qu'utilise le Codex français pour le dosage des alcaloïdes de l'extrait de noix vomique, soit le dosage volumétrique à l'iodoéosine. Les résultats obtenus au cours de mes essais m'autorisent à douter que cette méthode convienne à la lobélie.

En 1929, LAJOS DAVID [2] propose une méthode dont voici le principe. La *teinture* est concentrée au bain-marie; le résidu est repris par l'acide acétique dilué; on filtre; la liqueur acétique est épuisée par l'éther en presence de KOH + NaOH + NaCl. La liqueur éthérée est évaporée à poids constant, au bain-marie d'abord, puis dans le vide en présence de $CaCl^2$. La *poudre* est épuisée par l'acide acétique dilué au bain-marie; la liqueur acétique filtrée est traitée comme dans le cas de la teinture.

Je ferai, dès maintenant, sur la technique adoptée par LAJOS DAVID, deux réserves. Etant donnée la facile décomposition des alcaloïdes de la lobélie, je crains qu'ils ne soient partiellement détruits au cours de l'évaporation de la teinture ou de l'épuisement de la drogue par l'acide acétique dilué à la température du bain-marie. D'autre part, il n'y a aucune purification des alcaloïdes enlevés par l'éther et l'extrait éthéré risque de renfermer des substances non alcaloïdiques.

J'ai tenté, pour ma part, d'appliquer, au dosage des alcaloïdes de la lobélie, la méthode au silicotungstate et les méthodes acidimétriques. Tous mes essais ont été effectués sur divers échantillons d'« *Intraits* » de *Lobelia inflata*, préparés par les laboratoires DAUSSE, suivant la technique des professeurs PERROT et GORIS. Cette préparation est entièrement et facilement soluble dans l'eau, ce qui facilite le prélèvement des prises d'essai; elle est entièrement dépourvue de chlorophylle et presque entièrement de substances résineuses, dont la présence en quantité notable gêne toujours dans les dosages.

1. — MÉTHODE PAR PRÉCIPITATION SILICOTUNGSTIQUE

La lobéline précipite par l'acide silicotungstique et, sans aucun doute, les alcaloïdes voisins dérivés du lobélane [3].

1. H. LESTRA. Les alcaloïdes de la lobélie enflée. *Bull. Sc. Pharm.*, 1926, **33**, p. 16.
2. LAJOS DAVID. Ueber die Bestimmung des gesamtalkaloidgehaltes von Herba Lobeliæ inflata und Tinktura Lobeliæ. *Pharm. Ztg*, 1929, p. 419.
3. La méthode de précipitation silicotungstique est assez connue pour que je juge

©BIU Santé

Il eût été logique de déterminer d'abord les conditions de précipitation sur la lobéline pure. En raison du prix élevé de ce principe, j'ai fait mes premiers essais sur les alcaloïdes totaux retirés de l'intrait de lobélie. Après avoir établi, en opérant ainsi, les conditions optima de précipitation, j'ai répété les essais sur le chlorhydrate de lobéline afin de déterminer le coefficient convenable pour le calcul des résultats. Enfin, j'ai appliqué la méthode à l'intrait de lobélie.

A. — Préparation et précipitation silicotungstique des alcaloïdes totaux.

Les alcaloïdes ont été obtenus, à partir de l' « intrait », par la méthode suivante.

L'intrait est dissous dans l'eau. La solution, additionnée d'NH^3, est épuisée à plusieurs reprises avec de l'éther, dans lequel lobéline et alcaloïdes voisins sont tous solubles. Les liqueurs éthérées sont séchées sur le sulfate de sodium anhydre, évaporées au bain-marie. Le résidu est repris par HCl dilué; la liqueur acide, filtrée, est versée dans une ampoule à décanter dans laquelle on a préalablement introduit de l'éther et un mélange de solution de potasse et de chaux (c'est avec ce mélange que l'on obtient des solutions éthérées les moins colorées). On agite (on laisse en contact aussi peu de temps que possible avec les liqueurs alcalines) et, après repos, on décante. Les solutions éthérées sont de nouveau séchées, évaporées, et reprises par HCl dilué. Pour obtenir des alcaloïdes plus purs, on les précipite par addition d'acide silicotungstique. Le précipité de silicotungstates est lavé, mis en suspension dans l'eau, additionné d'NH^3 et agité avec de l'éther. On sépare enfin ces liqueurs éthérées; on les sèche sur SO^4Na^2. Les liqueurs obtenues sont pratiquement incolores. C'est à partir de cette solution éthérée qu'ont été effectués les essais de précipitation, en opérant toujours sur un même poids de solution.

Il y avait lieu de déterminer, à partir de cette solution éthérée d'alcaloïdes totaux purifiés, la *température optimum* de précipitation, le *titre acide optimum* des liqueurs à précipiter.

Pour déterminer la *température* convenable, on a évaporé des poids égaux de la solution éthérée d'alcaloïdes; on a repris par une même quantité d'HCl dilué (ici HCl N/2) et on a précipité par addition de la solution d'acide silicotungstique à 5 °/₀ : 1° à froid; 2° en chauffant

inutile d'en rappeler ici les principes et les applications nombreuses. J'indiquerai cependant quelques travaux : G. Bertrand. Sur l'emploi de l'acide silicotungstique comme réactif des alcaloïdes. *Bull. Soc. Chim.*, 1899, **21**, p. 434. — M. Javillier. Sur les silicotungstates de conicine, de spartéine et d'atropine. *Bull. Sc. Pharm.*, 1910, **17**, p. 315. — A. Guillaume. Sur les silicotungstates de pilocarpine, de pseudopelletiérine et le dosage de ces alcaloïdes. *Bull. Sc. Pharm.*, 1927, **34**, p. 151.

©BIU Santé

légèrement, jusqu'à rassemblement du précipité, sans atteindre l'ébullition; 3° en chauffant les liqueurs jusqu'à commencement d'ébullition. Après douze ou vingt-quatre heures de repos, on recueille les précipités sur filtre sans cendres, on lave avec HCl N/2 jusqu'à ce que le liquide filtré ne donne plus de louche avec une solution de chlorhydrate de quinine à 1 °/₀, on sèche, on calcine à la manière habituelle et on pèse (¹).

Voici quelques-uns des résultats obtenus :

PRÉCIPITATION FAITE	POIDS DU RÉSIDU DE CALCINATION			
	I	II	III	IV
1° A froid	0,134	0,054	0,127	0,137
2° En chauffant légèrement .	0,1295	0,0525	»	»
3° A ébullition commençante.	0,126	0,0508	0,118	0,128

Il y a donc décomposition partielle évidente des alcaloïdes dès que les solutions sont soumises, si peu que ce soit, à l'action de la chaleur. L'écart observé varie de 5,8 à 7 °/₀ quand on compare les résultats obtenus à froid et les résultats obtenus en portant les liqueurs aux débuts de l'ébullition. *Il faut donc précipiter à froid les alcaloïdes de la lobélie.* Le précipité obtenu dans ces conditions, après douze heures de repos, est facilement retenu par les filtres.

Pour déterminer le *titre acide optimum* des liquides de précipitation, on évapore plusieurs prises d'essai identiques de la solution éthérée d'alcaloïdes; l'on reprend le résidu par une même quantité d'HCl dilué, à des titres divers et l'on précipite à froid par l'acide silicotungstique. Voici les résultats obtenus dans quelques expériences :

TITRE DE LA LIQUEUR ACIDE	POIDS DU RÉSIDU DE CALCINATION		
	I	II	III
HCl N/10	»	0,0912	»
HCl N/5.	0,1008	0,0916	»
HCl N/2.	0,102	0,0931	0,084
HCl normal	0,105	0,0954	0,0848
HCl 2N	»	»	0,082

1. Tous les chiffres donnés dans ce travail correspondent à un double dosage effectué comparativement. Seuls ont été retenus les essais donnant des chiffres concordants; l'erreur maximum admise est de 2 °/₀; en général, elle ne dépasse pas 1 °/₀.

©BIU Santé

Les différences observées sont assez faibles, mais les variations se font toujours dans le même sens. *Il y aura donc lieu d'opérer la précipitation dans une solution d'HCl correspondant à HCl normal.*

J'ai étudié également l'influence de la dilution, reprenant une même dose d'alcaloïdes, par 20 cm³ et 40 cm³ d'HCl. Les résultats obtenus sont les mêmes, les variations observées ne dépassant pas les erreurs d'expérience.

B. — Expériences faites sur le chlorhydrate de lobéline pur.

Pour les dosages effectués sur le chlorhydrate de lobéline pur, j'ai employé le « Lobelin hydr. crist. Ingelheim » préparé par Boehringer. C'est avec ce sel qu'ont été faits la grande majorité des essais physiologiques. J'ai vérifié, comme on le verra plus loin, que ce sel (chlorhydrate) renfermait la dose théorique de lobéline base. Il correspond à la formule $C^{22}H^{27}O^2N$, HCl et renferme 90,22 % de lobéline base.

On dissout le chlorhydrate de lobéline dans HCl normal; on précipite à froid, par l'acide silicotungstique, dans les conditions établies pour les alcaloïdes totaux, considérées, à la suite des expériences précédentes, comme les conditions optima. Les résultats obtenus ont permis d'établir, de manière satisfaisante, le coefficient à employer pour calculer la teneur en lobéline à partir du poids du résidu obtenu par calcination du silicotungstate.

Pour déterminer le coefficient cherché, on utilise la formule $p \times c = A$, d'où $c = \frac{A}{p}$. Dans cette formule, p représente le poids du résidu de calcination, A le poids d'alcaloïde (base) mis en œuvre, c le coefficient cherché.

Première détermination . . . . . $\begin{cases} p = 0 \text{ gr. } 1382 \\ A = 0 \text{ gr. } 0585 \\ c = \frac{0,0585}{0,1382} = 0,4236 \end{cases}$

Deuxième détermination . . . . . $\begin{cases} p = 0 \text{ gr. } 1098 \\ A = 0 \text{ gr. } 0468 \\ c = \frac{0,0468}{0,1098} = 0,426 \end{cases}$

Le coefficient pratique déterminé en prenant la moyenne des chiffres précédents sera 0,4248.

Le coefficient théorique a été calculé d'abord en admettant, pour le silicotungstate de lobéline, la formule générale de G. Bertrand : $12TuO^3$, SiO^2, $2H^2O$, 4 Alc. Le poids moléculaire de la lobéline étant 337, on aurait, d'après la formule précédente, pour un résidu de calcination de 2.844 (= $12TuO^3$, SiO^2), un poids d'alcaloïde de 1.348. Le coefficient cal-

©BIU Santé

culé serait donc $c = \frac{1.348}{2.844} = 0,4704$. Il est beaucoup plus élevé que le coefficient établi expérimentalement.

Les mêmes calculs ont été refaits en admettant, pour le silicotungstate de lobéline, une formule analogue à celle qu'ECALLE (1) donne pour le silicotungstate d'aconitine, soit : $24TuO^3$, $2SiO^2$, $4H^2O$, 7 Alc. Le calcul donne alors : $c = \frac{7 \times 337}{5.688} = \frac{2.359}{5.688} = 0,414$.

Le coefficient calculé se trouve ainsi très voisin du coefficient expérimental (0,414 au lieu de 0,4248). On peut admettre que la composition du silicotungstate de lobéline est parallèle à celle du silicotungstate d'aconitine et cette composition s'exprimerait par la formule $24TuO^3$, $2SiO^2$, $4H^2O$, $7(C^{22}H^{27}O^2N)$.

En utilisant le coefficient 0,414 dans les dosages de vérification effectués sur diverses solutions de chlorhydrate de lobéline, j'ai obtenu des résultats très satisfaisants, qui se trouvent consignés dans le tableau suivant :

LOBÉLINE de la prise d'essai	POIDS du précipité	LOBÉLINE calculée	POURCENTAGE de lobéline retrouvée
0,0627	0,150	0,0621	99
—	0,151	0,0625	99,7
0,0585	0,139	0,0575	98,3
—	0,138	0,0572	97,8
0,0468	0,1908	0,0454	97
—	0,112	0,0464	99,1
0,1178	0,276	0,1142	97,8

On retrouve, en moyenne, 98,4 % de la lobéline contenue dans la prise d'essai. L'erreur en moins, due à la faible solubilité du silicotungstate, est négligeable dans la pratique.

On peut donc doser la lobéline en la précipitant, à froid, par l'acide silicotungstique, dans une liqueur chlorhydrique de titre = HCl normal. On obtiendra le poids de lobéline contenu dans la prise d'essai en multipliant le poids du résidu de calcination par le facteur 0,414.

1. ECALLE. Dosage de l'aconitine dans les préparations d'aconit. *Journ. Ph. Ch.* (6), 1901, **14**, p. 97-102.

©BIU Santé

C. — Application aux extraits.

Cette méthode peut être appliquée au dosage des alcaloïdes *totaux* de la lobélie, au moins des alcaloïdes du groupe de la lobéline. Leurs constitutions sont voisines et le poids moléculaire diffère très peu de celui de la lobéline : 337. Il est identique pour la lobélidine, considérée maintenant comme identique à la *d* + *l* lobéline, il est de 335 pour la lobélanine et l'isolobélanine, de 339 pour la lobélanidine. On pourra donc conserver le coefficient 0,414 et l'on exprimera en lobéline la totalité des alcaloïdes, comme on exprime en aconitine la totalité des alcaloïdes de l'aconit.

Les essais ont été faits sur divers échantillons d'« Intrait » de lobélie. L'intrait est dissous dans l'eau, additionné d'NH^3, épuisé avec de l'éther officinal. Il faut employer une assez grande quantité d'éther. 5 gr. d'intrait épuisés par 150 gr. d'éther ont accusé une teneur en alcaloïdes de 0 gr. 43 °/₀; en épuisant la même quantité à trois reprises par 125 cm^3 d'éther (= 275 gr. environ), la teneur en alcaloïdes devient 0 gr. 565. Un autre échantillon a donné respectivement, dans les mêmes conditions, 0 gr. 72 et 0 gr. 81. L'épuisement, répété trois fois par 125 cm^3 d'éther, suffit à enlever la totalité des alcaloïdes. Les liqueurs éthérées sont desséchées par SO^4Na^2 anhydre : la précaution est utile; la distillation d'une solution éthérée non desséchée, retenant de l'eau ammoniacale, risque de provoquer une décomposition légère des alcaloïdes. Les liqueurs éthérées sont distillées au bain-marie. On reprend le résidu par HCl normal (25 cm^3) et on précipite les alcaloïdes en ajoutant 10 cm^3 d'acide silicotungstique à 5 °/₀ à 20 cm^3 de liqueur chlorhydrique filtrée. On recueille, lave, calcine et pèse à la manière habituelle.

Les extraits courants n'étant pas, comme l'intrait, solubles dans l'eau, on les dissoudra dans un peu d'alcool à 60° (15 cm^3 environ).

Dans des essais comparatifs, j'ai remplacé NH^3 par CO^3Na^2; les résultats obtenus sont les mêmes qu'avec l'éther.

D'autres essais ont été faits en remplaçant l'éther par le chloroforme. Il faut prendre soin de distiller les liqueurs dans le vide; faute de cette précaution, on obtient souvent, dans deux dosages parallèles, des écarts de 6 à 8 °/₀; il y a sans doute altération partielle des alcaloïdes pendant la distillation. En distillant dans le vide, les résultats sont les mêmes qu'avec l'éther.

En résumé, je propose, pour le dosage des alcaloïdes totaux dans les extraits de lobélie, la technique suivante :

Dissoudre, dans 15 à 20 cm^3 d'eau (intrait), dans 15 à 20 cm^3 d'alcool à 60° (extraits), 5 gr. de l'extrait à doser. Introduire le liquide dans une ampoule à décanter; ajouter 5 cm^3 d'NH^3 et 125 cm^3 d'éther officinal. Agiter à plusieurs reprises; après repos, décanter et filtrer les liqueurs

©BIU Santé

éthérées sur SO^4Na^2 anhydre. Renouveler deux fois l'épuisement avec, chaque fois, 125 cm^3 d'éther. Évaporer les liqueurs éthérées. Reprendre le résidu par 25 cm^3 d'HCl normal. (Eviter de chauffer, ajouter HCl à l'extrait éthéré encore sirupeux, aussitôt l'évaporation terminée.) Filtrer. Prélever 20 cm^3 de la solution acide. Dans un vase à précipiter, ajouter à la liqueur 10 cm^3 d'acide silicotungstique à 5 °/₀. Après douze heures de repos, recueillir le précipité sur un filtre sans cendres, laver avec HCl normal jusqu'à ce que le filtrat ne donne plus de louche avec une solution de chlorhydrate de quinine à 1 °/₀. Sécher à l'étuve. Calciner le filtre et le précipité dans un creuset taré. Peser, après refroidissement, le résidu obtenu. Le poids du résidu, multiplié par le coefficient 0,414, donnera, en lobéline, le poids d'alcaloïdes totaux, solubles dans l'éther, et précipitables par l'acide silicotungstique, dans 4 gr. d'extrait.

II. — MÉTHODES ACIDIMÉTRIQUES

J'ai d'abord dosé volumétriquement, en présence de rouge de méthyle ou d'iodéosine, la lobéline du chlorhydrate de lobéline « Ingelheim ». Pour cela, on dissout, dans l'eau distillée, un poids déterminé de sel, on introduit la liqueur dans une ampoule à décanter, on additionne d'NH^3 et on épuise par l'éther. Les liqueurs éthérées sont séchées sur SO^4Na^2 anhydre, évaporées, dans le vide, à la température du laboratoire et l'on reprend par une quantité connue de SO^4H^2 N/100. On titre l'excès d'acide, soit en présence d'iodoéosine, soit en présence de rouge de méthyle. 1 cm^3 de SO^4H^2 N/100 correspond à 0 gr. 00337 de lobéline base.

En présence de rouge de méthyle, les résultats sont tout à fait satisfaisants :

Premier essai. — 0 gr. 0814 de chlorhydrate de lobéline ont été dissous dans 20 cm^3 d'eau distillée. Le dosage a donné 0 gr. 0732 et 0 gr. 0726 de lobéline, soit une moyenne de 0 gr. 0729. Le chiffre théorique étant de 0 gr. 0734, l'erreur, par défaut, est de 0,68 °/₀.

Deuxième essai. — On a opéré sur 0 gr. 0873 de chlorhydrate. Le dosage a donné 0 gr. 079 et 0 gr. 0782 de lobéline. Le chiffre théorique est de 0 gr. 0786.

En présence d'iodéosine, je n'ai pu obtenir de chiffres satisfaisants. Le virage est tout à fait incertain. L'iodéosine ne convient pas comme indicateur dans le cas des alcaloïdes de la lobélie et c'est pourquoi j'ai fait plus haut des réserves sur les dosages effectués par Lestra.

Application à l'intrait de lobélie. — Deux techniques différentes ont été employées.

a) La technique est identique à celle que donne le Codex pour le dosage des alcaloïdes de l'extrait de belladone, avec substitution du

©BIU Santé

rouge de méthyle à l'iodéosine comme indicateur, et suppression du chloroforme dans la liqueur d'épuisement.

5 gr. d'intrait sont dissous dans 20 cm³ d'eau. On ajoute 10 cm³ de solution de CO^3Na^2 à 25 °/₀ et on épuise à trois reprises avec 125 cm³ d'éther officinal. Les liqueurs éthérées, filtrées sur SO^4Na^2 anhydre, sont réunies, concentrées à demi-volume par distillation et introduites dans une ampoule à décantation. On ajoute 25 cm³ de SO^4H^2 N/100. On agite et décante la liqueur acide que l'on filtre ; on lave à trois reprises les liqueurs éthérées avec 10 cm³ d'eau distillée. Les eaux de lavage sont jointes aux liqueurs acides ; on ajoute aux liqueurs quelques gouttes de solution alcoolique de rouge de méthyle et on titre l'excès d'acide par NaOH N/100. Malgré la coloration jaune des liqueurs aqueuses d'épuisement, le virage est net et les chiffres obtenus dans des dosages parallèles sont concordants. 1 cm³ d'acide N/100 correspond à 0 gr. 00337 de lobéline.

b) On épuise la solution d'intrait, comme précédemment, par l'éther, en présence de CO^3Na^2, ou de NH^3. Les liqueurs éthérées sont réunies, évaporées au bain-marie d'abord, puis abandonnées pendant vingt-quatre à quarante-huit heures dans le vide sulfurique. Le résidu est additionné de 2 cm³ d'alcool et de 25 cm³ de SO^4H^2 N/100. L'addition d'alcool est nécessaire, l'acide N/100 employé seul dissout mal les alcaloïdes mêlés de substances résineuses et grasses. On titre l'excès d'acide par NaOH N/100 en présence de rouge de méthyle comme indicateur. Le virage est net et, ici encore, les chiffres obtenus dans deux dosages parallèles sont concordants. On verra plus loin qu'ils sont différents de ceux que donne la technique précédente.

III. — CHOIX D'UNE MÉTHODE DE DOSAGE

Divers échantillons d'intrait de lobélie ont été dosés par plusieurs méthodes et l'on a comparé les résultats. On a opéré sur une solution aqueuse dont on a prélevé 25 gr. correspondant à 5 gr. d'intrait. Les techniques employées ont été les suivantes :

I. Méthode au silicotungstate décrite plus haut, d'une part en en employant CO^3Na^2, de l'autre NH^3 pour déplacer les alcaloïdes.

II. Méthode de dosage du type extrait de belladone décrite plus haut.

III. On extrait les alcaloïdes comme en II, la solution éthérée est évaporée au bain-marie, puis dans le vide sulfurique, et le résidu pesé. Cette méthode par pesée est comparable à celle de Lajos David dont elle ne diffère que par la base employée pour déplacer les alcaloïdes.

IV. Après pesée, le résidu de l'opération précédente est repris par 2 cm³ d'alcool à 90° et 25 cm³ d'SO^4H^2 N/100 et titré volumétriquement par NaOH N/100 en présence de rouge de méthyle.

©BIU Santé

V. Les alcaloïdes sont déplacés par NH^3. Les solutions éthérées sont évaporées au bain-marie, puis dans le vide sulfurique. Le résidu est pesé, comme en III, dont le procédé ne diffère que par l'emploi de NH^3 au lieu de CO^3Na^2.

VI. Le résidu de l'opération V est repris, après pesée, par 2 cm^3 d'alcool à 90° et 25 cm^3 de SO^4H^2 N/100 dont on titre l'excès par NaOH N/100 en présence de rouge de méthyle. La technique est la même qu'en IV, avec substitution de NH^3 à CO^3Na^2.

Voici les résultats obtenus dans deux cas, parmi plusieurs autres. Chacun des résultats exprime la moyenne de deux dosages parallèles concordants.

Les conclusions à tirer de l'examen de ce tableau sont les suivantes :

		ALCALOÏDES pour 100 gr. d'extrait	
		—	—
I	déplacement par NH^3	0,548	0,571
	déplacement par CO^3Na^2	0,549	0,575
II		0,78	0,90
III		0,985	1,02
IV		0,68	0,74
V		0,83	0,89
VI		0,70	0,72

1° Les chiffres les plus faibles sont ceux que donne la méthode au silicotungstate. Elle ne dose que les bases du groupe lobéline, spécifiques, dont la lobéline constitue la plus grande partie.

2° Le dosage volumétrique direct, effectué suivant la technique utilisée par le Codex pour le dosage de l'extrait de belladone, accuse des chiffres nettement plus élevés que les précédents. Il y a donc, à côté des alcaloïdes précipitables par l'acide silicotungstique, des substances basiques que cet acide ne précipite pas.

3° Les chiffres obtenus en IV et VI (dosage acidimétrique après évaporation des liqueurs éthérées dans le vide sulfurique) comparés aux chiffres obtenus en II (dosage acidimétrique direct) montrent qu'une partie des bases non précipitée par l'acide silicotungstique, est volatile. Étant donné que la décomposition facile des alcaloïdes lobéliques donne naissance à de la méthylamine, on peut supposer que celle-ci représente une partie au moins des bases volatiles.

4° Les chiffres, obtenus par pesée de l'extrait éthéré non purifié (III), sont supérieurs à tous les autres. Ils correspondent aux alcaloïdes spécifiques auxquels s'ajoutent les bases non volatiles non précipitables par l'acide silicotungstique et des substances non basiques, grasses ou résineuses (III > IV ou VI). Cela justifie les réserves que j'ai faites, dès le début de cet article, sur la méthode de dosage préconisée par Lajos-David.

©BIU Santé

5° Les chiffres obtenus, en I d'une part, en IV et VI d'autre part, montrent qu'il est indifférent d'employer NH^3 ou CO^3Na^2 pour déplacer les alcaloïdes.

CONCLUSIONS.

Parmi les diverses méthodes que j'ai appliquées au dosage des alcaloïdes des extraits de lobélie, on doit donner la préférence à la méthode silicotungstique, comme dosant seulement les alcaloïdes spécifiques. Les autres méthodes donnent en même temps d'autres substances basiques, en partie volatiles, ou même des substances non basiques, grasses ou résineuses.

Il appartiendra aux physiologistes de vérifier si le dosage chimique donne des résultats comparables à ceux des essais physiologiques. Des exemples comme ceux de la digitale, de l'aconit, tous deux classiques, montrent que cette recherche est nécessaire. Cette étude est actuellement en cours d'exécution.

M. MASCRÉ.

Propriétés pharmacologiques des isomères de la cocaïne.

ÉTUDE PARTICULIÈRE DE LA PSEUDOCOCAÏNE DROITE

(*Suite* [1]).

D. — ESSAIS PHARMACOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES EFFECTUÉS AVEC LA PSICAÏNE.

La psicaïne, née des admirables travaux chimiques de WILLSTÄTER et des remarquables essais physiologiques de GOTTLIEB, devait rapidement fixer l'attention des pharmacologues et des cliniciens. Lancée en 1924, elle a donné lieu, dans ces dernières années, à de nombreux essais, surtout dans les pays allemands. Nous allons analyser rapidement les plus importants de ces travaux.

a) *Au laboratoire*, un certain nombre de physiologistes reprirent les essais de GOTTLIEB.

Par la méthode des injections intradermiques (méthode des quaddels) WAGNER [2], et de leur côté TOMINAGA et HAYASCHI [3], trouvèrent pour la

1. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, février 1930, **37**, p. 65.
2. WAGNER (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1925, **109**, p. 61.
3. TOMINAGA (K.) et HAYASCHI (I.). *The Nagoya Journ. of Med. Sc.*, 1er octobre 1927, **7**.

©BIU Santé

psicaïne une activité légèrement inférieure à celle de la cocaïne. KOCHMANN (1) signale une activité égale aux trois quarts de celle de la cocaïne.

Sur la peau de grenouille, LACHE (2) trouva pour la psicaïne une action légèrement supérieure à celle de la cocaïne. CARBONARO (3) signala, au contraire, une action légèrement inférieure.

Sur la cornée, CARBONARO signale pour la psicaïne une action plus lente et plus courte que pour la cocaïne. WAGNER ainsi que TOMINAGA et HAYASCHI trouvèrent pour les deux corps une activité sensiblement égale. Enfin, A. CORRADO (4) et L. SALAZAR (5) trouvèrent pour la psicaïne une activité nettement inférieure à celle de la cocaïne.

Sur les nerfs moteurs, BŒHMINGHAUS et KOCHMANN (6) trouvèrent, après action de douze heures, une activité cinq fois plus faible pour la psicaïne que pour la cocaïne. BJÖRKMANN, WIBERG et SANTESSON (7) signalèrent pour la psicaïne une action très faible sur les fibres motrices du sciatique de grenouille.

Sur les nerfs sensitifs, BŒHMINGHAUS et KOCHMANN signalèrent, après action de douze heures, une activité semblable pour la psicaïne et la cocaïne. CARBONARO admit, lui aussi, une égalité d'action entre les deux corps.

En injection intrarachidienne, nous avons à citer les essais de CARBONARO et de SALAZAR (8). Le premier de ces auteurs signala pour la psicaïne une « bonne anesthésie bien tolérée ». Le second pensa que l'action de la psicaïne n'est ni aussi forte, ni aussi prolongée que celle de la cocaïne. Pour lui, la psicaïne agit de façon trois à quatre fois plus faible.

Citons encore les essais de BJÖRKMAN, WIBERG et SANTESSON sur *la sensibilité gustative*. Par cette technique, les auteurs trouvèrent pour la psicaïne une activité très faible.

Un certain nombre d'auteurs étudièrent encore la toxicité de la psicaïne. La destruction plus rapide de ce corps, signalée par GOTTLIEB, fut confirmée par O. GRAF (9). D'autres observateurs, MESSINA (10), TOMINAGA et HAYASCHI, WAGNER montrèrent, sur les animaux, que la toxicité de la psicaïne est nettement plus faible que celle de la cocaïne.

1. KOCHMANN (M.). *Deut. med. Woch.*, 1926, **40**, p. 1690.
2. LACHE (FR.). *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1925, **110**, p. 142.
3. CARBONARO (G.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1927, **33**, p. 208.
4. CORRADO (A.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1928, **34**, p. 180.
5. SALAZAR (L.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1928, **34**, p. 188.
6. BOEHMINGHAUS (H.) et KOCHMANN (M.). *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **141**, p. 237.
7. BJÖRKMANN (S.), WIBERG (G.) et SANTESSON (C. G.). *Skandin. Archiv f. Physiol.*, 1926, **47**, p. 145.
8. SALAZAR (L.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1928, **34**, p. 391.
9. GRAF (O.). *Physiolog. Arb.*, 1926, **9**, p. 244.
10. MESSINA. *Rivista sanitaria Siciliana*, 1926, n° 14.

©BIU Santé

Carbonaro, de son côté, consacra un travail important à cette étude. Il étudia la toxicité sur des animaux à sang froid (grenouilles, poissons) et sur des animaux à sang chaud (lapins, cobayes, rats blancs, pigeons). L'administration des deux anesthésiques était faite pour les animaux à sang chaud par voie sous-cutanée ou par voie intrapéritonéale. L'auteur conclut de ses essais que la toxicité de la psicaïne est plus petite que celle de la cocaïne. Elle est, par exemple, pour les rats blancs sensiblement deux fois plus faible.

b) En dehors de ces essais de laboratoire, il faut citer un certain nombre d'observations cliniques.

K. Brodt et W. Kummel [1] signalèrent, pour l'emploi de la psicaïne sur les *muqueuses*, une apparition très rapide des phénomènes anesthésiques.

Asal et Lurz [2], au cours de *recherches chirurgicales urologiques*, constatèrent que la psicaïne était, comme anesthésique de surface, un médicament supérieur à la cocaïne. Ils la recommandèrent, particulièrement, pour l'anesthésie des voies urétrales et de la vessie au cours des examens cystoscopiques. Woelker [3] recommanda la psicaïne pour l'anesthésie de la vessie et de l'urètre, non seulement pour les examens cystoscopiques et les cathétérismes, mais encore pour des opérations endovésicales.

En *ophtalmologie*, Krey [4], Weinberg [5], Rumbaur [6] rapportèrent d'heureux exemples de l'emploi de la psicaïne en anesthésie locale superficielle. Pour Rumbaur, qui utilisa, pour évaluer l'anesthésie produite, la méthode de Frey [7], la psicaïne agirait deux fois plus fortement que la cocaïne. Weinberg rappela, en outre, que la psicaïne ne dilate pas la pupille, qu'elle n'augmente pas la pression intra-oculaire et qu'elle n'anémie pas la conjonctive, faits qui seraient, dans certains cas, très avantageux. L'action vaso-dilatatrice peut être compensée, du reste, quand le besoin s'en fait sentir, par addition d'adrénaline. Cependant, Sattler [8] et Honti [9] signalèrent, pour la psicaïne, une réaction assez douloureuse au moment de l'instillation dans le sac lacrymal, et Honti admit que l'action de la psicaïne sur la cornée était deux fois plus faible que celle de la cocaïne.

1. Brodt (K.) et Kummel (W.). *Münch. med. Woch.*, 1924, n° 26, p. 851.
2. Asal et Lurz. *Mediz. Klinik*, 1924, n° 47, p. 1647.
3. Woelker. *Münch. med, Woch.*, 1924, n° 26, p. 851.
4. Krey. *Klin. Monatsbl. für Augenheilkunde*, 1925, **75**, p. 399.
5. Weinberg. *Mediz. Klinik.*, 1925, n° 13, p. 478.
6. Rumbaur. *Klin. Woch.*, 1925, n° 43, p. 2066; *Klin. Monatsbl. für Augenheilkunde*, 1925, **75**, p. 474.
7. Frey. *Abhadl. d. math. Klasse d. Kgl. sächs ges. d. Wissensch.*, Leipzig, 1894, **46**, p. 185 et 1895, **47**, p. 166.
8. Sattler. *Zeitschr. f. Augenh.*, 1925, **56**, p. 170, d'après A. Corrado.
9. Honti. *Klin. Monatsbl. f. Augenh.*, 1925, **75**, p. 404, d'après A. Corrado.

©BIU Santé

En *laryngologie*, Birkholz [1] prouva de bons résultats avec la psicaïne.

En *stomatologie*, H. Fliège [2] et Fr. Kaftan [3] utilisèrent avec succès la psicaïne, en particulier pour l'incision d'abcès. Ils ne remarquèrent aucun effet secondaire désagréable.

En *chirurgie générale*, K. Lutz [4] signala que l'anesthésie par la psicaïne était « extraordinairement profonde » et au moins deux fois aussi forte que celle produite par la cocaïne ; Ryschich et Gilman [5] montrèrent que la psicaïne se prête très bien à l'anesthésie des troncs nerveux, même pour les grandes interventions (laparotomies, opérations sur les voies biliaires, sur les reins...).

Enfin, en *médecine vétérinaire*, F. Bar [6] et Leur [7] utilisèrent avec succès la psicaïne.

D'autres essais cliniques tout aussi importants furent faits pour mettre en évidence la présence ou l'absence du pouvoir stupéfiant.

Beringer et Wilmanns [8] étudièrent et comparèrent, sur des individus normaux, l'action générale, et en particulier l'action psychique, produites par la cocaïne et par la psicaïne. Ils constatèrent que la psicaïne, donnée en injection sous-cutanée, même à des doses atteignant 0 gr. 07, ne provoque ni symptômes nauséeux, ni états voisins du collapsus, comme on en observe après administration de 0 gr. 05 de cocaïne. Au point de vue psychique, pour ces auteurs, l'action de psicaïne n'est pas suivie, au contraire de l'action cocaïnique, de phénomènes d'euphorie. Ce fait est à signaler, aussi bien après administration de la psicaïne comme poudre à priser (0 gr. 04-0 gr. 05) qu'après injection sous-cutanée.

Graf [9] montra, en étudiant les capacités psychiques, que l'action de la psicaïne s'atténuait plus rapidement que celle de la cocaïne. Il remarqua que des malades très sensibles à la cocaïne supportaient fort bien la psicaïne.

Fr. Kaftan [10] signala, à son tour, que la psicaïne ne produit aucune euphorie, ni en injection, ni en prise nasale. Des injections faites chez des enfants à l'âge scolaire furent supportées sans aucun effet secondaire désagréable.

1. Birkholz. *Klin. Woch.*, 1925, n° **22**, p. 1061.
2. Fliège. *Deuts. Zahnärzth. Wochens*, 1925, n° **11**, p. 184.
3. Kaftan. *Zahnärztl. Rundschau*, 1925, n° **12**.
4. Lutz. *Deuts. med. Woch.*, 1925, n° **11**, p. 440.
5. Ryschich et Gilman. *Nowy Chirurgitsahesky Archiv.*, avril 1926.
6. Bar. *Vet. Inaugural Dissert.*, Leipzig 1925.
7. Leur. *Wiener Tierärztliche Monatshefte*, 1926, n° **8**. *Tierärztl Rundschau*, 1926, n° **36**, p. 665.
8. Beringer et Wilmanns. *Münch. med. Woch.*, 1924, **71**, p. 853.
9. Graf. *Münchener med. Woch.*, 1924, **71**, p. 1433.
10. Kaftan. *Zahnärztliche Rundschau*, 1925, n° **12**.

©BIU Santé

Joel et Frankel [1] confirmèrent que la psicaïne ne procure aucune euphorie aux cocaïnomanes.

A. Offermann [2] effectua des expériences nombreuses sur des sujets sains ou malades, avec la psicaïne, la cocaïne et la tutocaïne. Tandis que la cocaïne produit de l'euphorie, presque dans tous les cas, l'auteur n'observa aucune action de ce genre, ni subjective, ni objective, avec la psicaïne. Dans deux cas seulement il y eut une impression de vertige, mais sans qu'il se produise cet état d'excitation qui caractérise l'action de la cocaïne. Les doses de psicaïne administrées furent cependant très élevées (0 gr. 10-0 gr. 16).

On voit donc que ces travaux, portant sur la psicaïne (tartrate acide de pseudococaïne droite), ont confirmé dans l'ensemble les essais de Gottlieb, effectués, rappelons-le, avec le chlorhydrate de pseudococaïne droite. Pourtant nous devons relever quelques différences.

En premier lieu, l'activité sur les nerfs n'a pas été trouvée aussi forte. En particulier, sur le nerf sensitif, qui nous intéresse spécialement, Boehminghaus et Kochmann, Carbonaro n'ont pas retrouvé la plus-value signalée par Gottlieb. De plus, dans l'étude de l'anesthésie des muqueuses, les résultats sont divergents : les uns signalent une action forte; les autres plus nombreux, une action faible. Certains auteurs même notent, dans l'emploi de la psicaïne sur la cornée, une action irritante notable, ce qui présente évidemment une certaine importance. Pour expliquer ces divergences, ou ces irrégularités d'action, les travaux de Börkmann, Wiberg et Santesson nous semblent particulièrement intéressants. Ces auteurs, reprenant en 1926, sur la psicaïne, des essais effectués déjà par d'autres auteurs sur la cocaïne [et en particulier par l'un de nous en 1924] [3] ont trouvé que l'action anesthésique de la psicaïne était nettement augmentée par neutralisation et encore plus par alcalinisation, exactement comme l'est l'action anesthésique de la cocaïne. Ils paraissent même, notamment dans leurs expériences sur le nerf moteur, avoir constaté l'absence totale d'anesthésie (véritables « ratés ») signalée par l'un de nous, sur la cornée, pour les solutions de chlorhydrate de cocaïne à pH acides. Et, en effet, la psicaïne, en solution aqueuse, a une réaction nettement acide. Elle rougit le papier de tournesol et a un pH de 3,4. Ce fait nous paraît presque suffisant à expliquer les divergences trouvées, les résultats presque négatifs signalés, ainsi que les propriétés irritantes quelquefois cons-

1. Joel et Frankel. *Klin. Woch.*, 1925, n° 36, p. 1713.

2. Offermann (A.). *Arch. f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 1926, 76, p. 500.

3. Regnier (J.). « De la variation du pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne en fonction de la teneur en ions hydrogène. *C. R. Ac. des Sciences*, 1924, 177, p. 354. *Bull. Sc. Pharm.*, 1924, 31, p. 513. « Influence de la concentration des ions H sur un phénomène physiologique ; Anesthésie de la cornée par le chlorhydrate de cocaïne. » *Thèse Doct. ès Sciences nat.*, Brulliard, éd. Saint-Dizier, 1925.

©BIU Santé

latées. Du reste, les usines MERCK tenant compte des travaux effectués dans ces dernières années, sous l'influence du pH, ont présenté dernièrement un tartrate de psicaïne neutralisé : psicaïne N (tartrate neutre de sodium et de psicaïne). Ce dernier corps, essayé par BJÖRKMANN, WIBERG et SANTESSON, a donné des résultats très supérieurs à ceux que ces auteurs avaient obtenus avec la psicaïne ordinaire.

Il paraissait donc tout particulièrement intéressant de reprendre, avec des méthodes si possible plus exactes, les essais mêmes de GOTTLIEB effectués avec le chlorhydrate de pseudococaïne droite. De plus, comme il pouvait être intéressant d'utiliser un sel d'acide faible, nous avons voulu étudier l'activité, non seulement du chlorhydrate, mais encore celle du formiate de pseudococaïne droite. Nous tenons à remercier les Établissements ROQUES qui ont bien voulu nous fournir ces deux produits.

E. — ESSAIS PERSONNELS EFFECTUÉS AVEC LE CHLORHYDRATE ET LE FORMIATE DE PSEUDOCOCAÏNE DROITE (ROQUES).

Les propriétés caractéristiques de ces deux sels sont les suivantes : *Chlorhydrate de pseudococaïne droite* : point de fusion, 208°-209°. Très soluble dans l'eau chaude, moins soluble à la température ordinaire : à 15° C, 1 partie se dissout dans 15 parties d'eau, soit 6 gr. 6 °/₀. Le pouvoir rotatoire, en tube de 2 dcm., pour une solution aqueuse à 5 gr. pour 100 cm³, est de $\alpha_D = +4°20'$ à 15° C., ce qui donne comme pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha_D] = +43°18'$. *Formiate de pseudococaïne droite* : point de fusion, 109°. Très soluble dans l'eau chaude ; moins soluble à la température ordinaire : à 15° C. 1 partie se dissout dans 11 parties d'eau, soit 9 gr. 1 °/₀. Le pouvoir rotatoire, en tube de 2 dcm., pour une solution aqueuse à 5 gr. pour 100 cm³, est de $\alpha_D = +4°16'$ à 15° C, ce qui donne comme pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha_D] = +42°36'$.

a) *Étude des anesthésies produites par le chlorhydrate et le formiate de pseudococaïne droite sur la cornée du lapin.*

Nous avons utilisé pour cette étude la méthode publiée par l'un de nous en 1923 (¹).

Le chlorhydrate de pseudococaïne droite, en solution à 1 °/₀, ne produit aucune irritation de la cornée. Le formiate, à la même concentration, produit un rougissement très léger de la conjonctive, mais l'animal ne se débat pas. L'action produite est semblable à celle que donne le chlorhydrate de cocaïne.

29 avril 1927 :	chlorhydrate de cocaïne à 1 °/₀	312
27 avril 1927 :	— de pseudococaïne droite à 1 °/₀	301
4 juin 1927 :	formiate de pseudococaïne droite à 1 °/₀	314
6 juin 1927 :	chlorhydrate de cocaïne à 1 °/₀	301

1. J. REGNIER. *C. R. Ac. Sc.*, 1923, **177**, p. 359 ; *Bull. Sc. pharm.*, 1923, **30**, p. 590.

©BIU Santé

On voit donc que le chlorhydrate et le formiate de pseudococaïne droite ont sensiblement la même forme anesthésique. Le formiate est pourtant légèrement plus fort. L'activité de ces corps est très voisine de celle du chlorhydrate de cocaïne.

A la suite des essais effectués par Luigi Salazar (1), par la méthode même que nous avons utilisée, nous avons été amenés à faire effectuer une nouvelle série d'expériences. Les essais de Salazar lui avaient donné, en effet, pour la psicaïne, des résultats plus faibles que les nôtres. Des essais nouveaux ont été effectués au laboratoire de M. le professeur Tiffeneau. Les lapins utilisés étaient jeunes et n'avaient jamais servi.

Mai 1928	Chlorhydrate de cocaïne à 1 °/₀	. . . . .	533
—	—	de pseudococaïne droite à 1 °/₀	454
—	—	de cocaïne à 0,5 °/₀	248

La solution de chlorhydrate de pseudococaïne droite à 1 °/₀ équivaut donc sensiblement à une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 86 °/₀. Sa force relative est donc 0,86.

Chlorhydrate de cocaïne à 1 °/₀	481
Formiate de pseudococaïne droite à 1 °/₀	406
Chlorhydrate de cocaïne à 0,5 °/₀	195

La solution de formiate de pseudococaïne droite à 1 °/₀ équivaut donc sensiblement à une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,87 °/₀. Sa force relative est donc 0,87.

On voit donc que ces nouveaux essais, effectués par d'autres que nous, confirment nos propres expériences d'avril et juin 1927. Il nous paraît certain que les deux sels de pseudococaïne sont moins actifs, mais légèrement moins, que le chlorhydrate de cocaïne, sur la cornée du lapin. En tenant compte des expériences de 1927 et de 1928, on peut dire que les deux sels ont sensiblement la même valeur, avec prédominance très légère, cependant, pour le formiate.

Le résultat différent (0,25 au lieu de 0,86), trouvé par Luigi Salazar, peut s'expliquer parfaitement par le fait qu'à poids égal de sel la quantité de base dans la psicaïne est plus petite que dans les sels que nous avons étudiés et surtout, comme nous l'avons vu plus haut, par la différence du pH des solutions étudiées. Alors que les solutions de psicaïne ont une réaction acide (pH 3,4, d'après Merck), les solutions que nous avons étudiées ont une réaction nettement plus voisine de la neutralité. Les solutions étant faites dans une eau tridistillée de pH 6,9, le chlorhydrate de pseudocaïne droite, en solution à 1 °/₀, a comme pH 5,2, et le formiate, dans les mêmes conditions, a comme pH 5,6.

1. L. Salazar. Sull'anestesia corneale da psicaïna determinata col procedimento di J. Regnier. *Arch. int. de Pharm. et Ther.*, 1928, **34**, p. 188.

©BIU Santé

b) Étude des actions produites par le chlorhydrate et le formiate de pseudococaïne droite sur les fibres motrices du sciatique de la grenouille (*R. esculenta*).

Nous avons utilisé, pour ces essais, la méthode publiée par l'un de nous, avec H. CARDOT, en 1926 (1).

Les phénomènes constatés sont identiques à ceux qui se produisent sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne. La baisse maximum de chronaxie, aux concentrations étudiées, est régulière, mais assez lente, elle se produit au bout de trente à quarante minutes; la hausse de la rhéobase, assez faible (100 à 200 °/₀) est généralement terminée à ce moment.

I. — *Action du chlorhydrate de pseudococaïne droite.*

1° Solution à 0,20 °/₀	Inexcitabilité en 15 minutes.
2° — à 0,10 °/₀	— en 10 —
3° — à 0,05 °/₀	— en 30 —
4° — à 0,03 °/₀	— en 30 —
5° — à 0,01 °/₀	Baisse de chronaxie °/₀ : 70.
6° — à 0,005 °/₀	—

Première expérience	Baisse de chronaxie °/₀ : 45
Deuxième expérience	— de — °/₀ : 40
Baisse moyenne de chronaxie °/₀	42,5

Cette baisse de chronaxie, en considérant la courbe donnée pour le chlorhydrate de cocaïne, correspond à une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 10 °/₀. Le chlorhydrate de pseudococaïne droite est donc sensiblement 20 fois plus fort que le chlorhydrate de cocaïne.

II. — *Action du formiate de pseudococaïne droite.*

Solution à 0 gr. 005 °/₀.

Première expérience	Baisse de chronaxie °/₀ 52
Deuxième expérience	— de — °/₀ 52
Troisième expérience	— de — °/₀ 41
Baisse moyenne de chronaxie °/₀	48

ce qui, par la courbe envisagée plus haut, correspond à une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,13 °/₀. Le formiate de pseudococaïne est donc sensiblement 26 fois plus fort que le chlorhydrate de cocaïne.

c) Étude des anesthésies produites par le chlorhydrate et le formiate de pseudococaïne droite sur les fibres sensitives du sciatique de la grenouille (R. esculenta).

1. H. CARDOT et J. REGNIER. *Bull. Sc. Pharm.*, 1926, **33**, p. 10. La courbe publiée à ce moment, pour la baisse de la chronaxie, a été modifiée dans un article ultérieur : J. REGNIER. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, **36**, p. 401.

©BIU Santé

Nous avons utilisé, pour ces essais, la méthode publiée par l'un de nous en 1927 (1).

Les remarques faites au sujet de l'action sur les fibres motrices s'appliquent encore ici.

I. — *Action du chlorhydrate de pseudococaïne droite.*

Solution à 0 gr. 005 °/₀.

Première expérience.	Baisse de chronaxie		°/₀	44
Deuxième expérience	—	de	—	°/₀ 55
Troisième expérience	—	de	—	°/₀ 63
Baisse moyenne °/₀				54

Cette baisse de chronaxie, par la courbe donnée pour le chlorhydrate de cocaïne, correspond à une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 0 13 °/₀. Le chlorhydrate de pseudococaïne est donc 2,6 fois plus fort que le chlorhydrate de cocaïne sur le nerf sensitif.

II. — *Action du formiate de pseudococaïne droite.*

Solution à 0 gr. 005 °/₀.

Première expérience.	Baisse de chronaxie		°/₀	56
Deuxième expérience.	—	de	—	°/₀ 52
Troisième expérience	—	de	—	°/₀ 42
Baisse moyenne °/₀.				50

Ce qui, par la courbe donnée, correspond à une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 011 °/₀. Le formiate de pseudococaïne droite est donc de 2,2 fois plus fort que le chlorhydrate de cocaïne sur le nerf sensitif.

d) *Étude des anesthésies produites par le chlorhydrate de pseudococaïne droite sur les fibres sensitives du lingual du chien.*

Nous avons utilisé pour ces essais la méthode publiée par l'un de nous, avec G. VALETTE (2), en 1929.

L'action sur le nerf lingual se produit régulièrement, la baisse maximum apparaît au bout de quinze à vingt minutes, la hausse de la rhéobase est arrêtée, à ce moment, à une valeur assez élevée : 150 à 250 °/₀.

Solution à 0 gr. 02.

Première expérience.	Baisse de chronaxie		°/₀	28
Deuxième expérience	—	de	—	°/₀ 56
Troisième expérience	—	de	—	°/₀ 59
Baisse moyenne de chronaxie °/₀				47

Cette baisse de chronaxie, par la courbe donnée pour le chlorhydrate

1. J. REGNIER. *Bull. Sc. Pharm.*, 1927, **34**, p. 641, 692.
2. J. REGNIER et G. VALETTE. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, **36**, p. 284.

©BIU Santé

de cocaïne, correspond à une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 06 °/₀. Le chlorhydrate de pseudococaïne droite est donc 3 fois plus fort que le chlorhydrate de cocaïne sur les fibres sensitives du nerf lingual du chien.

Nous présentons, dans le tableau suivant, les valeurs relatives anesthésiques, moyennes, du chlorhydrate et du formiate de pseudococaïne droite (ROQUES) sur les différents appareils nerveux considérés. Le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne est pris comme unité.

	CORNÉE (lapin)	NERF MOTEUR sciatique (grenouille)	NERF SENSITIF sciatique (grenouille)	NERF SENSITIF lingual (chien)
Chlorhydrate de pseudococaïne droite	0,86	20	2,6	3
Formiate de pseudococaïne droite	0,87	26	2,2	0

On voit donc que le chlorhydrate et le formiate de pseudococaïne droite présentent à peu près les mêmes propriétés : presque aussi actifs que la cocaïne sur la cornée, ils sont extrêmement actifs (20 ou 26 fois plus que la cocaïne) sur le nerf moteur, et ils sont nettement plus actifs que la cocaïne (2,2 à 3 fois plus) sur le nerf sensitif.

De ces résultats nous pouvons tirer plusieurs conclusions :

1° Les résultats obtenus par GOTTLIEB (1) sur la *cornée* et sur le *nerf sensitif*, avec le chlorhydrate de pseudococaïne droite, sont parfaitement confirmés.

2° Les résultats obtenus sur le *nerf moteur* par BJÖRKMANN, WIBERG et SANTESSON (2), avec la psicaïne neutralisée, avec la psicaïne N de MERCK et avec le chlorhydrate de cocaïne neutralisé, sont parfaitement confirmés. En effet, si ces auteurs trouvent pour la psicaïne acide (ordinaire) une activité très faible, ce qui ne saurait nous étonner, ils signalent, par contre, après neutralisation, une action très forte pour la psicaïne, action nettement supérieure à l'action produite par la cocaïne.

Leurs résultats sont donc parfaitement comparables aux nôtres, puisque, rappelons-le, nous avons effectué tous nos essais sur les nerfs avec des solutions anesthésiques, en liquide de RINGER, amenées exactement à pH 7.

Au contraire, les résultats que nous avons trouvés sur le *nerf moteur* sont très différents des résultats signalés par BOEHNINGHAUS, KOCHMANN

1. GOTTLIEB, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1923, 97, p. 113.
2. BJÖRKMANN, WIBERG et SANTESSON, *Skandin. Arch. f. Physiol.*, 1926, 47, p. 145.

©BIU Santé

et LYDING (1). Ces auteurs, opérant sur des solutions anesthésiques faites aussi bien dans du liquide de RINGER sans bicarbonate que dans du liquide de RINGER tamponné à pH 7 (mono et diphosphate de soude), trouvent pour la psicaïne, sur le nerf moteur, une valeur 5 fois plus faible que pour la cocaïne. Sans nous attacher aux différences de sels étudiés (tartrate pour les auteurs allemands, chlorhydrate et formiate pour nous, ce qui, à poids égal de sel, conditionne, répétons-le, des quantités de bases inégales), sans insister sur la différence de races des animaux d'essais (*Rana temporaria* pour eux et *Rana esculenta* pour nous), nous pensons qu'il faut chercher l'explication des divergences constatées dans le choix fait, par les auteurs allemands, de temps d'essais très longs : douze à vingt-quatre heures. Il est, en effet, à notre avis, difficile d'assurer, pendant une aussi longue période, une conservation parfaite des nerfs moteurs (et à plus forte raison des nerfs sensitifs) isolés. D'autre part, nous pensons que des anesthésies effectuées avec les doses employées ne se continuent pas sans modification pendant des temps aussi longs. Des actions secondaires physiologiques (fatigue, action plus spécialement toxique...) ou physico-chimiques (modifications soit du nerf, soit de la substance anesthésique) peuvent venir modifier, transformer ou supprimer le phénomène qui nous intéresse. La hausse secondaire de la chronaxie, ainsi que la stabilisation et la baisse secondaire de la rhéobase, toujours constatées par nous après action prolongée de solutions anesthésiques trop faibles pour bloquer, dès les premières minutes, la conduction nerveuse, nous semblent être dues à ces phénomènes secondaires qui compliquent ou remplacent le phénomène anesthésique pur. Du reste, il est peu logique de choisir comme temps d'action des temps aussi longs que douze et vingt-quatre heures, puisque, dans la pratique clinique, l'anesthésie doit être produite en quelques minutes. Il nous semble donc assez regrettable que les auteurs allemands n'aient pas cru devoir profiter de la bonne mise au point de leur technique (2) pour suivre, à des intervalles plus rapprochés et particulièrement dans la première heure, l'évolution du phénomène anesthésique.

3° Il est enfin remarquable que les deux sels de pseudococaïne droite essayée : chlorhydrate et formiate aient sensiblement les mêmes activités anesthésiques. Sur la cornée et sur le nerf moteur, il semble que ce soit le formiate qui l'emporte; sur le nerf sensitif, il semble que ce soit le chlorhydrate. A vrai dire, les différences trouvées ne dépassent pas les erreurs possibles. Nous considérerons donc ces deux corps comme très voisins.

1. BOEHMINGHAUS et KOCHMANN. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **141**, p. 237. — KOCHMANN et LYDING. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **141**, p. 246.
2. KOCHMANN et BOERMINGHAUS. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **133**, p. 121.

©BIU Santé

e) Essais comparés d'anesthésie sur les épinoches.

Depuis les expériences de REGNARD (1) sur l'action anesthésique de la cocaïne sur les cyprins, de nombreux auteurs ont utilisé les poissons comme animaux d'expérience pour déterminer l'activité des anesthésiques locaux et récemment des auteurs américains (2) ont montré l'utilité que présentent ces essais lorsque les anesthésiques locaux sont peu solubles dans l'eau. L'un de nous, en collaboration avec G. VALETTE (3), a utilisé une technique semblable à celle des auteurs américains pour déterminer le pouvoir anesthésique de la pseudococaïne droite et celui de la cocaïne gauche sur les épinoches (*Gasterosteus aculeatus*), en tenant compte du temps nécessaire pour produire l'anesthésie totale, suivant la concentration des solutions anesthésiques expérimentées.

Les résultats obtenus peuvent être résumés dans le tableau suivant :

CONCENTRATION moléculaire de la solution anesthésique (en gr.)	TEMPS NÉCESSAIRE pour produire l'anesthésie complète (en minutes)	
	Chlorhydrate de pseudococaïne droite	Chlorhydrate de cocaïne gauche
—	—	—
$10^{-6} \times 9{,}7$	75	
$10^{-6} \times 14{,}6$	45	120
$10^{-6} \times 23{,}5$	35	60
$10^{-6} \times 29$	28	55
$10^{-6} \times 59$	12	35
$10^{-6} \times 73$	»	30

L'examen de ce tableau montre que pour des solutions de même concentration le temps nécessaire pour obtenir l'anesthésie totale est plus court pour la pseudococaïne droite que pour la cocaïne gauche.

C'est ainsi que pour des solutions à 1 p. 20.000 (concentration moléculaire : 10-6 × 29), l'anesthésie est totale en vingt-neuf minutes dans le cas de la pseudococaïne droite et en cinquante-cinq minutes avec la cocaïne gauche (rapport = 2) ; pour des solutions à 1 p. 40.000 (concentration moléculaire : 10-6 × 14,6), il faut pour produire cette anesthésie totale : quarante-cinq minutes avec la pseudococaïne droite et cent vingt minutes avec la cocaïne gauche (rapport : 2,5). Sur les épinoches le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de pseudococaïne droite est donc en moyenne *2,5* fois plus grand que celui du chlorhydrate de cocaïne officinal.

Si l'on admet comme REGNARD que les phénomènes d'anesthésie généralisée produits sur les poissons par les anesthésiques locaux sont

1. P. REGNARD. *C. R. Soc. biol.*, 1885, **37**, p. 53.

2. R. ADAMS, E. K. R. RIDEAL, W. B. BURNETT, R. L. JENKINS, E. E. DREGGER. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1926, **48**, p. 1758.

3. F. MERCIER et G. VALETTE. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, p. 1016.

©BIU Santé

dus à l'action anesthésique locale de ces corps sur les nerfs branchiaux, ces essais d'anesthésie sur les poissons et les essais d'anesthésie sur les nerfs isolés (sciatique de la grenouille, lingual du chien), doivent donner des résultats concordants, ce que confirment nos expériences, puisque, par ces deux méthodes expérimentales très différentes, nous avons trouvé dans les deux cas que le pouvoir anesthésique de la pseudococaïne droite est en moyenne *2,5* fois plus grand que le pouvoir anesthésique de la cocaïne ordinaire.

(*A suivre.*)

JEAN RÉGNIER,
Pharmacien des Hôpitaux,
Assistant à la Faculté de Pharmacie
de Paris.

FERNAND MERCIER,
Professeur agrégé de Pharmacologie
à la Faculté de Médecine
de Paris.

(*Laboratoire de Pharmacologie et Matière médicale de la Faculté de Médecine de Paris.*)

L'huile de tournesol. Ses caractères analytiques.

L'huile extraite des graines du tournesol (*Helianthus annuus* L.), inconnue autrefois en Syrie, s'y fabrique maintenant en grand dans la région palestinienne occupée par l'immigration sionniste. Cette huile, bien préparée, presque neutre, vient faire une concurrence sérieuse aux huiles d'olive du Liban, généralement mal préparées et très acides (1). Elle a, en outre, pour elle d'entrer en franchise en Syrie, alors que l'huile de coton, venue d'Egypte, doit payer des droits de douane assez forts.

La couleur de l'huile de tournesol se rapproche beaucoup de celle de l'huile d'olive; elle n'a pas de saveur. Sa neutralité corrige l'excès d'acidité de l'huile d'olive libanaise, et tout cela concorde pour donner au mélange une allure tout à fait normale. On peut même, grâce à cette addition, améliorer des huiles trop acides pour être consommées et les faire passer comme huiles de table. Cette addition n'en constitue pas moins une fraude. J'ai donc eu à m'occuper de la recherche de cette huile dans les huiles commerciales.

Je donne ci-après l'analyse comparative d'une huile d'olive pure (mélange de 8 échantillons) et d'une huile de tournesol de Palestine d'origine authentique.

1. Les huiles de la récolte actuelle titrent couramment 7 et 8 % d'acidité, exprimée en acide oléique.

©BIU Santé

	OLIVE	TOURNESOL
Densité à + 15°	0,916	0,923
Nd à + 22°	1,4678	1,4735
Nd à + 25°	1,4667	1,4725
Oléoréfractomètre AMAGAT à + 22°	— 0,3	+ 24
Butyroréfract. ZEISS à + 25°	61,2	70,3
Acidité en acide oléique	3,26	0,80
Point de congélation de l'huile.	»	— 13°5
Dito des acides gras	»	+ 18°25
Point de fusion totale (ac. gras.	»	— 22°5
Déviation polar., tube de 20 ctm.	»	0°4 saccharose.
Indice de KÖTTSTORFER	192,12	190,20
— d'iode (HÜBL)	80,41	128,19
— thermosulfurique TORTELLI	42,5	75
— de CRISMER (alcool 99°7).	72,92	68,6

Ce tableau montre que les seuls caractères analytiques qui permettent de reconnaître l'addition d'huile de tournesol sont :

Indice réfractométrique,
— d'iode,
— thermosulfurique.

C'est à l'indice réfractométrique que je m'adresse d'abord pour le triage des huiles et, à cause de la commodité de son emploi, je me sers du butyroréfractomètre de ZEISS en opérant à + 25°.

Pour me rendre compte expérimentalement des variations que le tournesol amène dans l'indice, j'ai préparé des mélanges d'huile d'olive avec des proportions d'huile de tournesol allant de 5 à 50 °/₀. Les huiles employées pour ce mélange avaient comme indice butyroréfractométrique à + 25° et comme acidité :

Huile d'olive	61°5	3,60 °/₀
— de tournesol	70°5	1 °/₀

L'observation directe m'a donné les résultats suivants que je mets en regard des nombres théoriques pour montrer l'approximation que permet l'appareil.

	OBSERVÉ	THÉORIQUE
5 °/₀	62	62
10 °/₀	62,5	62,4
15 °/₀	63	62,85
20 °/₀	63,5	63,3
25 °/₀	63,9	63,75
30 °/₀	64,2	64,2
35 °/₀	64,8	64,65
40 °/₀	65,3	65,1
45 °/₀	65,8	65,6
50 °/₀	66,1	66

©BIU Santé

Ces nombres montrent qu'à partir de 10 °/₀ l'attention est déjà attirée sur une fraude possible. Les huiles d'olive du Liban m'ont toujours donné un indice inférieur à 62. J'étudie d'ailleurs en ce moment un procédé permettant d'éviter les causes d'erreur et d'avoir un dosage pratiquement exact de la fraude.

La détermination de l'indice réfractométrique ne permet pas, à lui seul, de reconnaître l'huile de tournesol puisque les huiles de coton et de sésame agissent dans le même sens quoique moins fortement. Il faut donc en arriver aux réactions spécifiques, c'est-à-dire aux réactions colorées.

Les réactions de l'huile de tournesol sont peu connues. Une seule a été donnée. J'ai donc cherché si, parmi les réactions données pour les autres huiles, il ne s'en trouverait pas permettant de caractériser le tournesol.

Acide nitrique a 1,39 incolore. — On met dans un tube à essais volumes égaux d'huile et d'acide et après vingt secondes d'agitation on abandonne au repos.

Olive. — L'huile devient verdâtre; au bout de dix minutes elle est vert jaunâtre et à la longue devient jaune, tandis que l'acide se sépare *incolore.*

Tournesol. — L'huile devient jaune brunâtre, passant au jaune d'or en dix minutes, couleur qui se maintient des heures, tandis que l'acide qui se sépare, jaune dès le début, passe au *jaune orangé.*

Coton. — L'huile se colore en vert et l'acide qui se sépare est *incolore.*

Sésame. — L'huile se colore en rouge orangé vif et l'acide en *jaune*, colorations qui persistent.

Réactif de Bellier pour le sésame. — La réaction se fait en mettant dans un tube à essais volumes égaux (2 cm³) d'huile, de solution saturée de résorcine dans la benzine et d'acide nitrique à 1,38 incolore, et agitant vingt secondes.

Olive. — Mélange vert très pâle. Au bout de une minute l'huile se sépare incolore de l'acide coloré en chamois clair, puis, peu à peu l'huile passe au brun fauve et l'acide au brun rouge.

Tournesol. — Le mélange est jaune. L'acide se sépare lentement et est coloré en chamois clair se fonçant légèrement; l'huile passe au brun sale.

Coton. — Le mélange est légèrement violacé; l'acide, coloré en violet, se sépare de l'huile colorée en chamois très clair. Après quelques minutes, l'huile est violet pâle et l'acide rouge.

Sésame. — L'huile de sésame, préparée par moi ou achetée chez le fabricant, ne donne pas la coloration verte connue : le mélange est d'un bleu violacé intense; l'huile se sépare colorée en rouge passant au jaune

©BIU Santé

brunâtre après une heure, tandis que l'acide reste coloré en rouge pendant des heures (1).

Réactif de Villavecchia et Fabris. — Ce réactif, à base de furfurol et d'acide chlorhydrique, s'emploie de la façon suivante : dans un tube à essais on met 1/10 de cm³ de solution de furfurol à 2 °/₀ dans l'alcool à 95°, 10 cm³ d'acide chlorhydrique à 22° B et 10 cm³ d'huile et on agite pendant une minute.

Olive. — Huile légèrement verdâtre, acide incolore, puis chamois clair.

Tournesol. — Huile jaune, acide jaune tirant vers l'orangé après quelque temps.

Coton. — Huile et acide incolores.

Sésame. — Mélange rouge. L'huile reste colorée en rouge par suite de la présence d'acide rouge, mais au bout d'un temps suffisant huile décolorée. L'acide coloré en rouge dès le début reste rouge.

Réaction de Halphen. — Huile 2 cm³, mélange à parties égales d'alcool amylique et de sulfure de carbone contenant 1 °/₀ de soufre dissous, 4 cm³ : chauffer au bain d'eau salée. Seule l'huile de coton se colore en rouge.

Acide sulfurique concentré. — Cette réaction a été donnée par F. Jean et se pratique comme il suit (2) :

« Si on laisse tomber sur cette huile, placée dans le fond d'une soucoupe, I goutte d'acide sulfurique, il se forme une tache jaune d'or persistante, entourée d'une zone d'un gris bleuté bordée de points violacés brun clair. Cette réaction est caractéristique. » A. C. A.-6-166-F. Jean.

Après quelques essais j'ai donné la préférence à la technique suivante : à 5 cm³ d'huile placés dans un tube à essai j'ajoute *I goutte* d'acide sulfurique concentré et j'agite pendant vingt secondes.

Olive. — Se colore en vert, passant, après quinze minutes, au brun clair faible.

Tournesol. — Se colore en jaune passant, après quinze minutes, au jaune légèrement orangé. Cette coloration persiste des heures.

Coton. — Incolore même après trente minutes.

Sésame. — Coloration très légèrement verdâtre passant après quinze minutes au vert sale.

On voit que, parmi toutes ces réactions, il n'y a que les suivantes qui permettent de déterminer avec certitude l'huile de tournesol.

Acide nitrique. — Coloration jaune commune au tournesol et au sésame.

1. Je donnerai sous peu le résultat des recherches que cet essai m'a amené à faire.
2. Villiers, Collin et Fayolle. *Traité des falsifications des substances alimentaires. — Aliments lactés et gras*, p. 333.

©BIU Santé

Réactif de Villavechia *et* Fabris. — Coloration jaune pour le tournesol et rouge pour le sésame.

Acide sulfurique concentré. — Coloration jaune pour le tournesol seul.

En vue de déterminer la sensibilité de ces réactions différentielles, j'ai opéré sur des mélanges contenant des proportions croissantes d'huile de tournesol dans l'huile d'olive. J'ai observé la technique indiquée pour chaque réactif.

Acide nitrique. — La coloration jaune apparaît dès 5 °/₀ : l'acide est jaune pâle, l'huile verte tirant sur le jaune. Après une heure huile et acide sont jaunes. Pour 10 °/₀ la coloration jaune apparaît nettement après dix minutes.

Réactif de Villavechia *et* Fabris. — Pour tous les mélanges l'huile se colore en jaune verdâtre et l'acide en chamois très clair. Après dix minutes les acides virent vers le brun rouge, l'huile restant jaune verdâtre. La réaction se maintient trente minutes.

Acide sulfurique. — Réaction très nette. Dès 5 °/₀ la coloration jaune de l'huile apparaît et se maintient.

De ce qui précède il résulte que la recherche de l'huile de tournesol dans l'huile d'olive est facile. Au laboratoire toutes les huiles sont d'abord examinées au butyroréfractomètre à + 25°. Toutes les huiles ayant un indice de 62 et au-dessus sont soumises à l'action de l'acide sulfurique. On recherche ensuite le coton par la réaction de Halphen et le sésame par celle de Villavecchia et Fabris. Mais les deux fraudes courantes sont par le coton et le tournesol, cette dernière huile ayant remplacé presque totalement la première dans les mélanges fraudés.

Je ne me suis pas inquiété des huiles d'arachide et d'œillette qui ne sont pas importées en Syrie.

Professeur P. Guigues,
Directeur de l'Institut de Chimie du Liban.

Le pyrèthre insecticide [1].

II. — Culture. Rendement. Avenir économique.

J'estime qu'il serait actuellement utile de préciser un certain nombre de points d'une récente communication de M. le professeur Em. Perrot sur « la situation actuelle pour la France de la culture du chrysanthème insecticide (pyrèthre) » [2].

1. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, mars 1930, **37**, p. 154.

2. Communication faite à l'Académie d'Agriculture de France dans la séance du 19 février 1930.

©BIU Santé

Dans ces dernières années, en effet, le champ des applications du pyrèthre s'est développé considérablement et cette drogue est actuellement un des articles d'herboristerie des plus importants, dont la consommation s'accroît d'année en année ; il est donc intéressant de pouvoir satisfaire nos besoins industriels par notre propre production.

La plante n'est plus uniquement la matière première de la poudre à punaise depuis que de récents travaux scientifiques ont établi la constitution et les propriétés physico-chimiques des pyréthrines et que, d'autre part, le mécanisme de leur action toxique, considérable pour tous les animaux à sang froid, et leur innocuité totale pour l'homme et les animaux à sang chaud (à moins d'injection intraveineuse) ont été mis en évidence. Ces résultats expérimentaux ont suscité de multiples applications nouvelles intéressant l'agriculture et lui fournissent actuellement un agent très efficace de lutte contre les parasites animaux des végétaux, ceux des animaux domestiques et les insectes ailés des étables et habitations rurales.

La France doit d'autant plus s'efforcer de développer chez elle et dans ses colonies la culture du pyrèthre que les fleurs qu'elle produit actuellement possèdent, de l'avis unanime, une activité aussi considérable que celles de Dalmatie ou du Japon que nous sommes obligés d'importer en grande quantité.

D'autre part, le pyrèthre peut pousser dans tous les terrains, pauvres, calcaires, caillouteux, arides ; il ne redoute ni la chaleur ni les grands froids ; il ne craint que l'humidité persistante, qui fait pourrir ses racines et le tue. Il pousse même dans des terrains contenant peu de chaux, mais dans ce cas il ne prospère pas et meurt au bout de quelques années, tandis qu'en terrain propice il peut durer en place plus de dix ans.

La plante, qui peut avantageusement se reproduire par éclats, se multiplie le plus souvent par semis, sous couverts-abris exécutés en mai-juin (pour 1 hectare, il faut 400 gr. de graines et 60 m² de surface), soignés et éclaircis pour être plantés à cinq ou six feuilles en septembre ou octobre au plus tard. Dans ces conditions, elle fournit déjà une récolte en mai suivant. Si la reprise a été bonne, le terrain moyen et les conditions climatiques satisfaisantes, chaque pied produira de 30 à 50 fleurs.

Suivant le terrain, sa fertilité, l'âge et la vitalité de la plantation, la floraison des années ultérieures variera considérablement. Des pieds de trois ans fournissent normalement, en terrain moyen léger, 200 à 500 capitules ; dans les terrains très secs et caillouteux, de 100 à 150 ; dans les terrains fertiles, de 500 à 1.000. M. Miège, au Maroc, a pu constater jusqu'à 2.000 capitules sur un même pied, et cela non exceptionnellement.

On conçoit qu'avec ces variations les auteurs ne soient pas d'accord sur l'importance des récoltes, d'autant que les quantités calculées par hectare sont également fonction du nombre de plants. En France, on

©BIU Santé

plante d'ordinaire à la densité de 25.000 à 35.000 plants à l'hectare; en Dalmatie et au Japon, à celle de 100.000 à 110.000.

Pour fixer les idées sur la production en fleurs et en tiges-fleurs d'une plantation, on peut admettre que, normalement, 100 capitules pèsent à l'état sec environ 12 gr. et que les tiges-fleurs commerciales renferment de 25 à 35 °/₀ de fleurs.

On peut donc très approximativement indiquer les renseignements en poids suivants, dans une plantation de 33.000 plants à l'hectare :

NOMBRE DE FLEURS PAR TOUFFE	RENDEMENTS EN KILOGRAMMES PAR HECTARE		EN FRANCS (fleurs : 8 francs le kilogramme)
	FLEURS	TIGES-FLEURS	
100	360	1.100- 1.500	2.880
200	720	2.200- 2.800	5.760
500	1.800	5.500- 7.000	14.400
1.000	3.000	11.000-13.000	24.000

Ces chiffres ne sont pas théoriques et nous pouvons citer, par exemple, une exploitation près de Saint-Rémy-de-Provence qui, sur 3 hectares d'un seul tenant, plantés à une densité de 25.000 plants à l'hectare, a donné la deuxième année une récolte de 27.000 K^{os} de tiges-fleurs, soit 9.000 K^{os} à l'hectare; les frais totaux des deux années ont été de 17.444 francs; le prix de vente fut en 1927 de 2,75 le kilogramme, départ sur wagon, soit 74.250 francs; le bénéfice net fut donc de 57.106 francs, soit 19.035 francs à l'hectare.

Toutefois, il ne faut pas en conclure que, dans la majorité des cas, on obtiendra un tel résultat; en général, il faut diviser les plantations en trois catégories bien distinctes suivant le terrain qu'elles occupent.

Tout d'abord, on a recommandé à juste titre de planter le pyrèthre dans des terrains incultes et de peu de valeur où on ne fait actuellement rien, dans les Alpilles, les garrigues du Languedoc; les aspres du Roussillon, les tranchées parefeux des forêts de Provence; dans tous ces terrains très secs, les plantes donneront de 100 à 150 fleurs, et il ne faudra pas compter sur beaucoup plus, mais en revanche les frais sont minimes.

D'autre part, comme culture intercalaire, dans les plantations d'oliviers et d'amandiers dans tout le Midi de la France, le pyrèthre donne de très bons résultats. On obtient facilement des plants qui fournissent plus de 250 fleurs; dans ce cas la densité à l'hectare est moindre, car le plus souvent on plante seulement entre les arbres deux ou trois rangées espacées de 40 ctm. qui donnent rapidement une banquette serrée que l'on travaille à l'extérieur avec une bineuse à cheval : un sarclage entre les rangs n'étant nécessaire que pendant les deux premières années.

©BIU Santé

Enfin, dans les anciennes terres à vignes et dans les terrains légers de peu de valeur, bien exposés, et convenablement travaillés avec l'apport de quelques engrais de temps à autre, comme l'a indiqué le professeur JUMELLE, on fera avec le pyrèthre une véritable culture industrielle, qui, elle, pourra durer de longues années et sera très rémunératrice.

Le bilan d'une culture de pyrèthre dans ces conditions peut s'établir comme suit :

Plants. — 30.000 à l'hectare (se payant 50 francs le mille) peuvent être produits dans l'exploitation à 30 francs; les remplacements, s'il y a lieu, se feront l'année suivante par éclats; la plantation aura une durée d'au moins huit ans : soit, en répartissant la dépense, 200 francs par an pour les plants.

PREMIÈRE ANNÉE. — *Dépenses.*

Loyer, impôts, divers	400	francs.
Plants	200	—
Labour léger	180	—
Hersage	45	—
Roulage	15	—
Rayonnage	20	—
Plantation (9 hommes à 24 francs)	216	—
— (9 femmes à 15 francs)	135	—
3 griffonnages et sarclages	450	—
Frais de petite récolte	250	—

Au total environ 1.700 francs de frais pour 600 à 700 K^os^ de tiges-fleurs vendues à 2 fr. le kilogramme, soit de 1.200 à 1.400 francs.

DEUXIÈME ANNÉE.

Loyer	400	francs.
Plants	200	—
Deux griffonnages et sarclage	300	—
Récolte	300	—
Emballage	500	—

Au total 1.700 francs en moyenne pour 5.000 à 6.000 K^os^ de tiges-fleurs, soit 10 à 12.000 francs. D'où, pour le bloc de ces deux premières années, un rendement de plus de 4.000 francs à l'hectare dans les conditions indiquées.

Les années suivantes seront identiques ou plus fortes et le profit encore plus élevé.

J'ai estimé le prix de vente des tiges-fleurs à 2 francs le kilogramme; il n'a pas été payé aussi bas jusqu'ici, mais pour l'avenir c'est sans doute ce prix qu'il faudra envisager, car si les récoltes françaises ont été vendues en tiges-fleurs et non en fleurs privées de leurs pédoncules, c'est parce que nous avons traversé une période de pénurie et de hauts prix qui ne se reverra plus d'ici quelque temps et que tous les industriels

©BIU Santé

préfèrent traiter des fleurs plutôt que des tiges-fleurs qui sont d'un transport beaucoup plus onéreux, d'un travail plus difficile et qui provoquent une perte de solvant plus considérable.

Il ne faut pas oublier qu'avant guerre (1) les prix des fleurs de pyrèthre, entre 1906 et 1913, ont oscillé entre 1,17 et 3,10 le kilogramme. Pendant la guerre ils furent variables et montèrent jusqu'à 25 francs le kilogramme, puis ils redescendirent progressivement et, en 1922, on a coté l'article entre 5 et 6 francs. A la fin de 1922, une hausse brusque se produisit et les prix atteignirent 16 francs et même 18 francs le kilogramme. Depuis cette époque ils tendent à décroître régulièrement : 12-15 francs en 1928, 10-12 francs en 1929; en 1930, on offre à 9 francs, et les Japonais, pour embarquement avril, cotent des prix encore inférieurs.

Je crois cependant que les tiges-fleurs doivent se stabiliser à 2 francs et qu'à ce prix la culture est encore très rémunératrice pour le producteur. Ce fléchissement des prix ne peut, du reste, qu'être profitable pour l'agriculture en général, car elle permettra plus largement la diffusion et l'emploi des produits insecticides à base de pyrèthre, soit qu'ils soient employés pour détruire les parasites animaux des végétaux, permettant la conservation des légumes et des fruits trop souvent traités par des produits toxiques, soit surtout en médecine vétérinaire pour traiter les animaux domestiques envahis par des parasites cutanés ou par des affections vermineuses diverses qui causent actuellement de fortes pertes aux éleveurs. Le chien, en particulier, devrait être traité systématiquement, car c'est pour l'homme et les autres animaux un vecteur et un propagateur très actif de divers helminthes.

Dr J. Chevalier,

Ancien Chef de Travaux pratiques
de Pharmacodynamie et Matière médicale,
Faculté de Médecine de Paris.

1. Les tiges de pyrèthre renferment 7 à 8 fois moins de pyréthrines que les fleurs et les tiges-fleurs en général 4 fois moins. Il est actuellement reconnu que les fleurs fermées, à poids égal, sont moins riches que les fleurs ouvertes (non passées), les pyréthrines étant spécialement localisées dans l'ovaire et les fleurons.

©BIU Santé

REVUE DE CHIMIOTHÉRAPIE

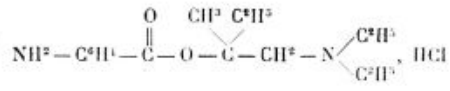
Homologues et isomères de la novocaïne, de la stovaïne et dérivés anesthésiques. Études des propriétés physiques et physiologiques.

(*Suite et fin* [1])

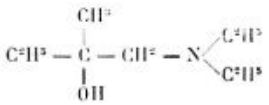
4. — *Préparations de la quatrième série.*

Produit n° 529.

(*o*-aminobenzoyl-diéthylamino-diméthyléthyl-carbinol).

(2) 

a) *Préparation de l'amino-alcool* :



15 gr. d'oxyde d'éthylène de la stovaïne (P. M. 86) et 14 gr. de diéthylamine (P. M. 73) avec 1 goutte d'eau, sont chauffés dans un tube scellé pendant cinq heures à 125°. On distille ensuite dans le vide. On obtient 19 gr. d'amino-alcool sous forme d'une huile limpide Éb. = 77-79° sous 15 mm.

b) *Condensation du diéthylamino-diméthyléthyl-carbinol, avec le chlorure d'ortho-nitrobenzoyle.* — La condensation de cet amino-alcool avec les chlorures d'ortho, méta- et para-nitro-benzoyle s'effectue sans benzène. On ajoute donc à 5 gr. de carbinol (P. M. 159) 5 gr. 8 de chlorure de benzoyle (P. M. 181). Le mélange s'échauffe un peu. On chauffe encore une heure au bain-marie. Le lendemain, des aiguilles se séparent noyées dans une huile brune. Il est impossible de filtrer ni de peser. Même recristallisée dans l'alcool (ce qui se fait très mal), une partie de la combinaison reste encore huileuse. Le point de fusion n'a pu être déterminé.

1. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, mars 1930, 37, p. 184.

©BIU Santé

c) *Réduction.*

(1)	Dérivé nitré	10 gr. 8
	Eau	100 cm³
	Alcool	10 cm³
(2)	$SnCl^2$	29 gr.
	HCl	31 cm³
	Eau	50 cm³

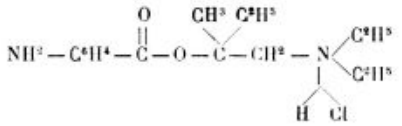
Verser (2), lorsqu'il est complètement dissous dans (1), par petites portions et en agitant bien. La réduction ne se fait que très lentement, et il reste toujours un léger dépôt insoluble. Filtrer et neutraliser par la soude (en léger excès) en présence d'éther et tout en refroidissant énergiquement. Le précipité formé se redissout ; extraire deux à trois fois à l'éther. De la solution éthérée et séchée, chasser l'éther au bain-marie. La base est alors reprise par deux ou trois fois son volume d'eau ; la redissoudre par HCl (en restant légèrement alcalin au tournesol), puis concentrer au bain-marie dans le vide jusqu'à consistance sirupeuse. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *o*-aminobenzoylé est extrêmement soluble dans l'alcool et l'acétone, et n'a pas pu être obtenu à l'état cristallin.

Le *picrate* cristallise en aiguilles jaunes formant des gerbes. Il commence à se ramollir vers 130°, mais se décompose avant de fondre.

Produit n° 530.

(*m*-aminobenzoyl-diéthylamino-diméthyléthyl-carbinol).

(3)



a) *Condensation de l'amino-alcool avec le chlorure de métanitrobenzoyle.* — Voir le dérivé ortho. Le mélange s'échauffe beaucoup. Le chlorhydrate cristallise lentement après trois jours (navettes hygroscopiques) ; il recristallise dans l'alcool en aiguilles trop hygroscopiques pour qu'il soit possible de prendre un point de fusion.

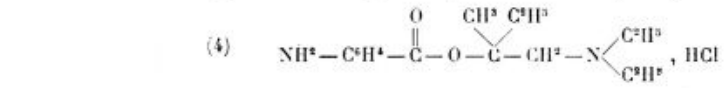
b) *Réduction.* — Voir le dérivé ortho. Le précipité formé se dissout très rapidement et complètement. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *m*-aminobenzoylé est très soluble dans l'alcool et reste visqueux. Repris par l'acétone, il ne cristallise pas tout de suite, mais se prend en masse après quarante-huit heures. Malaxer avec l'acétone ; filtrer et recristalliser dans l'acétone. Plaquettes légèrement hygroscopiques. F. = 128°. Rendement 5 gr.

Picrate. — Gros cristaux jaune foncé. F. = 135°.

©BIU Santé

Produit n° 531.

(*p*-aminobenzoyl-diéthylamino-diméthyléthyl-carbinol).

(4) 

a) Pour la préparation du dérivé para nitré (1), voir les conditions de préparation du dérivé ortho. Le mélange de l'amino-alcool avec le chlorure de *p*-nitrobenzoyle s'échauffe violemment. Dès le premier jour, la combinaison cristallise en aiguilles, mais elles restent collantes et, même recristallisées dans l'alcool, elles sont trop hygroscopiques pour qu'il soit possible d'en prendre le point de fusion.

b) *La réduction* (voir détails du dérivé ortho) se fait assez vite et la majeure partie se dissout après quelques heures, mais il reste une huile insoluble.

Le chlorhydrate de l'amino-alcool *p*-aminobenzoylé (1) est également soluble dans l'alcool, l'acétone et l'éther acétique. Dans l'alcool il reste sirupeux; dans l'acétone il est trop soluble. D'un mélange d'acétone et d'éther acétique, il se sépare sous forme d'huile qui, laissée dans le vide, se prend en masse, mais ne cristallise pas. Il est trop hygroscopique pour qu'on en puisse prendre le point de fusion.

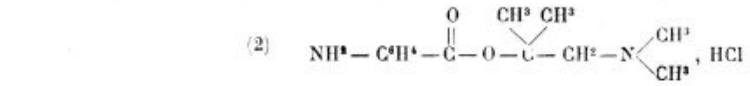
Les cristaux (jaune-citron) du *picrate* ressemblent à ceux du quartz. F. = 92-94° (décomposition).

En définitive, tous les dérivés de la diéthylamine sont plus difficiles à obtenir cristallisés que ceux de la diméthylamine.

5. — *Préparations de la cinquième série.*

Produit n° 532.

(*o*-aminobenzoyl-diméthylamino-triméthyl-carbinol).

(2) 

a) *Préparation de l'amino-alcool.* — L'amino-alcool est obtenu par condensation de l'oxyde d'éthylène du triméthylcarbinol (oxyde de diméthyl-éthylène) avec la diméthylamine. Chauffer, dans un tube scellé pendant quatre heures à 125°, 15 gr. d'oxyde de diméthyl-éthylène avec 45 cm³ d'une solution benzénique de diméthylamine à 25 °/₀ additionnée d'une trace d'eau. Après refroidissement on dissout dans HCl (acidité au Congo) et on lave la solution aqueuse chlorhydrique à

1. D. R. P., 172568, 179627, 180291, 180292, 189335.

©BIU Santé

l'éther. Puis on neutralise par NaOH en présence d'éther; on sèche la solution éthérée sur du sulfate de soude, on chasse l'éther au bain-marie et on distille l'amino-alcool : il passe à 130°, sous pression ordinaire.

b) *Préparation du dérivé o-nitrobenzoylé.* — La condensation du diméthylamino-triméthyl-carbinol avec le chlorure d'*o*-nitrobenzoyle se fait en solution benzénique. Dissoudre 5 gr. de carbinol (P. M. 117) dans 10 cm³ de benzène sec et y verser peu à peu 7 gr. 8 de chlorure d'*o*-nitrobenzoyle (P. M. 181) dissous dans 10 cm³ de benzène. La réaction est vive. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *o*-nitrobenzoylé précipite instantanément. Rendement 12 gr. Recristallisation dans l'alcool absolu : plaquettes légèrement collantes. F. = 150°.

c) *Réduction.* — La réduction s'effectue comme suit :

(1)
Dérivé nitré	10 gr. (P. M. 298)
Eau	100 cm³
Alcool	10 cm³

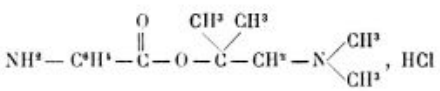
(2)
$SnCl^2$	20 gr.
HCl conc.	32 cm³
Eau	53 cm³

Verser, par petites portions (2) dans (1) [voir méthode générale p. 186]. Il se forme une émulsion. Après quarante-huit heures tout est dissous. La base est extraite à l'éther et ce dernier est chassé au bain-marie, la base cristallise. Le chlorhydrate de l'amino-alcool amino-benzoylé cristallise admirablement dans l'alcool où il est peu soluble. Gros cubes incolores. F. = 189°.

Picrate. — Prismes plats et jaunes. F. = 142°.

Produit n° 533.

(*méta*-aminobenzoyl-diméthylamino-triméthyl-carbinol).

(3) 

a) *Préparation du dérivé m-nitrobenzoylé.* — Pour la condensation du diméthylamino-triméthyl-carbinol avec le chlorure du *m*-nitro-benzoyle, voir le mode opératoire du dérivé ortho. La réaction est vive et la précipitation est instantanée. Rendements 11 gr. 5. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *o*-nitrobenzoylé recristallisé dans l'alcool forme de gros cubes fondant à 189°.

b) *Réduction* (Voir le dérivé ortho). — L'émulsion formée ne se dissout jamais complètement. La base est sirupeuse. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *m*-aminobenzoylé cristallise très facilement dans l'alcool où il est peu soluble (magnifiques houpettes d'aiguilles). F. = 189-190°.

©BIU Santé

Le *picrate* est obtenu par une solution aqueuse de picrate de soude saturée à froid qu'on ajoute à une solution aqueuse du chlorhydrate. Prismes jaunes. F. = 158°.

Produit n° 534.

(*p*-aminobenzoyl-diméthylamino-triméthyl-carbinol).

(4) $NH^2-C^6H^4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{CH^3\ CH^3}{\overset{\diagdown\ \diagup}{C}}-CH^2-N\begin{matrix}CH^3\\CH^3\end{matrix}$, HCl

a) *Dérivé p-nitrobenzoylé.* — Voir dérivé ortho. Réaction très vive. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *p*-nitrobenzoylé précipite instantanément. Rendements 11 gr. 5. Recristallisé dans l'alcool, il fond à 195° (grosses aiguilles).

b) Pour la *réduction*, voir le dérivé ortho. L'émulsion formée est très épaisse et très longue à dissoudre (six jours). La base est cristallisée. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *p*-amino-benzoylé cristallise dans l'alcool où il est plus soluble que les deux autres isomères. Plaques incolores (F. = 190°).

Picrate. — Longues aiguilles jaune citron. F. = 157°.

6. — *Préparations de la sixième série.*

Produit n° 535.

(Chlorhydrate de l'*o*-aminobenzoyl-diéthylamino-triméthyl-carbinol).

(2) $NH^2-C^6H^4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{CH^3\ CH^3}{\overset{\diagdown\ \diagup}{C}}-CH^2-N\begin{matrix}C^2H^5\\C^2H^5\end{matrix}$, HCl

a) *Condensation de l'oxyde de diméthyl-éthylène avec la diéthylamine.* — 22 gr. de diméthyl-éthylène (P. M. = 72) et 25 gr. de diéthylamine (P. M. 25 gr.) sont chauffés dans un tube scellé pendant quatre heures à 125°. On distille d'abord à la pression ordinaire pour chasser l'excès de diéthylamine, puis dans le vide; l'amino-alcool passe à 66° sous 20 mm. Rendements 27 gr.

b) *Condensation du diéthylamino-triméthylcarbinol avec le chlorure d'o-nitrobenzoyle.* — Dans une solution de 10 gr. de carbinol (P. M. 145) dans 15 cm³ de benzène sec, on verse 12 gr. 4 de chlorure de l'ortho-nitro-benzoyle (P. M. 181) dissous dans 15 cm³ de benzène. L'échauffement est faible. Chauffer à reflux pendant deux heures, au bain-marie. Huile avec quelques rares petits cubes. Chasser le benzène. Il est impossible de faire cristalliser le résidu épais. Le chlorhydrate de

©BIU Santé

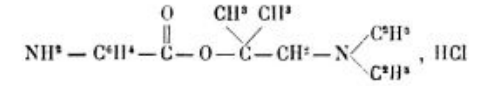
l'amino-alcool *o*-nitro-benzoylé est huileux et ne cristallise pas dans l'alcool.

c) *Réduction du dérivé o-aminé.* — Dissoudre 19 gr. du dérivé *o*-nitré dans 233 gr. d'eau ; y verser, par petites portions et en agitant, une solution de 54 gr. 5 de $SnCl^2$ et 58 cm³ 4 d'HCl conc. dans 100 cm³ d'eau (voir préparation générale des anesthésiques, p. 186). Le précipité formé ne se dissout pas complètement même après trois jours. Il faut donc filtrer, et de la base obtenue on prépare le chlorhydrate d'après la méthode décrite plus haut. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *o*-amino-benzoylé cristallise très bien dans l'alcool en beaux prismes incolores de F. = 160°.

Le *picrate* : plaques épaisses jaunes, F. 117°.

Produit n° 536.

(*m*-aminobenzoyl-diéthylamino-triméthyl-carbinol).

(3) 

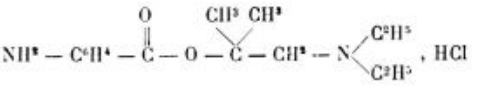
a) *Dérivé m-nitrobenzoylé* (Voir mode opératoire du dérivé *o*-nitré). — Le chlorhydrate de l'amino-alcool m-nitrobenzoylé cristallise très facilement pendant l'ébullition dans le benzène où il est assez soluble. Rendements 17 gr. Recristallise de l'alcool (bâtonnets). F. = 165°.

b) *Réduction en dérivé m-aminé* (Voir dérivé ortho). — Le précipité se dissout assez vite (après douze heures). Le chlorhydrate de l'amino-alcool *m*-aminobenzoylé est très soluble dans l'alcool. Repris par une trace d'acétone et mis dans le vide il cristallise après trois jours. F. = 102° (peu net).

Picrate. — Petits cubes jaunes. F. = 134-146°.

Produit n° 537.

(*p*-aminobenzoyl-diéthylamino-triméthyl-carbinol).

(4) 

a) *Dérivé para-nitré* (Voir dérivé ortho). — Le chlorhydrate de l'amino-alcool *p*-nitrobenzoylé est soluble dans le benzène. On obtient une huile jaune. Le benzène chassé, de belles paillettes d'aiguilles se déposent. Recristalliser dans l'alcool : superbes paillettes jaunes légèrement hygroscopiques. F. = 47°.

b) *Réduction en dérivé p-aminobenzoylé* (Voir le dérivé ortho). — Le

©BIU Santé

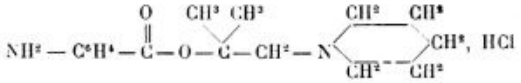
précité formé est très long à se dissoudre (huit jours). Le chlorhydrate de l'amino-alcool *p*-aminobenzoylé cristallise très facilement dans l'alcool absolu, en plaquettes blanches. F. = 180°.

Picrate. — Plaquettes très minces, jaune citron. F. = 150°.

7. — *Préparation de la 7e série.*

Produit n° 538.

(Chlorhydrate de l'*o*-aminobenzoyl-pipéridino-triméthyl-carbinol).

(2) 

a) *Préparation de l'amino-alcool.* — Condenser l'oxyde de diméthyl-éthylène avec la pipéridine. Chauffer, dans un tube scellé pendant quatre heures à 125°, 15 gr. d'oxyde de diméthyl-éthylène (P. M. 72) avec 18 gr. de pipéridine et une trace d'eau. Après refroidissement, distiller dans le vide. On obtient 28 gr. de l'amino-alcool. Éb. = 88° sous 18 mm.

b) *Condensation du pipéridyl-triméthyl-carbinol avec le chlorure d'o-nitrobenzoyle.* — 8 gr. du carbinol (P. M. 157) sont dissous dans 7 cm³ 5 de benzène sec. On y ajoute une solution de 9 gr. 3 de chlorure de benzoyle (P. M. 181) dans 7 cm³ 5 de benzène. Le mélange s'échauffe à 45° et le chlorhydrate précipite instantanément à l'état de gel. On chauffe trois heures à reflux au bain-marie bouillant. En refroidissant le chlorhydrate de l'amino-alcool *o*-nitrobenzoylé cristallise en fines aiguilles presque invisibles; même recristallisées dans l'alcool, elles sont encore trop hygroscopiques pour qu'on en puisse prendre le point de fusion ; et les plaques réfringentes qu'on obtient dans le vide se liquéfient à l'air.

c) *Réduction en dérivé o-amino-benzoylé.* — La réduction se fait d'après la méthode générale pour les anesthésiques (voir p. 186).

(1)
Dérivé nitré	13 grammes (P. M. 338)
Eau	140 cm³
Alcool	10 cm³

(1)
SnCl	32 gr.
HCl conc.	34 cm³
Eau	56 cm³

Il reste toujours une résine non soluble qu'on essore avant de mettre en liberté par la soude la base réduite.

Le chlorhydrate de l'amino-alcool *o*-aminobenzoylé précipite déjà par évaporation de la solution aqueuse. Il est trop soluble dans l'alcool et ne cristallise pas dans ce solvant. Repris par l'acétone et abandonné

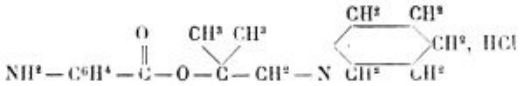
©BIU Santé

dans le vide, il précipite en cubes extrêmement hygroscopiques. F. = 145° (pas net).

Le *picrate* ne cristallise pas bien; au microscope on distingue quelques prismes jaunes. Il commence à se colorer en brun à 105° et fond seulement entre 112 et 115° (peu net).

Produit n° 539.

(Chlorhydrate du *m*-aminobenzoyl-pipéridyl-triméthyl-carbinol).

(3) 

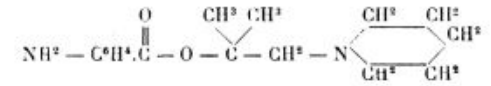
a) *Préparation du dérivé m-nitrobenzoylé.* — La condensation de l'amino-alcool avec le chlorure de *m*-nitrobenzoyl se fait comme pour le dérivé ortho. Rendement 13 gr. d'un produit très beau et sec. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *m*-nitrobenzoylé précipite instantanément. Recristallisé dans l'alcool on l'obtient en bâtonnets incolores. F. = 178°.

b) *Réduction en dérivé m-aminé* (Voir le dérivé ortho). — Après vingt quatre heures tout est dissous. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *m*-aminobenzoylé est extrêmement soluble dans l'alcool et dans l'acétone. L'éther acétique le précipite en huile qui, dans le vide, se prend en une masse de cristaux cubiques extrêmement hygroscopiques dont il est impossible de prendre le point de fusion.

Le *picrate* cristallise sous forme de longues colonnes jaune citron, terminées par une arête aiguë. On ne peut l'obtenir qu'avec une solution aqueuse de picrate de soude saturée à froid. F. = 166°5.

Produit n° 540.

(Chlorhydrate du *p*-aminobenzoyl-pipéridino-triméthyl-carbinol).

(4) 

a) *Préparation du dérivé p-nitrobenzoylé.* — La préparation du dérivé *p*-nitré se fait comme pour le dérivé *o*-nitré. L'échauffement est un peu plus fort (60°). Le chlorhydrate de l'amino-alcool *p*-nitrobenzoylé précipite instantanément. Recristallisé dans l'alcool il se dépose sous forme de paillettes et grosses aiguilles. F. = 175° (pas très net).

b) *Réduction en dérivé p-aminé* (Voir dérivé ortho). — Il reste un léger résidu insoluble qu'on filtre avec du noir animal avant de traiter par la soude pour mettre la base en liberté.

Le chlorhydrate de l'amino-alcool *p*-aminobenzoylé est très soluble

©BIU Santé

dans l'alcool. Reprendre par l'acétone; la masse huileuse se dissout lentement à l'ébullition et précipite immédiatement en bâtonnets. F. = 187°.

Le *picrate* : aiguilles, minces, feutrées, jaunes, F. = 98-101° (décomposition), après s'être colorées en brun (90-95°).

3. — DÉTERMINATION DES CONSTANTES PHYSIQUES

I. — Calcul approché de la solubilité des bases.

Une même fraction de poids moléculaire du chlorhydrate $\left(\frac{1}{2.000}\right)$ est dissoute dans 10 cm³ d'eau. On note le nombre de centimètres cubes d'une solution de soude N/10 nécessaires pour provoquer un trouble persistant.

Exemple de calculs (cas de la stovaïne).

Quantité de base libérée par 0 cm³ 22.

$$\frac{235 \times 0{,}22}{10.000} = 0 \text{ gr. } 00517 \text{ soluble dans } 10 \text{ cm}^3 + 0{,}22 = 10 \text{ cm}^3\ 22.$$

Solubilité au litre :

$$\frac{0{,}00517 \times 1.000}{10{,}22} = 0{,}5 \text{ }^0/_{00}$$

On peut noter immédiatement une grande différence de solubilité entre la base de la novocaïne (dérivé para) et celle de l'ortho-novocaïne (dérivé ortho). A ces différences correspond une action anesthésique très supérieure du dérivé ortho.

II. — Détermination de l'acidité.

Pour déterminer les concentrations en ions hydrogène, nous avons employé la méthode usuelle qui revient à déterminer la différence de potentiel aux bornes d'une pile. La pile comprend l'électrode de quinhydone dans la liqueur à examiner et l'électrode de calomel, reliées par une solution de chlorure de potassium.

Nous avons effectué deux mesures avec la même solution du produit dont le pH était à déterminer : dans un cas, l'électrode de référence était celle de calomel d'une solution de KCl saturée, et dans le second cas l'électrode était celle de calomel d'une solution KCl décinormale :

L'instrument de zéro utilisé est l'électromètre capillaire. Pour économiser la substance, nous avons placé la liqueur à examiner, additionnée d'une petite quantité de quinhydrone, dans un petit tube courbé

©BIU Santé

	NUMÉRO PRODUIT	PM chlorhydrate	PM bases	poids chlorhydr. dissous dans 10 cm³	NOMBRE DE CM³ NaOH N/10	SOLUBILITÉ
				gr.	cm³	
Stovaïne	—	271	235	0,1355	0,22	0,5 environ.
Chlorhydrate d'*o*-aminobenzoyl-diméthylaminodiméthyéthyl-carbinol (*o*-amino-stovaïne)	524				0,25	0,6 —
Chlorhydrate de *m*-aminobenzoyldiméthylaminodiméthyléthylcarbinol (*m*-amino-stovaïne)	333	286	250	0,143	0,7	1,6 —
Chlorhydrate de *p*-aminobenzoyl-diméthylaminodiméthyléthylcarbinol (*p*-amino-stovaïne)	525				0,4	0,9 —
Chlorhydrate d'*o*-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol (*o*-novocaïne)	515				0,8	1,7 —
Chlorhydrate de *m*-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol (*m*-novocaïne)	514	272	236	0,136	4,8	7,6 —
Novocaïne (Creil)	—				3,7	6,3 —
Chlorhydrate d'*o*-aminobenzoylpipéridinométhyéthylcarbinol	526				< 0,05	Non appréciable.
Chlorhydrate de *m*-aminobenzoyl-pipéridinodiméthylcarbinol	527	326	290	0,163	< 0,05	»
Chlorhydrate de *p*-aminobenzoyl-pipéridinodiméthylcarbinol	528				< 0,05	»
Chlorhydrate d'*o*-aminobenzoyldiéthylaminodiméthyléthylcarbinol	529				—	—
Chlorhydrate de *m*-aminobenzoyl diéthylaminodiméthyléthylcarb.	530	286	250	0,143	0,15	0,3 environ.
Chlorhydrate de *p*-aminobenzoyl-diéthylaminodiméthyléthyl-carb.	531				0,075	0,1 —
Chlorhydrate d'*o*-aminobenzoyl-diméthylaminotriméthylcarb.	532				0,35	0,8 —
Chlorhydrate de *m*-aminobenzoyl-diméthylaminotriméthylcarb.	533		236	0,136	0,6	1,4 —
Chlorhydrate de *p*-aminobenzoyl-diméthylaminotriméthylcarb.	534				2,5	4,7 —
Chlorhydrate d'*o*-aminobenzoyl-diéthylaminotriméthylcarbinol	535				< 0,05	Non appréciable.
Chlorhydrate de *m*-aminobenzoyl-diéthylaminotriméthylcarbinol	536	300	274	0,150	0,2	0,5 environ.
Chlorhydrate de *p*-aminobenzoyl-diéthylaminotriméthylcarbinol	537				0,15	0,3 —
Chlorhydrate d'*o*-aminobenzoyl-pipéridinotriméthylcarbinol	538				0,15	0,4 —
Chlorhydrate de *m*-aminobenzoyl-pipéridinotriméthylcarbinol	539	312	276	0,156	0,3	0,8 —
Chlorhydrate de *p*-aminobenzoyl-pipéridinotriméthylcarbinol	540				0,075	0,2 —

et fermé en bas par une plaque poreuse. Un fil de platine plongeait dans la liqueur, et la plaque poreuse était mise en contact avec la plaque identique du vase de jonction lequel était de la même façon en liaison avec l'électrode de référence.

©BIU Santé

Le tableau suivant donne les résultats de ces mesures.

Détermination de l'acidité.

Dilution employée : le poids moléculaire dans 10.000 cm³.

	NUMÉROS PRODUITS	QUINHYDRONE			
		Electrode calomel-KCl N/10		Electrode calomel KCl saturé	
		m. v.	pH	m. v.	pH
Cocaïne	....	50	5,4	138	5,4
Stovaïne	....	98	4,6	188	4,6
Chlorhydrate d'aminobenzoyldiméthylaminodiméthyléthylcarbinol (*o*-amino-stovaïne)	524	62	5,2	156	5,2
Chlorhydrate de *m*-aminobenzoyldiméthylaminodiméthyléthylcarbinol (*m*-amino-stovaïne)	333	4	6,2	94	6,2
Chlorhydrate de *p*-aminobenzoyldiméthylaminodiméthyléthylcarbinol (*p*-amino-stovaïne)	525	45	5,5	132	5,6
Chlorhydate d'*o*-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol (*o*-Novocaïne)	515	51	5,4	133	5,5
Chlorhydrate de *m*-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol (*m*-novocaïne)	514	0-2	6,3	88	6,3
Novocaïne (Creil)	....	14	6,0	110	6,0
Scurocaïne	....	46	5,5	132	5,5
Syncaïne	....	54	5,4	148	5,3
Chlorhydrate d'*o*-aminobenzoylpipéridinodiméthyléthylcarbinol	526	112	4,4	200	4,4
Chlorhydrate de *m*-aminobenzoylpipéridinodiméthyléthylcarbinol	527	11	6,1	98	6,1
Chlorhydrate de *p*-aminobenzoylpipéridinodiméthyléthylcarbinol	528	85	4,8	176	4,8
Chlorhydrate d'*o*-aminobenzoyldiéthylaminodiméthyléthylcarbinol	529	»	»	»	»
Chlorhydrate de *m*-aminobenzoyldiéthylaminodiméthyléthylcarbinol	530	44	5,5	132	5,5
Chlorhydrate de *p*-aminobenzoyldiéthylaminodiméthyléthylcarbinol	531	88	4,8	174	4,8
Chlorhydrate d'*o*-aminobenzoyldiméthylaminotriméthylcarbinol	532	58	5,3	147	5,3
Chlorhydrate de *m*-aminobenzoyldiméthylaminotriméthylcarbinol	533	7	6,2	95	6,2
Chlorhydrate de *p*-aminobenzoyldiméthylaminotriméthylcarbinol	534	52	5,4	140	5,4
Chlorhydrate d'*o*-aminobenzoyldiéthylaminotriméthylcarbinol	535	56	5,3	147	5,3
Chlorhydrate de *m*-aminobenzoyldiéthylaminotriméthylcarbinol	536	— 4 env.	6,3	91	6,3
Chlorhydrate de *p*-aminobenzoyldiéthylaminotriméthylcarbinol	537	59	5,3	147	5,3
Chlorhydrate d'*o*-aminobenzoylpipéridinotriméthylcarbinol	538	150	3,7	238	3,7
Chlorhydrate de *m*-aminobenzoylpipéridinotriméthylcarbinol	539	58	5,3	150	5,2
Chlorhydrate de *p*-aminobenzoylpipéridinotriméthylcarbinol	540	67	5,1	151	5,1

©BIU Santé

A noter que dans les 7 séries étudiées le pH monte dans l'ordre suivant : dérivé ortho-, dérivé para-, le plus élevé étant celui du dérivé méta-aminé.

4. — ESSAIS PHARMACOLOGIQUES

A) Toxicité.

Nous donnons tout d'abord, sous forme de tableau, les résultats des essais (1) de toxicité des différents corps préparés par nous et comparés à ceux des principaux anesthésiques employés dans la thérapeutique actuelle.

Dose donnée en base.

Injection sous-cutanée de chlorhydrate (souris).

		DOSE MORTELLE en gramme par 20 gr. de souris	DOSE MAXIMA tolérée en gramme par 20 gr. de souris
		—	—
Novocaïne (2)		0,003	0,001 } (3)
Syncaïne (Clin)		0,006	0,003 } (3)
Scurocaine		0,010	0,007 } (3)
515	*o*-novocaïne	0,015	0,010
514	*m*-novocaïne	0,030	0,020
Stovaïne		0,005	0,002
524	*o*-aminostovaïne	0,003	0,002
533	*m*-aminostovaïne	0,003	0,002
525	*p*-aminostovaïne	0,005	< 0,002
526	*o*-aminobenzoylpipéridinemé-thyléthylcarbinol	0,008	0,005
527	*m*-aminobenzoylpipéridinemé-thyléthylcarbinol	0,005	0,001
528	*p*-aminobenzoylpipéridinemé-thyléthylcarbinol	0,002	< 0,001
Cocaïne		0,008	0,001
530	*m*-aminobenzoyldiéthylamino-méthyléthylcarbinol	0,003	0,002
531	*p*-aminobenzoyldiéthylamino-méthyléthylcarbinol	0,005	< 0,002
532	*o*-aminobenzoyldiméthylami-notriméthylcarbinol	0,008	< 0,003
533	*m*-aminobenzoyldiméthylami-notriméthylcarbinol	0,005	0,003
534	*p*-aminobenzoyldiméthylami-notriméthylcarbinol	0,007	0,002
535	*o*-aminobenzoyldiéthylamino-triméthylcarbinol	0,005	0,003

1. Ces essais ont été faits par Mlle G. Benoit, dans le laboratoire de M. Fourneau, à l'Institut Pasteur.

2. Il s'agissait d'un échantillon, datant de 1914, provenant de la collection de M. Fourneau.

3. Les différences de toxicité observées sont difficilement explicables ; cependant elles existent, les chiffres donnés étant la moyenne de plusieurs expériences.

©BIU Santé

		DOSE MORTELLE en gramme par 20 gr. de souris	DOSE MAXIMA tolérée en gramme par 20 gr. de souris
		—	—
536	*m*-aminobenzoyldiéthylamino-triméthylcarbinol.	0,008	0,003
537	*p*-aminobenzoyldiéthylamino-triméthylcarbinol.	0,005	0,003
538	o-aminobenzoylpipéridinetri-méthylcarbinol	0,012	0,010
539	*m*-aminobenzoylpipéridinetri-méthylcarbinol.	0,008	0,002
540	*p*-aminobenzoylpipéridinetri-méthylcarbinol	0,002	< 0,001

Les résultats fournis par le n° 333 ayant paru particulièrement intéressants, c'est surtout sur cette substance qu'ont porté nos recherches.

D'autres essais (1) de toxicité sur le lapin ont donné avec ce produit les chiffres suivants :

Dose de 0 gr. 025 par kilogramme. Injection un peu rapide : mort.
— 0 gr. 025 — Injection plus lente : survie mais paralysie d'une patte postérieure.

On voit que la dose maxima tolérée (injection intraveineuse) de la méta-amino-stovaïne est entre 0,025 et 0 gr. 03 par kilogramme de poids de l'animal, alors que la stovaïne est déjà mortelle après deux minutes à la dose de 0 gr. 02.

Ainsi donc l'amino-stovaïne est moins toxique que le corps non aminé (stovaïne).

B) ACTION ANESTHÉSIQUE.

Dans le tableau suivant, nous avons comparé l'action anesthésique de la stovaïne avec celles d'autres anesthésiques locaux ainsi que de l'amino-stovaïne.

	LAPIN	GRENOUILLE	
	Cornée	Nerf sensitif	Nerf moteur
Cocaïne (chlorhydrate).	1	1	1
Psicaïne.	1	2-2,5	20
Psicaïne (formiate)	1	2-2,5	26
Novocaïne (chlorhydrate)	0,07-0,10	0,75	5
Butelline (sulfate)	3,02	—	—
— (chlorhydrate)	—	1,3-1,5	4,7
Stovaïne (chlorhydrate)	0,10	0,9-1,1	3
— (dextrogyre)	0,13	1,6	4,5
— (lévogyre)	0,10	0,4	3
Amino-stovaïne.	0,33	2,3-2,8	4,8

1. Ces chiffres nous ont été fournis par M. P. NICOLLE des usines Rhône-Poulenc.

©BIU Santé

Comme on peut le voir dans ce tableau, l'amino-stovaïne est environ 5 fois plus active que la cocaïne sur le nerf moteur de la grenouille. Sur le nerf sensitif de cet animal, l'action est environ 2,5 fois plus forte, mais sur la cornée du lapin elle est moins active.

Comparée avec la stovaïne, l'amino-stovaïne s'est montrée :

3 fois plus active sur la cornée du lapin.
2,5 — — sur le nerf sensitif de grenouille.
1,5 — — sur le nerf moteur.

Voici les résultats d'une autre série d'essais [1].

I. — Cornée du lapin [2].

Chlorhydrate de cocaïne à 1 °/₀	314
— *amino-stovaïne* à 1 °/₀	121
— de cocaïne à 0,20 °/₀	83

Une solution de 20 °/₀ d'amino-stovaïne est donc équivalente à une solution de chlorhydrate de cocaïne à 33 °/₀.

Si on donne au chlorhydrate de cocaïne la valeur 1, la valeur relative de l'amino-stovaïne est 0,33.

II. — Nerf moteur de grenouille (sciatique) [3].

Solution d'amino-stovaïne (HCl) dans le liquide de RINGER pH 6,8.

a) Solution à 0 gr. 05 °/₀ : 1° Inexcitabilité . . . . 15 minutes. 2° Baisse de chronaxie . 65 °/₀

cette solution est donc trop forte.

b) Solution à 0 gr. 025 °/₀ :

1°	Baisse de chronaxie	31 °/₀
2°	— —	51 °/₀
3°	— —	54 °/₀
	Baisse moyenne. . . .	45 °/₀

ce qui correspond à l'action d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 120. Si on prend comme unité la valeur anesthésique du chlorhydrate de cocaïne, la valeur anesthésique de l'amino-stovaïne est de 4,8.

1. Essais dus à M. RÉGNIER qui a bien voulu nous les communiquer. Ils sont extraits de sa thèse de Doctorat.

2. *Bull. Sc. Pharm.*, 1923. **30**, p. 580 et 646.

3. *Bull. Sc. Pharm.*, 1926, **33**, p. 10. La courbe qui traduit les variations de la chronaxie du nerf en fonction des doses de chlorhydrate de cocaïne a été modifiée, après des essais ultérieurs. La nouvelle courbe est donnée dans la thèse de M. RÉGNIER. Les techniques d'essais n'ont pas été modifiées.

©BIU Santé

III. — Nerf sensitif de grenouille (sciatique) [1].

Solution d'amino-stovaïne (HCl) dans le liquide de RINGER pH 6,8.

a) Solution à 0 gr. 01 °/₀

1°	Baisse de chronaxie	80 °/₀
2°	— —	50 °/₀
	Baisse moyenne. . . .	65 °/₀

Baisse trop grande.

b) Solution à 0 gr. 005 °/₀

1°	Baisse de chronaxie	33 °/₀
2°	— —	61 °/₀
3°	— —	72 °/₀
	Baisse moyenne. . . .	55 °/₀

ce qui correspond à l'activité d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,014 °/₀.

Si on prend comme unité la valeur du chlorhydrate de cocaïne l'amino-stovaïne = 2,8.

c) Solution à 0 gr. 003 °/₀

1°	Baisse de chronaxie	50 °/₀
2°	— —	52 °/₀
3°	— —	32 °/₀
4°	— —	24 °/₀
	Baisse moyenne. . . .	39 °/₀

ce qui correspond à l'activité d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 007 °/₀. Valeur relative de l'amino-stovaïne = 2,5.

IV. — Nerf sensitif de chien (lingual, tronc sensitif du réflexe linguo-maxillaire [2]).

Solution d'amino-stovaïne (HCl) dans liquide de RINGER pH 6,8.

Solution à 0 gr. 0.02 °/₀

1°	Baisse de chronaxie	33 °/₀
2°	— —	44 °/₀
3°	— —	57 °/₀
4°	— —	25 °/₀
	Baisse moyenne. . . .	40 °/₀

ce qui correspond à l'activité d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,042 °/₀. L'amino-stovaïne a donc une valeur relative de = 2,1.

(*Laboratoire de Chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur.*)

JACQUES TRÉFOUEL, Mme J. TRÉFOUEL et CHARLES BARBELET.

1. *Bull. Sc. Pharm.*, 1927, **34**, p. 641, 692.
2. Nouvelle méthode publiée dans la thèse de M. RÉGNIER.

©BIU Santé

VARIÉTÉS

L'arachide ou cacahuète (« Arachis hypogæa » L.); son importance en diététique.

Un héros de la Grande Guerre, aujourd'hui un des officiers les plus distingués de notre armée coloniale, le colonel ROBERT DERENDINGER, me narrait récemment, à propos des cacahuètes, cette savoureuse histoire, dont je le remercie de m'avoir autorisé à faire profiter mes lecteurs. Affecté comme sous-lieutenant à un poste dans l'île de Madagascar, il s'y trouva sous les ordres d'un capitaine qui, entre autres recommandations, l'engagea à noter soigneusement tous les points de la région où l'arachide croissait le plus abondamment : « Je n'ai pas besoin, ajouta-t-il, de vous demander si vous connaissez cette plante. » Le jeune officier n'osa pas avouer à son supérieur qu'il n'avait jamais vu, en fait d'arachides, que celles que débitaient dans les rues de Paris, à la terrasse des cafés, les marchands ambulants de cacahuètes; mais, fort de la parole évangélique : « *unaquæque arbor de fructu cognoscitur*, chaque arbre se connaît à son fruit », il jugea qu'il lui serait facile de reconnaître l'arachide aux cacahuètes qui pendraient à ses branches. Plus d'un mois s'était écoulé sans que, malgré les recherches les plus attentives, la moindre cacahuète se fût montrée à ses yeux lorsqu'un jour, s'étant assis dans la brousse, il se mit machinalement à labourer de sa canne le sol abondamment recouvert, en cet endroit, d'une herbe aux grêles tiges rampantes et garnies de feuilles semblables à celles du haricot. Quels ne furent pas son étonnement et sa joie en voyant jaillir de chacun des sillons creusés par le bout ferré du bâton d'authentiques cacahuètes, des légions de cacahuètes! Et c'est ainsi que le hasard, auquel l'humanité doit tant de découvertes, enseigna au colonel ROBERT DERENDINGER que les cacahuètes ne pendent pas à l'air libre aux branches d'un arbuste comme les noisettes, mais qu'elles se cachent sous l'humus parmi les racines, comme les pommes de terre.

Le mode de fructification de l'arachide est, en effet, un des phénomènes les plus curieux du monde végétal : dès que sa fleur jaune zébrée de rouge s'est flétrie, le long pédoncule qui la porte s'incline vers le sol pour y enfouir l'ovaire fécondé qui s'enfonce davantage au fur et à mesure qu'il se développe, si bien que le fruit, parvenu à sa complète maturité, se trouve à une profondeur de 5 à 6 ctm. C'est à cette particularité qu'il doit les noms de pistache, de noisette, de pois, de châtaigne,

©BIU Santé

de fève de terre sous lesquels on le désignait jadis. La première fois que j'y goûtai (cela se passait à l'Exposition universelle de 1878), l'Algérien à qui mes parents en achetèrent nous expliqua que c'était la pistache de terre, la seule, la vraie, venue d'Afrique. Quelques minutes plus tard, nous recevions les offres de service d'un mulâtre des Antilles qui nous vantait ses *ground nuts* (noix de terre) comme un des fruits les plus exquis produits par le sol de l'Amérique. Ces deux négociants exotiques soulevaient, à leur insu, une question qui a été l'occasion de bien des controverses : celle de l'origine de l'arachide. Si l'on a cru pendant longtemps qu'elle avait l'Afrique pour berceau, la plupart des auteurs s'accordent aujourd'hui à lui assigner une provenance américaine. Inconnue dans l'ancien monde avant la découverte du nouveau, elle croît à l'état spontané au Brésil et l'on en a, d'autre part, identifié des graines dans des tombeaux péruviens : l'opinion la plus courante est que, d'Amérique, la plante aurait été apportée en Afrique au début du XVI[e] siècle par des négriers portugais qui en chargeaient leurs vaisseaux pour en nourrir les esclaves pendant la traversée. Le plus ancien auteur qui en ait fait mention est un Français, JEAN DE LÉRY, de la Rochelle, qui visita le Brésil en 1555 : au cours de son voyage, il remarqua les graines du *manobi* qui croissent dans la terre comme les truffes et contiennent un noyau ayant l'aspect et le goût de la noisette (1). Plus tard, NICOLAS MONARDÈS reçut du Pérou un spécimen de ce fruit et lui consacra une courte notice intitulée : *du fruict qui croist soubs terre* ; il nous apprend qu'on le mange frais ou sec ; « mais il est meilleur rosti ; on le met pour dessert d'autant qu'il desseiche grandement et conforte l'estomach (2) ». En 1648, GEORGES MARGGRAF donne une figure assez exacte du *mundubi* et décrit « sa racine grêle, contournée, filamenteuse, qui donne naissance à des graines d'un blanc gris, allongées et fragiles, ayant la forme d'une courge minuscule : chacune renferme deux noyaux recouverts d'une pellicule de couleur pourpre, formés intérieurement d'une chair blanche, oléagineuse, ayant la saveur de la pistache : on les consomme cuits en guise de friandises ; mais on prétend que, si l'on en mange avec excès, ils engendrent des maux de tête (3). »

L'arachide resta en Europe une curiosité exotique jusqu'au début du XIX[e] siècle, époque à laquelle C. S. SONNINI lui consacra un mémoire destiné à faire connaître les services qu'elle peut rendre dans l'alimentation et dans l'industrie. Cette étude, d'ailleurs solidement documentée, mérite d'être lue, ne serait-ce qu'à cause des considérations philosophiques dont l'agrémente l'auteur et où l'on retrouve la sentimentalité

1. J. DE LÉRY. *Histoire d'un voyage fait en la terre du Brésil*, 1578.
2. NICOLAS MONARDÈS. *De las drogas de las Indias*, 1580.
3. G. MARGGRAF. *Historiæ rerum naturalium Brasiliæ, libri VIII*, 1658.

©BIU Santé

parfois un peu naïve et béate des écrivains de son temps. C'est ainsi qu'après avoir brossé un tableau apocalyptique de l'Amérique, de ses lacs immenses, de ses vastes savanes, de ses fleuves torrentueux bondissant avec un vacarme épouvantable sur des masses énormes de rochers, de ses pluies diluviennes, de ses orages furieux, il nous montre l'arachide, craignant de confier ses fruits à une atmosphère si troublée et poussant la prévoyance jusqu'à les enfouir au sein de la terre : « Qui sait, dit-il, si, à la suite d'une longue culture, établie et propagée dans nos climats, cette plante, n'ayant plus à redouter les terribles météores qui la menacent dans son pays natal, ne reprendrait pas la même manière de végéter que celle des plantes dont elle est rapprochée et ne produirait pas ses fruits sur les branches comme ses fleurs ? » Le moyen qu'il indique pour « hâter cette époque désirable » est aussi simple qu'ingénieux : il suffirait « de naturaliser aussi le nom de la plante et de substituer au nom d'arachide, trop dur et même un peu barbare, puisqu'il n'est d'aucune langue, l'expression française de pistache de terre, aussi juste dans son application que facile à prononcer (1) ». Il est évident que le bon Sonnini n'avait pas reçu en partage le don de prophétie : les progrès de la civilisation ont eu beau pacifier l'atmosphère de l'Amérique, couvrir les savanes d'une lèpre de gratte-ciel, endiguer les torrents, transformer les lacs en plages mondaines, enlaidir les sites les plus sauvagement pittoresques pour assurer le triomphe du confort, l'arachide ne s'en obstine pas moins à enfouir ses fruits, plus profondément peut-être, afin de les soustraire à de si désolants spectacles : sans doute le mot arachide est-il peu employé dans le langage courant, mais le terme de cacahuète qu'on lui a substitué est, au moins, aussi peu euphonique : enfin, malgré quelques essais, d'ailleurs assez encourageants, dans les terres sablonneuses des Landes, les tentatives d'acclimatation de la précieuse légumineuse dans notre pays sont restées sans résultats. Par contre, elle représente une des principales richesses des régions torrides de notre empire colonial, notamment du Sénégal où elle s'est répandue à profusion depuis 1848 et d'où on l'exporte annuellement par dizaines de millions de tonnes. On y cultive les deux types auxquels les botanistes ont ramené les différentes variétés d'arachide : l'*Arachis africana* à tiges rampantes portant des fruits sur toute leur longueur et l'*Arachis asiatica* à tiges dressées, velues et n'ayant de fruits qu'autour du collet. Au premier appartient la catégorie commerciale désignée sous les noms de *Rufisque* ou de *Cayor* d'une réputation mondiale et dont les fruits contiennent généralement deux amandes ; certains n'en renferment qu'une : on les appelle *Bop Golo* (tête de singe) à cause de la forme arrondie d'une des extrémités de la gousse. Une partie de la récolte sert à la fabrication de l'huile dont voici, d'après

1. C. S. Sonnini. *Traité de l'Arachide ou pistache de terre*, 1808.

©BIU Santé

M. J. Adam, le mode d'extraction : au moyen d'une machine à décortiquer on enlève mécaniquement les coques qu'on élimine en même temps que les pellicules par un courant d'air. Ainsi libérées de leurs impuretés, les amandes sont broyées sous une meule ou entre des cylindres, puis soumises à la pression dans des scouffins en crin; une première expression à froid fournit l'huile comestible, d'une couleur jaune paille, d'une odeur et d'une saveur agréables; l'huile obtenue par une seconde pression à chaud, colorée en brun, parfois trouble, d'une saveur moins fine, est réservée à l'industrie. M. G. S. Jamieson assigne à l'huile d'arachide la composition suivante :

Matière saponifiable	0,2
Glycérides de l'acide oléique	52,9
— — linolique	24,7
— — palmitique	8,2
— — stéarique	6,2
— — arachidique	4,0
— — lignocirique [1]	3,1

Les fruits qui n'ont pas servi à la préparation de l'huile sont consommés sur place par les Sénégalais qui en sont très friands et en mangent les amandes tantôt crues, tantôt grillées ou cuites sous la cendre : elles sont pour eux ce que sont la kola pour le Congolais, le maté pour le Gaucho, la coca pour le Péruvien. « Le manœuvre dans le chantier, le porteur sur la piste ou au milieu de la brousse en mangent une poignée de temps à autre. C'est l'aliment de réserve qui leur permet d'aller jusqu'au bout de leur tâche, quelque pénible qu'elle soit, sans ressentir les tiraillements de leur estomac [2]. » La valeur alimentaire de l'arachide, est, en effet, très élevée, ainsi qu'on peut s'en rendre compte en consultant le tableau suivant où le regretté A. Balland a établi la composition centésimale de graines de diverses provenances:

	Arachide d'Algérie	Arachide de Madagascar	Arachide de la Nouvelle-Calédonie
	—	—	—
Eau	3,40	5,40	6,30
Matières azotées	24,24	27,24	30,27
— grasses	31,80	45,90	47,15
— amylacées	17,16	17,11	8,33
Cellulose	1,90	1,85	3,75
Cendres [3]	1,50	2,50	4,20

Les recherches récentes de C. O. Johns et de D. B. Jones ont, en outre.

1. G. S. Jamieson. Arachis oil. chemical composition. *Journ. Am. chem. Soc.*, 1921.
2. G. Adam. *Les plantes oléifères de l'Afrique occidentale française. L'arachid*, 1908.
3. A. Balland. *Les aliments*, 1907.

©BIU Santé

mis en relief l'importance des substances azotées que renferme l'arachide : ils ont extrait de son amande deux globulines, l'*arachine* et la *conarachine*, fournissant, la première 4,96, la seconde 6,55 °/₀ d'azote basique, ce dernier chiffre représentant le pourcentage le plus élevé qu'on ait trouvé dans une protéine végétale. De plus, ils ont reconnu que ces globulines contiennent des amino-acides basiques (*arginine, histidine, cystine, lysine*) : « Ces résultats, concluent ces auteurs, semblent prouver que le tourteau d'arachide serait particulièrement efficace pour apporter un supplément aux produits alimentaires composés de céréales et autres semences dont les protéines sont pauvres en acides aminés (1). » Séché à l'étuve et broyé, ce tourteau fournit une farine blanche qui, si elle contient 3 fois moins de sucre et d'amidon que le blé, présente une teneur en protéines (41,30 à 50,40 °/₀) et en matières grasses (5,80 à 8,10 °/₀) 5 fois supérieure et une proportion 4 fois plus élevée de matières minérales (3,52 °/₀). M. Maurice Boigey la considère comme un aliment essentiellement reconstituant et propre à renouveler nos tissus, dont un poids donné nourrit plus qu'un même poids de viande et qui, par sa richesse en phosphates de potassium et de magnésium, peut jouer un rôle important dans la reminéralisation de l'organisme (2).

A défaut de cette farine qui n'est pas d'un usage commercial courant, on aura la ressource d'employer l'arachide grillée qu'on se procure très facilement et à peu de frais dans toutes les maisons de comestibles et qui, réunissant les trois grands groupes de principes organiques, protides, glucides et lipides, sources de l'énergie et de la chaleur nécessaires à l'entretien de la vie et à la production du travail physiologique des organes, fournit un aliment très substantiel et, d'autre part, susceptible de se prêter aux combinaisons culinaires les plus variées. Il m'est arrivé, pendant la guerre, lorsque les ravitaillements en denrées végétales laissaient à désirer, de me « cotonner le pourpoint » avec des cacahuètes dont trois ou quatre poignées, auxquelles j'ajoutais quelques-unes des verdures que tout bon végétarien sait dénicher en toutes saisons et en tout lieu et accommodées en salade *secundum artem*, me permettaient de remplir mes fonctions aussi allègrement que mes camarades adonnés à la nécrophagie. Mais on aurait de la peine à convaincre son prochain des avantages d'un tel festin : y réussirait-on que l'épluchage qu'il nécessite serait pour beaucoup, en ces temps de

1. *Baltimore Journ. biol. Chem.*, 1916 et *Journ. Am. med. Associat.*, 1917.

2. M. Boigey. Note sur la valeur alimentaire de la farine d'arachide. *Acad. de Méd.*, 19 février 1929. Les tourteaux d'arachide sont souvent l'objet de falsifications dont la plus fréquente consiste à les additionner de coques pulvérisées. On doit à M. le professeur Emile Perrot une remarquable étude sur les procédés à employer pour déceler les sophistications de ce genre (Émile Perrot. De l'arachide et de ses produits utiles. *Revue des cultures coloniales*, 1903).

©BIU Santé

vie à la vapeur où la rapidité est une loi imprescriptible, un insurmontable obstacle : le mieux est de recommander la cacahuète pulvérisée ou le *pea nut butter*. La première de ces préparations s'obtient en broyant les amandes dans un mortier, opération à la portée de tous les cordons bleus : la poudre qu'on se procure ainsi sera incorporée à des potages, à des salades, à des gâteaux, à des entremets. Voici, par exemple, la recette d'un potage telle que me l'a indiquée un de mes amis qui a longtemps vécu au Sénégal : faire cuire dans un litre de bouillon de légumes 3 cuillerées à soupe de millet décortiqué, préalablement échaudé 2 et 3 fois à l'eau bouillante et 1 cuillerée de tapioca : au bout de vingt à trente minutes de cuisson ajouter 2 cuillerées de poudre d'arachides récemment pulvérisées, 3 cuillerées d'oignons cuits passés au tamis et gros comme une noix de beurre ; saler et soumettre à une nouvelle cuisson de dix minutes. A retenir également la formule de petits gâteaux ainsi composés : détremper dans 100 gr. de lait, 250 gr. d'arrow-root, 150 gr. de beurre, 150 gr. de sucre, 100 gr. de cacahuètes pilées; pétrir soigneusement et abaisser la pâte au rouleau; débiter en petits carrés et cuire à feu moyen sur une plaque beurrée. Mais c'est à la salade suivante que je donnerais la palme : mettre au fond d'un saladier 3 cuillerées à soupe de pulpe de carotte crue et autant de poudre de cacahuètes avec quantité suffisante de sel, de poivre, de jus de citron, d'huile, de muscade râpée et de moutarde; bien mélanger cet assaisonnement et ajouter une salade de saison (laitue, chicorée, pissenlit); remuer le tout longuement. Pour obtenir le *pea nut butter* ou beurre de cacahuète, on triture les amandes au mortier jusqu'à leur conversion en une masse butyreuse; ce beurre végétal qu'on peut se procurer dans les maisons où se vendent les produits exotiques, si l'on craint de n'avoir ni la patience, ni la force musculaire qu'exige sa préparation, se recommande par son onctuosité, par sa saveur douce et fine, par sa digestibilité et par ses qualités organoleptiques. J'en conseille souvent l'emploi aux tuberculeux, sous forme de sandwichs dont voici la recette : étendre une couche de beurre d'arachide sur deux tranches de pain de mie entre lesquelles on renferme quelques feuilles de salade, corsées d'un hachis de cresson alénois, de cerfeuil et d'estragon. Pour les amateurs de sucreries on remplace le pain par le pain d'épices et les verdures par de la confiture, de la marmelade ou de la gelée de fruits. Ajoutons, pour en finir avec les emplois de la cacahuète en diététique, qu'on s'en sert, surtout en Espagne, comme succédané du cacao, pour fabriquer un chocolat qui, s'il est de médiocre qualité, a, du moins, l'avantage d'être très nutritif et peu dispendieux et convient, par conséquent, à ceux dont la bourse est légère et l'appétit robuste.

Si l'arachide mérite d'occuper une place d'honneur en bromatologie, son rôle dans la pharmacopée se réduit à celui que jouent les sub-

©BIU Santé

stances oléagineuses telles que les semences de pavot, les olives, les noisettes, les amandes, les faînes, les pignons doux. Cependant différents auteurs ont cru pouvoir lui attribuer des vertus thérapeutiques, comme Pison qui en prescrivait l'émulsion dans l'éthisie et dans la pleurésie et la prônait à titre d'aphrodisiaque, comme Willemet qui lui reconnaissait « l'avantage de relâcher les fibres, de soulager dans les coliques sèches, dans les difficultés d'uriner, dans les accouchements laborieux, dans les tranchées des enfants », comme l'anonyme américain qui, il y a quelques années, a prétendu qu'une cinquantaine d'amandes absorbées le soir triomphaient de l'insomnie la plus rebelle; autant d'assertions qu'il convient d'accueillir avec quelque scepticisme. L'arachide, d'ailleurs, peut rendre assez de services au diététicien pour que le thérapeute lui pardonne de n'être ni analgésiante, ni eutocique, ni hypnotique et pour qu'on ne cherche pas à lui découvrir des vertus qui risqueraient de blesser sa modestie et de la forcer à cacher sa confusion en enfonçant dans le sol son humble fruit vêtu de gris, plus profondément que s'il s'agissait de le soustraire aux cyclones les plus furieux, aux rages les plus dévastatrices des éléments déchaînés.

Henri Leclerc.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

Vlès (Fred). **Précis de chimie physique à l'usage des étudiants en médecine**, avec préface de G. Weiss, 414 pages et 170 figures. Prix, cartonné : 50 francs. Vigot frères, éditeurs, Paris, 1929. — M. Fred Vlès, docteur ès sciences, professeur à la Faculté des Sciences et chargé de cours à la Faculté de Médecine de Strasbourg, était bien placé, par ses travaux et ses fonctions universitaires, pour écrire ce petit *Précis de Chimie physique*. Il intéressera non seulement les étudiants en médecine, mais aussi tous ceux dont l'attention est attirée vers les nouvelles applications de la physique. Cet ouvrage est très moderne dans sa conception, et parfaitement au point.

Dans la première partie sont traitées l'osmose et les propriétés liées à la concentration moléculaire des solutions. On sait l'importance de ce chapitre qui s'est surtout développé à la suite des travaux de Raoult sur la cryoscopie, puis s'est étendu par les multiples applications de l'osmose. L'étude des phénomènes électriques dans les solutions, et plus spécialement celle des électrolytes, font l'objet de la deuxième partie. La théorie des ions est exposée avec beaucoup de précision et, comme conséquence, l'étude de la fonction acide et du pH tiennent une place importante, en rapport d'ailleurs avec le grand intérêt que présentent ces questions à notre époque. Nous trouvons ensuite une étude sur le rôle de l'ionisation en biologie, c'est-à-dire, prati-

©BIU Santé

quement, sur l'application des données théoriques précédentes à un domaine complexe où elles ont permis d'apporter une lumière toute nouvelle. L'étude des phénomènes d'adsorption, de la stabilité des suspensions, de la tension superficielle, trouvent une place à côté de celle des propriétés de la matière en couche mince et de la viscosité. Un chapitre est en outre réservé à l'examen des phénomènes d'oxydation et de réduction qui conduisent à la définition du *r*H. La troisième partie est consacrée à l'étude de l'état colloïdal dont l'importance dans les phénomènes biologiques est bien connue. La notion de colloïdes est définie. Les propriétés des solutions colloïdales sont étudiées en détail, ainsi que celles des granules dans les sols. Les colloïdes électrolytiques trouvent ensuite une place particulière. L'auteur montre enfin comment intervient l'état colloïdal dans les phénomènes biologiques.

L'ouvrage présente ainsi un champ extrêmement vaste que l'auteur a d'ailleurs voulu compléter, avec raison, par quelques appendices sur les sujets suivants :

La charge des interfaces et la stabilité des suspensions, ainsi que la mesure de leur charge; la physique bactérienne et la physico-chimie des réactions humorales. Ainsi est amenée l'étude de l'agglutination et de la bactériolyse.

Cette simple énumération des principaux titres de l'ouvrage de M. Vlès ne donne qu'une idée très imparfaite de son importance. Si la physique a évolué dans ces dernières années avec une grande rapidité, créant de nouveaux domaines d'études, la physique biologique a su tirer des nouvelles théories qui lui étaient offertes des éléments précieux d'application. Science nouvelle et d'un abord difficile, elle nécessite, comme le rappelle dans la Préface le professeur G. Weiss, un « ensemble de connaissances fondamentales, sans lesquelles il ne peut y avoir qu'obscurité ». Ces notions générales manquent à beaucoup, et bien des praticiens prendront connaissance, avec utilité et avec intérêt, de ce livre qui comble très heureusement une lacune.

L'ouvrage est présenté dans une forme très satisfaisante. Il est clairement écrit, illustré de nombreuses figures et de graphiques qui aident à la compréhension du texte et en facilitent la lecture.

Si ce précis est, par définition, destiné aux étudiants en médecine, les pharmaciens en prendront connaissance avec fruit, car plusieurs de ses chapitres se rapportent à des notions d'un intérêt trop général pour que l'on puisse les négliger. A. Damiens.

THOMAS (Pierre). **Cours de chimie biologique. Tome II. Partie spéciale.** Un vol. de 393 pages. Prix : 60 fr. *Les Presses universitaires*, Paris, 49, boulevard Saint-Michel, 1929. — Dans cette deuxième partie l'auteur étudie les tissus et les organes au point de vue de leur fonctionnement chimique. Dans la mesure du possible, il a présenté parallèlement la biochimie des plantes et des organismes animaux sans prétendre à être complet, et le cadre restreint de l'ouvrage ne le permettait pas. Ce traité donne un aperçu consciencieux de faits établis où le lecteur trouve maints renseignements utiles.

Conservant le plan du tome Ier, l'auteur donne à la fin de chaque chapitre une liste d'ouvrages à consulter et un choix d'exercices pratiques. Ce choix des exercices n'ayant pas la prétention d'être complet, il n'y a pas lieu de s'étonner que l'auteur ait donné la préférence à certaines méthodes plutôt qu'à d'autres qui nous sont plus familières (dosage du glucose dans le sang, du beurre dans le lait), mais dans l'ensemble ce traité renferme des notions générales très intéressantes et de nombreuses techniques utiles. Non seulement l'étudiant y trouvera un enseignement excellent, mais le travailleur y puisera d'utiles détails. L. Deval.

©BIU Santé

MANGENOT (G.). **Données morphologiques sur la matière vivante.** 1 vol. de IV-238 pages, 54 figures. GUILLON, éditeur, Paris, 1930. — Le but et l'utilité de ce livre sont fort bien marqués dans la préface qu'a écrite M. le prof. GUILLIERMOND. Les grands progrès réalisés depuis quelques années dans le domaine de la cytologie, et particulièrement dans la connaissance de la cellule végétale, rendaient nécessaire une mise au point de la question, un exposé des découvertes récentes à côté des données classiques. M. MANGENOT, ayant beaucoup contribué, par ses propres travaux, aux progrès récents, était parfaitement qualifié pour écrire ce livre; il y a entièrement réussi.

Successivement, il étudie le protoplasme, dans son ensemble, et les produits de son activité, le cytoplasma, les chondriosomes, le noyau, le paraplasma (vacuoles et leur contenu, parois cellulaires, amidon, pigments), la multiplication et la différenciation cellulaires. Rien de ce qui touche à ces questions fondamentales n'a été négligé. A vrai dire, le contenu de ce livre ne répond pas exclusivement à son titre de « Données morphologiques ». Les faits morphologiques n'y sont que la base essentielle, ils ne sont pas seuls étudiés. La composition chimique, la structure physico-chimique, le fonctionnement des constituants cellulaires sont étudiés, eux aussi, et, si l'auteur s'est gardé d'exposer les discussions théoriques trop hypothétiques, il a cependant exposé de fort importantes questions, comme, entre autres, celle de la théorie chromosomique de l'hérédité et des lois de l'hybridation.

Tout cela est rédigé avec une clarté et une précision parfaites, avec l'appui de nombreuses figures, dont certaines sont originales, de sorte que le livre est de lecture agréable et facile.

Je ne puis mieux conclure cette brève analyse qu'en adoptant l'opinion de M. GUILLIERMOND, en déclarant, moi aussi, que ce livre « sera précieux à tous ceux qui éprouvent la curiosité ou la nécessité de se renseigner sur les données actuelles de la cytologie ». Et sa lecture est indispensable pour tous ceux qui voudront aborder les recherches cytologiques, plus particulièrement dans le domaine, encore inépuisé, de la cytologie végétale. M. MASCRÉ.

CARON (H.) et RAQUET (D.). **Tableaux d'analyse chimique qualitative** (2e édition). 1 vol., 78 pages, Prix : 20 fr., VUIBERT, Paris, 1930. – L'ouvrage présenté par MM. CARON et RAQUET n'est pas complètement inconnu du public, qui a déjà su apprécier leurs *Tableaux d'Analyse*. Il constitue de ceux-ci une seconde édition, largement justifiée par le succès de la première, et que les auteurs ont encore complétée et étendue par plusieurs additions : telle la recherche des nitrates en présence des nitrites, ou des compléments à l'étude analytique des acides organiques.

Ce qui caractérise cet ouvrage, c'est une très ample documentation sur les différents groupes de métaux et d'acides, sur laquelle insistent les auteurs avant d'envisager la classique séparation dichotomique. C'est ensuite un commentaire détaillé de la méthode suivie, qui, sous le titre modeste de *Notes explicatives*, prévient toutes les causes d'erreur où pourrait faillir la technique. Par ailleurs, de nombreuses « réactions complémentaires » sont décrites, de même que sont indiqués les principes des séparations et données, les compositions des précipités formés : ainsi la théorie justifie constamment la pratique et fait de cet ouvrage autre chose qu'un aride manuel de manipulation.

Cependant, et c'est là le mérite de MM. CARON et RAQUET, la technique qu'ils exposent n'en reste pas moins claire, et se trouve convenablement mise e relief par une typographie heureuse. Les méthodes de séparation, d'exécution facile, n'en sont pas moins précises et réalisent en plusieurs points des amé-

©BIU Santé

liorations notables, inspirées parfois des travaux personnels des auteurs.

Si l'on ajoute que les cas les plus divers y sont détaillés, telle la séparation de Mn par CO^3Ba, l'analyse, dans la détermination des métaux, du précipité ammoniacal complexe dans le cas de la présence da P^2O^5; que les essais à la flamme, par voie sèche, au chalumeau, n'y sont pas omis, on se rendra compte que ce manuel n'est pas un simple abrégé didactique : c'est encore un excellent guide où les praticiens de l'analyse trouveront des indications précieuses dans leur travail. J.-A. GAUTIER.

Éditions HEUDEBERT. **Le régime diabétique**, 1 brochure in-8° carré, 61 pages, Paris, 1930. — Il n'est point besoin de présenter à nos lecteurs la firme HEUDEBERT qui a pris dans le monde entier une place enviée et méritée par la qualité et la présentation de ses produits diététiques. L'établissement des régimes appropriés à diverses affections est aussi œuvre délicate et nécessite des recherches de laboratoire de plus en plus difficiles, et chacun sait combien s'accuse la nécessité de la collaboration médicale et industrielle.

On ne saurait donc que se réjouir de posséder d'excellents aide-mémoire s'adressant aussi bien au médecin praticien qu'au malade lui-même.

Les établissements HEUDEBERT avec « Le régime diabétique » inaugurent une série, qu'ils intitulent les *Recueils diététiques*, qui comprendra, en outre, le régime des maladies du rein, de l'obésité, des maladies du foie, du tube digestif, des affections cardio-vasculaires, arthritiques et le régime des enfants.

Ce premier volume, fort bien édité, bien présenté, clair, précis, pratique, fait le plus grand honneur aux laboratoires de cet établissement.

Après avoir brièvement défini le diabète, on y trouve des *Notions générales sur les aliments, la liste des aliments permis et défendus*, ceux des *spécialités* HEUDEBERT *recommandées et l'élaboration de menus* permettant de varier le régime et de le rendre moins fastidieux. On n'a pas oublié les *cures de régime et les stations hydrominérales* pour terminer par *une série de recettes culinaires.*

C'est donc une notice originale bien éditée, pratique, que médecins, malades et pharmaciens consulteront avec intérêt et satisfaction. EM. PERROT.

BRUS (G.). **Recherches sur le pinène et le nopinène.** *Th. Doct. Sc.* Un vol. in-8°, 196 pages, 11 figures, imprimerie J. FOURNIER, Toulouse. — L'étude très documentée de M. BRUS, outre son incontestable valeur chimique, est intéressante à bien des points de vue. Elle présente le grand avantage d'être clairement exposée, illustrée de schémas, dotée de nombreux tableaux de chiffres résumant les résultats obtenus et nettement divisée en chapitres distincts, ce qui en facilite beaucoup la lecture. Bien que se consacrant principalement à des recherches d'ordre chimique et physico-chimique sur le pinène et le nopinène, l'auteur ne néglige pas de s'occuper des matières premières desquelles on retire ces carbures; il propose même de baser une classification des différentes variétés d'essence de térébenthine d'après la composition de leurs fractions terpéniques. Il étudie successivement : l'oxydation permanganique des pinènes α et β, l'action de l'ozone, de l'acide chlorhydrique, du chlore et du brome sur ces carbures, puis la déchlorhydratation du chlorhydrate de pinène, conduisant à un mélange de produits et non à un camphène homogène et enfin la déchloruration et la débromuration des dérivés dihalogénés.

Au cours de ce travail, on trouve des indications nombreuses et précises sur le mécanisme des réactions, la production des différents isomères, les principaux caractères physiques et chimiques de ceux-ci, ainsi que leurs formes

©BIU Santé

cristallines. Cette thèse, accomplie sous les auspices de l'Institut du Pin, fait honneur au maître qui l'a guidée autant qu'à son auteur.

M.-Th. François.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Biologie générale. — Histologie.

Propriétés optiques des liquides et leurs applications biologiques. Fabre. *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 2, p. 74-91. — Les divers phénomènes examinés sont :

1° L'absorption de la lumière par les corps purs et les solutions vraies et les diverses applications de la colorimétrie et de l'examen spectroscopique.

2° La dispersion de la lumière et la réfractométrie.

3° L'absorption de la lumière par les solutions colloïdales et les suspensions. La néphélémétrie. L'ultramicroscopie.

4° La fluorescence.

5° La rotation du plan de polarisation. S. L.

G. Harvey et la circulation du sang. Launoy (L.) et Launoy (A.). *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 5, p. 193-209. — Dans cette note sont reproduits le texte et la traduction de l'ouvrage écrit par Riolan, principal antagoniste de Harvey : *Exercitatio anatomica de circulatione sanguinis.* S. L.

Introduction à l'étude des relations du sympathique et des climats. Laignel-Lavastine. *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 5, p. 210-232. — Étudiant les réactions du sympathique selon les climats, l'auteur résume :

1° Les données élémentaires relatives au sympathique, au climat et au facteur du climat sur le sympathique;

2° L'action de quelques stations climatiques sur le sympathique;

3° Il indique les meilleurs réactifs cliniques et pose les principales indications climatiques en sympathologie. S. L.

La structure discontinue de la matière, ses preuves, ses conséquences. Dr Lambolez. *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 7, p. 293-339. — L'auteur présente dans ses grandes lignes la théorie électronique de la matière, ses preuves physiques, chimiques et physico-chimiques; il examine l'application de cette théorie aux sciences biologiques. S. L.

Pour la médecine humaine. Essai sur la méthode médicale. Dr Biot. *Biol. méd.*, 1929, **19**, n° 1, p. 21-43. — Le médecin, pour soigner un malade, doit connaître et soigner à la fois son état physiologique et psychologique, lesquels constituent un tout inséparable. L'auteur insiste sur l'importance de cette question, un moment tombée dans l'oubli, sur l'insuffisance de nos connaissances à ce sujet et sur les difficultés auxquelles se heurte cette édification d'une « médecine humaine ». S. L.

Y a-t-il des dispositifs anatomiques corrélatifs des fonctions psychiques? Dr Legrand. *Biol. méd.*, 1929, **19**, n° 1, p. 1-20. — Les acquisitions actuelles sur le cerveau humain, aussi bien macroscopiques que micrographiques, histologiques ou anatomo-pathologiques, ne permettent de

©BIU Santé

lui donner aucun caractère spécifique qui en fasse un organe exceptionnel. Au contraire, dans l'architecture cérébrale, les dispositifs mécaniques combinent leurs effets dans un même but de protection minutieuse de l'encéphale, tendant à mettre les centres à l'écart du milieu cosmique, afin de les abriter pour la sécurité de leurs réflexes et l'exactitude de leurs déterminations, et c'est en cette « abstraction » des centres que réside leur caractère particulier et exceptionnel. S. L.

Chimiatrie. Coutière (H.). *Biol. méd.*, 1929, **19**, n° 3, p. 97-116, et n° 4, p. 164-182. — Ayant montré comment la chimiatrie moderne ou « application, à l'art de guérir, des propriétés des sucs et humeurs » est née de la conception ancienne de la chimie, l'auteur s'arrête à l'examen des réactions d'immunité. Il étudie successivement les notions acquises actuellement sur les antigènes (propriétés, structure, antigènes imparfaits), la notion de spécificité, les phénomènes de floculation et de neutralisation antitoxique, les effets de coagulation et de dispersion, les réactions de précipitation, les phénomènes de lyse, de fixation du complément et d'hypersensibilité aux protides étrangers. S. L.

La théorie cellulaire et la vie. Collin (R.). *Biol. méd.*, 1929, **19**, n° 4, p. 145-163. — La théorie cellulaire fait de tout être vivant une sorte de « république cellulaire » née d'une cellule initiale et à chaque cellule conserve une individualité morphologique et physiologique. En réalité, l'examen morphologique et physiologique d'un organisme hétérocyste montre qu'il ne s'explique pas par cette théorie; la valeur n'en est pas rigoureuse non plus dans le cas des organismes unicellulaires. Dans tous les cas, on est conduit à considérer l'inégale valeur morphologique et physiologique des cellules. La forme cellulaire ne suffit pas à expliquer la vie; elle est un aspect contingent souvent, mais pas nécessairement réalisé, de la substance vivante, lié d'ailleurs à certaines conditions physiques, et la notion de plasmode semblerait plus explicative des aspects des structures histologiques. S. L.

Hydrologie.

Sur l'action de l'eau d'Uriage. Contribution à l'étude des eaux sulfureuses. Larat (J.) et Siebenmann (C.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, **9**, n° 3, p. 327. — L'eau d'Uriage représente une eau sulfureuse d'une grande constance au point de vue physique et chimique. Sortie du griffon, elle conserve toutes ses qualités à condition d'être recueillie dans des ampoules en verre rigoureusement neutre. Grâce à l'isotonie avec le sérum humain, elle ne provoque, par mélange au sang, ni déformation, ni hémolyse des hématies. Mise *in vitro* au contact du sérum (sang de cheval), l'hydrogène sulfuré de l'eau se transforme partiellement en soufre colloïdal. Il se forme, au contact des hématies, de la sulfhémoglobine. J. R.

Les eaux minérales, milieux vitaux; nouvelles expériences sur les végétaux supérieurs. Billard (G.) et Mougeot (A.). *Presse médicale*, 27 avril 1929, n° 34, p. 546. — Les eaux n'agissent pas par leur concentration moléculaire, mais par leur réaction ionique (pH) et par la nature de leurs ions que la spectrographie a révélée très complexe. Les eaux minérales agissent sur la vitesse de croissance, mais ne semblent pas modifier le coefficient d'utilisation matérielle et énergétique des réserves nutritives de la graine. L'action empêchante sur la germination, sur la croissance de la radicule et de la tigelle serait d'ordre cellulaire. R. R.

©BIU Santé

Sur l'altération des eaux sulfureuses de Barèges. Massy (R.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, **67**, n° 2, p. 93. — Mesures de résistivité électrique, d'acidité ionique et de degré sulfhydrométrique sur l'eau de Barèges, conservée à l'air. R. R.

Le pH des eaux thermales de la vallée de Barèges. Massy (R.) et Dufrénoy (J.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, **67**, n° 2, p. 102. R. R.

Observations climatologiques effectuées à Barèges pendant la saison thermale 1928. Massy (R.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, **67**, n° 2, p. 108. R. R.

Les eaux minérales, milieux antitoxiques, rôle du calcium. Violle (P.-L.) et Gibérton (A.). *Presse médic.*, 20 juillet 1929, n° **58**, p. 943. — La propriété antitoxique d'une eau réside dans l'état physico-chimique des constituants de cette eau et en particulier dans la présence du calcium. R. R.

Une eau de minéralisation anormale à Générac (Gironde). Massy (R.) et Bertrand (M.). *Bull. Soc. Pharm., Bordeaux.*, 1929, **67**, n° 3, p. 173. — L'anion dominant est le chlore, le cation est le potassium, d'où une constitution exceptionnelle : eau chlorurée potassique. R. R.

Pharmacologie. — Chimie végétale.

Recherches pharmacologiques sur la « Digitalis ferruginea » L. Ricerche farmacologiche sulla *Digitalis ferruginea* L. Vergnano (V.). *Archiv. di farmac. sperim.*, **45**, n° 12, p. 280. — La *Digitalis ferruginea*, plante biennale, croissant dans l'Italie et le Levant, devrait, d'après l'auteur, être considérée, non pas comme une falsification du *Digitalis purpurea*, mais plutôt comme un succédané. En effet, l'étude de son action sur le cœur de la grenouille, par la méthode de Foch, montre une action tout à fait parallèle à celle du *D. purpurea*, mais un peu plus rapide et plus intense. La réaction de Keller-Kiliani est, elle aussi, un peu plus intense que celle qui est produite par une quantité égale de *Digitalis purpurea*. A. L.

Recherches sur l'action pharmacologique des phénylguanidines. Ricerche sull'azione farmacologica delle fenilguanidine. Cannavo (L.). *Archiv. di farmac. sperim.*, **45**, n° 11, p. 249 et n° 12, p. 273. — Tandis que la guanidine est douée de propriétés hypoglycémiantes, la phénylguanidine et la diphénylguanidine, contrairement à d'autres dérivés dont on a fait des succédanés de l'insuline, ne le sont pas. Par contre, l'action convulsivante, faible dans la guanidine, est fortement exaltée dans ces dérivés.

La phénylguanidine, plus toxique que la guanidine, est un poison des centres nerveux. La dose mortelle varie entre 10 et 40 centigr. par kilogramme d'animal. On observe, d'abord de l'apathie, de la somnolence, puis des contractions musculaires isolées, se transformant rarement en attaques convulsives généralisées, enfin prostration et mort.

La diphénylguanidine est beaucoup plus toxique : 10 à 15 fois plus environ. La dose mortelle est de 5 à 50 milligr. par kilogr. d'animal. Elle cause des crampes musculaires et des contractions tétaniques. L'animal meurt dans une position caractéristique : extension rigide des membres, contraction des muscles du dos et de la nuque. Ces phénomènes sont accompagnés de mydriase. A. L.

©BIU Santé

La recherche des fraudes de l'essence de térébenthine. Barbaud (M. H.). *Ann. des Falsif.*, **12**, n° 241, p. 5 et 242, p. 83. — L'auteur fractionne, par distillation, l'essence en cinq parties égales, la cinquième étant constituée par le résidu de la distillation. Il détermine les densités, les indices de réfraction et les déviations polarimétriques des fractions 1, 3 et 5, et leurs différences lui permettent de déceler les falsifications de l'essence examinée, et même son remplacement par des essences autres que l'essence du *Pinus maritima*.

Il précise, en outre, les conditions d'emploi de la méthode d'oxydation par l'acide azotique fumant, et de la méthode par détermination de l'échauffement sulfurique.

De plus, il institue un indice qu'il nomme indice glycérique, basé sur le phénomène suivant : une émulsion grossière de deux liquides non miscibles paraît homogène, si on l'éclaire à l'aide d'une lumière monochromatique pour laquelle les deux liquides aient même indice de réfraction. En lumière blanche on peut observer, dans le même cas, une teinte complémentaire de celle de la radiation pour laquelle les indices sont égaux. Si on fait varier la température du mélange, la longueur d'onde de cette radiation varie également, et par suite la teinte complémentaire observée. En pratique, on mélange 10 cm³ de l'essence examinée avec 1 à 2 cm³ de glycérine pure. On agite et examine par transparence l'angle d'une fenêtre. Avec une essence française pure, la teinte paraît bleue à froid ; on chauffe lentement en agitant avec un thermomètre, et l'on voit la coloration passer à l'indigo puis virer brusquement au violet évêque. On note alors la température qui constitue l'indice glycérique. Cet indice varie entre 23° et 27° pour les essences pures. Les essences d'origine botanique différente ont des indices différents. La falsification par addition de white spirit donne des indices faibles. A. L.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Dosage des préparations de lobe postérieur d'hypophyse sur l'utérus de brebis. Trendelenburg (P.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, décembre 1928, **139**, n° 5-6, p. 301-305. — Présentation d'une méthode donnant des erreurs seulement de plus ou moins 20 %. P. B.

Sur le mode d'action des extraits hypophysaires antérieurs. Courrier (R.) et Kehl (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **122**, p. 711-712. — Les extraits du lobe hypophysaire antérieur préparés par voie hydro-alcaline sont capables de déclencher chez la chatte une phase folliculaire avec toutes ses modifications caractéristiques. On obtient, avec de fortes doses, l'atrésie lutéinique des follicules mûrs. P. B.

Action du glucosone sur les différentes espèces d'animaux. Herring (P. T.) et Hynd (A.). *J. of Physiol.*, 1928, **66**, p. 267-273. — L'injection de glucosone détermine l'apparition chez les souris, les rats blancs, les lapins, les cobayes et les chats d'une série de symptômes qui sont très voisins, mais non identiques à ceux déclenchés par l'insuline. Le glucosone est une substance intermédiaire importante dans le métabolisme des hydrates de carbone. P. B.

Action comparée des solutions hypertoniques de chlorates et de chlorures de K, Na, Ca et Mg. Ulrich (J. L.) et Shternov (V. A.). *J. Pharm. exp. Ther.*, janvier 1929, **35**, n° 1, p. 1-15. — Les chlorates de

©BIU Santé

Ca,Mg,K et Na sont moins toxiques que les chlorures correspondants, leur toxicité est due à une dépression du système nerveux. P. B.

Action de la décaméthylène-diguanidine sur la sécrétion interne du pancréas. Zunz (E.) et La Barre (J.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1928, **34**, n° 4, p. 442-463. — L'injection intraveineuse de synthaline augmente la teneur en insuline du sang veineux pancréatique ; cette hyperinsulinémie est empêchée par la vagotomie. Les centres nerveux réagissent à la synthaline en excitant par voie pneumo-gastrique la sécrétion interne du pancréas. P. B.

Rôle du foie dans l'hyperthermie par la béta-tétrahydronaphtylamine. Bouckaert (J. J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 769-772. — Par des expériences d'hépatectomie, l'auteur montre que le foie joue un rôle primordial dans la production de l'hyperthermie naphtylaminique. Cette action du foie ne semble pas due uniquement à une libération de glycogène hépatique, puisque, ni l'injection de dextrose, ni celle de dextrose-insuline ne rétablissent le pouvoir hyperthermisant de ce corps chez le chien hépatectomisé. P. B.

Action hyperthermisante et cardiovasculaire du dinitro-alphanaphtol chez le chien. Heymans (C.) et Bouckaert (J. J.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1928, **35**, n° 1, p. 63-69. — Hyperthermie provoquée chez le chien par l'injection intraveineuse de dinitro-alphanaphtol, d'origine, en grande partie tout au moins, périphérique. Vasodilatation périphérique, compensée par l'action stimulante sur le centre vasomoteur. Hyperglycémie. Aux fortes doses arrêt systolique du cœur. Le dinitro-alphanaphtol, comme le bleu de méthylène, et contrairement à la tétrahydronaphtylamine, n'élève pas la température du lapin. P. B.

Béta-tétrahydro-naphtylamine et ergotamine. Bouckaert (J. J.) et Heymans (C.). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1929, **35**, n° 2, p. 137-152. — L'ergotamine, en injection intraveineuse, chez le lapin, ne provoque ni hypo- ni hyperthermie, ne modifie pas l'hyperthermie naphtylaminique et ne modifie pas la glycémie des lapins normaux. Une même dose d'adrénaline, administrée par la voie sous-cutanée, peut provoquer chez des lapins placés apparemment dans les mêmes conditions des hyperglycémies de degré très différent. L'ergotamine, en injection intraveineuse, diminue l'intensité de l'hyperglycémie adrénalinique, n'influence pas l'hyperglycémie naphtylaminique et n'inverse ni ne supprime pas l'hypertension naphtylaminique. P. B.

Hyperthermie et hyperglycémie par la béta-tétra-hydro-naphtylamine. Rôle des glandes surrénales et thyroïdes. Bouckaert (J. J.) et Heymans (C.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1929, **35**, n° 2, p. 153-168. — L'insuline entrave l'hyperglycémie par la béta-tétrahydro-naphtylamine et peut même provoquer une hypoglycémie tout en n'empêchant pas l'hyperthermie. L'injection de béta-tétra-hydro-naphtylamine à des chiens à jeun depuis plusieurs jours provoque encore de l'hyperthermie, mais sans hyperglycémie. L'injection de bétra-tétra-hydro-naphtylamine à des chiens surrénalectomisés ou à splanchniques sectionnés détermine une hyperthermie sans hyperglycémie, ou même avec hypoglycémie. L'hyperglycémie naphtylaminique est donc d'origine surrénale et probablement due à une libération d'adrénaline ; celle-ci n'est pas due à une action directe sur les surrénales, mais à une excitation centrale empruntant la voie des splanchniques. L'hyperthermie naphtylaminique est indépendante de l'hyperglycémie. L'hyper-

©BIU Santé

thermie et l'hyperglycémie naphtylaminiques se produisent encore après thyro-parathyroïdectomie bilatérale. L'hyperthermie naphtylaminique se produit encore chez le chien après surrénalectomie et thyroparathyroïdectomie bilatérales, mais l'hyperglycémie est alors supprimée. P. B.

Influence de la tétrahydronaphtylamine sur la température et les échanges respiratoires. Action antagoniste de la chloralose et de l'antipyrine. Régnier (P.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1928, **35**, n° 1, p. 70-83. — La tétrahydronaphtylamine, aux doses de 1 à 3 centigr. par kilogramme par la voie intraveineuse, chez le chien, détermine les phénomènes suivants : mydriase, vaso-constriction, salivation, horripilation, et hyperthermie atteignent en moyenne 43°5, avec crises d'agitation et même crises tétaniques. L'hyperthermie s'accompagne d'une augmentation du volume respiratoire qui peut atteindre le quadruple du volume normal et d'une augmentation de l'élimination respiratoire du CO^2. Le chloralose déprime notablement les phénomènes naphtylaminiques : l'hyperthermie diminue, le volume respiratoire et l'élimination du CO^2 tombent rapidement à des valeurs inférieures à la normale. L'antipyrine, à la dose de 7 centigr. par kilogramme, par la voie intraveineuse, n'empêche pas l'action hyperthermisante de la tétrahydronaphtylamine ; à la dose de 15-20 centigr. par kilogramme, elle inhibe partiellement l'hyperthermie par la tétrahydronaphtylamine, le volume respiratoire ne présente plus d'augmentation ; l'élimination respiratoire du CO^2 est déprimée et peut tomber au-dessous du niveau normal. P. B.

L'action du « Leonotis leonurus ». Gunn (J. W. C.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1929, **35**, n° 2, p. 266-268. — *Leonotis leonurus* est une plante qui présente de faibles propriétés anthelmintiques et une trop faible action hypnotique pour pouvoir être utilisées en thérapeutique. P. B.

Recherches sur les préparations neuro-musculaires de grenouille. Augmentation de la toxicité de l'hydroquinone par favorisation de son oxydation. Labes (R.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, janvier 1929, **199**, n^{os} 1 et 2, p. 120-128. P. B.

Action de l'apomorphine et du venin de crotale sur les centres respiratoires et vagaux de la tête isolée. Houssay (B. A.) et Hug (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 1509-1511. — Excitation respiratoire de la tête isolée par l'injection d'apomorphine au transfuseur, bradycardie du tronc décapité, augmentation des mouvements de l'estomac et du duodénum aux doses faibles, inhibition passagère par action vagale centrale aux doses plus fortes. P. B.

Action des camphres, de l'exétone et du salicylate de soude sur les cestodes et les ankylostomidés du chien. Gomes da Costa (S. F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 600-601. P. B.

Etudes sur la pharmacologie du bismuth. V. Distribution du bismuth dans les tissus. Leonard (C. S.). *Journ. of Pharm. and exp. Ther.*, décembre 1928, **34**, n° 4, p. 333-346. — Vingt-quatre heures après l'injection intramusculaire chez le lapin d'une dose de tartrobismuthate de sodium et potassium soluble mortelle pour cet animal en un jour et demi à cinq jours et correspondant à 82 milligr. de Bi métal par kilogramme d'animal, la répartition du bismuth dans les organes va dans l'ordre décroissant suivant : rein, foie, poumons (organes totaux). Calculée en milligrammes pour

©BIU Santé

100 gr. de tissu, la répartition en ordre décroissant est la suivante : rein, rate, surrénales, foie, poumon, cerveau, cœur. Vingt-quatre heures après l'injection chez le lapin d'une dose de citrate bismuthosodique soluble contenant 86 milligr. de Bi métal par kilogramme d'animal (dose non mortelle), la répartition dans les organes du Bi est la suivante : foie (maximum), puis reins, cerveau, cœur, autres organes. Calculée en milligrammes pour 100 gr. de tissu, la répartition est la suivante : surrénale (maximum), puis rate, rein, foie, cœur, cerveau, os, muscles et poumons. Deux semaines après une injection intramusculaire au lapin de la dose maxima tolérée de tartrobismuthate dipotassique contenant 75 milligr. de Bi par kilogramme d'animal, la répartition dans les organes totaux en ordre décroissant est la suivante : foie (maximum), rein, rate, poumons. Calculée en milligrammes pour 100 gr. de tissu elle devient : rein (maximum), foie, rate, poumons, pas de traces de Bi dans les surrénales et le cœur. La teneur du sang et de la bile en Bi est quelque peu variable. Vingt-quatre heures après l'injection, la teneur du sang en Bi est pour le tartrate soluble de 0 milligr. 0035 de Bi par centimètre cube, après le citrate de 0 milligr. 037. Pour la bile dans les mêmes conditions la teneur en Bi est de 0 milligr. 0347 pour le tartrate par gramme de bile et 0 milligr. 0304 pour le citrate. P. B.

La perméabilité du placenta au bismuth. Leonard (C. S.) et Love (R. B.). *Journ. Pharm. and exp. Ther.*, décembre 1928, **34**, n° 4, p. 347-354. — Le bismuth sous forme de tartrobismuthates alcalins solubles ou insolubles franchit le placenta des lapines pleines après injection intramusculaire d'une dose mortelle. Après l'injection d'une dose subléthale, on ne trouve pas de traces décelables de Bi dans les fœtus quarante-huit heures après l'injection. Le bismuth qui parvient aux tissus fœtaux quarante-huit heures après une injection intramusculaire chez la mère est seulement décelable dans les reins du fœtus et la quantité contenue dans chaque embryon est si faible qu'il faut broyer tous les reins des embryons de toute une portée et faire porter l'analyse sur la totalité des produits de broyage. Les reins du fœtus comme ceux de l'adulte fixent et retiennent le bismuth. Le bismuth ne s'accumule pas spécialement au niveau de la barrière placentaire chez la femelle pleine, la teneur en Bi du placenta n'est pas beaucoup plus grande que celle de l'utérus d'une femelle non gravide avec injection de la même dose de Bi. P. B.

Etude sur la pharmacologie des sels de bismuth. VII. La concentration du bismuth dans le sang des chiens après injection intramusculaire de bismuth. Leonard (C. S.) et Seibert (A. F.). *J. Pharm. exp. Ther.*, décembre 1928, **34**, n° 4, p. 355-363. — Chez le chien après injection intramusculaire d'une dose unique et forte de tartrobismuthate bipotassique (40 à 50 milligr. de Bi par kilogramme), suivie de massage au siège de l'injection, apparition du bismuth dans le courant sanguin en quantité dosable deux heures après ; apparition du métal au bout de vingt-quatre heures seulement sans massage. La concentration du Bi dans le sang se maintient à un niveau presque constant (0 milligr. 001 à 0 milligr. 003 par centimètre cube), de la deuxième à la quarante-huitième heure, puis elle décroît. Présence de quantités décelables de bismuth dans le sang pendant plusieurs semaines après l'injection, tendance à la disparition entre le vingt et unième et le trentième jour. La concentration sanguine du bismuth suit une marche parallèle à celle du mercure après injection par la même voie de sels analogues de faible solubilité. La concentration du bismuth dans les urines des vingt-quatre heures est nettement plus élevée que celle dans le sang chez les mêmes animaux. P. B.

©BIU Santé

Action diurétique de quelques composés organiques du mercure. Issekutz (B. V.) et Vegh (F. V.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, décembre 1928, **135**, n° 1-4, p. 245-255. — Etude de la toxicité et de l'action diurétique de sept composés organiques du mercure, les uns se sont montrés aussi toxiques que le sublimé, tandis que le sel acétique du camphorate de l'allylamidométhoxymercure présente une toxicité qui est le 1/15 de celle du sublimé et le 1/2 de celle du salyrgan. Le pouvoir diurétique n'est retrouvé que chez les composés ayant une certaine structure chimique, en particulier chez les camphorates de Hg analogue au salyrgan. Leur action, comme celle du salyrgan, est renforcée par la théophylline. P. B.

Action des diurétiques mercuriels sur l'hydrémie, la chlorurémie, l'azotémie et les éliminations urinaires. Hatzieganu (I.) Gavrila (I.) et Borbil. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 1813-1814. — Détermination par le naphtol, le salyrgan et le novasurol chez l'homme d'une augmentation de l'hydrémie et de la chlorurémie et diurèse hyperchlorurée. Modifications insignifiantes de l'azotémie. P. B.

Le thioacétate de strontium, antidote dans l'intoxication par le sublimé. Haskell (C.) et Forbes (J. C.) *J. Pharm. exp. Ther.*, 1929, **35**, n° 2, p. 147-163. — Résultats négatifs que l'intoxication du chien par le sublimé soit déclenchée par la voie buccale ou par la voie intraveineuse. P. B.

Les résultats obtenus par le tryponarsyl dans le traitement de la trypanosomiase humaine chronique. Van den Branden (F.). *Bull. Acad. roy. de Méd. de Belgique*, 1928, 5e s., **8**, n° 4, p. 332-341. — Le tryponarsyl est un dérivé arsenical identique à la tryparsamide. Il contient 25,3 % d'arsenic et 9,4 % d'azote. C'est une poudre blanche, soluble dans moins de 3 parties d'eau; on doit la conserver en ampoules scellées. La solution se prépare au moment de l'emploi. On injecte par voie intramusculaire ou intraveineuse, une fois par semaine, 2 gr. de tryponarsyl dissous dans 10 cm³ d'eau stérilisée. Selon les cas, le traitement a comporté, par malade, de 20 à 100 gr. de médicament et parfois 102 à 122 gr.

Dans plus de la moitié des cas, l'auteur a obtenu une amélioration clinique allant de pair avec une diminution de la lymphocytose et de l'albuminose du liquide céphalo-rachidien.

Ce médicament semble donc plus efficace que les autres dans la trypanosomiase humaine; il a un pouvoir de pénétration à l'égard du système nerveux central; il est stimulant et s'élimine assez vite. R. Wz.

Les doses fractionnées d'iode dans le traitement de l'hyperthyroïdie. Dautrebande (L.). *Presse médic.*, 24 juillet 1929, n° 58, p. 957. — Les iodorésistants éprouvent une chute du métabolisme si l'on répartit la dose journalière d'iode en 10 à 20 fractions. R. R.

Le Gérant : Louis Pactat.

Paris. — Imprimerie de la Cour d'Appel, 1, rue Cassette.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (32e ANNÉE) N° 5. — MAI 1930

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

L. LAUNOY et PIERRE NICOLLE. Action de la brucine sur le cœur *in situ* du lapin 273

F. CAUJOLLE et J. MOLINIER. Recherches sur les fermentations amylolytiques. 290

F. CAUJOLLE. L'élimination biliaire des alcaloïdes, son importance en toxicologie. 298

HENRI LESTRA. Chlorométrie et définition du degré chlorométrique. 300

Pages.

PAUL LE GAC. Sur quelques dérivés de la méthyl-nonyl-cétone. . . . 308

JEAN RÉGNIER et FERNAND MERCIER. Propriétés pharmacologiques des isomères de la cocaïne (*suite et fin*). 314

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux 325

2° Journaux. Revues. Sociétés savantes 328

MÉMOIRES ORIGINAUX[1]

Action de la brucine sur le cœur « in situ » du lapin.

Alors que la strychnine a été l'objet de travaux considérables, le nombre des publications sur la brucine est au contraire très faible. Nous ne ferons pas ici l'histoire de la brucine. On trouvera dans la thèse que vient de lui consacrer M. J. FAILLIE les principales indications bibliographiques concernant ce poison.

L'origine de notre travail se trouve dans la question que M. LORMAND, assistant aux travaux pratiques à la Faculté de Pharmacie, posait un jour à l'un de nous sur l'action cardiaque de l'alcaloïde en question. Nous savions que, d'après les auteurs : WINTZENRIED, FALCK, HUSEMAN, la brucine n'est pas un poison du cœur.

Avec WINTZENRIED, KATTEIN, DICKINSON, LANGLEY, HARVEY et DICKSON, nous savions également que la brucine est un poison du nerf vague, qu'elle excite d'abord pour le paralyser ensuite (KATTEIN).

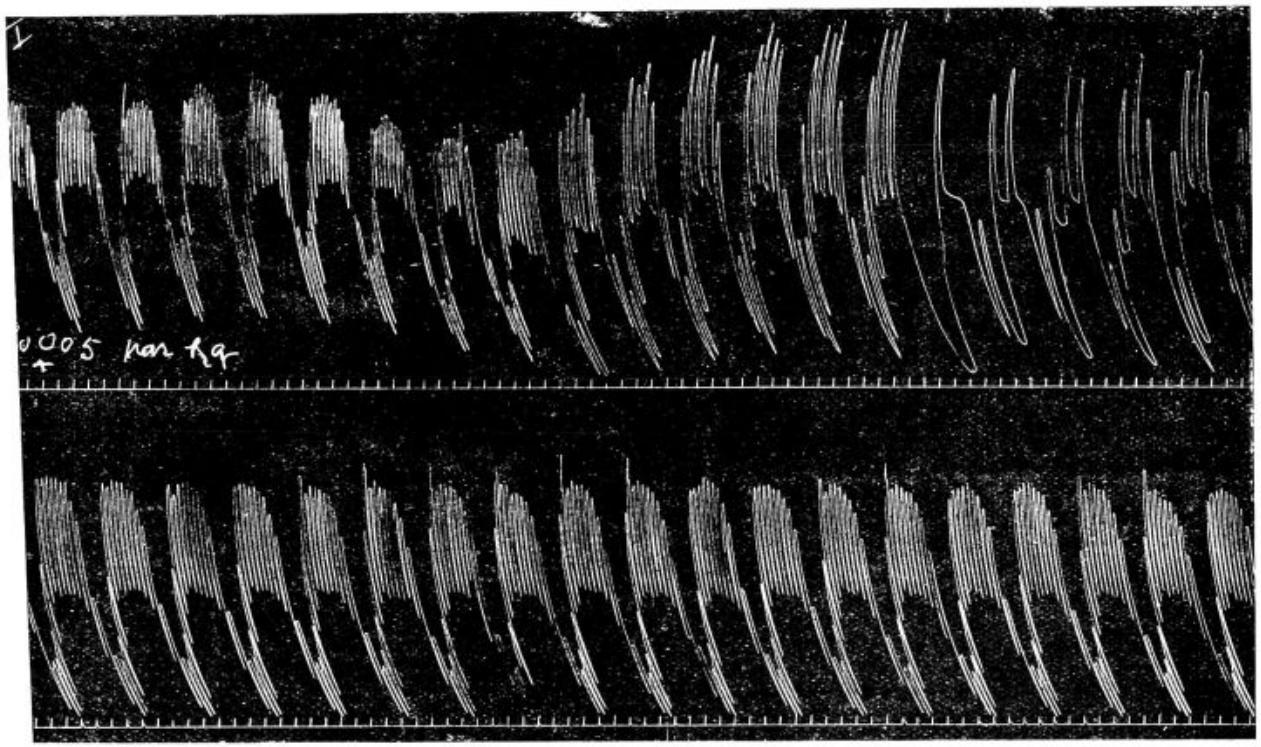
Nous avons voulu systématiser ces données antérieures et les confronter à l'expérimentation. Ce travail est précisément le résultat de nos recherches.

A. — TOXICITÉ DE LA BRUCINE POUR LE LAPIN

Nous avons déterminé tout d'abord la dose mortelle de la brucine injectée par voie veineuse chez le lapin de 2 K^{os} environ. La brucine

1. Reproduction interdite sans indication de source.

©BIU Santé

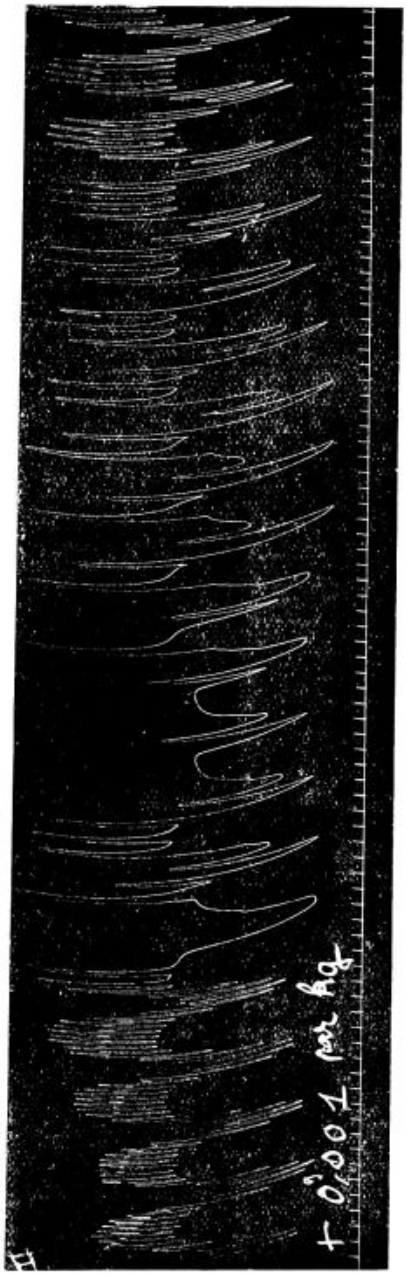


Tracé 1. — Action inhibitrice cardiaque de la brucine. — Dose de 0,0005 [illegible]

©BIU Santé

dont nous nous sommes servis nous a été donnée par M. LORMAND, qui en avait effectué la purification.

Injectée par voie veineuse au lapin, la brucine provoque la mort de cet animal par asphyxie, à la dose de 1 milligr. par kilogramme. L'autopsie, faite immédiatement après la mort, montre que le cœur bat encore, il bat pendant longtemps. Les oreillettes s'arrêtent en dernier lieu. Une excitation mécanique renforce leurs contractions, elles peuvent durer longtemps encore après la mort. Nous confirmons donc ici ce qu'ont vu WINTZENRIED, FALCK, HUSEMAN.



TRACÉ II. — Action inhibitrice cardiaque de la brucine. — Dose de 0,001 [illegible]

B. — ACTION DE LA BRUCINE SUR LE CŒUR SUSPENDU DU LAPIN

Nos recherches sur le cœur du lapin ont été pratiquées selon la méthode instaurée par l'un de nous (LAUNOY) pour l'étude de l'éphédrine. Cette méthode a été décrite dans une note publiée dans les *Comptes rendus de la Société de Biologie*. Nous y renvoyons.

Nos expériences sur le lapin ont été faites sur l'animal curarisé, et placé en respiration artificielle bien entendu. Dans certains cas, nous avons pris en même temps la pression carotidienne. En ce qui concerne spécialement le cœur, nous inscrivions les contractions du ventricule gauche

©BIU Santé

et celles de l'oreillette gauche lorsque nous prenions les deux.

1° *Action des faibles doses.* — Les doses que nous donnons ci-dessous correspondent toujours à la brucine base, celle-ci étant dissoute dans une quantité suffisante d'acide sulfurique.

Les très faibles doses (0 gr. 00001 °/₀₀) sont sans action sur le cœur et peuvent provoquer une légère augmentation de la pression sanguine ; cette hypertension faible est suivie d'une chute de pression. L'augmentation elle-même ne dure pas plus de trente secondes, et n'est pas supérieure à 6 mm. de mercure.

Avec la dose de 0 gr. 0001 °/₀₀, on observe une légère augmentation d'amplitude des contractions cardiaques. Cette action tonique non accompagnée de ralentissement dure trente secondes environ.

2° *Action des doses fortes.* — Sur le même animal qui nous a servi à constater les faits précédents, *l'injection de 0 gr. 0005* °/₀₀ effectuée vingt-cinq minutes après l'injection de 0 gr. 0001 °/₀₀ détermine, neuf secondes après l'introduction du toxique dans le système circulatoire, une augmentation nette d'amplitude des systoles. Cette augmentation persiste dix secondes environ. Elle est suivie de diminution d'amplitude avec tendance au ralentissement. Ce dernier devient évident à la trente-cinquième seconde qui suit l'injection. Il est très important. En effet, le nombre des battements diminue de moitié. Par contre, l'amplitude de ces contractions lentes est très notablement augmentée. Le ralentissement est tel que l'on peut observer une syncope de quatre secondes environ, suivie d'une reprise graduelle du cœur (*tracé I*).

Sur le même animal, l'*injection de 0 gr. 001* par kilogramme produit les mêmes phénomènes que ci-dessus mais très aggravés (*tracé II*).

C. — ACTION DE L'ATROPINE SUR LES PHÉNOMENES CARDIAQUES DÉTERMINÉS PAR LA BRUCINE

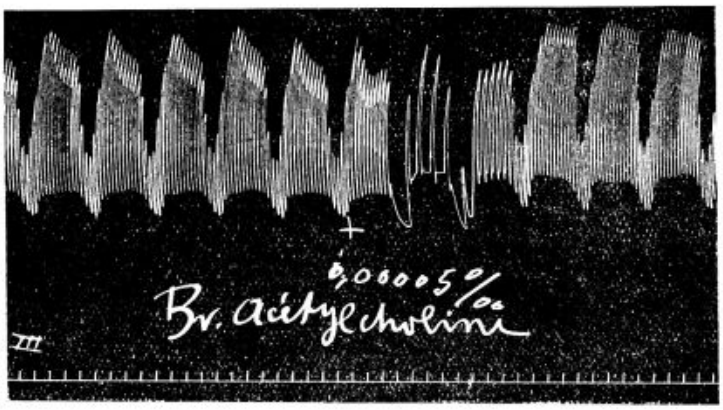
Chez un lapin curarisé, l'injection de deux doses successives, espacées de cent dix secondes, de 5 milligr. de sulfate neutre d'atropine par kilogramme empêche l'action de 1 milligr. de brucine sur le cœur. Cette conclusion est valable même pour la dose de 5 milligr. de brucine par kilogramme. Ce n'est que par l'injection de 0 gr. 01 °/₀₀ que l'on voit apparaître, malgré l'atropine, du ralentissement du cœur.

D. — ACTION DES DOSES RÉPÉTÉES DE BRUCINE

Dans le but d'examiner l'action des doses répétées de brucine qui, d'après les auteurs, détermine de la paralysie du vague, nous avons testé tout d'abord l'action inhibitrice du bromhydrate d'acétylcholine sur le vague du lapin. Nous désirions, avec l'acétylcholine, examiner

©BIU Santé

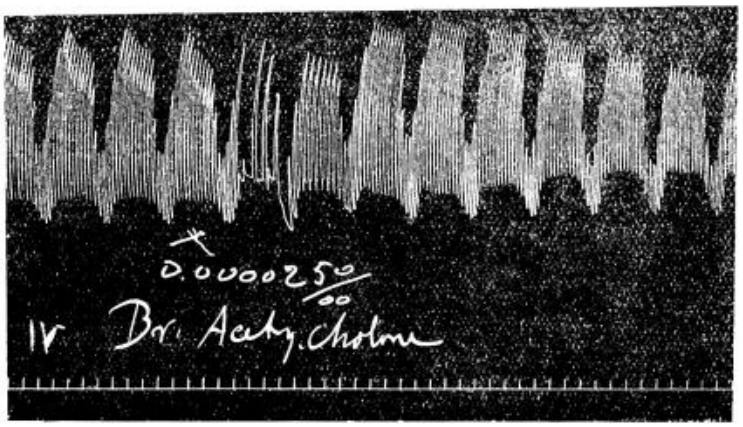
l'excitabilité du vague périphérique, au fur et à mesure que s'accentuait l'intoxication brucinique. Dans les *tracés III et IV* nous montrons les



Tracé III. — Action inhibitrice du bromhydrate d'acétylcholine. Dose de 0,00005 °/₀₀.

résultats de l'injection de 0 gr. 00005 et de 0 gr. 000025 de bromhydrate d'acétylcholine par kilogramme.

L'action de l'acétylcholine sur le cœur est suffisamment connue



Tracé IV. — Action inhibitrice cardiaque du bromhydrate d'acétylcholine. Dose de 0,000025 °/₀₀.

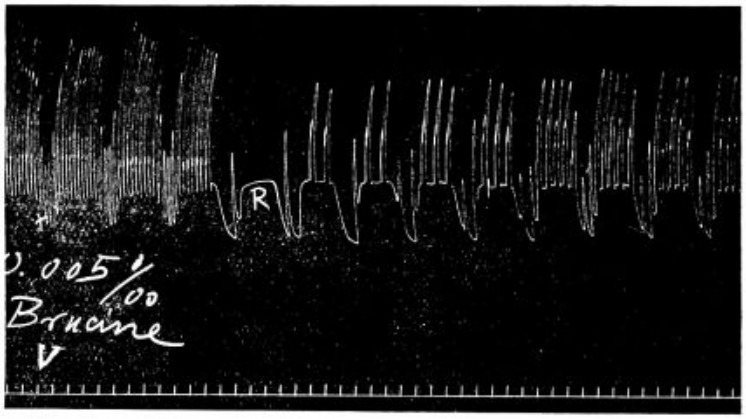
pour que nous ne fassions pas l'étude détaillée de nos tracés.

Disons que la dose de 0 gr. 000025 nous servira de standard, pour tester la sensibilité du système inhibiteur cardiaque périphérique.

Après l'injection de 0 gr. 005 par kilogramme de brucine, injection

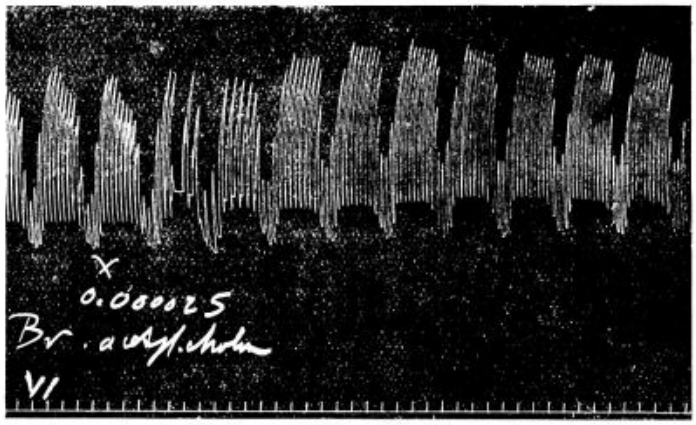
©BIU Santé

qui détermine une bradycardie intense, survenant onze secondes après l'injection et pouvant durer huit minutes (*voir tracé V*), l'injection de



TRACÉ V. — Action bradycardique intense de la brucine après forte dose : 0,005 %.

notre dose standard de bromhydrate d'acétylcholine, quatre-vingt-dix secondes après l'injection de brucine, détermine des phénomènes analogues à ceux observés dans le tracé IV (*voir tracé VI*). Une

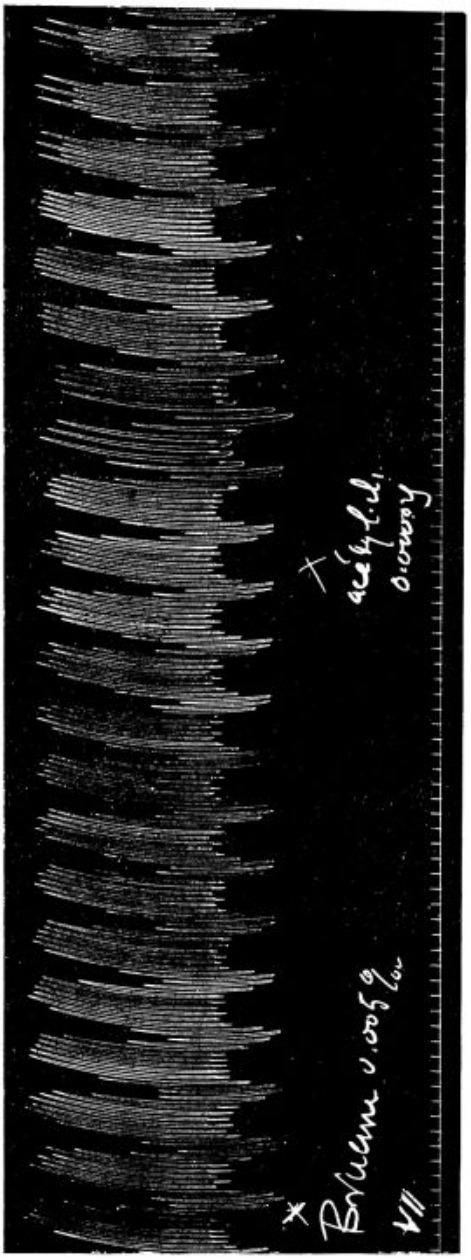


TRACÉ VI. — Injection de 0,000025 d'acétylcholine après 0.005 de brucine.

seconde dose de 0 gr. 005 de brucine par kilogramme ne détermine plus que de la bradycardie peu prononcée (passage de 10 contractions en trois secondes et demie à 8 contractions pendant le même temps). Cette bradycardie relative dure peu, elle s'accompagne

©BIU Santé

d'une augmentation d'amplitude. A ce moment, l'injection du standard d'acétylcholine provoque encore la bradycardie caractéristique, suivie d'une reprise de la fréquence, puis d'une nouvelle période de bradycardie. Ce n'est que lentement que la fréquence et l'amplitude reviennent à la normale.



TRACÉ VII. — Une injection (3e) de 0,005 de brucine ne provoque plus de ralentissement cardiaque. L'acétylcholine agit encore, mais plus faiblement.

Une troisième injection de brucine, faite vingt-cinq minutes après la première, ne détermine plus aucun phénomène d'inhibition. L'appareil inhibiteur cardiaque, sur lequel agit la brucine et celui sur lequel porte l'action de l'acétylcholine, sont donc différents (*voir tracé VII*).

Une quatrième injection de brucine, 0 gr. 005 par kilogramme faite quatre-vingt-dix-huit secondes après la dernière injection d'acétylcholine, détermine un très léger degré de ralentissement cardiaque. La dose standard d'acétylcholine, injectée quarante-deux secondes après la brucine, provoque encore de la bradycardie

©BIU Santé

E. — ACTION DE LA BRUCINE APRÈS SECTION DES VAGUES

Dans cette expérience (8 mai 1929) l'injection de 0 gr. 0005 par kilogramme de brucine ne provoque qu'un léger ralentissement du cœur suivi d'un rapide rétablissement des contractions à leur fréquence normale. Nous observons également de la diminution d'amplitude et de l'irrégularité cardiaque. *On sectionne les vagues.* Après cette section le cœur se régularise. L'injection de 0 gr. 001 de brucine, deux cent cinquante secondes après la section des vagues, provoque de la diminution de l'amplitude, un léger ralentissement, des battements et de



TRACÉ VIII. — Injection d'une faible dose de brucine après section des vagues.

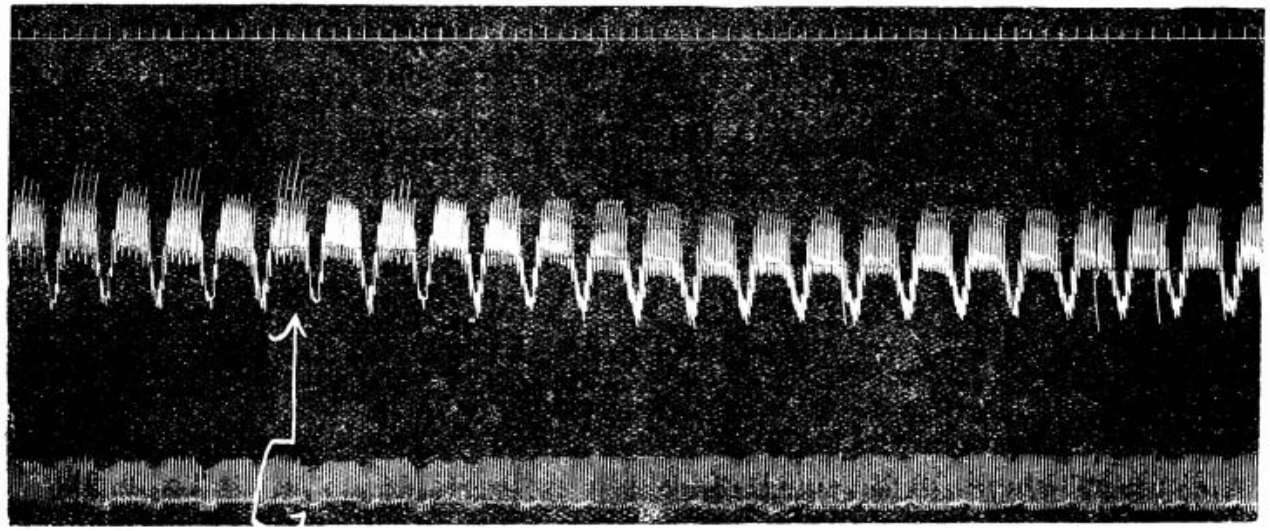
l'irrégularité du rythme. Très rapidement l'amplitude augmente. L'injection de doses plus faibles, par exemple 0 gr. 00025 ou 0 gr. 000125 par kilogramme, ne permet plus d'observer la période de ralentissement et d'irrégularité ci-dessus, par contre la période d'augmentation d'amplitude est beaucoup plus nette (*tracé VIII*). On en peut déduire une légère excitation de l'appareil *accélérateur* du cœur.

F. — ACTION DE LA BRUCINE SUR LES CONTRACTIONS AURICULAIRES

Les résultats des expériences ci-dessus ne sont valables que pour les ventricules. Dans l'expérience dont nous donnons maintenant les résultats, nous enregistrons à la fois les contractions auriculaires et ventriculaires.

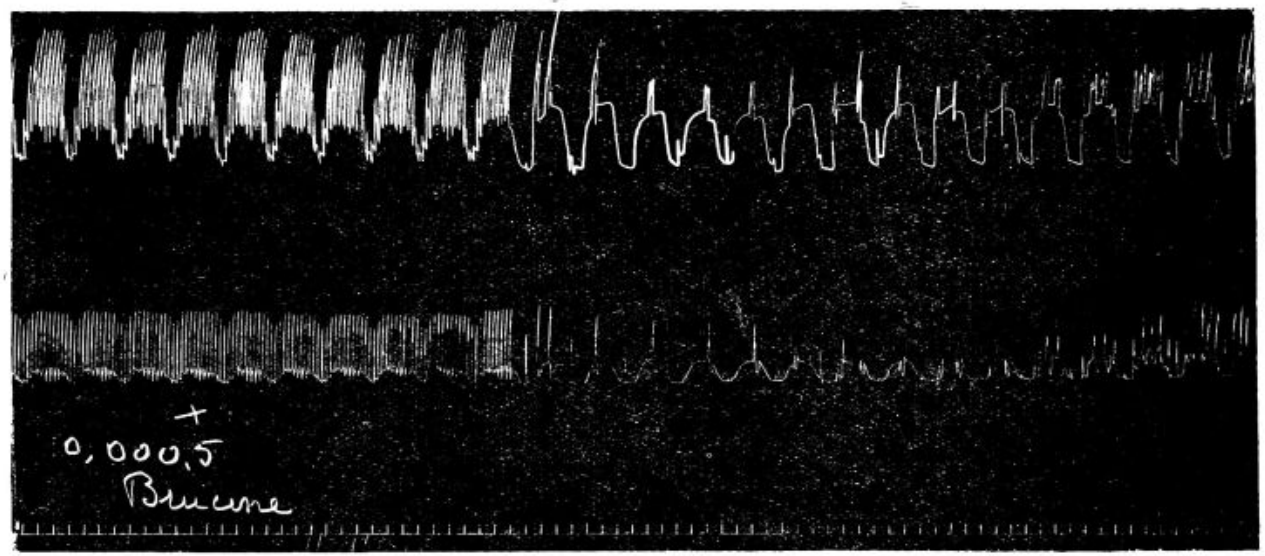
Après l'injection de 0 gr. 0005 par kilogramme de brucine, nous retrouvons, quinze secondes après l'injection, notre état de bradycardie et de diminution d'amplitude observé antérieurement. Cet état concerne

©BIU Santé



TRACÉ IX. — Première ligne : ventricule gauche; deuxième ligne : oreillette gauche.
Injection de 0,0005 de brucine, après section des vagues, reste sans action sur le ventricule, renforce les auricules.

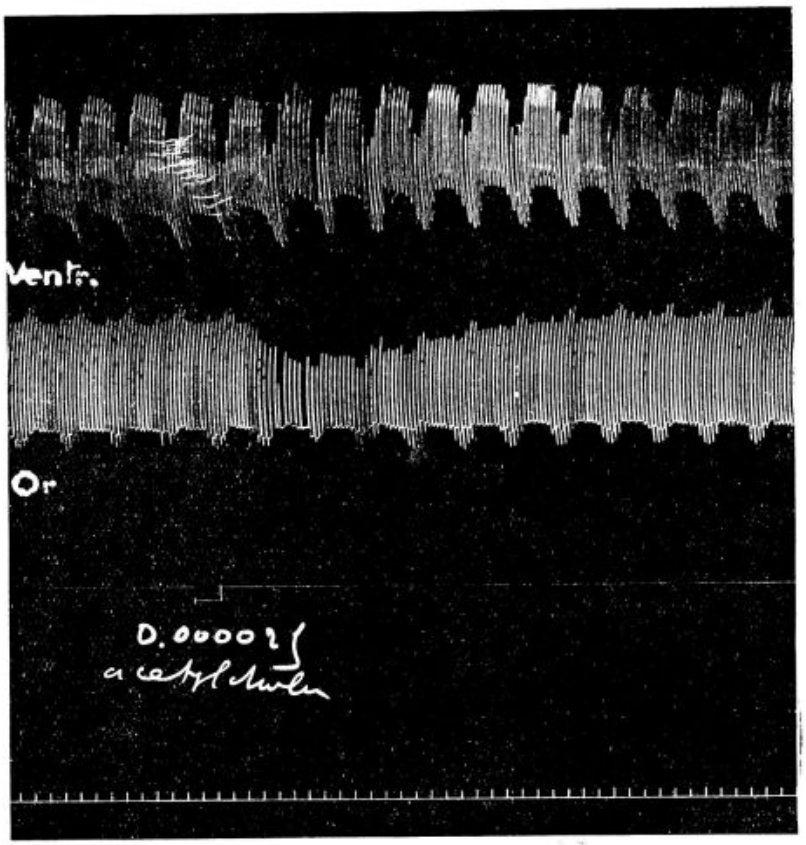
©BIU Santé



Tracé X. — Action inhibitrice cardiaque de la brucine, après répétition de trois doses de 0,00025 d'acétylcholine.

©BIU Santé

à la fois le ventricule et l'oreillette. Il dure vingt-cinq secondes. Il est suivi d'une période pendant laquelle l'irrégularité continue, mais les contractions ventriculaires sont supérieures à la normale, les contractions auriculaires restent plus faibles. Puis le cœur se régularise. L'excitation électrique, faite dix secondes après la brucine, montre que



Tracé XI.

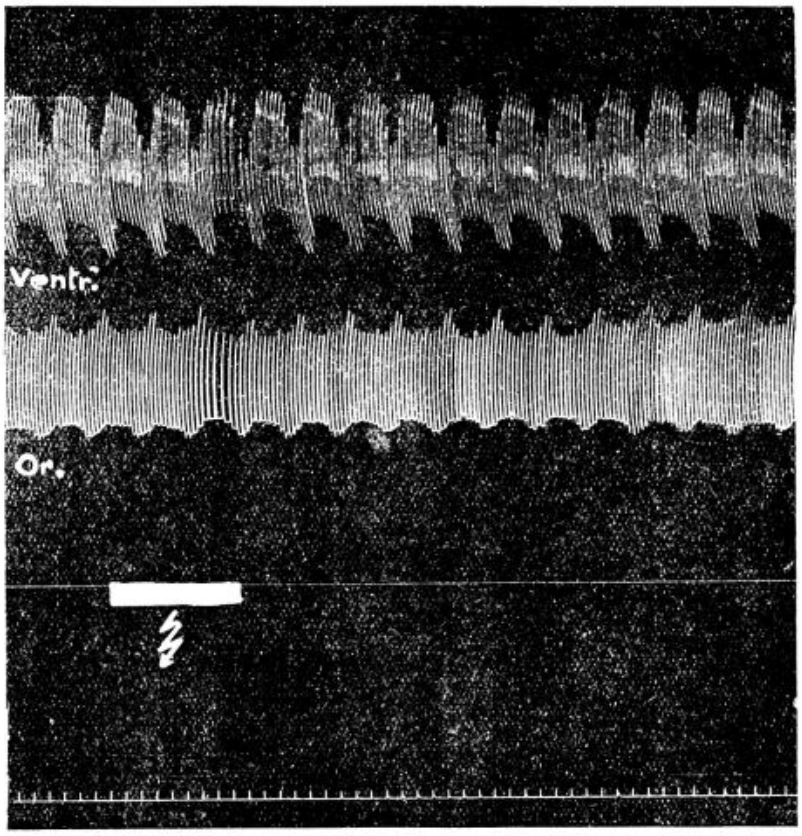
les vagues sont excitables. Après section des vagues, l'injection de 0 gr. 0005 °/₀₀ de brucine ne provoque ni irrégularité, ni diminution de fréquence. Le cœur, au contraire, se régularise, les contractions auriculaires sont renforcées (*tracé IX*).

La dose de 0 gr. 001 °/₀₀ produit les mêmes résultats : pas d'arrêt du cœur, légère diminution des amplitudes auriculaire et ventriculaire, puis renforcement des contractions auriculaires.

©BIU Santé

G. — SENSIBILISATION DU CŒUR A LA BRUCINE APRÈS ACÉTYLCHOLINE

Au cours d'une expérience effectuée sur un animal dont le vague se montrait peu excitable à l'acétylcholine, nous avons observé, à la suite



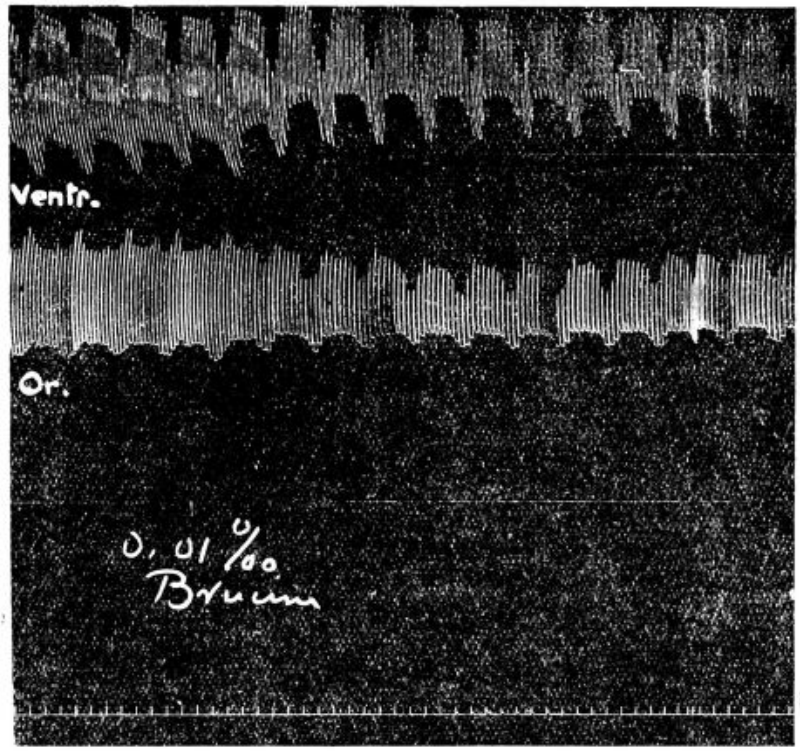
Tracé XII.

des injections d'acétylcholine suivantes : 0 gr. 00001 par kilogramme, puis 0 gr. 000025 °/₀₀, puis 0 gr. 000025, qu'une injection consécutive aux précédentes, de 0 gr. 0005 °/₀₀ de brucine, était suivie d'un état syncopal cardiaque extrêmement marqué et durable. Les phénomènes tardifs sont plus accentués sur le ventricule que sur l'oreillette (*tracé X*).

©BIU Santé

H. — MODIFICATION DE LA CONDUCTIBILITÉ DES TRONCS NERVEUX DU VAGUE APRÈS BRUCINE

Dans cette expérience, nous avons voulu comparer l'excitabilité électrique du vague et l'excitabilité par un poison chimique (acétylcholine), chez un animal dont le vague ne réagissait plus à la brucine. Les résul-

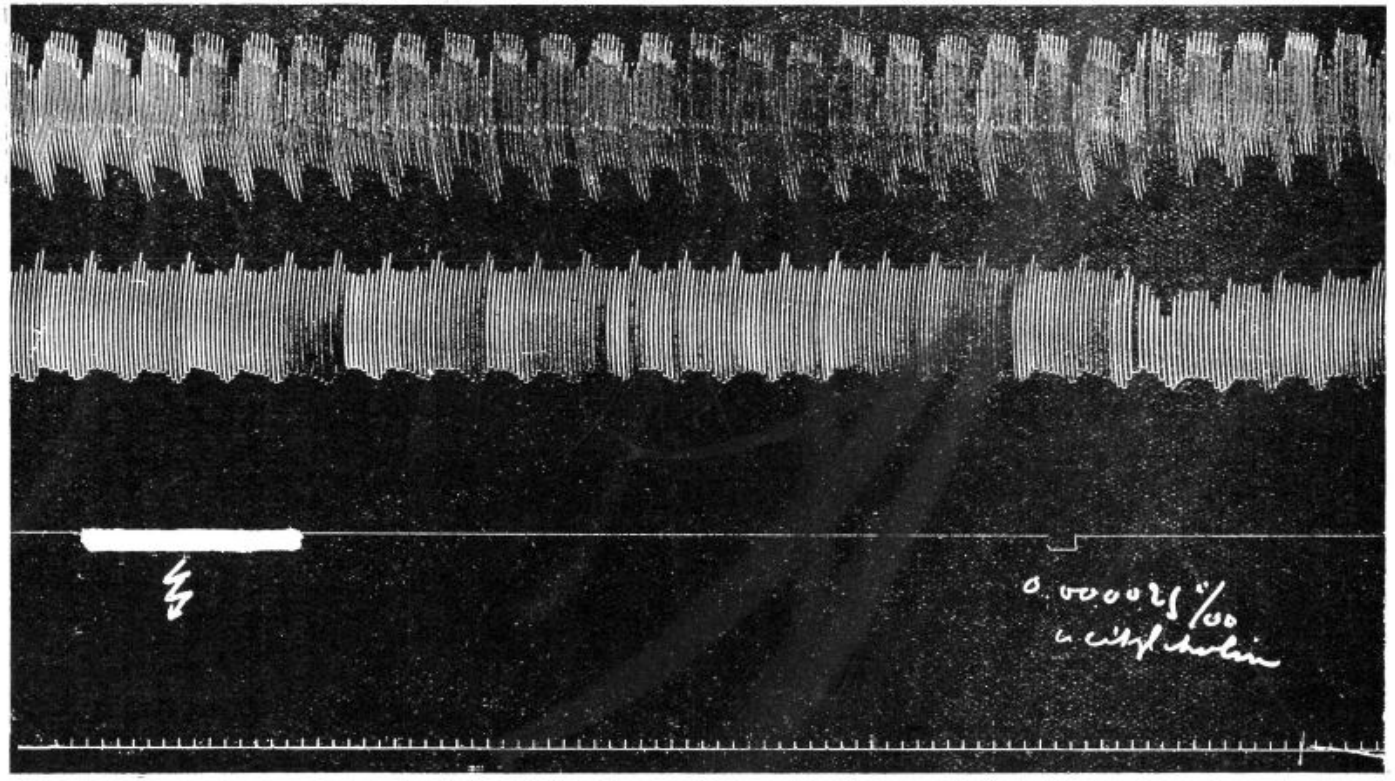


Tracé XIII.

tats de notre expérience sont donnés par les *tracés XI, XII, XIII, XIV*.

Le *tracé XI* concerne l'action du standard acétylcholine avant brucine. Le *tracé XII* concerne l'action de l'excitation électrique avant brucine. Le *tracé XIII* montre l'action de 1 centigr. de brucine. Comme on le voit, cet animal a été relativement peu sensible à la brucine. Enfin, dans le *tracé XIV*, on observe l'action (nulle) d'une excitation prolongée du bout périphérique du vague par un courant faradique. L'excitation était faite au moyen du chariot de DU BOIS-REYMOND. Par contre, on voit l'action positive, quoique un peu plus faible, du standard d'acétylcholine.

©BIU Santé



TRACÉ XIV.

©BIU Santé

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1° Chez le lapin curarisé, l'injection intraveineuse de petites doses de brucine (base) comprises entre 0 gr. 00001 et 0 gr. 0001 par kilogramme provoque une légère action *inotrope positive*. La réaction inotrope positive est habituellement peu visible à partir de 0 gr. 0002. Ces doses *sont sans action chronotrope*.

2° Les doses fortes de brucine, c'est-à-dire à partir de 0 gr. 0005 °/₀₀ provoquent le plus souvent une succession d'actions contraires. Tout d'abord, *action inotrope positive, suivie d'inotropie négative, suivie elle-même de chronotropie négative*. Les animaux réagissent d'ailleurs d'une façon assez variable aux doses inhibitrices cardiaques. Un fait constant, en dehors de l'action bradycardique plus ou moins prononcée, c'est, au cours de la répétition des injections de brucine, un état diastolique du cœur droit.

3° L'*action chronotrope négative* des fortes doses de brucine est empêchée par le sulfate neutre d'atropine, injecté à raison de 1 centigr. par kilogramme.

4° L'atropine (à la dose indiquée ci-dessus) n'empêche ni l'action chronotrope négative, ni l'action inotrope négative, pour des doses égales ou supérieures à 1 centigr. de brucine par kilogramme.

5° Les actions cardio-inhibitrices, déterminées par les injections de doses fortes de brucine (ces doses sont toutefois inférieures à 1 centigr. par kilogramme), *ne se produisent plus après la section des vagues au cou*.

6° Les injections répétées de la dose de 5 milligr. °/₀₀ de brucine, les vagues étant intacts, provoquent la paralysie de ces cordons nerveux à l'action excitante du poison. La paralysie brucinique des vagues n'entraîne pas la paralysie de tout l'appareil cardio-inhibiteur cardiaque. *C'est ainsi que, même dans le cas où l'action bathmotrope négative déterminée par la brucine pour les cordons du vague* est telle que l'excitation électrique reste sans effet, l'acétylcholine provoque néanmoins, quoique diminuée, son action propre. *L'appareil cardio-inhibiteur périphérique n'est donc pas paralysé par la brucine*.

7° Sur un animal à vagues coupés, les actions inotrope et chronotrope négatives déterminées par la brucine ne sont plus visibles, tout au moins pour les doses non toxiques. L'action brucinique est donc une action centrale.

Dans les conditions ci-dessus (vagues coupés), l'injection de faibles doses permet d'observer, au mieux, l'action inotrope, positive, de la brucine. Cette action inotrope reste toujours faible et fugitive.

8° Comme il est dit ci-dessus, dans l'intoxicatiou par la brucine, le ralentissement primaire du cœur est dû à une action sur le centre cardio-inhibiteur.

©BIU Santé

L'action cardio-inhibitrice de la brucine n'est jamais immédiate, elle est toujours précédée d'une phase tonique qui correspond vraisemblablement à l'excitation de l'appareil sympathique cardiaque.

9° Dans le cas de l'intoxication par la brucine, le ventricule meurt avant l'oreillette.

10° Chez des animaux uréthanisés (1 gr. 25 °/₀₀, sous la peau), la réaction cardiaque de l'acétylcholine est identique à celle observée chez les animaux curarisés. La réaction à la brucine est, par contre, différente : *a*) l'action cardio-inhibitrice est affaiblie; *b*) la résistance de l'animal à la brucine est augmentée. Ainsi, on peut injecter 1 milligr. de brucine par kilogramme et par voie veineuse à un animal uréthanisé sans le tuer. Cette dose peut être suivie d'arythmie cardiaque, de formation d'extrasystoles. On peut parfois, et en particulier avec une dose (2 milligr. 1/2 °/₀₀) susceptible de déclencher une convulsion, observer, après une diminution de l'amplitude et du nombre des contractions auriculo-ventriculaires, l'apparition tout de suite après la convulsion, laquelle s'accompagne d'une déficience cardiaque très évidente, d'une phase de tachycardie. La phase de tachycardie peut durer quelques secondes. Elle sera suivie d'une période de léger ralentissement, puis d'une longue période de tachycardie relative. Ces phénomènes trouvent une interprétation vraisemblable dans la diminution d'excitabilité du centre du vague, déterminée par l'uréthane. Chez un tel cœur intoxiqué par la brucine, le bromhydrate d'acétylcholine peut déclencher, en même temps que des secousses convulsives, un ralentissement considérable du cœur, celui-ci mourant en diastole. L'étude de l'action de la brucine sur le cœur d'animaux anesthésiés par différents anesthésiques serait, croyons-nous, intéressante à poursuivre.

EXPLICATION DES TRACÉS

TRACÉ I. — Action de 0 gr. 0005 de brucine par kilogramme. Forte réaction inhibitrice précédée de la phase d'inotropie positive (Exp. du 26 novembre 1929, lapin de 2 K^os curarisé, en respiration artificielle).

TRACÉ II. — Même expérience que pour le tracé I. Action de 0 gr. 001 °/₀₀ de brucine. Observer la phase de syncope cardiaque survenant vingt secondes après l'injection. Sur ce tracé, noter également la phase primitive d'excitation sympathique.

TRACÉ III. — Réaction inhibitrice déterminée par 0 gr. 00005 de bromhydrate d'acétylcholine (Exp. du 31 janvier 1929. Lapin de 1 K° 950, en respiration artificielle) par kilogr.

TRACÉ IV. — Même expérience que pour le tracé III. Réaction cardiaque déterminée par la dose standard : 0 gr. 000025 de bromhydrate d'acétylcholine °/₀₀.

©BIU Santé

Tracé V. — Réaction cardiaque après 0 gr. 005 °/₀₀ de brucine. Cette réaction se produit après l'action des deux doses d'acétylcholine ci-dessus (tracés III et IV).

Tracé VI. — Même expérience que pour les tracés III, IV et V. Action de la dose standard d'acétylcholine après une injection de 0 gr. 005 °/₀₀ de brucine. Pas de modification d'action.

Tracé VII. — Même expérience que pour les tracés III, IV, V et VI. Une seconde dose de 0 gr. 005 °/₀₀ de brucine n'a plus d'action inhibitrice. La dose standard d'acétylcholine agit, au contraire, nettement, quoique moins activement qu'avant la brucine.

Tracé VIII. — Action de 0 gr. 000125 °/₀₀ de brucine chez un animal à vagues coupés. Action inotrope positive nette (Exp. du 8 mai 1929. Lapin curarisé, en respiration artificielle).

Tracé IX. — Expérience du 17 mai 1929. Observer l'action tonique, principalement sur les auricules, de l'injection de 0 gr. 0005 de brucine par kilogramme, chez un animal à vagues coupés.

Tracé X. — Expérience du 17 mai 1929. État syncopal grave du cœur provoqué par l'injection de 0 gr. 0005 °/₀₀ de brucine, après la répétition de 3 injections de bromhydrate d'acétylcholine : 0 gr. 00001, 0 gr. 000025 °/₀₀, et six minutes après celle-ci une autre de même dose.

Tracés XI, XII, XIII et XIV. — Voir le texte : (paragraphe II).
Dans ces tracés, la ligne des temps est en secondes.

BIBLIOGRAPHIE

On trouvera la bibliographie sur la brucine dans la thèse de J. Faillie. Recherches chimiques, physiologiques, toxicologiques sur la brucine. *Thèse de Doctorat vétérinaire*, Paris, 1929. — Voir aussi L. Launoy. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 8ᵉ série, 9, Société de Pharmacie, 15 juin 1929, p. 585.

L. Launoy,
Professeur agrégé
à la Faculté de Pharmacie de Paris.

Pierre Nicolle,
Docteur en Pharmacie.

©BIU Santé

Recherches sur les fermentations amylolytiques.

I. — INFLUENCE DES AMINES GRASSES ET DE LEURS CHLORHYDRATES SUR LA SACCHARIFICATION DE L'AMIDON PAR LA PANCRÉATINE

Divers travaux concourent à démontrer que l'activité des fermentations amylolytiques est modifiée par l'introduction dans le milieu de diverses substances aminées grasses ou aromatiques.

Acides aminés. — Terroine et Weil (1), ayant remarqué que les produits de digestion des albumines (ovalbumine, édestine, etc.) activent la saccharification pancréatique de l'amidon, ont pu rapporter cette activation aux acides aminés libérés. Ils ont établi que l'α-alanine, la valine, la leucine, la phénylalanine, la tyrosine, l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'arginine, etc., accélèrent l'hydrolyse pancréatique de l'amidon.

Ces résultats ont été confirmés et étendus au glycocolle et à l'asparagine par Shermann et Walker (2); ces derniers auteurs ont démontré que les amylolyses réalisées par la salive et l'extrait de malt sont également favorisées par les mêmes acides aminés.

Enfin récemment l'étude de l'influence des acides aminés sur la saccharification salivaire a été reprise par J. Tamminck Grodl (3) qui ne retrouve pas l'ensemble des résultats de Shermann et Walker.

Amines. — L'étude de l'influence des amines grasses, libres ou salifiées par l'acide chlorhydrique, sur les amylolyses a été abordée par Desgrez et Moog (4), qui avaient déjà signalé l'action du chlorhydrate de triméthylamine sur les échanges nutritifs (5). Desgrez et Moog ont mis en évidence le rôle inhibiteur de la triméthylamine dans la saccharification pancréatique de l'empois d'amidon; ils ont ensuite démontré l'influence favorable exercée sur le même processus fermentaire par les chlorhydrates de méthylamine, de triméthylamine et de triéthylamine.

Il nous a paru intéressant d'étudier systématiquement l'action des dérivés aminés gras ou cycloforméniques sur les amylolyses réalisées par la pancréatine, la salive et l'extrait de malt (6). Dans le présent mémoire et les mémoires suivants nous envisagerons: l'influence des amines grasses et leurs chlorhydrates, l'influence de quelques ammoniums quaternaires et de leurs sels, l'influence de deux amines cycloforméniques, — nous proposant d'étendre ultérieurement nos recherches dans le domaine des acides aminés, afin de réunir les documents nécessaires à une théorie d'ensemble du phénomène.

* * *

Technique. — La technique que nous avons adoptée s'inspire étroitement de celle déjà utilisée par Desgrez et Moog (7).

©BIU Santé

Nos recherches ont été effectuées avec de l'empois d'amidon de pomme de terre à 2 °/₀, en présence non de fluorure de sodium, mais de toluène. Le fluorure de sodium pur du commerce entrave en effet l'activité amylolytique de la pancréatine officinale, dans des proportions considérables, surtout si sa concentration est suffisamment élevée. Nous avons fait à cet égard plusieurs essais, effectués avec différents échantillons commerciaux de FNa; la fermentation a porté sur 100 cm³ d'empois, additionnés de quantités égales de ferment pancréatique; elle a duré quatre heures à 50°; les résultats indiquent la proportion de sucres réducteurs formés et sont exprimés en grammes de maltose anhydre :

	ÉCHANTILLON A	ÉCHANTILLON B	ÉCHANTILLON C
	—	—	—
Empois au toluène . . .	0,813	0,805	0,806
— fluoré	0,344	0,580	0,586

L'amylase était employée sous forme de solution glycérinée de pancréatine officinale.

Pancréatine Codex	1 gr.
Glycérine officinale	100 cm³
Eau distillée	100 cm³

Dans chaque expérience on disposait une série d'erlenmeyers en pyrex, à l'étuve réglée à 49-50°, pendant un temps variable; la première fiole reçoit 100 cm³ d'empois au toluène et une certaine quantité de solution de pancréatine; les fioles suivantes reçoivent, en plus des mêmes quantités d'empois et de pancréatine, des doses variables d'une amine ou d'un sel d'amine en solution à 1 °/₀ dans de l'eau distillée.

Au sortir de l'étuve les fioles sont immergées dans un bain-marie bouillant. Après refroidissement on procède, — s'il y a lieu — aux dilutions nécessaires et l'on dose les sucres réducteurs formés à la liqueur de VIOLETTE. Les résultats sont arbitrairement indiqués en maltose anhydre et sont rapportés à 100 cm³ d'empois, volume initialement mis en œuvre.

* * *

Résultats. — Nous avons ainsi utilisé :

a) 1° Des amines primaires saturées : $CH^3.NH^2$; $CH^3.CH^2.NH^2$; $CH^3.CH^2.CH^2.NH^2$; $(CH^3)^2$: $CH.CH^2.NH^2$; $(CH^3)^2$: $CH.CH^2.CH^2.NH^2$; une amine primaire non saturée, CH^2 : $CH.CH^2.NH^2$.

2° Des amines secondaires saturées : $(CH^3)^2$: NH et $(CH^3.CH^2)^2$: NH.

3° Des amines tertiaires saturées : $(CH^3)^3$: N et $(CH^3.CH^2)^3$: N.

b) Les chlorhydrates de chacune de ces amines.

Les fermentations ont duré trois heures, elles ont porté sur 100 cm³ d'empois additionnés de 2 cm³ de la solution de pancréatine. Chaque amine et chaque chlorhydrate d'amine ont donné lieu à trois ou quatre expériences réalisées avec des amidons et des pancréatines de

©BIU Santé

provenance différente. Nous rapportons dans les tableaux ci-dessous les moyennes des résultats obtenus, exprimées en grammes (ces résultats ont été toujours très voisins). [Tableaux I à IV.]

TABLEAU I. — *Amines primaires saturées.*

QUANTITÉS D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	MÉTHYL	ÉTHYL	PROPYL	ISOBUTYL	ISOAMYL
—	—	—	—	—	—
Témoin.	0,92	0,91	0,89	0,93	0,90
0,001	0,78	0,55	0.75	0,82	0,85
0,002	0,42	0,30	0,49	0,66	0,81
0,004	0,20	0,00	0,33	0,58	0,72
0,010	0,08	Traces.	0,21	0,56	0,68
0,020	—	—	—	0,37	0,40

TABLEAU II. — *Allylamine et amines secondaires et tertiaires saturées.*

QUANTITÉS D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	ALLYL	DIMÉTHYL	DIÉTHYL	TRIMÉTHYL	TRIÉTHYL
—	—	—	—	—	—
Témoin.	0,92	0,95	0,91	0,92	1,06
0,001	0,83	—	—	—	0,83
0,002	0,77	0,56	0,63	—	0,71
0,004	0,67	0,24	—	0,35	—
0,010	0,61	0,13	—	0,24	—
0,020	0,56	—	—	—	—

TABLEAU III. — *Chlorhydrates d'amines primaires saturées.*

QUANTITÉS DE HCl D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	MÉTHYL	ÉTHYL	PROPYL	ISOAMYL
—	—	—	—	—
Témoin.	0,89	0,89	0,80	0,88
0,001	—	—	0,91	0,91
0,002	1,18	1,34	0,93	0,92
0,004	—	1,48	0,95	0,93
0,010	1,25	1,49	0,99	0,95
0,020	—	—	1,00	0,98

TABLEAU IV. — *Chlorhydrates d'allylamine et d'amines secondaires et tertiaires saturées.*

QUANTITÉS DE HCl D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	ALLYL	DIMÉTHYL	DIÉTHYL	TRIMÉTHYL	TRIÉTHYL
—	—	—	—	—	—
Témoin.	0,86	0,92	0,93	0,82	0,85
0,001	0,92	—	—	0,85	—
0,002	0,96	1,02	1,08	0,88	—
0,004	1,00	—	1,16	0,91	0,99
0,010	1,08	1,16	1,24	0,93	—
0,020	1,08	—	—	0,93	—

©BIU Santé

Rôle des amines. — L'examen des tableaux I et II montre que l'action des amines est toujours inhibitrice, comme DESGREZ et MOOG l'avaient établi dans le cas particulier de la triméthylamine. Le coefficient d'inactivation, que nous avons déterminé par le calcul pour chaque amine, indique l'abaissement du rendement de la fermentation pour les trois heures pendant lesquelles elle s'est exercée ; il exprime le rapport : $\frac{RT - RA}{RT}$, où RT représente les sucres réducteurs formés dans la fiole témoin exprimés en maltose anhydre et RA les sucres réducteurs formés dans l'échantillon considéré exprimés en maltose anhydre. Les coefficients d'inactivation calculés pour les différentes concentrations des amines en expériences sont réunis dans les tableaux ci-dessous (tableaux V et VI) :

TABLEAU V. — *Coefficients d'inactivation des amines primaires saturées.*

QUANTITÉS D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	MÉTHYL	ÉTHYL	PROPYL	ISOBUTYL	ISOAMYL
—	—	—	—	—	—
Poids moléculaire.	31	45	59	73	87
0,001	0,15	0,38	0,15	0,12	0,055
0,002	0,54	0,66	0,46	0,29	0,10
0,004	0,67	0,91	0,63	0,37	0,20
0,010	0,91	1,00	0,76	0,40	0,24
0,020	—	—	—	0,60	0,55

TABLEAU VI. — *Coefficients d'inactivation de l'allylamine et des amines secondaires et tertiaires saturées.*

QUANTITÉS D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	ALLYL	DIMÉTHYL	DIÉTHYL	TRIMÉTHYL	TRIÉTHYL
—	—	—	—	—	—
Poids moléculaire.	57	45	73	59	101
0,001	0,10	—	—	—	0,22
0,002	0,18	0,41	0,29	—	0,33
0,004	0,27	0,76	—	0,62	—
0,010	0,33	0,86	—	0,73	—
0,020	0,39	—	—	—	—

Les tableaux V et VI mettent en évidence les faits suivants :

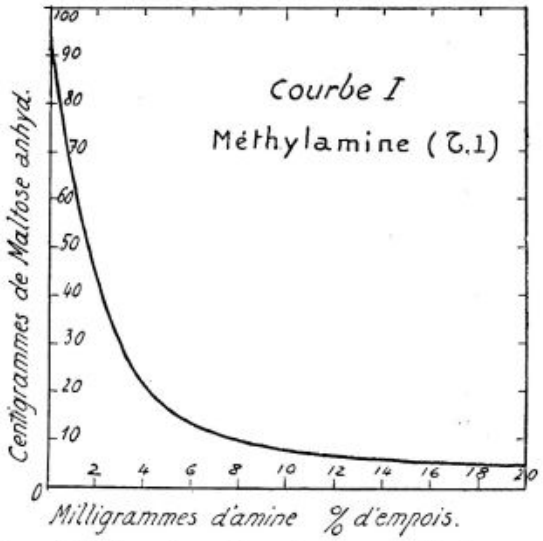
1° L'action inhibitrice d'une amine est d'autant plus importante que la concentration de cette amine est plus élevée dans le milieu fermentaire (Cf. courbe I, p. 294);

2° L'action inhibitrice des amines grasses saturées est, à concentration égale, d'autant plus importante que la masse moléculaire de l'amine est moins élevée; cette relation ne se vérifie pas avec les éthylamines qui présentent une influence inhibitrice anormalement élevée (Cf. courbe II, p. 294).

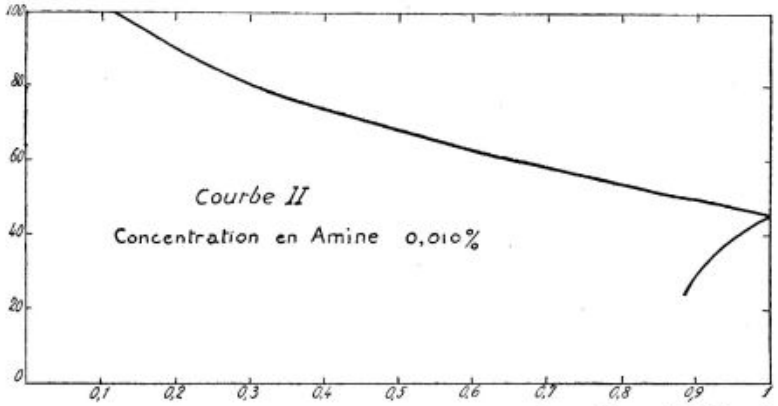
Remarque. — Le pH des milieux témoins était voisin de 8,2; l'addition

©BIU Santé

de doses croissantes d'amines élevait ce pH progressivement jusqu'à 9 pour les doses d'amines (à poids moléculaires petit) voisines de 0,010.



Courbe I. — Variations du rendement en sucres réducteurs, exprimés en maltose anhydre, en fonction de la concentration du milieu en méthylamine.



Courbe II. — Coefficient d'inactivation en fonction du poids moléculaire des amines pour la concentration de 0 gr. 010 d'amine pour 100 cm³ d'empois d'amidon à 2 %.

Ordonnées : poids moléculaires des amines.
Abscisses : Coefficients d'inactivation.

Rôle des chlorhydrates d'amines. — L'examen des tableaux III et IV montre que l'action des chlorhydrates d'amines est toujours activatrice,

©BIU Santé

comme DESGREZ et MOOG l'avaient établi dans certains cas particuliers. Le coefficient d'activation, que nous avons déterminé par le calcul, indique l'élévation du rendement de la fermentation pour les trois heures pendant lesquelles elle s'est exercée; il exprime le rapport $\frac{RC - RT}{RT}$, où RT et RC représentent respectivement les sucres réducteurs formés dans la fiole témoin et dans l'échantillon considéré, exprimés en maltose anhydre. Les coefficients d'activation calculés pour les différentes concentrations des chlorhydrates d'amines en expérience sont réunis dans les tableaux ci-dessous (tableaux VII et VIII) :

TABLEAU VII. — *Coefficients d'activation des chlorhydrates d'amines primaires saturées.*

QUANTITÉS DE HCl D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	MÉTHYL	ÉTHYL	PROPYL	ISOAMYL
—	—	—	—	—
Poids moléculaire.	67,5	81,5	95,5	123,5
0,001	—	—	0,04	0,04
0,002	0,33	0,50	0,05	0,04
0,004	—	0,66	0,08	0,05
0,010	0,40	0,66	0,12	0,08
0,020	—	—	0,14	0,11

TABLEAU VIII. — *Coefficients d'activation du chlorhydrate d'allylamine et des chlorhydrates d'amines secondaires et tertiaires saturées.*

QUANTITÉS DE HCl D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	ALLYL	DIMÉTHYL	DIÉTHYL	TRIMÉTHYL	TRIÉTHYL
—	—	—	—	—	—
Poids moléculaire.	93,5	81,5	109,5	95,5	137,5
0,001	0,07	—	—	0,04	—
0,002	0,11	0,095	0,16	0,07	—
0,004	0,16	—	0,25	0,11	0,16
0,010	0,25	0,26	0,33	0,13	—
0,020	0,25	—	—	0,13	—

Les tableaux VII et VIII mettent en évidence les faits suivants :

1° L'action activatrice d'un chlorhydrate d'amine s'élève jusqu'à un certain taux limite lorsque la concentration de ce chlorhydrate d'amine augmente dans le milieu fermentaire; le taux limite est fonction de la nature chimique de l'amine envisagée et ne se trouve pas atteint avec toutes les amines à la même concentration. Ainsi, pour l'éthylamine, le coefficient limite 0,66 est atteint lorsque le milieu renferme 0,004 % de chlorhydrate d'éthylamine; pour l'allylamine, le coefficient limite 0,25

©BIU Santé

est atteint lorsque le milieu renferme 0,010 °/₀ de chlorhydrate d'allylamine.

Diverses expériences, sur lesquelles nous reviendrons dans une communication ultérieure, démontrent que — toutes choses égales d'ailleurs — la valeur relative du coefficient limite varie avec la température du milieu, avec la concentration en ferment et aussi avec l'activité même du ferment : les échantillons de pancréatine commerciale les moins actifs sont ceux qui sont le plus facilement activés par les chlorhydrates d'amines, tout se passe comme si le rôle des chlorhydrates d'amines était de libérer de leurs entraves ces ferments ralentis.

2° L'action activatrice des chlorhydrates d'amines grasses est maxima pour les amines éthyliques ; elle décroît dans les séries méthyliques et éthyliques de l'amine primaire à l'amine tertiaire.

Remarques. — I. Le pH des milieux témoins est peu influencé par l'addition de petites doses de chlorhydrates d'amines, avec des doses égales ou supérieures à 0 gr. 010 °/₀, il est abaissé de 0,1 à 0,2 unités Sörensen. En cours de fermentation, le pH des milieux additionnés de chlorhydrates d'amines s'abaisse, tout comme celui des milieux additionnés d'amines libres, d'environ 0,5 à 0,6 unités Sörensen.

II. Les sels d'amines grasses en solution aqueuse peuvent libérer, par dissociation, de petites quantités d'acide chlorhydrique; il y avait lieu de rechercher si l'accélération des amylolyses ne pouvait pas résulter, du moins partiellement, de l'intervention directe de cet acide. Desgrez et Moog (²) ont résolu la question par la négative et ont même remarqué que la présence de faibles quantités d'acide chlorhydrique ralentit légèrement l'action amylolytique de la pancréatine. Ainsi, un milieu, produisant en vingt-quatre heures 0 gr. 431 de maltose, ne donne plus que 0 gr. 429 et 0 gr. 384 après addition de 1 cm³ et 2 cm³ d'acide chlorhydrique N/10 pour 100 cm³ de mélange (empois + pancréatine). Nos propres recherches, entreprises avec des doses d'acide chlorhydrique équivalentes à celles qu'aurait produites la dissociation complète des chlorhydrates d'amines utilisés, confirment les résultats de Desgrez et Moog.

***

L'étude de l'influence des amines et de leurs chlorhydrates, telle que nous l'avons conduite, visait à établir la généralité d'un phénomène bien plus qu'à expliquer son mécanisme. Des recherches futures, portant sur des milieux rigoureusement définis, permettront de scruter tous les facteurs de ces processus. Mais il est un point particulier de la question que nous tenons à signaler dès à présent.

L'action inhibitrice exercée par les amines ne résulte pas d'une des-

©BIU Santé

truction du ferment; en effet, si l'on ajoute à un milieu ayant reçu une quantité d'amine suffisante pour arrêter tout travail fermentaire, la quantité d'acide chlorhydrique réalisant la salification complète, on observe le rétablissement de l'activité du ferment, et la quantité de sucres formés est même augmentée par rapport aux témoins en raison de la présence du chlorhydrate d'amine résultant de la saturation.

Conclusions.

1° Les méthylamines, les éthylamines, l'allylamine, la propylamine, la méthyl$_2$propylamine (isobutylamine ordinaire), la méthyl$_2$butylamine (isoamylamine ordinaire) inhibent le pouvoir amylolytique de la pancréatine officinale sur l'empois d'amidon à 2 °/$_0$ additionné de toluène;

2° Les chlorhydrates des mêmes bases accélèrent au contraire la même action fermentaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. F. Caujolle et J. Molinier. Influence des amines grasses et de leurs chlorhydrates sur l'activité amylolytique de la salive et de la pancréatine. *C. R. Ac. Sc.*, 1930, **190**, p. 695.
2. Desgrez et Moog. Influence de quelques bases organiques et de leur chlorhydrate sur l'activité de l'amylase pancréatique. *C. R. Ac. Sc.*, 1921, **172**, p. 551.
3. Desgrez, Régnier et Moog. Influence du chlorhydrate de triméthylamine sur les échanges nutritifs. *C. R. Ac. Sc.*, 1911, **153**, p. 1238.
4. J. Molinier. *Thèse de doctorat en pharmacie de l'Université de Toulouse*, 1927.
5. Sherman et Walker. Influence de certains amino-acides sur l'hydrolyse de l'amidon par les enzymes. *Journ. of Am. chem. Soc.*, 1919, **41**, p. 396.
6. J. Tamminck Grodl. L'influence des acides aminés sur l'action de l'amylase de la salive. *Pharm. Weekbl*, 1928, n° 51, p. 1315; analyse in *Journ. de Pharm. de Belgique*, 1929, n° 9, p. 147.
7. Terroine et Weil. Action des acides aminés sur la saccharification de l'amidon par le suc pancréatique. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **3**, p. 310, et *Journ. de Physiologie et de Pathologie générale*, 1912.

(*A suivre.*)

Fernand Caujolle. Jean Molinier.

©BIU Santé

L'élimination biliaire des alcaloïdes ; son importance en toxicologie.

Les voies d'élimination des poisons conditionnent dans une large mesure le facies des intoxications et la répartition des toxiques au sein de l'organisme; la voie biliaire est particulièrement intéressante à cet égard, surtout en ce qui concerne l'élimination des alcaloïdes.

Le passage des alcaloïdes dans la bile a été étudié pour la première fois, semble-t-il, par MOSLER [2] en 1857. Depuis, ALBERTONI et CIOTTO [1], JACQUES [4], PRÉVOST et BINET [10], SONNIÉ-MORET [13] — pour ne citer que les principaux auteurs — ont apporté une importante contribution expérimentale à ces recherches. Nous avons nous-même fait connaître quelques résultats nouveaux [3, 7, 8].

Ce qui frappe lorsque l'on compare tous les faits qui paraissent définitivement acquis, c'est la grande diversité de constitution chimique des alcaloïdes dont la présence a pu être décelée dans la bile : il en est possédant les noyaux simples de la pyrrolidine et de la pyridine comme la nicotine; d'autres possèdent le noyau quinoléique et le noyau quinique comme la quinine; d'autres encore se rattachent à des noyaux plus complexes : tels le noyau tropanique comme l'atropine, la génatropine, la cocaïne et le noyau strychnique comme la strychnine et la génostrychnine. *L'élimination biliaire des alcaloïdes est un phénomène général et constant*, qui ne doit en aucun cas être méconnu du toxicologue.

Dans toute expertise où la présence d'un alcaloïde peut être suspectée, il conviendra *d'attacher la plus grande importance à l'examen de la vésicule biliaire et du contenu des vaisseaux portes*. L'expert doit exiger qu'à la nécropsie le prélèvement de la vésicule biliaire soit toujours effectué après ligature du canal cholédoque au ras du duodénum, et si la vésicule est détachée du foie, après ligature du canal hépatique dans le voisinage immédiat de son abouchement avec le canal cystique; la bile vésiculaire sera examinée avec soin : elle peut contenir l'alcaloïde à un taux de concentration élevé.

Le passage des alcaloïdes dans la bile au cours des intoxications est précoce, nous avons pu établir ce point de la question en mettant en œuvre des méthodes analytiques très sensibles dont nous ne faisons ici que rappeler le principe. Nous avons pu démontrer que la quinine injectée dans la veine saphène d'un chien passe dans la bile en moins d'une minute et demie; pour atteindre ce résultat, nous avons dû procéder à la recherche de l'alcaloïde dans chaque goutte de bile s'écoulant par la fistule, dont le chien était porteur, de la manière suivante : la bile est dépigmentée par adsorption sur du talc porphyrisé, la masse

©BIU Santé

pâteuse est reprise par très peu d'eau dans un petit mortier, on essore : le liquide incolore obtenu est acidifié avec quelques gouttes d'acide sulfurique au demi et examinée en lumière de Wood (*) : la présence de la quinine se manifeste par une fluorescence bleue très intense. Pour établir la vitesse de passage dans la bile de certains alcaloïdes à grande activité physiologique tels que la nicotine, l'atropine, la strychnine, nous avons créé une méthode biologique permettant une analyse continue de la bile sécrétée : un chien A, qui reçoit l'alcaloïde en injection intraveineuse, est porteur d'une fistule biliaire ; au moyen d'une canule d'argent, on abouche cette fistule biliaire avec la jugulaire d'un chien réactif B ; on installe sur le même cylindre enregistreur des dispositifs permettant d'inscrire les temps, les effets que déclenche sur A l'alcaloïde injecté, les effets que déclenche sur B l'alcaloïde qui lui parvient par la bile de A. On observe, dans tous les cas, que les effets enregistrés sur B suivent à quelques minutes les effets déclenchés sur A par l'injection (Le choix du test dépend des propriétés de l'alcaloïde en expérience : dans le cas de l'atropine, on choisira la paralysie de l'appareil inhibiteur intracardiaque ; pour la strychnine, l'augmentation de l'excitabilité réflexe ; pour la nicotine, les variations de la pression artérielle ou du rythme cardiaque, etc.).

La rapidité du passage des alcaloïdes dans la bile indique que, même dans le cas où l'alcaloïde aurait été administré par voie parentérale, l'expert ne doit jamais négliger l'examen chimique des matières évacuées tout au début de l'empoisonnement. L'expert devra apporter tout son soin à l'examen du liquide de tubage duodénal qui aurait pu être recueilli tout au début ou en cours de l'empoisonnement.

Conclusions.

Dans la recherche toxicologique des alcaloïdes, l'expert chimiste ne doit jamais négliger l'examen de la vésicule biliaire et des premières portions du grêle ; éventuellement, il réalisera une recherche spéciale sur le liquide de tubage duodénal qui aurait pu être recueilli, même précocement, au cours du traitement du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Albertoni et Ciotto. Sur la voie d'élimination de la quinine. *Bulletin général de Thérapeutique*, 1876, p. 360.
2. Claude Bernard. *Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme*, 1869, 9e leçon, p. 206.
3. Caujolle. Recherches sur l'élimination biliaire de la quinine. *Bulletin de la Soc. de Chim. Biol.*, mars 1930, **12**, 299.
4. Caujolle. *Thèse Fac. Méd.*, Alger, juillet 1929.

©BIU Santé

5. Fabre. Contribution à l'étude de l'application des phéno mènes de fluorescence en biologie. *Bulletin de la Soc. de Chim. Biol.*, 1925, 7, 1024.
6. Jacques. *Thèse d'Agrég.*, Bruxelles, 1880.
7. Herman, Caujolle et Jourdan. Recherches sur l'élimination biliaire de la nicotine. *Bulletin de la Soc. de Chim. Biol.*, mars 1930, **12**, 307.
8. Herman, Caujolle et Jourdan. Recherches sur l'élimination biliaire de l'atropine, de la génatropine, de la strychnine et de la génostrychnine. *Bulletin de la Soc. de Chim. Biol.*, mars 1930, **12**, 313.
9. Mosler. Untersuchung über den Ubergang von Stoffen aus dem Blute in die Galle. Analyse in *Journal de la Physiologie*, 1858, p. 560.
10. Prévost et Binet. Recherches expérimentales relatives à l'action des médicaments sur la sécrétion biliaire et à leur élimination par sécrétion. *Revue médicale de la Suisse romande*, 1888, n° 5, p. 647.
11. Roger. *Physiologie normale et pathologique du foie*, Paris 1926.
12. Roger. *Thèse Fac. Médecine*, Paris 1887.
13. Hugounencq et Florence. *Pharmacodynamie*, Paris, Masson 1928, p. 94.

F. Caujolle.

Chlorométrie et définition du degré chlorométrique.

Lorsqu'on étudie la chlorométrie, on est obligé de remarquer, d'une part, que la notion de « chlore actif » est laissée dans une soigneuse imprécision. D'autre part, au lieu de trouver une seule et même définition du degré chlorométrique, on en recontre une variété dont je donnerai quelques exemples :

Le Codex 1908 contient à l'article : *Chlorure de chaux* : « Par convention, on exprime ce titre en degrés chlorométriques, le nombre de ces degrés étant le nombre de litres de Cl que peut dégager 1 K° de chlorure de chaux sous l'action de HCl. »

Dans l'ouvrage de Troost et Péchard (17e édition, 1917), on trouve les lignes suivantes relatives à la valeur des chlorures décolorants :

« La valeur commerciale du chlorure de chaux dépendant de la *quantité de chlore qu'il peut dégager*, on a cherché un moyen facile de déterminer la richesse en chlore. »

B. Moreau, dans son *Précis de Pharmacie chimique*, écrit : « On appelle degré chlorométrique en France le nombre de litres de chlore à 0° et sous la pression de 760 mm. que dégage 1 K° d'hypochlorite. »

« Quant à Jungfleisch, dans la 2e édition (1893) de ses *Manipulations de chimie*, il écrit sur ce sujet :

« La chlorométrie a pour objet de déterminer la quantité de chlore

©BIU Santé

actif que peuvent fournir les chlorures décolorants, c'est-à-dire la quantité de chlore libre que ces mélanges dégagent quand on les traite par un acide dilué. »

« $Cl^2O^2Ca + CaCl^2 + 2SO^4H^2 = 2SO^4Ca + 4Cl + 2H^2O$ ».

Gay-Lussac a exprimé la richesse des chlorures décolorants en degrés chlorométriques, le nombre de ces degrés étant fixé par celui des litres de Cl gazeux mesuré à 0° sous la pression de 0 m. 760 que peut donner 1 K° du chlorure décolorant considéré.

Dans le *Précis de Chimie industrielle* de Pierre Carré on peut lire d'une part :

« Lors de la fabrication des hypochlorites par action du chlore sur les alcalis, la moitié seulement du chlore mis en œuvre est transformée en hypochlorite, mais les hypochlorites possèdent un pouvoir oxydant double du chlore qu'ils renferment, ainsi que le montre la comparaison des deux réactions suivantes :

« $Cl + H = HCl$
« $ClOH + 2H = HCl + H^2O$

et plus loin :

« Le degré chlorométrique se calcule généralement en litres de chlore par kilogramme d'hypochlorite. »

Barral (*Précis d'analyse chimique quantitative*, 1905) donne la définition suivante :

« Le degré chlorométrique français indique le nombre de litres de chlore gazeux supposé sec à 0° et sous la pression de 760 mm. que dégage 1 K° de chlorure décolorant. »

Enfin Denigès (*Précis de chimie analytique*, 1920) précise la définition ainsi :

« Le nombre de degrés d'un chlorure de chaux indique le nombre de litres de Cl, comptés à 0° et à 760 mm. de pression, auxquels équivaut 1 K° de ce chlorure.

« On appelle degré français d'un chlorure de chaux le nombre de litres de chlore, mesurés à 0° et à 760 mm., auquel correspond, comme pouvoir décolorant, 1 K° de ce chlorure. »

Cette dernière définition permet bien de penser qu'il n'y a pas forcément identité entre le degré chlorométrique et la teneur en chlore d'un hypochlorite.

Certaines des définitions citées précédemment permettent de croire à cette identité, puisqu'elles l'affirment, d'autres enfin incitent à y croire.

La question qui se pose est donc la suivante :

©BIU Santé

Le degré chlorométrique, calculé suivant les procédés classiques, correspond-il, véritablement et toujours, à la teneur en chlore d'un hypochlorite ?

Exprime-t-il la quantité de chlore que peut fournir la molécule d'acide hypochloreux ou d'hypochlorite dosé ?

Cette question étant résolue, il sera possible de choisir une définition exacte du degré chlorométrique.

EXAMEN THÉORIQUE DES RÉACTIONS UTILISÉES EN CHLOROMÉTRIE

On peut ranger en trois classes les réactions utilisées pour la détermination du degré chlorométrique :

1° Celles qui reposent sur l'emploi de l'anhydride arsénieux.

2° Celles qui reposent sur l'emploi de l'iodure de potassium.

3° Celles qui reposent sur l'emploi de l'eau oxygénée.

Méthodes utilisant l'anhydride arsénieux. — Supposons une eau chlorée contenant 142 gr. de chlore par litre. Un litre de cette eau chlorée oxydera 198 gr. d'anhydride arsénieux :

$$\underbrace{As^2O^3}_{198} + \underbrace{4\,Cl}_{4\times 35,5} + 2\,H^2O = As^2O^5 + 4\,HCl$$

et le titre de cette eau chlorée, exprimé en degrés chlorométriques français, sera de :

$$\frac{142}{3,17} = 44°79.$$

On dira de même que tout chlorure décolorant dont 1 litre sera capable d'oxyder 198 gr. d'As^2O^3 titrera, lui aussi, 44°79 degrés chlorométriques français. Or 2ClONa sont, d'après l'équation suivante :

$$As^2O^3 + 2\,ClONa = As^2O^5 + 2\,NaCl$$

capables de produire cette oxydation.

Donc 2 molécules d'hypochlorite qui ne contiennent que deux fois 35 gr. 5 de chlore, soit 71 gr., produisent le même effet oxydant que 4 atomes de Cl libre (soit 142 gr. de Cl). On a donc bien le droit d'exprimer en chlore ce pouvoir oxydant et d'écrire qu'il équivaut à celui de 4 atomes de chlore, mais on ne peut pas pour cela conclure que 2 molécules de ClONa qui ne contiennent que 2 atomes de Cl pourront en libérer 4.

1 K° d'un tel hypochlorite n'arrive à libérer 44 lit. 79 de chlore que si, comme le dit le Codex, on traite par HCl, parce que, à ce moment-là,

©BIU Santé

la moitié du chlore dégagé proviendra de l'hypochlorite, l'autre moitié de HCl (qui est ici le réactif) :

$$HCl + ClOH \rightleftarrows 2Cl + H^2O$$

Ceci en admettant que la réaction soit totale.

En milieu acide, 1 K° de ce même hypochlorite pourra encore dégager 44 lit. 79 de chlore, à la condition qu'il contienne des chlorures (ce qui sera le cas dans les hypochlorites du commerce), mais la moitié du chlore dégagé sera empruntée à des *chlorures vrais* qui n'ont jamais été considérés comme des corps à « chlore dit actif ».

Jungfleisch choisit comme exemple une réaction de ce genre :

$$SO^4H^2 + 2NaCl = SO^4Na^2 + 2HCl$$

puis :

$$2HCl + 2ClOH = 2H^2O + 4Cl.$$

En dehors de ces cas particuliers, où la *moitié de chlore dégagé est fournie par des substances étrangères à la molécule hypochlorite*, logiquement un hypochlorite ne peut libérer que le chlore qu'il contient, c'est-à-dire la moitié de la quantité exprimée par son degré chlorométrique.

Remarquons enfin que dans le dosage par As^2O^3 en milieu bicarbonaté (méthode de Penot), ce n'est pas le volume de chlore dégagé qui peut expliquer et justifier le degré chlorométrique. En effet, d'une part, il n'est pas de mise en liberté de chlore possible et, d'autre part, le réactif (HCl ou un acide fort libérant HCl des chlorures accompagnant les hypochlorites) n'est plus là pour fournir la deuxième moitié de chlore nécessaire pour faire coïncider le dégagement de chlore avec le degré chlorométrique calculé. C'est l'*oxygène* seul de la molécule d'hypochlorite qui intervient, oxygène dont on compare, pour traduire les résultats, le pouvoir oxydant au pouvoir oxydant du chlore.

Si l'on examine les autres procédés de dosage, le raisonnement conduit à des conclusions analogues.

Dosage iodométrique des hypochlorites. — Si on accidule une solution d'hypochlorite et d'iodure de potassium, la solution contient de l'acide hypochloreux et de l'acide iodhydrique qui donnent lieu à la réaction suivante qui est totale :

$$ClOH + 2IH = HCl + H^2O + I^2.$$

Pour un seul Cl contenu dans une molécule d'acide hypochloreux, on libère 2I et cependant, lorsqu'on passe aux calculs, on dit :

127 gr. de iode correspondent à 35 gr. 5 de Cl, etc.

Ici encore le degré chlorométrique indiquera une quantité de chlore double de celle qui est contenue dans l'hypochlorite.

©BIU Santé

Dosage gazovolumétrique. — Les hypochlorites, en présence d'eau oxygénée, donnent lieu à la réaction suivante :

$$ClOH + H^2O^2 = HCl + O^2 + H^2O.$$

Il y a donc dégagement de 2 volumes d'oxygène pour 1 volume de chlore contenu dans la molécule d'hypochlorite (loi d'Avogadro-Ampère), une solution contenant par litre 1 molécule de ClOH (par conséquent seulement 35 gr. 5 de chlore) dégagera O^2 d'oxygène, donc un O pour 1/2 Cl.

Or, lorsqu'en chlorométrie on calcule les résultats, on dit que le volume d'oxygène total dégagé correspond au volume de chlore. Ici encore les résultats expriment en chlore le pouvoir oxydant, mais ne donnent pas la teneur réelle en chlore de l'hypochlorite dosé.

Ces raisonnements auraient pu, à eux seuls, justifier les conclusions qu'on trouvera plus loin; cependant j'ai tenu à faire une vérification expérimentale.

VÉRIFICATION EXPÉRIMENTALE

Trois séries d'opérations ont été effectuées :

1° Détermination du degré chlorométrique d'un hypochlorite du commerce;

2° Détermination du degré chlorométrique de ce même hypochlorite privé de chlorures;

3° Détermination de la teneur réelle en chlore de ce même hypochlorite privé de chlorures.

I. — Degré chlorométrique du produit commercial.

Dosage en milieu chlorhydrique. — 10 cm^3 d'une solution d'hypochlorite alcalin, additionnés de 90 cm^3 d'eau, acidifiés par *HCl*, sont filtrés sur un filtre de même qualité et de mêmes dimensions que celui qui sera utilisé dans les dosages suivants (ceci pour se placer dans les mêmes conditions expérimentales). Le filtre est lavé avec 4 fois 40 cm^3 d'eau distillée; les eaux de lavage sont recueillies et ajoutées au liquide filtré.

On ajoute 20 cm^3 d'une solution N/10 d'As^2O^3 acide, quelques grains de KBr et on titre l'anhydride arsénieux restant non oxydé par addition d'une solution titrée d'hypochlorite (correspondant volume à volume à la solution titrée d'As^2O^3) jusqu'à apparition de la teinte jaune due à la mise en liberté de brome.

5 cm^3 5 de solution d'hypochlorite titré sont utilisés.

Les 10 cm^3 de la prise d'essai contenaient donc, suivant les calculs usités en chlorométrie :

$(20 - 5{,}5) \times 0{,}00355 = 0$ gr. 0514 de chlore et titraient :

$\frac{5{,}14}{3{,}17} = 1°62$ chlorométrique français.

©BIU Santé

II. — DEGRÉ CHLOROMÉTRIQUE DE L'HYPOCHLORITE PRIVÉ DE CHLORURES.

Dosage en milieu acétique. — 10 cm³ de la solution d'hypochlorite dosée ci-dessus sont acidifiés par l'acide acétique, après avoir été étendus d'eau de manière à obtenir 100 cm³ de solution; on ajoute 20 cm³ de solution N/10 de NO^3Ag.

Les chlorures précipitent sous forme de chlorure d'argent. On filtre. Le liquide filtré contient :

α) Un excès d'azotate d'argent (ce dont on peut s'assurer à l'aide d'un réactif approprié);

β) De l'acide acétique;

γ) De l'acide hypochloreux exempt de chlorures.

Le liquide filtré, les eaux de lavage du filtre sont recueillies, additionnées de 20 cm³ de solution N/10 d'As^2O^3 bicarbonatée (formule PÉNOT). Le mélange doit rester acide. On ajoute 3 gr. de KBr dont une partie précipite l'excès d'argent, le reste devant servir d'indicateur.

On filtre de nouveau et on dose comme précédemment l'excès d'As^2O^3 par la liqueur titrée d'hypochlorite. Comme dans l'essai précédent, on utilise 5 cm³ 5 de la solution titrée d'hypochlorite. La prise d'essai de 10 cm³ a donc encore oxydé $(20 - 5,5) = 14$ cm³ 5 de solution N/10 d'As^2O^3 :

$14,5 \times 0,00335 = 0$ gr. 0514 exprime, d'après les calculs chlorométriques, le chlore de la prise d'essai;

$\frac{5,14}{3,17} = 1°62$ donne le degré chlorométrique français.

Ce degré chlorométrique a bien été déterminé en l'absence d'acide chlorhydrique ou de chlorures et c'est ClOH seul qui a pu oxyder As^2O^3.

Le réactif que fait intervenir la définition du Codex ne joue donc aucun rôle dans l'oxydation de l'anhydride arsénieux, puisque nous voyons les résultats rester invariables dans les deux dosages effectués ci-dessus, l'un en présence de HCl et de chlorures, l'autre en l'absence de ces mêmes réactifs.

III. — DOSAGE DU CHLORE DANS L'HYPOCHLORITE PURIFIÉ DONT LE TITRE VIENT D'ÊTRE DÉTERMINÉ.

Il s'agit ici d'un dosage *chlorurométrique* et non chlorométrique.

Le mélange de 10 cm³ de liqueur d'hypochlorite (dont le titre vient d'être déterminé) + 90 cm³ d'eau + acide acétique + 20 cm³ NO^3Ag N/10, est filtré pour séparer le précipité argentique de la liqueur qui contient :

Azotate d'argent en excès;

©BIU Santé

Acide acétique ;

Acide hypochloreux (dont le titre chlorométrique a été déterminé dans la deuxième expérience).

Le liquide clair recueilli par filtration, les eaux de lavage du précipité sont recueillies sur une solution de As^2O^3 (ne contenant pas de chlorures ou d'HCl). 20 cm³ de liqueur de FOWLER, par exemple, conviennent à cet usage. Les réactions suivantes ont lieu :

$$As^2O^3 + 2ClOH = As^2O^5 + 2HCl.$$

Mais, d'autre part, HCl formé se trouvant en présence de NO^3Ag donne :

$$HCl + NO^3Ag = AgCl + NO^3H.$$

La quantité d'AgCl formé est donc proportionnelle à la quantité de CHLORE qui était contenue dans la solution à l'état d'hypochlorite. En recueillant ce précipité et en le dosant, on déterminera la quantité de chlore réellement contenue dans 10 cm³ d'hypochlorite, dont le titre en « chlore dit actif » était égal à 0 gr. 051.

La méthode cyano-argentimétrique de DENIGÈS convient parfaitement : le précipité est recueilli, lavé, jusqu'à ce que les eaux de lavage ne précipitent plus par NO^3Ag (il est indispensable de s'assurer que les liqueurs filtrées contiennent bien un excès d'argent, afin d'être sûr que tout l'acide chlorhydrique formé a bien trouvé de l'argent pour se transformer en AgCl). Il est dissous dans 160 cm³ d'ammoniaque officinale employée en portions de 40 cm³ chacune. Le filtre est lavé à l'eau distillée et tous les liquides ainsi recueillis sont additionnés de 20 cm³ de solution de KCN décinormale (correspondant volume à volume à NO^3Ag N/10) et d'un grain d'iodure de potassium.

On fait des affusions de liqueur N/10 NO^3Ag jusqu'à apparition du précipité permanent d'iodure d'argent. On utilise 12 cm³ 8 de cette liqueur titrée :

$(20 - 12{,}8) \times 0{,}00355 = 0$ gr. 0255 donne la teneur en chlore de la prise d'essai.

Soit exactement la MOITIÉ du chiffre trouvé par les calculs utilisés en chlorométrie.

Ces trois expériences renouvelées sur une solution d'hypochlorite de chaux ont donné les résultats suivants :

1° Dosage chlorométrique en présence d'acide chlorhydrique et de chlorures (pour la prise d'essai de 10 cm³) : 0 gr. 0311 ;

2° Dosage chlorométrique de cette même prise d'essai privée de chlorures, sans utilisation de HCl : 0 gr. 0311 ;

3° Teneur en chlore de cette même prise d'essai d'hypochlorite de chaux purifié : 0 gr. 0152.

©BIU Santé

Conclusions.

Le raisonnement et les expériences démontrent :

1° Que le degré chlorométrique reste invariable, qu'on se trouve ou non en présence d'acide chlorhydrique ou de chlorures;

2° Que la teneur réelle en chlore (évaluée par chlorurométrie) d'un hypochlorite pur est deux fois moins élevée que le chiffre de chlore calculé par chlorométrie pour ce même hypochlorite.

Il n'y a donc pas identité entre la teneur réelle en chlore et le chiffre de chlore calculé par les méthodes chlorométriques.

Application de ces conclusions aux définitions du degré chlorométrique.

Faut-il conserver la définition du Codex qui peut être considérée exacte, grâce à l'indication du réactif à employer (HCl)? Dans ce cas, l'hypochlorite libère en effet un volume de chlore égal à son degré chlorométrique, mais il faut remarquer que la moitié du chlore dégagé provient du réactif, l'acide chlorhydrique (ce raisonnement s'applique aussi au système $SO^4H^2 + 2NaCl$).

Est-il usuel, en chimie, de compter dans les résultats, à la fois le corps (chlore en l'espèce) dégagé par le corps analysé et celui qui est emprunté au réactif? Dans les dosages d'eau oxygénée, par exemple, dosages à l'aide de MnO^4K, compte-t-on dans les résultats à la fois l'oxygène libéré par H^2O^2 *et* celui libéré aux dépens du réactif?

On peut se demander s'il est tout à fait exact de dire avec le Codex « le nombre de degrés étant le nombre de litres de chlore que peut dégager 1 K° de chlorure de chaux sous l'action de HCl », puisque HCl ne se borne pas à libérer le chlore de l'hypochlorite mais fournit encore lui-même la moitié du Cl dégagé.

Enfin, pourquoi vouloir faire intervenir HCl ou $SO^4H^2 + 2NaCl$, alors que ces corps ne sont nullement indispensables à l'action oxydante de l'hypochlorite.

Il serait donc souhaitable d'éviter de telles définitions qui, tendant à créer la confusion, sont regrettables.

Quant aux définitions qui identifient la teneur en chlore avec le degré chlorométrique, *elles sont à rejeter*, puisqu'elles ne seront vérifiées que dans les cas prévus par le Codex et fausses dans les autres.

Le terme de « chlore actif » est évidemment à supprimer du vocabulaire, puisque nous voyons qu'il est impossible d'en donner une définition.

La définition du degré chlorométrique donnée par Denigès gagnerait à être rédigée de façon plus précise, mais c'est la seule qui soit exacte.

©BIU Santé

Il ne faut pas perdre de vue que le *degré chlorométrique* constitue simplement une manière d'exprimer les résultats.

Le degré chlorométrique ne constitue pas une réalité quant aux chiffres de chlore qu'il donne. IL TRADUIT EN CHLORE le pouvoir oxydant d'un chlorure décolorant. On pourrait traduire aussi en chlore le pouvoir oxydant de n'importe quelle substance, l'eau oxygénée par exemple, qui ne contient pas de chlore, en utilisant la réaction suivante de l'eau oxygénée sur une solution sulfurique de KI :

$$H^2O^2 + 2IH = 2H^2O + 2I.$$

dosant l'iode par l'hyposulfite N/10 et calculant comme il est d'usage en chlorométrie.

Le chlore est simplement pris comme corps oxydant ÉTALON.

Pour toutes les raisons exposées, et tenant compte du fait qu'on n'applique guère la chlorométrie qu'au dosage des hypochlorites, je proposerai les définitions suivantes :

Degré français :

Le degré chlorométrique exprime EN *chlore le pouvoir oxydant de* 1 *K° d'hypochlorite* (ce chlore étant compté en litres de gaz sec, mesuré à 0° sous la pression de 760 mm. de mercure).

Degré anglais :

Le degré chlorométrique exprime EN *chlore le pouvoir oxydant de* 100 *gr. d'hypochlorite* (ce chlore étant exprimé en grammes).

HENRI LESTRA,
Pharmacien supérieur,
Professeur suppléant à l'École de Médecine et de Pharmacie de Grenoble.

Sur quelques dérivés de la méthyl-nonyl-cétone.

L'essence de rue (*Ruta graveolens* L. et autres espèces) est en grande partie constituée par de la méthyl-nonyl-cétone : $CH^3 — CO — C^9H^{19}$, composé auquel doivent être rapportées les propriétés physiologiques de la plante. Les manifestations brutales provoquées par la rue sur la fibre utérine pouvant sans doute être adoucies par l'adjonction à la molécule de la cétone de groupements chimiques sédatifs, nous avons pensé préparer un certain nombre de dérivés méthyl-nonyliques, pour enrichir le domaine thérapeutique de substances susceptibles de rendre quelques services.

Les combinaisons ont été réalisées sur le groupement cétonique. L'objet de ce travail est seulement l'étude chimique des produits obte-

©BIU Santé

nus, que nous pensons expérimenter physiologiquement plus tard.

Parmi les diverses espèces de rues, celle dont l'essence est la plus riche en méthyl-nonyl-cétone est la rue d'Algérie, *Ruta montana* L. Aussi est-ce à l'essence de cette dernière que nous nous sommes adressé pour obtenir l'acétone-méthyl-nonylique nécessaire à cette étude.

A cet effet, l'essence a été traitée par une solution commerciale de bisulfite de sodium. La combinaison bisulfitique purifiée par cristallisation dans l'alcool a été décomposée par de l'acide sulfurique dilué et le produit obtenu, lavé, séché sur le sulfate de sodium anhydre, a été soumis à la distillation fractionnée. On a obtenu ainsi la méthyl-nonyl-cétone pure distillant à 228°.

C'est un liquide légèrement jaunâtre, non fluorescent, d'odeur *sui generis* et présentant les constantes physiques suivantes : $D_{15} = 0{,}830$, P.F. $= +8°$, P.Eb. $= +228°$.

Sa fonction cétone a été caractérisée par la formation de l'oxime, déjà préparée par CARETTE (1), aiguilles blanches, insipides, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, l'éther et l'acétone, fondant à 44°.

Partant de cette cétone pure, nous en avons alors préparé les dérivés suivants qui, à notre connaissance, n'avaient pas encore été décrits :

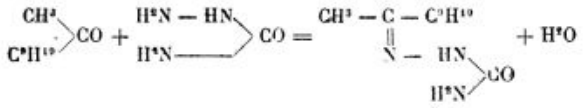
1° Semi-carbazone,

2° Méthyl-nonyl-méthane-diéthyl-sulfone,

3° Méthyl-nonyl-méthane-dipropyl-*n*-sulfone,

4° Méthyl-nonyl-méthane-dibutyl-*n*-sulfone.

1° SEMI-CARBAZONE DE LA MÉTHYL-NONYL-CÉTONE. — Elle se forme d'après la réaction :



On opère en présence d'alcool et d'acétate de soude :

1	Méthyl nonyl-cétone	8 gr. 50
	Alcool à 95°	40 cm³
2	Chlorhydrate de semi-carbazide	5 gr. 5
	Eau (le minimum)	10 cm³
3	Acétate de sodium	4 gr.
	Alcool à 95°	20 gr.

Au mélange des deux premières solutions, on ajoute la solution d'acétate de sodium, on chauffe légèrement et ajoute un peu d'alcool pour éclaircir. Après une nuit d'exposition au froid, on trouve une abondante cristallisation, on filtre, essore, lave à l'eau, et sèche les cristaux obtenus.

1. H. CARETTE. Sur quelques dérivés de la méthyl-nonyl-cétone. *C. R. Ac. Sc.*, 1900, **131**, p. 1225

©BIU Santé

La semi-carbazone ainsi obtenue se présente en lamelles cristallines blanches, micacées. Elle est insipide et fond à 122°-123°.

Elle est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool froid (16 gr. 50 par litre) ou dans l'acétone froide (4 gr. par litre).

A chaud, elle est très soluble dans l'alcool et l'acétone, d'où elle reprécipite à froid. L'eau, même à l'ébullition pendant cinq minutes, ne l'altère pas. La soude à chaud est également sans action. L'acide chlorhydrique dilué la détruit à chaud en libérant la méthyl-nonyl-cétone qui vient surnager le liquide. Action identique de l'acide sulfurique.

Le dosage de l'azote par la méthode de DUMAS nous a donné les résultats suivants :

Calculé pour $C^{13}H^{29}N^3O$	N = 18,50 °/₀
Trouvé.	19,01

Méthyl-nonyl-sulfonals. — Pour préparer les trois sulfonals décrits plus loin nous avons employé la méthode classique.

Nous sommes parti, d'une part de la méthyl-nonyl-cétone pure, et d'autre part de l'alcool correspondant au sulfonal à obtenir. Ce dernier a été transformé en bromure ou en iodure, qui, réagissant ultérieurement sur le sulfhydrate de potassium en solution alcoolique, nous a donné le mercaptan de même condensation en carbone. Ce mercaptan condensé avec la cétone, en présence de gaz chlorhydrique sec, nous a fourni, avec élimination d'eau, le mercaptol correspondant qui, oxydé par le permanganate de potassium en solution aqueuse à 5 °/₀, fournit le sulfonal cherché.

2° MÉTHYL-NONYL-MÉTHANE-DIÉTHYL-SULFONE. — Nous avons préparé tout d'abord du bromure d'éthyle en faisant agir à chaud le bromure de potassium sur le sulfate acide d'éthyle. Le bromure obtenu avec un rendement de 66 °/₀ bout à 38°.

Ce bromure a été ensuite mélangé, en refroidissant, avec une solution alcoolique de sulfhydrate de potassium. Après un contact de vingt heures, le mélange chauffé au réfrigérant ascendant pendant une heure a été distillé. Le mercaptan obtenu distille, après purification, à 34°.

Pour sa condensation avec la méthyl-nonyl-cétone, nous sommes parti des proportions suivantes :

Mercaptan éthylique	70 gr.
Méthyl-nonyl-cétone	100 gr.
	(excès de mercaptan).

La condensation s'opère comme dans la préparation du sulfonal ordinaire, par l'intermédiaire d'un courant de gaz chlorhydrique sec. Le mélange se sépare en deux couches. La couche supérieure est lavée jusqu'à ce que les eaux de lavage ne soient plus acides. On traite par la soude pour enlever le mercaptan n'ayant pas réagi et, après lavage à l'eau, on obtient le mercaptol.

©BIU Santé

Ce mercaptol n'est pas stable, on doit l'oxyder immédiatement. Aussi n'avons-nous pu en prendre les constantes physiques.

L'oxydation est effectuée au moyen d'une solution de permanganate de potassium à 5 %, en présence d'acide sulfurique.

Quand la liqueur reste colorée, on chauffe à l'ébullition et filtre pour séparer l'oxyde de manganèse formé. Contrairement à ce qui se passe dans la préparation du sulfonal ordinaire, le produit cherché est retenu par l'oxyde de manganèse. Celui-ci est séché, puis épuisé par l'éther qui, par évaporation, abandonne un corps d'aspect cireux fondant à 55°-56°.

On le purifie par refroidissement de sa solution dans l'alcool chaud ; on obtient ainsi des cristaux brillants, fondants (fusion franche, bloc MAQUENNE) à 64°-65°.

Obtenue par refroidissement de sa solution dans l'alcool chaud, la méthyl-nonyl-méthane-diéthyl-sulfone cristallise en lamelles brillantes, micacées. Elle fond à 64°-65°. Insipide, inodore, insoluble dans l'eau et la soude, elle se dissout très facilement dans l'éther, le benzène, l'acétone, le chloroforme et le sulfure de carbone. Elle est très soluble dans l'alcool chaud, et relativement peu dans l'alcool froid — (28 gr. par litre à + 15°).

Analyse. — Par cryoscopie dans le benzène, nous avons trouvé comme masse moléculaire 328, alors que le calcul pour $C^{14}H^{32}S^2O^4$ nous donnait 340.

Le dosage du soufre a été fait par la méthode de PEARSON (1).

On traite 0 gr. 100 de produit par 100 cm³. d'acide azotique pur. Le produit ne semble pas attaqué ; on chauffe au bain de sable : le corps fond, mais ne se dissout pas. On ajoute alors peu à peu 10 gr. de chlorate de potassium, on chauffe de telle sorte que l'ébullition ne se produise qu'après trente minutes, et on ajoute la dernière portion de chlorate au début de l'ébullition. Les gouttelettes huileuses du produit disparaissent peu à peu.

On laisse la liqueur bouillir pendant trois quarts d'heure, puis on évapore à sec.

Sur le résidu traité par de l'eau distillée aiguisée d'acide chlorhydrique, on effectue le dosage de l'acide sulfurique. Pour doser le C et l'H nous avons fait une combustion dans un courant d'oxygène :

EN GRAMMES %	CALCULÉ pour $C^{14}H^{32}S^2O^4$	TROUVÉ
S	18.82	18,68
C	52,94	52,83
H	9,41	9,38

3° MÉTHYL-NONYL-MÉTHANE-DIPROPYL-*n*-SULFONE. — L'alcool propylique normal d'où nous sommes parti passait à la distillation entre 96° et 98°.

1. TABOURY. *Thèse Doct. Sc.*, Paris 1907-1908, p. 117. — PEARSON. *Zeitschr. für analyt. Chemie*, 9, p. 271.

©BIU Santé

Nous en avons préparé le bromure par l'action du gaz bromhydrique sec; le produit rectifié passait à 70°-72°. Ce bromure, traité comme précédemment par le sulfhydrate de potassium, a fourni après purification et rectification le mercaptan propylique *n* passant à la distillation de 66° à 69°. Ce dernier a été condensé avec la méthyl-nonyl-cétone en prenant les proportions suivantes :

Méthyl-nonyl-cétone	40 gr.
Mercaptan propylique *n*	40 gr.

et en faisant passer dans ce mélange un courant de gaz chlorhydrique sec.

De même que le précédent, ce mercaptol est instable, aussi l'avons-nous oxydé immédiatement, et n'avons-nous pu déterminer ses constantes physiques.

Le sulfonal formé est encore ici retenu dans l'oxyde de manganèse; on le dissout dans l'éther. Par évaporation, ce solvant abandonne le produit impur, qui, traité par l'alcool bouillant, s'y dissout puis se dépose par refroidissement à l'état pur.

C'est un corps blanc, cristallisé en aiguilles, insipide, inodore; son point de fusion est de + 62°. Insoluble dans l'eau. Très soluble dans l'éther, le benzène, le sulfure de carbone, le chloroforme, l'acétone. Peu soluble dans l'alcool froid. Très soluble dans l'alcool chaud.

Analyse :

	CALCULÉ pour $C^{11}H^{24}S^2O^4$	TROUVÉ
	—	—
Cryoscopie °/₀	368	365
C	55,43	55,77
H	9,78	9,2
S	17,39	16,87

Dans les nombreux dosages que nous avons faits, nous n'avons jamais obtenu plus de 16,87 °/₀ de S. Le produit est très difficile à oxyder. Plus l'ébullition de NO^3H est longue, plus on approche du chiffre théorique. Nous regrettons de ne pas avoir eu le temps de faire un CARIUS; nous pensons néanmoins avoir affaire au corps $C^{11}H^{24}S^2O^4$.

4° MÉTHYL-NONYL-MÉTHANE-DI-BUTYL-*n*-SULFONE. — Nous sommes parti d'un alcool butylique normal, que nous avons rectifié en ne recueillant que la portion passant entre 115° et 117°.

Le bromure de butyle normal, passant à 101°, a été obtenu comme le bromure de propyle normal.

La préparation du mercaptan butylique *n* est en tous points analogue à celle du mercaptan propylique *n*. Rectifié au VIGREUX, il passe entre 96°-99°.

Condensé avec la méthyl-nonyl-cétone dans les proportions suivantes:

Mercaptan butylique *n*	55 gr.
Acétone méthyl-nonylique	40 gr.

©BIU Santé

il donne un mercaptol qui n'est pas plus stable que les précédents et doit être oxydé immédiatement par la solution aqueuse de permanganate à 5 % en présence d'un peu d'acide sulfurique. L'oxyde de manganèse qui retient le sulfonal ayant pris naissance est essoré et séché, puis traité par l'éther. Le liquide huileux obtenu par évaporation de ce solvant n'a cristallisé qu'après onze mois et demi.

Les cristaux essorés, lavés et redissous dans l'alcool constituent le corps cherché.

Les rendements sont très faibles.

Obtenue par refroidissement de sa solution dans l'alcool chaud, la méthyl-nonyl-méthane-di-butyl-*n*-sulfone se présente en aiguilles blanches, insipides, inodores.

Point de fusion : + 27°.

Elle est insoluble dans l'eau. Très soluble dans l'éther, le benzène, le sulfure de carbone, le chloroforme, l'acétone, soluble dans l'alcool, surtout à chaud.

Analyse :

	CALCULÉ pour $C^{19}H^{40}S^2O^4$	TROUVÉ
	—	—
Cryoscopie	396	401,6
C %	57,37	56,8
H	10,10	11
S	16,16	14,85

Même remarque que pour le sulfonal précédent.

En résumé. — La méthyl-nonyl-cétone, traitée dans les conditions voulues par des mercaptans, donne des mercaptols qui oxydés fournissent des sulfonals.

Les sulfonals, insolubles dans l'eau, sont solubles dans la plupart des solvants organiques. Ce sont des corps bien cristallisés, insipides, inodores. Leur point de fusion décroît avec la grandeur de la molécule.

Au point de vue chimique, ces corps présentent les propriétés des sulfonals.

Nous espérons prochainement en faire l'étude pharmacologique.

PAUL LE GAC,

Docteur en Médecine,
Pharmacien de 1re classe.

(*Laboratoire de M. le professeur Perrier.*
Faculté des Sciences de Rennes.)

©BIU Santé

Propriétés pharmacologiques des isomères de la cocaïne.

(*Suite et fin* [1].)

f) Comparaison des anesthésies produites par le chlorhydrate de pseudococaïne droite et le chlorhydate de cocaïne gauche en injection intrarachidienne sur le chien.

Nous exposerons plus longuement ailleurs quelles idées nous ont amenés à compléter les essais d'anesthésie que nous venons d'exposer. Notons simplement ici qu'il nous est apparu que ces essais, pourtant fort nets, n'étaient pas suffisants pour nous donner une idée exacte de ce qui se passe en clinique dans l'anesthésie par injection périnerveuse. En effet, au laboratoire, sur les nerfs isolés, sans cesse imprégnés de solution anesthésique, nous mesurons le pouvoir anesthésique absolu de la substance étudiée. En clinique, par contre, où les injections ne peuvent être sans cesse renouvelées, où la circulation du sang et des humeurs déplace le toxique, où les cellules de l'organisme produisent ces phénomènes mal connus, quoique très importants, de destruction du toxique, d'autres facteurs que le pouvoir anesthésique absolu entrent en jeu. De ce fait, l'anesthésie pratique clinique peut être fort différente de celle qu'on pouvait se croire en droit d'attendre, en tenant compte des résultats trouvés au laboratoire.

Nous avons donc voulu étudier ces anesthésies par une méthode expérimentale directement imitée des méthodes cliniques. Parmi les méthodes que nous pouvions appliquer à l'animal vivant, nous avons choisi celle qui s'adresse, par injection intrarachidienne, aux voies lombaires sensitives du chien.

La technique suivie a été décrite plus minutieusement dans un article antérieur (2). Disons seulement que nous avons choisi, comme test d'anesthésie, la suppression de toute réponse musculaire motrice et de toute influence sur la respiration ou sur la pression artérielle, enregistrées graphiquement, les excitations étant produites sur le bout central du sciatique dénudé par l'appareil d'induction ordinaire (voir fig. 1 et 2). Nous avons ainsi pu suivre l'expérience anesthésique entièrement, de son début (suppression des phénomènes réflexes) jusqu'à sa fin (retour de ces phénomènes) et nous avons comparé entre elles ces expériences en tenant compte particulièrement de la durée de l'anesthésie complète.

Nous présentons dans le tableau suivant les résultats obtenus avec

1. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, février et avril 1930, **37**, p. 65 et 219.
2. J. Regnier et F. Mercier. *C. R. Acad. Soc.*, 1929, **189**, p. 1321.

©BIU Santé

les deux corps étudiés. Les solutions anesthésiques employées étaient faites à la concentration de 1 °/₀ dans l'eau salée physiologique (chlorure de sodium à 8 °/₀₀).

Anesthésie des voies lombaires sensitives du sciatique par injection intrarachidienne.

NUMÉRO de l'expérience	QUANTITÉ totale injectée.	POIDS du chien	DOSE par kilogramme	DURÉE de l'anesthésie complète
		Chlorhydrate de cocaïne gauche.		
I.	0 gr. 02	8 Kos »	0 gr. 0025	60 minutes.
II.	0 gr. 02	13 Kos »	0 gr. 0015	45 —
III.	0 gr. 025	9 Kos 5	0 gr. 0027	70 —
IV.	0 gr. 01	6 Kos »	0 gr. 0015	50 —
		Chlorhydrate de pseudococaïne droite.		
V.	0 gr. 02	7 Kos »	0 gr. 0028	75 minutes.
VI.	0 gr. 82	7 Kos »	0 gr. 0028	70 —
VII.	0 gr. 02	8 Kos »	0 gr. 0025	65 —
VIII.	0 gr. 01	6 Kos 5	0 gr. 0015	50 —

Nous voyons donc que les résultats obtenus sont, pour les deux corps, extrêmement voisins. Ils sont d'autre part très réguliers, les durées d'anesthésie se succédant dans le même ordre que les doses administrées par kilogramme d'animal.

DOSE DE COCAÏNE et de pseudococaïne par kilogramme d'animal	DURÉE de l'anesthésie complète
0 gr. 0015	45 à 50 minutes.
0 gr. 0025	60 à 65 —
0 gr. 0027 à 0 gr. 0028	70 à 75 —

En anesthésie rachidienne chez le chien, le chlorhydrate de pseudococaïne droite s'est donc montré de même force anesthésique que le chlorhydrate de cocaïne gauche ordinaire. Comme différence il est seulement possible de noter que l'anesthésie complète se produit plus rapidement avec la pseudococaïne droite (deux à trois minutes après l'injection rachidienne de 0 gr. 01) qu'avec la cocaïne gauche (cinq à six minutes après l'injection).

Ce résultat n'est donc pas semblable à celui qu'a obtenu L. Salazar (1). Cet auteur, en effet, a trouvé que la psicaïne produisait une anesthésie intrarachidienne, trois ou quatre fois plus faible que celle que produit la cocaïne. Les résultats différents, trouvés par l'auteur italien, peuvent

1. Salazar (L.). *Arch. int. de Pharm. et Thér.*, 1928, **34**, p. 1928.

©BIU Santé

s'expliquer soit par une différence dans les techniques utilisées, soit, comme nous l'avons vu plus haut, par une différence dans les pH des solutions employées.

g) *Comparaison des pouvoirs toxiques du chlorhydrate de pseudo-cocaïne droite et du chlorhydrate de cocaïne gauche. Toxicité rapide et toxicité lente.*

Nos expériences ont été faites sur le chien, cet animal étant d'une

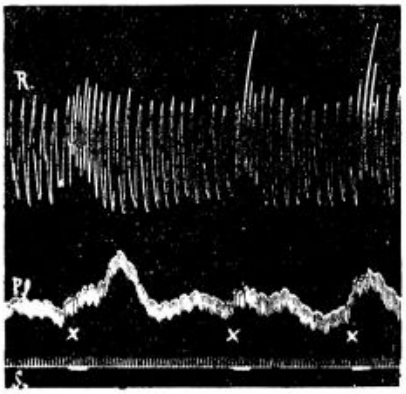


FIG. 1.

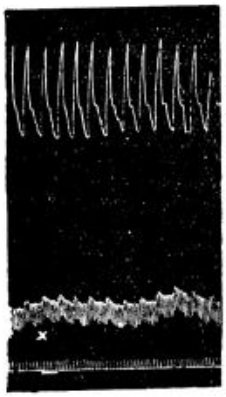


FIG. 2.

Chien 6 K^os 5 chloralosé (0 gr. 12 par kilogramme). Enregistrement de la pression artérielle par le manomètre de LUDWIG. Mouvements respiratoires enregistrés par l'explorateur de MAREY. En X excitation (5 secondes) du bout central du sciatique par un courant faradique (chariot de DU BOIS REYMOND, écartement des bobines à la division 5).

FIG. 1. — Excitations avant l'injection intrarachidienne.

FIG. 2. — Même excitation 20 minutes après l'injection intrarachidienne de 1 cm³ d'une solution de chlorhydrate de pseudococaïne droite à 1 °/₀ (soit 0 gr. 0015 par kilogramme).

constitution plus voisine de la constitution humaine que les animaux utilisés par les autres auteurs et en particulier par GOTTLIEB[1]. Pour pouvoir suivre plus facilement la marche de l'intoxication, et notamment son influence sur la pression artérielle, nous avons utilisé des chiens chloralosés (0 gr. 12 par kilogramme).

L'administration du toxique était faite, *par voie intraveineuse*, à un rythme d'injection voisin, autant que possible, de 0 cm³ 5 par seconde.

Dans une première série d'expériences nous avons cherché, pour les deux corps étudiés, les doses minima par kilogramme, qui produisaient la mort en une seule injection (*toxicité rapide*).

1. R. GOTTLIEB. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1923, **97**, p. 113.

©BIU Santé

Dans une seconde série d'expériences, nous avons cherché ces doses léthales en administrant *0 gr. 005* par kilogramme *toutes les minutes*.

Enfin nous avons cherché ces doses léthales en utilisant des injections plus espacées, répétées seulement à intervalles réguliers *de cinq en cinq minutes* (*toxicité lente*).

Dans ces derniers essais, nous donnons à l'organisme le temps de se défendre. Ainsi, en comparant les résultats trouvés d'une part par les épreuves de toxicité lente et d'autre part par celles de toxicité rapide, nous aurons la possibilité d'estimer, jusqu'à un certain point, l'intensité de la destruction que peut exercer l'organisme animal sur le toxique injecté.

Les symptômes généraux et toxiques que nous avons pu noter au cours de ces expériences sont différents suivant l'isomère injecté et le mode d'injection employé.

C'est ainsi qu'avec le chlorhydrate de cocaïne gauche nous n'avons jamais observé de convulsions quelles qu'aient été la dose et la technique utilisées. La cocaïne gauche, qui, à dose toxique, provoque de si violentes convulsions cloniques chez le chien non endormi, produit donc la mort sans phénomènes convulsifs chez le chien anesthésié par le chloralose.

Le chlorhydrate de pseudocaïne droite, au contraire, provoque toujours des convulsions cloniques violentes chez le chien chloralosé lorsqu'on atteint la dose de 0 gr. 008 par kilogramme en une fois, et avec cette substance, quel que soit le mode d'injection employé, la mort survient toujours après une phase convulsive plus ou moins longue.

Il semble donc que les deux isomères : cocaïne gauche et pseudococaïne droite ne possèdent pas le même « point d'attaque » sur le système nerveux central.

Sur la pression artérielle, les deux corps étudiés produisent des modifications quelque peu différentes : l'injection d'une dose de 0 gr. 005 par kilogramme provoque d'abord une hypotension plus ou moins marquée, mais toujours de courte durée, les contractions cardiaques s'accélèrent et bientôt la pression atteint ou même dépasse le niveau normal. Si on répète l'injection de 0 gr. 005 par kilogramme, toutes les minutes, on provoque, avec la cocaïne gauche, une chute de plus en plus marquée et durable de la pression artérielle, et la mort survient, après une période de troubles cardiaques, par arrêt respiratoire. Dans les mêmes conditions expérimentales, les convulsions violentes produites par la pseudocaïne droite maintiennent la pression artérielle à un niveau élevé jusqu'à la période terminale, l'arrêt de la respiration précède alors de une à deux minutes l'arrêt cardiaque (voir fig. 3 et 4).

Nous présentons dans les tableaux suivants les résultats de nos essais de toxicité. Toutes les doses (fragmentaires ou totales) sont exprimées, non par animal, mais par kilogramme d'animal.

©BIU Santé

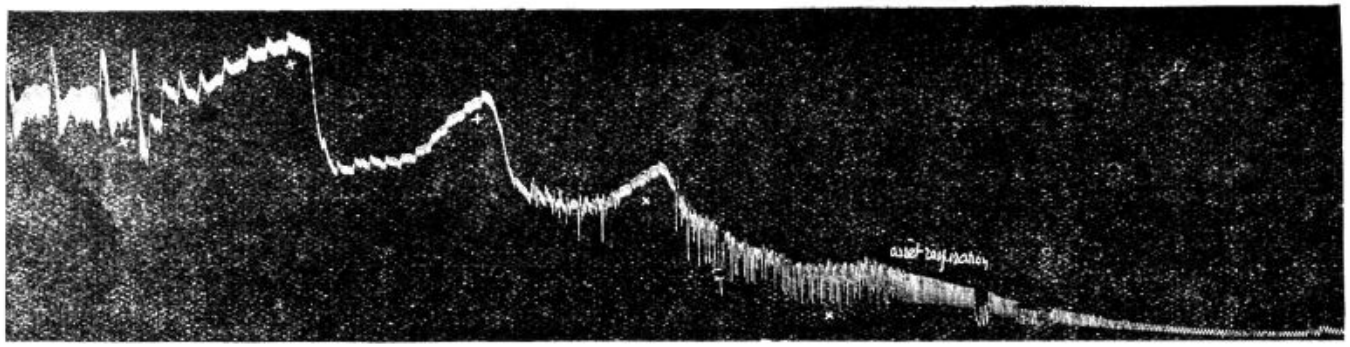


Fig. 3. — *Action du chlorhydrate de cocaïne sur la pression artérielle (doses toxiques).* Chien 10 K^os, chloralosé. Injection intraveineuse *toutes les minutes* (en ×) d'une dose de 0 gr. 005 par kilogramme. La mort survient après la 5^e injection, soit après une dose totale de 0 gr. 025 par kilogramme.

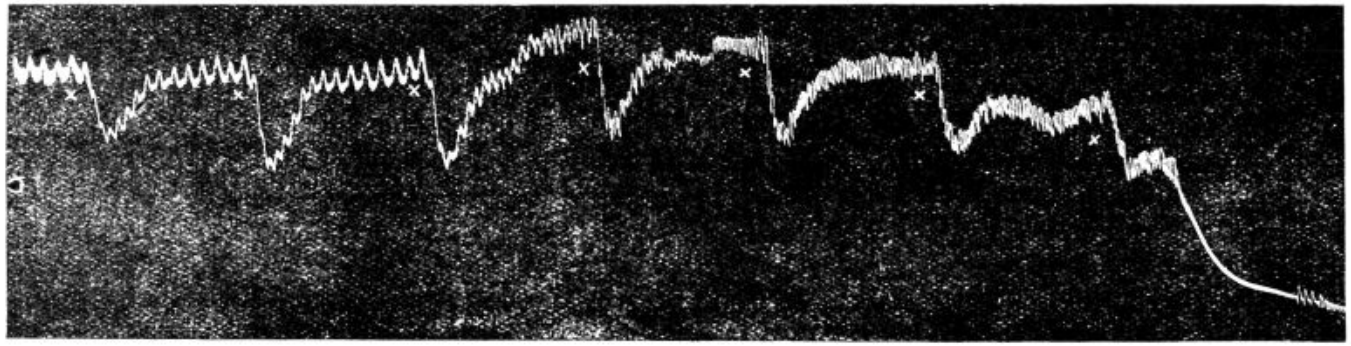


Fig. 4. — *Action du chlorhydrate de pseudococaïne droite sur la pression artérielle (doses toxiques).* Chien 10 K^os, chloralosé. Injection intraveineuse *toutes les minutes* (en ×) d'une dose de 0 gr. 005 par kilogramme. Convulsions après la 3^e injection. Mort de l'animal après la 7^e injection, soit après une dose totale de 0 gr. 035 par kilogramme.

©BIU Santé

	NUMÉRO de l'expérience	POIDS du chien	DOSE par kilogramme		
			Chlorhydrate de pseudocaïne droite.		
A. — Recherche de la dose léthale en une injection.	VII.	10 K°s	0 gr. 025	Survie.	
	VIII.	11 K°s	0 gr. 025	Mort.	
	IX.	10 K°s	0 gr. 030	Survie.	
			Chlorhydrate de cocaïne gauche.		
	XIII.	10 K°s	0 gr. 025	Mort.	
	XIV.	12 K°s	0 gr. 020	Survie.	
			Chlorhydrate de pseudocaïne droite.		
B. — Recherche de la dose léthale par injections répétées *toutes les minutes* de 0 gr. 005 par kilogramme.	I.	17 K°s	0 gr. 025	Mort.	
	II.	16 K°s	0 gr. 030	Mort.	
	III.	11 K°s	0 gr. 023	Mort.	
	IV.	10 K°s	0 gr. 040	Mort.	
	V.	10 K°s 5	0 gr. 035	Mort.	
	VI.	10 K°s	0 gr. 035	Mort.	
			Chlorhydrate de cocaïne gauche.		
	X.	10 K°s	0 gr. 025	Mort.	
	XI.	10 K°s	0 gr. 020	Mort.	
	XII.	10 K°s	0 gr. 025	Mort.	

	NUMÉRO de l'expérience	POIDS du chien	DOSE fragmentaire par kilogramme toutes les 5 minutes	DOSE TOTALE par kilogramme	
			Chlorhydrate de pseudococaïne droite.		
C. — Recherche de la dose léthale par injections répétées *toutes les cinq minutes* de doses variables.	XV.	11 K°s	0 gr. 008	0 gr. 088	Mort.
	XVI.	15 K°s	0 gr. 0075	0 gr. 037	Mort.
	XVII.	9 K°s 5	0 gr. 0075	0 gr. 127	Mort.
	XVIII.	11 K°s	0 gr. 0075	0 gr. 120	Mort.
	XIX.	11 K°s	0 gr. 007	0 gr. 126	Mort.
	XX.	9 K°s 5	0 gr. 007	Survie apr. 25 inj. soit apr. 0 gr. 173 par kil. (1).	
	XXI.	10 K°s	0 gr. 006	Survie apr. 25 inj. soit apr. 0 gr. 150 par kil. (1).	
	XXII.	11 K°s	0 gr. 005	Survie apr. 25 inj. soit apr. 0 gr. 125 par kil. (1).	
			Chlorhydrate de cocaïne gauche.		
	XXV.	7 K°s	0 gr. 005		
	XXVI.	11 K°s	0 gr. 005	0 gr. 060	Mort.
	XXVII.	11 K°s	0 gr. 003	0 gr. 020	Mort.
	XXVIII.	10 K°s	0 gr. 003	0 gr. 075	Mort.
	XXIX.	8 K°s	0 gr. 003	0 gr. 032	Mort.
	XXX.	8 K°s	0 gr. 0025	0 gr. 055	Mort.
	XXXI.	10 K°s	0 gr. 0025	Survie après 25 inj., soit après 0 gr. 062 par kilogramme (1).	

1. Après avoir constaté que la 25e injection n'amenait pas la mort, soit après une durée d'expérience de deux heures, nous avons arrêté l'essai.

©BIU Santé

De ces tableaux nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° La dose léthale, en injection unique, est pour l'un comme pour l'autre des corps étudiés voisine de 0 gr. 025 par kilogramme (1);

2° La dose léthale, totale, par injections répétées toutes les minutes d'une dose fragmentaire de 0 gr. 005 par kilogramme est en moyenne de 0 gr. 031 par kilogramme pour la pseudococaïne droite et de 0 gr. 025 par kilogramme pour la cocaïne gauche;

3° Quand on sépare les injections par des intervalles de cinq minutes, les faits suivants se produisent :

a) *Pour la pseudococaïne droite* la dose fragmentaire de 0 gr. 005 par kilogramme que nous utilisions dans la deuxième série d'essais est incapable d'amener la mort de l'animal, même après 25 injections consécutives, soit après une durée d'expérience de deux heures. La dose fragmentaire de 0 gr. 006 par kilogramme en est de même incapable dans le même temps. Avec la dose fragmentaire de 0 gr. 007 par kilogramme, une expérience (n° XX) indique encore la survie de l'animal après 25 injections consécutives, soit après le chiffre énorme de 0 gr. 173 par kilogramme; une autre expérience, par contre (n° XIX), montre que l'animal succombe après la dix-huitième injection, soit après avoir reçu 0 gr. 126 par kilogramme.

Pour les doses fragmentaires supérieures à 0 gr. 007 par kilogramme la mort arrive, évidemment, d'autant plus vite et pour une dose totale d'autant plus faible que la dose fragmentaire est plus élevée. Ainsi avec 0 gr. 0075 par kilogramme la mort survient après une dose totale moyenne de 0 gr. 094 par kilogramme et un nombre d'injections de 12. Avec 0 gr. 008 par kilogramme on tue l'animal en onze injections, après une dose totale de 0 gr. 088 par kilogramme.

b) *Pour la cocaïne gauche* : la survie de l'animal après 25 injections (expérience prolongée pendant deux heures) ne se produit qu'avec une dose fragmentaire de 0 gr. 0025 par kilogramme. L'animal résiste, dans ces conditions, à l'intoxication produite par une dose totale de 0 gr. 062 par kilogramme (expérience n° XXXI). Cette même dose fragmentaire est pourtant capable de tuer l'animal en 22 injections, soit après une dose totale de 0 gr. 055 par kilogramme (expérience n° XXX).

Pour les doses fragmentaires supérieures nous retrouvons les phénomènes signalés tout à l'heure : pour une dose de 0 gr. 003 par kilogramme la mort survient, en moyenne, après seize injections, soit après une dose totale de 0 gr. 048 par kilogramme. Pour une dose de 0 gr. 005 par kilogramme, la mort survient, en moyenne, après douze injections, soit après une dose totale de 0 gr. 060 par kilogramme.

1. Ce chiffre est un peu différent de celui (0 gr. 012 à 0 gr. 013) trouvé par l'un de nous sur chiens non chloralosés : A. RICHAUD et F. MERCIER. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, 89, p. 74.

©BIU Santé

En résumé, nous pouvons dire que :

En injection unique (*toxicité rapide*), la dose léthale est la même pour les deux corps : *0 gr. 025 par kilogramme.*

En injections répétées de minute en minute, la dose léthale est déjà plus grande pour la pseudococaïne droite (*0 gr. 031* par kilogramme) que pour la cocaïne gauche (*0 gr. 025* par kilogramme).

En injections répétées de cinq en cinq minutes (*toxicité lente*), les doses nécessaires pour tuer en moins de deux heures (temps choisi comme durée limite de survie) sont devenues plus grandes pour les deux corps; mais cette dose léthale s'est accrue d'une façon bien plus nette pour la pseudococaïne droite (*0 gr. 126* par kilogramme) que pour la cocaïne gauche (*0 gr. 055* par kilogramme).

Donc, pour l'un et pour l'autre corps, conformément aux essais de Hatcher et Eggleston [1], la toxicité diminue à mesure que croît le temps que nous laissons à l'organisme pour se défendre. Mais de plus, comme l'a aussi signalé Gottlieb [2], l'organisme résiste bien mieux à l'action de la pseudococaïne droite qu'à celle de la cocaïne gauche. La dose mortelle, en passant du rythme rapide au rythme lent, est devenue, pour le chlorhydrate de cocaïne gauche (0,055/0,025) 2 fois plus grande; pour le chlorhydrate de pseudococaïne droite, elle est devenue (0,126/0,025) 5 fois plus grande. Nous pouvons donc dire que, si on laisse le temps à l'organisme de se défendre, il détruira sensiblement *2,5* fois plus vite la pseudococaïne droite que la cocaïne gauche [3].

Cette désintoxication, plus facile pour la pseudococaïne droite, est déjà sensible dans les essais où les injections sont faites de minute en minute. Elle apparaît encore dans le fait suivant, mis en évidence dans les essais où les injections sont faites de cinq en cinq minutes, avec des doses fragmentaires de pseudococaïne droite de 0 gr. 008 par kilogramme, les phénomènes convulsifs apparaissent dès la première injection, et se répètent ensuite à chaque injection; avec des doses de 0 gr. 0,07 par kilogramme, les convulsions n'apparaissent qu'à la seconde injection (soit avec 0 gr. 014 par kilogramme), puis se répètent régulièrement toutes les deux injections; enfin, avec des doses faibles de 0 gr. 0,005 par kilogramme, les convulsions n'apparaissent plus qu'à la cinquième injection (soit avec 0 gr. 025 par kilogramme) et se répètent ensuite, régulièrement, toutes les trois injections. Il faut donc, pour obtenir la dose convulsivante, mettre en jeu sensiblement trois fois

1. Hatcher et Eggleston. *Journ. of Pharm. and exp. Ther.*, 1916, **8**, p. 385.

2. R. Gottlieb. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1923, **97**, p. 113.

3. Si nous ne considérons que les chiffres qui expriment la toxicité lente, par exemple les doses léthales en moins de deux heures (0 gr. 126 pour le chlorhydrate de pseudococaïne droite et 0 gr. 055 pour le chlorhydrate de cocaïne gauche), nous voyons que, dans les conditions de nos essais, le premier de ces corps est 2,2 fois moins toxique que le second.

©BIU Santé

plus de substance avec 0 gr. 005 par kilogramme qu'avec 0 gr. 008 par kilogramme. Dans ce cas particulier, où les injections sont faites au même rythme de cinq en cinq minutes (de même d'ailleurs que si nous comparions les doses mortelles, dans les mêmes conditions), on voit apparaître particulièrement l'influence de la grandeur de la dose fragmentaire. Il est en effet naturel que *la désintoxication se montre d'autant plus efficace qu'on laisse plus de temps à l'organisme pour se défendre et aussi qu'on utilise pour l'attaquer des doses plus faibles.*

Ces phénomènes de désintoxication par l'organisme lui-même joueront, bien entendu, dans les essais cliniques d'anesthésie, et ceci d'autant plus que les doses mises en jeu seront relativement faibles. Nous devons donc nous attendre, par le fait que le chlorhydrate de pseudococaïne droite est plus sensible à la destruction par l'organisme que le chlorhydrate de cocaïne gauche, à une baisse dans l'activité relative du premier de ces corps et particulièrement à une diminution de son temps d'action. C'est en effet ce que nous avons constaté.

Rappelons-le : sur les nerfs sensitifs isolés (nerf sciatique de la grenouille et nerf lingual du chien), le chlorhydrate de pseudococaïne droite est 2,6 à 3 fois plus actif que le chlorhydrate de cocaïne gauche (*activité anesthésique absolue*) ; sur les voies sensitives médullaires du chien [1] les deux substances se montrent de même force anesthésique (*activité anesthésique pratique clinique*). Il est évident que ces différences s'expliquent, au moins en partie [2], par la sensibilité 2,5 fois plus grande du chlorhydrate de pseudococaïne droite à la destruction produite par l'organisme.

h) *Essais cliniques effectués avec la pseudococaïne droite pour mettre en évidence l'absence de pouvoir stupéfiant signalée par les auteurs étrangers.*

L'un de nous, en collaboration avec le Dr Grouchmann [3], a publié ailleurs, avec détails, une série d'observations cliniques sur l'emploi de la pseudococaïne droite au cours du sevrage de quelques cocaïnomanes. Dans ces cas, on a cherché, d'abord, à remplacer le chlorhydrate de cocaïne gauche (cocaïne ordinaire) par le chlorhydrate de pseudococaïne droite, puis, dans une deuxième phase, on a cherché à dimi-

1. D'après les essais de A. Valenti (*Arch. ital. de Biol.*, 1903, **39**, p. 253), effectués sur le chien, la cocaïne a peu d'influence sur la moelle, l'anesthésie serait due presque exclusivement à l'action sur les origines des nerfs spinaux.

2. On pourrait encore, pour expliquer ces différences, penser à la dissemblance d'action des deux corps sur la circulation, et en particulier sur le calibre des vaisseaux. La cocaïne gauche, en injection, est assez fortement vaso-constrictrice, alors que la pseudococaïne droite semble l'être beaucoup moins (et serait même pour certains auteurs vaso-dilatatrice). De ce fait cette dernière substance peut être entraînée plus vite par le courant sanguin.

3. F. Mercier et N. Grouchmann. *Bull. Soc. Thérap.*, 1930, **35**, p. 34.

©BIU Santé

nuer peu à peu, puis à supprimer l'administration de ce dernier corps. Ces essais ont donné de bons résultats, qui peuvent être résumés comme suit :

1° *La pseudococaïne droite ne provoque pas de troubles psychiques analogues à ceux produits par la cocaïne ordinaire.* Dès qu'on la substitue à la cocaïne gauche, on note, en effet, la disparition des symptômes caractéristiques de l'intoxication cocaïnique chronique : angoisses, anxiété, agitation, hallucinations visuelles, aboulies, etc. De même, la pseudococaïne droite utilisée en dehors de la cure de désintoxication n'a produit ni euphorie, ni excitation. On peut enfin en cesser l'administration sans inconvénients après plusieurs jours de traitement. Elle n'engendre ni accoutumance, ni état de besoin.

Ces résultats confirment par conséquent les observations faites avec la psicaïne par Beringer et Wilmanns (1), Graf (2), Kaftan (3), Joel et Frankel (4) et Offermann (5).

2° *La pseudococaïne droite peut être employée utilement dans la cure de désintoxication des cocaïnomanes.* Dans les cas les moins favorables, elle permet de diminuer progressivement la dose quotidienne de cocaïne, puis de supprimer complètement celle-ci. Le remplacement peut être fait d'emblée dans les cas favorables. Ni la substitution de la pseudococaïne droite à la cocaïne ordinaire, ni généralement la suppression de cette pseudococaïne ne s'accompagnent des phénomènes pénibles du sevrage : diarrhée, inappétence, transpiration, troubles nerveux.

Il semble donc que l'on puisse ajouter aux autres qualités expérimentales de la pseudococaïne droite l'avantage inappréciable qu'elle présente de ne pas être un stupéfiant. Non seulement elle ne provoque ni troubles psychiques objectifs ou subjectifs, ni accoutumance, ni état de besoin, mais encore elle permet de pratiquer une désintoxication facile et rapide des cocaïnomanes.

Conclusions.

Dans ce travail, nous avons tout d'abord montré les efforts chimiques et pharmacologiques qui ont abouti à la préparation industrielle de la pseudococaïne droite, isomère optique et stéréochimique de la cocaïne gauche ordinaire. Nous avons ensuite passé en revue les résultats donnés par les essais cliniques effectués avec le produit commercial : *psicaïne*

1. Beringer et Wilmanns. *Münch. med Woch.*, 1924, **71**, p. 853.
2. Graf. *Münch. med. Woch.*, 1924, **71**, p. 1433.
3. Kaftan. *Zahuärztliche Rundschau*, 1925, n° **12**.
4. Joel et Frankel. *Klin. Woch.*, 1925, n° **12**, p. 1713.
5. Offermann. *Arch. f. Psychiatrie u. Nerventrarkheiten*, 1926, **76**, p. 600.

©BIU Santé

(tartrate acide de pseudococaïne droite). Enfin nous avons exposé les résultats que nous avons trouvés dans l'essai pharmacologique du formiate et surtout du chlorhydrate de pseudococaïne droite.

Nos résultats, pour partie très voisins de ceux trouvés par GOTTLIEB, peuvent se résumer ainsi :

1° Sur les *muqueuses* (cornée), le chlorhydrate de pseudo-cocaïne droite présente une activité légèrement inférieure (0,8) à celle du chlorhydrate de cocaïne gauche (1).

Sur les *nerfs moteurs isolés*, l'action du sel droit est bien supérieure (20 fois plus) à celle de son isomère.

Sur les *nerfs sensitifs isolés*, l'action du sel droit est encore nettement plus forte (2,6 à 3 fois plus).

Sur les *poissons*, l'activité anesthésique de la pseudococaïne droite est aussi nettement plus grande (2,5 fois plus) que celle de son isomère.

2° Par des essais effectués avec une méthode analogue aux méthodes employées en clinique, par injection intrarachidienne chez le chien, nous avons constaté que l'action du chlorhydrate de pseudococaïne droite, sur les voies sensitives médullaires de cet animal, était très voisine de celle que présente la cocaïne gauche.

Il y a donc une différence nette entre les résultats trouvés sur les nerfs sensitifs isolés et les derniers résultats trouvés sur animal entier.

3° Des essais comparés effectués sur le chien, par voie intraveineuse, par injections uniques de doses massives (*toxicité rapide*) ou par injections de doses fragmentaires répétées à intervalles déterminés (*toxicité lente*), ont montré que si on laissait à l'organisme le temps de se défendre il arrivait à détruire, dans le même temps, *2,5* fois plus de l'isomère droit que de l'isomère gauche. Ce fait nous semble expliquer, au moins en partie, les différences que nous signalions tout à l'heure. Il nous semble ainsi normal de concevoir, à côté du *pouvoir anesthésique pur* trouvé sur les nerfs isolés, un *pouvoir anesthésique pratique*, observé sur animal entier, et valable seul pour les conditions de l'emploi clinique.

De plus, en considérant les doses léthales minima, trouvées dans les essais de toxicité lente, on constate que le chlorhydrate de pseudo-cocaïne droite est, dans ces conditions, environ *2,5* fois moins toxique que le chlorhydrate de cocaïne gauche.

4° D'après les données d'un travail clinique, le chlorhydrate de pseudo-cocaïne droite peut être considéré comme exempt de propriétés stupéfiantes. Il peut de plus être utilisé avec profit pour aider à la désintoxication des cocaïnomanes.

Ces résultats montrent tout l'intérêt que présente la pseudococaïne droite et en particulier son chlorhydrate. Moins toxique, aussi anesthésique que son isomère le chlorhydrate de cocaïne ordinaire, paraissant exempt de propriétés stupéfiantes, le chlorhydrate de pseudococaïne

©BIU Santé

droite est vraisemblablement appelé à rendre de très grands services thérapeutiques.

JEAN RÉGNIER,
Pharmacien des Hôpitaux,
Assistant à la Faculté de Pharmacie
de Paris.

FERNAND MERCIER,
Professeur agrégé de Pharmacologie
à la Faculté de Médecine
de Paris.

(*Laboratoire de Pharmacologie et Matière médicale de la Faculté de Médecine de Paris.*)

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

VAN DER WIELEN (P.). **Schörder's Leerboek der Recepteerkunde.** (Traité de Pharmacie pratique de SCHRÖDER.) Un vol. in-8° relié toile, de XI-733 pages, avec 146 figures. Prix : 12 florins 90. 7e *édition*. J. B. WOLTERS, éditeur, Groningue et La Haye, 1929. — Pour la quatrième fois depuis la mort de SCHRÖDER (1864-1911), notre éminent collègue, le professeur VAN DER WIELEN, a assumé avec succès la tâche de réviser ce beau *Traité de pharmacie pratique*, où sont exposées toutes les formes pharmaceutiques, par ordre de complexité : solutions, sirops, onguents, pilules, capsules, comprimés, suppositoires, etc.

Un chapitre important et bien documenté (74 pages) est consacré à la stérilisation et aux préparations injectables. Des tableaux pour la posologie, la classification des poisons, la densimétrie, la synonymie des noms latins et des noms néerlandais, etc..., complètent ce volume.

Parmi les figures qui se trouvaient dans l'édition précédente, certaines ont été remplacées par d'autres, mieux en rapport avec les progrès de l'industrie pharmaceutique.

Nous renouvelons nos compliments à l'auteur pour cet ouvrage éminemment utile, si parfaitement présenté. EM. P.

STROHL (A.). **Leçons de physico-chimie à l'usage des pharmaciens et des biologistes.** 1 vol. in-8°, 282 pages avec 12 figures. Prix : 40 francs, MASSON, éditeurs, Paris, 1930. — Cet excellent ouvrage n'est pas l'œuvre d'un seul; il est composé d'une série de chapitres dont les auteurs spécialisés jouissent d'une réputation connue et indiscutée.

M. BLANCHETIÈRE a traité de l'atome, de la molécule et de leurs affinités chimiques; M. A. STROHL, après l'osmose et la cryoscopie, a exposé la théorie des ions et la conductibilité des électrolytes; ANDRÉ DOGNON a écrit trois chapitres: cinétique chimique loi d'action des masses, équilibre des ions et piles de concentration, les colloïdes; M. SAUNIÉ deux autres : concentration en ions H et méthodes de mesure, catalyse et action fermentaire; M. LESCŒUR s'est

©BIU Santé

réservé les applications du pH, M. Wurmser le potentiel d'oxydo-réduction des cellules et M. Ph. Fabre dans trois chapitres distincts a traité les questions suivantes : état liquide et tension superficielle, viscosité, propriétés optiques des liquides et leurs applications biologiques.

Comme on le voit, malgré son apparence, le livre ne manque pas d'homogénéité et cette série de leçons professées à la Faculté de Médecine de Paris réunit sous une forme accessible les connaissances qu'il est nécessaire à tout esprit scientifique curieux des phénomènes physiologiques et pathologiques de ne plus ignorer.

La chimie physique, née d'hier, prend une place prépondérante dans cet ordre d'idées et personne ne nie plus son intérêt puissant.

En toute sincérité, et plus encore peut-être pour la génération accoutumée à la recherche chimique synthétique et à l'extraction du principe cristallisé, des notions techniques sont de la plus grande utilité. Les médecins ne seront pas les seuls à bénéficier de la lecture approfondie de cette belle série de conférences, les auteurs y joignent les biologistes, vaste clientèle (car qui ne l'est pas peu ou prou), et ils ont raison. Ém. P.

CAPUS (G.). **Les produits coloniaux d'origine végétale** (Collection de Manuels coloniaux publiée sous la direction de G. Hardy). 1 vol. in-8°, 499 pages avec 173 figures dans le texte. Prix : 50 fr. broché ou 65 fr. relié. Larose, éditeur, Paris, 1930. — On n'analyse pas un pareil ouvrage de documentation qui est une véritable petite *encyclopédie des matières premières végétales utiles* (*alimentaires, médicinales ou industrielles*) réparties en une douzaine de chapitres.

L'auteur, ancien directeur du Service général de l'Agriculture en Indochine, Directeur du Musée permanent de l'Agence générale des Colonies, est un scientifique colonial trop apprécié pour qu'il soit nécessaire d'en faire l'éloge.

A notre époque, où apparaît enfin à la majorité des Français, même dans le monde politique, que la France peut cesser un jour de payer à l'extérieur un tribut annuel d'une vingtaine de milliards de francs, en développant dans ses propres colonies la production des espèces végétales utiles, le livre de M. G. Capus doit se trouver dans toutes les bibliothèques particulières et surtout dans celles de tous nos établissements d'enseignement.

Les coloniaux eux-mêmes tireront le plus grand profit de sa consultation et ce ne sera peut-être pas l'un des moindres services que cet important ouvrage aura rendus. Ém. P.

LEPRINCE (M.) et LECOQ (R.). **Guide pratique d'analyses alimentaires et d'expertises chimiques usuelles**. 2e *édition*. Un vol. grand in-8°, de xvi-1064 pages, avec 125 fig. et 1 pl. en couleurs. Prix : 100 francs. Vigot frères, éditeurs, Paris, 1930. — A côté des Traités classiques d'analyse, en plusieurs volumes, il est commode, pour l'expert-chimiste, de posséder un volume d'ensemble qui soit de consultation journalière. C'est ce guide pratique, réunissant *en un seul volume* les méthodes analytiques ayant trait à l'agronomie et à l'alimentation, que les auteurs ont voulu réaliser.

Le légitime succès remporté par la première édition montre qu'ils ont parfaitement réussi et cependant le nouvel ouvrage fournit, sous un même volume, des documents sélectionnés encore plus nombreux.

Le plan de cette seconde édition est le suivant : 1° Analyses agronomiques (grains, fourrages, tourteaux, terres, engrais, eaux); 2° Adjuvants de l'alimentation (caféiques, coca, café et succédanés, cacao, épices, champignons, etc.); 3° Matières grasses, savons, hypochlorites, etc.; 4° Boissons fermentées et

©BIU Santé

distillées; 5° Aliments proprement dits : viandes, œufs, laits, céréales, pain, légumes, sucres et confiseries, fruits.

Sans vouloir mentionner en détail toutes les additions ou modifications apportées, nous devons pourtant signaler spécialement deux chapitres nouveaux du plus haut intérêt : l'un est consacré à l'*acidité ionique*, ou pH, et à sa détermination, l'autre à l'*analyse biologique des aliments*, en particulier à la recherche et au dosage biologique des *vitamines*.

Enfin, dans une sixième partie comprenant 246 pages d'un texte très serré, les auteurs ont condensé les textes *des méthodes officielles d'analyse*, ainsi que *les lois et décrets relatifs à la répression des fraudes*, le tout rangé dans un ordre correspondant à celui des autres divisions de l'ouvrage. La définition des « standards » américains pour les produits alimentaires permet la comparaison avec les caractères généralement exigés en France ou en Europe.

Un index alphabétique très détaillé complète ce *Guide pratique*, clair et utile, et en permet l'emploi constant et la consultation rapide.

R. Weitz.

LANGERON (M.) et RONDEAU DU NOYER (M.). **Coprologie microscopique**, 2e édit., 1 vol., 180 pages, prix : 24 francs, Masson, édit., Paris, 1930. — MM. Langeron et Rondeau du Noyer publient aujourd'hui la 2e édition de cet ouvrage qui est le développement d'un article paru jadis dans ce *Bulletin* (1922) et qui résume, de la manière la plus simple, tous les caractères morphologiques indispensables à la reconnaissance des résidus divers de la digestion. Les auteurs ont volontairement mis de côté tout ce qui concerne l'évolution des parasites et leur structure purement histologique, ces derniers détails trouvant place dans les Traités plus étendus de parasitologie. Les figures déjà très nombreuses dans la 1re édition ont été multipliées; elles sont l'image très exacte de ce que l'on voit et confèrent à l'ouvrage un caractère essentiellement pratique. Celles qui ont été nouvellement introduites se rapportent surtout aux débris alimentaires et corps étrangers que l'on rencontre le plus fréquemment dans l'examen coprologique et que l'on éprouve les plus grandes difficultés à identifier. Le chapitre relatif aux techniques a été remanié; ceux qui traitent des Amibes, des Grands Cestodes, des Nématodes, ont été revus avec le plus grand soin et ont fait l'objet d'additions importantes.

Il n'est pas douteux que cette deuxième édition, gardant les proportions très réduites d'un manuel de laboratoire, ne retrouve auprès des étudiants, médecins et pharmaciens le même succès que la précédente. R. S.

WILLEMIN-CLOG (Louis). **L'emploi des protéines végétales en diététique infantile**. *Thèse doct. méd.*, Louis Arnette, éditeur, Paris, 1930. — Sous la direction du Dr Ribadeau-Dumas, l'auteur a étudié l'emploi des protéines végétales, notamment des farines d'aleurone de *soja* et de *tournesol* (cette dernière récemment préconisée par E. André), comme aliment de substitution, quand le lait doit être rejeté en partie ou en totalité du régime du nourrisson. D'essais biologiques judicieux et d'expérimentations cliniques rigoureusement conduites, il résulte que le soja est plus particulièrement indiqué dans les troubles digestifs *aigus* : diarrhées d'été, syndromes cholériformes, etc., tandis que le tournesol se recommande au contraire de préférence dans les dyspepsies *chroniques*, dans l'alimentation des enfants hypotrophiques et dans les troubles secondaires à des infections, entérites glaireuses et muco-grumeleuses notamment. Cette excellente mise au point d'un sujet jusqu'ici à peu près inexploré mérite de retenir l'attention de tous ceux que l'alimentation des jeunes enfants intéresse. R. L.

©BIU Santé

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Recherches expérimentales sur l'occlusion intestinale. Binet (L.). *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 6, p. 245-271. — Les recherches expérimentales ont bien démontré la nature autotoxique de l'occlusion intestinale ; cette auto-intoxication se manifeste, au point de vue humoral, par une chute des chlorures dans le sang et on atténue les intoxications en relevant le taux des chlorures à l'état normal. S. L.

Etablissement d'un spiromètre de volume réduit d'après l'étude de la circulation des fluides dans la « bouteille de Pescher ». Dr Nouvion (H.). *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 6, p. 272-284. — Le spiromètre de volume réduit permet l'étude de capacités vitales comprises entre 0 et 5 litres, à l'aide d'un flacon qui ne mesure que 0 lit. 750 ; il pourrait donc fournir un instrument clinique, de transport facile. S. L.

Rein. Coutière (H.). *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 8, p. 341-370. — Ayant examiné l'évolution et la structure du rein, l'auteur en vient à étudier les rapports entre l'urine et le sang artériel, et à envisager les deux conceptions opposées de Ludwig et de Bowman-Haidenhain, relatives au mécanisme de la sécrétion urinaire. Il montre comment les diverses méthodes de recherche conduisent à admettre le bien-fondé de « l'antique conception de Ludwig, ramenée au jour et modernisée ». S. L.

Réaction de sédimentation. Dr Botkine. *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 8, p. 379-387. — L'auteur expose l'intérêt et décrit les diverses techniques et les applications du phénomène de sédimentation globulaire. S. L.

Asymétrie lésionnelle et asynergie fonctionnelle et physiopathologie hépatique. Fiessinger (N.). *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 8, p. 371-378. — Dans la majorité des cas, l'asymétrie lésionnelle (phénomène histologique) et l'asynergie fonctionnelle (phénomène physiologique), ne se groupent que parce qu'ils ont une cause unique, sans que l'on puisse dire que telle cellule entraîne la chute de telle fonction. S. L.

Des relations entre les diverses activités des glandes pluri-fonctionnelles. Gley. *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 9, p. 389-407. — Il semble bien qu'il existe des rapports entre sécrétion interne et sécrétion externe d'une même glande, bien que les deux fonctions puissent s'exercer indépendamment l'une de l'autre. S. L.

L'ammoniaque. Delaunay (H.). *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 9, p. 408-429, et n° 10, p. 441-472. — Dans une étude de nos connaissances actuelles sur la question, l'auteur examine successivement :

1° L'ammoniaque aliment ;
2° L'ammoniaque déchet, et son excrétion dans la série animale ;
3° La toxicité de l'ammoniaque et les mécanismes de défense contre l'intoxication ammoniacale ;
4° L'ammoniogenèse ;
5° L'ammoniémie ;
6° L'ammoniurie. S. L.

©BIU Santé

Mécanisme humoral de l'excitation nerveuse. Exposé sommaire de l'état actuel de la question. Cardot (H.). *Biol. méd.*, 1929, **19**, n° 6, p. 241-262. — L'auteur expose en détail les recherches expérimentales et les conceptions de Loewi sur le mécanisme humoral de l'excitation nerveuse. Puis, passant à la discussion de la question, il décrit les recherches de contrôle effectuées chez les vertébrés inférieurs et supérieurs, lesquelles semblent conduire à des résultats affirmatifs; l'état actuel de nos connaissances à ce sujet ne permet pas d'affirmer le mécanisme intime du phénomène (lequel semble du reste se retrouver pour d'autres appareils neuro-musculaires que le cœur et ses nerfs), ni la nature chimique des substances libérées par l'excitation. S. L.

L'équilibre protéique du sérum dans la tuberculose pulmonaire; sa valeur pronostique. Achard (Ch.), Bariéty (M.) et Codounis (A.). *Presse médic.*, 20 novembre 1929, n° **93**, p. 1509. — Tout se passe comme si le malade détruisait sa sérine et produisait un excès de globulines. En même temps, l'aggravation clinique produit un accroissement de sédimentation des hématies. La teneur en albumine augmente dans les cas favorables, si bien que le rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}}$ qui est normalement de 1,2 à 1,8 diminue dans les cas défavorables jusqu'à 0,8 et s'abaisse dans les cachexies avec œdème jusqu'à 0,4. L'azote total est dosé par la méthode de Pregl. La méthode de Howe, précipitation de la globuline par le sulfate de soude, sert au dosage de la sérine. L'azote non protéique est dosé après traitement du sérum par l'acide trichloracétique. R. R.

Composition des os. VI. Effet de doses massives d'ergostérol irradié. Composition of bone. VI. Effect of massive doses of irradiated ergosterol. Kramer (B.), Shear (M. J.) et Mc Kenzie (M. R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 3, p. 555. — Les os des rats soumis à la ration 2965 de Steenbock, complétée avec de fortes doses d'ergostérol irradié, présentent des rapports phospho-calciques normaux et sensiblement identiques à ceux qui sont obtenus dans les mêmes conditions avec addition de 2 % d'huile de foie de morue au régime. R. L.

L'effet de la concentration en ion-hydrogène sur l'hémolyse par la saponine. The effect of hydrogen ion concentration on saponin hemolysis. Bodansky (M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 3, p. 567. — L'étude de la résistance des hématies de l'homme et du chien à l'hémolyse par la saponine, faite par l'auteur, montre que la résistance des cellules diminue en même temps que la charge positive s'accroît, tandis qu'elle augmente avec la charge négative pour atteindre un maximum aux environs de pH = 10. R. L.

Effet de la dessiccation et de l'anhydride sulfureux sur les propriétés antiscorbutiques des fruits. The effect of drying and of sulfur dioxide upon the antiscorbutic property of fruits. Morgan (A. F.) et Field (A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 3, p. 579. — L'anhydride sulfureux, non seulement n'altère pas les propriétés antiscorbutiques des pêches, mais encore protège celles-ci contre l'action destructrice de la dessiccation. R. L.

La structure et la composition de l'hémosidérine. The structure and composition of hemosiderin. Cook (S. F.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**,

©BIU Santé

n° 3, p. 595. — On donne le nom d'hémosidérine à des granules brun jaune qu'on observe dans le foie, la rate et les reins d'un grand nombre de Mammifères et on a voulu faire de cette substance l'intermédiaire intervenant dans la production des pigments biliaires à partir de l'hémoglobine. Des recherches de l'auteur, il semble que l'hémosidérine est constituée très simplement par de l'oxyde de fer colloïdal imprégnant des corpuscules organiques variés. R. L.

Relations entre le calcium et le magnésium chez l'animal. Calcium and magnesium relations in the animal. Elmslie (W. P.) et Steenbock (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 2, p. 611. — Les essais effectués sur des rats par ces auteurs montrent que le magnésium ne présente pas l'action nocive qu'on lui prête trop souvent, du moins sous la forme de chlorure ou de carbonate et à des doses relativement larges mais non exagérées. R. L.

Progrès récents concernant l'extraction de la vitamine antinévritique (vitamine B) à partir de la levure de bière. Further progress towards the isolation of the antineuritic vitamin. Seidell (A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 3, p. 633. — L'activité de l'extrait de levure de bière dont l'auteur a donné antérieurement la préparation (*Journ. of biol. Chem.*, 1926, **67**, p. 593) peut être largement augmentée par une benzoylation en milieu alcalin, suivie d'une reprise par le chloroforme, par l'eau et par l'acétone. R. L.

Chimie analytique. — Toxicologie.

Dosage sanguin des pigments biliaires. Chabrol (E.). *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 3, p. 127-129. — Les techniques actuelles de dosage sanguin des pigments biliaires peuvent être réparties en trois groupes :

1° Techniques basées sur l'oxydation de la bilirubine ;

2° Techniques colorimétriques basées sur la simple inspection du sérum ;

3° Techniques basées sur la réaction des sels de diazonium avec la bilirubine. S. L.

Le puits artésien du port autonome au Cap-Ferret. Girard (R.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux.*, 1929, **67**, n° 1, p. 21.

Identification du chloral. Son application au sirop de chloral. Manseau (A.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, **67**, n° 1, p. 26. — Le chloral donne avec la résorcine et quelques gouttes de soude un anneau avec fluorescence verte. R. R.

Dosage rapide, par colorimétrie, de très faibles quantités de fer. Application au sang. Denigès (G.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, **67**, n° 2, p. 81. — L'auteur évapore et calcine 0 cm³ 5 de sang ; la cendre jaunâtre est dissoute dans 5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. La coloration jaune est comparée, en tube à essai, à une solution chlorhydrique de perchlorure de fer officinal de titre contrôlé. La coloration est due à un chlorhydrate de chlorure ferrique $Cl^2Fe, 2HCl$ et est indéfiniment stable. Ce composé se dissocie par l'eau en ses éléments. R. R.

©BIU Santé

Réaction très sensible des acides arsiniques. Application à la distinction des méthylarsinates et des cacodylates. Golse (J.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, **67**, n° 2, p. 84. — Les acides arsiniques, salifiés ou non, donnent avec l'acide iodhydrique, formé extemporanément, une coloration brune intense. La concentration aqueuse du milieu doit être limitée, car un excès donne la réaction inverse et la décoloration.

R. R.

Sur une nouvelle méthode colorimétrique de dosage de la morphine. Guyot (Fr.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, **67**, n° 2, p. 88. — La morphine, de même que les autres alcaloïdes morpholiques et l'adrénaline, déshydratée par l'acide sulfurique et traitée par l'acétate de soude et le sublimé, donne une coloration verte intense. Cette coloration, comparée à celle d'une gamme étalon cobaltico-potassique et cuivrique, permet d'apprécier le 1/50 de milligramme de morphine anhydre. R. R.

Le tungstate de sodium, réactif micro-chimique du baryum. Denigès (G.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, **67**, n° 1, p. 4. — Sur lame, sous le microscope, une gouttelette de solution aqueuse à 1 °/₀ de tungstate de sodium donne avec le chlorure de baryum des cristaux octaédriques réfringents et qui se fixent fortement au verre. Pour identifier l'ion Ba sous la forme sulfate, on réduit le corps dans la flamme d'un Bunsen pour former une légère quantité de sulfure; le soufre s'identifie alors par formation de coloration violette avec le nitroprussiate. La réaction du baryum est positive jusqu'à 0 gr. 50 de l'ion par litre. R. R.

Simplification de la méthode de dosage de l'acide azotique et des azotates par réduction à l'aide des sels ferreux. Golse (J.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, **67**, n° 1, p. 8. — Le milieu gaz carbonique, nécessaire pour éviter l'oxydation, est formé dans la fiole à réaction même, et l'excès de gaz s'échappe par un tube à dégagement plongeant dans l'eau.

R. R.

Dosage rapide des alcaloïdes dans les drogues et préparations officinales. Golse (J.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, **67**, n° 1, p. 12. — La durée des épuisements est diminuée par absorption de l'eau à l'aide de gomme adragante. R. R.

Titrage des glycérophosphates de chaux et de leurs saccharures. Coquet (C. de). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, **67**, n° 1, p. 15. — Les glycérophosphates du commerce sont acides ou neutres, les neutres peuvent avoir été éthérifiés en position α ou en position β. Les α-glycérophosphates sont traités par l'eau bromée qui transforme la glycérine en dioxycétone, laquelle, en milieu sulfurique, à 100°, donne le glyoxal, et coloration bleue en présence de codéine. Les β-glycérophosphates doivent être traités au préalable par l'acide sulfurique dilué, de même les glycérophosphates acides, en tenant compte de leur poids moléculaire très élevé. Pour les saccharures, le sucre, gênant, est hydrolysé, puis transformé en acide lactique par la soude en milieu alcoolique. La coloration s'évalue par rapport à des étalons titrés. R. R.

Identification immédiate par micro-cristalloscopie des médicaments dits « barbituriques » (véronal, gardénal, etc.). Denigès (G.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, **67**, n° 3, p. 165. — Une frac-

©BIU Santé

tion de milligramme du produit pulvérisé est déposée au centre d'une lame de verre. On ajoute une gouttelette d'ammoniaque et délaye sans étendre le petit amas ; puis on porte au centre une goutte d'acide sulfurique dilué au dixième en volume, et l'on examine directement au microscope avec un grossissement de 60 diamètres. Le véronal donne des lames rectangulaires, le gardénal cristallise en oursins, le sonéryl en longues aiguilles divergeant d'un centre ; le dial en lames hexagonales régulières ; l'allyl-isopropyl-malonylurée en lamelles allongées ou en rhombes. L'allonal s'identifie en y décelant le barbiturique précédent et le pyramidon (faisceaux de prismes jaunes) qui sont ses deux composants. R. R.

La décomposition de la morphine en solution aqueuse, notamment au cours de la stérilisation. Dietzel (R.) et Huss (W.). *Archiv der Pharm.*, 1928, **266**, p. 64. — La spectrographie permet, grâce à l'absorption des rayons ultra-violets par les solutions d'alcaloïdes, d'étudier les produits d'altération de la morphine. Hartley et Baly ont établi les courbes d'absorption des rayons ultra-violets par les solutions de chlorhydrate de morphine soumises aux essais suivants : 1° chauffages à différentes températures ; 2° chauffages avec acidité (pH) différente ; 3° chauffages de solutions traversées par des gaz : air, azote, hydrogène. L'altération est nulle pour un chauffage de soixante minutes au bain-marie bouillant avec un pH de 5,5, c'est-à-dire en milieu légèrement acide. Dans les solutions alcalines ou neutres, l'élévation de température donne un produit jaune, qui a une courbe d'absorption avec sinuosités très faibles, produit que les auteurs ont identifié avec la pseudo-morphine. Une oxydation plus avancée détermine la formation d'oxymorphine. R. R.

Sur la recherche de l'indican au moyen du thymol en solution alcoolique et sur l'indicanémie. Jolles (A.). *Archiv der Pharm.*, 1928, **266**, p. 40. — En présence de thymol, l'indoxyle donne naissance, en milieu chlorhydrique avec le perchlorure de fer, à une matière colorante de composition définie. Pareillement, le réactif d'Obermeyer ne donne qu'un mélange de dérivés de l'indigo et sans réaction quantitative. La technique s'applique à l'urine et au sang, comme suit : 15 cm³ d'urine déféquée + 1 cm³ de thymol à 5 p. % dans l'alcool + 15 cm³ de réactif d'Obermeyer, on laisse quinze minutes, puis ajoute 4 cm³ de chloroforme et agite. La couche chloroformique violette indique la présence d'indican. Dans le sang : 2 cm³ 5 de sérum déféqué (à l'acide trichloracétique) + 1 cm³ de solution de thymol + 10 cm³ de réactif d'Obermeyer : vingt minutes de contact, puis addition de 2 cm³ de chloroforme. Une coloration rose pâle de celui-ci indique un taux d'indican supérieur à 1 milligr. 4 par litre. Le taux normal est de 0 milligr. 026 à 0 milligr. 082 par litre. Il s'élève jusqu'à 0 gr. 08 dans les cas d'insuffisance rénale. R. R.

La vanilline et le pipéronal comme réactifs des alcaloïdes. Van Itallie et Steenhauer (A. J.) *Archiv der Pharm.*, 1928, **265**, p. 696. — Evaporation au bain-marie de la solution alcoolique d'alcaloïde en présence de vanilline ou de pipéronal et de quelques gouttes d'acide chlorhydrique ou sulfurique $\frac{N}{20}$. Coloration mauve ou violacée. R. R.

Dosage de la tyrosine et du tryptophane dans 1 décigramme de protéine. Tyrosine and tryptophane determinations in one-tenth gram

©BIU Santé

of protein. FOLIN (O.) et MARENZI (A. D.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 1, p. 89. R. L.

Méthode colorimétrique améliorée pour la détermination de la cystine dans les protéines. An improved colorimetric method for the determination of cystine in proteins. FOLIN (O.) et MARENZI (A. D.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 1, p. 103. R. L.

Préparation d'acide urique-réactif complètement débarrassée de phénol-réactif. The preparation of uric acid reagent completely free from phenol reagent. FOLIN (O.) et MARENZI (A. D.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 1, p. 109. R. L.

Une forme améliorée de la micro-méthode de Folin pour la détermination du sucre sanguin. An improver form of Folin's micro method for blood sugar determinations. FOLIN (O.) et MALMROS (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 1, p. 115. R. L.

Sucre sanguin et sucre fermentescible déterminé par différentes méthodes. Blood sugar and fermentable blood sugar as determined by different methods. FOLIN (O.) et MALMROS (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929. **83**, n° 1, p. 121. R. L.

Dosage du sucre sanguin. Determination of sugar in blood. BENEDICT (S. R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 1, p. 165. — Discutant les critiques récentes d'EVERETT, l'auteur insiste sur la nécessité de ne pas utiliser des solutions trop anciennes pour la détermination du sucre sanguin selon la dernière méthode de BENEDICT (*Journ. of biol. Chem.*, 1928, **76**, p. 457). R. L.

Modification de Carpenter à l'appareil d'analyse des gaz de Haldane. Changements faits à l'appareil et détails concernant son maniement. The Carpenter of the Haldane gas analysis apparatus. Changes made in the apparatus and details regarding its use. CARPENTER (T. M.), FOX (E. L.) et SEREQUE (A. F.), *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 1, p. 211. R. L.

Une technique améliorée pour la micro-analyse du calcium. An improved technique for micro-calcium analysis. KIRK (P. L.) et SCHMIDT (C. L. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 2, p. 311. — Pour éviter la centrifugation, les auteurs ont imaginé un microfiltre permettant de recueillir rapidement le précipité calcique. R. L.

Une méthode rapide et exacte pour la détermination de l'urée dans le sang. A rapid and accurate method for the determination of urea in blood. LEIBOFF (S. L.) et KAHN (B. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 2, p. 347. — L'urée, transformée en ammoniaque, par chauffage de dix minutes à 150°, est dosée colorimétriquement au moyen du réactif de NESSLER. R. L.

La détermination manométrique de l'urée dans le sang et dans l'urine par la réaction à l'hypobromite. The manometric determination of urea in blood and urine by the hypobromite reaction. VAN

©BIU Santé

SLYKE (D. D.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 2, p. 449. — L'appareil de VAN SLYKE-NEILL peut être utilisé pour la détermination gazométrique de l'urée dans l'urine et dans le filtrat sanguin préparé par la méthode FOLIN-WU.
R. L.

Microbiologie. — Parasitologie. — Hygiène.

La flore intestinale. LAGRANGE (E.). *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 2, p. 49-73. — Après quelques indications sur l'histoire de la pathologie intestinale, l'auteur esquisse l'évolution chronologique de la physio-bactériologie intestinale. S. L.

Documents relatifs aux nouvelles méthodes de diagnostic de la syphilis par floculation. BOTKIN (C.). *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 3, p. 120-126. — L'auteur donne un aperçu documentaire, par ordre chronologique, des méthodes élaborées à l'étranger pour le sérodiagnostic de la syphilis : 1° méthodes de MEINICKE; 2° méthode de BRUCK; 3° méthode de SACHS GEORGI; 4° réaction de KAHN; 5° réactions d'opacification et de floculation; 6° réaction de floculation de MULLER. S. L.

L'onanisme chez l'enfant. CRUCHET (R.). *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 3, p. 97-119. — L'auteur examine l'onanisme chez l'enfant, ses diverses causes, et son traitement. S. L.

A propos de prophylaxie et de thérapeutique par les vaccins. Posologie? Dr PIERRET. *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 4, p. 175-191. — Il s'agit d'une étude critique d'un article de CH. NICOLLE : « A propos de la posologie des vaccins microbiens. » L'auteur montre que, malgré les grands progrès réalisés dans cette voie, la vaccinothérapie n'est pas encore au point actuellement. S. L.

Les rythmies fonctionnelles de l'homme. Dr PORAK. *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 4, p. 145-174. — L'auteur étudie le rythme de la respiration, du pouls, de la diurèse et de la température rectale chez l'homme, dans les stades qui suivent et précèdent le sommeil et à l'état de veille. Il conclut à la nécessité d'allier les études physiologiques et psychologiques pour comprendre l'ensemble des mécanismes rythmiques. S. L.

Documents relatifs aux nouvelles méthodes de diagnostic de la syphilis, par floculation. Dr BOTKINE. *Biol. méd.*, 1928, **18**, n° 5, p. 233-244. — L'auteur signale les publications récentes parues en 1927 à l'étranger au sujet des réactions de floculation et de quelques méthodes et réactions nouvelles proposées comme moyens de diagnostic de la syphilis. S. L.

Une grande page de l'histoire de la médecine. La découverte de la transmission du paludisme par les moustiques. Dr BROQUET (CH.). *Biol. méd.*, 1929, **19**, n° 2, p. 82-96. S. L.

Vaccination antivariolique. Complications nerveuses. L'expérience britannique. Dr PIERRET (R.). *Biol. méd.*, 1929, **19**, n° 2, p. 49-81.

©BIU Santé

— L'opposition rencontrée en Grande-Bretagne à l'établissement de la vaccination antivariolique obligatoire s'est accrue, dans ces dernières années, du fait de l'apparition d'accidents post-vaccinaux neuro-encéphaliques. A ce sujet, l'auteur passe en revue la préparation et standardisation de la lymphe vaccinale, les méthodes pratiques permettant de diminuer les risques dus à la vaccination, les méthodes de vaccination à employer, les réactions d'immunité, les maladies du système nerveux consécutives à la vaccination et les expérimentations faites en vue d'éclaircir ce problème. Il termine par un examen des divers facteurs à considérer dans la vaccination : le vaccin, son mode d'application, les influences extérieures, le terrain. S. L.

Le Congrès de médecine tropicale et d'hygiène au Caire. Dr Pierret. *Biol. méd.*, 1929, **19**, n° 3, p. 117-135. S. L.

La peste à Lyon au XVII^e siècle. Guiart (J.). *Biol. méd.*, 1929, **19**, n° 5, p. 193-230. — L'auteur décrit successivement la grande épidémie de 1628-1629, les moyens employés pour la combattre et les mesures religieuses prises à l'occasion de la peste. S. L.

A propos de variole et vaccination. Dr Pierret. *Biol. méd.*, 1929, **19**, n° 5, p. 231-238. — L'auteur répond à certaines questions qui lui ont été posées à la suite de son étude sur la vaccination antivariolique parue dans cette revue (*Biol. méd.*, 1929, **19**, n° 2, p. 49). Il conclut à la nécessité d'une vaccination méthodiquement organisée. S. L.

Médecine et statistique. Lagrange (E.). *Biol. méd.*, 1929, **19**, n° 6, p 263-288. — L'auteur, ayant indiqué les origines de la statistique, considère successivement son domaine, son bilan, sa valeur documentaire et démonstrative. S. L.

La foulque (judelle) dans l'alimentation de Paris depuis la guerre. Bouchacourt (L.). *Presse médic.*, 27 juillet 1929, n° **60**, p. 984. — La foulque, sorte de poule d'eau, est un gibier très commun dans les régions marécageuses du nord. Ce gibier, bon marché, arrive en quantités croissantes à Paris, depuis quelques années. R. R.

L'épreuve du vin chez les hépatiques. Loeper (N.), Michaux (N.) et de Sèze. *Presse médic.*, 9 novembre 1929, n° **90**, p. 1463. — Le vin a sur le foie une action excitante, qui se traduit par des variations des coefficients azoté et sulfaté. Cette action est plus marquée avec le vin blanc qu'avec le vin rouge, avec le vin sucré qu'avec le vin sec; cette action peut être utilisée en thérapeutique et aussi en pronostic; un foie qui réagit peu est un foie anormal. R. R.

Sur l'utilité de la recherche du streptocoque hémolytique dans la gorge des scarlatineux. Coste (F.), Leblond (M.) et Vannier (P. E.). *Presse médic.*, 30 octobre 1929, n° **87**, p. 1405. — Ensemencements de la gorge le dix-huitième jour, puis tous les trois jours si la culture sur gélose sang donne des résultats positifs. R. R.

Laboratoire et clinique. Letulle (R.) et Coupeau (P.). *Presse médic.*, 9 octobre 1929, n° **81**, p. 1317. — Conseils sur les prélèvements biologiques. R. R.

©BIU Santé

Une étude chimique du pneumocoque type III. A chemical study of type III pneumococci. STULL (A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 3, p. 641. — L'analyse chimique effectuée sur le pneumocoque virulent de type III a donné sa richesse en azote, phosphore, soufre, chlore, cendres totales et éléments volatils ; elle a permis également de mettre en évidence, par fractionnements, un hydrate de carbone soluble spécifique. R. L.

La chimie des lipoïdes du bacille tuberculeux. III. A propos de l'acide phtioïque. Préparation et propriétés de cet acide. The chemistry of the lipoids of tubercle bacilli. III. Concerning phtioic acid. ANDERSON (R. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 1, p. 169. — Des acides gras retirés des phosphatides du bacille tuberculeux par hydrolyse, il est possible d'extraire un acide particulier, doué de propriétés biologiques importantes, l'acide phtioïque, dont l'auteur a déterminé les caractères chimiques et physiques essentiels. R. L.

La chimie des lipoïdes du bacille tuberculeux. IV. Au sujet de la pseudo-cire du bacille tuberculeux ; analyse de cette cire purifiée. The chemistry of the lipoids of tubercle bacilli. IV. Concerning the so called tubercle bacilli wax. Analysis of the purified wax. *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 3, p. 505. — La pseudocire du bacille tuberculeux étant purifiée, fond à 200-205° ; elle est composée de 71 °/₀ de substances solubles dans l'éther et 40 °/₀ de substances solubles dans l'eau. La fraction insaponifiable possède des propriétés à la fois alcoolique et acide ; la fraction insaponifiable est composée d'acides cérotique, palmitique, stéarique, oléique et vraisemblablement phtioïque. La partie hydrosoluble donne la réaction des pentoses et des glycérophosphates. Il semble qu'en définitive, la cire purifiée soit pour une large part un phosphatide complexe contenant une forte proportion de glucides. R. L.

L'analyse chimique des bactéries. XXIX. Une analyse approchée de la fraction dégraissée du bacille de la tuberculose aviaire. The chemical study of bacteria. XXIX. A proximate analysis of a defatted residue of avian tubercle bacilli. RENFREW (A. G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 3, p. 569. — Etude des parties solubles dans l'eau et dans des solutions de chlorure de sodium et de soude, de la fraction dégraissée du bacille de la tuberculose aviaire. Caractérisation approximative des protéines contenues et détermination de la distribution de l'azote. R. L.

L'intradermo-réaction à la toxine typhique. Ses variations cliniques en rapport avec la réceptivité ou l'immunité typhoïdiques. ARLOING (F.), DUFOURT (A.) et PUJOS. *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **101**, p. 799. — Les auteurs utilisent comme liquides d'épreuve des filtrats sur bougie, chauffés une heure à 58°, de cultures en bouillon de bacilles typhiques, ou des filtrats de cultures lysées par un bactériophage très actif. Les faits qu'ils rapportent montrent qu'il existe une analogie évidente entre la réaction qu'ils étudient et les réactions de SCHICK ou de DICK. R. D.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

Paris. — Imprimerie de la Cour d'Appel, 1, rue Cassette.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (32e ANNÉE) N° 6. — JUIN 1930

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

MAURICE-MARIE JANOT et ROBERT MOUTON. Dosage pondéral de la santonine dans le semen-contra (*Artemisia maritima* L.). 337

P. FOURMENT et H. HERMANN. Sur la pénétration de la quinine dans les globules rouges 348

F. CAUJOLLE et J. MOLINIER. Recherches sur les fermentations amylolytiques (*suite et fin*) 351

Revue des matières grasses :

EMILE ANDRÉ. La culture du ricin dans le Midi de la France et en Afrique du Nord. 358

Variétés :

EMILE PERROT. Les stupéfiants . . . 374

J. MOUREZ. Progrès dans le diagnostic de la tuberculose 380

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux 384

2° Journaux. Revues. Sociétés savantes 387

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Dosage pondéral de la santonine dans le semen-contra (« Artemisia maritima » L.)

En vue de travaux pharmacodynamiques sur les variétés vermifuges d'*Artemisia maritima* L., nous avons été amenés à rechercher, pour les drogues étudiées, une méthode de dosage de la santonine, aussi exacte que possible, mais simple et pratique.

Les premières techniques de dosage de la santonine, décrites pour les capitules d'*Artemisia maritima* L., furent celles de DRAGENDORFF [2], de FLÜCKIGER [3] et de THAETER [4]. Les résultats étant insuffisants, KATZ [5] proposa, en 1899, une méthode pondérale donnant des chiffres satisfaisants et un produit extractif final d'une pureté acceptable pour de bons échantillons. Malheureusement, cette méthode est longue, minutieuse et ne peut guère être utilisée hors d'un laboratoire d'analyse.

1. Reproduction interdite sans indication de source.

2. DRAGENDORFF. Materialen zu einer chemischen Werthbestimmung der Flore. Cinæ. *Arch. der Pharm.*, 1878, **212**, p. 300-307.

3. FLÜCKIGER. Ueber den Wurmsamen und die quantitative Bestimmung des Santonins. *Arch. der Pharm.*, 1886, **224**, p. 1-11.

4. THAETER. *Arch. der Pharm.*, 1897, **235**, p. 401-406.

5. KATZ. Ueber die quantitative Bestimmung des Santonins. *Arch. der Pharm.*, 1899, **237**, p. 245-253.

©BIU Santé

Quelques auteurs se sont appliqués, par la suite, à simplifier cette technique en modifiant, soit le procédé d'extraction, soit celui de purification ou parfois même les deux. Tels furent les essais de FROMME [1], de GÖRLICH [2], de VAN DEN BERG [3] et de SCHAAP [4], mais leurs méthodes sont encore d'une réalisation délicate.

D'autres chercheurs, tout en conservant les procédés d'extraction et de purification de KATZ, ont remplacé le dosage pondéral par une technique volumétrique [KARIYONE et KIMURA] [5] ou par un examen polarimétrique [FAVREL] [6].

Enfin, récemment, EDER et SCHNEITER [7], après avoir critiqué les méthodes précédentes, ont décrit une technique de dosage pondéral beaucoup plus rapide et tout aussi précise, utilisant des procédés originaux d'extraction et de purification.

Il nous paraît nécessaire de résumer, aussi brièvement que possible, ces différentes méthodes.

Le principe de la méthode de KATZ est le suivant :

L'extraction de la santonine dans le semen-contra grossièrement pulvérisé se fait par épuisement à l'éther, deux heures durant, au SOXHLET. La purification de la solution extractive brute s'opère en distillanl l'éther et en soumettant le résidu à l'action, à chaud, d'une solution de baryte à 5 °/₀ qui transforme la santonine en sel de baryum soluble et précipite certaines résines nuisibles au dosage. La baryte en excès est insolubilisée à l'état de carbonate par un courant de gaz carbonique. La liqueur, filtrée à la trompe, est concentrée au bain-marie puis acidulée par de l'acide chlorhydrique étendu. La santonine, ainsi libérée de sa combinaison barytique, est mise en solution chloroformique par agitations répétées dans une ampoule à décantation. Par distillation, on chasse le chloroforme de la solution décantée et c'est sur cet extrait, déjà notablement purifié, que les différents auteurs cités opèrent et de la façon suivante :

a) KATZ (1899), auteur du procédé original, reprend l'extrait chloro-

1. FROMME. *Jahresbericht von Cæsar und Loretz*, septembre 1912, p. 40 et 130.

2 GÖRLICH. Zur Santoninbestimmung in Cinablüten und Tinkturen. *Apotheker Zeit.*, 1910, **25**, p. 801-804.

3. VAN DEN BERG. De Bepaling van Santonine in Flores Cinæ. *Pharm. Weekblad.*, 1923, **60**, p. 858-870.

4. SCHAAP. Bijdrage tot de Bepaling van Santonine in Flores Cinæ. *Pharm. Weekblad*, 1924, **61**, p. 429-430.

5. KARIYONE et KIMURA. Estimation of santonin in wormseed. *Yakugakuzasshi*, novembre 1920 (d'après *Chemist and Druggist*, 1921, 1682, p. 57.

6. FAVREL. Dosage de la santonine dans le semen-contra par les méthodes : pondérale, volumétrique et polarimétrique. *Bull. Sc. Pharm.*, 1923, **30**, p. 449-453.

7. EDER et SCHNEITER. Bestimmung des Santonins in Flores Cinæ. *Journ. suisse de Pharm.*, 1925, **63**, p. 405-409, 421-425, 433-439, 453-458.

©BIU Santé

formique, à l'ébullition, par de l'alcool à 15 °/₀ en poids. La liqueur est filtrée chaude ; par refroidissement, la santonine cristallise. Au bout de vingt-quatre heures on recueille les cristaux, qui sont séchés à 100° et pesés. On fait subir au résultat une légère correction due à la solubilité de la santonine dans le poids d'alcool de cristallisation.

b) Kariyone et Kimura (1920) suivent une méthode volumétrique en utilisant la fonction lactone de la santonine. Ils dissolvent l'extrait chloroformique dans de l'alcool à 90° et font agir sur cette solution alcoolique, préalablement neutralisée à froid, une liqueur titrée de soude, par ébullition d'une demi-heure au réfrigérant à reflux. La soude ouvre la fonction lactone de la santonine et, l'opération terminée, la soude n'ayant pas réagi est titrée acidimétriquement. On en déduit, par différence, la quantité de santonine combinée.

c) Favrel (1923) utilise le pouvoir rotatoire de la santonine, fortement lévogyre ($[\alpha]_D = -171°6$ en solution dans l'alcool à 90°) et propose alors une méthode polarimétrique. Il ajoute une purification supplémentaire en traitant préalablement la solution chloroformique, obtenue, suivant Katz, par agitation avec une solution aqueuse de carbonate de sodium à 15 °/₀. Il en sépare le chloroforme par distillation. Le résidu ainsi judicieusement purifié est ensuite dissous dans un volume déterminé d'alcool à 90° et la solution obtenue est examinée au polarimètre. Le poids de santonine, correspondant à la déviation observée, est facile à calculer.

Ces trois méthodes utilisent le même mode d'extraction et de purification, mais elles nous ont donné des résultats différents, comme le montre le tableau suivant, établi avec des drogues commerciales.

	SANTONINE °/₀		
MÉTHODES	DROGUE I	DROGUE II	DROGUE III
Katz	1,86	2,46	1,76
Kariyone et Kimura	2,71	4,18	3,08
Favrel	1,73	2,38	1,58

Si l'on compare les chiffres obtenus pour une bonne drogue (une drogue est passable dès qu'elle titre un minimum de 1,50 °/₀ de santonine), on constate que les chiffres donnés par les techniques de Katz et Favrel sont relativement voisins, tandis que ceux trouvés à l'aide de la méthode Kariyone et Kimura sont beaucoup plus élevés et atteignent presque le double des précédents.

Cela tient à ce qu'il existe dans l'extrait chloroformique d'autres corps consommant une quantité notable de soude. Ces corps différents de la santonine modifient donc considérablement les résultats qui deviennent alors nettement supérieurs et rendent ainsi la méthode totalement inutilisable.

©BIU Santé

FAVREL (1), qui a également critiqué la technique de KARIYONE et KIMURA, pense que parmi ces inconnues se trouverait aussi une lactone et non une résine, signalée par KATZ dans ses travaux.

En plein accord avec FAVREL, nos expériences personnelles tendent à confirmer l'existence d'une telle lactone, de nature encore incomplètement déterminée.

En ce qui concerne la méthode originale de KATZ, nous devons dire que, outre sa longueur et sa minutie, elle nous a constamment donné d'excellents résultats. La santonine pesée est bien cristallisée, mais elle est cependant fortement colorée en brun et toujours résineuse. Elle accuse, au bloc de MAQUENNE, un point de fusion compris entre 165 et 167°.

Cette séparation de résine se déposant sur les cristaux de santonine résulte de produits acides qui se sont combinés avec la solution de baryte à 5 °/₀, au cours du dosage. Après le traitement par l'acide chlorhydrique étendu, ces corps précipitent et passent en solution dans le chloroforme, en même temps que la santonine. L'alcool à 15 °/₀ bouillant dissout ultérieurement une forte proportion de ces résines acides qui, pendant la cristallisation, ne manquent jamais de se déposer en souillant la santonine.

De plus, la petite correction nécessaire pour l'exactitude du dosage, due à la solubilité de la santonine dans l'alcool à 15 °/₀, est obtenue de façon relativement arbitraire. Il est de toute évidence que la santonine ne cristallise jamais dans de l'alcool à 15 °/₀ pur et à température constante, mais dans une liqueur de titre alcoolique variable avec chaque drogue, tenant en dissolution des principes indéterminés et sujette à des variations de température parfois assez grandes. La solubilité varie donc avec chaque dosage. Mais comme toute méthode pondérale exige jusqu'alors une cristallisation finale de la santonine dans de l'alcool faible, il est impossible d'éviter cette correction conduisant toujours à de très légères erreurs.

Cette dernière remarque est insignifiante et semble moins digne d'intérêt que la séparation des résines, impuretés constantes de la santonine. Il est cependant possible d'empêcher cette présence de résines en mettant à profit la purification décrite par FAVREL pour l'examen polarimétrique.

Comme il a été dit, les liqueurs chloroformiques obtenues, suivant KATZ, sont purifiées par agitations répétées, avec un égal volume d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 15 °/₀. Les liqueurs jaune foncé deviennent alors sensiblement incolores, indice d'une purification

1. FAVREL. Etude critique de la nouvelle méthode volumétrique de dosage de la santonine dans le semen-contra, de MM. KARIYONE et KIMURA. *Bull. Sc. Pharm.*, 1922, **29**, p. 553-555.

©BIU Santé

partielle, tandis que la solution de carbonate de sodium prend une teinte brune. Puis, après lavages à l'eau distillée, les solutions chloroformiques sont séparées et distillées. Le résidu est repris par de l'alcool à 15 °/₀ à l'ébullition, puis traité de la même façon que dans la méthode habituelle de KATZ.

Au bout des vingt-quatre heures de cristallisation, la santonine se dépose d'une façon remarquable, dans un liquide légèrement opalescent. Elle est à peine teintée et se présente sous forme de larges plaques cristallines, sans la moindre trace de résine. Son point de fusion est compris entre 170 et 173°, au bloc de MAQUENNE.

Cependant le poids trouvé est, en définitive, après la correction indispensable de solubilité, nettement inférieur à celui obtenu suivant KATZ et diffère de 0 gr. 10 à 0 gr. 15 environ avec le sien.

Voici quelques résultats, à titre documentaire :

	SANTONINE °/₀			
	DROGUE I	DROGUE II	DROGUE III	DROGUE IV
Méthode originale de KATZ. . .	1,86	2,46	1,76	1,31
Méthode de KATZ (après purification des liqueurs chloroformiques avec CO^3Na^2).	1,73	2,36	1,62	1,17

De ces chiffres, on pourrait déduire que la différence entre les deux dosages, avec et sans purification supplémentaire, est due à de la résine.

Nous avons appliqué de même cette purification à la méthode volumétrique de KARIYONE et KIMURA. Mais, si la neutralisation des liquides alcooliques à froid est plus rapide, la saponification à chaud fournit les mêmes chiffres.

Enfin, ces modifications ne sont pas pour abréger une méthode déjà longue.

Quant à l'examen polarimétrique de FAVREL, il nous a souvent donné des chiffres inférieurs à ceux fournis par la méthode de KATZ, mais très voisins de ceux donnés par cette même méthode, après la purification indiquée au carbonate de sodium.

C'était évident *a priori* puisque, à part le dosage final, les deux techniques sont identiques. Ce fait tend à prouver la grande pureté de la santonine obtenue par un dosage après purification supplémentaire :

	SANTONINE °/₀		
	DROGUE I	DROGUE II	DROGUE III
Méthode ordinaire de KATZ. . .	1,86	2,46	1,76
Méthode de KATZ (après traitement avec CO^3Na^2).	1,73	2,36	1,62
Méthode FAVREL	1,73	2,38	1,58

©BIU Santé

Nous n'avons envisagé jusqu'ici que les dosages de drogues passables, titrant un minimum de 1,50 °/₀ de santonine. Pour des drogues titrant de 1 à 1,50 °/₀ de santonine, il se sépare au fond du vase où s'opère la cristallisation un véritable anneau résineux englobant plus ou moins les cristaux de santonine que l'on parvient cependant à détacher sans trop de pertes.

Pour des drogues titrant moins de 1 °/₀ de santonine, il se sépare un anneau très épais englobant cette fois entièrement le peu de santonine déposée, cet anneau adhère fortement au verre et à l'agitateur. Toute séparation est défectueuse et rend, dès lors, le dosage impossible.

Toutes les méthodes proposées, quelles qu'elles soient, offrent, pour des drogues correspondantes, le même phénomène. La purification au carbonate de sodium donne, ici encore, un résultat appréciable. Mais la santonine est alors mal cristallisée, jaune sale et fond au bloc de MAQUENNE dès 157°.

Si pour ces mauvaises drogues on emploie la méthode de FAVREL, les lectures au polarimètre donnent de très faibles déviations qui ne concordent plus du tout avec les chiffres obtenus par pesée. Nous avons pu constater, pour plusieurs drogues, des différences énormes. Peut-être avons-nous affaire ici à des semen-contra d'origine suspecte. D'ailleurs nous reviendrons plus loin sur ces mauvaises drogues, quand nous exposerons notre technique de dosage.

Quelques auteurs, cités antérieurement, ont essayé de simplifier la méthode originale de KATZ, en modifiant le procédé d'extraction ou de purification, voire même les deux; tous proposent néanmoins une méthode pondérale.

FROMME a modifié uniquement le procédé d'extraction : on agite dans une ampoule à décantation la poudre de semen-contra avec du chloroforme et ceci pendant une heure. On filtre, prélève une partie aliquote du filtrat et l'on poursuit, sur ce soluté extractif brut, les mêmes opérations que sur la liqueur éthérée de KATZ.

GÖRLICH a conservé le mode d'extraction de KATZ, par épuisement à l'éther au SOXHLET, mais il modifie le processus de purification. Il reprend le résidu éthéré par de l'alcool étendu, à l'ébullition. Il sépare les résines en les précipitant par une solution d'acétate de plomb au 1/10ᵉ et il filtre à chaud. Après refroidissement, il traite le filtrat, dans une ampoule à décantation, par du chloroforme qui s'empare de la santonine. Il arrive ainsi à des liqueurs chloroformiques identiques à celles de KATZ et il les traite de la même façon.

VAN DEN BERG modifie à la fois les modes d'extraction et de purification. Il traite à chaud le semen-contra par de l'eau acidulée avec de l'acide chlorhydrique. Après refroidissement, il ajoute du chloroforme en quantité suffisante et fait plusieurs agitations en présence de gomme adragante qui, par adsorption, s'empare de certaines résines nuisibles.

©BIU Santé

Il laisse les liqueurs chloroformiques se séparer, il les recueille, distille le chloroforme et obtient finalement un résidu chloroformique qu'il traite suivant la méthode de KATZ.

SCHAAP a modifié également les modes d'extraction et de purification, en allongeant considérablement la méthode qui devient la plus compliquée de toutes et est, dès lors, difficile à envisager comme un procédé pratique. L'originalité de sa technique est la reprise du résidu chloroformique final par de l'alcool méthylique étendu, ce qui, cependant, ne dispense pas de l'inévitable correction de solubilité.

Ces dernières méthodes, critiquées par EDER et SCHNEITER, donnent toutes des résultats variables et, pour des drogues défectueuses, laissent apparaître, lors de la cristallisation, l'anneau résineux néfaste que nous avons signalé. Elles n'abrègent d'ailleurs pas, on le voit, la méthode ancienne de KATZ et sont trop minutieuses pour être utilisées couramment.

La récente méthode d'EDER et SCHNEITER, mettant à profit les travaux antérieurs, est suffisamment rapide et donne des résultats acceptables.

Conservant le mode de dosage gravimétrique, ces auteurs ont étudié, à la suite de scrupuleuses recherches, un procédé d'extraction qui soit en même temps un mode de purification, abrégeant ainsi considérablement le nombre des manipulations. L'extraction de la santonine s'opère sur une poudre fine de semen-contra, à l'aide de benzène, par simple agitation pendant une demi-heure.

Le benzène dissolvant beaucoup moins d'impuretés que tout autre solvant habituel, éther ou chloroforme, la solution extractive brute obtenue est relativement moins chargée en principes résineux. Cette liqueur est distillée et le résidu est repris à l'ébullition par de l'alcool à 15 % en poids qui s'empare de la santonine. La solution est filtrée chaude, additionnée de quelques centigrammes de kaolin, agent d'adsorption des résines, soumise de nouveau à l'ébullition et filtrée aussitôt, une seconde fois. Par refroidissement, la santonine cristallise. Au bout de vingt-quatre heures, les cristaux sont recueillis, séchés à 100° et pesés. On fait subir au chiffre obtenu la petite correction de solubilité, nécessaire et inévitable pour toute méthode pondérale.

Pour une drogue titrant un minimum de 1,50 % de principe actif, la santonine obtenue est relativement pure. Elle cristallise plus finement que dans la méthode de KATZ; elle est jaune foncé et souvent légèrement résineuse. Au bloc de MAQUENNE, elle donne un point de fusion compris entre 165-166°. Les poids trouvés coïncident généralement avec ceux donnés par la méthode de KATZ.

Pour des drogues de titre plus faible, les mêmes remarques sont à faire quant à la présence inéluctable de l'anneau résineux se formant au fond du ballon de cristallisation. L'addition de kaolin, comme agent d'adsorption des résines, semble encore insuffisante pour la séparation

©BIU Santé

éventuelle des produits résineux contenus dans les mauvaises drogues. On peut évidemment, dans ce cas, faire ce que conseillent les auteurs : ajouter préalablement 1 à 2 °/₀ de santonine, ce dont on tient compte dans le calcul final. On retrouve bien la santonine en excès, mais souillée de résines impures, le tout formant une sorte de magma. Ce procédé est surtout un dérivatif pour améliorer et rendre possible un dosage sans issue, mais ce n'est pas un procédé efficace.

Il est à remarquer également que, dans cette nouvelle technique, la filtration de la liqueur alcoolique, après addition de kaolin et l'ébullition, se fait très lentement. Par refroidissement, il reste souvent des petits cristaux de santonine sur le filtre. Il faut suivre à la lettre les indications des auteurs et laver au moins trois fois le filtre avec de l'alcool à 15 °/₀ bouillant, pour dissoudre ce qui aurait pu rester.

Néanmoins, ce procédé est bien une méthode de choix. Il donne les mêmes chiffres que le mode de dosage de KATZ; il est beaucoup plus rapide et plus simple. Il nécessite peu de matériel et un minimum de manipulations.

La pharmacopée allemande a d'ailleurs, dans son édition de 1926, adopté cette technique et exige dès lors, pour la poudre de semen-contra, un titre minimum de 2 °/₀ de santonine.

On peut faire, quant à la pureté de la santonine obtenue suivant la méthode d'EDER et SCHNEITER, les mêmes remarques que pour celle obtenue suivant le procédé de KATZ. Elle est toujours jaune, d'une pureté relative, souillée légèrement de résine, mais cependant acceptable pour un produit analytique.

Nous nous sommes alors efforcés de rechercher s'il n'y aurait pas une autre technique, tout aussi rapide et qui donnerait finalement un produit meilleur.

C'est au cours de ces travaux que nous avons constaté que l'action préalable d'une solution ammoniacale sur la poudre de semen-contra donnait des résultats appréciables, quant à la santonine extraite par la suite.

Nous imbibons, dans un mortier et par trituration, le semen-contra pulvérisé avec de l'ammoniaque officinale, diluée au 1/2 (soit environ à 10 °/₀ NH^3). Selon le degré de ténuité de la poudre, la quantité de solution ammoniacale à ajouter est différente. Pour 10 gr. de poudre, on emploie en moyenne de 4 à 8 cm^3 de solution et, au maximum, 10 cm^3. On s'aperçoit d'ailleurs que la poudre est entièrement imbibée quand elle se prend en masse, à la façon d'une masse pilulaire. Elle n'adhère plus du tout au mortier ni au pilon.

On laisse sécher pendant dix à douze heures à l'air libre ou quelques heures à l'étuve à 37°. La poudre est alors suffisamment sèche pour pouvoir être traitée. Sa teinte est changée, de brune ou vert marron, elle est devenue gris noir.

Cette poudre est agitée une demi-heure avec du benzène. On filtre

©BIU Santé

une partie aliquote et on distille complètement le benzène dont on chasse les dernières traces à l'étuve à 100°.

On obtient ainsi un résidu, nettement moins chargé d'impuretés que celui obtenu suivant Eder et Schneiter, c'est-à-dire sans traitement préalable de la poudre à l'ammoniaque, ainsi que le montre le tableau suivant :

Poids des résidus benzéniques séchés à 100° correspondant à 10 gr. de drogue.

DROGUE III	MÉTHODE A NH^3	MÉTHODE EDER ET SCHNEITER
Titre 1,75 °/₀	0 gr. 47	0 gr. 73
DROGUE V	**MÉTHODE A NH^3**	**MÉTHODE EDER ET SCHNEITER**
Titre II 2,24 °/₀.	0 gr. 56	0 gr. 91

On reprend ce résidu par de l'alcool à 15 °/₀ en poids à l'ébullition, pendant un quart d'heure, au réfrigérant à reflux.

On filtre à chaud, sur un petit filtre plissé et mouillé. Le filtre retient des produits vert foncé qui ne sont autres que des cires. On lave le filtre à trois reprises avec 5 à 6 cm^3 d'alcool à 15 °/₀ bouillant. On laisse cristalliser pendant vingt-quatre heures et on fait la correction de solubilité ordinaire.

On obtient, de cette façon, une santonine à peine teintée de jaune. Elle se présente en cristaux généralement beaucoup plus ténus que ceux obtenus par la méthode de Katz et se rapprochant de ceux fournis par la technique Eder et Schneiter, mais presque incolores et sans trace de résine. Ils donnent, au bloc de Maquenne, un point de fusion de 169-170°.

Les chiffres obtenus sont très voisins de ceux de Katz ou Eder et Schneiter :

MÉTHODES	SANTONINE °/₀		
	Drogue II	Drogue III	Drogue IV
Katz.	2,46	1,76	1,31
Eder et Schneiter	2,37	1,76	1,27
A l'ammoniaque	2,45	1,75	1,30

Voici, d'autre part, des dosages effectués en triple sur quelques drogues :

Méthode à l'ammoniaque.

SANTONINE °/₀		
DROGUE II	DROGUE III	DROGUE V
2,45	1,75	2,21
2,43	1,73	2,24
2,48	1,75	2,22

©BIU Santé

Enfin, nous avons fait des essais avec addition de santonine :

a) Pour la drogue III, titrant 1,75 °/₀, nous avons ajouté dans une première expérience 0 gr. 114 de santonine pour 10 gr. de poudre et dans une seconde 0 gr. 094 :

SANTONINE TOTALE	
Calculée	Retrouvée
—	—
2,89 °/₀.	2,88 °/₀
2,69 °/₀.	2,68 °/₀

b) Pour la drogue VI titrant 2,02 °/₀, on a ajouté 0 gr. 092 pour 10 gr. de poudre :

SANTONINE TOTALE	
Calculée	Retrouvée
—	—
2,94 °/₀.	2,90

c) Sur une drogue préalablement épuisée à l'éther et considérée comme dépourvue de santonine, on a ajouté 0 gr. 145 de santonine pour 10 gr., il a été retrouvé 0 gr. 141.

Cependant, pour les mauvaises drogues, on arrive à l'inévitable anneau résineux et nous pourrions conclure à l'impossibilité actuelle du dosage pondéral (1). On peut alors, comme le font Eder et Schneiter, ajouter au préalable une certaine quantité de santonine et on se retrouve dans des conditions favorables.

Quand la drogue traitée par l'ammoniaque est bien sèche, la liqueur benzénique obtenue ensuite est colorée faiblement en jaune, elle est parfaitement limpide et peut se prêter très bien à un examen polarimétrique direct. Chose curieuse, dans le cas de drogues de bonne qualité, la déviation observée au polarimètre est lévogyre (la santonine et l'essence de semen-contra sont lévogyres), mais dans le cas de drogues médiocres cette déviation est dextrogyre et s'est élevée jusqu'à $+0°24'$ pour une concentration de 10 °/₀.

Nous conseillons la technique suivante :

Technique. — On triture au mortier 10 gr. de poudre de semen-contra avec de l'ammoniaque officinale diluée au 1/2 (soit environ à 10 °/₀ NH^3), jusqu'à complète imbibition de la poudre. Ce résultat est atteint quand on obtient une masse pilulaire n'adhérant plus ni au mortier, ni au pilon. (La quantité de solution ammoniacale à ajouter dépend du degré de ténuité de la poudre; elle est en général comprise entre 4 et 8 cm^3 et ne dépasse jamais 10 cm^3.)

On laisse sécher à l'air libre pendant dix à douze heures, ou durant

1. La santonine étant une cétone, on pouvait songer à produire des combinaisons insolubles de cette fonction; tous les essais faits jusqu'à ce jour ne sont pas quantitatifs.

©BIU Santé

quatre heures à l'étuve à 37°. On fait ensuite passer le semen-contra dans une fiole et on l'additionne de 100 cm³ de benzène; on bouche, on laisse en contact une demi-heure en agitant de temps en temps. On filtre sur un filtre plissé, et placé dans un entonnoir recouvert d'un verre de montre.

80 cm³ de la solution obtenue, correspondant à 8 gr. de poudre, sont versés dans un petit ballon à extraction. On distille complètement au bain-marie et on chasse les dernières traces de benzène à l'étuve à 100°. Le résidu est repris par 40 cm³ d'alcool à 15 °/₀ en poids (soit, pratiquement, de l'alcool à 19°) et on porte à l'ébullition à reflux pendant un quart d'heure. On filtre aussitôt sur un petit filtre plissé et mouillé, de 6 cm. de diamètre, dans un vase à précipité, préalablement taré. On lave le ballon et le filtre à trois reprises en employant chaque fois 5 à 6 cm³ d'alcool à 15 °/₀ en poids et à chaud.

Le petit vase à précipité est recouvert d'un verre de montre; on abandonne la solution dans un endroit frais et à l'obscurité, pendant vingt-quatre heures, en agitant de temps en temps. La santonine cristallise. On prend alors un poids P de la solution, que l'on verse sur un filtre taré et non plissé, de 6 cm. de diamètre. On lave soigneusement vase et filtre avec un peu d'eau distillée froide; on les sèche à 100° pendant une heure et on les pèse après refroidissement dans un exsiccateur (1). L'augmentation de poids globale du filtre et du ballon donne le poids de santonine cristallisée, poids auquel il faut ajouter 0 gr. 0006 par gramme de filtrat P (correction due à la solubilité de la santonine dans l'alcool à 15 °/₀). Le chiffre obtenu correspond à 8 gr. de semen-contra. On exprime le résultat pour 100 gr.

Cette méthode est en somme celle d'Eder et Schneiter, précédée d'un traitement par l'ammoniaque, évitant par la suite l'ébullition en présence de kaolin. Elle nous a donné des résultats constants et a servi de base à tous les essais que nous publierons par la suite.

1. Il est nécessaire de dessécher et de tarer le filtre sans plis dans un flacon taré et d'effectuer la pesée de la santonine de la même façon.

Maurice-Marie Janot. Robert Mouton.

(*Laboratoire de Pharmacie galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris.*)

©BIU Santé

Sur la pénétration de la quinine dans les globules rouges.

Au cours de recherches poursuivies depuis un certain temps sur la destinée de la quinine introduite dans la circulation par injections intraveineuses, nous avons été amenés à étudier le comportement de cet alcaloïde vis-à-vis des éléments figurés du sang, et en particulier des globules rouges.

Dans leurs récentes publications, MM. L. Binet et R. Fabre (1) ont signalé « qu'une partie de la quinine, injectée dans l'organisme, se fixe sur les hématies d'où elle n'est éliminée que lentement ». En ce qui concerne la pénétration de la quinine dans les hématies, nos expériences confirment celles de MM. L. Binet et R. Fabre. Cependant, au cours de notre expérimentation, il nous a paru indispensable, pour bien montrer que cet alcaloïde se fixe sur les éléments figurés du sang, de débarrasser ces derniers de la quinine qui pouvait être retenue par adsorption à leur surface. Dans ce but, nous avons cru devoir laver les hématies à plusieurs reprises avec du sérum physiologique avant de soumettre leur produit d'extraction à l'épreuve des rayons ultra-violets. Dans ces conditions, nous avons constaté que quatre lavages peu prolongés étaient susceptibles d'entraîner toute la quinine décelable et que l'examen des liquides d'extraction globulaire étaient privés de fluorescence.

On récolte, sur citrate de soude, 50 cm³ de sang de chien, dont on sépare aussitôt les globules du plasma par centrifugation. Après avoir lavé les éléments figurés à plusieurs reprises dans du sérum physiologique, on les laisse en contact pendant douze à dix-huit heures avec une solution isotonique contenant 0 gr. 50 de sulfate basique de quinine °/₀. Au bout de ce temps, les hématies séparées de la solution de quinine sont lavées quatre fois dans plusieurs volumes d'eau salée physiologique. Les quatre liquides de lavages, acidifiés par quelques gouttes d'acide sulfurique dilué, présentent en lumière de Wood la fluorescence bleue caractéristique de la quinine.

Quant aux liquides d'extraction obtenus à partir des globules rouges, traités pour en extraire la quinine, ils ne présentent, lorsqu'on les examine en lumière ultra para-violette, aucune fluorescence. Toutefois, si l'on ne pratique qu'un seul lavage, le liquide d'extraction globulaire présente une fluorescence évidente au même titre que le liquide de lavage.

Les techniques précédentes ne nous satisfaisant pas entièrement, nous nous sommes adressés à des méthodes microchimiques destinées à mettre en évidence la présence de la quinine dans les globules eux-mêmes.

©BIU Santé

Nous avons employé dans ce but la réaction classique de la thalléio-quinine, et la recherche directe de la fluorescence dans les éléments figurés du sang examinés au microscope.

La technique mise en œuvre est celle de MM. F. Barjon et Cl. Regaud (*). Elle permet, après fixation des hématies par l'acide osmique à 1 °/₀, de les déshydrater progressivement dans l'alcool, et de les fixer sur des lames, après les avoir émulsionnées dans du collodion étendu au dixième avec un mélange à parties égales d'alcool et d'éther. Après étalement et pelliculation, sur des lames très propres, les préparations sont portées successivement dans l'alcool à 80°, à 70°, et enfin dans l'eau distillée.

Ces préparations peuvent dès lors être manipulées, ainsi que le remarquent les auteurs, comme des coupes histologiques ordinaires et subir toutes les réactions désirables. Les globules conservent, grâce à ce procédé, leur forme, leurs dimensions et leur structure propres. D'autre part, le stroma des globules, enclos dans de petites vacuoles de collodion, ne peut être détruit par l'action des divers réactifs mis en sa présence.

Les lames ainsi préparées sont abandonnées pendant douze heures dans des solutions de différents sels de quinine (sulfate basique, sulfate neutre, chlorhydrate basique, chlorhydrate neutre, chlorhydro-sulfate, sulfovinate, valérianate, tannate, etc.).

Ces solutions préparées avec de l'eau distillée sont à 1 °/₀. Les lames sont ensuite lavées rapidement à l'eau distillée, et c'est sur ce matériel que nous avons pratiqué la thalléio et l'érythroréaction.

Suivant le mode opératoire employé, les globules se colorent en vert ou en rouge. Ces colorations sont plus ou moins intenses suivant la quantité de sels d'alcaloïde retenus. En faisant varier la mise au point du microscope, on s'aperçoit très facilement que la réaction a lieu dans l'intimité même de l'élément observé, le reste de la préparation restant parfaitement étranger à l'action de ces divers réactifs.

Ce que l'on observe pour les globules rouges s'observe également pour les globules blancs. Cependant l'examen du résultat de la thalléio et de l'érythroréaction, avec un grossissement approprié, nous a montré que l'alcaloïde se fixait de préférence sur les noyaux des polynucléaires.

Sans doute pourra-t-on nous objecter que nos recherches ont porté sur des éléments morts puisque fixés et que les hématies vivantes se comportent d'une autre manière.

Pour éliminer cette critique et afin de nous assurer de l'identité des phénomènes sur le globule vivant, nous avons tenté de déceler la quinine dans les globules conservés dans des conditions normales de température et de milieu, abstraction faite de l'hémolyse habituelle provoquée par le contact des sels de quinine.

Dans ce but nous avons procédé à une nouvelle série d'expériences.

©BIU Santé

Quelques centimètres cubes de sang prélevés sur un lapin sont placés, après défibrination, dans un flacon contenant une solution à 0,5 °/₀ de sulfate basique de quinine dans du sérum physiologique. Ce flacon est ensuite abandonné à l'étuve à 37° pendant douze heures. Après lavage dans du sérum, ces globules, émulsionnés dans de l'eau albumineuse, sont collés sur des lames porte objet.

Nous avons obtenu sur les hématies traitées de cette manière des réactions identiques à celles que nous avaient données les hématies fixées.

A titre de contrôle, les préparations de globules fixés et non fixés ont été examinées en lumière de Wood. Après lavage rapide elles sont à l'œil nu légèrement fluorescentes. Observées au microscope, et en orientant les rayons ultra-violets de manière qu'ils traversent la préparation, ainsi que la partie optique de l'appareil, il est possible, en faisant varier la mise au point, de voir, sur le fond intégralement noir de la préparation, de petits points luminescents correspondant aux globules rouges renfermant de la quinine. Notons que cette observation est facilitée et que la mise en évidence par fluorescence de la quinine intraglobulaire n'est aisément visible qu'après acidification de la préparation par immersion dans une solution d'acide sulfurique à 1 °/₀. Parmi les sels de quinine employés, ceux qui nous ont donné les meilleurs résultats et que les globules rouges paraissent fixer avec élection sont le sulfate basique et le lactate.

Incidemment, nous avons vérifié que la quinine s'élimine par la salive, à la condition toutefois qu'elle soit introduite dans l'économie en quantité suffisante (chez le chien par injection intraveineuse à la dose de 0 gr. 05 par kilogramme d'animal).

En réalité, cette élimination salivaire est peu importante et il ne nous a pas semblé qu'elle soit plus considérable que l'élimination de la quinine par la bile dont l'un de nous a récemment démontré l'existence (³ et ⁴).

Conclusion.

Les expériences que nous venont de rapporter confirment les données de MM. L. Binet et R. Fabre, en éliminant toutefois une cause d'erreurs qui ne nous semblait pas *a priori* négligeable : l'entraînement de la quinine par les globules par simple phénomène d'adsorption. Par contre, *in vitro*, il nous est apparu que la quinine quittait facilement les globules où elle avait pénétré, à tel point que quelques lavages dans du sérum physiologique suffisent à les priver de tout alcaloïde.

A la réflexion, étant donné que la quinine est douée d'un pouvoir hémolytique, il était à prévoir qu'elle pénètre dans les hématies.

©BIU Santé

NOTES BIBLIOGRAPHIQUES

1. L. Binet et R. Fabre. Fixation de la quinine sur les hématies *in vivo*. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, p. 1068-1070. — Répartition de la quinine entre les globules rouges et le plasma sanguin. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 16 janvier 1930, p. 55.
2. Barjon et Cl. Regaud. Nouveau procédé pour l'étude histologique du sang et généralement de tous liquides tenant en suspension des éléments anatomiques naturellement ou artificiellement dissociés. *C. R. Soc. Biol.*, 14 novembre 1903, p. 1311. — Note complémentaire sur la méthode de collodionnage des éléments anatomiques dissociés. *C. R. Soc. Biol.*, 28 novembre 1903, p. 1485.
3. H. Hermann, F. Caujolle et F. Jourdan. Sur l'élimination de quelques alcaloïdes et génalcaloïdes par les voies biliaires. *C. R. Ac. Sc.*, 1903, **190**, p. 78-79.
4. F. Caujolle. Les éliminations par la voie biliaire. *Thèse Doctorat Médecine*, Alger 1929.

P. Fourment. H. Hermann.

Recherches sur les fermentations amylolytiques.

(*Suite et fin* [1].)

II. — INFLUENCE DES AMINES GRASSES ET DE CHLORHYDRATES SUR LA SACCHARIFICATION DE L'AMIDON PAR LA SALIVE

Technique. — Cette seconde série d'expériences a été conduite suivant une technique identique à celle adoptée pour les recherches sur la pancréatine.

L'empois utilisé a été additionné de toluène et non de fluorure de sodium. Ce sel exerce en effet une action inhibitrice sur l'activité amylolytique de la salive humaine; cette inhibition est notablement inférieure à celle exercée dans les mêmes conditions par le fluorure de sodium sur l'amylolyse pancréatique, mais reste néanmoins importante. Deux erlenmeyers, contenant les mêmes quantités d'empois d'amidon à 2 % et de salive, sont additionnés, le premier de toluène, le second de 1 gr. de FNa, après un séjour de trois heures à l'étuve à 48-49°; le premier renferme 1 gr. 20 de sucres réducteurs exprimés en maltose anhydre, alors que le second n'en contient que 0 gr. 95.

1. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, mai 1930, **37**, p. 290.

©BIU Santé

La salive utilisée est d'origine humaine, elle a été fournie par quatre sujets et recueillie à diverses heures de la journée. Avant d'être ajoutée aux milieux, elle était diluée de son volume d'eau distillée, homogénéisée et filtrée sur coton. La dose la plus généralement employée était de 2 cm³ d'empois au toluène; durée de la fermentation : trois heures, à 50°.

* * *

Résultats. — Nous réunissons dans les tableaux I et II les moyennes des résultats obtenus (exprimées en grammes de maltose anhydre et rapportées à 100 cm³ d'empois) en présence d'amine; les tableaux III et IV se rapportent aux chlorhydrates d'amines (Cf. note précédente).

TABLEAU I. — *Amines primaires saturées.*

QUANTITÉS D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	MÉTHYL	ÉTHYL	PROPYL	ISOAMYL
—	—	—	—	—
Témoin.	0,94	0,90	0,85	0,91
0,001	—	—	0,79	0,88
0,002	0,47	0,70	0,72	0,87
0,004	0,28	0,44	0,60	0,35
0,010	—	—	0,92	0,67

TABLEAU II. — *Allylamine et amines secondaires et tertiaires saturées.*

QUANTITÉS D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	ALLYL	DIMÉTHYL	DIÉTHYL	TRIMÉTHYL	TRIÉTHYL
—	—	—	—	—	—
Témoin.	0,88	0,94	0,93	0,96	0,92
0,001	0,85	—	—	—	—
0,002	0,83	—	0,84	0,52	0,84
0,004	0,80	0,30	0,55	0,20	—
0,010	0,74	0,09	0,39	0,10	—
0,020	—	0,05	—	—	—

TABLEAU III. — *Chlorhydrates d'amines primaires saturées.*

QUANTITÉS DE HCl D'AMINES ajoutées à 100 cm.³ d'empois	MÉTHYL	ÉTHYL	PROPYL	ISOAMYL
—	—	—	—	—
Témoin.	0,91	1,02	1,00	0,98
0,002	—	1,21	1,05	—
0,004	—	1,35	1,07	—
0,010	1,57	1,42	1,13	1,02
0,020	—	—	1,18	1,06

©BIU Santé

TABLEAU IV. — *Chlorhydrates d'allylamine et d'amines secondaires et tertiaires saturées.*

QUANTITÉS DE HCl D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	ALLYL	DIMÉTHYL	DIÉTHYL	TRIMÉTHYL	TRIÉTHYL
—	—	—	—	—	—
Témoin.	0,98	0,77	1,44	0,77	1,44
0,002	1,04	—	—	—	—
0,004	1,06	—	—	—	—
0,010	1,13	1,18	1,80	1,12	1,68
0,020	1,15	—	—	—	—

Rôle des amines. — L'action des amines sur l'amylolyse salivaire est toujours inhibitrice. Les coefficients d'inactivation, tels que nous les avons définis dans notre précédente note, se trouvent réunis dans les tableaux V et VI.

TABLEAU V. — *Coefficients d'inactivation des amines primaires saturées.*

QUANTITÉS D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	MÉTHYL	ÉTHYL	PROPYL	ISOAMYL
—	—	—	—	—
Poids moléculaire.	31	45	59	87
0,001	—	—	0,07	0,03
0,002	0,50	0,22	0,15	0,04
0,004	0,71	0,51	0,29	0,06
0,010	—	—	0,50	0,26

TABLEAU VI. — *Coefficients d'inactivation de l'allylamine et des amines primaires et secondaires saturées.*

QUANTITÉS D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	ALLYL	DIMÉTHYL	DIÉTHYL	TRIMÉTHYL	TRIÉTHYL
—	—	—	—	—	—
Poids moléculaire.	57	45	73	59	101
0,001	0,03	—	—	—	—
0,002	0,06	—	0,09	0,46	0,09
0,004	0,07	0,66	0,40	0,70	—
0,010	0,16	0,90	0,57	0,89	—
0,020	—	0,94	—	—	—

Les tableaux V et VI mettent en évidence les faits suivants :

1° L'action inhibitrice d'une amine augmente en même temps que la concentration de l'amine dans le milieu;

2° L'action inhibitrice est d'autant plus importante que les radicaux substituants les hydrogènes de l'ammoniac dans la formule de l'amine sont eux-mêmes plus petits, cette relation ne se vérifie que d'une manière approchée.

©BIU Santé

Rôle de chlorhydrates d'amines. — L'action des chlorhydrates d'amines sur l'amylolyse salivaire est toujours activatrice. Les coefficients d'activation (voir définition dans notre précédente note) se trouvent réunis dans les tableaux VII et VIII.

TABLEAU VII. — *Coefficients d'activation des chlorhydrates d'amines grasses saturées.*

QUANTITÉS DE HCl D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	MÉTHYL	ÉTHYL	PROPYL	ISOAMYL
—	—	—	—	—
Poids moléculaire.	67,5	81,5	95,5	123,5
0,002	—	0,18	0,05	—
0,004	—	0,32	0,07	—
0,010	0,72	0,39	0,13	0,04
0,020	—	—	0,18	0,08

TABLEAU VIII. — *Coefficients d'activation des chlorhydrates d'allylamine et d'amines secondaires et tertiaires saturées.*

QUANTITÉS DE HCl D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	ALLYL	DIMÉTHYL	DIÉTHYL	TRIMÉTHYL	TRIÉTHYL
—	—	—	—	—	—
Poids moléculaire.	93,5	81,5	109,5	95,5	137,5
0,002	0,06	—	—	—	—
0,004	0,08	—	—	—	—
0,010	0,15	0,53	0,25	0,45	0,15
0,020	0,17	—	—	—	—

Les tableaux VII et VIII démontrent que les chlorhydrates d'amines grasses exercent sur l'amylolyse salivaire une influence très comparable à celle qu'ils exercent sur l'amylolyse pancréatique; toutefois, le maximum d'activité, qui pour l'amylolyse pancréatique appartient aux éthylamines, se trouve ici reporté sur les méthylamines; — les chlorhydrates d'amines primaires sont les plus actifs d'une série homologue, les chlorhydrates des amines tertiaires présentant l'influence la plus réduite. Remarquons enfin qu'il existe un parallélisme entre l'intensité inhibitrice d'une amine et l'intensité activatrice de son chlorhydrate : aux amines les plus inhibitrices correspondent, en général, les chlorhydrates les plus activateurs; toutefois, en valeur absolue, le coefficient d'inactivation est toujours supérieur au coefficient d'activation correspondant.

* * *

L'inhibition du pouvoir amylolytique de la salive par une amine grasse ne résulte pas d'une destruction de la ptyaline; en effet, si, dans un milieu où la fermentation a été enrayée par une amine, on ajoute un acide tel que l'acide chlorhydrique jusqu'à saturation totale de l'amine,

©BIU Santé

on observe que l'hydrolyse de l'amidon se manifeste à nouveau et se poursuit avec un rendement augmenté par la présence même du chlorhydrate d'amine formé.

Conclusions.

1° Les méthylamines, les éthylamines, l'allylamine, la propylamine, la méthyl₂butylamine (iso-amylamine ordinaire) inhibent l'action amylolytique de la salive humaine sur l'empois d'amidon à 2 °/₀, additionné de toluène ;

2° Les chlorhydrates de ces mêmes bases accélèrent au contraire la même amylolyse ;

3° Ces amines et leurs chlorhydrates exercent sur les amylolyses pancréatiques et salivaires des influences similaires.

III. — INFLUENCE DES AMINES GRASSES ET DE LEURS CHLORHYDRATES SUR LA SACCHARIFICATION DE L'AMIDON PAR L'EXTRAIT DE MALT

Technique. — L'étude de l'influence des amines grasses et de leurs chlorhydrates sur l'activité amylolytique des macérations aqueuses de malt peut être pratiquée indifféremment sur l'empois d'amidon fluoré ou sur de l'empois additionné de toluène, — le fluorure de sodium pur du commerce n'ayant à la concentration usuelle (1 °/₀) aucune influence inhibitrice sur l'activité du malt.

La macération de malt que nous avons utilisée a été préparée suivant la technique indiquée par G. Bertrand dans son *Guide pour les Manipulations de chimie biologique* (1910, § 301, p. 232). Après filtration, elle était ajoutée aux milieux à la dose de 2 cm³ pour 100 cm³ d'empois d'amidon de pomme de terre à 2 °/₀ ; la fermentation a été conduite suivant la technique indiquée dans notre première note.

***

Résultats. — Les tableaux suivants réunissent les moyennes des résultats obtenus, exprimés suivant nos conventions habituelles. Les tableaux I et II se rapportent aux amines libres, les tableaux III et IV aux chlorhydrates d'amines.

Tableau I. — *Amines primaires saturées.*

Quantités d'amines ajoutées à 100 cm³ d'empois	Méthyl	Éthyl	Propyl	Isoamyl
—	—	—	—	—
Témoin.	0,87	0,88	0,89	0,90
0,001	—	—	0,86	—
0,002	0,71	0,66	0,85	0,78
0,004	0,56	—	0,82	—
0,010	0,27	0,31	0,65	0,27

©BIU Santé

TABLEAU II. — *Allylamine et amines secondaires et tertiaires saturées.*

QUANTITÉS D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	ALLYL	DIMÉTHYL	DIÉTHYL	TRIMÉTHYL	TRIÉTHYL
—	—	—	—	—	—
Témoin.	0,90	0,88	0,92	0,89	0,91
0,001	—	—	0,86	—	0,91
0,002	0,84	—	0,82	—	0,90
0,004	0,80	0,66	0,78	0,74	0,84
0,010	0,59	0,29	0,45	0,39	0,57

TABLEAU III. — *Chlorhydrates d'amines primaires saturées.*

QUANTITÉS DE HCl D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	MÉTHYL	ÉTHYL	PROPYL	ISOAMYL
—	—	—	—	—
Témoin.	0,92	0,89	0,93	0,91
0,001	—	—	0,93	0,99
0,002	0,93	0,89	0,93	0,90
0,004	—	—	0,94	0,89
0,010	0,92	—	0,93	0,90
0,020	0,92	0,89	0,94	0,91

TABLEAU IV. — *Chlorhydrates d'allylamine et d'amines secondaires et tertiaires saturées.*

QUANTITÉS DE HCl D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	ALLYL	DIMÉTHYL	DIÉTHYL	TRIMÉTHYL	TRIÉTHYL
—	—	—	—	—	—
Témoin.	0,89	0,98	0,98	0,96	1,20
0,001	0,89	—	—	—	—
0,002	—	—	—	—	—
0,004	0,88	0,95	0,93	0,96	—
0,010	0,90	—	—	—	1,20
0,020	—	1,00	0,98	0,97	1,20

Rôle des amines. — L'influence des amines sur l'hydrolyse de l'empois d'amidon par la macération aqueuse de malt est toujours inhibitrice; les coefficients d'inactivation calculés pour chaque amine sont réunis dans les tableaux V et VI.

TABLEAU V. — *Coefficients d'inactivation des amines primaires saturées.*

QUANTITÉS D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	MÉTHYL	ÉTHYL	PROPYL	ISOAMYL
—	—	—	—	—
Poids moléculaire.	32	45	59	87
0,001	—	—	0,03	—
0,002	0,18	0,25	0,04	0,13
0,004	0,35	—	0,08	—
0,010	0,69	0,64	0,21	0,63

©BIU Santé

TABLEAU VI. — *Coefficients d'inactivation de l'allylamine et des amines secondaires et tertiaires saturées.*

QUANTITÉS D'AMINES ajoutées à 100 cm³ d'empois	ALLYL	DIMÉTHYL	DIÉTHYL	TRIMÉTHYL	TRIÉTHYL
—	—	—	—	—	—
Poids moléculaire.	57	45	73	59	101
0,001	—	—	0,06	—	0,06
0,002	0,07	—	0,10	—	0,01
0,003	0,11	0,25	0,15	0,16	0,06
0,019	0,14	0,67	0,51	0,56	0,37

L'examen des tableaux V et VI démontre que :

1° L'action inhibitrice d'une amine augmente en même temps que sa concentration dans le milieu fermentaire;

2° L'action inhibitrice d'une amine, toutes choses égales d'ailleurs, diminue dans les séries homologues méthyl et éthyl de l'amine primaire à l'amine tertiaire.

Rôle des chlorhydrates. — Aux concentrations inférieures ou au plus égales à 2 °/₀₀ les chlorhydrates d'amines grasses sont sans influence sur l'activité amylolytique des extraits aqueux de malt. Les tableaux III et IV démontrent la généralité de cette remarque; les coefficients d'activation calculés se trouvent tous égaux à zéro.

* * *

L'action inhibitrice que manifestent les amines grasses sur l'activité amylolytique des extraits aqueux de malt ne résulte pas d'une destruction de ferment, car, si l'on sature par de l'acide chlorhydrique dilué l'amine libre présente dans un milieu, on observe que la fermentation reprend son cours normal.

CONCLUSIONS.

1° Les méthylamines, les éthylamines, l'allylamine, la propylamine, la méthyl₃butylamine (isoamylamine ordinaire), inhibent le pouvoir amylolytique de l'extrait aqueux de malt sur l'empois d'amidon à 2 °/₀ additionné de toluène;

2° Les chlorhydrates de ces mêmes bases sont sans influence sur la même action fermentaire.

FERNAND CAUJOLLE. JEAN MOLINIER.

©BIU Santé

REVUE DES MATIÈRES GRASSES

La culture du ricin dans le Midi de la France et en Afrique du Nord.

Une expérience de plus de vingt ans a surabondamment prouvé que l'huile de ricin est le lubrifiant de choix des moteurs d'aviation. Les graines dont on retire cette huile sont devenues, de ce fait, une matière première indispensable à la défense nationale. Jusqu'à ces derniers temps, l'Inde anglaise avait réussi à conquérir et à conserver le quasi-monopole de leur production, et à l'heure actuelle les trois quarts des graines de ricin que nous importons sont encore d'origine indienne. Si nous pouvions arriver à les récolter sur notre sol ou sur celui de notre empire nord-africain l'avantage économique réel que nous en tirerions serait doublé d'une garantie précieuse contre tout événement de guerre susceptible d'entraver brusquement nos relations par mer avec les pays lointains.

La présente étude a pour objet d'exposer dans quelle mesure la culture du ricin peut recevoir dans nos départements du Midi, en Algérie, en Tunisie et au Maroc, un développement suffisant pour nous permettre de ne jamais manquer d'huile de ricin pour les moteurs de nos avions.

* * *

Le ricin peut être cultivé comme plante annuelle et comme plante vivace. La culture comme plante annuelle exige deux conditions : 1° étés assez longs et assez chauds pour permettre aux graines d'arriver à maturité ; 2° humidité suffisante du sol. Ces conditions sont réalisées dans plusieurs de nos départements du Midi. Dans le Gard, le ricin a été cultivé pendant cinquante ans entre 1809 et 1860. Il serait intéressant de connaître les raisons qui en firent abandonner la culture. Sans doute faut-il les chercher dans la grande extension qu'a prise la viticulture et dans la concurrence des graines importées. Il serait utile, dans l'intérêt de la défense nationale, de reprendre quelques essais ; ils pourraient permettre de laisser cette culture en demi-sommeil en période normale afin de lui donner, sans tâtonnements ni perte de temps, tout le développement que viendraient à imposer les circonstances.

©BIU Santé

Dans le Nord de l'Italie, sous la latitude même de nos départements du Midi, le ricin est encore cultivé aux environs de Pavie et de Vérone où l'on produit des huiles de ricin pharmaceutiques justement réputées depuis fort longtemps.

La culture du ricin comme plante vivace exige une condition nouvelle rarement réalisée en France. C'est l'absence absolue de gelées pendant la saison froide; la plante périt en effet dès que la température s'abaisse au-dessous de — 2°. Ce n'est guère que dans la partie littorale des départements du Var et des Alpes-Maritimes (zone de l'oranger) que cette condition se trouve satisfaite.

Dans les provinces italienues du Sud, la culture du ricin tend, dit-on, à se développer de plus en plus à la suite des recherches méthodiques poursuivies aux Jardins d'essais de Naples et de Palerme.

En Espagne on cultive le ricin comme plante ornementale, dans les régions d'Alicante et de Malaga. Les quantités de graines récoltées sont faibles et le manque d'eau n'a pas permis de développer cette culture comme on avait espéré le faire il y a une dizaine d'années.

Ces deux exemples ne permettent guère de tirer des conclusions utiles sur les probabilités de réussite de la culture du ricin en Afrique du Nord. Des essais y ont été tentés depuis déjà longtemps; nous en exposerons rapidement les résultats.

CULTURE DU RICIN EN TUNISIE

Les renseignements qui nous sont parvenus sont brefs et précis : le ricin n'est pas cultivé en Tunisie et il ne semble pas que des essais sérieux aient jamais été tentés pour entreprendre cette culture. Le climat est peu favorable et l'on estime que les conditions d'irrigation du sol ne permettraient pas d'obtenir des résultats rémunérateurs. Cependant le ricin croît spontanément dans les oasis du Sud. Nous avons reçu l'année dernière un échantillon de graines de ricin sauvage provenant de l'oasis de Gabès; ces graines sont plus grosses que celles du ricin commun de la variété *microcarpus* qui est la forme subspontanée la plus répandue en Afrique du Nord. Peut-être provenaient-elles de la variété particulière à la Tunisie dite : *Ricinus tunicencis* par les botanistes. En Tripolitaine et en Cyrénaïque, les Italiens ont essayé de cultiver le ricin; un de leurs périodiques d'agriculture coloniale indique qu'il existe une variété de ricin sanguin qui vient assez bien dans les sables de la Lybie et qui résiste mieux que toute autre à la sécheresse.

En somme, si les possibilités d'obtenir des graines de ricin sur le territoire de la Régence tunisienne ne sont pas nulles, on peut estimer qu'elles sont fort restreintes.

©BIU Santé

CULTURE DU RICIN EN ALGÉRIE

Dans la zone littorale de l'Algérie, un petit ricin sauvage (1), *Ricinus communis microcarpus*, croît spontanément dans nombre de terrains incultes. Les premiers colons, frappés de la facilité avec laquelle se propage cette variété qui fournit une médiocre récolte de petites graines, estimèrent probablement qu'il serait facile d'en cultiver de plus productives. Vers l'année 1852, des graines de la variété brésilienne dite *Ricinus zanzibarinsis*, à grosses graines plates, furent ensemencées et les premières récoltes envoyées à Nimes. On reconnut qu'elles fournissaient moins d'huile que les variétés cultivées en France et que cette huile est de qualité médiocre au point de vue pharmaceutique, parce que plus âcre, plus colorée et plus visqueuse que celle que l'on retirait des graines récoltées en France.

D'autres essais furent poursuivis de 1868 à 1885, dans la vallée de l'Oued-Sebaou, en grande Kabilie, et à Saint-Denis-du-Sig dans la basse vallée du Chélif. Sans doute ne donnèrent-ils pas de bons résultats. Le directeur du Jardin d'essais du Hamma, près d'Alger, M. Rivière, résumant en 1902 les résultats des essais connus de lui, a pu écrire cette phrase lapidaire : « On ne cultive pas le ricin en Algérie, sa culture n'y a jamais existé qu'à l'état de tentatives infructueuses. »

Il conclut que l'aire de végétation favorable à la plante est limitée à la région littorale parce qu'on ne trouve nulle part ailleurs les conditions de chaleur et d'humidité nécessaires. Mais la zone côtière est assez étroite, bornée qu'elle est entre la mer et les chaînes de montagnes de l'Atlas tellien. Sur les Hauts Plateaux, qui lui font suite, la pluviosité réduite, le défaut d'irrigation, et, plus encore, les énormes écarts entre les températures extrêmes d'une même année rendent la culture du ricin impossible.

Malgré ces conclusions pessimistes, d'autres essais furent entrepris de 1893 à 1904, ils ne furent guère plus heureux. Les huileries qui s'étaient autrefois installées près d'Alger pour presser les graines de ricin avaient fermé leurs portes et les graines, expédiées à Marseille, arrivèrent pendant une période de si bas cours que les prix obtenus ne payèrent même pas les frais de culture.

Dans les oasis des territoires du Sud, les conditions d'irrigation permettent la croissance du ricin sauvage que l'on trouve disséminé un peu partout. Des essais de culture n'ont jamais été tentés, mais la cueillette

1. Les botanistes préfèrent dire subspontané et ne considèrent comme ricin sauvage que les ricins des hauts plateaux d'Abyssinie, parce qu'ils ne semblent pas avoir été introduits par l'homme.

©BIU Santé

des graines de la plante subspontanée pourrait fournir, dit-on, une récolte appréciable (1).

Pendant la guerre, sur l'appel pressant du ministre de l'Armement, des essais de culture du ricin furent commencés, ou repris, dans la plupart de nos colonies.

En Algérie, de nouvelles tentatives furent faites.

Au milieu du bouleversement économique de cette époque troublée, elles donnèrent d'heureux résultats financiers. Les cours enregistrés pour la graine de ricin atteignirent en effet le niveau de 260 francs les 100 K^{os}; avant 1914, ils oscillaient, en année normale, entre 20 et 30 francs. Une superficie totale de 150 hectares environ fut ensemencée en ricin dans nos trois départements algériens, elle pouvait fournir une récolte moyenne de 225 à 250 tonnes, quantité appréciable sans doute, mais bien faible en comparaison des besoins de la défense nationale à cette époque.

L'armistice amena brusquement une chute des cours. Les stocks de graines accumulés dans les divers pays belligérants pouvaient permettre de satisfaire les demandes du temps de paix pendant plusieurs années. Beaucoup de cultivateurs ne purent se débarrasser de leur récolte qu'à vil prix; d'autres ne trouvèrent même pas à la vendre.

L'effet moral de cette sorte de krach fut considérable. La culture du ricin en sortit avec la réputation de n'être payante qu'en temps de guerre et d'être ruineuse en temps de paix. Partout elle fut abandonnée.

A l'heure actuelle, les stocks anciens ont été résorbés et ne pèsent plus sur le marché. Le développement de l'aviation, celui des industries de toute nature qui utilisent l'huile de ricin ont progressivement accru la demande et nous restons largement tributaires de l'étranger. Les cours de la graine paraissent stabilisés et se sont fixés entre 225 et 250 francs les 100 K^{os} [bourse de Marseille (2)]. En divisant ce chiffre par 5, pour ramener les prix à la parité de l'or, on trouve une valeur de 45 à 50 fr. les 100 K^{os} qui est sensiblement égale à 1,8 fois celle d'avant-guerre.

Les données actuelles du problème de la culture du ricin sont donc les suivantes : 1° nécessité de pourvoir nous-mêmes aux besoins de la défense nationale de préférence sur le territoire de nos colonies les plus voisines; 2° conditions économiques redevenues normales et présentant pour la graine de ricin une appréciable plus-value sur sa valeur d'avant-guerre.

1. Ces données proviennent de renseignements privés et mériteraient d'être précisées.

2. Ces lignes ont été écrites en 1928. Les cours de 1930 sont en baisse comme ceux de tous les oléagineux; on cote à l'heure actuelle 200 fr. environ les 100 K^{os}. Les cours des ricins ont été moins durement atteints par le recul général des prix.

©BIU Santé

Nous ne rappellerons pas ici la résolution prise en 1926 par la Chambre des députés sur l'initiative de M. BARTHE invitant le Gouvernement « à faire de toute urgence encourager et développer la culture du ricin en France et aux colonies, spécialement en Afrique du Nord ».

Comme suite à cette proposition, la Direction de l'Agriculture du Gouvernement général de l'Algérie acheta en Italie (en janvier 1927) 25 quintaux de graines de ricin sanguin de Vérone ; ces graines furent distribuées gratuitement, comme semence, à tous les agriculteurs qui en firent la demande. Des articles de vulgarisation parurent dans la presse régionale pour faire connaître les facilités accordées en vue de la reprise des essais de la culture du ricin. Enfin les Directions de l'Artillerie d'Oran et d'Alger s'engagèrent à acheter les récoltes de graines, même non décapsulées, à tous ceux qui craindraient de ne pouvoir les vendre à un prix suffisant. Pour les graines livrées dans leur capsule, le prix d'achat fut fixé à 140 francs les 100 K^{os}, ce qui porte les graines décapsulées à 232 francs (100 K^{os} de capsules de ricin fournissent environ 60 K^{os} de graines).

Comme si le mauvais sort s'acharnait après les tentatives de culture du ricin en Algérie, la saison des pluies de 1927 fut caractérisée par des précipitations faibles, de telle sorte que la récolte de graines de ricin fut très mauvaise. On a pu craindre un moment que ces déboires, survenant après beaucoup d'autres, ne fassent une fois de plus abandonner les essais.

En somme, les superficies où l'on peut cultiver le ricin en Algérie sont relativement restreintes. On peut se demander si l'avantage géographique que donne à cette colonie le voisinage de la métropole, pour y développer la culture du ricin, compensera l'infériorité où elle se trouve, au point de vue des conditions climatériques, vis-à-vis des colonies plus lointaines telles que l'Indochine, l'Afrique Occidentale, l'Afrique Équatoriale, Madagascar, la Guyane et les petites Antilles. Des essais persévérants et méthodiques pourront seuls permettre de se faire une opinion définitive. Si l'infériorité constatée n'est pas trop grande, un système de primes à la culture du ricin pourrait rétablir l'équilibre (1).

CULTURE DU RICIN AU MAROC

Au Maroc, les perspectives de réussite dans la culture du ricin apparaissent beaucoup plus certaines qu'en Algérie. Notre nouveau protectorat compense largement son éloignement un peu plus grand par des conditions climatériques beaucoup plus favorables.

Le Maroc, fenêtre de l'Afrique du Nord sur l'Océan Atlantique, pré-

1. Nous avons été récemment informés que les résultats des essais faits en 1928 et 1929 allaient faire l'objet de très prochaines publications.

©BIU Santé

sente un important développement de côtes. Pour une superficie estimée à 450.000 km², le front de mer atteint 1.400 km., soit un peu plus de 3 m. pour 1 km². Comparée à lui, l'Algérie ressemble à une maison qui serait tout en profondeur et n'aurait qu'une façade mesquine. La Tunisie pourrait, au point de vue du développement côtier, être opposée au Maroc, mais ce serait bien à tort. Les côtes tunisiennes sont baignées par une mer fermée, incapable de modifier profondément son climat,



Fig. 1. — Dans les dunes de Mogador. Indigène tenant en mains deux grappes de capsules de ricin sanguin montrant la riche fructification que peut donner cette variété sur une terre aussi aride.

au contraire le Maroc bénéficie largement de l'haleine humide et adoucissante de l'Océan.

Le relief du sol vient encore compléter cet avantage. L'Empire chérifien possède deux systèmes de chaînes de montagnes; le premier constitué par les plissements du Riff qui dominent la Méditerranée et dressent entre elle et les terres de l'intérieur une barrière comparable à celle de l'Atlas tellien d'Algérie; le second, long de 700 km., coupe le Maroc suivant la diagonale du trapèze dans lequel on peut inscrire son territoire. Il est constitué par les chaînes de l'Atlas qui divisent le pays en deux régions nettement différentes : Maroc oriental et Maroc occidental.

Les hauts plateaux du Maroc oriental sont la continuation des hauts

©BIU Santé

plateaux oranais; le climat est le même que celui de l'Algérie et tout ce qui a été dit au sujet des difficultés ou des impossibilités qui s'opposent à la culture du ricin reste valable.

RÉGIME DES EAUX ET CLIMAT DU MAROC OCCIDENTAL

Le Maroc occidental est une terre privilégiée. Encadré entre l'Océan Atlantique et les montagnes du Riff et de l'Atlas, il jouit d'un régime de pluies beaucoup plus abondantes que l'Algérie. Les vents dominants venant du nord-ouest pénètrent chargés d'humidité dans l'angle que forment entre elles les chaînes du Riff et de l'Atlas; ils entourent presque exactement les parois de cette sorte d'entonnoir montagneux sur lesquelles leur humidité se condense.

La zone des précipitations les plus abondantes épouse à peu près exactement la ligne des hauts reliefs, allant de Tanger au couloir de Taza et longeant ensuite les pentes du moyen et du grand Atlas jusqu'au sud de Marrakech. Les pluies, rares en été, fréquentes en hiver, se transforment en chutes de neige sur les hauteurs qui atteignent souvent 3,000 et 4.000 m. La fonte progressive de ces neiges alimente fleuves, rivières et nappes souterraines pendant la saison sèche; aussi a-t-on pu dire d'elles qu'elles sont le « Château d'eau du Maroc ».

Des montagnes à la côte, les précipitations pluviales diminuent progressivement, mais il faut tenir compte, pour les régions voisines de l'Océan, des précipitations occultes sous forme de rosée. Elles sont si abondantes à certaines époques qu'elles se traduisent par de véritables ruissellements d'eau, phénomène qui a pour cause les écarts très importants qui existent entre les températures diurnes et nocturnes.

Au système d'apport d'eau de l'Océan par les vents d'ouest et de condensation pluviale sur les hauteurs, correspondent : 1° un système d'irrigation constitué par des fleuves et rivières nombreux et permanents; 2° d'abondantes réserves d'eaux souterraines dont les hommes tirent incomplètement et imparfaitement parti.

Les fleuves du Maroc occidental coulent en direction générale est-ouest : oued Sebou, oued Bou-Regreg, Oum-er-Rébia, oued Tensift, pour ne citer que les plus importants, sont des cours d'eaux dont le débit présente, à la vérité, de très grands écarts d'une saison à l'autre, mais qui ne sont jamais à sec. La longueur de l'oued Sebou et de l'Oum-er-Rébia dépasse 600 km.

Enfin le climat du Maroc occidental bénéficie largement de l'influence régulatrice de l'Océan qui se fait sentir jusqu'à une distance assez grande de la côte. Si, dans les régions élevées de l'intérieur, les étés sont torrides et les hivers froids, dans les terres d'alluvions des plaines littorales les gelées sont exceptionnelles et les étés sont tempérés par un courant d'eau froide, le courant des Canaries, qui longe le littoral.

©BIU Santé

***

Ces conditions géographiques et climatériques permettent déjà de conclure que toute culture nécessitant à la fois humidité et chaleur doit réussir dans ce pays privilégié. Pour le ricin l'expérience prouve qu'il se trouve là sur une de ses terres d'élection.



FIG. 2. — Deux grappes de capsules de ricin sanguin de Mogador récoltées à Paris dans les jardins de la Salpêtrière en 1929.

Le voyageur qui se rend au Maroc par Marseille, et qui profite de l'escale que le paquebot fait à Tanger pour visiter cette ville, peut constater, si sa promenade le conduit au delà des limites urbaines, que le ricin croît spontanément et abondamment dans toutes les terres incultes des alentours. Pour peu qu'il ait quelques notions de botanique, il remarquera même qu'il existe plusieurs variétés de cette plante, différentes par leur port général, la couleur de leur feuillage, l'abondance et la grosseur de leurs fruits. Il en est d'arborescentes, ressemblant à distance à de petits figuiers; d'autres, au contraire, sont

©BIU Santé

buissonnantes, ont un feuillage tantôt vert clair, tantôt vert sombre; certaines de ces dernières portent des grappes florales nombreuses et développées fournissant à maturité des fruits volumineux et abondants.

Cette observation, faite dès le premier contact avec la terre marocaine, peut être renouvelée partout dans la zone littorale jusqu'à une profondeur parfois assez avancée dans l'intérieur des terres. Dans les terrains vagues, sur les talus de chemin de fer, dans les fossés creusés au bord des routes pour permettre l'écoulement des eaux, partout le ricin croît comme plante subspontanée. On trouve la variété semi-arborescente semée comme plante d'ombrage devant les jardins des artisans européens et autour des douars où les cultivateurs indigènes s'abritent inconfortablement eux et leurs troupeaux. Cette variété paraît être le ricin commun à petits fruits : *Ricinus communis microcarpus*; le ricin sanguin, le ricin vert, un ricin à tige violacée et à petites graines, variétés qui poussent en buissons, sont plus ou moins répandus dans les terres incultes; mais le ricin sanguin est de beaucoup le plus abondant. Des Français, installés depuis quinze ans au Maroc, nous ont déclaré que le ricin pousse là-bas comme la mauvaise herbe, « comme le chiendent en France ».

Lorsqu'en 1915-1916, les ministères du Ravitaillement et de l'Armement demandèrent que le ricin fût cultivé dans nos colonies, les services de la Résidence générale firent récolter séparément des graines de ricin de toutes les variétés subspontanées et les firent analyser pour connaître leur teneur en huile. Les graines d'un ricin sanguin récoltées aux environs de Settat, gros centre agricole et commercial de la Chaouia situé à 70 km. en arrière de Casablanca, se révélèrent comme les plus riches en huile avec teneur de 51,8 °/₀.

Cultivée au jardin d'essai de Rabat, sur un sol siliceux perméable, d'une richesse moyenne en éléments fertilisants, reposant sur un sous-sol argileux très frais, cette variété fournit à l'hectare, la deuxième année, 2.180 K^{os} de graines d'une richesse en huile de 53,4 °/₀. L'année suivante, la plantation âgée de deux ans et demi donna 1.800 K^{os} de graines à l'hectare.

Des essais comparatifs furent faits en vue de déterminer les qualités culturales d'autres variétés; ils portèrent sur les petits ricins verts et rouges du Portugal, les ricins d'Égypte, les ricins de Zanzibar, les ricins du Bas-Togo, les ricins sanguins du Niger et le ricin sanguin à graines brunes. Aucune de ces variétés ne se montra supérieure au ricin sanguin de Settat pour la précocité, la rusticité, le rendement en graines et la faible déhiscence des capsules arrivées à maturité.

En 1918, des cultures en grand de cette variété furent entreprises à la ferme expérimentale de Fez; la Direction de l'Agriculture de la Résidence distribua gratuitement comme semence 8 tonnes de graines sélectionnées; la première récolte fut achetée par l'Intendance des troupes

©BIU Santé

d'occupation. Mais l'armistice mit fin à ces achats et les déboires subis par les cultivateurs ont fait s'accréditer l'opinion que la culture du ricin ne peut donner qu'exceptionnellement des rendements rémunérateurs.

LE RICIN COMME PLANTE DE FIXATION DE DUNES DE SABLE CULTURE SUR LES DUNES DE MOGADOR ET D'AGADIR

Les circonstances ont fait cependant que la culture du ricin n'a pas



Fig. 3. — Essai de culture du ricin sanguin en bonne terre, dans les environs de Marrakech. Plants âgés de 6 mois, irrigués deux fois au cours de la saison sèche de 1929 qui fut particulièrement torride.

entièrement disparu du Maroc. Dès avant les essais de Rabat, elle avait été tentée avec succès sur les dunes de Mogador et d'Agadir dans un but qui n'était pas exclusivement de produire des graines. Le brigadier chef des Eaux et Forêts, Dupuy, de la sous-inspection de Mogador, eut en 1915 une initiative des plus heureuses. Envoyé à Tanger au mois d'avril pour y acheter des arbres fruitiers chez un pépiniériste anglais, M. Walther, il fut informé qu'un certain nombre de sacs de graines de ricin étaient à vendre comme laissés pour compte.

L'année précédente, des Allemands, les frères Mannesmann, dont le nom ne rappelle que de pénibles souvenirs, s'étaient rendus propriétaires d'immenses étendues de dunes, achetées à bas prix à des indi-

©BIU Santé

gènes qui possédaient sur elles de très vagues titres de propriété.

Après la déclaration de la guerre ces « biens allemands » furent placés sous séquestre et leur administration confiée au Service des Eaux et Forêts. Le brigadier chef DUPUY apprit, non sans surprise, que les sacs de graines restés en souffrance devaient être ensemencés sur les dunes d'Agadir. Il n'y prêta pas, tout d'abord, grande attention, mais en passant dans le jardin du pépiniériste il vit de jeunes plants de ricin âgés de trois mois, qui mesuraient 80 centimètres de hauteur. La croissance de certaines variétés de cette plante est en effet fort rapide sous climat favorable, et les Allemands l'appellent à cause de cela « Wunderbaum », arbre merveilleux.

Le vieux forestier qu'est le brigadier DUPUY se rendit bien vite compte que ce devait être comme espèce à croissance rapide que les Allemands comptaient semer le ricin dans les sables d'Agadir. Comme il était lui-même occupé à fixer les dunes qui entourent Mogador, il acheta de ses deniers 10 K^{os} des graines qui lui étaient offertes. Il estimait avec raison que là où les Allemands comptaient réussir il réussirait bien aussi.

Les premiers semis furent faits à Mogador le lundi de Pâques de 1915 (5 avril). Bien que la saison fût déjà très avancée, la réussite fut complète et, depuis cette époque, le ricin fait partie des espèces végétales qui servent à fixer les dunes de sable. Il n'est pas inutile d'indiquer ici le rôle qu'il joue dans cette opération et les résultats réellement avantageux qu'il permet d'obtenir.

Il y a deux siècles, la ville de Mogador n'existait pas; les vastes étendues de sable mouvant qui l'entouraient lors de notre arrivée étaient couvertes de forêts de genévriers de Phénicie et de thuyas. La fondation de la ville, en 1765, amena un important afflux de population indigène qui saccagea la forêt pour fabriquer du charbon de bois, seul combustible utilisé, aujourd'hui encore, pour la cuisson des aliments. Très rapidement le sous-sol forestier, constitué par du sable, réapparut et le désert remplaça ce qui était autrefois une forêt verdoyante. L'Administration française a pris à tâche de reconstituer l'ancien état de choses, ne fût-ce que pour permettre la construction d'une route que le déplacement lent et régulier des dunes rendait impossible.

L'opération du reboisement est aujourd'hui assez avancée. La première végétation que l'on fait apparaître sur le sable représente ce que les professionnels appellent la phase herbacée. Les espèces que l'on sème sont un genêt à fleurs blanches que les indigènes appellent Retem, c'est le *Genista monosperma*; une autre légumineuse, l'*Ononis angustissima*, qui donne un feutrage de racines très approprié pour retenir les sables; le Gourbet, *Psamma arenania*; un Carex, le *Gallilea micronata*. D'autres espèces ne sont pas semées, les graines en sont apportées par le vent et se développent dès que la végétation des précédentes a commencé.

©BIU Santé

Les graines déposées dans les sables seraient bien vite dispersées si on ne les recouvrait d'un feutrage constitué par les feuilles et tiges de ces mêmes plantes, tondues à la faux sur des espaces déjà verdoyants. Ce foin grossier, mélangé au sable, constitue « le tapis protecteur » sous lequel les graines ensemencées pourront germer et se développer. En même temps que les espèces herbacées on sème aussi les graines des espèces arbustives, dont le développement fournira les arbres ou arbustes destinés à reconstituer la forêt. Ce sont : le genévrier de

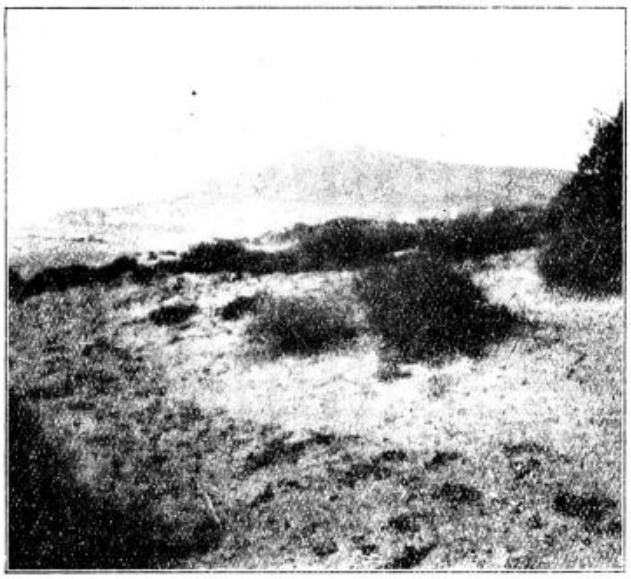


Fig. 4. — Le promontoire d'Agadir haut de 300 mètres et qui porte sur son sommet l'ancienne forteresse d'Agadir-Irir.

Phénicie, *Juniperus phoenicea*, le thuya, ou Arare des indigènes, *Tetraclinus articulata*, un accacia à tanin, le *Mimosa cyanophylla* et quelquefois aussi un autre arbre tannifère, le Tizra des indigènes, *Rhus pentaphylla*. Ces diverses espèces ont une croissance assez lente et le ricin, semé en même temps qu'elles, rend, comme plante à croissance rapide, les plus réels services. Quelques semaines après sa germination, il forme déjà des touffes buissonnantes dont les racines fixent le sol et dont le feuillage protège, contre le vent et les ardeurs du soleil, les jeunes plants des espèces à croissance plus lente.

Le ricin représente donc la phase intermédiaire entre la phase herbacée et la phase arbustive. Il vient mal sur le versant des dunes exposé au vent, on doit le semer serré, il donne une tige non ramifiée

©BIU Santé

qui ne porte qu'une seule grappe florale et périt à la fin de la première année, mais il a joué quand même un rôle de fixation utile et ses débris, transformés en terreau, concourent à la formation du sol forestier. Sur le versant abrité du vent, sa durée de végétation est variable suivant les espèces.

Les graines rapportées de Tanger, il y a quatorze ans, n'étaient pas d'une variété unique. Sans doute avaient-elles été récoltées dans des terres incultes avoisinant la ville; mais M. Dupuy croit qu'il y en avait aussi qui avaient été achetées en Espagne. Quoi qu'il en soit, elles ont fourni diverses sortes de ricin que le brigadier forestier, qui a des notions de botanique assez développées, a distinguées comme suit :

1° Ricin sanguin : tige rouge foncé, feuillage vert sombre un peu rouge, très développé. Port en buisson, donne des grappes florales et fructifères très grandes et très nombreuses, faciles à cueillir, les ramifications les plus basses traînant sur le sol. Les capsules sont indéhiscentes. Cette variété, très productive, donne des graines volumineuses, abondantes et riches en huile; elle est de beaucoup la plus répandue et probablement identique à celle que l'on a désignée en 1916 au Jardin d'essai de Rabat sous le nom de « Ricin sanguin de Settat ».

2° Ricin violet : espèce buissonnante, tige violette recouverte d'une fine poussière cireuse (cérosie), feuillage sombre, grappes florales moins développées donnant des capsules déhiscentes, graines grises de petites dimensions.

3° Deux ricins verts, l'un à petites graines à tiges vertes et feuillage vert, l'autre à grosses graines grises et à feuillage plus sombre.

4° Comme si le merveilleux avait voulu intervenir dans la culture du ricin sur les dunes marocaines, un vapeur brésilien, transportant en Europe un chargement de graines de ricin, vint sombrer pendant l'automne de 1916 dans les parages de Mogador. Quarante à cinquante quintaux de graines en sac furent jetés à la côte. Beaucoup étaient avariées, celles qui ne l'étaient pas furent livrées à l'Administration de la Guerre, mais un petit lot fut conservé pour en essayer la culture. Les plants que fournirent ces graines n'ont pas réussi aussi bien que ceux des variétés déjà acclimatées au Maroc, ils se sont montrés très inférieurs tant au point de vue du développement végétatif qu'à celui de la production des grappes de capsules.

5° Enfin dans le lit de l'oued Ksob, rivière qui se jette dans l'Océan Atlantique à Mogador, et dans celui de l'oued Souss, près d'Agadir, on trouve des pieds de ricin à très petites graines. Ces variétés n'ont pas été plantées dans les dunes parce que leur croissance est moins rapide et qu'elles fournissent peu de graines; par contre, elles sont beaucoup plus rustiques et peuvent durer jusqu'à quatorze années et plus, sur ces terrains de médiocre valeur.

Le ricin sanguin et les autres variétés cultivées sur les dunes ne

©BIU Santé

durent guère que trois années, rarement quatre. La récolte des graines dépend étroitement de l'abondance des précipitations pendant la saison des pluies. Celle-ci s'étend de novembre à mai et comporte deux périodes de chutes abondantes, en novembre-décembre et mars-avril.

Lorsque le ricin végète sur un emplacement, il est vraisemblable qu'il épuise le sol en certains éléments nécessaires à sa croissance; on a constaté, en effet, que les graines que l'on sème, même après avoir laissé le terrain se reposer trois ans, ne viennent pas. Des essais faits après cinq ans de repos ont été tentés cette année, le succès en paraissait douteux. L'emploi des engrais chimiques, celui des superphosphates notamment, ou, mieux encore, celui du tourteau de ricin, permettrait probablement d'assurer à la plante une survie plus longue (1).

Les graines sont récoltées par la main-d'œuvre indigène, la seule employée dans tous les travaux de reboisement des dunes. La journée d'un homme est payée 5 fr. 50 à 6 fr. 50, celle d'une femme 3 fr. 25, celle d'un enfant 2 fr. 50. Un chameau conduit par son chamelier est payé 10 à 12 francs par jour, un seul conducteur peut suffire pour quatre à cinq animaux. Ceux-ci sont autorisés à pâturer sur les dunes le soir à partir de 6 heures.

La récolte se fait en trois fois, une première cueillette a lieu à la fin de juillet et une deuxième, fin août. A elles deux, elles fournissent la totalité des graines qui sont vendues au Service de la Guerre. Au mois d'octobre, on en cueille encore une petite quantité qui est conservée pour les semis de l'année suivante.

Les femmes et les enfants portent les grappes fructifères jusqu'au bord des pistes où elles sont chargées à dos de chameaux dans des couffes en jonc associées par deux en forme de bât, la charge d'un animal est de 300 K^{os} environ. Les capsules sont amenées à Mogador et on les met à sécher. Comme elles sont indéhiscentes, il faut procéder au décapsulage pour en extraire les graines. Pour mener à bien cette opération, il a fallu beaucoup tâtonner. L'appareil lourd et encombrant fourni par les Services de la Résidence ne donna pas satisfaction. En collaboration avec deux artisans européens, M. Dupuy a construit un appareil simple et rustique qui fonctionne bien. On est venu le voir de plusieurs endroits, d'Alger en particulier, et un industriel marseillais a fait des offres pour en acheter le modèle et l'envoyer dans d'autres colonies.

Les capsules une fois brisées, le vannage est opéré très simplement en étendant le tout sur une aire. Le vent violent qui règne pendant

1. Le brigadier des Eaux et Forêts d'Agadir Countis croit au contraire que le entrage de débris végétaux et de racines qui existe sur la dune fixée empêche le développement des plantules de ricin. Il aurait réussi, dit-il, à obtenir de nouvelles cultures sur des parties de dunes remises à blanc; il ne s'agirait pas, d'après lui, d'un épuisement chimique du sol, mais simplement d'un obstacle mécanique.

©BIU Santé

trois cents jours par an à Mogador se charge d'entraîner les débris de capsules.

* * *

Autour de Mogador, le Service des Eaux et Forêts conquiert chaque année à la végétation 300 hectares de sable. Le ricin occupe environ le tiers de cette superficie, qui est ensemencée aussi avec d'autres espèces. C'est donc sur un peu plus de 300 hectares que porte la récolte annuelle de graines, puisque le ricin dure trois ans et qu'il y a toujours un certain nombre de pieds qui survivent un peu plus longtemps. Le rendement à l'hectare est variable ; quand la saison des pluies est favorable, on récolte aux endroits les meilleurs environ 500 K^os^ de graines à l'hectare, mais le rendement moyen ne dépasse pas 300 K^os^. Autour d'Agadir, la production est à peu près la même, c'est donc 1.800 à 2.000 quintaux de graines qui peuvent être vendus annuellement. En 1927, les prix obtenus ont été de 2.248 francs la tonne pour la première cueillette et de 2.210 francs pour la seconde ; la différence étant due aux fluctuations des cours à la Bourse de Marseille. Il faut déduire de ce chiffre 110 francs par tonne pour frais de sacherie et transport.

La dépense en main-d'œuvre indigène pour accomplir les travaux de reboisement est de 250.000 francs par an, la récolte des graines de ricin rapporte en année favorable 400.000 francs, ce qui représente un bénéfice de 150.000 francs pour une culture qui consiste à semer les graines de ricin et à cueillir les grappes de capsules au moment de leur maturité. Ce bénéfice, il convient d'insister tout particulièrement sur ce point, est fait après avoir payé les frais de main-d'œuvre imputables à l'ensemencement des graines de ricin et à celui des autres espèces qui ne servent au début de leur végétation qu'à fixer le sol.

Les espaces qui restent à récupérer dans cette lutte, non sans grandeur, de l'homme contre les éléments sont de 4.000 hectares dans la région de Mogador et de 25.000 à 30.000 dans celle d'Agadir. L'Administration compte transformer ces vastes étendues en forêts domaniales ; aucune aliénation des parties reboisées ne peut être envisagée parce qu'elle comporterait un risque certain de retour aux dunes de sables par exploitation immodérée. On désire cependant ne pas abandonner la culture du ricin et rechercher quels sont les engrais qui permettront d'obtenir de meilleurs rendements. Il conviendra même d'étudier dans quelle mesure cette forme de culture dérobée peut être généralisée. La côte de notre protectorat marocain est presque en son entier, de Larache à Agadir, formée par une barrière de dunes récentes ou anciennes ; ce n'est guère qu'au Nord et au Sud de Safi que leur cordon fait place à des falaises. A l'embouchure du Tensift, les dunes réapparaissent pour atteindre, autour de Mogador et d'Agadir, une ampleur qu'elles n'ont nulle part ailleurs.

©BIU Santé

Enfin, il est un emplacement tout désigné, semble-t-il, pour tenter de nouvelles expériences : c'est la basse vallée de l'oued Sebou. Non loin de l'embouchure de ce fleuve, on trouve de vastes terrains sablonneux noyés de marécages désignés sous le nom indigène de « merjas ». Ils s'étendent sur 40.000 à 50.000 hectares. On y chasse le gibier d'eau et on y pêche l'anguille ; l'été, leur pourtour, en partie asséché, constitue de maigres terres de pâture, mais on peut estimer, malgré tout, qu'ils sont à peu près perdus. Le problème technique et économique qui consiste à les conquérir sur l'eau sera certainement résolu un jour ou l'autre parce qu'il comporte à la fois une opération d'assainissement et une récupération de terres cultivables. Une société privée, la Compagnie de Sebou, a déjà réalisé l'asséchement d'une partie de ces « merjas » et a installé sur leur emplacement des fermes d'élevage. On dit que le Gouvernement Chérifien se chargera lui-même de l'asséchement d'une autre partie.

* * *

Pour résumer et conclure, on peut dire que la culture du ricin pourrait recevoir au Maroc un développement plus que suffisant pour assurer le ravitaillement de nos huileries et qu'on peut même envisager pour notre Protectorat la possibilité de devenir un gros producteur de ces graines.

La culture peut en être pratiquée à la fois sous la forme régulière, sur des terrains capables de donner un rendement élevé à l'hectare, et sous la forme dérobée ou « demi-culture » sur des terres de médiocre valeur. L'intéressante et profitable expérience de Mogador, due à l'heureuse initiative du brigadier chef des Eaux et Forêts Dupuy, a permis de fixer les conditions de réussite de cette seconde forme ; elle a montré en outre que les qualités de plante à croissance rapide, que certaines variétés de ricin possèdent à un haut degré, peuvent être utilement mises à profit pour la fixation des sables mouvants. Ce sont elles qui ont permis de maintenir, sur un coin de terre désolée, une culture que les conditions économiques troublées de l'après-guerre firent abandonner partout ailleurs. C'est un chapitre nouveau ajouté à nos connaissances sur une question d'agronomie coloniale dont l'importance s'est considérablement accrue à la suite du développement prodigieux de la navigation aérienne.

Emile André,

Pharmacien en chef de l'hospice de la Salpêtrière,
Directeur de laboratoire à l'École pratique des Hautes-Études.

©BIU Santé

VARIÉTÉS

Les stupéfiants.

Récentes conclusions du Comité des Experts de l'Office international d'Hygiène publique, désignés pour examiner les questions relatives à la Convention de Genève du 19 février 1925.

Le Comité des Experts pharmacologistes, désignés par l'Office international d'Hygiène publique, pour conseiller son Comité permanent au sujet des questions relatives à la Convention de l'opium, s'est réuni à Berne les 2, 3 et 4 janvier 1930.

Etaient présents : Les professeurs BURGI (Suisse), DIXON (Grande-Bretagne), KNAFFL-LENZ (Autriche), MODRAKOWSKI (Pologne), PERROT (France), STRAUB (Allemagne).

Assistaient, en outre, à la séance :

Dr CARRIÈRE, président de la Commission de l'Opium de l'Office international d'Hygiène publique; Dr WASSERBERG, de la Section d'Hygiène de la Société des Nations.

Le bénéfice de l'article 8 de la Convention [1] a été demandé au Conseil d'Hygiène de la S. D. N. qui a consulté, pour avis, le Comité permanent de l'Office international, au sujet de plusieurs listes de préparations présentées par le Gouvernement du Siam et par la Grande-Bretagne.

Cet examen a entraîné le Comité d'Experts aux déclarations de principe suivantes :

a) *Proportion de poudre d'ipéca qui sera considérée comme suffisante pour empêcher l'abus du stupéfiant* auquel elle est associée et le développement de la toxicomanie; en d'autres termes pour que la préparation soit soustraite au régime prévu par la Convention de Genève.

L'article 9 de ladite Convention dispose que les pharmaciens peuvent être autorisés à délivrer au public, de leur propre chef et à titre de médicament pour l'usage immédiat en cas d'urgence, la poudre de DOVER; cette préparation contient une quantité égale de poudre d'opium et de poudre d'ipéca, ce qui correspond à 1 partie de morphine pour 10 parties de poudre d'ipéca. Une telle proportion a été jugée par le Comité d'Experts insuffisante pour les préparations qui renferment les

1. Voir EM. PERROT. Contrôle international des stupéfiants. *Bull. Sc. Pharm.*, 32, p. 218, Paris, 1925.

©BIU Santé

stupéfiants sous la forme d'alcaloïdes. Pour l'héroïne (diacétylmorphine), notamment, qui peut être considérée comme trois fois plus active que la morphine, il a été admis qu'une proportion de 20 parties de poudre d'ipéca pour 1 partie d'alcaloïde était nécessaire.

La même proportion de 20 pour 1 a été adoptée pour tous les alcaloïdes, en particulier pour la *morphine*, le *dilaudide*, l'*eucodal*, la *benzoylmorphine* et les *esters* (ou acyldérivés) *de la morphine* de constitution analogue, sous la forme de bases ou de sels. Le Comité a reconnu que certaines de ces substances avaient une activité inférieure à celle de l'héroïne; mais il a voulu empêcher la pullulation des préparations dans lesquelles l'industrie se contenterait, dès que l'une d'elles aurait été mise sous contrôle, de substituer un autre alcaloïde à celui qu'elle contenait. La proportion de 20 parties d'ipéca pour 1 partie d'alcaloïde, rendant tout abus impossible, découragera ces tentatives.

De plus, le Comité d'Experts a spécifié que la poudre d'ipéca qui entre comme émétisant dans les préparations contenant des stupéfiants doit avoir au minimum la contenance en alcaloïdes totaux prescrite en général par les pharmacopées, c'est-à-dire 2 °/₀.

b) *Préparations qui ne sont, en réalité, que des dilutions dans un solvant facile à éliminer.* — Dans un certain nombre de préparations soumises à l'examen des Experts, telles que diverses « chlorodynes », la proportion de morphine indiquée est inférieure à la limite de 0,2 °/₀, au-dessous de laquelle l'article 4 (*d*) de la Convention de 1925 ne prévoit pas l'application des dispositions de cette Convention; mais ces préparations contiennent une quantité notable d'alcool, ou d'éther, ou de chloroforme, ou d'eau, dont une partie peut facilement être éliminée par évaporation. La préparation ne comprenant, outre la morphine, que des substances indifférentes et incapables d'empêcher un emploi abusif, elle devrait, lorsqu'elle a subi cette concentration partielle, être mise sous contrôle.

Les termes de la Convention de Genève en 1925 ne permettent pas de discuter si de telles préparations peuvent ou ne peuvent pas être admises au bénéfice de l'article 8; ils obligent à les considérer comme ne tombant pas sous le coup de la Convention. Mais le Comité a décidé d'en dresser une liste séparée et de signaler que, s'il n'a pas pu prendre à leur égard de décision, il n'en appelle pas moins l'attention sur le danger qu'elles présentent. Il suggère que dans le prochain Congrès de Convention une disposition soit insérée, qui permette de mettre sous le contrôle les préparations dont la teneur en stupéfiant peut être facilement augmentée par évaporation partielle d'un dissolvant.

c) *Préparations contenant de l'extrait de chanvre indien.* — L'article 4 (*f*) de la Convention de 1925, qui prévoit l'application des dispositions du chapitre III aux « préparations galéniques (extrait et teinture) de chanvre indien » n'a pas paru suffisamment explicite au

©BIU Santé

Comité des Experts. Le Comité a admis que l'application des dispositions de la Convention doit être étendue aux *préparations* contenant de l'extrait ou de la teinture de chanvre indien, en quantité telle et associés à d'autres substances telles que ces préparations puissent conduire à une toxicomanie.

***

Le Comité d'Experts dans une réunion antérieure accorde le bénéfice de l'article 8 à deux types de préparations proposées par le Gouvernement allemand.

Le Comité d'Experts dans une réunion antérieure n'avait pas accordé le bénéfice de l'article 8 à deux types de préparations, proposées par le Gouvernement allemand :

1° Les *oculets*, minuscules tablettes destinées à être introduites dans le sac conjonctival de l'œil et contenant de la cocaïne associée à l'atropine;

2° Des solutions, ou des tablettes, comprimés, pastilles contenant de la morphine (ou de l'eucodal) associé à la scopolamine (ou l'atropine) dans les proportions de 2 °/₀ au plus de sel de morphine ou d'eucodal et 0,05 °/₀ au moins de sel de scopolamine ou d'atropine.

Le délégué de l'Allemagne a présenté au Comité permanent de l'Office international d'Hygiène publique des objections contre la décision des experts, et demandé que ces préparations soient à nouveau soumises à leur examen.

Dans la réunion actuelle, les Experts sont revenus sur leur décision antérieure à l'égard des *oculets*, qu'ils ont accepté de soustraire aux dispositions de la Convention de Genève.

La composition de ces tablettes est la suivante :

Atropin sulfuricum	0 gr. 0003 gr. =	8,3 °/₀
Cocainum hydrochloricum	0 gr. 0003 gr. =	8,3 °/₀
Mannite	9 gr. 003 gr. =	83,3 °/₀

Il est bien établi qu'il ne peut pas se développer d'accoutumance à l'atropine. Or, pour arriver avec cette préparation à une dose dangereuse de cocaïne, il faudrait absorber une quantité d'atropine qui serait intolérable.

Quant au second groupe de préparations pour lesquelles une demande de révision de la décision antérieure avait été formulée, le *Comité d'Experts a distingué entre celles qui contiennent de l'atropine et celles qui contiennent de la scopolamine?*

La proportion de 1/2 milligr. d'atropine pour 2 centigr. de sel de morphine est suffisante pour empêcher l'abus de la morphine. La liberté de la préparation et du commerce pour des solutions contenant les deux alcaloïdes dans ces proportions, et mises en ampoules de 1 cm³ 1

©BIU Santé

est de nature à faciliter l'approvisionnement des pharmacies qui sont appelées à délivrer des ampoules, sur ordonnance médicale, généralement dans des cas urgents. Mais la circulation, intérieure et entre pays, de telles solutions sous une forme non divisée aurait l'inconvénient de soustraire à la statistique, et au contrôle de l'emploi, des quantités de morphine qui pourraient être considérables. La morphine ou l'eucodal et les autres alcaloïdes du groupe pourraient de plus être récupérés des solutions, et plus facilement des tablettes, pastilles, comprimés. Le Comité d'Experts a, en conséquence, décidé d'appliquer la tolérance prévue à l'article 8 aux solutions contenant une proportion de 2 °/₀ au maximum de sel de morphine ou d'eucodal associé à 0,05 °/₀ au minimum de sel d'atropine, à la condition expresse qu'elles ne soient délivrées par le producteur qu'en ampoules de 1 cm³ 1.

Mais il a refusé la même tolérance aux solutions analogues contenant de la scopolamine au lieu d'atropine. Des faits lui ont été rapportés, établissant qu'une accoutumance à la scopolamine peut se développer ; que, notamment, l'usage habituel de ce narcotique entraîne la nécessité d'élever la dose pour maintenir l'efficacité. La décision du Comité a été surtout motivée par l'expérience faite à Vienne avec les *tablettes* (et les ampoules) *de Modiscop*, préparation contenant de la morphine, de la dionine et du bromhydrate de scopolamine et à laquelle le bénéfice de l'article 8 a été refusé par une décision antérieure. Elle était particulièrement agréable à prendre et largement utilisée pour les accouchements, *mais elle a provoqué de nombreux cas de toxicomanie*, parmi lesquels celui d'un sujet, qui est arrivé à absorber sous cette forme 0 gr. 3 de morphine par jour, a été cité au Comité des Experts.

Le Gouvernement allemand a présenté une autre demande de soustraction, en application de l'article 8, aux dispositions de la Convention de Genève pour des préparations contenant du dicodide (dihydrocodéinone) ou de l'eucodal (dihydrooxycodéinone). Il s'agit de tablettes dont la composition est la suivante :

a) Dicodide (Firme KNOLL, de Ludwigshafen).

N° 1. Bicarbonate de dicodide (correspondant à 0 gr. 0030 de dihydrocodéinone)	0 gr. 0050
Poudre d'ipéca	0 gr. 0300
Talc	0 gr. 0175
Fécule	0 gr. 0225
Poids total.	0 gr. 0750
N° 2. Bitartrate de dicodide (correspondant à 0 gr. 0060 de dihydrocodéinone)	0 gr. 0100
Poudre d'ipéca	0 gr. 0600
Talc	0 gr. 0350
Fécule	0 gr. 0450
Poids total.	0 gr. 1500

©BIU Santé

b) Eucodal (Firme MERCK, de Darmstadt) :

Chlorhydrate d'eucodal (correspondant à 0 gr. 004 de dihydrooxycodéinone)	0 gr. 007
Poudre d'ipéca	0 gr. 040
Lactose	0 gr. 070
Fécule	0 gr. 090
Talc	0 gr. 015
Poids total.	0 gr. 220

La proportion de la poudre d'ipéca à l'alcaloïde est dans ces préparations de 10 à 1. Le Comité d'Experts ayant décidé d'exiger pour les alcaloïdes du groupe une proportion de 20 parties d'ipéca pour 1 d'alcaloïdes, l'application de l'article 8 a été refusée aux nouvelles préparations soumises par le Gouvernement allemand.

Application de l'article 10.

Le Comité permanent de l'Office international d'Hygiène publique avait demandé au Comité des Experts si, en conformité avec les dispositions de l'article 10 de la Convention de Genève, un nouveau produit, l'*acédicone*, devait être soumis aux effets de la Convention.

Ce produit, mis en vente par la maison BOEHRINGER, à Hambourg, est préparé à partir de la thébaïne et désigné par les auteurs qui le présentent sous le nom d'acétylediméthylodihydro-thébaïne. M. le professeur KNAFFL-LENZ, membre du Comité des Experts, s'est livré à son sujet à une étude bibliographique et expérimentale, qu'il a consignée dans un rapport soumis au Comité des Experts. Il a obtenu facilement, par ébullition de l'acédicone avec des acides minéraux dilués, un produit dont le point de fusion était le même que celui de la dihydrocodéinone (dicodide) ; et d'autre part il a préparé, par ébullition prolongée de la dihydrocodéinone avec l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium, au réfrigérant à reflux, un produit qui a le point de fusion de l'acédicone et ne modifie pas le point de fusion de celle-ci quand on chauffe le mélange des deux produits. *Il a donc considéré l'acédicone comme le dérivé diacétylé du dicodide.*

Cette identification a été contestée au cours de la discussion relative à l'acédicone, la différence de constitution entre ce produit et le dicodide ne résidant toutefois que dans l'arrangement moléculaire interne, l'acédicone possédant une double liaison dans le noyau et une fonction énolique. Mais il n'a pas paru nécessaire au Comité de trancher ce débat, d'ordre exclusivement chimique, la décision concernant l'acédicone devant être assise sur des bases physiologiques et pharmacologiques.

A cet égard, le Comité des Experts a reconnu que l'action sédative de

©BIU Santé

l'acédicone sur la toux ainsi que la tendance au vomissement que des doses un peu élevées paraissent provoquer chez certains sujets faisaient de ce produit un agent thérapeutique très utile. Mais, d'autre part, il a cru devoir surtout tenir compte du fait incontestable que, chez un morphinomane, l'acédicone pouvait être substitué à la morphine et, par suite, satisfaire et continuer à entretenir le besoin caractéristique de la toxicomanie. Dans ces conditions, il a estimé que l'acédicone devait être soumis au contrôle institué par la Convention de Genève.

* * *

Au cours de cette même réunion des Experts, les débats ont conduit à discuter diverses questions ne figurant pas à l'ordre du jour et les vues qui ont été échangées ont abouti à formuler des conclusions ralliant l'unanimité des suffrages, qu'il a été jugé utile de rapporter dans le procès-verbal de la session.

1° *Dans les décisions du Comité des Experts prises antérieurement à l'égard du* dilaudide, *de* l'eucodal, *du* dicodide, *des* esters *(acyl-dérivés) de la morphine, on n'a mentionné jusqu'à présent que ces substances, sans parler de leurs sels. Or, de même que dans l'article* 4 (c) *de la Convention de Genève, il est question de « la morphine, de la diacétylmorphine, la cocaïne et leurs sels respectifs »,* les décisions concernant les substances énumérées ci-dessus doivent évidemment s'appliquer aussi à leurs sels respectifs.

2° *Le fait que la* codéine *n'est pas soumise au contrôle institué par la Convention de Genève crée des difficultés pour la surveillance de la morphine tant dans les lieux de production qu'à l'exportation et à l'importation. En effet, la morphine est facilement transformable en codéine. Un fabricant peut présenter au contrôle de la morphine en la donnant comme destinée à être transformée en codéine, puis montrer de la codéine provenant d'une autre source et disposer de sa provision de morphine pour un usage clandestin. Cette grave lacune dans les dispositions de la Convention de* 1925 *ne pourrait disparaître que si, dans une Convention future, on soumettait la codéine au contrôle,* mais à l'importation et l'exportation seulement, *en laissant libre la circulation intérieure.*

3° *Le Comité des Experts est d'avis que le principe d'une distinction entre le contrôle de l'importation et l'exportation et le contrôle de la circulation intérieure devrait être introduit dans la Convention future; il serait susceptible de recevoir de multiples applications, et permettrait de perfectionner le contrôle dans les cas où il est nécessaire, sans créer de gêne dans ceux où il ne l'est pas.*

4° *Une future Convention devrait également soumettre au contrôle*

©BIU Santé

les substances qui, sans être elles-mêmes des stupéfiants ou peuvent, en d'autres termes, être considérées comme des matières premières des stupéfiants : tel est le cas de l'ecgonine par exemple, qui donne lieu industriellement à une fabrication synthétique de la cocaïne.

5° *Une préparation suisse,* l'Ipécopan, *fabriquée par la maison* Sandoz, *n'a pas été l'objet, faute de temps, d'une demande officielle d'application de l'article* 8. *Néanmoins, le Comité des Experts a estimé qu'il pouvait dès maintenant examiner sa composition et exprimer un avis.*

La préparation contient une proportion de 0,2 *de bromhydrate d'émétine pour* 0,4 *de morphine. La dose de substance émétisante est suffisante pour empêcher tout abus. La préparation pourrait donc être soustraite aux dispositions de la Convention au titre de l'article* 8. *Lorsqu'elle sera soumise, pour avis et rapport, au Comité permanent de l'Office international d'Hygiène publique, celui-ci pourra prendre une décision sans consulter à nouveau son Comité d'Experts.*

Enfin le Comité des Experts a décidé, avant de se séparer, de charger M. le professeur Knaffl-Lenz de lui présenter, lors de sa prochaine réunion, un rapport préliminaire sur les questions qui lui auront été déférées par le Comité permanent de l'Office international d'Hygiène publique.

Em. Perrot.

Progrès dans le diagnostic de la tuberculose (1).

Quand on médite sur les problèmes soulevés par l'infection tuberculeuse, il est malaisé de ne pas considérer cette maladie comme une infection causée par le bacille étudié par Koch. Par suite, nous sommes tout disposés à la ranger dans le groupe général des maladies infectieuses et à chercher, tant au point de vue du diagnostic qu'à celui du traitement, la solution de ces problèmes dans les phénomènes d'immunité.

L'échec de Kocu n'a pas découragé les chercheurs parce que la tuberculose est une infection dont nous manions aujourd'hui le germe avec la plus grande facilité et que par conséquent il ne nous semble pas que dans cette maladie les phénomènes d'immunité puissent être différents de ce qu'ils sont dans les autres infections.

Cependant l'expérience nous prouve le contraire. Nous devons donc

1. *La Farmacia moderna*, Madrid, numéro du 25 février 1930, p. 49.

©BIU Santé

chercher dans la biologie du bacille un guide qui nous permette de nous orienter dans une voie aussi ardue.

Sans doute la question n'en sera pas élucidée entièrement puisqu'il faut, pour que l'infection se produise, que le bacille se développe dans l'organisme infecté. Mais du moins, devant l'impossibilité matérielle d'étudier cette question dans son intégrité, nous aurons fait œuvre utile en l'abordant d'une façon quelconque.

Le développement difficile du bacille de Koch dans les anciens milieux de culture fit croire que c'était une bactérie très exigeante en matière de conditions nutritives. En réalité il n'en est rien, c'est ce qui explique qu'elle demeure longtemps sur des points à nutrition insuffisante, comme la peau, par exemple, et qu'elle trouve dans tous les organismes et sur n'importe quelle de leurs parties des conditions de développement convenables. Aussi peut-on dire que le bacille de Koch, une fois habitué à un milieu, est très aisé à cultiver, même si ce milieu est peu nutritif.

Pour l'étude, non pas de la rapidité de développement du germe dans un milieu de culture, mais des substances indispensables à ce développement, l'auteur est d'avis qu'au lieu d'appauvrir par dilution un milieu d'abord riche en matières nutritives, il vaut mieux préparer directement des milieux artificiels pauvres, dans lesquels on pourra étudier l'influence de chacune des sources d'énergie mises à la disposition du bacille, telles qu'éléments minéraux, matières organiques, etc.

Les travaux de Lockemann et de Proschauer et Beck, comme ceux de Courmon, montrent qu'on peut cultiver le bacille de Koch dans des milieux artificiels très pauvres en substances organiques. Long a vu que le bacille se développait mieux quand on lui fournissait une source de nitrogène sous sa forme la plus simple : NH^3 ou nitrates.

On a remarqué que, parmi les sources énergétiques de nature organique, le bacille assimilait mieux le carbone des acides qui contiennent peu d'atomes de ce corps, tels que l'acide formique et l'acide acétique, que celui de ceux qui en contiennent plus, comme les acides lactique, succinique et citrique.

Roux introduisit avec succès dans les milieux de culture un alcool : la glycérine, et cette pratique est à présent considérée comme indispensable, bien que Koch et Ferran soient l'un et l'autre parvenus à faire des cultures homogènes du bacille dans du bouillon sans glycérine pour leurs essais d'agglutination.

Il a été démontré dans des milieux artificiels très simples que le bacille exigeait pour son développement du soufre, du phosphore et de la magnésie.

Enfin il a été observé que la potasse aidait au développement du bacille.

Tout cela montre que les substances de composition simple ou de

©BIU Santé

désintégration moléculaire avancée sont bien assimilées par le bacille. C'est peut-être à cela qu'est due la facilité avec laquelle des malades (diabétiques, alcooliques, etc.) se tuberculisent avec des troubles profonds de leur métabolisme et de grandes pertes de poids.

Le problème, ainsi mis au point, n'en présente pas moins de grandes difficultés, car les recherches faites parallèlement sur plusieurs races du bacille de Koch montrent que si l'une utilise bien l'acide acétique, elle assimile à peine la glycérine, tandis que telle autre fait tout le contraire.

Il y aurait intérêt, au point de vue thérapeutique même, à poursuivre l'étude systématique des sources nutritives les plus simples du bacille de Koch, ainsi que des conditions physico-chimiques favorables à son développement. La connaissance des éléments minéraux ou organiques indispensables à son développement et celle de ceux qui lui sont nuisibles serait très utile pour la chimiothérapie. Elle permettrait, d'une part, de mettre l'organisme en mesure de résister au bacille par l'absence des éléments nécessaires à son développement, et, d'autre part, de modifier la composition chimique des éléments qui lui sont nuisibles de façon à ce qu'ils n'aient qu'une action faiblement toxique sur l'organisme.

C'est quand le bacille de Koch ne se trouve pas à l'examen microscopique du matériel ou quand il appartient aux types bovin et aviaire que les nouveaux milieux de culture sont surtout utiles.

La culture de ce bacille a présenté au début de grandes difficultés. Il est surprenant que Koch ait réussi à le cultiver dans du sérum coagulé de veau, ce qui lui a permis de l'isoler à l'état de pureté pour reproduire expérimentalement l'infection et remplir ainsi les conditions nécessaires pour attribuer à un germe le rôle étiologique dans l'infection. Les tentatives faites pour renouveler l'expérience sont demeurées sans résultat. Cela n'a rien d'étonnant puisque l'auteur déclare n'avoir jamais obtenu, dans des milieux classiques tels que bouillon et pomme de terre glycérinée, le développement du bacille dans plus de 3 °/₀ des tubes copieusement ensemencés avec du pus de ganglions de cobayes qui décelait d'innombrables bacilles à l'examen microscopique. Ce n'a été que plus tard dans les milieux de Dorset, Petroff, Petragnani, Lubenau, etc., et, plus récemment encore, avec les techniques de Lowenstein et Hohn, que la culture du bacille de Koch a pu être faite avec cette grande facilité qui permet de le manier aussi commodément que les bactéries les plus communes.

Les innovations de Wenbut pour cultiver le bacille en privant de bactéries étrangères, grâce au traitement à l'antiformine, les produits pathologiques, tels que crachats, urine, etc., bien qu'écartées aujourd'hui, ne représentent pas moins un progrès qui atteint son plus haut point avec les modifications de Lowenstein et Sumiyoschi et celles de

©BIU Santé

Hohn. Aux deux premiers se doit le traitement du matériel par les acides minéraux; quant à Hohn on lui doit l'emploi du milieu Lubenau pour la culture du matériel suspect selon le procédé de Lowenstein.

La mise en pratique depuis plus de cinq ans de la technique de Lowenstein montre qu'elle présente un grand inconvénient, c'est qu'une partie des tubes garnis de pomme de terre glycérinée employée pour l'ensemencement sont, après quelques jours d'étuve, envahis par les champignons, ce qui rend cette technique fort désagréable. Avec la méthode de Hohn, vivement recommandable, cet inconvénient disparaît. Elle permet d'éviter le lavage du sédiment avec la solution physiologique et, comme l'ensemencement a lieu dans un milieu d'œuf, il peut se faire directement.

Pour donner plus de propriétés nutritives au milieu de Lubenau employé par Hohn, on peut proposer de préparer ce milieu ainsi qu'il suit :

1° Mêler trois parties d'œuf et 1 cm³ de bouillon glycériné à 5 °/₀ (Hohn);

2° Ajouter à ce mélange partie égale de purée de pomme de terre;

3° Répartir le milieu ainsi obtenu dans des tubes et le coaguler à l'étuve sans dépasser 80°;

4° Ajouter 0,5 cm³ de bouillon acide dans chaque tube;

5° Boucher les tubes avec du coton imprégné d'ozokérite ou de paraffine pour y maintenir toujours le même degré d'humidité;

6° Faire la preuve de la stérilisation pendant plusieurs jours à 37°.

La purée de pomme de terre sera préparée avec 100 gr. de pomme de terre finement hachée que l'on fera macérer dans 300 gr. d'eau contenant 1 °/₀ de ClK, 0,3 °/₀ de Cl^2Ca et 5 °/₀ de glycérine. On portera ensuite le mélange à l'ébullition et on passera à travers une passoire fine.

Dans un travail spécial seront ultérieurement présentés les résultats obtenus avec le milieu ainsi préparé, concurremment avec ceux obtenus dans les milieux de Hohn et de Petragnani.

Dr J. Mourez,

Chef de laboratoire de l'hôpital provincial de Madrid.

©BIU Santé

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

KOPACZEWSKI (W.). **Traité de Biocolloïdologie**. Tome I : **Pratique des colloïdes**. *Fasc. I* : **Propriétés mécaniques des colloïdes**, 1 vol., 166 pages, prix : 40 francs. *Fasc. II* : **Mesure des concentrations moléculaires et ioniques**, 1 vol., 205 pages, prix 40 francs. Gauthier-Villars et Cie, éd., Paris, 1930. — Il est inutile que nous présentions la personnalité de M. W. Kopaczewski aux lecteurs de ce *Bulletin*. A maintes reprises, non seulement on a pu prendre ici connaissance des beaux travaux effectués par cet auteur, mais encore on a pu lire les comptes rendus des nombreux livres qu'il a publiés dans ces dernières années. M. W. Kopaczewski est un des tenants les plus connus de la science des colloïdes; nous savons avec quelle constance, quelle énergie, il lui a consacré et lui consacre encore tout son temps. Cette fois, l'édition d'un de ses livres (*Théorie et pratique des colloïdes*, paru en 1923) étant épuisée, il nous présente, comme deuxième édition, un *Traité de Biocolloïdologie*. Ce livre sera complet en cinq tomes : *Le tome I*, paru en partie, traite de la « Pratique des colloïdes ». *Le tome II* exposera la question des « Biocolloïdes ». *Le tome III*, celle des « Conditions d'équilibre des biocolloïdes ». *Le tome IV* traitera de l'importance de « L'état colloïdal en biologie ». *Le tome V* montrera le rôle joué par l'état colloïdal en médecine.

Deux fascicules du premier tome sont déjà parus. En les consultant, on se rend compte de l'effort que l'auteur a su fournir. Les appareils et les méthodes sont minutieusement décrits. De très nombreuses données numériques sont fournies. Des dessins, nombreux et bien présentés, expliquent les textes. Quand on sait que chacune des références, étrangères ou françaises, a été non seulement vérifiée, mais lue et annotée scrupuleusement, on ne peut se défendre d'un étonnement admiratif pour une telle mise au point originale. Aucun traité de cette importance n'existe, sur ce sujet, à l'étranger, et nous devons remercier M. Kopaczewski d'en avoir fait profiter la science française.

Le *Traité de Biocolloïdologie* a sa place marquée non seulement dans les laboratoires de recherches, mais encore dans les bibliothèques de nos collègues qui y trouveront l'exposé fort clair des conceptions modernes sur les phénomènes biologiques et sur l'importance de ces vues nouvelles pour les sciences médicales.

A titre d'indication, nous allons relever les titres des questions exposées dans les deux premiers fascicules parus :

Fascicule I : Préparations et propriétés de l'eau. — Préparation des hydrosols et des hydrogels. — Détermination de la densité des liquides. — Détermination des dimensions micellaires. — Diffusion. — Ultrafiltration. — Dialyse. — Gonflement des gels.

Fascicule II : Osmométrie. — Cryométrie. — Ionométrie. — Hydrionométrie.

Jean Régnier.

©BIU Santé

LÉVY (JEANNE). **Essais et dosages biologiques des substances médicamenteuses**. Préface du professeur TIFFENEAU, 1 vol., 148 pages, prix : 28 francs, MASSON, éd. Paris, 1930. — Si toutes les sciences présentent, pour le nouvel arrivant, de grandes difficultés, on peut dire que l'étude biologique de la valeur des médicaments a présenté, pendant de longues années, une difficulté supplémentaire. Jusqu'à ces derners temps, il n'existait pas de livre exposant les techniques nécessaires. Le travailleur, à défaut des conseils de ses aînés, n'avait que la ressource de se livrer à de longues recherches bibliographiques. Après de grands efforts, il arrivait alors, le plus souvent, à prendre connaissance de nombreuses techniques, parmi lesquelles il lui était bien difficile de faire un choix. Quand on pense que non seulement l'étude raisonnée, pour des fins pratiques, de l'action des médicaments, mais encore l'étude physiologique pure est basée sur l'exactitude des méthodes employées, et en fin de compte sur la valeur des *résultats quantitatifs* obtenus, on comprend tout le service que nous rendent des livres tels que ceux de BURN, PITTENGER, STORM VAN LEUWEN à l'étranger et tel que celui de Mlle JEANNE LÉVY en France. Ces auteurs, non seulement apportent la description des méthodes, mais encore ont fait un choix parmi elles. Si bien qu'il n'y a plus qu'à suivre exactement les indications données pour être assuré (après le temps d'accommodation nécessaire) d'obtenir de bons résultats.

Ecrit de façon fort claire, le livre de Mlle J. LÉVY est illustré de figures nombreuses nettement explicatives : graphiques et courbes, schémas d'appareils... Les indications bibliographiques sont complètes et permettront au lecteur de se reporter, au besoin, au travail original. Nous devons donc remercier Mlle J. LÉVY d'avoir fait paraître ce livre, où elle décrit les techniques mises au point par d'autres auteurs, et aussi les méthodes qu'elle a créées ou améliorées, où elle nous fait, en somme, profiter de toute son expérience de pharmacologue et de chimiste.

Ce livre débute par une préface du professeur M. TIFFENEAU, dont Mlle J. LÉVY est, depuis de nombreuses années déjà, la collaboratrice.

Le premier chapitre traite des principes des méthodes d'essais et de dosages biologiques. La deuxième partie expose les techniques de dosages biologiques préconisées par le Comité d'Hygiène de la Société des Nations : Essais des drogues digitaliques, de l'adrénaline et extraits surrénaux, des préparations de lobe postérieur d'hypophyse, de l'ergot de seigle, des arsénobenzènes, de l'insuline, des préparations de thyroïde et des drogues anthelminthiques. Le troisième chapitre expose les techniques d'essais et de dosages biologiques de substances médicamenteuses non encore étudiées par le Comité d'Hygiène de la Société des Nations : antithermiques, myotiques et mydriatiques, vasoconstricteurs et vasodilatateurs, anesthésiques locaux. Dosage de la narcotine dans certaines préparations à base de poudre d'opium.

Tel qu'il est conçu et présenté, le livre du Dr JEANNE LÉVY est assuré de trouver sa place non seulement dans les laboratoires de pharmacodynamie, mais encore dans tous les laboratoires de physiologie. Nos collègues trouveront grand profit à le consulter pour prendre connaissance des qualités physiologiques que doivent présenter les médicaments dont ils sont responsables. Ils ne feront ainsi que devancer le temps où, certaines de ces méthodes étant inscrites au Codex, ils seront tenus officiellement de les connaître.

JEAN RÉGNIER.

LEO (G.). **Helminthes et Protozoaires les plus fréquents. Symptomatologie et traitement**. Un volume, 214 pages. Prix : 20 fr. *Expansion scientifique française*, 23, rue du Cherche-Midi, Paris-VIe. — De

©BIU Santé

nombreux ouvrages consacrés au parasitisme intestinal ont paru ces dernières années; celui que l'auteur nous présente aujourd'hui a un but complètement différent et vient les compléter d'une façon avantageuse. En effet, les observations très documentées qu'il présente montrent avec évidence l'origine parasitaire de troubles qui auraient pu être méconnus et dont la connaissance de la cause permet d'appliquer facilement une médication appropriée.

L'auteur a voulu montrer l'importance des troubles que peuvent, chez certains individus, causer la présence des Protozoaires et des Helminthes dans le tube digestif. De très nombreuses observations montrent que la cause de troubles pathologiques multiples et variés doit être recherchée dans la présence de ces parasites. Il indique les examens de laboratoire qui peuvent venir étayer le diagnostic clinique (examen du sang, éosinophilie, etc.).

Il insiste heureusement sur les conditions dans lesquelles doivent être faits les prélèvements afin de pouvoir tirer de l'analyse des renseignements réellement sérieux. Quelques pages sont consacrées aux techniques courantes de recherches coprologiques.

Le traitement forme la dernière partie de l'ouvrage avec l'indication des anthelminthiques les plus actifs contre les divers parasites et leur posologie. Une erreur matérielle a fait placer : pelletierine comme titre du chapitre traitant des pyréthrines. D'autre part, il n'est pas possible de suivre l'auteur dans sa prescription de « benzine impure du commerce »; l'usage chez les animaux de pareille médication ayant déjà causé des accidents, on ne saurait trop insister sur le danger de l'emploi médicinal d'un produit impur et dont l'impureté, non déterminée et très active, peut être en proportion très variable.

La lecture de cet ouvrage apportera une contribution utile à la pathogénie de nombreux états morbides, dont la cause réelle peut souvent être méconnue.

M. Rondeau du Noyer.

AUCLAIR (Jules). **Vaccination préventive et curative du cobaye et du lapin contre la tuberculose humaine. Ses indications et ses effets chez l'homme.** 1 vol., 184 pages. Prix : 25 francs. Masson édit., Paris, 1930. — Les expériences faites par le Dr Auclair, médecin de l'hôpital temporaire du Bastion 29, ont eu comme point de départ la constatation de la résistance exceptionnelle que présentent les oiseaux (Gallinacés en particulier) à l'attaque du bacille tuberculeux. Pour l'auteur, cette résistance tient aux propriétés particulières que présente le pancréas des oiseaux. Il a donc institué toute une série d'expériences dont les résultats, jusqu'à présent, peuvent se résumer ainsi :

1° En faisant agir dans des conditions appropriées des extraits de pancréas de poule sur des bacilles de Koch virulents ou tués par la chaleur, et en injectant ensuite ce mélange au cobaye et au lapin, on peut vacciner, préventivement, ces animaux contre la tuberculose humaine;

2° Cette vaccination est capable d'exercer une action curative. Sous son influence les animaux peuvent guérir de la tuberculose. Il faut prendre toutefois la précaution, en particulier pour le cobaye, d'instituer le traitement à un moment où la maladie est encore peu développée;

3° Pour l'homme, l'auteur considère que ses préparations sont capables de réaliser une certaine vaccination préventive. Il n'a pas encore commencé les recherches nécessaires à la vérification.

4° Le traitement curatif a été essayé, chez l'homme, sur des lésions tuberculeuses extérieures : lupus, tuberculoses cutanées. Des phénomènes très favorables se sont produits sous l'influence du traitement.

©BIU Santé

La guérison de certaines manifestations tuberculeuses semble donc, d'après l'auteur, dès maintenant acquise. Cependant, de l'avis même du Dr Auclair, de plus longues applications cliniques sont encore nécessaires pour qu'on puisse se faire une opinion définitive. Notons en outre que l'auteur n'a publié, pour le moment, aucune observation concernant le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Par ce résumé on voit que le Dr Auclair pense avoir fait un pas décisif dans la connaissance des maladies tuberculeuses et de leur traitement. Depuis vingt ans ce savant travaille seul dans son laboratoire, conduit par le pur désir de la recherche scientifique. C'est là un bel exemple, tout à fait rare à notre époque. En lisant le livre que nous venons d'analyser, les comptes rendus des expériences, et aussi l'avant-propos et la belle dédicace, on se rend compte que l'on est en présence d'un esprit très noble, mû véritablement par un idéal supérieur.

Nous souhaitons de tout cœur que les expériences du Dr Auclair, dûment vérifiées, soient à l'origine d'un progrès décisif dans la lutte contre la tuberculose.

Nous le souhaitons non seulement pour que « l'humanité en retire un allégement à sa triste condition », mais encore, au point de vue moral, pour que des efforts si grands, si longs, si pénibles, n'aient pas été fournis en vain. Jean Régnier.

Boyer (Paul). **Bibliographie du bismuth**. *Annales des maladies vénériennes*. Supplément au numéro de juin 1929. Recueil de 200 pages. — L'auteur donne dans ce recueil un nombre considérable d'indications bibliographiques (plus de 2.000). Ces références, parfaitement présentées et classées, rendront de grands services aux chercheurs, médecins, biologistes, chimistes qui s'intéressent à la question du bismuth. Jean Régnier.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie générale.

Action de quelques bases organiques et de leurs chlorhydrates sur le calomel. Bougault (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, **102**, 3e s., p. 234. — Certaines bases tertiaires ou leurs chlorhydrates décomposent le calomel avec mise en liberté de mercure métallique. La réaction est particulièrement nette avec le chlorhydrate de cocaïne et permet de déceler ce sel dans un mélange de poudres. La novocaïne et la stovaïne donnent la même réaction avec un peu moins d'intensité, le chlorhydrate de morphine est sans action. R. D.

Sur le pouvoir réducteur des polyols vis-à-vis des solutions alcalines d'iodomercurate de potassium. Fleury (P.) et Marque (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **188**, n° 26, p. 1686. — On connaît depuis longtemps l'action réductrice exercée par les aldéhydes, à froid, sur l'iodomercurate de potassium en milieu alcalin. Les auteurs montrent que ce pouvoir réducteur se retrouve chez les polyols, en opérant à chaud ; la quantité d'oxygène con-

©BIU Santé

sommé est à peu près proportionnelle au nombre d'atomes de carbone du polyol. Cette propriété est susceptible d'être utilisée pour le dosage de certains polyols. P. C.

Sur les carbonates organo-magnésiens mixtes vrais. Ivanoff (D.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 1, p. 51. — Les carbonates organo-magnésiens mixtes vrais sont les composés de constitution RO.CO.OMgX. On les obtient en faisant réagir sur les composés de Grignard RMgX d'abord l'oxygène, puis l'anhydride carbonique. Ces corps, traités par l'eau, fournissent l'alcool correspondant et un hydrocarbonate de magnésium. P. C.

Action des hautes températures sur quelques sulfures. Picon. *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 2, p. 96. — Les sulfures de la sixième colonne de la classification périodique (molybdène, tungstène, uranium), ainsi que ceux d'aluminium et de magnésium, sont volatils ou dissociables dès 1.200 à 1.300°. Ces sulfures sont tous dissociables dans le vide ; mais les sulfures d'aluminium et de magnésium le sont peu. Toutefois on ne peut pas obtenir par distillation dans le vide des sulfures cristallisés. P. C.

Sur la réduction des semicarbazones des acides α-cétoniques. Semicarbazides substituées en 1 par des restes acides. Bougault (J.) et Popovici (Mlle L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 4, p. 186. — La réduction par l'amalgame de sodium des semicarbazones des acides α-acétoniques fournit des semicarbazides à fonction acide de formule générale $R.CH(CO^2H).NH.NH.CO.NH^2$. Ces composés sont acides et peuvent être titrés acidimétriquement en présence de la phénolphtaléine. Ces acides semicarbazides réduisent le réactif de Nessler. Les dioxytriazines provenant de la déshydratation des semicarbazones des acides α-cétoniques donnent les mêmes produits de réduction que les semicarbazones dont elles proviennent. Par l'action de l'iode en milieu alcalin, les acides semicarbazides donnent la réaction :

$$C^6H^5.CH(CO^2H).NH.NH.CO.NH^2 + O = H^2O + CO^2 + C^6H^5.CH = N.NH.CO.NH^2.$$

Cette dernière réaction doit être rapprochée de celle observée lorsqu'on fait agir l'iode et le carbonate de sodium sur la semicarbazone d'un acide α-cétonique ; on obtient en effet un produit non acide, dérivant de la semicarbazone par perte de CO^2 et de H^2. P. C.

Recherches dans la série des phénylindènes. Extension de la réaction de Wolff à la préparation directe d'un hydrocarbure hydrindénique à partir de la cétone correspondante. Moureu (C.), Dufraisse (C.) et Gagnon (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 5, p. 217. — Le 1.1-diphénylhydrindène peut être obtenu avantageusement en faisant réagir l'éthylate de sodium, à 200°, sur l'hydrazone de la γ.γ-diphényl-α-hydrindone. P. C.

Le titane dans les animaux. Bertrand (G.) et Voronca-Spirt (Mme). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 5, p. 221. — Les animaux renferment du titane, en proportions d'ailleurs nettement différentes selon les organes et selon les espèces. P. C.

Recherches sur le rubrène. Étude du mécanisme de formation ; description d'un dérivé chloré intermédiaire. Moureu (C.),

©BIU Santé

Dufraisse (C.) et Robin (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **188**, n° 25, p. 1582. — **Recherches dans la série des rubrènes. Corps azotés obtenus à partir de l'éther chlorhydrique du diphénylphényléthinylcarbinol.** Robin (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 5, p. 252. — On sait que le rubrène est obtenu par enlèvement de deux molécules d'acide chlorhydrique à deux molécules de l'éther chlorhydrique du diphénylphényléthinylcarbinol $(C^6H^5)^2CCl.C\equiv C.C^6H^5$. Il se fait au cours de la réaction un corps intermédiaire résultant de l'enlèvement d'une seule molécule d'acide chlorhydrique. D'autre part, l'action de l'aniline sur l'éther chlorhydrique du diphénylphényléthinylcarbinol fournit un composé de constitution probable $(C^6H^5)^2C=CH.C(=NC^6H^5).C^6H^5$. L'action de l'ammoniaque sur le même éther chlorhydrique conduit au corps de formule probable $(C^6H^5)^2C(NH^2).C\equiv C.C^6H^5$.

P. C.

Sur la rétrogradation du cycle en C^6 au cycle en C^5 à l'aide de l'éthérate de bromure de magnésium. Bedos (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 5, p. 253. — L'action de l'éthérate de bromure de magnésium sur l'oxyde de cyclohexène fournit de l'aldéhyde cyclopentanique avec un rendement de 34 %. Si l'on traite dans les mêmes conditions la chlorhydrine du cyclohexanediol-1.2, on n'obtient que des traces d'aldéhyde cyclopentanique, ce qui tient vraisemblablement à la non-formation d'alcoolate magnésien; mais, si l'on forme d'abord l'alcoolate magnésien par action du bromure d'éthylmagnésium, et qu'on fasse agir ensuite l'éthérate de bromure de magnésium sur le complexe ainsi formé, on obtient l'aldéhyde cyclopentanique avec un rendement de 40 %. Ces rétrogradations peuvent être réalisées au sein du benzène et du toluène aussi bien que de l'éther. Ce n'est pas la chaleur qui produit la rétrogradation, car celle-ci a lieu également si l'on opère à froid.

P. C.

Sur la formation de rubrène à partir de dérivés non chlorés. Robin (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 8, p. 337. — Le rubrène peut être obtenu à partir d'autres substances que l'éther chlorhydrique du diphénylphényléthinylcarbinol. Ainsi le chauffage des éthers-sels et des éthers-oxydes du diphénylphényléthinylcarbinol fournit du rubrène. D'autre part, l'action de l'alcool sur le corps chloré intermédiaire formé au cours de la préparation du rubrène à partir de l'éther chlorhydrique donne un nouveau corps non chloré fournissant également du rubrène sous l'action de la chaleur.

P. C.

Passage des éthers sulfureux aux éthers chlorosulfoniques et aux éthers sulfuriques neutres. Levaillant (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 13, p. 465. — Par action du chlore à froid sur les sulfites d'alcoyles SO^3R^2, on obtient avec un excellent rendement les chlorosulfonates correspondants $SO^2Cl(OR)$. Si l'on opère la chloruration à chaud le produit principal de la réaction est l'éther sulfurique neutre, provenant vraisemblablement de l'action du chlorosulfonate formé tout d'abord sur le sulfite; en effet les chlorosulfonates chauffés avec les sulfites d'alcoyles engendrent les sulfates avec un excellent rendement :

$$SO^2Cl(OR) + SO^3R^2 = RCl + SO^2 + SO^4R^2.$$

P. C.

Étude de la dissociation des composés $HgBr^2$, $2NH^3$ et $HgCl^2$, $2NH^3$. François (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 16, p. 583. — Ces deux composés se forment par fixation du gaz ammoniac à froid sur les deux sels

©BIU Santé

mercuriques secs. Sous l'influence de la chaleur, ils se dissocient en régénérant du gaz ammoniac et les sels $HgBr^2$ et $HgCl^2$. Ce sont donc des combinaisons moléculaires. P. C.

Sur l'exposant d'hydrogène de l'eau. Kling (A.) et Lassieur (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 17, p. 637. — Les auteurs ont évalué le pH de l'eau pure au moyen d'une pile formée de deux électrodes d'hydrogène du modèle Sorensen, l'une renfermant l'eau à étudier, l'autre un liquide de pH connu, et montées en opposition. Cette méthode a donné pour le pH de l'eau la valeur 5,8. L'eau pure n'est donc pas un solvant neutre. P. C.

Sur une évolution lente des mélanges de solutions colloïdales rappelant les effets anaphylactiques. Boutaric (A.) et Dupin (Mlle M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 19, p. 754. — Boutaric a déjà montré que, pour provoquer la floculation d'une solution colloïdale au moyen d'une électrolyte, il faut une quantité plus grande de celle-ci lorsqu'on l'introduit à intervalles de temps espacés que lorsqu'on l'introduit en bloc. Au contraire, lorsqu'on mélange deux solutions colloïdales (sol d'hydrate ferrique et sol de sulfure d'arsenic), l'addition de l'un des sols au second rend ce dernier plus sensible à l'addition d'une dose ultérieure du premier sol; ce phénomène rappelle en certains points l'anaphylaxie. P. C.

Condensation du chlorure de l'acide diméthylacrylique avec le benzène. Obtention de la diméthylvinylcétone. Darzens (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 19, p. 766. — En faisant réagir le chlorure d'acryle sur les carbures aromatiques, en présence du chlorure d'aluminium, dans le but de préparer les vinylarylcétones, Moureu a obtenu, par suite d'une cyclisation, des hydrindones. Mais si l'on condense le chlorure de diméthylacryle $(CH^3)^2C=CH.COCl$ avec le benzène, on obtient la *diméthylvinylphénylcétone* $C^6H^5.CO.CH=C(CH^3)^2$, sans qu'il y ait de cyclisation. Cette nouvelle cétone présente la particularité de ne pas donner de dérivé cristallisé avec la phénylhydrazine et l'hydroxylamine. Toutes les tentatives faites pour la cycliser ont échoué; cette résistance à la cyclisation pourrait être due aux phénomènes de polarisation induite dans la chaîne de carbone. P. C.

Sur un nouveau produit dérivé du pyramidon. Charonnat (R.) et Delaby (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 21, p. 850. — L'action de l'eau oxygénée concentrée (perhydrol) sur le pyramidon donne un *dioxypyramidon* $C^{13}H^{17}O^5N^3$, cristaux incolores fondant à 105°5. Ce composé est beaucoup plus soluble que le pyramidon; il ne donne pas de sels définis; sa solution n'est pas précipitée par les réactifs des alcaloïdes. Au point de vue pharmacodynamique, le dioxypyramidon est à peu près aussi analgésique que le pyramidon; il a de plus des propriétés hypnotiques. P. C.

Chimie biologique.

Le métabolisme du soufre. XVI. Facteurs alimentaires en relation avec la composition chimique des poils des jeunes rats blancs. The metabolisme of sulfur. XVI. Dietary factors in relation to the chemical composition of the hair of the young white rat. Lichtbody (H. D.) et Lewis (H. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 3, p. 663. — Les recherches des auteurs fournissent une nouvelle preuve de la nécessité de donner de la

©BIU Santé

cystine dans la ration pour assurer la production normale de poils chez les jeunes rats blancs; toutefois le besoin de cystine pour la croissance passe avant le besoin de cystine pour le développement des poils. La composition chimique de ces poils apparaît étroitement liée avec la teneur en cystine et en soufre de la ration alimentaire. R. L.

Études sur la créatine. I. Effet de la créatine sur le sucre sanguin. Studies on creatine. I. The effect of creatine on the blood sugar. HILL (R. M.) et MATTISON (I. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 3, p. 679. — La créatine, d'apparence non toxique, donnée en ingestion ou en injection, diminue le sucre sanguin du chien pendant le jeûne et empêche la production de ce sucre aux dépens du glucose quand elle est donnée conjointement à ce même animal. R. L.

Études sur la créatine. II. Effet de l'administration de la créatine sur les lapins. Studies on creatine. II. The effect of creatine administration upon rabbits. PEABODY (W. A.) et HILL (R. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 3, p. 687. — La créatine jouit vis-à-vis du lapin d'une action hypoglycémiante comparable à celle qui a été observée sur le chien; cette substance ne paraît pas exercer d'action toxique sur le lapin, notamment par trouble hépatique et par rétention uréique. R. L.

L'oxydation de l'urée-dixanthydryle par la réaction au bichromate; une nouvelle méthode de dosage de l'urée. The oxidation of dixanthydryl urea by means of the dichromate reaction; a new method for determining urea. ALLEN (F. W.) et LUCK (J. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 3, p. 693. — Le précipité xanthydrique est apprécié par oxydation à l'aide de bichromate de potasse dont l'excès est déterminé iodométriquement. La méthode est applicable à l'urine, au sang et aux tissus animaux. R. L.

La chimie du sang de deux espèces de serpents à sonnettes : « Crotalus atrox » et « Crotalus oregonus ». The blood of two species of rattle-snakes, *Crotalus atrox* and *Crotalus oregonus*. LUCK (J. M.) et KEELER (L.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 3, p. 703. — Les chlorures, les phosphates minéraux et les acides aminés sont en plus fortes proportions dans le sang des serpents examinés que dans le sang des Mammifères; l'urée, et le sucre sanguin sont, au contraire, en faibles proportions chez ces deux espèces. R. L.

La prévention de la tétanie des chiens parathyroïdectomisés. III. Chlorure d'ammonium. The prevention of the tetany of parathyroidectomized dogs. III. Ammonium chloride. GREENWALD (I.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 3, p. 717. — Le chlorure de sodium, producteur d'acidose, prévient ou atténue la tétanie des chiens parathyroïdectomisés. R. L.

Étude de l'action de la trypsine sur la caséine. A study of the action of trypsin on casein. VAHLTEICH (H. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 3, p. 737. — Étude systématique de l'action de la trypsine sur la caséine à 20°, 30° et 40°. R. L.

Vitamine D et réaction fécale. Vitamine D and fecal reaction, BACHARACH (A. L.) et JEPHCOTT (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 3, p. 751. — Les auteurs maintiennent que le dosage de la vitamine D présente

©BIU Santé

dans une ration peut être effectué par détermination du pH des fèces, à condition toutefois de se placer dans des conditions d'expérimentation rigoureuse et notamment d'adopter la ration 401 proposée par eux. R. L.

La détermination de l'azote ammoniacal et amidé dans le tabac au moyen de la permutite. The determination of ammonia and amide nitrogen in tobacco by the use of permutit. VICKERY (H. B.) et PUCHER (G. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 1, p. 1. — L'ammoniaque est distillée avant et après hydrolyse, puis titrée colorimétriquement par la méthode de NESSLER, en présence de permutite. R. L.

Métabolisme des purines. II. Effet de l'ingestion de glycine sur l'excrétion d'acide urique endogène. Purine metabolism. II. The ingestion of glycine on the excretion of endogenous uric acid. CHRISTMAN (A. A.) et MOSIER (E. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 1, p. 11. — En confirmation des travaux de LEWIS, DUNN et DOISY, les résultats obtenus montrent que l'ingestion de glycine par un homme au jeûne est suivie d'une augmentation de l'excrétion horaire d'acide urique. R. L.

Le cuivre est-il un constituant de la molécule de l'hémoglobine? La répartition du cuivre dans le sang. Is copper a constituent of the hemoglobin molecule? The distribution of copper in blood. ELVEHJEM (C.A.), STEENBOCK (H.) et HART (E. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 1, p. 21. — Les proportions de cuivre contenues dans le sang sont trop faibles pour que ce corps soit retenu comme constituant moléculaire de l'hémoglobine. Il est plus abondant dans les globules que dans le sérum. Les analyses des auteurs ont porté sur du sang de cheval renfermant approximativement 0 milligr. 05 de Cu pour 100 cm³. R. L.

Les effets du régime sur la teneur en cuivre du lait. The effect of diet on the copper content of milk. ELVEHJEM (C. A.), STEENBOCK (H.) et HART (E. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1920, **83**, n° 1, p. 27. — L'introduction de cuivre dans la ration de vaches ou de chèvres élevant de 5 à 10 fois la proportion habituelle se montre sans effet sur la teneur en cuivre du lait fourni. Le lait de vache et de chèvre renferme du reste une quantité sensiblement constante de Cu : 0 milligr. 15 environ par litre.

Détermination gazométrique des sucres fermentescibles dans le sang et dans l'urine. Gasometric determination of fermentable sugar in blood and urine. VAN SLYKE (D. D.) et HAWKINS (J. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 1, p. 51. — Application de la méthode au ferricyanure décrite antérieurement par les auteurs (*Journ. of biol. Chem.*, 1928, **79**, p. 739) au dosage des sucres fermentescibles. R. L.

Intensité de l'action tampon du lait et des constituants du lait. I. Action tampon de la caséine du lait. Buffer intensities of milk constituents. I. The buffer action of casein in milk. WHITTIER (E. O.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 1, p. 79. — L'action tampon du lait est particulièrement grande au pH 5,50; celle de la caséine est très voisine et atteint son maximum au pH 5,20. R. L.

Le fer dans la nutrition. VIII. Inactivité des fortes doses de fer dans la guérison de l'anémie chez le rat. Iron in nutrition. VIII. The ineffectiveness of high doses of iron in curing anemia in the rat.

©BIU Santé

WADDELL (J.), STEENBOCK (H.) et HART (E. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 1, p. 243. — L'anémie du rat, provoquée par le régime au lait entier, n'est pas influencée par le chlorure ferrique et par les autres sels de fer purifiés par traitement à l'hydrogène sulfuré ; les sels dits *purs* du commerce doivent leur activité au cuivre qu'ils contiennent. R. L.

Le fer dans la nutrition. IX. Nouvelle preuve que l'anémie produite au moyen de régimes composés de lait entier et de fer est due à une carence de cuivre. Iron in nutrition. IX. Further proof that the anemia produced on diets of whole milk and iron is due to a deficiency of copper. WADDELL (J.), STEENBOCK (H.), ELVEHJEM (C. A.) et HART (E. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 1, p. 251. — Une nouvelle preuve est fournie par ces recherches de la nature *inorganique* du principe antianémique contenu dans le foie et les extraits du foie préconisés en thérapeutique. Ce principe qui stimule la formation d'hémoglobine chez le rat mis au régime exclusif de lait entier avec ou sans addition de fer n'est autre que le cuivre, et l'anémie semble due à l'insuffisance dans la ration de cet élément spécifique. R. L.

Sur la présence de l'aluminium dans les tissus végétaux et animaux. On the presence of aluminium in plant and animal matter. KAHLENBERG (L.) et CLOSS (J. O.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 1, p. 261. — Contrairement à la publication de MC COLLUM, RASK et BECKER, l'auteur a réussi à mettre en évidence, au moyen du spectre lumineux, la présence d'aluminium dans les tissus végétaux et animaux. R. L.

Epargne de la vitamine B antinévritique en présence des graisses. Sparing action of fat on the antineuritic vitamin B. EVANS (H. M.) et LEPKOWSKY (S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 2, p. 269. — Les graisses ont une action d'épargne très nette sur la quantité de vitamine B antinévritique, nécessaire au développement des jeunes animaux, spécialement des rats blancs utilisés au cours de ces expériences. Cette action ne paraît pas due à la vitamine elle-même apportée par les corps gras, mais doit être attribuée à la nature chimique particulière des glycérides, puisqu'elle persiste chez les corps gras régénérés, après saponification, par éthérification glycérique. Toutefois, cette action d'épargne ne semble pas se manifester sensiblement pour le facteur thermostable de la levure. R. L.

Un constituant du sang prévu, non découvert. A previously undetected constituent of blood. ROCKWOOD (E. W.), TURNER (R. G.) et PFIFFNER (J. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 2, p. 289. — Dans le filtrat sanguin résultant d'une précipitation des protéines par l'acide tungstique, on trouve, à côté de l'acide urique, deux substances : la thionéine et un corps inconnu qui jouissent également de la propriété de donner une réaction bleue par réduction de l'acide arsénophosphotungstique. Ce corps, désigné par l'auteur sous le nom de *substance Z*, a été décelé dans le sang de l'homme, du chien et du lapin, ainsi que le muscle, le rein et le foie du lapin et du chien. Il n'en a pas été trouvé que des traces jusqu'ici dans le sang du bœuf et du porc. R. L.

Une méthode rapide et exacte pour la détermination de la quantité de levure ou d'autres micro-organismes dans une suspension. A rapid and accurate method for determining the quantity of yeast or other microorganism in a suspension. WILLIAMS (R. J.), MC ALIS-

©BIU Santé

TER (E. D.) et ROEHM (R. R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 2, p. 315. — La méthode est basée sur la variation de la force électromotrice d'un thermocouple, une cellule contenant la levure ou les microorganismes étant interposée entre ce thermocouple et une lampe de 6 à 8 volts. R. L.

Rôle de la détermination du pH dans le contrôle de l'autoclavage de la levure en rapport avec les vitamines B. The effect of pH control in the autoclaving of yeast with respect to the vitamine B factors. WILLIAMS (R. R.), WATERMAN (R. E.) et GURIN (S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 2, p. 321. — Le pH du milieu dans l'autoclavage de la levure joue un rôle important dans la conservation de ses vitamines B. L'acidité naturelle de la levure de bière ne suffit pas à protéger complètement le facteur B_1; le facteur B_1 n'est lui-même protégé que par de hautes concentrations acides, les alcalis le détruisent pour une large part. R. L.

Extraction de la 3-5-diiodotyrosine à partir de la thyroïde. The isolation of 3-5 diiodotyrosine from the thyroid. FOSTER (G. L.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 2, p. 345. — 33 °/₀ de l'iode total de la thyroglobuline peuvent être isolés sous forme de diiodotyrosine et 16 °/₀ sous forme de thyroxine. R. L.

Etudes des substances réductrices, non glucidiques, du sang et de l'urine. I. Glutathion et thionéine dans le sang. Studies on the non-sugar reducing substances of the blood and urine. I. Glutathione and thioneine in blood. BENEDICT (S. R.) et NEWTON (E. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 2, p. 361. — La méthode d'extraction du glutathion à partir du sang est exposée en détail. R. L.

Sur l'action antirachitique de certains lipides cholestériques de l'escargot de Bourgogne (Helix Pomatia). MOURIQUAND (G.) et LEULIER (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **188**, n° 26, p. 1701. — Le mélange de cholestérine et de lipides voisins provenant de l'escargot, irradié, possède un pouvoir antirachitique notable. P. C.

Transformation diastasique de l'acide urique en acide allantoïque. FOSSE (R.), BRUNEL (A.) et DE GRÆVE (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 4, p. 213. — Le suc de nombreux végétaux, en particulier celui des graines fraîches de Légumineuses, transforme l'acide urique en acide allantoïque. La fermentation allantoïque de l'acide urique est l'œuvre de deux diastases: l'une, appartenant à la classe des oxydases, dégrade l'acide urique en allantoïne, comme l'uricase des animaux; l'autre produit l'acide allantoïque par fixation d'eau sur l'allantoïne. P. C.

Microbiologie. — Parasitologie. — Hygiène.

Sur la présence de l'ultra-virus tuberculeux dans le liquide amniotique d'un œuf extrait par hystérectomie d'une femme atteinte de tuberculose pulmonaire. CALMETTE (A.), COUVELAIRE (A.), VALTIS (J.), LACOMME (M.) et SAENZ (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 93. — Ce liquide ne renfermait pas de formes visibles de bacilles de KOCH. Inoculé à des cobayes, il a déterminé chez ces animaux une infection tuberculeuse à caractères très particuliers, telle qu'on l'observe lorsqu'il s'agit de l'ultra-virus tuberculeux. R. D.

©BIU Santé

Contribution à l'étude de la vaccination contre la dengue. Blanc (G.) et Caminopetros (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 37. — Les auteurs montrent qu'une double vaccination, d'abord avec du virus bilié à 1/15, puis avec du virus bilié à 1/20, immunise de façon presque absolue contre une inoculation sévère de virus très actif de dengue. R. D.

Quelques réflexions à propos des récentes communications de M. Calmette et de M. Léon Bernard sur les résultats de la vaccination par le BCG. Lignières (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 105. — L'auteur estime trop fragiles les preuves statistiques sur lesquelles on veut établir l'innocuité et l'efficacité du BCG. Il lui paraît sage de continuer à appliquer le BCG seulement aux enfants issus de parents atteints de tuberculose ou qui vivent dans un milieu bacillifère. R. D.

Recherches expérimentales sur l'action toxique de l'alcool méthylique et de l'alcool éthylique. Marinesco (G.), Draganesco (St.) et Grigoresco (G.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 111. R. D.

La vaccination antidiphtérique à l'Académie (présentation d'un dispositif instrumental). Camus (L.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 150. — L'auteur présente un distributeur qui simplifie les manipulations. Relativement aux suites des vaccinations, l'auteur n'a enregistré aucun accident et les quelques incidents qui se sont produits (élévation de température, gêne locale après l'injection) ont été insignifiants. Chez quelques enfants, le cours de la vaccination a été interrompu par une diphtérie assez bénigne, qui est survenue soit après la première, soit après la seconde injection. R. D.

Conservation du virus amaril. Pettit (A.), Stefanopoulo (G.) et Kolochine (C.). *Bull. Acad. Med.*, 1929, 3e s., **102**, p. 98. R. D.

La pénétration du virus poliomyélitique à travers la muqueuse du tube digestif chez le singe et sa conservation dans l'eau. Kling (C.), Levaditi (C.) et Lépine (P.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 158. — Il est possible d'infecter le *Macacus cynomolgus* par voie digestive à l'aide d'une émulsion de virus dans l'eau. Mélangé à de l'eau de conduite préalablement stérilisée et conservé à la température de la chambre et à l'abri de la lumière, le virus poliomyélitique garde sa virulence pendant au moins cent quatorze jours. R. D.

Utilisation du singe pour la production du sérum antipoliomyélite. Pettit (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 312. — La substitution du singe au cheval permet d'obtenir plus rapidement un produit plus actif, mais la préparation est très onéreuse. R. D.

Encéphalite vaccinale. Netter (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 255. — La fréquence plus grande de l'encéphalite post-vaccinale semble être en rapport avec la pratique du renforcement de l'activité du vaccin de génisse par passage sur le lapin. R. D.

La vaccination par le BCG. en Roumanie (résultats de trois années d'expériences, 1926-1929). Cantacuzène (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 269. — Tous les médecins roumains déclarent le vaccin absolument inoffensif. La mortalité générale a diminué de moitié ou des deux

©BIU Santé

tiers par rapport aux non-vaccinés. L'auteur préconise une vaccination générale de tous les nouveau-nés. R. D.

De l'action de la fermentation sur la tuberculine. Comis (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 233. — La tuberculine fermentée par *Saccharomyces cerevisiæ* ou *Saccharomyces ellipsoideus* a perdu, presque en totalité, son pouvoir toxigène tout en gardant son pouvoir antigène intact. R. D.

Fièvre typhoïde contractée au laboratoire par la souillure des mains. Achard (Ch.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 278. R. D.

Les réformes hygiéniques à introduire dans les pèlerinages musulmans. Dinguizli (D.). *Bull. Acad. Med.*, 1929, 3e s., **102**, p. 133. R. D.

La zoophilie des phlébotomes en Saintonge. Legendre (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 238. — L'auteur a identifié en Saintonge *Phlébotomus perniciosus*. Cet insecte, qui préfère habiter les poulaillers, est capable de transmettre la fièvre des trois jours. Cette affection semble avoir été observée dans la même région. R. D.

Tuberculose pulmonaire et phtisie des gazés (statistiques). Lemoine (G.-H.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 169. — Si les gaz suffocants, chlore ou composés chlorés, paraissent jouer un rôle important dans le réveil d'une tuberculose pulmonaire latente, il n'en est pas de même pour l'ypérite, dont l'action sur l'évolution de cette affection semble très limitée. Par contre l'influence de ce dernier gaz sur le développement de la phtisie des gazés est, quoique à un moindre degré, analogue à celle des composés chlorés. R. D.

Les variations de l'équilibre protéique du sérum dans la tuberculose pulmonaire. Achard (Ch.), Bariéty (M.) et Codounis (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 153. — Les tuberculeux pulmonaires présentent habituellement une augmentation des albumines totales du sérum. Le quotient albumineux $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ est très souvent abaissé et même inversé par diminution de la sérine et augmentation des globulines. Cet abaissement est d'autant plus grand que l'atteinte générale est plus grave. R. D.

Sur la production d'une toxine diphtérique très active. Ramon (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 18, p. 718. — L'addition d'une petite quantité de glucose au milieu habituel de culture du bacille diphtérique (macération de viande de veau peptonée) permet d'obtenir une toxine beaucoup plus active qu'en l'absence de glucose. P. C.

Pharmacologie. — Chimie végétale.

Le condurango de l'Equateur (Anonyme). *Chemist and Druggist*, 1928, **109**, n° 2540, p. 468. — Le condurango vient de divers pays de l'Amérique du Sud, mais en particulier de l'Equateur. On peut distinguer jusqu'à dix variétés botaniques d'arbres producteurs.

La récolte des écorces a beaucoup varié selon les années (de 1 à 104 tonnes). Pour la période de 1916 à 1925, voici quelles ont été les quantités totales

©BIU Santé

expédiées vers les principaux pays importateurs : Etats-Unis, 89.062 K^{os}; Allemagne, 59.711 K^{or}; Empire britannique, 34.312 K^{os}; Japon, 9.540 K^{os} et France, 6.677 K^{os}. R. Wz.

Le « Ma huang » de Pékin. Liu (J. C.). *China Journal*, août 1927, in *Pharm. Journ.*, 1928, **120**, p. 299. — L'*Ephedra vulgaris* Rich., identique à l'*E. distachya* L., se trouve dans l'Himalaya et le Thibet occidental; l'*E. helvetica* C. A. Mey. habite la région méditerranéenne; mais ni l'une ni l'autre ne paraissent exister en Chine ou au Japon.

La plante chinoise se distingue par sa taille plus réduite, ses entre-nœuds plus longs et par la présence de 2 à 4 fleurs mâles groupées en épi ou capitule.

Le nom d'*Ephedra vulgaris* var. *helvetica* Hook. f. et Thoms. employé pour désigner le Ma huang doit s'effacer devant celui d'*E. intermedia* Schrenk et C. A. Mey. var. *tibetica*. Comme il n'est pas certain que cette dernière se trouve dans le nord de la Chine, la détermination du Ma huang de Pékin demeure donc incertaine. C. T.

Histologie et composition des feuilles de « Bitter blaar », « Brachylæna elliptica ». Bennison (E. C.). *Pharm. Journ.*, 1928, **120**, p. 318, avec figures. — Le *Brachylæna elliptica* Lessing est une Composée de l'Afrique australe et du Natal qui pousse dans les terrains sableux, depuis le niveau de la mer jusqu'à une altitude de 5.000 pieds. On l'appelle aussi « Bitter leaf » et « Isi-duli ».

Les feuilles sont elliptiques, mesurent de 25 à 40 millimètres de longueur et portent quelques dentelures distantes et peu profondes; ces feuilles sont alternes, coriaces, brièvement pétiolées, velues à la face inférieure.

Elles renferment du mucilage, du tanin et un principe amer cristallisable, soluble dans l'alcool et dans le chloroforme. R. Wz.

Note sur le « Mesembrianthemum edule » L. Holmes (E. M.). *Pharm. Journ.*, 1928, **120**, p. 468. — Cette plante a été récemment plantée sur la falaise près de Bornemouth. Elle est, comme les espèces voisines, originaire de l'Afrique du Sud, où on nomme ses fruits comestibles « figues des Hottentots, Zuure Vigen, Paarde Vigen » (figues acides ou figues des chevaux). Les feuilles jeunes peuvent également être mangées et, macérées dans le vinaigre, elles servent de condiment.

La tige est étalée et anguleuse; les feuilles, charnues, étroites, mesurent de 0^{m}08 à 0^{m}12 de longueur; les fleurs sont jaunes, avec des pétales étroits et huit stigmates; le pédoncule floral est long d'un pouce (27 mm.) et dépourvu de bractées.

On a récemment proposé pour cette espèce le nouveau nom de *Carpobrotus edulis* N. E. Brown. R. Wz.

Discussion du rapport de la Commission chargée d'étudier l'institution d'un Ordre des médecins et Texte du projet. *Bull. Acad. roy. de Méd. de Belgique*, 1928, 5^{e} s., **8**, n^{os} 4 et 5, p. 305-323 et 384-394. R. Wz.

Les « graines de Perse » ou « graines jaunes ». Chalot (C.). *L'Agronomie coloniale*, 1929, **18**, n° 139 (avec 1 pl. hors texte), p. 200-205. — On donne les noms de graines de Perse, de Turquie, de Morée, d'Espagne, d'Avignon, etc., aux fruits récoltés avant maturité et desséchés de divers *Rhamnus* de la région méditerranéenne : *R. infectorius*, *R. saxatilis*, *R. catharticus*, *R. amygdalinus* et *R. aleoides*. Ces arbustes atteignent

©BIU Santé

2 m. de haut; leurs fruits sont arrondis, légèrement allongés ou comprimés, mono ou polyspermes, de saveur amère et portés par un pédoncule grêle, long d'environ 1 cm., le fruit lui-même mesurant 0 ctm. 4 à 1 ctm.

Les régions chaudes et sèches de la Turquie d'Asie et de la Palestine produisent des quantités de fruits très variables d'une année à l'autre, et qui ont atteint, avant 1914, jusqu'à 900 tonnes par an; une grande partie de cette production est envoyée à Marseille, soit 292 quintaux en 1927 et 578 quintaux en 1928.

Les graines contiennent des glucosides et une matière colorante qui se fixe sur le coton et la laine en donnant des tons jaunes ou orangés vifs et solides.

Le prix de cette matière première ayant beaucoup augmenté depuis deux ans, il serait peut-être opportun de faire, à l'aide de boutures, quelques cultures de *Rhamnus* tinctoriaux en Syrie, dans l'Afrique du Nord et même dans le Midi de la France. R. Wz.

Le « Uapaca bossenge » E. de Wild., Euphorbiacée du Congo belge. Pieraerts (J.). *L'Agronomie coloniale*, **18**, n° 141, p. 270-274. — Le genre *Uapaca*, exclusivement africain, renferme des arbres dont le port et l'habitat rappellent ceux des palétuviers.

Les graines de l'*U. bossenge* sont ovoïdes, aplaties, mesurent 12 à 15 mm. de longueur et pèsent en moyenne 0 gr. 20. La graine comprend 49,6 °/₀ de coque fibro-cellulosique et 50,4 d'amande contenant 20 °/₀ de son poids d'une huile peu siccative; enfin le tourteau renferme 27,8 °/₀ d'un amidon à petits grains discoïdes, les uns simples, les autres composés, où ni les stries ni le hile ne sont apparents à l'examen microscopique direct. La recherche des alcaloïdes a donné un résultat negatif. R. Wz.

Rôle phylactique de certains alcaloïdes vis à-vis d'autres alcaloïdes d'un même végétal. Goris (M.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, **102**, 3ᵉ s., p. 236. — Une solution de strychnine est plus toxique, pour des poissons, qu'une solution d'un extrait de noix vomique renfermant la même quantité de strychnine, ou que cette même solution de strychnine additionnée d'une quantité égale de brucine. Cette action spéciale préventive de la brucine vis-à-vis de la strychnine s'observe également chez les animaux à sang chaud. Un phénomène analogue se produit chez les aconits où l'anthorine, la benzaconine et l'aconine protègent contre la toxicité de l'aconitine. R. D.

Sur les ferments solubles sécrétés par les champignons Hyménomycètes. Les constituants phénoliques des essences et la fonction antioxygène. Lutz (L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 1, p. 62. — Dans leur ensemble, les constituants phénoliques des essences (dont la fonction phénol n'est pas éthérifiée) se comportent comme les phénols vis-à-vis des réactions d'oxydo-réduction produites par les ferments solubles des *Hyménomycètes*: ils dérivent sur eux-mêmes l'action oxydante et laissent l'action réductrice s'exercer sur les autres substances moins oxydables. Ils remplissent ainsi le rôle d'antioxygènes. P. C.

Le titane dans les plantes cryptogames. Bertrand (G.) et Voronca Spirt (Mᵐᵉ C.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 2, p. 73. — Le titane se rencontre ordinairement dans les plantes cryptogames comme dans les plantes phanérogames, avec cette réserve qu'il y a des espèces de champignons chez lesquels le titane, pour le cas où sa présence serait établie d'une façon définitive, serait en proportion beaucoup plus petite que dans le cas général. P. C.

©BIU Santé

Les Papilionacées-Lotées à acide cyanhydrique. Guérin (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 2, p. 115. — Chez les *Tetragonolobus*, *Dorycnium* et *Bonjeania*, de même que chez certains *Lotus*, un principe cyanogénétique, qui n'existait pas dans la graine, apparaît dans les feuilles cotylédonaires, en quantité relativement notable, dès le début de la germination. Mais, alors que chez les *Lotus* pourvus d'acide cyanhydrique dans les feuilles cotylédonaires, on retrouve le même principe dans les feuilles et les tiges durant le cycle complet de leur végétation, chez les trois autres genres mentionnés le glucoside cyanogénétique demeure là où il a pris naissance. P. C.

Sur les ferments solubles sécrétés par les Champignons Hyménomycètes. Comparaison du pouvoir antioxygène du tanin et des constituants phénoliques des essences. Lutz (L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 3, p. 134. — En soumettant à l'action des oxydases fongiques du tanin mélangé aux constituants phénoliques des essences, on constate que dans aucun cas la rapidité de coloration du tanin en brun n'est modifiée, tandis que l'oxydation des composés phénoliques présente des retards marqués. Ceci est un nouvel argument à ajouter à ceux qui tendent à faire envisager le rôle antioxygène du tanin comme sa principale caractéristique biologique. P. C.

Sur la transformation des glucides au cours du mûrissement des bananes. Bridel (M.) et Bourdouil (Mlle C.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 15, p. 543. — Au cours de la maturation de la banane, il y a diminution de l'amidon et augmentation du saccharose; toutefois les quantités d'amidon disparu et de saccharose formé ne sont pas strictement proportionnelles. La proportion de saccharose, de même que celle de sucre total, décroît après avoir passé par un maximum; mais le saccharose décroît plus rapidement que le sucre total, car il se fait du sucre interverti par hydrolyse du saccharose. P. C.

Des pertes en alcaloïdes au cours de la dessiccation des plantes dans des conditions variées. Guillaume (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 18, p. 706. — Après la stérilisation par les vapeurs d'alcool et le séchage à 70°, la meilleure méthode de dessiccation pour les plantes à alcaloïdes volatils, telles que le lupin, consiste à les soumettre à une température relativement élevée (70-80°); il faut cependant que les alcaloïdes soient suffisamment fixes dans la plante (sous forme de sels) pour pouvoir subir cette température sans être volatilisés. P. C.

Les « Caloncoba » à huile antilépreuse du Cameroun. Peirier. *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 13, p. 471. — De même que le *Caloncoba echinata*, deux autres Flacourtiacées du même genre, le *Caloncoba glauca* et le *Caloncoba Welwitschii*, fournissent des graines contenant une huile antilépreuse. Les huiles de *Caloncoba glauca* et de *C. Welwitschii* présentent un pouvoir rotatoire lévogyre. P. C.

Existe-t-il un rapport entre la nature des glucides du « Sterigmatocystis nigra » et celle des sucres qui lui sont fournis? Obaton (F.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 18, p. 711. — Le *Sterigmatocystis nigra* contient toujours plus de tréhalose quand on le cultive sur un milieu au glucose que dans un milieu au lévulose. Par contre le mannitol est plus abondant dans le milieu au lévulose, mais le phénomène est moins net que pour la teneur en tréhalose. P. C.

©BIU Santé

Microdosage du carbone et dosage de cet élément dans la terre végétale. Nicloux (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 19, p. 768. — L'échantillon de terre est dilué au moyen de sulfate de sodium anhydre, puis on effectue l'oxydation en deux temps, de manière à ce qu'il ne se forme pas d'oxyde de carbone : attaque par le mélange acide sulfurique, iodate de potassium, sulfate d'argent, suivie de l'action du bichromate de potassium. P. C.

Variations dans la composition des rameaux frais de l'Amélanchier (Amelanchier vulgaris Mœnch) au cours de la végétation d'une année. Bridel (M.) et Rabaté (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 19, p. 775. P. C.

Les théostérols du cacao. Labbé (H.), Heim de Balsac et Lerat (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 21, p. 864. — Les auteurs ont isolé de la partie insaponifiable du beurre de cacao deux stérols. Les coques de cacao sont particulièrement riches en stérols (environ 3 %). P. C.

La teneur en acidee yanhydrique des « Lotus ». Guérin (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 23, p. 1011. — Les résultats de l'auteur semblent indiquer que l'époque de la récolte joue un grand rôle dans la teneur des *Lotus* en acide cyanhydrique et laissent supposer que le climat a une grande influence. Les résultats parfois dissemblables trouvés sur un même lot de plantes, du jour au lendemain, pourraient s'expliquer par les variations du milieu ambiant (température, insolation). P. C.

Sur la répartition du picéoside (picéine de Ch. Tanret) dans le règne végétal. Bridel (M.) et Rabaté (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 27, p. 1304. — Le picéoside, glucoside du *Picea excelsa* Linck, la salinigrine, glucoside de l'écorce de Saule noir, et l'améliaroside, glucoside de l'*Amelanchier vulgaris* Moench, représentent un seul principe immédiat : le glucoside β de la *p*-hydroxyacétophénone. P. C.

Répartition du nickel et du cobalt dans les plantes. Bertrand (G) et Mokragnatz (M.). *C. R. Ac. Sc* , 1930, **190**, n° 1, p. 21. — Toutes les plantes examinées (phanérogames ou cryptogames) renferment du nickel et du cobalt. Les proportions, très petites, peuvent en être évaluées à une partie de nickel pour plusieurs millions de parties de plante vivante, et à cinq à dix fois moins de cobalt. P. C.

Le Gérant : Louis Pactat.

Paris. — Impr. A. Maretheux et L. Pactat, 1, rue Cassette.

©BIU Santé

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

EM. PERROT, RAYMOND-HAMET et P. LABRIEU. Action pharmacodynamique des *Mitragyna* africains 401

Dr JEANNE LÉVY et OLIVIER GAUDIN. Dosage de la narcotine dans les mélanges morphine-narcotine et dans les préparations à base de poudre d'opium (*à suivre*). . . . 407

H. CARON et D. RAQUET. Identification de la trinitrine en solution alcoolique 415

PAUL MARTIN. Contribution à l'étude de la précipitation et de l'agglutination sériques des Champignons. 416

Pages.

J. CHEVALIER. Le pyrèthre. III. Ses préparations industrielles et pharmaceutiques. Evaluation de leur activité 422

Revue des matières premières :

A. GUILLAUMIN. Les *Ocimum* à essence 431

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux 449

2° Journaux. Revues. Sociétés savantes 451

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Action pharmacodynamique des « Mitragyna » africains.

Dans le rapport qu'il a publié sur sa dernière mission en Afrique occidentale française, l'un de nous [2] a attiré l'attention sur l'intérêt que présenterait l'étude pharmacologique des Rubiacées-Cinchonées de l'Afrique tropicale et, en particulier, de celles qui appartiennent aux genres *Sarcocephalus*, *Crossopteryx* et *Mitragyna*.

Ces Rubiacées, qui, au point de vue botanique, se rapprochent beaucoup des quinquinas américains, posséderaient-elles aussi, comme le prétendent les indigènes, une certaine action fébrifuge?

Le genre *Mitragyna*, qui fait l'objet de cette communication, n'est pas constitué exclusivement par des espèces africaines, mais, fait intéressant pour la géographie botanique, il comprend aussi des espèces originaires de l'Indo-Malaisie.

Une de celles-ci, le *Mitragyna speciosa* Korth., qui croît en Malaisie,

1. Reproduction interdite sans indication de source.

2. EM. PERROT. Sur les productions végétales indigènes ou cultivées de l'Afrique occidentale française. Paris, 1929, 1 fasc., notice n° 31, *Office national des matières premières végétales*.

©BIU Santé

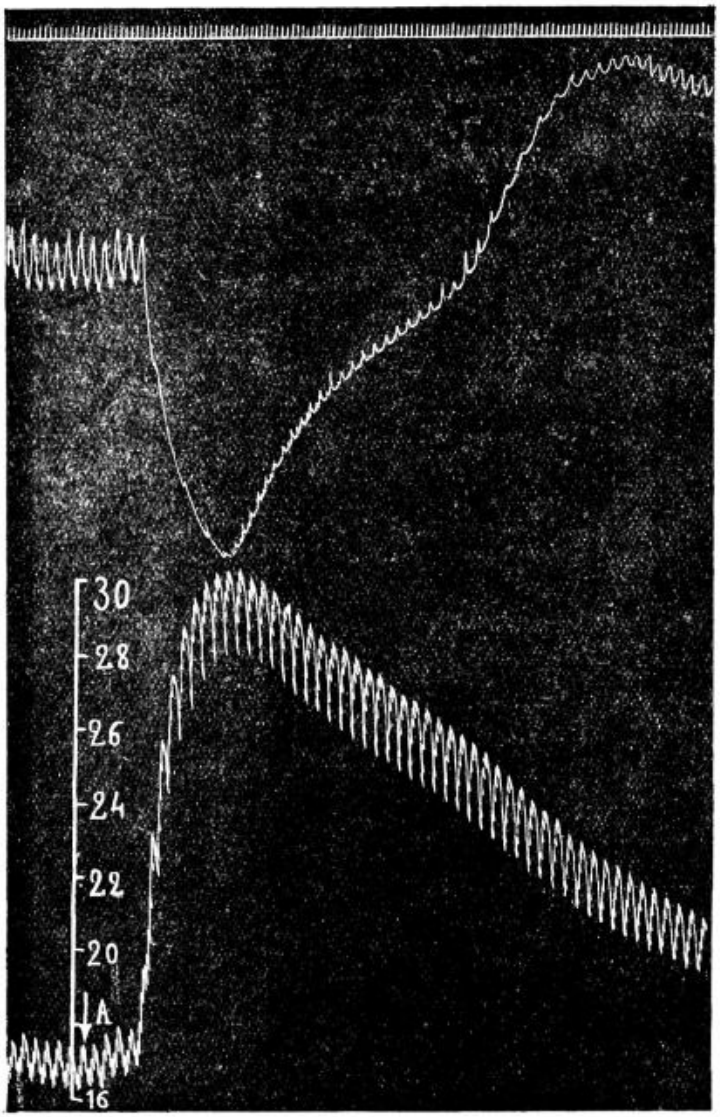


Fig. 1. — Expérience du 3 mai 1930. — Chien mâle de 10 kilogrammes, anesthésié par le chloralose à la dose de 12 centigrammes par kilogramme d'animal, ayant ses vagues coupés au cou et soumis à la respiration artificielle. — Ligne supérieure : temps en secondes. — Ligne médiane : modifications du volume du rein enregistrées par l'oncographe de Hallion et Comte modifié par Raymond-Hamet. — Ligne inférieure : variations de la pression carotidienne enregistrées par le manomètre à mercure. — Au point marqué A, injection dans la saphène de 5/100 de milligramme de chlorhydrate d'adrénaline pur de Hoechst.

©BIU Santé

N serait, d'après RIDLEY (1), employée comme plante anti-opium.

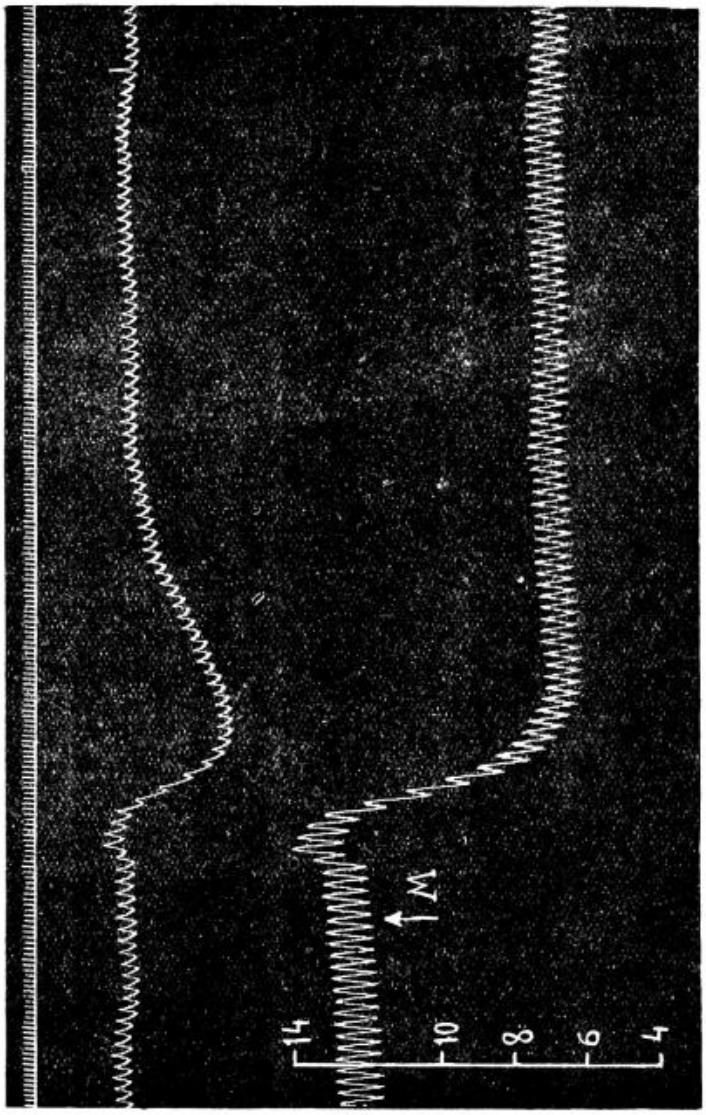


FIG. 2 (suite de la figure 1). — Au point marqué M, injection de 50 milligrammes de chlorhydrate de l'alcaloïde du *Mitragyna africana* en dissolution dans 5 cent. cubes de sérum physiologique.

Mlle E. FIELD (2), qui en a fait l'étude chimique, a découvert dans ses feuilles un alcaloïde amorphe, mais susceptible de donner des sels cris-

1. H. N. RIDLEY. *Journ. of the Straits branch of the asiatic society*, 1897.
2. E. FIELD. *Transact. of the chemic. soc.*, 1921, **119**, p. 887-891.

©BIU Santé

tallisés (picrate, acétate, trichloracétate, chlorhydrate). Cet alcaloïde, auquel elle a donné le nom de *mitragynine*, aurait pour formule $C^{22}H^{24}O^5N$ et posséderait, d'après LAIDLAW, une action anesthésique locale.

Les écorces d'une autre espèce : le *Mitragyna parvifolia* Korth., originaire de l'Inde, sont, aux dires de A. CAMPBELL, utilisées par les indigènes dans le traitement de la fièvre et des coliques; les feuilles, qui fournissent aux Indes un fourrage pour les bestiaux, contiennent 0,15 °/₀ d'un alcaloïde que HOOPER (1) a isolé à l'état cristallisé et qui donnerait avec l'acide sulfurique et le bichromate de potassium une coloration rouge carmin. Par contre, Mlle FIELD n'a pas pu, de ces feuilles, extraire d'alcaloïde, mais elle reconnaît qu'elle n'en a eu à sa disposition qu'un petit échantillon.

D'autre part, Mlle FIELD a extrait des feuilles du *Mitragyna diversifolia* Hook. f., originaire des îles Philippines, un alcaloïde cristallisé, la *mitraversine*, auquel elle attribue la formule probable : $C^{23}H^{26}O^4N^2$ et dont elle a obtenu un chlorhydrate cristallisé.

Quant aux *Mitragyna* africains, BAILLON (2) a signalé, dès 1879, que les feuilles et l'écorce de l'une d'elles, le *Mitragyna africana*, est, d'après le voyageur français HEUDELOT, employée comme fébrifuge, et qu'il est probable qu'elle renferme un alcaloïde. Mais la seule espèce qui ait été étudiée jusqu'à ce jour provient du Congo belge où les indigènes absorbent la décoction faite avec ses écorces contre la dysenterie, les hémorragies et en général contre toutes les affections gastro-intestinales.

Bien qu'elle n'ait pu être identifiée avec certitude, le savant botaniste belge E. DE WILDEMAN l'a rapprochée du *Mitragyna macrophylla* dont elle serait très voisine. MICHIELS et LEROUX (3), qui en ont fait l'étude chimique, en ont extrait un alcaloïde cristallisé qui, contrairement à la yohimbine, ne donne pas de coloration avec le réactif de FRÖHDE, mais qui, avec le réactif de MANDELIN, donne une coloration rouge violacé, alors que la yohimbine donne une nuance bleue; avec l'acide sulfurique et le bioxyde de manganèse, l'alcaloïde du *Mitragyna* fournit une teinte rouge, tandis que la yohimbine donne avec ce réactif une nuance bleue; enfin, avec l'acide sulfurique et le bichromate de potassium, on observe pour l'alcaloïde du *Mitragyna* des stries rouges un peu violacées; avec la yohimbine, des stries violettes.

Grâce au bienveillant concours de M. l'administrateur chef CHÉRON et des gouverneurs TERRASSON DE FOUGÈRES et LAPALUD, le laboratoire de matière médicale de la Faculté de pharmacie a reçu une assez grande

1. HOOPER. *Pharm. journ.*, 1907, **78**, p. 453.
2. H. BAILLON. *J. ph. et ch.*, Paris, 1879, 4e série, **30**, p. 24-27.
3. M. MICHIELS et M. LEROUX. *Bull. de l'Acad. roy. de Méd. de Belgique*, 1925, 5e série, , p. 403-418.

©BIU Santé

quantité d'écorces de *Mitragyna africana* Korth. et de *Mitragyna macrophylla* Hiern.

De chacune de ces deux plantes, nous avons extrait un alcaloïde.

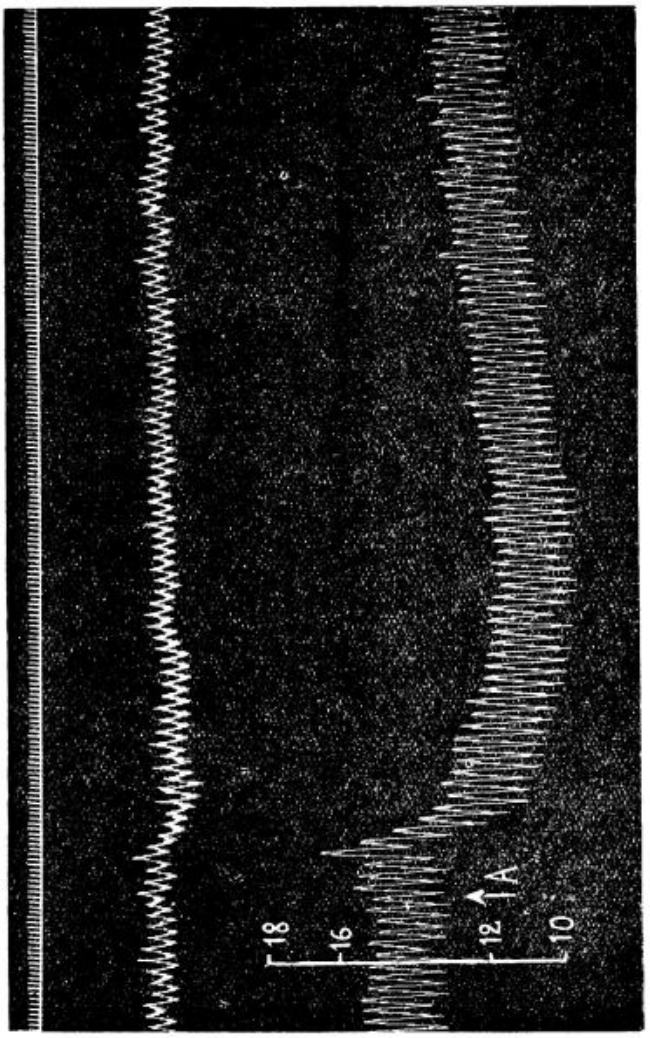


Fig. 3 (suite de la figure 2). — Au point marqué A, injection dans la saphène de 5/100 de milligramme de chlorhydrate d'adrénaline.

Les caractères chimiques de ces alcaloïdes feront l'objet d'un travail ultérieur.

Mais, ce qu'il nous importe de faire connaître aujourd'hui, ce sont quelques-unes des propriétés physiologiques de ces alcaloïdes.

Les deux alcaloïdes que nous avons isolés provoquent une chute de la

©BIU Santé

pression artériel e qui s'accompagne d'une diminution passive du volume du rein, phénomène qui s'observe également avec la quinine et d'ailleurs aussi avec la yohimbine.

Ce qui est particulièrement intéressant c'est que, comme la yohimbine, l'*alcaloïde du Mitragyna africana* provoque l'inversion des effets de l'adrénaline sur la pression carotidienne. Alors que, chez l'animal normal, une dose moyenne d'adrénaline (5/100 de milligr.) provoque, comme on le sait, une forte hypertension s'accompagnant d'une intense vaso-constriction du rein (fig. 1), chez l'animal qui a été soumis à l'action de cet alcaloïde, cette même dose d'adrénaline provoque alors une nette hypotension et une diminution passive du volume du rein.

Ce phénomène ne peut s'expliquer que par une paralysie du système nerveux sympathique. Or, on sait que, si les paralysants du système nerveux vague sont nombreux et qu'ainsi le thérapeute dispose dans les cas d'hypervagotonie d'un nombre suffisant de remèdes, on ne connaît que deux groupes de paralysants du système nerveux sympathique : les alcaloïdes de l'ergot dont l'action sympathico-paralysante a été découverte par DALE et ceux des yohimbes qui, l'un de nous l'a démontré il y a quelques années (1), possèdent cette même action. Quant aux alcaloïdes des quinquinas, s'ils peuvent, à très fortes doses, se comporter comme des paralysants du système nerveux sympathique, ils ne produisent cependant jamais de véritable inversion des effets de l'adrénaline sur la pression artérielle (2).

Nous pensons donc que l'alcaloïde du *Mitragyna africana* possède une action sympathico-paralysante susceptible d'être utilisée dans le traitement des hypersympathicotonies.

EM. PERROT. RAYMOND-HAMET. P. LARRIEU.

1. RAYMOND-HAMET. *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 1925, **180**, p. 2074-2077.
2. RAYMOND-HAMET. *Revue de pharmacol. et de thérap. expériment.*, 1927, **1**, p. 74-86.

©BIU Santé

Dosage de la narcotine dans les mélanges morphine narcotine et dans les préparations à base de poudre d'opium.

Depuis quelques années, un certain nombre de cliniciens utilisent en thérapeutique, au lieu de drogues végétales et animales, leurs principaux constituants actifs, glucosides et alcaloïdes, lorsqu'ils peuvent être préparés à l'état pur. Cette médication présente l'avantage certain d'administrer des produits stables, d'action toujours constante et définie. Cependant, certaines substances, la digitale et l'opium par exemple, ont conservé leurs partisans, et ce fait est amplement justifié par les différences d'action physiologique entre ces substances et leurs principes essentiels, différences qui sont dues à la complexité des drogues et aux modalités variables de leur action pharmacodynamique. Il semble même qu'actuellement, bien que digitaline et morphine soient des corps chimiques que l'industrie obtient dans un état de pureté absolue, les préparations à base de digitale et d'opium connaissent un regain de faveur.

Pour l'opium en particulier, en dehors des alcaloïdes purs, seuls ou associés en sels doubles, on a souvent recours à une médication plus complexe, qui comprend les préparations à base de poudre d'opium et les extraits injectables récemment employés en clinique. Ces deux derniers médicaments contiennent de très nombreux principes actifs, alcaloïdes salifiés ou constituants totaux de l'opium; mais seule de tous ces éléments, la morphine est strictement dosée. Il semble qu'il y ait là une lacune et que les corps secondaires, de proportions si variables selon la provenance de l'opium, méritent plus de considération.

Parmi les alcaloïdes secondaires contenus dans ces préparations, le plus important en quantité est la narcotine. Cet alcaloïde, longtemps considéré comme un corps à effets uniquement convulsivants, paraît entrer aujourd'hui dans une phase de réhabilitation, si l'on peut dire, puisqu'il figure presque toujours dans les associations d'alcaloïdes et dans les sels doubles dont nous parlions tout à l'heure.

Au cours de nos essais, nous avons remarqué que la narcotine exerce sur l'intestin isolé de cobaye, préparé selon la méthode de MAGNUS, une action deux cents fois plus forte que la morphine, bien que TRENDELENBURG, par une méthode un peu différente il est vrai, lui ait attribué une action beaucoup plus faible. Ces faits nous ont conduit à penser qu'il serait peut-être utile de rechercher si un dosage biologique des éléments de l'opium, et en particulier de la narcotine, est possible. Le dosage des alcaloïdes de l'opium s'effectue actuellement par voie chimique; mais les dosages biologiques tendent à se substituer, dans une certaine mesure, aux essais chimiques, à tel point que le Comité d'Hygiène de la Société des Nations les a préconisés comme les seuls

©BIU Santé

recommandables pour certains médicaments très complexes. Aussi les pharmacologistes ont-ils dirigé leurs efforts dans cette voie nouvelle, s'efforçant de perfectionner les anciennes techniques et de découvrir de nouveaux tests.

C'est dans ce but que nous avons étudié systématiquement l'action pharmacodynamique des alcaloïdes de l'opium sur l'intestin isolé de cobaye. Tous les alcaloïdes expérimentés : morphine, codéine, thébaïne, narcotine, papavérine, narcéine, ont provoqué de façon constante une baisse de tonus et une diminution du péristaltisme intestinal (1). De ces essais, il résulte qu'avec la méthode employée, la morphine est le moins actif des alcaloïdes de l'opium, tandis que la narcotine, la codéine et la papavérine se placent parmi les plus actifs. Leurs différences d'intensité ont pu être nettement établies et mesurées en déterminant la dose minimum efficace pour chacun d'entre eux. L'étude des mélanges d'alcaloïdes nous a ensuite permis d'admettre que leurs actions s'additionnent, sans qu'on n'observe jamais de renforcement ni de potentialisation, comme il a été souvent signalé dans cette série, l'effet total ne dépassant jamais la somme des effets partiels. Enfin, nous avons pu constater que des doses identiques, répétées plusieurs fois sur le même fragment d'intestin, produisent des effets absolument comparables, ce qui nous a permis d'établir un dosage des alcaloïdes de l'opium en comparant les tracés obtenus sur un même organe, d'une part avec une solution titrée, et d'autre part avec une solution de titre inconnu d'un alcaloïde déterminé.

Nous avons primitivement mis au point le dosage d'un alcaloïde dans une solution pure de ses sels ; puis, ayant remarqué l'action très importante de la narcotine, nous avons étudié l'action des mélanges morphine-narcotine à parties égales, et constaté qu'à une dilution convenable, ces mélanges agissent comme si la narcotine était utilisée seule ; nous avons donc dosé la narcotine dans les associations morphine-narcotine, puis nous avons étendu cette méthode aux mélanges synthétiques d'alcaloïdes correspondant à la poudre d'opium, la narcotine ayant aussi dans ce cas une action prépondérante. Enfin nous avons étudié le dosage de la narcotine dans les extraits d'opium injectables, question plus délicate, puisque la narcotine est éliminée en partie pendant la préparation et que l'action des autres alcaloïdes, papavérine et codéine, peut gêner parfois le dosage si on ne prend pas certaines précautions. Nous décrirons donc la méthode qui nous a permis de doser la narcotine dans les préparations où elle se trouve en proportion plus faible que dans la poudre d'opium.

De plus, nous avons voulu appliquer cette méthode aux extraits offi-

1. JEANNE LÉVY et OLIVIER GAUDIN. *Paris médical*, 1929, **19**, p. 583. — OLIVIER GAUDIN. *Thèse Doct. Univ.* (*Pharmacie*), Paris, 1930 (SAGNE et CARDNAUX).

©BIU Santé

cinaux, mais les chiffres obtenus nous ont paru beaucoup trop élevés; nous avons attribué cette anomalie à la présence de corps très actifs sur l'intestin isolé de cobaye : bases isoquinoléiques inconnues jusqu'ici, qui se trouvent en forte proportion dans les résines hydrosolubles de l'opium qui passent presque intégralement dans ces extraits. Nous avons dû renoncer à effectuer le dosage de la narcotine dans les extraits d'opium officinaux au moyen de l'intestin isolé de cobaye.

Avant d'exposer en détail les diverses expériences qui nous ont conduit à proposer pour le dosage de la narcotine une méthode biologique, nous décrirons la technique utilisée dans nos essais; puis nous exposerons l'action des alcaloïdes de l'opium et de quelques dérivés du phénanthrène sur l'intestin isolé du cobaye; enfin nous donnerons les conditions dans lesquelles on doit se placer pour effectuer correctement un dosage de narcotine dans les préparations à base de poudre d'opium.

DESCRIPTION DE L'APPAREIL ET DE LA TECHNIQUE UTILISÉS DANS NOS ESSAIS

L'étude des mouvements intestinaux, qui a fait ces dernières années l'objet de nombreux travaux, est particulièrement délicate, étant donnée la très grande difficulté rencontrée par les auteurs pour se placer dans des conditions physiologiques. Ces mouvements paraissent dépendre non seulement du système nerveux intrinsèque de l'intestin (1), mais de la présence des filets nerveux appartenant aux nerfs extrinsèques.

Deux sortes de méthodes sont utilisées pour étudier le mécanisme des mouvements intestinaux : les méthodes dans lesquelles l'organe à étudier n'est pas détaché de l'animal et les méthodes *in vitro* dans lesquelles on utilise l'intestin isolé. Bien entendu, la méthode de choix est l'observation radiographique de l'intestin, mais si elle permet d'étudier d'une façon parfaite le péristaltisme, l'antipéristaltisme et la progression des aliments dans le tube digestif, elle ne permet pas toujours une analyse fine du mécanisme des mouvements intestinaux.

Nous ne décrirons pas ici toutes les méthodes employées pour étudier les mouvements de l'intestin *in situ*, mais seulement celle que nous avons utilisée. Elle est basée sur les principes donnés par Magnus (2) et consiste à immerger un fragment d'intestin dans un récipient contenant du liquide de tyrode, puis à enregistrer les variations de contractilité.

L'appareil que nous avons employé (fig. 1) se compose essentiellement d'un thermostat où plongent deux éprouvettes jaugées, remplies de liquide de tyrode et destinées à recevoir les organes isolés. Ces éprouvettes communiquent par des robinets situés à leur partie inférieure avec un

1. R. Waucomont. *Archiv. int. de Pharm. et de Thérap.*, 1929, **36**, p. 377.
2. Magnus. *Pfuger's Archiv. f. d. Phys.*, 1904, **102**, p. 123; 1904, 103, p. 155.

©BIU Santé

réservoir rempli de liquide de tyrode placé également dans le thermostat et maintenu à la température désirée.

A la partie supérieure de chaque éprouvette, au niveau du trait de jauge, affleure un siphon. Ce dispositif permet de renouveler complètement le liquide après une expérience, au moyen d'un courant de liquide de tyrode continu circulant de bas en haut. L'organe n'est ainsi ni déplacé, ni

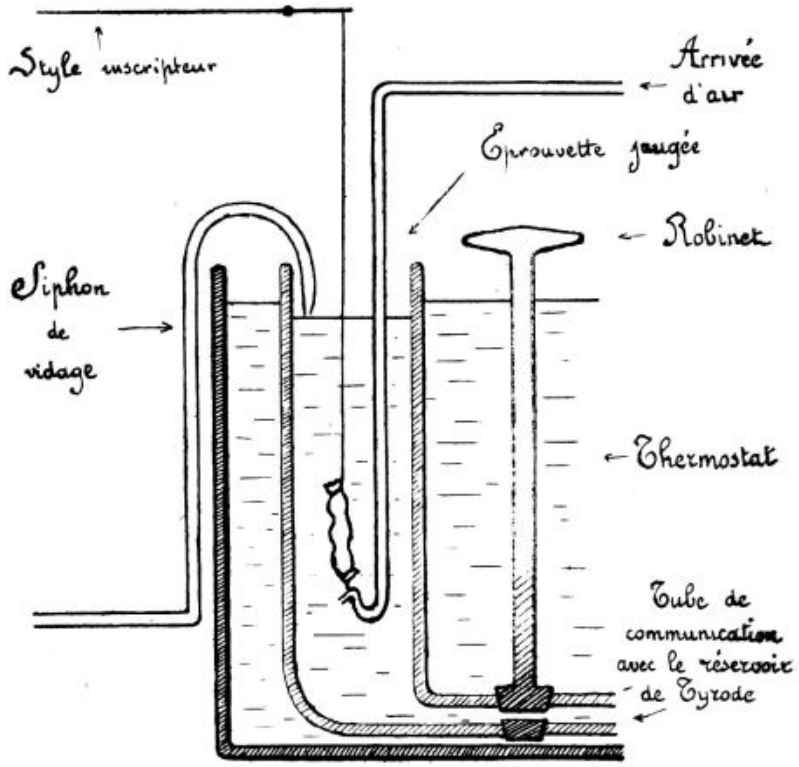


FIG. 1. — Coupe de l'appareil utilisé pour enregistrer les mouvements intestinaux.

asséché, mais lavé méthodiquement au sein même de l'éprouvette au moyen d'un volume soigneusement déterminé de liquide de tyrode chaud.

Un tube de verre creux, effilé et recourbé en crochet, pénétrant dans l'éprouvette, laisse passer bulle à bulle un courant d'air qui oxygène le liquide. L'organe à étudier est fixé par son extrémité inférieure à ce tube, et la résultante de ses mouvements est transmise par un fil de soie à un levier très léger qui l'amplifie dix fois environ et l'enregistre sur un papier enduit de noir de fumée.

Pour fixer la température à laquelle nous maintenons le thermostat,

©BIU Santé

nous avons, d'une part déterminé à plusieurs reprises la température des cobayes et, d'autre part, placé sitôt après la mort un thermomètre dans la masse intestinale du cobaye après ouverture de l'abdomen. Les chiffres trouvés ont toujours été voisins de 39°. Nous avons donc réglé le thermostat à 39°5, pour compenser la légère déperdition de chaleur qui peut se produire d'une enceinte à l'autre.

Prélèvement de l'intestin de cobaye. — On emploie des cobayes mâles ou femelles ayant mangé trois ou quatre heures avant l'expérience et pesant au minimum 550 à 600 grammes.

L'animal est décapité; l'on met à nu les viscères par une incision de l'abdomen. A ce moment, les intestins par suite du choc opératoire apparaissent immobiles; après une minute environ, les mouvements péristaltiques reprennent, puis s'exagèrent et enfin s'atténuent très rapidement, si on laisse le cadavre à la température ambiante. On prélève les fragments d'intestin sitôt après la mort, en les ligaturant *in situ* avec une soie fine pour qu'ils conservent entièrement leur contenu. On les détache ensuite et on les fixe sur l'appareil, comme il a été dit ci-dessus. Le succès de l'expérience dépend en grande partie de la rapidité et de la délicatesse apportées dans cette opération.

Les fragments ont en moyenne 1 ctm. à 1 ctm. 5 de longueur. On prélève en même temps la plus grande partie de l'intestin grêle que l'on met en réserve dans du liquide de tyrode (1) oxygéné et chaud; on peut de la sorte remplacer, au fur et à mesure des besoins, les fragments fatigués et hors d'usage (2).

Les substances à étudier sont dissoutes dans de l'eau pure, ou mieux, s'il est possible, dans du liquide de tyrode. Pour les sels d'alcaloïdes très actifs, nous employons une solution aqueuse. Pour les alcaloïdes bases, nous employons une quantité d'acide chlorhydrique convenable pour les solubiliser à l'état de chlorhydrates. Les titres des solutions sont variables suivant l'activité plus ou moins grande de l'alcaloïde utilisé; par exemple, pour le chlorhydrate de morphine, peu actif, nous opérons avec une solution de 1/50 à 1/100; pour la narcotine, nous employons une solution à 1/1.000, pour la papavérine, à 1/10.000. Nous cherchons toujours à concentrer le principe actif dans le plus petit volume de solvant, afin que la composition du liquide de tyrode bai-

1. Le tyrode utilisé doit être fraîchement préparé de la façon suivante : à 50 cm³ de la solution I, on ajoute 10 cm³ de la solution II, 940 cm³ d'eau distillée et 0 gr. 5 de glucose pur anhydre.

Solution I. — Chlorure de sodium, 180 gr.; chlorure de potassium, 8 gr. 40; chlorure de calcium sec, 2 gr. 40; chlorure de magnésium, 0 gr. 10; eau bidistillée, 1 litre.

Solution II. — Bicarbonate de soude, 5 gr.; eau bidistillée, 100 gr.

2. R. Waucomont (*loc. cit.*) indique que les anses intestinales se conservent seize ou dix-sept heures lorsqu'on les immerge dans du liquide de Ringer froid, à 5° ou 6°.

©BIU Santé

gnant l'organe reste à peu près constante. Les préparations d'opium injectables sont diluées à 1/10. Pour l'extrait d'opium, nous utilisons une solution aqueuse extemporanée, ou mieux une solution à 1/20 alcoolisée et glycérinée. Nous avons vérifié qu'à cette dose correspondante, l'alcool et la glycérine sont inactifs sur l'intestin de cobaye.

Au moment de l'expérience, la solution du médicament est simplement ajoutée dans l'éprouvette contenant le liquide de tyrode. Le plus souvent, la solution ajoutée ne dépasse pas 1 cm³; lorsque son volume est plus important, nous la réchauffons auparavant à 39°, pour éviter le plus léger refroidissement de l'organe. Connaissant le volume exact du liquide contenu dans l'éprouvette, on peut calculer aisément la dilution finale.

Le pH du liquide où baigne l'intestin possède une importance considérable : aussi avons-nous recherché si l'addition, même en quantité minime, des solutions expérimentées suffisait à modifier le pH jusqu'à rendre plus ou moins actif sur l'intestin, le liquide ionisé.

Inscription des mouvements de l'intestin isolé de cobaye. — Dès que les mouvements de l'intestin que l'on enregistre sur le cylindre sont normaux, on ajoute dans le bain de tyrode une certaine quantité du produit à examiner et on note le moment exact de l'addition. Lorsque l'enregistrement est jugé suffisant, l'intestin est lavé par le dispositif que nous avons décrit ci-dessus, en faisant passer dans l'éprouvette quatre fois sa contenance de tyrode. Il n'est pas nécessaire pendant cette opération d'arrêter le mouvement de l'enregistreur; au contraire, il est souvent intéressant d'étudier l'effet immédiat du lavage sur l'organe.

On attend ensuite, avant d'ajouter un produit, que le péristaltisme et le tonus soient de nouveau normaux et l'on peut ainsi procéder à une série d'expériences sur le même fragment d'intestin. Il est possible d'obtenir 6 à 10 tracés successifs en laissant entre deux expériences un intervalle de repos d'environ dix minutes. Nous insistons sur le fait de pouvoir comparer deux produits différents sur un même organe. Cet avantage nous a permis d'instituer une méthode de dosage qui n'aurait pas été possible en utilisant des fragments différents d'intestin. En effet, au cours d'un millier d'expériences, nous avons toujours constaté que deux portions d'intestin, même prélevées à côté l'une de l'autre dans des conditions identiques, ne se comportent jamais d'une façon comparable.

Étude des graphiques. — On observe le plus souvent avec l'intestin normal des oscillations plus ou moins régulières, d'amplitude assez égale : environ une contraction toutes les secondes ou toutes les deux secondes. Parfois les oscillations surviennent par trains d'ondes séparés par des intervalles de repos, ayant lieu en diastole, très rarement en systole. Ces grandes oscillations représentent les mouvements péristal-

©BIU Santé

tiques, chaque contraction intestinale entraînant la hausse du levier inscripteur, chaque relâchement amenant une baisse. On remarque aussi fréquemment des oscillations secondaires beaucoup plus faibles et plus rapides. Elles sont dues très probablement à l'irrégularité de la marche des mouvements péristaltiques. Nous avons pensé à l'influence possible des mouvements pendulaires, mais ceux-ci n'étant sensibles que sur une anse intestinale d'une certaine longueur, nous ne croyons pas qu'ils puissent agir suffisamment sur la portion très courte (1 ctm.) que nous employons, pour influencer si fortement la résultante des mouvements intestinaux.

Les variations du tonus s'inscrivent par un déplacement général de la courbe, indépendant des oscillations. Lorsque la baisse de tonus est produite par un corps chimique, elle s'accompagne souvent d'une paralysie du péristaltisme, mais ces deux phénomènes sont indépendants. Au contraire, lorsque le tonus augmente, les mouvements péristaltiques décroissent.

Suivant la région où l'intestin est prélevé, les mouvements enregistrés diffèrent sensiblement. Nous avons étudié surtout l'intestin grêle qui possède une mobilité très grande, des mouvements péristaltiques rapides et énergiques, et semble réagir beaucoup plus facilement que les autres portions par des variations de tonus. Les portions du grêle avoisinant l'estomac paraissent mobiles; les portions qui se rapprochent du côlon semblent réagir moins vivement.

Nous avons effectué plusieurs expériences sur l'iléon. Les courbes obtenues sont de plus grande amplitude, de fréquence moindre et les variations de tonus sont très diminuées, leur limite inférieure dépassant rarement le point le plus bas de la courbe. Le côlon présente aussi ces dernières caractéristiques, mais encore plus accentuées. Il semble, d'après ces observations, que le caractère de périodicité qui se traduit par des trains d'ondes séparés de pauses soit le propre de la région iléo-cæcale : l'intestin grêle semblant posséder un péristaltisme plus continu.

Influence de l'état de la digestion sur le péristaltisme. — L'état de vacuité ou de réplétion de l'intestin influe à tel point sur le péristaltisme que certains auteurs, Braam, Houckgeest et Jacobj [1], ont pu montrer que les intestins d'animaux à jeun étaient immobiles et ne réagissaient même plus aux agents extérieurs après un jeûne un peu prolongé.

Pour Trendelenburg [2] le péristaltisme est produit uniquement par la dilatation mécanique de l'intestin traversé par le bol alimentaire. Chez le cobaye, dit-il, l'onde péristaltique ainsi déclenchée se propage sans aucune conduction nerveuse ou musculaire.

1. Jacobj. *Archiv exp. Path. u. Pharm.*, 1891, **171**, p. 24.
2. Trendelenburg. *Archiv. exp. f. Path. u. Pharm.*, 1917, **81**, p. 55.

©BIU Santé

D'autres auteurs ont montré que le bol alimentaire a sur l'intestin non seulement une action mécanique, mais encore une action chimique.

Dans nos expériences, nous ne pouvons pas, étant donnée la méthode utilisée, produire des pressions internes variables, comme l'a réalisé TRENDELENBURG ; mais, en revanche, nous conservons au fragment d'intestin étudié son contenu physiologique et la distension qu'il avait au moment de la mort de l'animal. D'autre part, dans une série d'essais nous avons prélevé des fragments plus ou moins pleins et même de l'intestin grêle complètement vide, et nous avons constaté que ce dernier présentait des contractions très régulières, mais de petite amplitude et qu'il réagissait aux médicaments, bien que faiblement. D'ailleurs BOKAÏ (1) a signalé que l'intestin en cours de digestion, même après vidage à peu près complet, pouvait présenter des mouvements énergiques.

Durée des mouvements de l'intestin isolé. — L'intestin du cobaye, du chien ou du lapin, conservé dans un thermostat, se contracte très longtemps s'il est maintenu dans un liquide nourricier convenable et oxygéné, à une température voisine de sa température vitale et si le prélèvement a été effectué rapidement et avec précaution. Les mouvements restent normaux pendant environ deux heures, laps de temps qui peut, dans certains cas favorables, se prolonger; notamment au cours d'une expérience, l'intestin se contractait encore avec une régularité parfaite et une amplitude suffisante sept heures et demie après la mort de l'animal.

On observe très vite, sur des portions d'intestin qui n'ont pas été prélevées assez délicatement, des phénomènes de contracture amenant une hausse progressive de tonus, en même temps qu'une diminution des mouvements. On peut constater le même effet sur des organes fatigués par certains agents chimiques.

(A suivre.)

(Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine de Paris.)

Dr JEANNE LÉVY. OLIVIER GAUDIN.

1. BOKAÏ. *Arch exp. Path. u. Pharm.*, 1887, **33**, p. 209-214; **34**, p. 153.

©BIU Santé

Identification de la trinitrine en solution alcoolique.

Le soluté alcoolique de trinitrine, vaso-dilatateur puissant, n'a pas encore fait son apparition au Codex français, alors que la solution au 1/100 est déjà introduite dans plusieurs Pharmacopées étrangères. Il faut espérer que ce médicament énergique, qui a fait ses preuves depuis de nombreuses années, aura bientôt sa place dans notre *Formulaire officiel*.

Faudra-t-il alors adopter la concentration au 1/100 qui est celle utilisée couramment tant en France qu'à l'étranger, ou sera-t-il préférable de préconiser une solution au 1/1.000 qui, outre l'avantage de permettre l'emploi d'un alcool d'un titre peu élevé, donc peu volatil, mettrait entre les mains des praticiens un médicament plus maniable que l'actuelle solution au 1/100, qui se prescrit à la dose de I à II gouttes en une fois et III à IV gouttes par vingt-quatre heures. Nous laissons aux membres de la Commission du Codex le soin d'en peser les avantages et les inconvénients.

Pour idendifier le produit, on conseille d'évaporer avec précaution, au bain-marie, dans une petite capsule, 2 cm³ de la solution officinale : il reste une goutte huileuse qui fait explosion à l'approche d'une flamme. Nous ferons observer à ce sujet que la température d'évaporation ne doit guère dépasser 40° si on veut éviter une volatilisation de la nitroglycérine et que l'emploi d'une capsule de platine est préférable à celui d'une capsule de porcelaine.

En se basant sur la propriété que possède la nitroglycérine de se saponifier facilement par les alcalis en donnant parmi ses produits de décomposition une certaine quantité de nitrite, et en utilisant les caractères si sensibles des nitrites, on pourrait très aisément et à froid identifier la nitroglycérine.

Par exemple, à quelques gouttes de la solution pharmaceutique de trinitrine, ajouter I goutte de lessive des savonniers, laisser en contact quelques instants, diluer de 1 à 2 cm³ d'eau, verser V à X gouttes de réactif de Tromsdorff ou de solution d'iodure de potassium amidonné, puis aciduler par quelques gouttes d'acide sulfurique au 1/10 ; il se produit une coloration bleue d'iodure d'amidon.

On pourrait aussi déceler l'iode libéré, par un dissolvant tel que la benzine ou le chloroforme.

Cette réaction est fournie dans les mêmes conditions par d'autres éthers nitriques de polyalcools comme le tétranitrol, les nitrocelluloses; elle se distingue de celle donnée par les nitrites ou autres corps susceptibles de décomposer l'iodure de potassium en ce qu'elle n'a lieu qu'après saponification par un alcali.

H. Caron et D. Raquet.

©BIU Santé

Contribution à l'étude de la précipitation et de l'agglutination sériques des Champignons (1).

Krauss en 1892, Charles Nicolle en 1898 ont montré que certains filtrats bactériens limpides se troublent et donnent naissance à un précipité lorsqu'on les additionne de sérum homologue. C'est ce que l'on observe par exemple lorsqu'on fait agir les mélanges suivants :

a) Filtrat culture *bacille typhique* + sérum typhique ;

b) Filtrat culture *vibrion cholérique* + sérum cholérique.

Après mélange, les systèmes a — b se troublent peu à peu. L'intensité du trouble va en augmentant jusqu'à une certaine limite à partir de laquelle on voit apparaître des flocons qui s'agrègent et finissent par se déposer. On a à la fin de l'expérience un dépôt cohérent surmonté d'un liquide limpide. En superposant le filtrat et le sérum, on obtient, à la limite de séparation, un anneau trouble plus ou moins gris. La réaction est spécifique. Elle n'a lieu que dans certaines conditions (d'âge de culture, de concentration, etc...). Pour expliquer ces faits, on admet qu'il existe dans le sérum préparé un anticorps appelé précipitine ayant la propriété de coaguler, floculer, précipiter une substance X précipitable contenue dans le filtrat bactérien.

Nous identifions les précipitines avec les agglutinines. Nous considérons que la précipitation et l'agglutination rendent objectives à des échelles différentes un seul et même phénomène : la fixation de l'anticorps sur l'antigène. Cette réaction a le plus souvent pour résultat la coagulation de l'antigène, mais il ne faut pas oublier que, dans certains cas, la fixation de l'antigène sur l'anticorps ne s'accompagne pas toujours de la précipitation de l'antigène ; on sait, en effet, que des substances diverses peuvent par différents mécanismes (augmentation de la viscosité, phénomène de protection) s'opposer à la précipitation de la phase dispersée. Dans ces conditions, nous considérons donc la précipitation des extraits de Champignons comme un phénomène parallèle à l'agglutination et n'en différant que par quelques facteurs secondaires qui jouent un rôle plus important dans la précipitation des cellules que dans l'agglomération de fines particules.

Il y a plus, Ch. Nicolle a constaté que non seulement les cultures filtrées, traitées par le sérum homologue, donnent lieu à la production d'amas bien visibles à l'œil nu, mais encore que le liquide de macération (autolysat) des corps microbiens jeunes filtrés se comportait comme les bouillons de culture filtrée.

1. Voir pour plus de détails et pour toutes références bibliographiques : Martin (Paul). *Thèse Doct. Univ.* (*Pharmacie*). Nancy, 1930.

©BIU Santé

Il devient évident que la substance précipitable est identique à la substance agglutinable. C'est une fraction de cette dernière qui, ayant atteint un point de dispersion très élevé, peut passer à travers les filtres de porcelaine et donner ultérieurement, sous l'action du sérum, un trouble ou un précipité plus ou moins accusé.

L'obtention de la substance antigène ou substance précipitable bactérienne (de nature vraisemblablement protéique) exige souvent toute une série de manipulations longues et pénibles. Mais, quel que soit le procédé de peptisation employé : autolyse ou hétérolyse à l'aide d'acides, de solutions basiques, d'électrolytes ou autres produits, il est nécessaire d'amener les plastides bactériens à un état de dispersion suffisant pour qu'elles puissent traverser la paroi poreuse des bougies, mais il faut bien se garder de pousser trop loin l'autolyse : *La peptisation ne doit pas atteindre la dispersion moléculaire ou ionique sous peine de perdre sa spécificité originelle* (Lasseur).

Les auteurs ont beaucoup discuté sur la formation du précipité appelé encore précipitine, agglutinine partielle ou substance précipitante. Selon nous le précipité résultant de l'action d'un filtrat bactérien ou d'une culture bactérienne sur le sérum homologue est formé par l'antigène et l'anticorps suivant des proportions extrêmement variables. Ainsi est-il possible de réaliser des complexes dont les 9/10 seront fournis par l'anticorps et 1/10 par l'antigène, tandis que dans d'autres cas les 9/10 du complexe seront empruntés à l'antigène. Enfin le précipité renfermera des substances provenant soit du filtrat bactérien, soit du sérum, substances qui auront été fixées par adsorption. Nous retrouverons d'ailleurs un fait semblable dans l'histoire des colloïdes.

La précipitation est-elle une réaction limitée?

Pour certains auteurs, la précipitation est une réaction totale tandis que d'autres la considèrent comme une réaction limitée.

Pour nous, la précipitation est un exemple d'adsorption. En effet d'une part : 1° la quantité d'anticorps fixée croît avec la concentration jusqu'à une certaine limite au delà de laquelle la quantité fixée paraît indépendante de la concentration en anticorps; 2° les solutions diluées perdent plus d'anticorps que les solutions concentrées. D'autre part, Lasseur a montré que toutes les réactions anticorps sont des réactions limitées pour les zones de fortes concentrations; seules les zones de faibles concentrations paraissent montrer une réaction totale. Ce qui peut s'expliquer de deux façons : *a*) Nos moyens d'investigation ne sont pas assez sensibles pour mettre en évidence la quantité d'anticorps libres dans les zones de faible concentration. *b*) Dans les réactions de fixation : anticorps-antigène, il y a un mélange de deux phénomènes, absorption et adsorption. Dans les zones des faibles concentrations l'absorption prédomine, tandis que dans la zone des fortes concentrations, c'est l'adsorption qui imprime son cachet à la réaction. D'ailleurs,

©BIU Santé

on sait que le rôle des électrolytes dans la précipitation biologique est conforme à celui des électrolytes dans la coagulation des colloïdes et que le pouvoir protecteur de certaines substances dans la floculation des colloïdes se retrouve dans la précipitation biologique où le sérum jouit de deux pouvoirs antagonistes, l'un stabilisant, l'autre coagulant. Pour toutes ces raisons, nous considérons la précipitation comme une réaction limitée.

La précipitation est-elle une réaction spécifique ?

En première approximation, la précipitation est une réaction spécifique.

On sait par exemple que les différentes souches A, B, C, D de colibacille se comportent de façon différente au point de vue de l'agglutination. Ainsi le sérum anti A précipite surtout A et faiblement B ou C. Ceci se passerait par exemple en mettant en présence 5 cm³ de filtrat et 0 cm³ 1 ; 0 cm³ 3 ou 1 cm³ de sérum, mais si l'on ajoute 2 cm³ au lieu de 1 cm³ de sérum, on aura non seulement un précipité abondant avec l'antigène A, mais encore des précipités plus ou moins importants avec les souches B, C, D, ce qui peut s'expliquer ainsi : une plastide P est constituée par des antigènes A, a_1, a_2, a_3. L'antigène A ne se retrouve que dans la plastide P, tandis que a_1, a_2, a_3 a_n se trouvent respectivement dans les plastides p_1, p_2, p_3, p_n. Inoculons le mélange A, a_1, a_2, a_3, a_n, nous obtenons un sérum renfermant les anticorps A, a_1, a_2, ... mais où A sera en plus grande quantité.

Si nous faisons agir le sérum précipitant non dilué sur les plastides ou les filtrats de culture P, p_1, p_2, p_3, p_n, nous obtiendrons un précipité avec P, p_1, p_2, p_3, p_n.

Si nous diluons le sérum précipitant de telle façon que les anticorps a_1, a_2, a_3 ..... ne puissent plus impressionner p_1, p_2, p_3, p_n, il en résulte qu'à cette dilution le précipité n'agira plus que sur P, il sera spécifique de P.

En conséquence, nous dirons que la réaction de précipitation n'est caractéristique de l'anticorps qu'à partir d'une certaine concentration.

Nous ajouterons de plus que la spécificité de la réaction peut être modifiée par :

1° Changement d'état physico-chimique ;

2° Introduction de groupements particuliers dans la molécule ;

3° L'action des ferments ;

4° Enfin la réaction de précipitation est soumise à l'influence de la température, des électrolytes, des ions et des corps empêchants ou colloïdes protecteurs.

Dans ce dernier cas, on dit qu'il y a stabilisation de la substance précipitable par des substances stabilisantes. On sait par exemple que dans certains cas un excès d'anticorps peut s'opposer à la précipitation. C'est la raison pour laquelle on peut observer une non-précipitation à la dilu-

©BIU Santé

tion de 1/50 et obtenir une réaction très intense à la dilution de 1/200. De même, un excès d'ion H +, ou ion OH —, peut faire varier la charge des particules et en faciliter ou empêcher la précipitation.

Ayant posé des bases à notre travail, nous avons ensuite entrepris nos recherches. Celles-ci ont tout d'abord visé à obtenir un milieu nous permettant de réaliser des cultures rapides. La gélose de pH = 7,2 nous a fourni de très bons résultats. Les corps microbiens recueillis au bout de vingt-quatre heures à l'étuve à 37° étaient lavés et injectés au lapin suivant des doses croissantes ; 23 lapins ont été préparés : 8 ont reçu des injections de germes différents et constituent la première série de nos inoculations.

Dans la deuxième série, nous nous sommes servi des deux germes qui dans la première série nous avaient parus doués du pouvoir agglutinogène le plus élevé et pour augmenter le titre des sérums en agglutinines, nous avons injecté des matières amylacées, des solutions de sels, un extrait alcoolique à différents lapins qui reçurent en outre des corps microbiens. Comparativement, nous avons opéré avec des animaux témoins qui n'ont reçu que des injections de matières amylacées ou des solutions de sels.

Les sérums ont été recueillis et chacun d'eux a été mis en présence :

1° D'extraits bactériens obtenus par peptisation réalisée suivant 14 procédés différents.

2° De suspensions microbiennes homogènes de concentration connues et la même pour toute une série d'agglutination.

3° La réaction de Castellani ou saturation des agglutinines nous permet de rechercher si le sérum renferme une ou plusieurs agglutinines. Chaque sérum d'animal préparé a été mis en présence des corps microbiens et des extraits homologues et hétérologues. La saturation des agglutinines a été réalisée de même et par le germe homologue et par le germe hétérologue. Ces opérations ont toujours lieu suivant le même procédé et dans les conditions requises au laboratoire de M. le professeur Lasseur.

De nos expériences, il découle ce qui suit : appliquée au sérodiagnostic mycosique, la réaction de précipitation s'est révélée comme manifestement insuffisante. A quoi pouvons-nous attribuer la non-précipitabilité des extraits mycosiques préparés ? On peut tout d'abord supposer que nous n'avons pas su trouver pour les obtenir un procédé convenable. Il est évident qu'une cellule de levure et une plastide bactérienne offrent des différences considérables et que l'agent lysant la plastide peut déterminer des modifications fondamentales du cytoplasme mycosique : en d'autres termes, ou bien nous aurions réalisé une attaque trop incomplète, ou bien nous aurions poussé trop loin la désintégration de la cellule jusqu'à faire perdre à l'extrait sa spécificité originelle. C'est ce qui aurait lieu dans la peptisation à l'aide des agents

©BIU Santé

chimiques. En ce qui concerne la peptisation au moyen des procédés mécaniques, ce fait est moins explicable. Il ne faut pas oublier en effet que par pression on obtient un suc doué des propriétés diastasiques de la levure et il ne semble pas que dans ces manipulations on ait modifié ce suc diastasique. Mais nous n'ignorons pas non plus que la levure est capable de s'autolyser, autolyse qui pourra être d'autant plus rapide et plus poussée que le cytoplasme aura été plus déchiré. En ce qui concerne les agents chimiques, rien ne s'oppose à ce que nous ayons modifié le cytoplasme cellulaire. Mais il est encore deux autres hypothèses pour expliquer l'insuccès de nos tentatives. Tout d'abord, la présence de corps stabilisateurs. On sait que certaines protéines peuvent être des agents coagulants et que ces mêmes protéines, après un traitement convenable, ont perdu non seulement la propriété de précipiter l'antigène homologue, mais encore qu'elles s'opposent à la précipitation de cet antigène par une autre substance. Elles peuvent donc stabiliser l'antigène.

Mais l'hypothèse qui nous paraît la plus vraisemblable est la suivante : dans la précipitation comme dans l'agglutination, l'anticorps se fixe sur la substance précipitante et cette fixation s'objectivera ultérieurement, soit par la réunion des cellules en amas, soit par l'apparition d'un trouble dans les filtrats d'extraits microbiens. Le précipité qui se forme dans les deux cas est évidemment fonction : 1° de la quantité de substance précipitable ; 2° de la quantité de substance précipitante. Dans nos recherches nous avons utilisé le même sérum pour l'agglutination et pour la précipitation. Par suite nous n'avons pas à tenir compte de la substance précipitante.

Voyons maintenant ce qui concerne la substance précipitable. Dans nos extraits nous ne mettons en suspension, nous ne dispersons qu'une infime quantité de la substance corporelle des cellules de levures et par suite une même quantité de substance précipitable devra nous donner un complexe antigène-anticorps infiniment moins abondant que dans l'agglutination. Et si la quantité de substance précipitable s'abaisse au-dessous d'une certaine concentration, tout se passera à l'échelle de l'observation macroscopique.

Mais si les caractères qualitatifs ont seuls une valeur spécifique, les recherches quantitatives révèlent des facteurs qui masquent la spécificité. Les différences quantitatives faibles peuvent rentrer dans les limites des agglutinations non spécifiques, permettant de prévoir qu'il n'y a pas de différence quantitative dans les cas envisagés. En utilisant la notion quantitative on peut donc reprendre avec quelque chance de succès, l'étude des réactions anticorps dans la série des êtres vivants. Mais il ne faudra pas être surpris si la parenté humorale ne correspond pas toujours à la parenté morphologique. Il y a pour cela plusieurs raisons. Tout d'abord chez l'être vivant on ne connaît pas encore la loi

©BIU Santé

qui relie la forme à la structure des particules élémentaires, à la constitution et à l'orientation des éléments fondamentaux (micelles-molécules-atomes). De plus, pour des raisons techniques, nous soumettons les organes, les cellules, les plastides, à l'action des agents mécaniques, physiques, chimiques ou biologiques (pression, chaleur, autolyse, antiseptiques, etc.). Or ces traitements nous donnent des produits qui ne sont certainement pas identiques à ceux existant dans l'élément anatomique vivant. La différence peut être faible, mais elle n'en existe pas moins. Nous n'en voulons pour preuve que l'expérience célèbre d'Olivi. Cet auteur soumet des hématies à une température de 4° C. et arrive ainsi à déterminer dans les globules rouges une spécificité nouvelle que l'on met en évidence par production d'une sensibilisatrice homologue. Sous ces réserves l'étude des parentés humorales apparaît assez séduisante. Très probablement les essais faits dans cette voie ne bouleverseront aucune des notions acquises sur la classification des êtres mais ils sont susceptibles d'établir *des rapprochements ou bien des antagonismes insoupçonnés* (Bohn et A. Drzewina). Pénétrés de cette idée nous avons effectué des séries de recherches. Tout d'abord nous avons indiqué les particularités techniques que présente l'agglutination des Champignons, puis nous avons résumé les résultats fournis par l'expérience.

Trois faits dominent l'ensemble de nos recherches sur l'agglutination.

1° Le faible pouvoir agglutinogène des Champignons.

2° La fréquence et l'importance de l'agglutination hétérologue.

3° L'augmentation du titre agglutinant des sérums sous l'influence des matières amylacées et des solutions salines. Augmentation qui a lieu pour le germe homologue et pour le germe hétérologue.

La dilution limite moyenne de nos agglutinations est 1/80, pour le germe homologue dans la première série de lapins, chiffre qui ne peut être comparé à celui du bacille typhique (agglutination au 1/100.000). Pour le germe hétérologue la dilution limite est parfois aussi élevée que pour le germe homologue. Aussi nous sommes-nous proposé l'obtention d'un sérum doué de pouvoir agglutinant élevé. Celui-ci a été réalisé pour un Champignon. Mais il ne suffit pas de reculer la dilution limite d'agglutination, encore faut-il vérifier dans quelle mesure l'agglutination spécifique est augmentée par rapport à l'agglutination hétérologue.

Or par adjonction de tapioca le pouvoir agglutinant s'élève à 1/300 pour l'antigène homologue, mais atteint 1/200 pour l'antigène hétérologue. Avec les sels métalliques on constitue également une augmentation du pouvoir agglutinogène mais la spécificité n'y gagne rien.

Aussi nous ne saurions conseiller l'emploi de matières étrangères autres que l'antigène dans l'obtention d'agglutinine spécifique.

Ces substances peuvent parfaitement jouer un rôle heureux dans l'immunité, nous dirons plus, cela nous paraît évident. Mais s'il importe peu que l'organisme se défende aux anticorps homologues ou hétéro-

©BIU Santé

logues, il importe au contraire de ne pas augmenter l'agglutination hétérologue lorsqu'on veut diagnostiquer l'antigène. Or d'après notre conception des réactions anticorps, il n'est guère possible d'augmenter l'agglutination homologue sans augmenter parallèlement l'agglutination hétérologue. En effet, en ramenant les réactions anticorps aux réactions d'adsorption nous sous-entendons que la fixation de l'anticorps a lieu avec tous les antigènes, seul l'ordre de grandeur de la réaction varie. Par suite, l'injection de substance autre que l'antigène ne fera qu'amplifier des propriétés déjà existantes. Mais il ne limitera donc pas son action à l'agglomération spécifique.

L'étude de la fixation de l'agglutinine ou saturation des agglutinines de CASTELLANI nous a permis de préciser le bien-fondé de cette hypothèse. Nos recherches dans cette voie nous ont conduit à dire que la fixation de l'anticorps a lieu en présence de tous les antigènes, seul l'ordre de grandeur varie. Tantôt la quantité d'anticorps fixée est trop petite pour être perçue à l'aide des méthodes usuelles. Tantôt elle est assez grande pour constituer l'agglutination hétérologue des bactériologistes, enfin elle peut atteindre les valeurs élevées de l'agglutination homologue.

Les Champignons sont des êtres beaucoup plus compliqués que les Bactéries et de ce fait peuvent offrir entre eux beaucoup plus de points communs que les Bactéries entre elles. Les résultats auxquels sont arrivés LASSEUR, HURIET et MOREL dans l'agglutination des Bactéries asporogènes du groupe *subtilis mesentericus*, *megatherium*, semblent bien justifier cette hypothèse.

PAUL MARTIN.

(*Laboratoire de Microbiologie*
de la Faculté de Pharmacie de Nancy.)

Le pyrèthre [1].

III. Ses préparations industrielles et pharmaceutiques. Evaluation de leur activité.

Depuis quelque temps, la vente de la poudre de pyrèthre a sensiblement diminué, mais, par contre, un grand nombre de préparations liquides à base de pyrèthre sont apparues sur le marché : liquides insecticides à employer en pulvérisations, insecticides agricoles, solutions antiparasitaires pour l'homme et les animaux, spécifiques contre

1. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, mars et avril 1930, 37, p. 154 et 235.

©BIU Santé

les vers intestinaux. Les propriétés toxiques de cette drogue pour les animaux à sang froid, son innocuité parfaite pour les animaux à sang chaud sont de plus en plus utilisées et il serait souhaitable, dans bien des cas, de pouvoir estimer la valeur réelle de ces diverses préparations.

En 1928, le professeur CAZENEUVE a présenté un projet de loi sur la répression des fraudes dans le commerce des produits insecticides et fongicides utilisés en agriculture, où il prévoyait le contrôle des préparations à base de pyrèthre, de *Derris* et autres produits végétaux utilisés comme insecticides. Heureusement, cette loi n'est pas encore votée, car il eût été difficile de l'appliquer, comme nous allons le voir, par suite de la carence des méthodes d'analyse de ces produits.

Les préparations utilisées contre les mouches, moustiques et autres insectes ailés sont très nombreuses et délivrées sous des noms de fantaisie masquant leur composition; le plus souvent, ce sont de simples macérations de pyrèthre, fleurs ou tiges-fleurs, dans du pétrole ou des hydrocarbures divers, volatils, mais cependant peu facilement inflammables; quelques-unes sont constituées par des solutions de pyréthrines dans des liquides analogues, ou même dans des alcools. La plupart sont additionnées d'essences aromatiques et antiseptiques; elles présentent une activité très variable. Certaines tuent réellement les mouches, d'autres ne les paralysent que pendant un certain temps, comme l'ont montré le professeur A. HENRI et J. RIPERT.

Les produits insecticides agricoles à base de pyrèthre sont d'ordinaire constitués par des solutions concentrées d'extrait de pyrèthre ou pyréthrines telles, qu'elles puissent se diluer facilement dans l'eau et se maintenir en émulsion plus ou moins stable pour passer dans les pulvérisateurs. Le premier type de ces produits était le savon-pyrèthre, dont l'émulsionnant est un savon et qui est actuellement supplanté, en partie, par des produits neutres de meilleure conservation et d'activité plus considérable. A leur propos, dans leur travail sur l'*Analyse des insecticides*, M. FRANÇOIS et Mlle LAURE SEGUIN (1) disent : « Nous évitons de parler des préparations de pyrèthre, car il a été fait très peu de chose au point de vue analytique. On a eu la fâcheuse idée d'émulsionner les extraits avec des savons de résine, si bien que la chimie est impuissante à déterminer la qualité des mélanges et qu'on doit s'en remettre aux essais physiologiques, à notre confusion. »

Quant aux préparations utilisées en médecine vétérinaire et en thérapeutique humaine, elles sont constituées par des solutions de pyréthrines purifiées, dans des liquides divers, à utiliser par ingestion, en lavements ou pour l'usage externe, ou bien enfermées dans des capsules dont l'enrobage ne se dissout que dans l'intestin.

1. FRANÇOIS et SEGUIN. Analyses des insecticides. *Ann. Falsif.*, Paris, 1929, 22, 226-232.

©BIU Santé

Dans tous les cas, l'activité thérapeutique ou toxique est due aux pyréthrines qu'elles renferment; les travaux de STAUDINGER et RUZICKA nous ont montré que seuls ces corps étaient actifs dans le pyrèthre, que l'oléo-résine et les autres produits antérieurement décrits n'étaient que des mélanges renfermant des quantités variables de pyréthrines ou des produits de dédoublement, beaucoup moins actifs.

Ces pyréthrines I et II sont les éthers du pyréthrolone, alcool à fonction cétonique, et de deux acides voisins, l'acide chrysanthémique-monocarbonique et l'acide chrysanthémique-méthyldicarbonique. Les propriétés physico-chimiques de ces éthers et leur constitution, ainsi que des essais de synthèse, ont été longuement décrits dans 12 mémoires parus dans les *Helvetica Chimica Acta*, en 1924.

Les pyréthrines sont inégalement réparties dans les divers organes de la plante. Elles se trouvent au maximum dans la fleur et spécialement dans l'ovaire. Les tiges en contiennent 6 à 8 fois moins; les feuilles de la rosette, en automne, en renferment 2 à 3 fois moins. En moyenne, on doit extraire 2 gr. 50 à 3 gr. de pyréthrines par kilogramme de fleurs; parfois on arrive jusqu'à 5 gr. Ces dénominations commerciales de fleurs *fermées* ou *demi-ouvertes* doivent disparaître, car on a constaté qu'il était industriellement plus avantageux pour l'extraction des pyréthrines d'employer les fleurs ouvertes.

RUZICKA, dans ses nombreux essais, a pu se rendre compte que la richesse et l'activité chez divers lots de fleurs de pyrèthre de Dalmatie n'étaient pas identiques; nous avons retrouvé des différences analogues pour les pyrèthres cultivés en France et en Espagne; mais ces variations sont de même ordre et on peut affirmer que les pyrèthres indigènes sont utilisables au même titre que les pyrèthres étrangers, et même que ceux cultivés en Bourgogne ou en Champagne sont aussi actifs que la moyenne des échantillons commerciaux qui se rencontrent sur le marché. Des différences bien plus considérables peuvent provenir du mode d'extraction; RUZICKA signale que dans une de ses tentatives il n'obtenait que la moitié du rendement en huile brute active.

Actuellement, dans l'industrie de ces produits, on utilise, à côté les fleurs de pyrèthre, que nous ne produisons pas par suite de notre pénurie de main-d'œuvre, la plante entière, fleurs et tiges, que l'on traite en bloc après broyage.

Les tiges renferment 6 à 8 fois moins de pyréthrines que les bonnes fleurs, et, suivant la proportion de tiges que contient la matière première employée pour l'extraction, l'extrait obtenu sera plus ou moins actif, d'où la nécessité pour le fabricant de se rendre compte de la valeur insecticide de son produit pour avoir toujours une préparation d'activité égale.

Si on veut contrôler l'activité des préparations à base de pyrèthre et réprimer les fraudes possibles, j'estime qu'il est inutile de demander

©BIU Santé

au fabricant d'indiquer la teneur de sa préparation en pyrèthre qui ne renseignera qu'imparfaitement sur son activité, mais simplement d'exiger de lui un pouvoir toxique sur tel animal à sang froid qu'il plaira, après examen, de retenir.

Au *Congrès pour la lutte contre les ennemis des cultures*, tenu à Lyon, en juin 1926, la question du pyrèthre a été nettement posée, à la suite d'un rapport de M. Willaume et, à mon instigation, un vœu a été émis pour que les préparations de pyrèthre soient soumises à l'examen de laboratoires compétents au point de vue de leur activité et qu'une méthode de titrage physiologique soit examinée et mise au point par une Commission de physiologistes et de biologistes.

Je crois que ce vœu est jusqu'ici resté lettre morte, d'autant que M. Willaume n'en était pas partisan; j'avais proposé un essai sur la grenouille, et il a prétendu que le mode d'action et les doses toxiques étaient trop différentes chez cet animal et les insectes.

Les recherches effectuées jusqu'ici ne permettent pas d'espérer fournir un mode de dosage chimique satisfaisant pour ces éthers; on ne peut les isoler d'un extrait de la plante que par formation de semi-carbazone, mais on n'obtient pas de résultat quantitatif; « la semi-carbazone cristallisée n'est pas homogène, mais consiste en un mélange de deux substances qui n'ont aucune action insecticide. On peut extraire de ce mélange l'une des deux semi-carbazones à peu près pure, mais avec de grandes pertes » (Ruzicka, p. 180).

De plus, la quantité d'alcool cétonique contenue dans une préparation n'indiquerait pas sûrement son pouvoir toxique, car il faut que cet alcool soit éthérifié par les acides chrysanthémiques pour être actif.

Staudinger et Ruzicka montrent que ces éthers sont particulièrement sensibles et qu'une partie de la substance active est souvent détruite par les réactifs employés pendant l'extraction. Ils signalent que l'alcool ne peut être employé pour l'extraction par suite d'une partielle décomposition de l'extrait sous l'influence de la chaleur; « les composés alcooliques, disent-ils, contenus dans les pyréthrines sont chassés par l'alcool méthylique ou l'alcool éthylique et ces éthers éthylique et méthylique des acides chrysanthémiques sont de peu d'activité, sinon totalement inactifs ».

Il importe donc de suivre, pour l'extraction, les données expérimentales que nous ont fournies Staudinger et Ruzicka, sinon on observe une sérieuse diminution d'activité des produits obtenus. En Suisse, par exemple, on a essayé d'extraire au moyen des dérivés chlorés organiques (diéline, triéline, etc.); le résultat n'a pas été satisfaisant, ainsi que nous l'a indiqué le professeur Fabs, qui a examiné au point de vue toxique, sur les *Cochylis*, cette préparation. Il semble qu'il se produise, dans ce cas, des phénomènes de saponification ou de dédoublement fournissant des produits moins actifs. Les recherches des auteurs

©BIU Santé

suisses ont, en effet, montré très nettement que même les isomères des pyréthrines, leurs homologues supérieurs et inférieurs ou les corps de constitution similaires sont tous doués d'une activité toxique de beaucoup inférieure, et il semble que l'on doive renoncer à l'espoir d'arriver à fabriquer synthétiquement des produits toxiques analogues.

L'activité d'une préparation ne dépend donc pas seulement de la matière première employée, mais de la façon dont elle est traitée, et cette activité ne pouvant être dosée chimiquement doit forcément l'être en recherchant le pouvoir toxique sur les animaux de laboratoire ou sur des insectes.

Dans toutes ses recherches, pour se rendre compte de l'atteinte qui pouvait être portée à l'activité des produits qu'il extrayait et purifiait, Ruzicka diluait les extraits obtenus par les différents procédés avec de la farine, de façon à ce que la concentration des corps obtenus dans celle-ci soit la même que dans la poudre insecticide primitive et il essayait l'activité de ces poudres reconstituées sur des blattes (*Blatta germanica*).

« Comme l'activité, dit-il, de la substance est tellement grande que des différences sont difficiles à saisir, avec de fortes concentrations nous avons fait des essais comparatifs entre des poudres insecticides diluées dans 10 fois leur poids de farine et avec une poudre contenant le principe extrait à la même concentration. »

Opérant avec des pyrèthres de Dalmatie (fleurs demi-ouvertes), il a pu extraire, suivant les cas, de 2 à 3 gr. de pyréthrine par kilogramme. La pyréthrine I représente environ 40 °/₀ du mélange et la pyréthrine II 60 °/₀, mais, dit-il, cette proportion peut varier. Dans l'extraction de la plante entière et dans celle des feuilles récoltées à l'automne nous avons pu constater que cette proportion des 2 pyrèthrines pouvait être renversée.

Les dilutions utilisées par Ruzicka étaient de 1/10.000 à 1/25.000 ; il a constaté qu'à la dilution de 1/10.000 la pyréthrine I était plus active que la pyréthrine II et qu'avec elle les blattes étaient tuées en dix à vingt minutes, tandis qu'elles ne l'étaient avec la pyréthrine II qu'au bout de vingt à quarante minutes.

Il a obtenu des résultats analogues avec des concentrations moindres sur des poux, des punaises, des abeilles et des papillons.

Antérieurement, J. Staus, Kantscheider et N. Passerini opéraient pour reconnaître l'activité d'une poudre de pyrèthre en plaçant des mouches dans une enceinte fermée, de dimensions connues, renfermant la poudre à vérifier.

Ce dernier opérait simultanément sur *Musca domestica*, *Ctenocephalus canis* et *Crematogaster scutellaris*.

Il introduisait, dans un ballon de 200 cm³, 10 insectes, puis insufflait doucement 10 centigr. de poudre.

©BIU Santé

Il constate qu'avec de bonnes fleurs, la poudre étant préparée par lui, les mouches tombaient en moins de deux minutes, parfois en trente secondes, plus rarement en quatre minutes; les mouvements des pattes persistent pendant six heures; l'immobilité complète et la mort surviennent en vingt heures.

Les puces cessent de sauter après une ou deux minutes; elles se couchent sur le flanc après dix minutes. Les mouvements s'atténuent, puis l'immobilité et la mort surviennent en une ou deux heures. Les fourmis sont paralysées rapidement, les mouvements inopérants des pattes persistent environ cinq heures; elles meurent ultérieurement.

Avec des poudres de feuilles, les mêmes phénomènes se produisent mais beaucoup plus lentement, et la mort ne survient pas toujours.

G. Abbatucci et E. Roubaud [1] ont pratiqué des essais avec divers liquides insecticides préconisés pour tuer par pulvérisation les mouches et insectes ailés divers. Chez les divers insectes atteints par le nuage du pulvérisateur, ils constataient les symptômes d'intoxication suivants :

« Atteints, *à l'air libre*, les insectes présentent d'abord des troubles de la motilité et notamment, en premier lieu, une paralysie de l'appareil du vol. Les mouches tournoient, volent irrégulièrement et, au bout de quelques minutes, tombent à terre. A ce moment, les mouvements des pattes peuvent encore permettre à l'insecte de se déplacer, mais bientôt la paralysie progresse : l'insecte roule sur le dos et se débat dans cette position sans pouvoir se relever. Cet état de semi-paralysie s'accentue progressivement jusqu'à la paralysie complète et la mort; mais, chez certains insectes particulièrement résistants, comme les blattes, il peut se prolonger plusieurs jours, surtout à basse température. Les insectes ainsi atteints n'en meurent pas moins à coup sûr, au bout d'un temps plus ou moins long.

« Nous avons noté chez les blattes des différences individuelles très grandes, au point de vue de la sensibilité. Certains individus meurent très rapidement, alors que d'autres résistent pendant plusieurs jours à des pulvérisations sévères. Il y a même eu quelques insuccès avec les liquides 1 et 3; mais la grande majorité des insectes n'en a pas moins succombé.

« Le tableau ci-après résume les différences observées dans la sensibilité des divers insectes expérimentés à une température inférieure à 18° :

On constate donc une différence sensible entre l'activité des diverses préparations étudiées qui doivent correspondre à une teneur variable en pyréthrines.

Le professeur A. Henri et J. Ripert ont pratiqué des essais analogues avec les mêmes résultats [2], et ils confirment ainsi la diffé-

1. *Bull. de la Soc. pathol. exotique*, **19**, p. 901, 1926.
2. *Recueil de Méd. vétérinaire*, **103**, n° 9, 1927.

©BIU Santé

rence des concentrations en pyréthrines des diverses préparations :

« La possibilité d'obtenir dans le liquide solvant une concentration déterminée de pyréthrines est très précieuse et nous avons en effet constaté que la dose toxique nécessaire varie d'une proportion de 1 à 10, suivant les différentes espèces que l'on veut atteindre. Ainsi le cafard demande une dose 5 fois plus forte que la mouche commune. Sous cette forme encore, l'étude approfondie des qualités physiques du solvant est importante. S'il est très volatil et si l'extrait de pyrèthre n'est pas pur, l'animal ou la partie touchée est enrobé

NATURE DES INSECTES	DÉLAIS DE MORT APPARENTE OU DE PARALYSIE TOTALE		
	Liquide n° 1	Liquide n° 2	Liquide n° 3
Pou de l'homme.	Sub-immédiate.	»	—
Puce du chien (*Ctenocephalus canis*)	1-2 minutes.	1-2 minutes.	—
Puce du chat (*Ctenocephalus felis*).	—	—	1-2 minutes.
Moustique (*C. pipiens*). .	Sub-immédiate.	Sub-immédiate.	—
— (*Stegomia fasciata*)	»	»	Sub-immédiate.
Petite mouche des maisons (*Fannia canicularis*)	5-6 minutes.	5 minutes.	5-10 minutes.
Mouche domestique (*M. domestica*).	10-30 minutes.	10-20 minutes.	30-40 minutes.
Mouche à viande (*Calliphora erytrocephala*). .	10-15 minutes.	5-15 minutes.	—
Petite blatte (*Blattella germanica*)	5 min.-48 heures.	5 min.-28 heures.	2-48 heures.
Grande blatte (*Periplaneta orientalis*).	5 min.-48 heures.	5 min.-20 heures.	18-48 heures.
Mite des abeilles (*Galleria mellonella*)	—	30-35 minutes.	28-48 heures.

dans un enduit pâteux peu actif qui tuera mal, souvent pas du tout. »

En ce qui concerne les préparations insecticides agricoles, elles ont été surtout essayées sur des chenilles de *Cochilis*. FAES, en particulier, estime qu'une bonne préparation agricole, diluée au titre où elle doit être employée, doit tuer les larves après trempage de l'animal pendant une seconde dans la solution.

CHEVALIER et DANTONY ont également opéré sur cette chenille et ils ont attiré l'attention sur l'influence exercée par la température dont l'élévation augmente également la résistance de l'animal, qui meurt normalement avec une solution à 1/25.000 de pyréthrines.

A. JUILLET a préconisé des essais sur les chenilles de la piéride du chou, mais il ne fournit aucun détail et décrit seulement les phénomènes d'intoxication qu'il a observés.

Nous avons étudié avec divers collaborateurs la pharmacodynamie des pyréthrines, et nous en déduisons nettement que les animaux

©BIU Santé

à sang chaud peuvent difficilement servir pour rechercher la toxicité d'une préparation de pyrèthre, étant donné qu'ils ne peuvent mourir qu'à la suite d'une injection intraveineuse et avec une dose suffisante injectée en une seule fois, par suite de la faible durée des accidents toxiques non mortels.

Chez tous les animaux à sang froid, on voit avec des doses faibles toujours se produire une période plus ou moins longue d'hyperexcitabilité se traduisant par des mouvements incoordonnés et convulsifs, à laquelle succède de la paralysie aboutissant à la mort. L'intoxication ne diffère que par le temps de son évolution suivant les espèces qui sont plus ou moins sensibles à l'action de la pyréthrine : chez certaines chenilles comme celle de la *Cochylis* et de l'*Eudémis*, l'action est presque foudroyante, chez celle de la piéride du chou la période convulsive est déjà plus longue, chez celle de l'hyponomeute elle peut se prolonger pendant plusieurs heures. Dans un certain nombre de cas, on a pu constater que des chenilles, après avoir présenté de la paralysie pendant plusieurs heures, sortaient de leur léthargie et présentaient à nouveau des mouvements coordonnés; le plus souvent ce retour à la normale est passager et elles meurent sans avoir fait leur cocon.

Il est évident que les doses toxiques pour la grenouille et pour les insectes sont différentes, mais il n'est pas impossible de déterminer expérimentalement, pour une préparation convenablement active sur les insectes et les vers ou les chenilles, la toxicité chez la grenouille et de la prendre après discussion et en laissant une marge comme standard ainsi que cela a été fait en médecine humaine pour les préparations galéniques de diverses drogues végétales chez lesquelles la chimie ne donnait pas des résultats satisfaisants.

La grenouille est un animal courant de laboratoire qui réagit d'une façon très particulière vis-à-vis de la pyréthrine et qui fournit une intoxication très caractéristique, que j'ai décrite avec Mercier (1). J'estime qu'entre les mains d'opérateurs soigneux elle peut donner des indications très précises sur la valeur toxique des préparations de pyrèthre; il suffit de l'injection, chez un animal moyen, de 2/10 de milligr. de pyréthrines dans les sacs lymphatiques pour voir évoluer, en moins de trois heures, une intoxication mortelle. Je ferai simplement remarquer que, pendant l'hiver, il faudra être très réservé sur l'interprétation des résultats, car la toxicité paraît diminuée sous l'influence des basses températures; c'est ainsi que j'ai pu constater que des préparations qui me donnaient la mort en un temps donné fournissaient, après une période de grands froids, des intoxications lentes, également mortelles; mais les animaux présentaient pendant plusieurs jours des convulsions du type strychnique;

1. *C. R. Acad. des Sc.*, **176**, p. 1847, 1923.

©BIU Santé

ces mêmes préparations essayées à nouveau au printemps ont fourni des résultats identiques à ceux de l'année précédente. Ces phénomènes sont bien connus des pharmacologues, mais je crois devoir les signaler cependant.

Le professeur A. HENRI et J. RIPERT partagent mon opinion à cet égard et ils disent (*loc. cit.*) :

« Aucune méthode chimique ne donne des résultats constants, même la formation de semi-carbazones en partant du chlorhydrate de semi-carbazide n'a pas donné des résultats acceptables et praticables industriellement. Seule, une méthode physiologique analogue à celle employée pour la digitaline est acceptable. Il suffit d'injecter chez une grenouille de 40 gr. environ une émulsion gommeuse d'un extrait d'une certaine quantité de fleurs et la mort doit être obtenue dans un temps déterminé. Cette méthode fournit des résultats très comparables, et, contrôlée par nous sur plus de 30 échantillons, nous a toujours donné satisfaction. »

La Commission internationale pour la détermination par examen physiologique de l'activité des médicaments anthelminthiques utilise une méthode consistant dans l'examen de poissons plongés dans de l'eau contenant, en solution ou émulsion, les produits anthelmintiques. Cette méthode est, en particulier, utilisée pour le titrage de l'extrait éthéré de fougère mâle.

Ayant reconnu avec F. MERCIER que les pyréthrines étaient très toxiques pour tous les Vers, nous avons essayé cette méthode d'appréciation et constaté que des poissons (épinoches) plongés dans de l'eau contenant de très faibles quantités de pyréthrines en émulsion présentaient rapidement des phénomènes toxiques se traduisant par de la perte d'équilibre, de l'incoordination motrice, des phénomènes convulsifs, des troubles respiratoires, de la paralysie et la mort.

Avec une dilution de 1/100.000 de pyréthrines, la mort se produit en quinze à vingt minutes.

Par comparaison, on trouve que les pyréthrines sont pour les Vers environ 50 fois plus actives que l'extrait éthéré de fougère mâle du Codex.

Cette méthode nous paraît être d'une sensibilité trop considérable pour qu'on puisse l'employer dans la pratique. Cependant elle doit être signalée car elle pourra rendre des services dans certains cas.

Les lombrics ont été également proposés comme tests pour mesurer l'activité de ces mêmes médicaments; M. STRAUB, puis YAGI ont soigneusement décrit les phénomènes de l'intoxication. Avec les pyréthrines, on observe des troubles semblables, mais avec des dilutions tellement élevées que, comme en ce qui concerne les poissons, il ne nous paraît pas possible d'employer cette méthode d'investigation.

En résumé, nous constatons, comme FRANÇOIS, notre incapacité, pour

©BIU Santé

l'instant, de donner une méthode certaine pour l'estimation de la valeur toxique et thérapeutique des diverses préparations à base de pyrèthre.

Aucune méthode chimique n'est sûre et pratique; et quoique nous possédions une masse importante d'expériences physiologiques nous n'osons recommander un *modus operandi* utilisable, dans une expertise par exemple.

Je crois donc que l'activité d'une préparation devra être pour l'instant fixée par des essais de toxicité effectués sur les animaux qu'ils doivent détruire : des mouches ou autres insectes, si ce sont des préparations à pulvériser; des mites, si ce sont des solutions pour les détruire; des chenilles de *Cochylis* ou d'autres Lépidoptères, si ce sont des solutions pour insecticides agricoles, etc.

Il ne faut pas oublier que pour tuer, le pyrèthre agissant par contact ou absorption, la question du solvant joue un grand rôle et que, d'autre part, la concentration des pyréthrines doit être suffisante pour que l'animal soit rapidement tué et nous avons vu que les divers animaux étaient inégalement sensibles à l'action toxique.

Il serait souhaitable que les entomologistes, qui sont fort intéressés à cette question, multiplient leurs observations et recherchent sur de nombreux animaux variés la toxicité d'une préparation simple dont une partie serait examinée chimiquement pour, d'après la méthode de Ruzicka, déterminer sa teneur en pyréthrines par extraction. D'autre part, sur cette même préparation, des physiologistes détermineraient la toxicité sur les animaux de laboratoire et dans ces conditions peut-être arriverait-on à mettre sur pied une méthode standard pour l'examen de la toxicité et de l'activité des préparations de pyrèthre.

Dr J. Chevalier.

REVUE DES MATIÈRES PREMIÈRES

Les « Ocimum » à essence.

Le genre *Ocimum*, de la famille des Labiées, comprend des herbes annuelles ou vivaces ou des sous-arbrisseaux, à rameaux quadrangulaires, à feuilles opposées, simples, sans stipules, pourvues de glandes, à inflorescence terminale en grappes simples ou composées, à petites fleurs disposées en verticilles, à calice à 5 dents inégales dont 1 supérieure beaucoup plus large, 2 latérales et 2 inférieures, à corolle à

©BIU Santé

tube à peu près aussi long que le calice, à 2 lèvres, la supérieure dressée, à 4 lobes, l'inférieure concave ou presque étalée, à 4 étamines courbées vers le bas, exsertes, à filets soudés, ou non, entre eux, les supérieurs étant pourvus ou non à ou vers la base d'ornements variés (petite dent, touffe de poils), à anthères à 2 loges s'ouvrant longitudinalement, à disque à glandes renflées, à ovaire à 4 loges distinctes, renfermant chacune 1 ovule dressé, anatrope, à style filiforme fendu en 2 stigmates à l'extrémité, à nucules oblongs, ellipsoïdes ou subglobuleux, se séparant les uns des autres, indéhiscents, renfermant chacun 1 graine dressée, oblongue, noire avec un point blanc à son insertion finement réticulée, bosselée, entourée d'une substance mucilagineuse se gonflant dans l'eau, environ 800 graines au gr., le litre pesant 530 gr., embryon droit à radicule infère, sans albumen, à faculté germinative assez longue.

Il est représenté dans toutes les régions tropicales et chaudes de l'Ancien et du Nouveau Monde, surtout en Afrique; les espèces intéressantes aux points de vue alimentaire, officinal ou industriel, ont été introduites dans tous les pays tropicaux et y sont cultivées ainsi que dans les régions tempérées.

On a signalé environ 150 espèces d'*Ocimum*, mais certaines n'ont jamais été décrites en sorte qu'on peut présumer qu'il y a eu des doubles emplois et que le chiffre réel est légèrement inférieur.

Les espèces intéressantes pour la parfumerie et l'industrie des essences se réduisent à 5 : *O. Basilicum* L.; *O. canum* Sims; *O. gratissimum* L.; *O. viride* Willd.; *O. sanctum* L.

Les 4 premières appartiennent à la section *Ocimodon*, c'est-à-dire ont les filets des étamines supérieures pourvues d'une petite dent, seule, la cinquième, appartient à la section *Hierocimum* dont les filets des étamines sont dépourvus de dent.

I. — Caractères morphologiques.

O. Basilicum L.

Synonymes. — *O. Barrelieri* Roth, *O. caryophyllatum* Roxb., *O. graveolens* R. Br., *O. integerrimum* Willd., *O. hispidum* Lam., *O. menthæfolium* Benth. p. p., *O. Petitianum* A. Rich., *O. pilosum* Willd.; *O. caryophyllatum majus* Bauh., *O. tertium maximum* Dod., *O. majus vulgare* Barrel., *Basilic, Basilic commun, Basilic aux sauces, Basilic des cuisiniers, Basilic grand vert, Basilic romain, Grand Basilic, Grand Basilic commun, Grand Basilic commun à grappes vertes, Herbe royale, Oranger des savetiers* (à tort); **angl.** : *Common Basil, Sweet Basil, Sweet large Basil, Sweet large green Basil;* **all.** : *Grosses Basilikum, Grosses grünes Basilikum*; **flam.** : *Basilik*; **dan.** : *Basilikum*; **suéd.** : *Storbladigbasilik*;

©BIU Santé

ital. : *Basilico, Basilico maggiore verde;* **esp.** : *Albaca albahaca, Albaca grande verde, Albaca romana, Albaca real;* **port.** : *Manjericao;* **roum.** : *Busuioc;* **pol.** : *Bazylica;* **russe** : *Basilike kroupnolistny;* **arabe** : *Rihan, Sâ' atar hendy, Buklut-ul zub, Shahasfaram, Hebak, Badruj, Asaba-ul-feteyat;* **pers.** : *Firanj-mushk, Turek karasani, Daban shah, Nazbu, Ungusht-kuni-zuckan;* **hind.** : *Babul, kali-tulsi, Babni-tulsi, Sabzah;* **beng.** : *Babni-tulsi, Khub-Kalam, Debunsha, Pashanabheddie;* **uriya** : *Dhala-tulsi;* **santal.** : *Dimbu baha, Mali buha, Bharbari;* **punjab.** : *Furrung-mushk, Nigand, Babri, Tulsi, Bahuri, Rehan, Panr, Niyazbo;* **sind.** : *Nazbo, Sabajhi;* **mar.** : *Sabza;* **decc.** : *Subjah, Subze, Salzat, Tirunitru;* **tamoul** : *Tirnutpatchie, Tirunitru;* **tel** : *Rudra-jadra, Bhu-tulasi, Vepudu pachcha, Vibudi patri;* **kan.** : *Kam kasturi, Sejjebiyu;* **cingal.** : *Sawandatala;* **sanscrit** : *Varvara, Munjariki;* **malais** : *Tiru-nitru. Pach cha, Ruku;* **sund.** : *Salasi;* **jav.** : *Lampas;* tagal : *Solasi,* **rantahaan taal** : *Amping;* **annam.** : *Rau e tia, Rau e que;* **cambodg.** : *Chi sa;* laot. : *Pak bua la phe;* **tonkin.** : *Hung doi, Hung qué;* **chin.** : *Lo-lè, Hsiang ts'ai, Ai k'ang;* **japon.** : *Meboki.*

Iconographie. — Lobel : *Icones* **503**; Barrelier : *Icones* : **1064. 1071**; Rheede : *Hortus malabaricus,* X, **85** et *Herbarium Amboinense* V, **92**, f. 1; Lamarck : *Illustrations,* **514**; Vilmorin-Andrieux et C^ie^ : *Fleurs de pleine terre,* 3^e^ édit., p. 153, 4^e^ édit., p. 142, *plantes potagères,* 2^e^ édit., p. 33; Mottet : *Dictionnaire d'Horticulture,* I, f. 378, III, f. 675; Sauvaigo : *Cultures du littoral méditerranéen,* f. 68.

Herbe annuelle, racines fibreuses, tige très rameuse dès la base, formant des touffes, haute de 25-30 ctm., rameaux droits ou redressés, glabres ou ± couverts de poils très courts, blancs, surtout dans les parties jeunes et aux nœuds. Feuilles vertes, luisantes, pétiolées, membraneuses, ovales-aiguës ou allongées, longues de 2-3 ctm., atténuées aux 2 extrémités, entières ou un peu dentées, glabres ou légèrement pubescentes. Inflorescence en juin-décembre, en grappes simples, parfois ramifiées, atteignant jusqu'à 23 ctm., modérément denses, verticilles de 5-6 fleurs séparées par un intervalle plus long que le calice, pédicelles très courts, bractées pétiolées, ovales, sensiblement aussi longues que les verticilles de fleurs, persistantes, calice penché à maturité, atteignant 5 mm. de longueur, cilié de poils, tube très court, campanulé, lobe supérieur orbiculaire, beaucoup plus long que le tube, les inférieurs et les latéraux deltoïdes, mucronés, dépassant le supérieur, les latéraux un peu plus courts que les inférieurs, corolle longue de 1-1,5 ctm., blanche, rose ou violette, à lobes arrondis, à bords entiers, étamines un peu exsertes, filets des supérieures garnis d'une petite dent au-dessus de la base, des poils raides sur cette dent.

Indigène en Perse, dans l'Afghanistan et le Sind; cultivé au Punjab, Birmanie, Pérak, Penang, Malacca, Cambodge, Cochinchine, Annam, Laos, Tonkin, Chine, Hong-Kong, Luzon, Formose, Japon, Java, Sumatra, Bornéo, Célèbes, Moluques, Nouvelle-Guinée, Iles Bismarck, Salomon, Nouvelle-Calédonie, Nouvelles-Hébrides, Fidji, Samoa, Iles de

©BIU Santé

Cook, Carolines, Mariannes, Tahiti, Marquises, Irak, Arabie, Madagascar, La Réunion, Maurice, Anjouan, Mayotte, Grande-Comore, Seychelles, Erythrée, Ethiopie, Soudan égyptien, Egypte, Cyrénaïque, Tripolitaine, Algérie, Sénégal, Gambie, Guinée française, Sierra Léone, Iles du Cap-Vert, Fernando-Po, Jamaïque, Martinique, Saint-Vincent, Porto-Rico, Cuba, Haïti, Antilles hollandaises, Paraguay, Pérou, Chili, sud de la France (depuis 1548), Italie, Espagne, Grèce, Roumanie, Allemagne.

On y distingue les variétés, sous-variétés et formes suivantes :

Sous-var. ***anisatum***, SYN. : *O. anisatum* Hort., *O. lanceolatum* Schumach., *Basilicum citratum* Rumph., *Basilic anisé*, *Basilic à odeur d'anis*; **esp.** : *Albaca anisada*.

ICONOGRAPHIE. — Rumphius : *Hortus malabaricus* **87**; ne s'en distingue que par une odeur anisée spéciale.

Var. ***album*** Benth., SYN. : *O. album* L. non Roxb., *O. americanum* Jacq. non L., *O. laxum* Herb. Vahl., *Basilic blanc*.

ICONOGRAPHIE. — Jacquin : *Hortus vindobonensis*. III, **82**, à feuilles largement ovales, assez fortement dentées, à fleurs blanches.

Var. ***ciliatum*** Hornem. ; SYN. : *O. ciliare* Heyne, *O. scabrum* Herb. Wight., à corolle blanche, hispide.

Var. ***comosum***, SYN. : *O. comosum* Hort. Damman., à fleurs violet noir.

Var. ***difforme*** Benth., SYN. : *O. Basilicum*, var. *crispum* Hort., *O. Basilicum* var. *fimbriatum* Hort., *O. Basilicum* var. *urticæfolium* Hort., non Roth, *O. bullatum* Lam., *O. lacerum* Heyne, *Basilic à feuilles bullées*, *Basilic à feuilles crispées*, *Basilic à feuilles d'ortie*, *Basilic frisé*, *Basilic à feuilles de laitue* (à tort), à feuilles vertes, laciniées, frisolées sur les bords, à corolle velue.

Var. ***glabratum*** Hook. f. : presque complètement glabre, à calice fructifère aussi large que long avec le lobe supérieur allongé.

Var. ***lactucæfolium*** Hort., SYN. : *O. Basilicum*, var. *bullatum*, *O. caryophyllatum maximum* Bauh., *Basilic à feuilles de laitue*, *Grand Basilic à feuilles larges*; **angl.** : *Lettuce leaved Basil*; **all.** : *Lättichblattriges grosses grünes Basilikum*; **esp.** : *Albaca de hojas de lechuga*; **ital.** : *Basilico a larghissime foglie*.

ICONOGRAPHIE. — Jacquin, *l. c.*, **72**, Murray, *Comm. Göttin*, **5**, Mottet, *l. c.* I, f. 379, III, f. 676, Vilmorin-Andrieux et Cie : *Plantes de pleine terre*, 4e édit., p. 142, *Plantes potagères*, 2e édit., p. 34, plante basse, moins ramifiée, à feuilles plus grandes, longues de 5 à 10 ctm., à floraison plus tardive.

Var. ***minimum***, SYN., *O. minimum* L. ; *Basilic fin*, *Petit framboisin* ; **angl.** : *Bush Basil*; **all.** : *Feinblättriges Basilikum*; **suéd.** : *Dvärgbasilik*; **esp.** : *Albuca menuda*, *Albuca fina*; **russe** : *Malarossly basilike*; **ital.** : *Basilico a foglie stette*; **annam.** : *Rau e nho la*; **laot.** : *Pak i tu*, plante naine, ne

©BIU Santé

dépassant pas 20 ctm. de hauteur, compacte, très ramifiée, feuilles très nombreuses, très petites, fleurs blanches.

Sous-var. ***viridis*** : *Basilic fin vert*, *Basilic des moines* (à tort), *Petit Basilic*; **angl.** : *Bush green Basil*; **all.** : *Feinblätriges grünes Basilikum*; **ital.** : *Basilico minore*, *Basilico di monaci*; **esp.** : *Albaca menuda verde*.

Iconographie. — Vilmorin-Andrieux et C^ie^ : *Plantes de pleine terre*, 3^e^ édit., p. 154, 4^e^ édit., p. 143, *Plantes potagères*, 4^e^ édit., p. 35, à feuilles vert foncé et fleurs blanches.

Forma ***compacta*** : *Basilic fin vert nain compact*; **angl.** : *Bush green compact Basil*; **all.** : *Fleinblättriges grunes Zwerg-Basilikum*; **esp.** : *Alba de hoja fina verda muyenana*; **ital.** : *Basilico nano compacto*.

Iconographie. — Mottet *l. c.*, I, f. 380, Vilmorin-Andrieux et C^ie^ : *Plantes potagères*, 4^e^ édit., p. 35, *Fleurs de pleine terre*, 4^e^ édit., p. 143, à tiges extrêmement ramifiées, à feuilles très denses, vert luisant.

Sous-var. ***violaceum*** : *Basilic fin violet*; **angl.** : *Bush purple Basil*; **all.** : *Feinblättrige Basilikum*; **ital.** : *Basilico minore nero*; **esp.** : *Albaca menuda violeta*, à rameaux et feuilles vert foncé.

Forma ***compacta*** : *Basilic fin violet nain compact*; **angl.** : *Bush purple compact Basil*; **all.** : *Feinblättriges violettes Zwerg-Basilikum*; **esp.** : *Albaca fina violeta muyenana*, à tiges extrêmement ramifiées, à feuilles très denses violet foncé.

Var. ***purpurascens*** Benth., syn. : *O. Basilicum purpureum* Hort., *O. Basilicum violaceum* Hort., *O. medium* Mill., *O. nigrum* Thouin, *Basilic rouge violacé*, *Basilic grand violet*, *Grand Basilic commun à grappes violettes*, *Basilic à feuilles violettes*, à tiges et feuilles glabres, brun violacé foncé, inflorescence quelquefois ramifiée, fleurs liliacées.

Var. ***thyrsiflora*** Wight, syn. : *O. thrysiflorum* L., *Basilic blanc ordinaire*, de taille plus grande, à port pyramidal, inflorescence ramifiée, floraison plus tardive.

O. canum. Sims.

Synonymes. — *O. album* Roxb. non L., *O. americanum* L. non Jacq., *O. fluminense* Vell.? *O. hispidum*, Schumach., *O. incanescens*, Mart., *O. stamineum* Sims, *Basilic d'Amérique*, *Franc Bassin*; **sant.** : *Bharbhari*; **tel.** : *Kukka tulasi*; **cing.** : *Hintalla*, *Hin tuly*, *Kanchankorai*; **M'baka** : *M' bougo*; **malg.** : *Carantzane*, *Kiranjay*; **comor.** : *Sadzani*.

Iconographie. — *Botanical Magazine*, **2452**, Velloso : *Flora fluminensis*, VIII, **11**?

Herbe annuelle, dressée, très rameuse dès la base, haute de 30 ctm.-60 ctm., généralement densément couverte de petits poils blancs, recourbés vers le bas, surtout sur les parties jeunes et au moins sur deux lignes à chaque entre-nœud de la tige, en croix avec les deux lignes de l'entre-nœud suivant de longs cils blancs aux nœuds. Feuilles

©BIU Santé

vert grisâtre, à pétiole court (2 ctm.-5 mm.), grêle, généralement garni de grands cils blancs, ovales ou lancéolées, plus ou moins pubescentes, longues de 2 ctm. 5-5 ctm. 5, larges de 0 ctm. 3-2 ctm., atténuées aux deux extrémités, entières ou vaguement dentées, bien ponctuées en dessous. Inflorescence en grappes simples, longues de 7 ctm. 5-20 ctm., généralement densément pubescentes, pédicelles extrêmement courts, bractées petites, ovales, mucronées, moins longues que les verticelles de fleurs ou les dépassant à peine, caduques, fleurs en juillet, par verticille de 6, calice atteignant presque 1 ctm. 5 de longueur, à longs cils sur les bords, peu glanduleux, tube très court, campanulé, velu, lobe supérieur orbiculaire, beaucoup plus long que le tube, les latéraux et les inférieurs deltoïdes, mucronés, dépassant le supérieur, les latéraux plus petits que les inférieurs, corolle longue de 1 ctm. 5, blanche, à lobes arrondis, à bords entiers, étamines très exsertes, à peu près deux fois plus longues que la corolle, filets des supérieures garnis d'une petite pointe à la base. Nucules oblongs.

Inde : depuis l'Assam, le Bengale et le Behar jusqu'à Ceylan, sud de la Chine, Java, Sumatra, Philippines, îles Bismarck, Salomon, Mariannes, Madagascar, Mohéli, Mayotte, Anjouan, Seychelles, Mauritanie, îles du Cap Vert, Sénégambie, Côte d'Ivoire, Dahomey, Togo, Lagos, Nigeria, Cameroun, Fernando-Po, Muni, Congo français et belge, Angola, Sud-ouest Africain, Cap, Transvaal, Mozambique, Zanzibar, Tanganyka, Afrique orientale anglaise, Somaliland, Côte des Somalis, Ethiopie, Cuba, Brésil, Paraguay, introduit en France en 1822.

O. gratissimum L.

Synonymes : *O. arborescens* Boj., *O. citronatum* Ham.; *O. frutescens* Mill., *O. petiolare* Lam., *O. robustum* Heyne, *O. zeylanicum* Burm., *Basilic à longs pétioles, Basilic de Ceylan, Basilic en arbre* (à tort), *Baumier, Gros Baume*; **angl.** : *Shrubby Basil*; **arabe** : *Furanjmushk*; **persan** : *Palang-mishk*; **hind.** : *Ram tulsi*; **beng.** : *Ram tulsi*; **punjab.** : *Banjère*; **bomb.** : *Rama Tulasa, Tulsi, Ran tulsi*; **mar.** : *Ranatulasa*; **guz.** : *Avachibavachi*; **tamoul** : *Elumich cham tolashi*; **decc.** : *Ram tulsi*; **cing.** : *Gas-tala, Otala*; **tel.** : *Muima tulasi*; **malais** : *Kattu tuttuva*; **annam.** : *Rau e leon la*; **cambodg.** : *Ling leak kraham*; **dahom.** : *Tchiayo*; **malg.** : *Romba*; **comor.** : *Roulé*.

Iconographie. — Jacquin : *Icones plantarum rariorum* III, 495, Rheede, *l. c.*, X, 86, Burmann : *Thesaurus zeylanicus*, 80, f. 1.

Sous-arbrisseau vivace, haut de 1 m.-2 m. 40, très rameux, ligneux à la base, rameaux droits, glabrescents. Feuilles pétiolées, pétiole long de 2 cm. 5-5 ctm., ovales-aiguës, longues de 5 ctm.-10 ctm., atténuées à la base, crénelées ou grossièrement dentées, glabres, sauf des poils blancs le long de la côte, vertes en dessus, plus pâles et finement ponc-

©BIU Santé

tuées en dessous. Inflorescences en grappes simples ou un peu ramifiées à la base, denses, velues, bractées sessiles, lancéolées, arrondies à la base, mucronées au sommet, plus longues que les verticelles de fleurs, colorées, caduques de bonne heure, fleurs 6 par verticelle, 3 de chaque côté, en juillet-août, pédicelles très courts, velus, calice penché, atteignant 5 mm., pubescent, très glanduleux, lobe supérieur arrondi, les latéraux et les inférieurs beaucoup plus courts que le supérieur, les latéraux triangulaires, plus larges que les inférieurs, séparés de ceux-ci par un filament aplati, corolle dépassant à peine le calice, longue de 12 mm.-13 mm., jaune pâle, blanche ou lilacée, à lobes érodés sur les bords, étamines exsertes, filets velus vers la base, les supérieurs avec une petite dent au-dessus de la base, nucules globuleux, rugueux, avec des dépressions glanduleuses.

Inde: du Bengale, Chittagong, Népal oriental, jusqu'à Ceylan, Penang, Cambodge, Cochinchine, Java, Sumatra, Fidji, Samoa, Marquises, Hong-Kong, Madagascar, Mayotte, Mohéli, Anjouan, Maurice, Seychelles, La Réunion, Zanzibar, Guinée, Côte d'Ivoire, Dahomey, Cameroun, Congo français, Haïti, Cuba, Antilles hollandaises, Brésil, Nouvelle-Calédonie, en France depuis 1816, essayé au Maroc depuis 1920.

Var. ***Hildebrandtii*** Briq. — Feuilles plus épaisses, vertes en dessus, blanchâtres en dessous, courtement velues en dessus, légèrement tomenteuses en dessous.

Nossi-bé.

Var. ***macrophyllum*** Briq. — Feuilles grandes, vertes sur les deux faces, presque glabres.

Réunion, Côte d'Ivoire.

Var. ***Mascarenarum*** Briq. — Feuilles plus petites et plus étroites (9 ctm. × 1,5 — 3 ctm.), vertes en dessus, plus pâles en dessous, pubescentes sur les deux faces.

Madagascar, Réunion, Congo belge.

O. viride Willd.

Synonymes. — *O. tebrifugum* Lindl., *O. heptadon* Pal. Beauv., *Thé de Gambie*; **angl.** : *Fever plant*, *Mosquito plant*; **guinéen** : *Malinké*; **gab.** : *Noundouwélé*; **loango** : *Massoussan*; **cong.** : *Mavouwombo*.

Iconographie. — *Botanical Register*, **753**, Palisot de Beauvois : *Flore d'Oware et de Bénin*, **II**, **94**.

Sous-arbrisseau vivace, haut de 0m60-2 m., très rameux, rameaux glabres, dressés, feuilles pétiolées, oblongues, longues de 7 ctm. 5 à 10 ctm., aiguës-acuminées, aiguës à la base, crénelées, membraneuses, glabres sur les deux faces ou vaguement pubescentes en dessous sur la côte.

Inflorescences en panicules lâches, bien ramifiées, longues de

©BIU Santé

7 ctm. 15, hampe finement pubescente, bractées ovales, acuminées, caduques, pédicelles assez longs, fleurs blanc verdâtre, en juillet-octobre, calice long de 3 mm., à tube campanulé, lobe supérieur orbiculaire, aussi long que le tube, les latéraux et les inférieurs plus courts que le supérieur, subulés, les inférieurs plus courts que les latéraux, corolle 1/2 fois plus longue que le calice, à lobes un peu ondulés, étamines seulement un peu exsertes, filets des supérieures avec une dent au-dessus de la base, cette dent velue.

Seychelles, Madagascar, Sénégambie, Guinée, Sierra-Leone, Côte d'Ivoire, Dahomey, Lagos, Nigeria, Cameroun, Fernando-Po, San Thomé, Congo français et belge, Nouvelle-Calédonie, introduit en France en 1816.

O. sanctum L.

Synonymes. — *O. anisodorum* F. Muell., *O. caryophyllum* F. Muell., *O. caryophyllatum monachorum* Bauh., *O. frutescens* Burm., *O. inodorum* Burm., *O. monachorum* L., *O. tenuiflorum* L., *O. zeylanicum annuum* Burm., *O. zeylanicum perenne* Burm., *Basilicum agreste* Rumph.; *Lumnitzera tennifolia* Spreng.; *Basilic des moines*; **esp.** : *Albaca*; **arabe** : *Dohseh*; **hindoust.** : *Kala-tulsi, Kural, Tulsi, Tulshi*; **beng.** : *Bantulsi, Tulsi*; **punjab.** : *Tulas, Tulasa*; **bomb.** : *Tulasa, Tulas-icha-jhada*; **mar.** : *Tulasi*; **guj.** : *Tulsi*; **decc.** : *Tulasi, Tulashi*; **tamoul** : *Tulasi, Krushna-tulasi, Gaggera-chettu*; **tel.** : *Tulashi-gida*; **kan.** : *Niella tirtua, Krishna-tulsi, Nallu turtta*; **birman** : *Muduru-tulla*; **cing.** : *Parnasa, Sorasaw, Ajaka, Tulasi, Manjarika, Tulashi, Manduru-tala*; **sanscrit** : *Ulsi-badruge*; **tagal** : *Solasi, Balanoi*; **vis** : *Colacago, Camauge*; **Il.** : *Biday*; **malais** : *Lun, Roekoe-roekoe, Salimbata*; **tomboelóe** : *Balakama, Koehoer, Pong-pong*; **tompakewa** : *Balakama, Koekoeroe, Koekoeroe-rainding, Koekoeroe-koelo*; **céleb.** : *Roeroekoe-bodas, Solasi-woengoe, Soerawoueng.*

Iconographie. — Burmann : *Thesaurus zeylanicus*, **80**, f. 1 et 2; Rumphius, *Herbarium Amboinense*, V, **92**, f. 2.

Herbe annuelle ou vivace ou sous arbrisseau ligneux à la base, ne dépassant guère 30 ctm. de hauteur, peu ramifiée dès la base, rameaux dressés, plus ou moins hirsutes, à poils blanchâtres recourbés vers le bas. Feuilles assez longuement pétiolées, oblongues, lancéolées, longues de 1 ctm. 5-4 ctm., plus rarement ovales, à bords entiers ou peu dentés, à poils blancs sur les deux faces, vert grisâtre, rougissant souvent.

Inflorescences en grappes simples, rarement ramifiées à la base, très grêles, bractées très petites, plus courtes que les pédicelles, sessiles, ovales, lancéolées ou cordées, pédicelle grêle, souvent aussi long que le calice, fleurs 6 par verticille, violettes ou blanches, calice atteignant 3-5 mm. de longueur, très glanduleux; lobe supérieur orbiculaire, les inférieurs longuement subulés, plus longs que les supérieurs, les latéraux plus courts, ovales, corolle à tube à peu près aussi long que le calice, à lobes peu ondulés sur les bords, étamines courtement exsertes,

©BIU Santé

les supérieurs à filets violacés, ornés vers la base d'une petite touffe de poils, stigmates un peu dilatés.

Arabie, Turkestan, Bélouchistan, Inde, Ceylan, Birmanie, Péninsule malaise, Haïnan, Formose, Luzon, Sumatra, Java, Bornéo, Célèbes, Timor, Banda, Ternate, Amboine, Nouvelle-Guinée, îles Bismarck, Salomon, Mariannes, nord de l'Australie, Cuba.

Var. : ***hirsuta*** Hook. f., SYN. : *O. hirsutum* Benth., *O. subserratum* Heyne in Herb. Rottl., *O. villosum* Roxb. densément velue sur tous ses organes.
Inde : sud du Deccan.

Ces cinq espèces peuvent se distinguer de la façon suivante :

A. *Filets des étamines supérieures garnies vers la base d'une dent* :
  a) *Lobes inférieurs du calice plus longs que le lobe supérieur, lobes de la corolle absolument entiers, herbes annuelles* :
    α) *Dent du filet des étamines supérieures velue.* . Basilicum.
    β) *Dent du filet des étamines supérieures glabre* . canum.
  b) *Lobes inférieurs du calice plus courts que le lobe supérieur, lobes de la corolle ondulés ou denticulés, sous arbrisseaux.*
    α) *Base des filets des étamines inférieures velue, des poils entre les insertions de ces étamines et au-dessus* . . . . . gratissimum.
    β) *Base des filets des étamines inférieures glabre, des poils vers l'insertion des étamines supérieures.* viride.
B. *Filets des étamines supérieures sans dent vers la base, mais avec une touffe de poils, lobes inférieurs du calice sensiblement aussi longs que le lobe supérieur, lobes de la corolle légèrement ondulés, herbe annuelle ou vivace ou sous arbrisseau* . . . . . sanctum.

Ainsi qu'on a pu le voir plus haut, l'*O. Basilicum* est très voisin de l'*O. canum* et l'*O. gratissimum* de l'*O. viride*. La couleur de l'*O. canum* rappelle beaucoup celle de l'*O. sanctum*, mais ce dernier se reconnaît tout de suite à ses bractées florales très petites, à ses fleurs minuscules, à pédicelle presque capillaire.

II. — CARACTÈRES ANATOMIQUES.

Les données sur l'anatomie des *Ocimum* sont fournies par les travaux d'A. CAMUS sur l'*O. Basilicum* (1), de BLAQUE (2) sur les *O. gratissimum*

1. *Bull. sc. et indust.* ROURE-BERTRAND fils, 1910, 3e s., n° 2.
2. *Les plantes à thymol*, 1923, notice n° 13. *Office national des Matières premières.*

©BIU Santé

et *viride*, de BLAQUE et MAHEU [1] sur l'*O. canum* auxquelles j'ai ajouté des observations personnelles sur l'*O. sanctum*.

O. Basilicum L.

La tige est plus ou moins quadrangulaire; l'épiderme est formé de cellules allongées, il existe des poils tecteurs et des poils sécréteurs. Les poils tecteurs sont simples, formés d'une série de plusieurs cellules, les poils sécréteurs ont une tête unicellulaire portée par une cellule unique. On trouve des amas de cellules fortement collenchymateuses dans les angles de la tige; ils sont séparés de l'endoderme par une ou deux assises corticales formées de grandes cellules à parois très minces, laissant entre elles des méats. Le système vasculaire comprend deux faisceaux dans chaque angle de la tige qui ne tardent pas à se fusionner en un seul anneau. Des arcs sclérifiés le protègent dans chaque angle.

La moelle est formée de grandes cellules à parois minces, ponctuées, laissant entre elle des méats.

Le pétiole a une coupe semi-circulaire, la face supérieure étant plane, l'inférieure très fortement convexe. Le système vasculaire est constitué par un arc en U et deux petits faisceaux dans les angles du pétiole.

L'épiderme est formé de cellules à parois recticurvilignes, au-dessous on trouve une bande de collenchyme assez mince et le système vasculaire est constitué par un arc libéro-ligneux médian.

La côte de la feuille est à peine proéminente en dessus et nettement saillante en dessous. Le système vasculaire ne comprend qu'un gros faisceau médian.

Le limbe offre un épiderme supérieur formé de cellules recticurvilignes, l'inférieur de cellules à parois très ondulées; les stomates existent sur les deux faces, mais en plus grand nombre à la face inférieure, ils ont deux cellules annexes à parois perpendiculaires à l'ostiole. Les poils sécréteurs sont logés dans une dépression large. Le tissu palissadique ne comporte qu'une seule assise et le tissu lacuneux quatre à cinq rangées de cellules.

Il n'y a ni cristaux d'oxalate de calcium, ni grains d'amidon.

O. canum SIMS.

La structure de la tige présente le type normal des Labiées, des *Ocimum* en particulier, mais présente comme caractéristiques particulières la présence d'îlots de fibres libériennes et un périderme libérien externe.

1. *Bull. Agence gén. Colonies*, 1928, 21e, p. 622.

©BIU Santé

Le pétiole a une coupe cordiforme, c'est-à-dire concave en dessus et fortement convexe en dessous. L'épiderme est formé de cellules à parois légèrement ondulées; au-dessous se trouve une large bande de collenchyme et le système vasculaire est constitué par un arc libéro-ligneux médian accompagné de deux petits fais eaux logés de chaque côté dans les crêtes du pétiole. La côte de la feuille forme une crête arrondie en dessus et est aplatie en dessous. Le système vasculaire ne comprend qu'un seul faisceau en arc ouvert; le tissu palissadique pénètre en s'incurvant dans la nervure de chaque côté du faisceau libéro-ligneux médian. Le limbe offre des épidermes identiques sur les deux faces formés de cellules arrondies couvertes d'une cuticule épaisse mais les cellules sont plus petites à la face inférieure; les stomates existant sur les deux faces sont assez espacés. Comme sur le pétiole, il existe, sur les deux faces des poils sécréteurs et des poils tecteurs. Les poils sécréteurs sont volumineux, sessiles, à tête quadricellulaire, enfoncés dans des cryptes très profondes comme dans un puits. Les poils tecteurs sont très nombreux sur les deux faces, disposés surtout parallèlement aux nervures, ils sont formés d'une série de plusieurs cellules, celle de la base étant plus large. Le tissu palissadique ne comporte qu'une seule assise de cellules occupant la moitié de l'épaisseur de la feuille, le tissu lacuneux quatre à cinq rangées de cellules.

Pas plus que dans le pétiole et la côte, il n'y a de cristaux d'oxalate de calcium ni de grains d'amidon.

O. gratissimum L.

La structure de la tige ne présente aucun caractère spécial.

Le pétiole est concave en dessus et fortement convexe en dessous. L'épiderme est formé de cellules à parois légèrement ondulées, au-dessous se trouve une large bande de collenchyme et le système vasculaire est constitué par un arc libéro-ligneux fendu en deux suivant la ligne médiane accompagné de deux petits faisceaux logés de chaque côté dans les angles supérieurs du pétiole.

La côte de la feuille forme un sillon aplati en dessus, et est aplatie en dessous, le tissu vasculaire comprend deux faisseaux. Le limbe offre des épidermes identiques sur les deux faces, formés de cellules arrondies couvertes d'une cuticule épaisse, les stomates existent sur les deux faces, mais, en dessous, ils sont si nombreux qu'ils se touchent fréquemment par leurs cellules annexes, comme sur le pétiole; il existe sur les deux faces des poils sécréteurs, les uns sessiles, les autres pédicellés, et des poils tecteurs, les poils tecteurs et les poils sécréteurs pédicellés étant surtout localisés sur les deux faces de la côte. Les poils sécréteurs sessiles, à tête quadricellulaire, sont enfoncés dans des replis

©BIU Santé

profonds, les pédicellés ont également une tête quadricellulaire, mais sont exserts. Les poils tecteurs sont de deux sortes : les uns coniques, très allongés, formés d'une série de plusieurs cellules, à base constituée par une masse de 8 cellules, les autres également coniques, mais plus courts, formés seulement de 2 cellules à base constituée par une masse de 4 cellules seulement. Le tissu palissadique ne comporte qu'une seule assise de cellules, le tissu lacuneux quatre à cinq rangées de cellules.

Pas plus que dans le pétiole et la côte, il n'y a de cristaux d'oxalate de calcium, ni de grains d'amidon.

O. viride Willd.

La structure de la tige ne présente pas de caractère spécial.

Le pétiole est presque plan en dessus et fortement convexe en dessous.

L'épiderme est formé de cellules à parois légèrement ondulées, au-dessous se trouve une large bande de collenchyme et le système vasculaire est constitué par un arc libéro-ligneux fendu en deux gros faisceaux latéraux et un médian plus petit, accompagnés de deux petits faisceaux logés de chaque côté dans les angles supérieurs du pétiole.

La côte de la feuille forme en dessus gouttière avec une crête médiane, et est aplatie en dessous; le tissu vasculaire forme un arc conique avec des faisceaux supplémentaires neuraux.

Le limbe offre des épidermes identiques sur les deux faces, formés de cellules arrondies couvertes d'une cuticule épaisse, les stomates existent sur les deux faces mais en dessous ils sont plus nombreux et peuvent se toucher par leurs cellules annexes; il existe sur les faces des poils sécréteurs et tecteurs analogues à ceux de l'*O. gratissimum*.

O. sanctum L.

La tige ne présente rien de spécifiquement caractéristique.

Le pétiole a une coupe en croissant, étant très concave en dessus et très convexe en dessous. L'épiderme est formé de cellules à parois légèrement ondulées, en dessous se trouve une bande assez mince de collenchyme et le système vasculaire est constitué par un arc libéro-ligneux fendu en deux gros faisceaux suivant la ligne médiane accompagné de deux petits faisceaux logés de chaque côté dans les angles supérieurs du pétiole.

La côte de la feuille n'est, en dessus, ni proéminente, ni creusée, et se trouve exactement au niveau du limbe; le tissu vasculaire forme un arc unique.

Le limbe offre des épidermes identiques sur les deux faces formés de cellules arrondies couvertes d'une cuticule assez épaisse. Il existe sur les

©BIU Santé

deux faces des poils tecteurs et des poils sécréteurs. Les poils tecteurs sont formés d'une série de plusieurs cellules, les poils sécréteurs d'une grosse tête quadri-cellulaire sessile ou portée par une cellule unique insérée dans une dépression en coupelle.

Il n'y a de cristaux d'oxalate ni d'amidon, ni dans le pétiole ni dans la feuille.

Les cinq espèces peuvent se distinguer ainsi :

A) Feuille à côte présentant un arc libéro-ligneux médian.	
a) *Sans faisceaux supplémentaires.*	
α) *Poils sécréteurs enfoncés dans des cryptes étroites et profondes en forme de puits*	canum.
β) *Poils sécréteurs dans des cryptes larges et peu profondes.*	
* *Pétiole semi-circulaire en coupe, à système vasculaire principal en U*	Basilicum.
** *Pétiole en croissant en coupe, à système vasculaire principal formé de 2 faisceaux.* . . .	sanctum.
b) *Avec des faisceaux supplémentaires, poils sécréteurs dans des cryptes larges et peu profondes et exserts.*	viride.
B) Feuille à côte présentant 2 faisceaux libéro-ligneux, poils sécréteurs dans des cryptes larges et peu profondes et exserts.	gratissimum.

III. — Caractères chimiques.

Les essences d'*Ocimum* s'obtiennent par distillation à la vapeur des plantes fraîches. Elles se préparent en France, en Espagne, aux Seychelles, aux Comores, de temps en temps en Allemagne et accidentellement dans les autres pays (Italie, Tonkin, Côte d'Ivoire, Nigeria, Inde, etc.). Elles sont connues depuis fort longtemps et utilisées en Europe dès le milieu du XVI[e] siècle mais leur composition n'a été étudié en détail que depuis une trentaine d'années.

O. Basilicum L.

Bonastre [1] a signalé dans l'essence d'*O. Basilicum* « un camphre de basilic » qui, d'après Dumas et Péligot [2], serait un hydrate de terpène.

Bertram et Walbaum [3], dans une essence de la Réunion, ont constaté la présence de camphre ainsi que de méthylchavicol en abondance, de pinène, de cinéol et d'un peu de linalol. Charabot [4] analysant une essence de Mayotte y a aussi trouvé du camphre.

1. *J. Ph. et Chim.*, 1831, 2[e] série, **17**, p. 647.
2. *Liebigs Ann.*, 1835, **14**, p. 75.
3. *Arch. der Pharm.*, 1897, **235**, p. 176.
4. *Agric. prat. Pays chauds*, 1903, **2**, p. 396.

©BIU Santé

DUPONT et GUERLAIN (1) dans une essence de Grasse ont trouvé du méthylchavicol et du linalol mais pas de camphre, BERTRAM et WALBAUM (2) ont trouvé la même composition à une essence provenant de la Nouvelle-Calédonie, il en a été de même à la maison ROURE-BERTRAND fils (3) qui, dans toutes les variétés ont trouvé 53 °/₀ de méthylchavicol, résultats confirmés par LALOUE (4) qui a précisé que la variété *difforme* (*crispum*) avait le meilleur rendement en huile, et par les chimistes de l'Imperial Institute de Londres (4) opérant sur une essence des Seychelles. La maison CHIRIS (5) ne signale pas davantage de camphre dans les essences provenant de France, de la Guinée française et du Tonkin.

BHADURI KSHITIBUSAN (6), en plus de 41 °/₀ de citral, de 34 °/₀ de citronnéal, de cyanène, de limonène, a trouvé une faible quantité de thymol, mais noté que l'huile essentielle traitée par les acides minéraux énergiques développait une odeur de camphre.

CRAVERI (7) signale un peu le thymol dans une essence des Indes qu'il rapporte à l'*O. pilosum* (*O. Basilicum*) et 14 °/₀ d'eugénol dans une essence d'*O. minimum* (*O. Basilicum* var. *minimum*).

O. canum SIMS.

CHARABOT (8) étudiant une essence d'*O. canum* de Mayotte puis une autre du Kenya (9) dont BLAQUE et MAHEU ont confirmé la détermination y a trouvé du camphre, résultats comparables à ceux obtenus par la maison ROURE-BERTRAND, par SCHIMMEL et Cie (10) avec une essence de Mayotte et par la maison CHIRIS en 1924 avec une essence d'Anjouan et de Madagascar (11) et une autre du Congo français (12), et en 1929 avec des plantes provenant de la villa Thuret, à Antibes et que j'ai examinées moi-même.

Par contre, la maison ROURE-BERTRAND fils (13), opérant sur des plantes de la Côte-d'Ivoire et de Grasse déterminées par E. G. CAMUS

1. *C. R. Ac. Sc.*, 1897, **124**, p. 300 et *Bull. Soc. Chim.*, 1896, 3e série, **19**, p. 151.
2. *Bull. sc. et indust.* ROURE-BERTRAND fils, octobre 1910, p. 22-36.
3. *Bull. Soc. Chim.*, 1912, 4e série, **11**, p. 491.
4. *Bull. Imp. Inst.*, 1918, **16**, p. 1-35.
5. *Contribution à la connaissance des huiles essentielles*, 1929, p. 30.
6. *Journ. Amer. Chim. Soc.*, 1914, **36**, p. 1772-1773.
7. *Les essences naturelles*, 1929, traduction TATU, p. 428.
8. *Loc. cit.*
9. *C. R. Acad. Agric. France*, 1927, **13**, p. 1097-1110 et *Bull. Agence gén. Colonies*, 1928, **21**.
10. *Bull. sem. Schimmel et Cie*, 1908, p. 123.
11. *Les parfums de France*, 1924, p. 219, 814; 1925, p. 139.
12. *Ibid.*, 1924, p. 291; 1925, p. 139.
13. *Loc. cit.*, octobre 1913, p. 21.

©BIU Santé

et SCHIMMEL et Cie (1), sur une essence de l'Afrique centrale, la maison CHIRIS, analysant des échantillons provenant en 1924 et 1925 des Comores et du Congo français et en 1929 de Madagascar (ces derniers dont je puis garantir la détermination), de même que GILDEMEISTER et HOFFMANN (2) et CRAVERI (3), n'ont pas trouvé de camphre mais jusqu'à 87 °/₀ de cinnamate de méthyle.

O. gratissimum L.

Des essences d'*O. gratissimum* venant de l'Afrique occidentale ont donné à ROURE-BERTRAND fils (4), à SCHIMMEL et Cie (5), aux chimistes de l'Imperial Institute (6), à BLAQUE (7) et à CRAVERI (8), jusqu'à près de 55 °/₀ d'éléments phénoliques presque intégralement constitués par du thymol (22 à 52 °/₀). Ces résultats concordent avec ceux obtenus par GILDEMEISTER et HOFFMANN (9) et par la maison CHIRIS (10) avec des essences des Canaries et du Congo français et par les chimistes de l'École de chimie industrielle de Lyon (11) avec une essence de Nossi-bé.

Par contre, une essence provenant des Seychelles a donné aux chimistes de l'Imperial Institute (12) et à O. D. ROBERTS (13) 62 °/₀ de phénols constitués principalement sinon entièrement d'eugénol, résultat absolument comparable à celui que vient d'obtenir la maison CHIRIS (14) avec une essence des Comores et de Madagascar dont j'ai pu contrôler la détermination.

O. sanctum L.

L'huile d'*O. sanctum* a été peu étudiée; toutefois BACON (15) et BROOKS (16) opérant sur une essence provenant des Philippines y ont reconnu 60 °/₀ de méthylchavicol, du cinéol et du linalol.

1. *Loc. cit.*, avril 1914, p. 81.
2. *Die Aetherische Oele*, 2e édit. 1916, **3**, p. 618.
3. *Loc. cit.*
4. *Loc. cit.*
5. *Loc. cit.*, octobre 1911, p. 77.
6. *Bull. Imp. Inst.*, 1918, **16**, p. 1-35.
7. *Loc. cit.*, 1923, p. 29.
8. *Loc. cit.*
9. *Loc. cit.*, p. 620.
10. *Contribution à l'étude des huiles essentielles*, 1929, p. 47.
11. *Parfumerie moderne*, 1930, **24**, p. 419.
12. *Bull. Imp. Inst.*, 1918, **16**, p. 16-32.
13. *J. Soc. Chem. Ind.*, 1921, **40**, p. 64.
14. *Contribution à l'étude des huiles essentielles*, 1929, p. 47.
15. *Philipp. Journ. Sc.*, 1910, **5**, **A**, p. 261.
16. *Philipp. Journ Sc.*, 1911, **6**, **A**, p. 345.

©BIU Santé

O. viride Willd.

L'essence d'*O. viride* a donné à tous les expérimentateurs [E. Goulding et R. G. Pelly (1), Schimmel et Cie (2), Blaque (3), Craveri (4), maison Chiris (5)] une forte quantité de phénols paraissant presque exclusivement formés de thymol (jusqu'à 65 %).

* * *

En présence des résultats contradictoires fournis par les analyses d'huiles essentielles d'*O. Basilicum*, *canum* et *gratissimum* la première hypothèse qui vient à l'esprit est celle d'une erreur de détermination de la plante productrice.

Admise par Blaque (3), elle me paraît devoir être écartée, car E. G. Camus qui a examiné les plantes de la maison Roure-Bertrand fils, et les botanistes de Kew qui ont vu celles analysées à l'Imperial Institute, offrent toute garantie, et j'ai pu étudier comparativement les *O. canum* à camphre et à cinnamate de méthyle sans trouver la moindre différence morphologique.

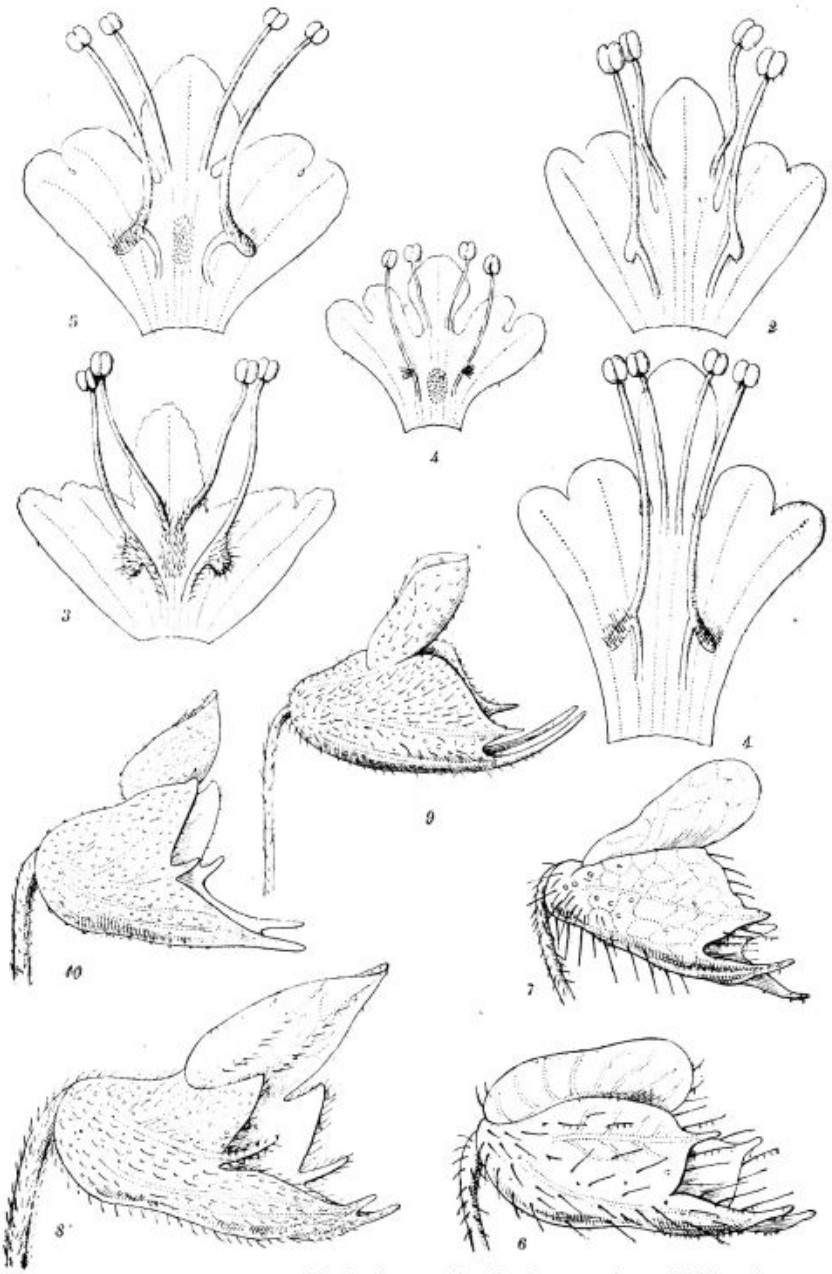
Une erreur d'analyse est aussi peu vraisemblable, étant donné que Charabot, les chimistes de l'Imperial Institute aussi bien que ceux des maisons Chiris, Roure-Bertrand fils et Schimmel et Cie sont des spécialistes rompus à ce genre de recherches.

Étant donné que Bhaduri Kshitibusan (6) a signalé qu'une essence d'*O. Basilicum* renfermant un peu de thymol pouvait dégager une odeur de camphre lorsqu'on l'attaque par les acides minéraux énergiques, on aurait pu supposer qu'une différence de technique aurait pu amener des résultats différents. Mais justement les résultats contradictoires ont été obtenus par les mêmes expérimentateurs qui ont dû employer la même méthode d'analyse ou qui n'auraient pas manqué de remarquer qu'à une manière de faire différente correspondaient des résultats différents.

La différence de composition chimique ne peut davantage être attribuée à des différences de conditions climatiques ou écologiques : des huiles de même provenance ont des compositions différentes et des plantes semées en France ont présenté exactement la même composi-

1. *Proceed. Chem. Soc.*, 1908, **14**, p. 63; *Bull. Imp. Inst.*, 1908, **6**, p. 209, 1917, **15**, p. 324, 1918, **16**, p. 1-35, 1920, **18**, p. 348.
2. *Loc. cit.*, octobre 1911, p. 77; *Bericht Schimmel und Cie* 1914, p. 66, 1918, p. 37.
3. *Loc. cit.*, p. 35.
4. *Loc. cit.*, p. 428.
5. *Les parfums de France*, 1923, p. 30.
6. *Loc. cit.*

©BIU Santé



EXPLICATION DE LA PLANCHE. — En haut : corolles fendues en long, étalées et vues intérieurement; en bas : calices fructifères vus latéralement; 1 et 6 : *Ocimum Basilicum* L.; 2 et 7 : *O. canum* SIMS; 3 et 8 : *O. gratissimum* L.; 4 et 9 : *O. sanctum* L.; 5 et 10 : *O. viride* Willd. — Figures dessinées à la chambre claire × 12.

©BIU Santé

tion chimique que celles de la Côte d'Ivoire ou de Madagascar sur lesquelles les graines avaient été récoltées.

Du reste Lubimenko et Novikoff (1) expérimentant sur l'*O. Basilicum* ont bien constaté que le maximum d'insolation ne correspondait pas au maximum de production d'essence, mais sans signaler aucune modification dans la composition de celle-ci.

Les différences de composition chimique ne sont pas plus imputables à un stade différent du développement des plantes. En effet, Charabot et Laloue (2) opérant sur l'*O. Basilicum* ont montré que, lors de la floraison, la quantité d'essence diminue dans les parties vertes et augmente dans les inflorescences pour augmenter dans les parties vertes et diminuer dans les inflorescences lorsque les fruits sont mûrs, mais n'ont pas signalé de différence fondamentale dans la composition chimique.

L'hypothèse que les espèces linnéennes d'*Ocimum* sont constituées par des espèces élémentaires distinctes me paraît également à rejeter : comme l'ont montré les analyses de la maison Roure-Bertrand fils (3) et de Laloue (4), les diverses variétés d'*O. Basilicum* ne présentent pas entre elles de différences chimiques, et je n'ai pu trouver entre les *O. canum* à camphre et à cinnamate de méthyle la plus petite différence morphologique.

Reste donc la possibilité que dans une espèce botaniquement bien caractérisée soient réunies des espèces élémentaires caractérisées uniquement par leur chimisme comme il y en a caractérisées uniquement par le nombre de leurs chromosomes, sans qu'aucun caractère extérieur permette de les reconnaître.

IV. — Culture.

La culture des *Ocimum* est extrêmement simple et ne demande aucun soin particulier, sauf des binages pour éliminer les mauvaises herbes.

On sème en pépinière en enterrant à peine les graines. Pour les *O. Basilicum*, *canum* et *sanctum*, on repique lorsque les jeunes plantes ont 4 à 6 feuilles, en ayant soin d'arracher avec précaution, de n'opérer autant que possible par temps couvert ou pluvieux, et d'arroser de temps en temps jusqu'à la reprise des pieds. On espace ceux-ci de 25 à 30 ctm. et on coupe les tiges avant l'épanouissement des fleurs.

Pour les *O. gratissimum* et *O. viride*, on repique les jeunes plantes

1. *Trudy Biuro pro prikladnoi Botanikie* (*Bulletin of applied Botany*), 1914, **6**, p. 697-719, résumé en français, p. 720-724.
2. *C. R. Ac. Sc.*, 1904, **139**, p. 928, 1905, **140**, p. 667; *Bull. Soc. Chim.*, 1905, 3e série, **33**, p. 585.
3. *Loc. cit.*, 1910.
4. *Loc. cit.*

©BIU Santé

lorsqu'ils ont atteint 25 cm. de hauteur. Environ huit mois après, on peut procéder, au moment de la floraison, à la première récolte qui consiste à couper à la faucille les sommités fleuries. S'il tombe assez de pluie, on peut faire 2 et même 3 coupes par an.

On pourrait aussi multiplier de boutures de jeunes pousses.

D'après les renseignements fournis à BLAQUE (1) par ROLLAND, planteur à Dabakala (Côte d'Ivoire), le rendement à l'hectare serait de 8.770 K^{os} en vert, par coupe.

A. GUILLAUMIN.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

CAPUS (G.); LEULLIOT (F) et FOËX (E). **Le tabac**, tome III. Un vol. in-8° de 279 p., 237 fig. Broché : 44 francs; cartonné : 50 francs. *Société d'Éditions géographiques, maritimes et coloniales*, 184, boulevard Saint-Germain, Paris (6e). — Le tome III et dernier de l'importante monographie consacrée au tabac complète la technologie par un chapitre sur la fabrication des tabacs de coupe, des cigares et des cigarettes, des tabacs à mâcher et à priser et la production de la nicotine industrielle. Les possibilités culturales dans les colonies françaises sont étudiées et discutées sur les plus récentes données connues. La production et la consommation mondiales, les formes commerciales dans les principaux pays de culture, les régimes fiscaux des tabacs dans les pays sous le régime libre ou sous le régime du monopole, l'impôt sur le tabac en France et l'origine du monopole sont exposés dans leurs principes, leurs modalités et leurs résultats. On trouvera, dans un de ces chapitres, les textes organiques de la caisse autonome de gestion et celui du règlement général pour la culture du tabac en France.

L'étude de l'action physiologique du tabac a permis d'instruire le procès de l'*herbe à Nicot*, dans l'accusation et dans la défense et de confronter des opinions très diverses.

Enfin, un dernier chapitre, d'une tenue moins sévère, traite des usages et des modes d'emploi du tabac et de la nicotine. Ainsi se trouvent retracés, dans leurs multiples aspects, l'histoire, la biologie, la production, la valeur économique, l'action physiologique et sociale d'une drogue singulièrement efficace dans un de ses rôles de matière fiscale, puisqu'elle apporte à l'Etat français un revenu annuel net de trois milliards et demi de francs.

V. ALLORGE.

MICHOTTE (FÉLICIEN). **Le lin. Culture et exploitation. Causes de sa décadence. Moyens d'y remédier**, 1 vol., 421 p., prix : 50 francs.

1. *Loc. cit.*, p. 33.

©BIU Santé

Société de propagande coloniale. Publication de la section spéciale des cultures coloniales 45, avenue Trudaine, Paris, 1929. — Après un exposé du problème mondial du lin, l'auteur étudie les variétés de lin répandues dans le monde, la composition de la plante, les propriétés de la fibre, les moyens de culture. Un chapitre important traite de l'état actuel de cette culture dans chaque pays et indique les causes de sa décadence comme plante textile. L'auteur critiquant les procédés de rouissages microbiens montre qu'ils ont échoué par suite d'une étude économique insuffisante malgré les bons résultats obtenus au laboratoire. Les procédés chimiques ont fait faillite rapidement et ne sont trop souvent que d'ineffables « cuisines ». Par ce fait même ces méthodes ont porté un tort considérable à l'industrie linière par un retour naturel aux méthodes anciennes. Cependant, pour l'auteur, le seul moyen de remédier à la décadence de la liniculture consiste dans l'industrialisation du rouissage par un procédé qui aurait les avantages de réduire fortement la main-d'œuvre et de donner, avec des appareils simples, des fibres de bonne qualité avec un rendement excellent. Le lin serait coupé, décortiqué sur place par une machine inventée par l'auteur, roui ou plus exactement dégommé chimiquement par un procédé ayant fait ses preuves. Avec cette méthode on pourrait utiliser les fibres du lin à graine qui sont brûlées ou mal employées. Une étude rapide de la graine, de l'huile et des tourteaux de lin est suivie d'un chapitre traitant des sciences économique, agronomique, biologique et chimique dans leurs rapports avec la liniculture et son industrie. L. Besqueut.

MARCUSSON (J.). **Manuel de laboratoire pour l'industrie des huiles et graisses**. Traduit de la 2e édition allemande par Ad. Jouve, 1 vol. in-8°, 168 pages, 20 fig., prix : 30 francs, *Librairie polytechnique* Béranger, Paris et Liége, 1929. — Ce manuel s'adresse surtout aux laboratoires industriels qui se spécialisent dans l'examen des matières premières ou le contrôle des fabrications ; il peut être, néanmoins, un guide précieux pour les chimistes analystes chargés de déceler une fraude ou même pour ceux qui s'adonnent aux recherches purement scientifiques.

L'auteur passe successivement en revue les propriétés des huiles, graisses et cires naturelles, puis il expose avec une grande clarté les méthodes particulières d'analyse des lipides ; parmi celles-ci, il choisit celles qu'il a expérimentées lui même et dont il a apprécié la rapidité et la simplicité les rendant accessibles à tous. Enfin, il consacre la dernière partie de son volume à l'examen des produits résultant de différents traitements industriels des graisses et cires.

Afin de ne pas dépasser le cadre d'un guide de consultation courante, il se borne généralement à décrire un seul procédé de recherche et de dosage pour chaque cas. Il est permis de regretter que parmi ces techniques, l'auteur ait cru devoir citer presque uniquement les travaux de ses compatriotes.

La traduction est très claire et facile à lire. Mais pourquoi ne pas adopter les règles de la nomenclature internationale ? M.-Th. François.

©BIU Santé

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Influence du formol sur la précipitation des matières azotées des sérums par l'acide trichloracétique. Mascré (M.) et Herbain (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 21, p. 876. — Dans la précipitation des protéines du sérum sanguin par l'acide trichloracétique, l'addition de formol abaisse notablement la proportion d'azote restant dans le liquide après la précipitation. L'augmentation de l'azote précipité est d'autant plus grande que la proportion de formol est plus élevée. Avec une quantité suffisante de formol, les chiffres d'azote obtenus dans le cas de la précipitation par l'acide trichloracétique se rapprochent de ceux obtenus par précipitation au moyen de l'acide phosphotungstique. P. C.

Nouvelle méthode générale de préparation des amines primaires et secondaires. Guyot (A.) et Fournier (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 22, p. 927. — On obtient des amines primaires et secondaires par chauffage à l'autoclave des alcools primaires ou secondaires avec l'ammoniac ou des bases primaires, en présence de nickel réduit. Sous l'influence du catalyseur, l'alcool se transforme d'abord en aldéhyde (ou cétone) et hydrogène ; puis l'aldéhyde ou la cétone réagit sur l'ammoniac ou l'amine pour donner une aldimine (ou une cétimine); enfin cette dernière combinaison se transforme en amine par fixation de l'hydrogène libéré dans la première phase. Cette explication est justifiée par le fait que les aldéhydes ou les cétones ont pu être parfois saisies au cours de l'opération. La température a une influence prépondérante et doit être déterminée dans chaque cas particulier. P. C.

Sur quelques propriétés des carbonates organomagnésiens mixtes vrais. Ivanoff (D.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 22, p. 930. — Les carbonates organomagnésiens mixtes vrais, chauffés avec les dérivés organomagnésiens, se décomposent d'après l'équation :

$$R.O.CO^2.MgX + R_1MgX_1 = R.O.MgX_1 + R_1CO^2.MgX.$$

En même temps $R_1.MgX_1$ réagit sur $R_1.CO^2.MgX$ pour donner l'alcoolate tertiaire correspondant $R_1^2.CO.MgX$.

Soumis à la pyrogénation les carbonates se décomposent en deux temps :

$$C^2H^5O.CO^2.MgBr = CO^2 + C^2H^5OMgBr.$$
$$2C^2H^5O.MgBr = 2C^2H^4 + MgBr^2 + MgO + H^2O.$$

P. C.

Le pouvoir tampon du sérum. Arciszewski (W.) et Kopaczewski (W.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 23, p. 1029. — Le sérum humain peut être additionné soit d'un acide, soit d'une base, à la concentration environ M/2000, sans que sa concentration en ions H + ou OH — ne soit modifiée. Ce pouvoir tampon s'exerce également vis-à-vis d'autres ions. D'autre part le sérum s'oppose à toute variation notable de sa tension superficielle (addition au sérum de lécithine, glycocholate de sodium, etc.). P. C.

©BIU Santé

Importance relative du soufre et du phosphore dans la nutrition des plantes. Bertrand (G.) et Silberstein (L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 24, p. 1045. — Des analyses faites sur des organes variés de nombreux végétaux, il résulte que le rapport S/P reste compris, à très peu près, entre 0,3 et 1,7; il est en général plus élevé dans les feuilles que dans les racines et dans les graines. P. C.

Sur la précipitation des sucres et des polyols à l'état de complexe cupro-barytique. Fleury (P.) et Ambert (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 27, p. 1282. — On obtient dans certaines conditions, par action du sulfate de cuivre et de la baryte sur la solution d'un sucre, un complexe contenant de l'hydroxyde de cuivre et du sucre dans un rapport constant. La stabilité de ce complexe est assurée par la fixation d'une certaine proportion de baryte, en équilibre avec la base en solution dans l'eau mère. P. C.

Action des avitaminoses sur la fonction hématopoïétique. I. La carence en vitamine A. The effect of avitaminosis on hematopoietic function. I. Vitamin A deficiency. Sure (B.), Kik (M. C.) et Walker (D. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 2, p. 375. — L'apparition de la xérophtalmie chez le rat paraît être compliquée, dans la carence en vitamine A, d'un trouble des fonctions hématopoïétiques caractérisé par une réduction de la proportion de globules rouges ou d'hémoglobine; toutefois l'anhydrémie qui se superpose à ce phénomène en rend souvent l'interprétation difficile. R. L.

Action des avitaminoses sur la fonction hématopoïétique. II. La carence en vitamine B. The effect of avitaminosis on hematopoietic function. II. Vitamin B deficiency. Sure (B.), Kik (M. C.) et Walker (D. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 2, p. 387. — Malgré l'anhydrémie produite par l'avitaminose B chez le rat, on note une très nette diminution dans la teneur en protéines du sérum sanguin et dans la proportion des hématies et de l'hémoglobine; par contre, la quantité de leucocytes présente n'est pas influencée sensiblement. R. L.

Action des avitaminoses sur la fonction hématopoïétique. III. La carence en vitamine E. The effect of avitaminosis on hematopoietic function. III. Vitamin E deficiency. Sure (B.), Kik (M. C.) et Walker (D. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 2, p. 401. — Les expériences entreprises sur des femelles en gestation (rates) n'ont montré aucun rapport entre la fonction hématopoïétique et l'avitaminose E; ni le citrate ferrique, ni les cendres de laitue n'ont paru avoir d'action, et il ne semble pas y avoir de relation entre la vitamine E et le fer ou un autre métal. R. L.

La mise en réserve du manganèse et du cuivre dans l'organisme animal et son influence sur l'édification de l'hémoglobine. The storage of manganese and copper in the animal body and its influence on hemoglobin building. Titus (R. W.) et Hughes (J. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 2, p. 463. — Les rats mis au lait de vache sans supplément présentent rapidement de l'anémie; l'addition de fer (pur ou sous forme de chlorure) est sans effet, sauf quand les animaux ont reçu au préalable pendant cinq semaines un supplément de chlorure de manganèse ou de sulfate de cuivre, ce qui est en faveur d'une accumulation dans l'organisme de ces substances favorisant l'utilisation du fer dans l'hématopoïèse. R. L.

©BIU Santé

Comparaison des essais biologique et colorimétrique pour la recherche de la vitamine A dans leur application aux huiles de poissons. Comparaison of biological and colorimetric assays for vitamin A as applied to fish oils. NORIS (E. R.) et DANIELSON (I. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 2, p. 469. — La coloration bleue obtenue par les huiles de poissons sous l'influence de réactif au trichlorure d'antimoine n'est pas en relation avec la proportion d'huile utilisée. Pour obtenir des conclusions raisonnables et comparables à celle de l'essai biologique, la technique la plus rigoureuse doit être suivie, les auteurs précisent dans cette publication les précautions à prendre. R. L.

Chaleur et irradiation ultra-violette envisagées comme moyen de différenciation des vitamines B et G dans la levure. Heat and ultra-violet irradiation as means of differentiating vitamins B and G in yeast. KENNEDY (C.) et PALMER (L. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 3, p. 493. — Si la chaleur détruit la vitamine B antinévritique de la levure, sans affecter sensiblement la vitamine G de croissance, il ne semble pas que l'irradiation ultraviolette soit satisfaisante pour détruire la vitamine G de croissance de la levure à l'exclusion de la vitamine B antinévritique. R. L.

Études quantitatives des réponses aux différentes ingestions de vitamine D. Quantitative studies of responses to different intakes of vitamin D. SHERMAN (H. C.) et STIEBELING (H. K.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 3, p. 497. — Des rats nourris normalement et sevrés du vingt et unième au vingt-huitième jours, soumis ensuite à un régime synthétique satisfaisant, uniquement privé de vitamine D, présentent cependant une calcification sensiblement normale s'ils consomment 5 °/₀ des calories de leur ration sous forme de poudre de lait d'été entier jusqu'au cinquante-sixième jour et 8 à 9 °/₀ du cinquante-sixième au quatre-vingtième jour. La poudre de lait entier d'été apparaît ainsi apporter des quantités appréciables de vitamine D antirachitique, le facteur A de la ration synthétique de base étant fourni par de la poudre. R. L.

La séparation de la cystine et de l'histidine : les acides aminés basiques des cheveux humains. The separation of cystine from histidine : the basic amino acids of human hair. VICKERY (H. B.) et LEAVENWORTH (C. S.). *Journ of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 3, p. 523. — La cystine étant précipitée avec l'histidine par les réactifs métalliques habituellement utilisés, il est intéressant de fournir une bonne méthode permettant de séparer ces acides aminés. L'ébullition en présence d'un excès d'hydroxyde de cuivre paraît donner le résultat désiré, la cystine étant totalement précipitée et l'histidine restant en solution. Le procédé appliqué au dosage des acides aminés basiques des cheveux humains donne : 16,5 °/₀ de cystine; 0,5 d'histidine; 8,0 d'arginine et 2,5 de lysine. R. L.

Étude sur l'état acido-basique du sang. II. Modifications physiologiques de l'état acido-basique au cours de la journée. Studies of the acid-base condition of blood. II. Physiological changes in acid-base condition throughout the day. CULLEN (G. E.) et EARLE (I. P.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 3, p. 545. — Les modifications du pH du sang normal atteignent au plus 0,07 au cours de la journée; elles sont donc peu sensibles. Les fluctuations enregistrées paraissent sous la dépendance de la digestion, de l'exercice et de causes diverses. R. L.

©BIU Santé

Influence de la fixation au formol sur les lipoïdes du système nerveux central. The influence of formalin fixation on the lipoids of the central nervous system. WEIL (A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 3, p. 601. — La fixation des lipoïdes par la solution de formaldéhyde à 4 % (soit à 10 % de formol commercial) est loin d'être satisfaisante. Les phosphatides sont hydrolisés et l'acide phosphorique libéré passe dans le liquide, le cholestérol et les galactolipides (cérébrosides) par contre ne se trouvent pas modifiés sensiblement. Il en résulte que, dans les tissus fixés au formol, la proportion des galactolipides paraît faussement accrue par rapport à la quantité de phosphatides trouvée. R. L.

Acides aminés basiques. L'estimation des acides aminés basiques sur de petites quantités de caséine et d'édestine par la méthode de Vickery et Leavenworth modifiée et d'autres méthodes. Basic amino acids. The estimation of the basic amino acids in small amounts of casein and edestin by the modified methods of VICKERY and LEAVENWORTH and other methods. CALVERY (H. O.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 3, p. 631. — L'auteur adoptant la méthode de VICKERY et LEAVENWORTH à l'analyse de petites quantités de caséine et d'édestine trouve des résultats très satisfaisants dont le contrôle est assuré par les méthodes classiques. R. L.

Quelques investigations chimiques sur le métabolisme de l'embryon. IV. Une étude des acides aminés basiques de l'œuf de poule pendant son développement. Some chemical investigations of embryonic metabolism. IV. An investigation of the basic amino acids of the hen's egg during development. CLAVERY (H. O.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 3, p. 649. — Pendant le développement de l'œuf, la proportion d'arginine reste pratiquement constante, tandis que la lysine et l'histidine semblent décroître. Ceci est en accordance avec la théorie qui fait de l'histidine un précurseur des purines à l'exclusion de l'arginine. R. L.

La teneur en calcium du tissu musculaire pendant la tétanie parathyroïdienne. The calcium content of muscular tissue during parathyroid tetany. DIXON (H. H.), DAVENPORT (H. A.) et RANSON (S. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 3, p. 737. — La teneur en calcium des muscles striés des chiens parathyroïdectomisés est du même ordre que celle des animaux normaux. R. L.

Effet d'une alimentation carnée exclusive pendant un an sur la tolérance glucidique de deux hommes normaux. The effect of an exclusive meat diet lasting one year on the carbohydrate tolerance of two normal men. TOLSTOI (E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 3, p. 747. — La tolérance au glucose est grandement diminuée chez les sujets maintenus un an au régime carné exclusif; l'ingestion de ce glucide est suivie d'une glycémie anormale et (dans un cas sur deux) de glycosurie. R. L.

Effet d'une alimentation carnée exclusive sur les constituants chimiques du sang. The effect of an exclusive meat diet on the chemical constituents of the blood. TOLSTOI (E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 3, p. 753. — Un régime carné exclusif composé de maigre et de gras de viande n'entraîne que des changements peu importants dans le sang. On observe cependant de la lipémie et de l'hypercholestérolémie; la teneur en

©BIU Santé

acide urique monte d'abord, puis descend; malgré une cétonurie continuelle, le sang ne paraît pas se combiner moins facilement avec l'acide carbonique. R. L.

La détermination du pH et de l'anhydrique carbonique sur un simple petit échantillon de plasma ou de sérum sanguin. The determination of pH and carbon dioxide on a single small sample of blood plasma or serum. SHOHL (A. T.), *Journ of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 3, p. 759. — Le pH et le CO^2 du sérum ou du plasma sanguin peuvent être déterminés sur 1 à 2/10 de cm^3 en utilisant une méthode très simple, combinant les méthodes antérieurement décrites de VAN SLYKE et de HASTINGS et SENDROY. R. L.

L'occurence d'un nouvel acide gras hautement non saturé dans les lipides du cerveau. The occurence of a new highly unsaturated fatty acid in the lipids of the brain. BROWN (J. B.). *Journ of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 3, p. 783. — 10 °/₀ du poids des lipides de la cervelle de bœuf paraissent être constitués par du cholestérol. On trouve en outre des éthers méthyliques d'acides gras. C^{16} à C^{24}, dont 11 à 18 °/₀ d'un acide gras hautement non saturé qui paraît être en définitive un mélange d'acide arachidonique et d'acide tétracosapenténoïque. R. L.

La structure de l'acide thymonucléique. The structure of thymonucleic acid. LEVENE (P. A.) et LONDON (E. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **83**, n° 3, p. 793. — S'appuyant sur l'extraction de trois nouveaux nucléosides (hypoxanthine, thymine et cytosine nucléosides), les auteurs envisagent la structure de l'acide tymonucléique $C^{39}\ H^{51}\ N^{15}\ P^4\ O^{35}$. R. L.

Chimie analytique. — Toxicologie.

Sur le dosage du soufre et du phosphore dans les plantes. BERTRAND (G.) et SILBERSTEIN (L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 22, p. 886. — Lorsqu'on effectue le dosage du soufre et du phosphore des êtres vivants sur les cendres, il y a toujours perte d'une partie des métalloïdes. Dans leur méthode, les auteurs attaquent la plante par l'acide azotique fumant, évaporent, saturent l'acide par le carbonate de sodium, additionnent le résidu de mélange nitro-alcalin et soumettent à la fusion. En général les teneurs en soufre et en phosphore sont les mêmes, à part de faibles différences, dans les échantillons frais et les échantillons desséchés. Pour le soufre, la proportion du métalloïde qui reste dans les cendres est toujours très inférieure à celle qui existe dans la plante. Il y a aussi perte de phosphore pendant la calcination, mais cette perte est beaucoup moins grande que celle du soufre. Ceci provient de ce qu'une grande partie du soufre est engagée dans des combinaisons purement organiques, notamment dans des corps à noyau cystinéique, tandis que le phosphore est toujours lié à l'oxygène. P. C.

Dispositif pour microdosage de l'acide carbonique. LESCŒUR (L.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, **8**, 8ᵉ s., p. 11. B. G.

L'alcalinisation des cendres aux dépens des chlorures alcalins, cause d'erreur dans le dosage des acides organiques par la méthode de Hehner. FLEURY (P.) et AMBERT (P.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8ᵉ s., **8**, p. 5. — La méthode de dosage des acides organiques en

©BIU Santé

présence des acides minéraux établie par HEHNER et appliquée par SEEMANN au suc gastrique utilise la transformation sous l'influence de la chaleur (rouge naissant) de leurs sels de sodium en carbonate de sodium que l'on peut titrer alcalimétriquement. Les recherches des auteurs montrent que l'alcalinisation des cendres peut se faire en présence des chlorures alcalins à la suite d'une disparition partielle d'acide chlorhydrique, donc par un mécanisme tout à fait différent de celui qui est à la base de la méthode de HEHNER. Cette observation restreint donc l'emploi de cette méthode pour le dosage des acides organiques dans le suc gastrique. Il conviendrait de ne l'appliquer que dans le cas seulement où ces acides existent en forte quantité. B. G.

Contribution à l'étude toxicologique du bismuth. FABRE (R.) et PICON (M.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 249 et 297. — Les auteurs ont repris ce problème à la suite de l'introduction récente dans la thérapeutique de nombreux sels de bismuth, en particulier des composés solubles dans l'huile. L'étude a porté d'abord sur le mode opératoire de destruction des organes et sur la sensibilité des procédés de dosage utilisés (techniques électrolytiques et colorimétriques). La répartition du bismuth dans l'organisme a été recherchée : 1° après injection intramusculaire de solution huileuse de campho-carbonate de bismuth au lapin et au chien; 2° après injection intraveineuse de la même solution au lapin.

Il résulte de ce travail que, quel que soit le mode d'administration, le bismuth se fixe en quantité importante dans le foie et le rein. Le cerveau, même après un traitement prolongé, n'en retient qu'une minime partie. Dans le sang on en retrouve une notable proportion. Les voies d'élimination autres que la voie urinaire, telles que la sécrétion salivaire, et aussi les phanères jouent un rôle remarquable dans l'élimination du bismuth. B. G.

Le dosage des cyanures et des oxycyanures de mercure par la méthode mercurimétrique. IONESCO-MATICE (AL.) et Mlle CARALE (A.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, **8**, 8e s., p. 258. B. G.

Adsorption de l'anhydride arsénieux par l'hydrate ferrique. BOUTARIC (A.) et Mlle PERREAU (G.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 211. — L'adsorption que l'hydrate ferrique exerce sur les solutions d'anhydride arsénieux se fait en un temps très court et pratiquement peut être considérée comme instantanée. La quantité d'anhydride arsénieux croît : 1° avec la concentration de ses solutions prises sous le même volume; 2° avec le volume de ses solutions prises sous la même concentration; 3° avec la quantité d'hydrate ferrique. Le vieillissement de l'hydrate et la température n'ont pas d'influence appréciable.

L'hydrate ferrique est loin d'être le meilleur absorbant de l'anhydride arsénieux. A cet égard, les hydrates les plus actifs sont ceux de zinc et de manganèse. B. G.

Observations sur les réactions colorées des acides biliaires. CUNY (L.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 358. — Dans les conditions habituellement réalisées, les réactions colorées des acides biliaires doivent être rapportées surtout à l'acide cholalique; les autres acides étudiés n'interviennent que pour une part beaucoup plus faible. Comme les sels biliaires dérivés de l'acide cholalique prédominent dans la bile humaine, les constatations que ces réactions permettent de faire conservent tout leur intérêt, mais le comportement différent des composés voisins doit être pris en considération dans les dosages colorimétriques. B. G.

©BIU Santé

Sur le dosage des sucres réducteurs et, en particulier, du glucose, par les liqueurs cupro-alcalines, en présence d'acide cyanhydrique. Hérissey (H.) et Chalmeta (A.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 393. B. G.

Deux nouvelles méthodes pour le dosage de l'huile dans les olives. Kaloyereas (S.), Cruess (W.-V.) et Lesley (B. E.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 407.

Action du réactif de Schiff sur le pyramidon. Valdiguié. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 506. — Cette action permet de caractériser le pyramidon et de le différencier de l'antipyrine. B. G.

Sur le dosage du chloral dans le sirop de chloral. Andron (P.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 453. — Réponse à une critique de M. François au sujet d'une note de l'auteur sur ce dosage. M. Andron confirme ce qu'il avait voulu montrer, à savoir l'action pertubatrice du sucre sur le titrage, et la nécessité de porter dans ce cas la durée de contact à dix minutes pour avoir un résultat sensiblement juste. B. G.

A propos du dosage du chloral dans le sirop de chloral. Fleury (P.) et Malmy (M.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 537. — Frappés par les désaccords de MM. François et Audron sur ce dosage, les auteurs se sont livrés à des recherches d'où ils concluent : « Au point de vue théorique, nos expériences mettent en évidence l'influence considérable sur la vitesse de la décomposition du chloral par les alcalis : 1° du saccharose (fait aperçu déjà par Audron); 2° de la température. Au point de vue pratique, pour doser le chloral d'une façon exacte par la technique de François dans le sirop de chloral, il est indispensable que la température ne soit pas inférieure à + 21°. » B. G.

De l'utilisation en analyse biologique des plaques filtrantes en verre poreux. Cattelain (E.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 549. B. G.

Urologie.

Sur la question de l'origine de l'ammoniaque urinaire. On the question of the origin of urinary ammonia. Benedict (S. R.) et Nash (T. P.). *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **82**, n° 3, p. 673. — Discutant les publications récentes concernant la production de l'ammoniaque urinaire, Benedict et Nash confirment leurs vues antérieures. Pour eux, l'ammoniaque urinaire est produite par les reins, vraisemblablement aux dépens de l'urée; l'ammoniaque ne jouerait aucun rôle dans la neutralisation des acides du sang. R. L.

Sur le pouvoir mercuro-réducteur de l'urine normale. Pénau (H.) et Tanret (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 18, p. 713. P. C.

Sur l'emploi de la pipérazine dans les analyses d'urines et dans les analyses de sang. Gros (R.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 313. — Dans l'examen cyto-bactériologique de l'urine, l'addition de pipérazine comme solvant de l'acide urique et des urates n'apporte aucune

©BIU Santé

perturbation dans l'examen des sédiments organisés ou inorganisés, mais permet une collection plus parfaite des sédiments et des microbes. Technique pour l'examen cytologique : le dépôt obtenu en laissant reposer l'urine quelques heures est recueilli dans un tube conique à centrifuger et additionné du dixième de son volume d'une solution aqueuse de pipérazine à 10 °/₀ (environ 1 cm³). Par agitation rigoureuse on redissout entièrement le dépôt d'acide urique et d'urates. On centrifuge, on rejette le liquide surnageant, on lave à l'eau distillée le culot, on centrifuge une seconde fois. On remplace l'eau par une nouvelle quantité d'eau distillée additionnée d'une goutte de colorant (éosine ou bleu de méthylène). Les préparations sont très nettes et sans altération des éléments figurés. Pour les recherches bactériologiques, cette technique a l'avantage de concentrer beaucoup mieux les éléments microbiens et augmente d'autant les chances de déceler la présence des éléments rares. Enfin la pipérazine peut être utilisée dans le dosage en bloc des corps xanthiques et de l'acide urique lorsque les urines ont un dépôt urique abondant. La technique est la suivante : dans une fiole jaugée de 100-110 cm³ on mesure 100 cm³ d'urine prélevés sur la totalité de l'urine vigoureusement agitée pour rendre homogène la suspension du dépôt. On complète à 110 avec une solution de pipérazine à 10 °/₀. On agite jusqu'à l'éclaircissement total. On ajoute à ce mélange 25 cm³ de la liqueur A de Denigès (argentico-ammoniaco-magnésienne). On filtre, on recueille 108 cm³ au lieu de 100 cm³. On termine en suivant la technique classique Haycraft-Denigès. Il est possible, en ajoutant de la pipérazine directement dans la totalité de l'urine, d'y doser sans inconvénients urée, chlorures, acide phosphorique par les méthodes classiques (hypobromite, Charpentier Volhard, urane).

Pour le dosage de l'acide urique dans le sang par la méthode de Grigaut (modification de la méthode de Folin et Wu), on peut utiliser 10 cm³ de solution aqueuse à 10 °/₀ de pipérazine pour aider à solubiliser les 0 gr. 20 d'acide urique (préparation de la solution étalon). B. G.

L'étude des états physiologiques et des fonctions des organes et des glandes par l'analyse biologique des urines. I. Le diagnostic biologique de la grossesse. Funck (G.) et Olivier (H. R.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8ᵉ s., **8**, p. 449. — Méthode basée sur la recherche de la folliculine. Dès la sixième semaine de grossesse la folliculine apparaît dans l'urine et peut être décelée dans des quantités d'urine inférieures à 30-50 cm³. B. G.

Recherche des pigments biliaires dans l'urine. Kuhn (Ch.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8ᵉ s., **7**, p. 546. — Dans un tube à essais, verser 20 cm³ d'urine, puis 2 cm³ de solution de sulfate de cuivre ammoniacal (solution aqueuse de SO^4Cu ammoniacal 20 cm³, ammoniaque pure à 22°, 10 cm³), mélanger. Le liquide prend toujours une teinte vert bleu. Cette teinte est intense dans le cas où les pigments biliaires existent en grande quantité, mais en elle-même elle n'a rien de caractéristique. La transformation de la bilirubine en biliverdine étant immédiate, on ajoute de suite 2 cm³ d'acide phosphorique étendu (acide phosphorique liquide à 60°, 20 cm³; eau distillée, 20 cm³). La biliverdine formée est ainsi libérée de ses combinaisons alcalines ou cupriques et passe à l'état insoluble. Après l'addition d'acide phosphorique, on met immédiatement VI gouttes de toluène, on bouche avec le doigt et on agite vivement. La biliverdine est entraînée mécaniquement à la surface du liquide. On laisse reposer quelques instants. Lorsque toutes les particules sont réunies à la surface, et même s'il reste de la mousse, on verse 3 à 4 cm³ d'alcool à 95°, de façon que les liquides se

©BIU Santé

mélangent, mais restent superposés. Si les pigments biliaires existent en quantité sensible, il se formera rapidement, au fur et à mesure de la dissolution de la biliverdine dans l'alcool, une zone verte très nette, à la limite de séparation. Cette couleur verte se communiquera à tout l'alcool si l'on fait subir au tube à essais de petits mouvements de rotation qui répartiront dans le liquide surnageant la plus grande partie de la biliverdine dissoute. S'il n'y a pas de pigments biliaires, l'alcool restera incolore ou prendra tout au plus une légère teinte rose ou gris bleuâtre. L'anneau sera, soit incolore (cas le plus fréquent), soit légèrement brun ou même brun bleuâtre. Mais on n'apercevra aucune couleur verte vraiment nette. B. G.

Microbiologie. — Parasitologie. — Hygiène.

Myriapodes du tube digestif. Rondeau du Noyer et Weitz (R.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 169. — Il s'agit de 2 cas, observés chez des enfants, et présentant des caractères communs (l'évacuation n'est pas due à un anthelmintique, les myriapodes ont été expulsés vivants, les troubles ont disparu brusquement). Le jeune âge des malades élimine en grande partie le facteur tromperie. Dans la première observation il s'agissait d'une espèce assez commune, le *Geophilus linearis*; dans la seconde, de *Scutigera coleoptrata*, animal relativement rare. B. G.

Analyse des insecticides. Insecticides liquides, miscibles à l'eau : alcool, mercure et formol, acide picrique, nicotine suc d'ail. François et Mlle Seguin (L.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 169. B. G.

Vaccination antidiphtérique dans des communes où la maladie sévit à l'état endémique. Résultats éloignés Para (G.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 346. — La vaccination par l'anatoxine de tous les enfants de diverses communes permet d'observer une quasi extinction de la diphtérie chez les enfants. R. D.

Quatre ans d'immunisation antidiphtérique à l'école primaire départementale de Vitry. Martin (L.), Loiseau (G.) et Laffaille (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 336. — La vaccination antidiphtérique, correctement appliquée, est capable de faire disparaître la diphtérie des internats scolaires. R. D.

Sur la vaccination préventive de la tuberculose par le BCG. Son innocuité et ses effets sur la réduction de la mortalité générale infantile. Calmette (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1930, **103**, p. 58. — On peut admettre comme démontrée l'innocuité et l'efficacité préventive du vaccin BCG contre l'infection tuberculeuse du jeune âge. Beaucoup de médecins observent que les enfants vaccinés se développent en général mieux que les non vaccinés et résistent mieux que ceux-ci aux maladies du jeune âge. R. D.

La cause de l'immunité et le mécanisme de la vaccination contre la tuberculose humaine. Auclair (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1930, **103**, p. 173. — Il existe dans le pancréas de poule ou de pigeon une substance vaccinante qui, unie au bacille de Koch, mort ou vivant, forme un vaccin.

©BIU Santé

Celui-ci agit sur certains éléments cellulaires du pancréas pour leur conférer la propriété de sécréter la substance de l'immunité. Ce vaccin, complètement inoffensif, a donné chez l'homme des résultats favorables. R. D.

Sur quelques causes provoquant la disparition ou le réveil du colibacille et du bacille typhique dans l'eau. TRILLAT (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1930, **103**, p. 147. — Certains germes pathogènes comme le bacille typhique et le colibacille végétant dans l'eau peuvent y être assez atténués pour échapper à l analyse bactériologique. Ils peuvent y proliférer à nouveau dans certaines conditions, par exemple par addition de matières organiques dégradées, comme celles que renferment les eaux d'égout, ou par addition de certains gaz-aliments, comme ceux qui peuvent sortir des sols sous-jacents aux nappes d'eau sous l'influence de brusques dépressions barométriques. R. D.

Contribution à l'étude de la chimiothérapie de la tuberculose. Action du tribromométaxylénol sur quelques cas de tuberculose humaine. Mlle DUBOC (T.) et PALFRAY (L.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 394 et 396. — Le tribromométaxylénol semble avoir une influence favorable sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye et sur certaines formes de tuberculose humaine. R. D.

Sur les œufs dans l'alimentation humaine et leur conservation par le froid. CADIOT (M.). *Bull. Acad. Méd.*, 1930, **103**, p. 25. — L'auteur examine successivement la formation, la constitution et les principales altérations des œufs. Il passe rapidement sur les principaux procédés de conservation et étudie en détail le mode opératoire suivant. Les œufs frais, soigneusement triés et mirés, sont placés dans des chambres froides où la température est maintenue à + 1° dans une atmosphère composée de 88 °/₀ d'anhydride carbonique et de 12 °/₀ d'azote sous légère pression. Après un séjour de cinq à sept mois, les œufs sont placés dans une chambre de réchauffement puis livrés au commerce. MM. DEVAL et KOHN-ABREST ont procédé à l'examen chimique et microbiologique de ces œufs et les ont trouvés comparables à des œufs frais. Ils proposent de les désigner sous le nom d'*œufs frais stabilisés*. R. D.

Observations sur la biologie du « Stegomyia fasciata » de la boucle du Niger. LEGENDRE (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1930, **103**, p. 71. R. D.

Pharmacologie. — Chimie végétale.

Appréciation du temps de prise, recherche du plâtre surcuit et conditions rationnelles de gâchage du plâtre à modeler. BRUÈRE (P.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **7**, p. 606. — Cette étude se termine par une note d'intérêt pratique sur la conservation. Il convient de maintenir le plâtre à modeler au sec; à cet effet, on fait usage dans l'industrie de réservoirs qui s'étendent en hauteur et qui se terminent en pointe par le bas. Le service de santé assure la conservation en boîtes soudées de 2 et 5 Kos. La constitution de stocks de longue durée, même en récipient clos, doit être en principe évitée. B. G.

Le sclaréol, principal constituant de l'essence absolue de sauge sclarée. VOLMAR et JERMSTAD. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**,

©BIU Santé

p. 55. — Le sclaréol est un alcool tertiaire polyatomique, non saturé, voisin des phytostérols et des cholestérols. B. G.

Le dosage de l'adrénaline dans les capsules surrénales. PAGET (M.) et LOHEAC (P.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 159. — Pour connaître la quantité totale d'adrénaline contenue dans les surrénales, il ne suffit pas de prélever ces glandes très rapidement après la mort; il faut encore les mettre pendant vingt-quatre heures au vide sulfurique pour libérer l'adrénaline virtuelle. C'est ce qu'il convient également de faire dans la préparation des poudres de surrénales, si l'on veut obtenir des poudres opothérapiques possédant le maximum d'activité. B. G.

Que faut-il entendre, appliqué aux sels minéraux, par le mot « sec »? CHAPELLE (PH.) et REGNOULT (E.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 171. — Six échantillons de chlorure de magnésium, provenant de maisons différentes et étiquetés pur sec, desséché, desséché pulvérisé, sec, pur desséché, avaient une teneur pour cent en eau de 46; 44,6; 47,6; 44,6; 40,4; 37,9; d'après les auteurs s'il est possible de dire que les mots sec ou desséché ne signifient pas forcément anhydre, cette pratique paraît abusive et les fournisseurs devraient apporter toujours un certain degré de précision dans la dénomination des produits offerts aux praticiens. B. G.

Sur quelques sels de pelletiérine. TANRET (G.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 112. — Etude montrant que l'industrie chimique a tendance à livrer des sels de pelletiérine grossièrement impurs, et que des erreurs de posologie sont entretenues et propagées par les pharmacopées. Ainsi, la dose tœnifuge de sulfate (anhydre) en solution tannique inscrite au Codex français est de 0,30 à 0,40; cette dose devrait être doublée ou triplée si on emploie un sulfate impur ne contenant que moitié ou un tiers de sulfate de pelletiérine, mais sans oublier que l'on cumule alors la toxicité de la pseudo-pelletiérine avec celle de la pelletiérine elle-même. Si malgré ses défauts c'est le tannate de pelletiérine lui-même que l'on emploie, ce sera la dose de 1,30 à 1,75 qu'il faudra prescrire. B. G.

Valeur antirachitique comparée de quelques huiles d'animaux marins et de l'huile de foie de morue. RAUDOIN (Mme L.), ANDRÉ (S.) et LECOQ (R). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **7**, p. 529. — Les huiles ou graisses de poissons ou autres animaux marins ne possèdent pas toutes la propriété de s'opposer au développement du rachitisme. Parmi ces substances grasses, il semble que ce soient les huiles de foies de poissons qui seules auraient une certaine valeur antirachitique. Cette valeur est d'ailleurs très variable (espèce de l'animal, état physiologique, nature de l'alimentation). Ainsi les huiles de foies de merlus et de chiens hâ, préparées à la fin de l'été, au moment où les foie sont relativement petits et pauvres en huile, ont montré une faible valeur antirachitique. Il est probable qu'à d'autres époques de l'année, au printemps par exemple, on ne peut donc employer indifféremment les huiles de foie de poissons comme sources de vitamine antirachitique. Il est nécessaire de connaître l'origine, l'époque et les conditions de la préparation, et les résultats de l'analyse biologique. B. G.

Notes sur l'analyse des produits de régime, spécialement des pains aux amandes et au gluten. LECOQ (R.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **7**, p. 539. B. G.

©BIU Santé

Une nouvelle série de sels doubles d'alcaloïdes, les iodozincates. DANET (R.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **7**, p. 548. B. G.

Dosage du camphre synthétique dans ses préparations pharmaceutiques. BOUGAULT (J.) et Mlle LEROY (BL.) *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 49. — Les fabricants français pouvant livrer du camphre synthétique d'une pureté aussi grande que celle du camphre du Japon, il sera donc possible d'introduire dans la pharmacopée officielle ce nouveau médicament synthétique; mais en raison de l'inactivité du produit sur la lumière polarisée, des recherches étaient nécessaires pour l'analyse des préparations pharmaceutiques camphrées. Les auteurs donnent une technique de dosage basée sur la formation de la camphoroxime. B. G.

Sur la conservation des propriétés de l'émulsine des amandes. BRIDEL (M.) et Mlle DESMAREST. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 153. — Il résulte des expériences des auteurs qu'un échantillon d'émulsine acétonique étudié huit ans après sa préparation a conservé intactes les propriétés de la glucosidase β. Sa lactase a perdu un tiers de son activité. C'est la sucrase qui a le plus souffert du vieillissement. On peut donc espérer obtenir simplement par vieillissement une émulsine encore très active sur les glocosides β et entièrement débarrassées de sucrase. B. G.

Sur les propriétés d'une émulsine préparée depuis vingt-trois ans. BRIDEL (M.) et Mlle DESMAREST (M.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 201. — Un échantillon d'émulsine des amandes possédait encore après vingt-trois ans une glucosidase β et une lactase actives, mais plus de sucrase. B. G.

Sur le laudanum de Sydenham. BAGROS (M.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 263. — L'auteur propose de donner au laudanum de SYDENHAM le titre de teinture d'opium safrané en lui laissant en sous-titre son nom actuel de laudanum. B. G.

Préparation de sels de bismuth solubles dans l'huile, hexahydrobenzoate et camphocarbonate. PICON (M.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 206. B. G.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

La carence en magnésium. Ses causes actuelles. DELBET (P.), *Bull. Acad. Med.*, 1929, 3e s., **102**, p. 4. — Parmi les causes de diminution des apports magnésiens dans l'alimentation actuelle, l'auteur en distingue trois principales : le sel, le pain et l'agriculture. Le sel blanc a remplacé le sel gris plus hygroscopique mais plus riche en magnésium. Dans le blé, le magnésium s'accumule dans les enveloppes de la graine, enveloppes que la meunerie perfectionnée s'applique à écarter afin d'obtenir du pain blanc. La teneur des plantes en magnésium varie avec les terrains. Or, tandis que par les engrais artificiels on apporte à la terre de l'azote, du phosphore et du potassium, on ne lui ajoute jamais de magnésium dont la quantité diminue à chaque récolte. R. D.

Action du chlorure de magnésium sur l'évolution du cancer greffé sur la souris blanche. KOTZAREFF (A.), DE MORSIER (J.) et MORIN (A.).

©BIU Santé

Bull. Acad. Méd., 1929, 3e s., **102**, p. 11. — Confirmation des expériences de P. DELBET. R. D.

Action des sels de magnésium sur la genèse des tumeurs du goudron. MARULLAZ (M.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 48 — Chez des lapins préparés par ingestion quotidienne de chlorure de magnésium, il n'a pas été possible d'obtenir, par badigeonnage hebdomadaire au goudron, plus qu'une simple hypertrophie folliculaire accompagnée temporairement de macération du tégument chez l'un des animaux et, chez tous, de granulations épithéliales disparaissant rapidement. R. D.

Note sur le traitement de la pneumonie par le salicylate de soude en injections intraveineuses. COUVY et POPOFF. *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 51. — Ce traitement a donné à Dakar, dans 26 cas de pneumonie indigène, une mortalité de 3,7 p. 100 alors que les statistiques les plus favorables atteignent 12 p. 100. La solution utilisée était à 1 p. 30. Les ampoules doivent être préparées depuis moins de dix jours. R. D.

Sur le traitement soufré dans les brûlures à l'acide fluorhydrique. SLOMNESCO (M.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e sér., **102**, p. 122. — L'acide fluorhydrique attaque le soufre de la kératine et cause des brûlures très douloureuses. On peut entraver cette action en appliquant de la pommade soufrée sur la brûlure. R. D.

Résultats de dix années d'expérience de l'association tartrate boricopotassique-gardénal dans le traitement de l'épilepsie et de certains accidents nerveux. CARRIÈRE (G.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 137. — Sur 800 malades, 74 p. 100 n'ont plus d'accès après trois ans de traitement, les autres restent améliorés à condition de continuer le traitement. L'auteur n'a jamais vu d'accident d'intolérance grave même avec des doses quotidiennes dépassant 3 gr. de tartrate borico-potassique et 30 centigr. de gardénal. R. D.

Le salicylate de soude dans les affections pulmonaires. MEVEL (M.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e sér., **102**, p. 285. — Le salicylate de soude en injections intramusculaires (10 centigr. pour 2 cm³ de solution glucosée), a donné de bons résultats dans les pneumonies, les broncho-pneumonies, les bronchites et la tuberculose pulmonaire. R. D.

Cocaïne gauche et pseudococaïne droite : toxicité comparée et destruction différente par l'organisme animal. MERCIER (F.) et RÉGNIER (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 21, p. 872. — Les deux corps ont, en injection unique, la même toxicité (0 gr. 025 par kilogramme). Mais, si on les injecte à intervalles de cinq minutes, il faut, pour obtenir la mort en moins de deux heures, atteindre une dose sensiblement deux fois plus grande que la précédente pour la cocaïne gauche, et une dose cinq fois plus grande pour la pseudococaïne droite. La pseudococaïne droite est donc détruite de façon nettement plus rapide que la cocaïne gauche. P. C.

Recherches sur l'antagonisme de la base tropine (tropanol) et de la pilocarpine sur le cœur. HAZARD (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 21, p. 874. — Le tropanol semble lever l'arrêt cardiaque porté par la pilocarpine par excitation du vague, et permettre l'action des accélérateurs.

©BIU Santé

Ces deux alcaloïdes doivent donc être considérés, dans le domaine du vague cardiaque, comme des antagonistes. P. C.

Pseudococaïne droite et cocaïne gauche : essais comparés de rachianesthésie chez le chien. Régnier (J.) et Mercier (F.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 27, p. 1321. — En anesthésie rachidienne le chlorhydrate de pseudococaïne droite possède sensiblement le même pouvoir anesthésique que le chlorhydrate de cocaïne gauche. En effet, si le chlorhydrate de pseudococaïne droite est plus actif que son isomère sur les nerfs isolés, il est détruit plus vite dans l'organisme, de telle sorte que pratiquement le pouvoir anesthésique est sensiblement le même pour les deux isomères. P. C.

Action des savons sur la toxicité de certains alcaloïdes (cryptoalcaloïdes). Velluz (L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 27, p. 1325. — Les savons diminuent nettement la toxicité de certains alcaloïdes (strychnine). L'atténuation est conditionnée par deux facteurs essentiels : la basicité du poison, permettant la formation du savon (aucune atténuation dans le cas d'une strophanthine); l'insolubilité du savon d'alcaloïde. On peut attribuer l'atténuation au passage, tout au moins partiel, de l'alcaloïde à une forme colloïdale. P. C.

Sur l'action intestinale de l'uzara. Raymond-Hamet. *Bull. Acad. Méd.*, 1930, **103**, p. 130. — L'uzara a sur l'intestin une double action; d'une part une action contracturante, qui s'exerce sur la musculature elle-même, d'autre part une action inhibitrice, qui résulte de l'excitation des ganglions sympathiques. Deux autres glycosides digitaliques : l'ouabaïne et l'adonidoside ont une action intestinale qualitativement semblable à celle de l'uzara. R. D.

ERRATA

Dans l'article de MM. Janot et R. Mouton, *Bull. Sc. Pharm.*, **37**, juin 1930 :

a) page 346 :

8e ligne, au lieu de 2,69 % 2,88 %,
lire 2,69 % **2,66** %.

b) page 347 :

22 ligne, au lieu de : L'augmentation de poids globale du filtre et du ballon,
lire : L'augmentation de poids globale du filtre et du **vase à précipité.**

Le Gérant : Louis Pactat.

Paris. — Impr. A. Maretheux et L. Pactat, 1, rue Cassette.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (32e année) Nos 8-9 — AOUT-SEPT. 1930

SOMMAIRE

	Pages.
Mémoires originaux :	
Maurice-Marie Janot et Robert Mouton. Teneur en alcaloïdes de l'huile obtenue au cours de la préparation de l'extrait de noix vomique officinal	465
G. Hinard et Mlle Prades. Sur la culture de la valériane et de la bardane	469
Dr Jeanne Lévy et Olivier Gaudin. Dosage de la narcotine dans les mélanges morphine-narcotine et dans les préparations à base de poudre d'opium (*suite et fin*)	478
Revue de chimie biologique :	
L. Damas. Le glutathion	501
Notice biographique :	
Marcel Delépine. Le professeur Pierre Guigues (1868-1930)	507
Bibliographie analytique :	
1° Livres nouveaux	512
2° Journaux. Revues. Sociétés savantes	514

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Teneur en alcaloïdes de l'huile obtenue au cours de la préparation de l'extrait de noix vomique officinal.

Au cours de la préparation de l'extrait de noix vomique, selon la technique décrite au Codex de 1908 (p. 276), on est amené à dégraisser, par l'éther, l'extrait alcoolique obtenu dans une première phase.

L'huile provenant de l'évaporation de la solution éthérée est alors traitée par de l'eau bouillante, puis par de l'acide acétique dilué jusqu'à réaction acide persistante, dans le but de « récupérer » les alcaloïdes dissous dans la matière grasse.

M. le professeur A. Goris nous a chargés de vérifier si cette dernière opération était réellement nécessaire. Autrement dit, quelle est la quantité d'alcaloïdes effectivement récupérée par ce traitement.

L'huile de noix vomique a fait l'objet de nombreuses études, mais les auteurs ne spécifient pas sa teneur en alcaloïdes. Tous ont d'ailleurs obtenu cette huile directement à partir des graines, par extraction au Soxhlet, soit par l'éther ordinaire [2], soit par l'éther de pétrole [3].

1. Reproduction interdite sans indication de source.

2. Harvey et Wilkie. The composition of nux vomica fat. *Journ. Soc. Chem. Ind.* London, 1905, **24**, 718-719. — Schroeder (A.). Beiträge zur Kenntnis einiger ausländischen Fette und Oele. *Arch. der Pharm.*, 1905, **243**, p. 628-640.

3. Greenish et Upsher Smith. On the preparation of tinctura of nux vomica. *Pharm. Journ.*, 1901, 2, **13**, p. 667-671.

©BIU Santé

Rendement en huile d'après ces différents auteurs :

EXTRACTION PAR L'ÉTHER au SOXHLET	EXTRACTION PAR L'ÉTHER DE PÉTROLE au SOXHLET
4 °/₀ à 4,2 °/₀	2,6 — 2,8 — 2,9 — 3,2 — 4,2 — 4,7 °/₀

Mais, dans le cas présent, il ne faut pas oublier que cette huile est retirée — non directement des graines — mais d'un extrait alcoolique, épuisé à l'éther par « renversements successifs ». *On ne s'empare, en définitive, que de la partie des graisses passées dans l'alcool.*

Par cette dernière opération, l'extrait obtenu, débarrassé des graisses, se dessèche plus vite à l'étuve qu'un extrait non dégraissé et reste homogène. En outre, le dosage ultérieur des alcaloïdes totaux se fait d'une façon plus favorable.

Le traitement de l'huile par l'acide acétique a été préconisé officiellement, pour la première fois en 1890, par la VII[e] Pharmacopée américaine (1) et HÉBERT (2), commentant ce procédé, écrit : « Ce traitement à l'acide acétique a pour but d'enlever les traces d'alcaloïdes retenues dans la graisse. »

L'huile sur laquelle nous avons effectué nos essais nous a été fournie par une excellente maison de droguerie.

680 K[os] de graines ont donné 49 K[os] 330 d'extrait et 5 K[os] 930 d'huile, dont le traitement de récupération à l'acide acétique n'a pas été effectué. Comme cette huile contenait encore des traces d'éther, différentes prises d'essai ont été portées à l'étuve à 37°, jusqu'à poids constant. La moyenne de trois expériences donne une perte de 6 gr. 15 °/₀.

Si l'on ramène ces données aux proportions relatives de la préparation de l'extrait du Codex, on constate que 1.000 gr. de graines donnent 72 gr. 50 d'extrait et 8 gr. 30 d'huile complètement débarrassée d'éther, mais contenant encore les alcaloïdes entraînés.

L'extrait ainsi obtenu titrait 20 gr. 65 °/₀ d'alcaloïdes totaux. Si l'on suit les données du Codex quant à l'addition de lactose pour ramener le titre à 16 °/₀, on a donc un rendement en extrait titré de 94 gr. 50 pour 1 K° de graines, la quantité d'huile restant la même.

Sur cette huile, dont les dernières traces d'éther ont été chassées par évaporation à l'étuve à 37°, nous avons effectué le traitement de récupération, et, dans la solution acétique obtenue, nous avons dosé les alcaloïdes ainsi « récupérés ».

Des prises moyennes de 40 à 50 gr. d'huile sont traitées par le double de leur poids d'eau bouillante, puis additionnées goutte à goutte d'acide acétique dilué jusqu'à réaction acide persistante. On filtre sur un filtre

1. The Pharmacopœia of the United States of America, 7th decennial revision, 1890, p. 153.

2. HÉBERT. Etude sur les préparations officinales des Loganiacées. *Thèse Doct. Univ. Pharm.*, Paris, 1904, p. 22.

©BIU Santé

plissé, mouillé. Le filtrat obtenu est légèrement verdâtre, on le recueille dans une ampoule à décantation, on ajoute la solution ammoniaco-hydro-alcoolique du Codex. Les alcaloïdes ainsi déplacés sont mis en solution chloroformique par agitations répétées. Les solutions chloroformiques, réunies, sont évaporées à siccité au bain-marie. Le résidu est repris par un excès d'acide sulfurique décinormal en présence d'eau. Après un séjour de quinze minutes au bain-marie, la solution obtenue est filtrée et complétée à un volume déterminé. Sur des parties aliquotes de cette solution sulfurique d'alcaloïdes, les dosages suivants ont été effectués.

A. — DOSAGE DES ALCALOIDES TOTAUX

1° Par la méthode volumétrique du Codex. Titrage acidimétrique par retour, mais en présence de teinture sensibilisée de tournesol comme indicateur.

Alcaloïdes totaux pour 100 d'huile . . . . . { 0 gr. 810 / 0 gr. 830

2° Par la méthode pondérale à l'acide silico-tungstique, selon la technique préconisée par DUJARDIN [1].

Nous avons opéré sur d'autres parties aliquotes de la même liqueur sulfurique servant au dosage volumétrique. Celles-ci sont additionnées d'acide sulfurique dilué et de sulfate de soude cristallisé. On ajoute au mélange, à début d'ébullition, un excès de solution d'acide silico-tungstique à 5 %. Après un séjour de trois quarts d'heure au bain-marie, la liqueur est décantée sur un filtre et le précipité est lavé à l'eau chlorhydrique jusqu'à élimination complète de l'excès d'acide silico-tungstique. Le précipité recueilli sur un filtre est séché et calciné. L'anhydride silico-tungstique ainsi obtenu est pesé et le poids est multiplié par le coefficient de DUJARDIN (0,512).

PRISE D'ESSAI	SiO^2TuO^3		ALCALOÏDES totaux	ALCALOÏDES totaux pour 100 d'huile
—	—	—	—	—
10 gr. 86	0,189	0,190	0 gr. 097	0 gr. 893
10 gr. 86	0,191			

Le chiffre obtenu par cette dernière méthode est supérieur à celui donné par volumétrie et correspond à une différence de 8 gr. 1 % entre les deux techniques. Cette différence a été signalée depuis longtemps et particulièrement par MM. GORIS et WIRTH [2].

1. DUJARDIN. Contribution à l'étude du dosage de la strychnine et de la brucine dans l'extrait de noix vomique. *Thèse Doct. Univ. Pharm.*, Lille, 1924, p. 36-37.

2. GORIS et WIRTH. A propos de l'extrait de noix vomique et de l'unification des méthodes d'analyse. *Bull. Sc. Pharm.*, 1910, **17**, p. 515.

©BIU Santé

B. — DOSAGE SÉPARÉ DE LA STRYCHNINE ET DE LA BRUCINE

Nous avons suivi à cet effet la technique indiquée par DUFILHO (1).

Les liquides acides puis neutralisés, résultant de la méthode volumétrique, sont additionnés d'acide sulfurique, proportionnellement au chiffre d'alcaloïdes totaux donné par la méthode pondérale. Cette solution sulfurique est concentrée puis additionnée d'acide azotique. Une coloration rouge intense se manifeste : la brucine est détruite. Après une heure, on alcalinise à la soude pour déplacer la strychnine. On épuise plusieurs fois à l'aide de chloroforme. Les solutions chloroformiques obtenues sont évaporées au bain-marie et, sur le résidu obtenu, on procède de la même façon que pour le dosage des alcaloïdes totaux.

Résultats obtenus :

Strychnine, pour 100 gr. d'huile	0 gr. 368
Brucine, — — —	0 gr. 435

Proportions relatives des deux alcaloïdes :

Strychnine.	46 °/₀
Brucine	54 °/₀

Si l'on fait la somme : strychnine + brucine = 0 gr. 803, la différence obtenue avec le chiffre des alcaloïdes totaux donné par la méthode pondérale, soit 0,893 — 0,803 = 0 gr. 09, serait due, d'après DUFILHO, à des impuretés.

Enfin, nous avons fait un dosage pondéral à l'acide silico-tungstique, en suivant la même technique que pour le titrage des alcaloïdes totaux, après destruction de la brucine.

PRISE D'ESSAI	SiO^2TuO^3	ÉVALUATION en strychnine	STRYCHNINE pour 100 d'huile	BRUCINE
—	—	—	—	—
10 gr. 86 . . .	0,100	$\frac{(0,100 \times 0,469)}{0,0469}$	0,431	$\frac{(0,893 - 0,431)}{0,462}$

Proportions relatives :

Strychnine.	48 °/₀
Brucine	52 °/₀

Comme pour les alcaloïdes totaux, les chiffres sont plus élevés que par volumétrie.

CONCLUSION. — La préparation de l'extrait du Codex faite sur 1.000 gr. de graines de titre inconnu donne 72 gr. 50 d'extrait titrant 20 gr. 65 °/₀ d'alcaloïdes totaux, soit 94 gr. 50 d'extrait officinal à 16 °/₀ et 8 gr. 30 d'huile.

1. DUFILHO. Titrage volumétrique de la strychnine et de la brucine dans la noix vomique et la fève de Saint-Ignace. *Bull. Soc. Pharm.*, Bordeaux, 1927, **65**, p. 7 12.

©BIU Santé

En ce qui concerne le traitement de récupération des alcaloïdes dans l'huile, en adoptant le chiffre le plus fort obtenu par la méthode silico-tungstique, soit 0 gr. 893 d'alcaloïdes totaux pour 100 gr. d'huile, on fait le traitement à l'acide acétique pour « récupérer » les alcaloïdes contenus dans 8 gr. 30 d'huile, c'est-à-dire pour 0 gr. 074 d'alcaloïdes totaux.

Quantité minime, par rapport au titre officiel de l'extrait (16 °/₀), soit pour :

72 gr. 50 d'extrait à 20 gr. 65 °/₀ d'alcaloïdes ou pour 94 gr. 50 d'extrait de titre officiel à 16 °/₀ } c'est-à-dire pour 15 gr. d'alcaloïdes totaux.

On récupère donc 0 gr. 074 pour 15 gr. d'alcaloïdes totaux, soit 1/202.

Ce traitement à l'acide acétique semble donc pouvoir être supprimé sans crainte.

(Travail du laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris.)

MAURICE-MARIE JANOT. ROBERT MOUTON.

N. B. — Si les 72 gr. 50 d'extrait obtenu avaient titré 16 °/₀ exactement, on ferait le traitement de récupération de 0 gr. 074 pour 11 gr. 60 d'alcaloïdes contenu dans l'extrait; soit pour 1/160.

Sur la culture de la valériane et de la bardane.

I. — VALÉRIANE

A l'état sauvage, la valériane croît de préférence dans les sols humides et ombrageux, dans les prairies marécageuses, riches en détritus organiques. On la rencontre cependant aussi dans des sols calcaires et, d'après G.-B. RENAUDET (*Les plantes sauvages dangereuses ou utiles*), celle qui pousse dans les terrains secs et montueux possède une odeur et une saveur plus fortes, des propriétés plus développées. Tel serait le cas de la valériane (var. *sambucifolia*) cultivée par les laboratoires DAUSSE sur le territoire d'Etréchy, dans un sol à peu près dépourvu de calcaire, comme nous le verrons, mais sec et largement exposé à l'action des rayons solaires. Nous ne pouvons, pour l'instant, que signaler cet aspect de la question.

A. ANALYSE DES SOLS. — Les analyses ont porté, d'une part, sur deux échantillons de terre prélevés par nous à Etréchy (ferme de Vintué) : le premier, dans une parcelle devant constituer notre futur champ d'expé-

©BIU Santé

rience, le second dans une parcelle cultivée en valériane, d'autre part : sur deux échantillons provenant respectivement de terrains situés entre Vitry-le-François et Pargny-sur-Sault et à Larzicourt (Marne), et sur un autre provenant de Deux-Accreu, en Belgique, tous lieux réputés pour fournir la valériane en abondance.

Nous avons opéré, suivant les méthodes adoptées par la Société des Agriculteurs de France (R. Gouin, *Analyses agricoles*).

En ce qui concerne les analyses « physico-chimiques », il ne sera pas superflu de rappeler qu'on entend, par *terre normale*, l'échantillon total, abstraction faite des pierres et autres gros corps étrangers ne pouvant pas être considérés comme des constituants du sol ; par *terre fine*, la partie de l'échantillon passant, après délayage à l'eau, à travers le tamis de 1 mm. de maille ; par *cailloux*, la partie (minérale et organique) restant comme résidu sur ce tamis. Le calcaire a été dosé au moyen du calcimètre Bernard. Toutes les déterminations sont rapportées à la terre sèche.

Suivant l'usage en agronomie, les éléments chimiques constitutifs sont exprimés soit en anhydrides d'acides (P^2O^5), soit en oxydes métalliques anhydres (K^2O, Na^2O, CaO, MgO, Fe^2O^3). Dans cette première série d'analyses, destinée à guider dans le choix des principes fertilisants qu'il y aurait lieu d'apporter au sol, nous nous sommes limités aux éléments chimiques principaux, remettant à plus tard la recherche et le dosage éventuel des éléments minéraux figurant dans les sols à très petite dose et capables d'agir sur les cultures comme excitants ou comme catalyseurs.

Les tableaux I et II rendent compte de cette partie de notre travail.

Remarque sur les échantillons. — *N*os 1 *et* 2 : *Vintué*. — Prélevés fin septembre 1929, après une longue période de sécheresse. Terres sèches, très meubles, pulvérulentes, de couleur ocre clair. La parcelle où fut pris l'échantillon n° 1 a reçu en 1928 une fumure simple de fumier de ferme ; on y a cultivé la bardane en 1928, l'avoine en 1929.

*N*os 3 *et* 4 : *Marne*. — Prélevés respectivement en novembre 1929 et février 1930, au moment de l'arrachage de la valériane et en période pluvieuse. Terres humides, mais de désagrégation facile, sauf quelques pâtons argileux ; couleur brune à l'état sec. Les *cailloux*, en proportion très élevée dans le n° 3, comprennent du gravier, des fragments de briques ou de tuiles, de charbon, de scories et des gros débris végétaux.

*N*o 5 : *Belgique*. — Prélevé en janvier 1930, à l'arrachage, période pluvieuse. Même aspect général que les échantillons précédents, mais terre sensiblement plus consistante.

*N*o 6 : *Tourbe d'Etrechy* (analyse donnée pour comparaison avec les terres nos 3 et 4). — Tourbe fibreuse, contenant 42,5 % d'eau à la réception de l'échantillon ; forte proportion de débris végétaux dans le refus de tamis.

©BIU Santé

TABLEAU I. — *Sols. Analyse physico-chimique.*

N°s	DÉSIGNATION		CAILLOUX	TERRE FINE	SABLE siliceux	ARGILE	CALCAIRE	DÉBRIS organiques	HUMUS
1	*Vintué*, champ d'expér.	P. 100 T. F.	—	100	83,76	10,65	0,18	1,35	0,20
		— T. N.	1,73	98,251	82,74	10,44	0,17	1,33	0,20
2	*Vintué*, champ valériane.	P. 100 T. F.	—	100	81,57	14,68	0,32	1,06	0,22
		— T. N.	1,11	98,89	80,75	14,53	0,31	1,05	0,22
3	*Vitry-Parguy* (Marne).	P. 100 T. F.	—	100	70,66	0,35	11,89	13,39	0,65
		— T. N.	17,40	82,60	58,36	0,45	9,82	11,06	0,53
4	*Larzicourt* (Marne).	P. 100 T. F.	—	100	60,90	1,62	22,55	11,12	0,40
		— T. P.	3,00	97,00	59,07	1,58	21,87	10,78	0,39
5	*Deux-Accreu* (Belgique).	P. 100 T. F.	—	100	83,33	6,63	0,36	6,01	3,47
		— T. N.	3,60	97,40	80,33	6,39	0,35	5,79	3,34
6	*Tourbe d'Etrechy.*	P. 100 T. F.	—	100	71,32	Traces.	1,13	17,04	3,15
		— T. N.	6,95	93,05	66,36	—	1,05	15,85	2,93

TABLEAU II. — *Sols. Analyse chimique (terre fine).*

N°s	DÉSIGNATION	N. TOTAL	P^2O^5	SO^3.	K^2O	Na^2O	CaO	MgO	Fe^2O^3
1	*Vintué*, champ d'expérience.	0,100	0,088	0,004	0,274	0,019	0,526	0,170	2.030
3	*Vitry-Parguy*	0,400	0,895	0,031	0,835	0,122	8,200	0,245	5.778
5	*Deux-Accreu*	0,224	0,446	0,134	1,433	—	0,818	0,473	—

OBSERVATIONS SUR LA CONSTITUTION DES SOLS. — Les nos 1 et 2 (Vintué), sont des sols silico-argileux que l'on peut tenir pour bien constitués, sauf en ce qui concerne leur teneur en calcaire, laquelle est extrêmement faible. Ils se distinguent des nos 3, 4 et 5 par leur pauvreté en débris organiques et, corrélativement, par leur faible taux d'humus. Les éléments dits nutritifs (azote, acide phosphorique, potasse) y figurent à des doses très inférieures, par rapport aux autres sols. Mais il y a lieu de noter à ce propos que, sauf l'azote, les éléments minéraux furent dosés sur terre fine préalablement calcinée : une forte part de ces éléments provient donc, dans les nos 3, 4 et 5, des débris végétaux, en proportion considérable par rapport au n° 1.

Les nos 3 et 4 (Marne) sont riches en calcaire, comme il fallait s'y attendre d'après leur origine, très pauvres en argile, tandis que le n° 5

©BIU Santé

(Belgique) contient une proportion d'argile qui, sans lui donner le caractère d'un sol argileux, est notablement plus élevée. L'humus, dans les nos 3 et 4, est en quantité correspondante à celle des « bonnes terres », se rapprochant du terreau (voir GAROLA, *Engrais*, 1, Matières fertilisantes); dans le n° 5, la quantité est celle que l'on trouve dans les sols tourbeux et très voisine, au reste, de celle que nous avons déterminée dans l'échantillon de tourbe d'Etréchy (n° 6).

On remarquera que les teneurs en azote total ne sont pas, à beaucoup près, proportionnelles aux teneurs en débris organiques ou en humus. Dans les sols nos 3, 4 et 5, les débris végétaux sont déjà fortement décomposés, en voie de carbonisation; ce caractère place nettement lesdits sols dans la catégorie des sols tourbeux, calcaires ou non.

B. ANALYSE DES PLANTES. — Les échantillons de plantes furent pris en même temps que ceux des sols. Dans les champs de valériane d'Etréchy (Vintué), nous avons pu arracher les plantes entières, avec leurs feuilles intactes, en bon état; il nous est donc possible d'en donner la composition globale. De Champagne et de Belgique, nous n'avons eu que des souches et des racines.

Comme pour les sols, nous avons limité provisoirement nos analyses au dosage des principaux éléments minéraux et de l'azote. Nous rassemblons dans le tableau III les résultats de ces analyses, rapportés à 100 de matière sèche ou de matière fraiche cultivée.

REMARQUES SUR LES ÉCHANTILLONS. — Les plants de valériane de Vintué, lorsque nous les avons arrachés, étaient considérés comme très beaux; les feuilles étaient bien développées, les racines abondantes, longues, et généralement fortes.

Les racines sauvages de Vitry-Pargny étaient aussi très belles, bien développées, serrées sur les souches. Celles de Larzicourt et de Deux-Accreu, au contraire, étaient constituées d'éléments très grêles, chevelus, relativement courts, mais très nombreux.

Toutes les racines exhalaient une odeur *sui generis* assez forte; nous n'avons pas noté, à cet égard, de différence remarquable entre les plantes examinées.

OBSERVATIONS SUR LES ANALYSES. — La proportion d'eau dans les racines fraiches varie de 54,25 % à 69,83 %. Elle est notablement plus élevée dans les racines fortes (nos 2 et 3) que dans les racines grêles (nos 4 et 5); et encore faut-il remarquer à ce propos que l'échantillon n°2 fut pris en période extrêmement sèche, après un été très chaud et sans pluie, dans un terrain sec par constitution et du fait de son exposition.

Pour tous les échantillons, les éléments dominants sont la potasse et l'azote; cela est vrai des feuilles comme des racines.

Dans le tableau IV, nous indiquons, à titre documentaire, les résultats de dosage de quelques principes immédiats dans deux échantillons de racines. L'extractif par l'éther contient l'huile fixe; l'huile essentielle a

©BIU Santé

TABLEAU III. — *Valériane. Composition chimique.*

N°s	DÉSIGNATION	EAU	MATIÈRE sèche	CENDRES	N. TOTAL	P^2O^5	SO^3	K^2O	Na^2O	CaO	MgO	$Al^2O^3 + Fe^2O^3$
2	*Vintué*, racines et souches (42 °/₀) :											
	Matière sèche	—	100	5,24	1,309	0,670	0,165	1,813	0,014	0,148	0,195	1,105
	— fraîche	63,95	36,07	1,39	0,472	0,242	0,059	0,654	0,005	0,054	0,070	0,399
	Vintué, feuilles et tiges (58 °/₀) :											
	Matière sèche	—	100	13,55	1,393	0,505	0,409	3,391	0,038	1,899	0,525	1,026
	— fraîche	65,33	34,67	4,70	0,478	0,205	0,107	0,955	0,009	0,404	0,135	0,374
	Vintué, plante entière :											
	Matière sèche	—	100	10,06	1,355	0,575	0,305	2,708	0,025	1,145	0,383	1,060
	— fraîche	64,74	35,26	3,52	0,478	0,203	0,107	0,955	0,009	0,404	0,135	0,374
3	*Vitry-Pargny*, racines :											
	Matière sèche	—	100	4,56	1,119	0,653	0,194	1,347	0,123	0,411	0,146	1,021
	— fraîche	69,83	30,17	1,37	0,337	0,196	0,058	0,406	0,037	0,124	0,044	0,308
4	*Larzicourt*, racines :											
	Matière fraîche	—	100	5,41	1,423	0,461	0,248	1,370	0,040	0,136	0,145	1,162
	— sèche	54,25	45,75	2,47	0,651	0,211	0,122	0,626	0,018	0,062	0,066	0,532
5	*Deux-Acreu*, racines :											
	Matière sèche	—	100	7,01	1,766	1,025	0,462	2,187	Traces.	0,353	0,546	0,825
	— fraîche	59,92	40,08	2,81	0,708	0,411	0,185	0,876	—	0,141	0,219	0,330

TABLEAU IV. — *Valériane. Composition chimique* (suite).

N°s	DÉSIGNATION	MATIÈRES organiques totales	MATIÈRES azotées	MATIÈRES grasses (éther)	CELLULOSE	MATIÈRES réductrices (en sucre interverti)	MATIÈRE saccharifiable (en sucre interverti)
2	*Vintué*, racines et souches, mat. sèche. .	94,76	8,18	3,25	6,88	6,83	44,36
3	*Vitry-Pargny*, rac. et souches, mat. sèche.	95,45	6,99	3,21	6,09	7,66	50,84

©BIU Santé

disparu au cours de la dessiccation, au moins pour la plus grande part.

Considérations générales. — En ce qui concerne les sols, on voit que le sol d'Etréchy possède une constitution très différente de celle qui fut trouvée pour les sols de Champagne et de Belgique pris comme types de comparaison. Pourtant la valériane y croît et peut même y donner de beaux plants. Mais il nous manque ici un élément de comparaison essentiel : c'est le rendement de chacun de ces sols en valériane, non seulement en racine, mais bien en plante entière. Car, s'il est vrai que nous devons principalement viser à la production de racine, partie utilisable, il n'en reste pas moins que le développement de la plante est étroitement lié à celui de son régime foliacé.

D'après les analyses dont il vient d'être rendu compte, on peut reprocher au sol d'Etréchy : 1° sa sécheresse ; 2° sa pauvreté en calcaire ; 3° la médiocrité de sa composition chimique générale, par rapport aux sols de Champagne et de Belgique analysés comparativement.

La sécheresse tient évidemment pour une large part à la situation même du terrain. La proportion d'argile qu'il renferme, quoique relativement peu élevée (puisqu'on considère qu'une ténacité moyenne est donnée par 20 à 30 °/₀ d'argile), serait cependant suffisante, semble-t-il, à y entretenir une humidité convenable s'il n'était exposé pendant de longues périodes à l'action des rayons solaires. On ne peut pas songer à l'enrichir en argile et, d'ailleurs, cela ne serait probablement pas désirable, puisque nos terres de comparaison sont elles-mêmes pauvres ou très pauvres en cet élément. Mais on pourrait l'enrichir en humus, qui aurait à ce point de vue une bonne action, et dont les terres de comparaison sont très riches.

Cet humus peut être demandé au fumier, qu'il faut alors appliquer copieusement, et en choisissant un fumier bien décomposé, que l'on enfouira assez longtemps à l'avance pour qu'au moment opportun la plante ait à sa disposition une quantité abondante de *matière noire*.

On peut aussi s'adresser à la tourbe, si (et c'est précisément notre cas) on en a sous la main. Non seulement elle apporterait de l'humus fertilisant, mais elle ferait bénéficier le sol de son éminente hygroscopicité (1).

Enfin, il est permis de songer à l'emploi d'engrais verts, obtenus par culture préalable de plantes herbacées, qu'on enfouirait dans le sol avant l'époque de la plantation de la valériane.

Si l'on considère la terre d'Etréchy en soi, en tenant compte seule-

1. C'est vraisemblablement pour ces raisons que dans un projet d'expériences culturales dressé en 1926 par M. Souques, ingénieur-agronome, comme suite à d'autres expériences entreprises sous la direction de M. Clément, la tourbe figurait à plus ou moins haute dose, à côté d'éléments fertilisants proprement dits.

©BIU Santé

ment des règles agronomiques générales, sa déficience en calcaire peut être tenue pour un inconvénient grave. Non pas qu'un amendement calcaire paraisse utile, vu les proportions respectives de sable et d'argile, pour en améliorer la plasticité. Mais on sait quel rôle important joue le calcaire dans la rétention des éléments fertilisants dissous et dans la nitrification des engrais azotés. Aussi estime-t-on qu'une bonne terre de culture doit en contenir 1 °/₀ au moins et qu'une meilleure dose est de 3 à 5 °/₀.

Avec la valériane, la question change assurément d'aspect, puisque nous voyons cette plante pousser dans des terrains fort mal constitués et que notamment le sol de Belgique analysé par nous est très pauvre en calcaire. Mais nous rappellerons qu'aucune donnée ne nous a été fournie sur le rendement en valériane des divers sols et, d'autre part, les analyses de plantes semblent indiquer que la valériane a d'assez grands besoins en chaux, et peut-être en magnésie (ce point serait à élucider par la suite, une partie de magnésium pouvant venir se substituer simplement au calcium quand celui-ci est insuffisamment abondant).

Nous pensons donc qu'il y aurait intérêt à amender le sol d'Etréchy par un apport de calcaire. On pourrait recourir pour cela soit à un calcaire des Blandards, soit à une marne calcaire d'Etréchy, dont l'analyse nous a fourni les résultats suivants :

	CALCAIRE °/₀	MARNE °/₀
	—	—
Cailloux	16,60	17,20
Calcaire utile (1)	74,69	37,96
Sable siliceux	—	23,29
Argile	—	18,30
Débris organiques	—	2,99
Humus	—	0

Il faut observer que l'enrichissement en calcaire contribuerait à augmenter la sécheresse du sol. Mais, nous l'avons dit plus haut, il est possible de remédier à cet inconvénient et, de toute façon, la dose de calcaire ajoutée ne serait vraisemblablement pas telle que la structure physique du sol s'en trouvât sensiblement modifiée.

Notons ici que dans le nord de la France, pour la culture de la chicorée, qui présente quelque analogie avec celle de la valériane, on procède au marnage abondant des sols trop peu calcaires, conjointement avec une forte fumure (30 à 35 tonnes de fumier à l'hectare). Cela représente évidemment de gros frais, mais que permet la valeur commerciale de la plante cultivée.

Quant aux trois éléments fertilisants fondamentaux : azote, phos-

1. Calcaire passant au tamis de 1 mm. après délitage dans l'eau.

©BIU Santé

phore, potassium, le sol d'Etréchy en est beaucoup moins riche que les deux autres sols pris pour comparaison. Il est vrai que pour ceux-ci, comme nous l'avons déjà fait remarquer, une part desdits éléments provient de l'incinération des débris organiques (en faible proportion dans le sol d'Etréchy). Il y aurait donc lieu, *a priori*, d'améliorer ce sol par une application d'engrais complet (en tenant compte de l'azote apporté par la fumure). Les proportions relatives, ainsi que la nature des engrais, seraient à déterminer par expérience directe; mais il semble bien qu'on devrait forcer sur la potasse et sur l'azote, qui figurent dans les plantes à des doses beaucoup plus élevées que l'acide phosphorique.

Étant donné le faible taux de calcaire du sol et par suite (apparemment du moins) son faible pouvoir nitrifiant, il semblerait utile de recourir comme source d'azote au nitrate de soude ou de chaux plutôt qu'au sulfate d'ammoniaque: mais, si l'on procédait à un bon amendement calcaire, ce point particulier demanderait un nouvel examen.

Comme, d'autre part, la valériane contient des doses assez fortes de soufre, alors que le sol d'Etréchy, sans en être complètement dépourvu, en contient très peu, il y aurait sans doute avantage à mettre la potasse sous forme de sulfate, au moins partiellement, plutôt que de chlorure.

II. — BARDANE

Nous n'avons aucun document sur la composition des sols particulièrement favorables à la végétation de la bardane, laquelle pousse à l'état sauvage un peu partout.

La seule analyse que nous ayons faite, concernant cette plante ou plutôt son terrain, est celle du sol d'un champ de bardane cultivée à Etréchy (ferme de Vintué), qui nous a donné :

	TERRE NORMALE %	TERRE FINE %
Cailloux	1,82	—
Terre fine	98,18	100
Sable siliceux	80,60	82,08
Argile	14,89	15,17
Calcaire	0,44	0,45
Débris organiques	0,85	0,87
Humus	0,15	0,15

Soit une constitution presque identique à celle des deux autres sols de Vintué figurant dans le tableau I. Les mêmes observations générales s'y appliquent donc.

Voici maintenant l'analyse des plants de bardane arrachés dans ce champ, fin septembre 1929, en même temps que les plants de valériane.

©BIU Santé

Les feuilles étaient en partie flétries; à presque tous les plants il en manquait. Les racines étaient généralement belles, mais, à cause de leur profondeur et de la sécheresse du sol l'arrachage en fut très difficile, la plupart d'entre elles furent coupées. Dans ces conditions, il ne nous était pas possible d'établir un rapport valable entre le poids de racines et le poids de feuilles, pour calculer la composition de la plante entière.

	RACINES		FEUILLES	
	Matière fraîche	Matière sèche	Matière fraîche	Matière sèche
Eau	—	68,05	—	68,00
Matière sèche . . .	100	31,85	100	32,00
Cendres	2,96	0,95	18,44	5,90
N. total	1,182	0,377	— (1)	— (1)
P^2O^5	0,444	0,142	0,266	0,085
SO^3	0,154	0,049	2,061	0,659
K^2O.	0,824	0,263	2,213	0,708
Na^2O	0,020	0,006	0,053	0,017
CaO	0,212	0,068	3,455	1,105
MgO	0,253	0,081	1,653	0,529
$Al^2O^3 + Fe^2O^3$. . .	0,662	0,211	1,032	0,330

Comme la valériane cette plante est exigeante en potasse, en azote. Il lui faut (surtout aux feuilles) de fortes doses de chaux et de magnésie; on remarquera la haute teneur des feuilles en soufre, ce qui ne sera pas pour surprendre si l'on considère que la bardane pousse volontiers dans des terrains de remblai, dans les gravats, riches en sulfate de chaux. Il semble donc qu'un plâtrage du sol ou l'adjonction de sulfate de potasse avec un amendement calcaire serait favorable au rendement.

Pour le reste, jusqu'à ce que nous ayons d'autres éléments d'appréciation, nous devons nous en tenir aux considérations développées ci-dessus à propos de la valériane.

G. Hinard. Mlle Prades.

(*Travail des cultures médicinales de Dausse, à Etampes.*)

1. Non dosé, par suite d'accident en cours d'opération.

©BIU Santé

Dosage de la narcotine dans les mélanges morphine-narcotine et dans les préparations à base de poudre d'opium.

(*Suite et fin* [1].)

ACTION DE QUELQUES ALCALOIDES DE L'OPIUM SUR L'INTESTIN ISOLÉ DE COBAYE

Nous avons établi successivement sur l'intestin de cobaye l'action de sels de morphine, de codéine, de thébaïne, de narcotine, de narcéine, de papavérine. Tandis que PAL et POPPER (2) classent les alcaloïdes de l'opium en deux groupes : les dérivés phénanthréniques ayant sur l'intestin une action excitante et les dérivés isoquinoléiques ayant une action paralysante, TRENDELENBURG indique que la morphine, la codéine et la thébaïne paralysent l'intestin de cobaye, alors que la narcotine l'excite.

L'étude que nous avons effectuée nous a montré que tous les alcaloïdes de l'opium ont, aux concentrations limites, une action qualitativement comparable qui se traduit par une baisse de tonus; mais pour certaines concentrations cette action diffère de nature et surtout d'intensité suivant les alcaloïdes. Nous détaillerons ci-dessous l'action pharmacodynamique observée pour chacun de ces corps.

I. MORPHINE. — L'action de la morphine sur l'intestin a été abondamment étudiée sur de nombreux animaux de laboratoire. Les résultats publiés jusqu'ici sont très variables, ce qui peut s'expliquer *a priori* par les différences de méthodes (3) et par le fait, signalé par TRENDELENBURG (4) et d'autres auteurs, qu'il n'y a pas une pharmacodynamie unique des intestins de mammifères.

MAGNUS (5) constate que l'intestin isolé du chat est paralysé par la morphine. SCHWENTER (6) constate sur le même animal une paralysie plus forte encore.

Sur l'intestin isolé de lapin, MAGNUS (7) obtient une paralysie à la concentration minima de 1/4.000; TRENDELENBURG, au contraire, trouve une forte excitation, même après avoir fait agir l'atropine, aux faibles doses comprises entre 10^{-6} et 10^{-7}, puis à la dose de 1/7.500 une diminution

1. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, juillet 1930, **37**, p. 407.
2. PAL et POPPER. *Zentralblatt. f. Physiol.*, 1902, **16**, p. 68.
3. Sur l'intestin *in situ* de chat, DREYER (*Journ. of Phys. and Exp. Therap.*, 1929, **36**, p. 477), ainsi que PLANT et MILLER (*Journ. of Phys. and Exp. Therap.*, 1928, **32**, p. 438), constatent toujours une augmentation du péristaltisme et une hausse de tonus.
4. TRENDELENBURG. *Loc. cit.*
5. MAGNUS. *Archiv f. d. gesamte Physiol.*, 1906, **115**, p. 316.
6. SCHWENTER. *Fortschritte auf dem Gebiete der Rœntgenstrahlen*, 1912-13, **10**, p. 1.
7. MAGNUS. *Archiv f. d. gesamte Phys.*, 1908, **122**, p. 261.

©BIU Santé

légère du tonus. PLANT et MILLER (1) observent de même une augmentation du tonus et du péristaltisme aux doses de 5×10^{-5} et $1{,}66 \times 10^{-4}$.

Sur l'intestin isolé de rat, TRENDELENBURG (2) décrit une diminution du tonus pour une dose de 10^{-5}.

Sur l'intestin isolé de chien, le même auteur observe une excitation pour des concentrations variant de 10^{-7} à 10^{-6} et, à la concentration de 10^{-5}, une diminution du péristaltisme.

BAUR (3), avec une méthode légèrement modifiée, constate, à l'encontre de ces expériences, que le péristaltisme est activé sur l'intestin de cobaye par une dose de 10^{-8} de morphine et paralysé à plus forte dose.

GARRY (4), après avoir repris toutes ces expériences, ne signale aucune trace d'excitation, quelle que soit la dose de morphine employée.

Action de la morphine sur l'intestin isolé de cobaye. — Nous avons étudié successivement l'action de la morphine à l'état de chlorhydrate, à faibles et à fortes doses, sur l'intestin isolé de cobaye, en utilisant la méthode décrite ci-dessus.

Nous n'avons jamais observé d'excitation, bien que certains auteurs aient signalé cet effet pour les faibles doses de morphine. De plus, la paralysie de l'intestin ne s'est manifestée qu'avec des doses de morphine beaucoup plus considérables que celles qui ont été fixées par les différents auteurs.

Action des doses faibles : 10^{-8} à 10^{-5}. — Aux doses de 10^{-8} à 10^{-7}, nous avons noté 46 cas où la morphine n'avait aucune action, 6 cas douteux, 3 cas où le péristaltisme semblait légèrement diminué. Pour obtenir une action paralysante réelle, nous avons dû atteindre la dose de 1/15.000. Sur 17 expériences à cette concentration, 10 nous ont montré une baisse de tonus indiscutable. Mais il faut atteindre la concentration de 1/7.500 pour observer une paralysie constante du péristaltisme. Il résulte de ces essais qu'aux doses très faibles, avoisinant 10^{-6}, nous n'avons jamais constaté les phénomènes d'excitation que cite BAUR ni ceux de paralysie qu'ont observés TRENDELENBURG et GARRY, le chlorhydrate de morphine paraissant absolument inactif.

Aux doses de 1/10.000 environ, nous devons, pour décrire l'action de la morphine, distinguer les différents fragments d'intestin utilisés.

a) *Les fragments d'intestin à contractions lentes et de grande amplitude* réagissent par une diminution d'amplitude, une augmentation de la fréquence, l'atténuation des périodes de repos, s'il en existe, ainsi qu'une chute de tonus parfois brusque suivie d'un arrêt momentané des mouvements, puis d'une reprise d'oscillations fréquentes et faibles, ressemblant à de la fibrillation.

1. PLANT et MILLER. *Journ. of Phys. and exp. Ther.*, 1928, **32**, p. 438.
2. TRENDELENBURG. *Loc. cit.*
3. BAUR. *Zeit. f. d. ges. Med.*, 1925, **44**, p. 540.
4. GARRY. *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, 1927, **119-120**, p. 345.

©BIU Santé

b) *Les fragments d'intestin à contractions fréquentes* ne donnent jamais, à aucune dose, d'augmentation d'amplitude ni de fréquence, mais une baisse de tonus et la paralysie plus ou moins complète des mouvements.

En résumé, dans aucun cas, nous n'avons observé d'excitation du péristaltisme, alors que BAUR (1), PLANT et MILLER (2) observent à la fois une augmentation de la fréquence de l'amplitude et du tonus.

Action des fortes doses. — Nos essais, qui ont porté sur 200 expériences, ont montré qu'à la dose de 1/7.500 on observe d'une façon constante une légère baisse du tonus. Nous distinguerons encore les différents fragments d'intestin.

a) *Les intestins à mouvements lents et périodiques*, dont le tonus baisse sans tomber toutefois au-dessous du point le plus bas de la courbe normale;

b) *Les intestins à rythme rapide*, dont le tonus semble tomber beaucoup plus facilement au-dessous de la courbe normale.

Nous avons constaté au cours de ces nombreux essais que l'action du chlorhydrate de morphine augmente nettement avec la dose employée (fig. 2, 3 et 4), que l'on mesure la baisse de tonus ou la durée de la paralysie des mouvements.

Nous avons essayé plusieurs fois sur un même fragment d'intestin une série de doses croissantes entre 1/7.500 et 1/1.000, et nous avons toujours obtenu des courbes présentant une baisse de tonus proportionnelle à ces doses.

Nous avons songé à utiliser la proportionnalité qui existe entre la baisse de tonus et la dilution utilisée, pour établir un dosage physiologique rapide et commode du chlorhydrate de morphine en comparant sur le même fragment d'intestin les effets successifs d'une solution titrée à ceux d'une solution de titre inconnu. Nous exposerons ci-dessous le détail de cette méthode; nous l'avons utilisée avec un égal succès sur tous les alcaloïdes de l'opium avec une approximation de 15 à 20 %.

II. CODÉINE. — L'action de la codéine sur l'intestin isolé et *in situ* des différents mammifères a été très étudiée par divers auteurs (3).

1. BAUR. *Loc. cit.*

2. PLANT et MILLER. *Journ. of Pharm. and Exp. Therap.*, 1928, **32**, p. 437.

3. Sur l'intestin *in situ* de chien, SCHRODER (*Archiv exp. Path. und Pharm.*, 1883, **17**, p. 96) observe une diminution du péristaltisme. Sur l'intestin *in situ* de lapin, le même auteur constate une diminution du péristaltisme et MEISSNER (*Bioch. Zeits.*, 1916, **73**, p. 236) observe une baisse de tonus à la dose de 5×10^{-6} et une paralysie totale à 10^{-5}. Par contre, PAL, POPPER (*loc. cit.*). POPPER et FRANKL (*Deuts. Mediz. Wochens.*, 1912, **38**, p. 1318) observent une action excitante. Sur l'intestin *in situ* de chat, DREYER (*Journ. of Phys. and Exp. Ther.*, 1912, **32**, p. 1318) signale une action similaire à celle de la morphine, élévation de tonus et forte augmentation d'amplitude.

©BIU Santé

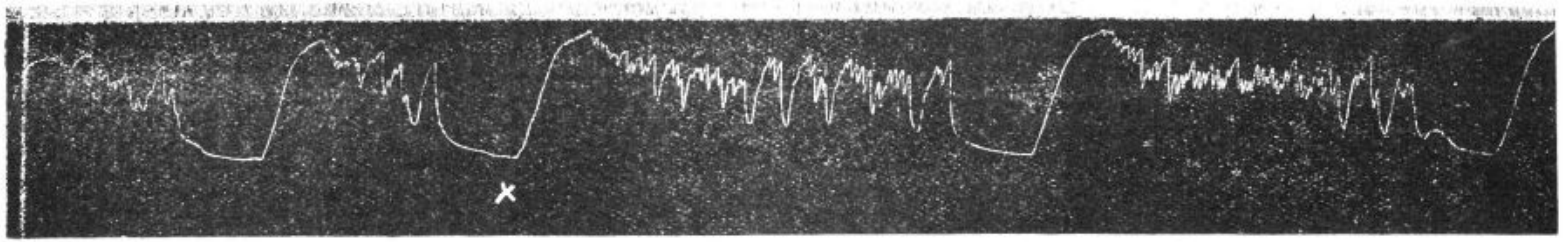


Fig. 2. — Action du chlorhydrate de morphine sur l'intestin isolé de cobaye à la dose de 1 7.500. Temps en secondes).

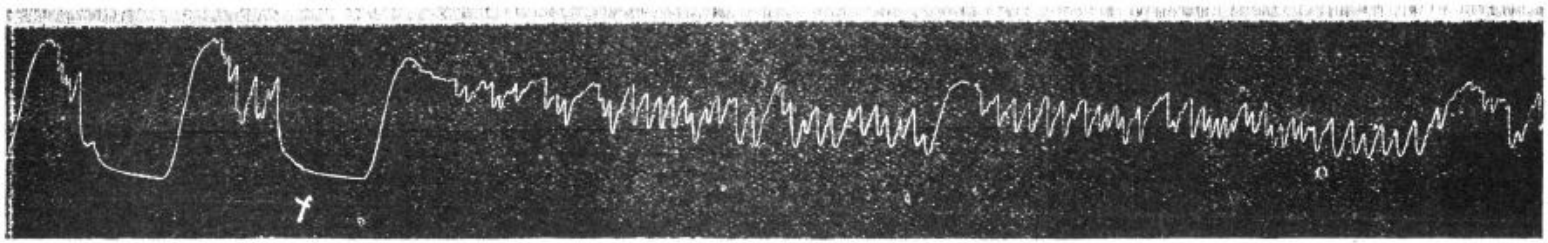


Fig. 3. — Action sur le même fragment d'intestin du chlorhydrate de morphine à la dose de 1 3.750.

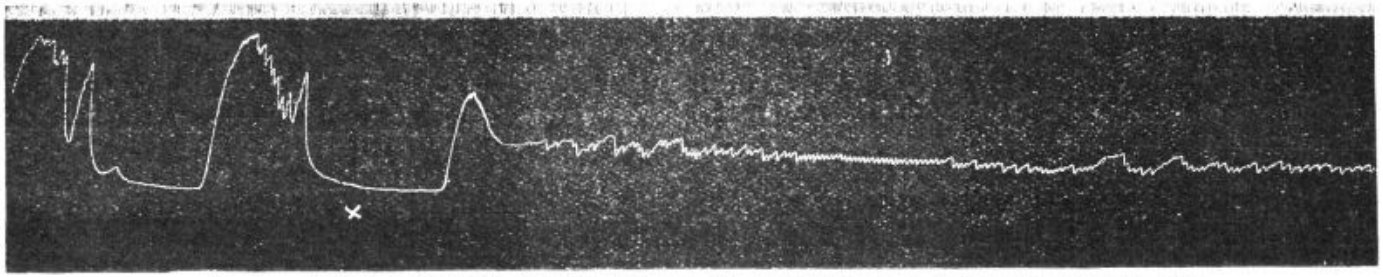


Fig. 4. — Action sur le même fragment d'intestin du chlorhydrate de morphine à la dose de 1 1.250.

©BIU Santé

Sur l'intestin isolé de chat, HESS et NEUKIRCH (1) ne décèlent aucune action de la codéine.

Enfin, sur l'intestin isolé du cobaye, TRENDELENBURG (2) conclut à une action parallèle à celle de la morphine, mais beaucoup moins forte, environ 1/75 de celle-ci.

Action de la codéine sur l'intestin isolé de cobaye. — Nous avons étudié l'action du chlorhydrate de codéine sur l'intestin isolé de cobaye au cours d'une dizaine d'expériences. Nous pouvons conclure à une action analogue à celle de la morphine, mais considérablement plus importante. En effet, à la dose de 5×10^{-7} (évaluée en codéine base),

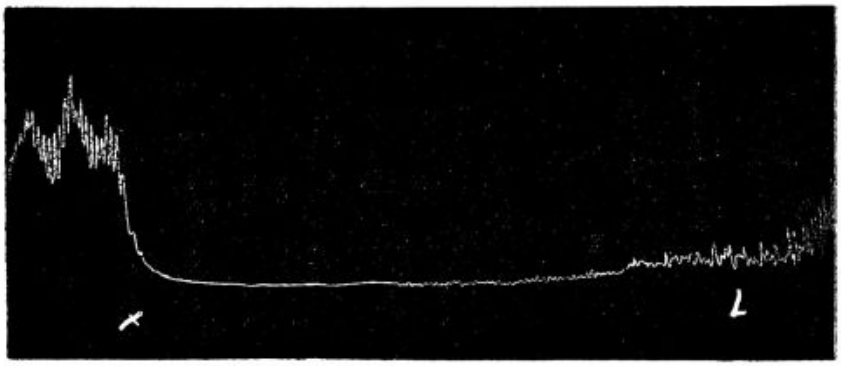


FIG. 5. — Action sur le même fragment d'intestin de chlorhydrate de codéine à la dose de $3{,}33 \times 10^{-6}$.

on obtient déjà une légère baisse de tonus et une faible diminution d'amplitude.

A mesure que la dose s'accroît, l'action augmente : aussi à $2{,}5 \times 10^{-6}$ on constate une baisse importante du tonus et une paralysie complète du péristaltisme qui persiste un temps assez long (fig. 5).

Cependant, nous n'avons pas obtenu de paralysie définitive même à la concentration de 1/3.000.

Les tracés obtenus avec la codéine ressemblent beaucoup à ceux obtenus avec la morphine, et nous pensons que son action doit être similaire, bien que deux cents fois plus forte.

III. THÉBAÏNE. — MEISSNER (3) constate en faisant réagir le chlorhydrate de thébaïne sur l'intestin *in situ* du lapin une forte excitation, et seulement à dose plus élevée la paralysie.

1. HESS et NEUKIRCH. *Archiv f. gesam. Phys.*, 1913, **151**, p. 309.
2. TRENDELENBURG. *Loc. cit.*
3. MEISSNER. *Loc cit.*

©BIU Santé

TRENDELENBURG (1) n'observe chez le cobaye une action vraiment paralysante qu'à la dose de 2×10^{-5}.

Nous avons fait une dizaine d'expériences avec la thébaïne.

A la dose limite de 4×10^{-6} (évaluée en thébaïne base) nous avons observé une légère baisse de tonus (fig. 6). En solution plus concentrée la baisse s'accentue et les mouvements diminuent légèrement. Cependant la paralysie complète des mouvements n'a pu être obtenue qu'à la dose de $2{,}5 \times 10^{-5}$.

IV. NARCOTINE. — La narcotine, qui constitue dans l'opium l'alcaloïde le plus abondant après la morphine, a provoqué, à ce titre, de nombreux essais physiologiques.

Selon la classification généralement admise (2), la narcotine

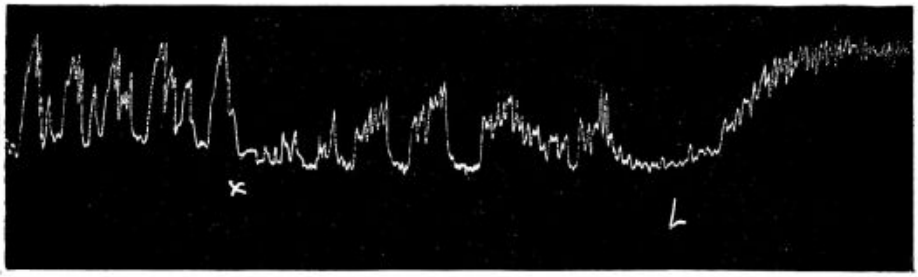


FIG. 6. — Action du chlorhydrate de thébaïne à la dose de 4×10^{-6}.

est, par sa fonction isoquinoléique, un calmant de l'intestin.

DREYER (3) signale, en effet, sur l'intestin *in situ* de chat une chute de tonus et une paralysie momentanée du péristaltisme.

De même PAL (4) et POPPER (5), sur l'intestin *in situ* du lapin, constatent une diminution des mouvements intestinaux.

Par contre TRENDELENBURG (6), sur l'intestin isolé de cobaye, observe une augmentation des mouvements pendulaires, en même temps qu'une diminution de l'onde péristaltique à des doses comprises entre $2{,}8 \times 10^{-5}$ et 10^{-4}.

Action de la narcotine sur l'intestin isolé de cobaye. — Nous avons étudié l'action du chlorhydrate de narcotine sur l'intestin isolé de cobaye, et les 300 expériences que nous avons effectuées nous ont

1. TRENDELENBURG. *Loc. cit.*
2. SOLLMANN. *A manual of Pharmacology*, 1918, p. 26.
3. DREYER. *Loc. cit.*
4. PAL. *Loc. cit.*
5. POPPER. *Loc. cit.*
6. TRENDELENBURG. *Loc. cit.*

©BIU Santé

montré que cet alcaloïde avait une action beaucoup plus importante que celle qui avait été signalée jusqu'ici.

A la concentration limite de 10^{-6}, nous observons une simple baisse de tonus, de courte durée, sans paralysie du péristaltisme.

A dose plus forte, la baisse s'accentue (fig. 7); elle est alors accompagnée, le plus souvent, d'une légère excitation péristaltique. Si la dose est suffisante, la baisse persiste et la hausse secondaire a lieu sitôt après le lavage de l'intestin. Nous devons noter cependant que cette hausse finale est plus fréquente chez les intestins déjà fatigués.

A la concentration de 10^{-5}, on obtient une baisse déjà considé-

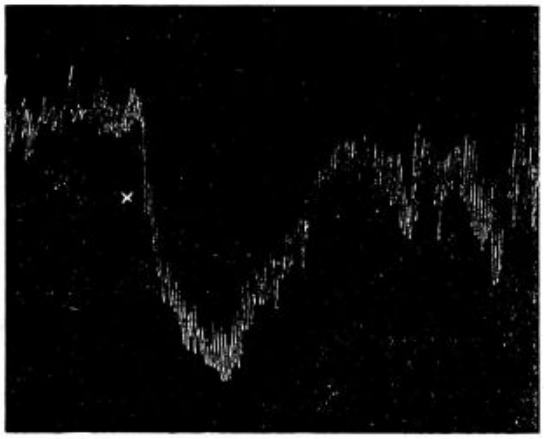


Fig. 7. — Action du chlorhydrate de narcotine à la dose de 5×10^{-6}.

rable, brusque et qui persiste assez longtemps. A dose plus forte (fig. 8), la baisse s'accentue et les mouvements péristaltiques commencent à être paralysés. La paralysie est déjà très durable à la dose de 5×10^{-5}, qui est très éloignée du seuil d'action de la morphine. Enfin à la concentration de 1/7.500, qui correspond au seuil d'action de la morphine, on obtient une chute très brusque et une paralysie totale.

Ayant observé que la narcotine à dose moyenne fatigue beaucoup plus l'intestin que les doses de morphine ayant une activité comparable, nous avons étudié systématiquement le comportement d'un fragment d'intestin après administration de doses égales et répétées de narcotine, en lavant et laissant reposer l'intestin après chaque expérience, suivant la technique habituelle.

Nous avons employé une dose de 10^{-5} répétée six à huit fois par série d'expériences.

©BIU Santé

Dans ces conditions, nous avons constaté les faits suivants :

1° Les mouvements péristaltiques diminuent légèrement d'amplitude d'une expérience à l'autre ;

2° La baisse de tonus provoquée par la même dose de narcotine s'affaiblit peu à peu à mesure que l'on répète l'expérience, mais les tracés voisins restent sensiblement comparables ;

3° Les tracés les plus réguliers et les plus constants se trouvent au milieu de la série, lorsque le péristaltisme est peu fatigué par les additions antérieures de narcotine ; tandis qu'à la fin de la série, lorsque l'intestin est nettement fatigué et le péristaltisme très diminué, la

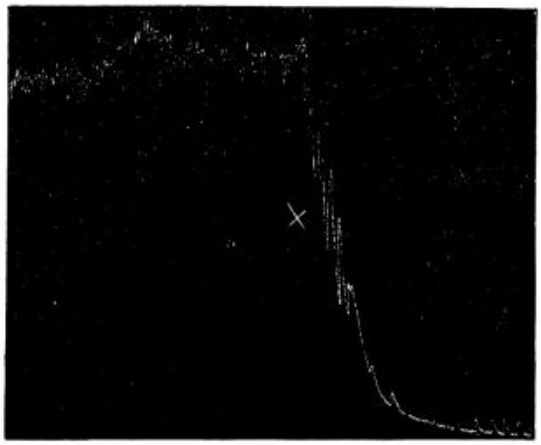


FIG. 8. — Action du chlorhydrate de narcotine à la dose de $1{,}33 \times 10^{-5}$.

même dose de narcotine, répétée après lavage, produit des baisses très inégales ;

4° La proportionnalité très nette qui existe entre les effets obtenus et la dilution employée permet un dosage de la narcotine dans les solutions de ses sels, dosage dont nous indiquerons ci-dessous la technique.

V. PAPAVÉRINE. — Faisant partie du groupe des dérivés isoquinoléiques, la papavérine doit avoir une action calmante sur l'intestin de mammifère.

En effet, DREYER (1) observe sur l'intestin *in situ* de chat une baisse de tonus et une paralysie du péristaltisme, et TRENDELENBURG signale sur l'intestin isolé de cobaye une action analogue, une dose de papavérine

1. DREYER. *Loc. cit.*

©BIU Santé

de $1{,}33 \times 10^{-6}$ arrêtant complètement le péristaltisme et les mouvements pendulaires.

Action de la papavérine sur l'intestin isolé de cobaye. — Nous avons étudié l'action du chlorhydrate de papavérine sur l'intestin isolé de cobaye et observé dans une vingtaine d'essais, comme pour la narcotine, une action beaucoup plus forte que celle qui a déjà été signalée.

Le seuil est voisin de 10^{-6}. A cette dose on observe une faible baisse de tonus et une légère diminution du péristaltisme.

En augmentant la dose, on observe une baisse progressive (fig. 9) suivie bientôt d'une reprise des mouvements péristaltiques, et même parfois d'une excitation et d'une montée de tonus au-dessus du tonus initial. Comme pour la narcotine, lorsque ce dernier phénomène n'a pas

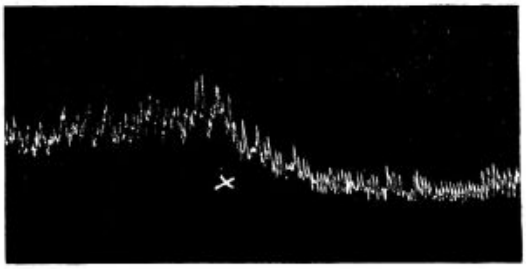


FIG. 9. — Action du chlorhydrate de papavérine à la dose de $1{,}33 \times 10^{-6}$.

lieu spontanément, on l'observe toujours après lavage de l'intestin avec le TYRODE.

A la dose de 1/7.500, on obtient une baisse brusque du tonus et une paralysie complète et *persistante* du péristaltisme, même après lavage.

L'action de la papavérine semble donc assez analogue à celle de la narcotine.

VI. NARCÉINE. — Quelques expériences nous ont permis de déterminer sur l'intestin isolé de cobaye un seuil d'action voisin de 4×10^{-6}.

En employant des quantités plus importantes de narcéine, on observe une baisse de tonus proportionnelle à la dose utilisée et un arrêt du péristaltisme, toujours suivis d'une hausse plus ou moins tardive et d'une reprise des mouvements. Il semble que cette hausse ait tendance à s'accentuer à mesure que la dose est plus forte.

Ayant constaté, comme nous l'avons dit plus haut, que les résultats obtenus sur divers fragments d'intestin ne pouvaient être comparés entre eux, nous avons mesuré l'action des principaux alcaloïdes de l'opium sur un même fragment. Nous donnons ci-dessous les seuils

©BIU Santé

d'action respectifs de ces alcaloïdes sur un intestin sensible à une dose limite de 10^{-6} de narcotine.

Narcotine	1×10^{-6}
Morphine	1×10^{-4}
Codéine	1×10^{-6}
Papavérine	$6{,}6 \times 10^{-7}$
Narcéine	4×10^{-6}
Thébaïne	4×10^{-6}

Si l'on représente par 1 l'activité de la morphine, on obtient pour la mesure de l'activité des divers alcaloïdes de l'opium les chiffres suivants :

Narcotine	100
Morphine	1
Codéine	100
Papavérine	150
Narcéine	25
Thébaïne	25

ACTION DE QUELQUES DÉRIVÉS DE LA MORPHINE ET DE LA CODÉINE SUR L'INTESTIN ISOLÉ DE COBAYE

1° ***Dionine ou chlorhydrate d'éthylmorphine.*** — Une dizaine d'expériences nous ont permis de déterminer une concentration active

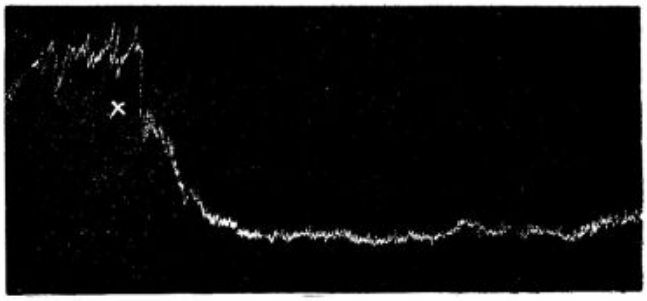


Fig. 10. — Action de la dionine à la dose de $6{,}6 \times 10^{-6}$.

minimum de 10^{-6}, amenant une légère baisse de tonus. Ici encore, la baisse de tonus est proportionnelle à la dose d'alcaloïde. Les mouvements péristaltiques diminuent d'amplitude à la dose d'environ 10^{-5} (fig. 10). Nous n'avons pas obtenu de paralysie complète, même à forte dose.

On peut rapprocher la dionine de la codéine ou méthylmorphine, qui présente une action tout à fait similaire.

©BIU Santé

2° ***Héroïne ou diacétylmorphine.*** — Une trentaine d'expériences nous ont confirmé une intéressante constatation : seul de tous ceux que nous avons étudiés, cet alcaloïde produit une hausse de tonus sur l'intestin isolé de cobaye.

Le seuil actif est voisin de $2{,}5 \times 10^{-6}$ et déclenche une légère augmentation du tonus, peu durable. Lorsqu'on atteint 2×10^{-5} le tonus s'élève brusquement et reste assez élevé.

Vers 5×10^{-5} apparaît sitôt après la hausse une chute secondaire qui amène le tonus de l'intestin au-dessous de sa valeur primitive (fig. 11).

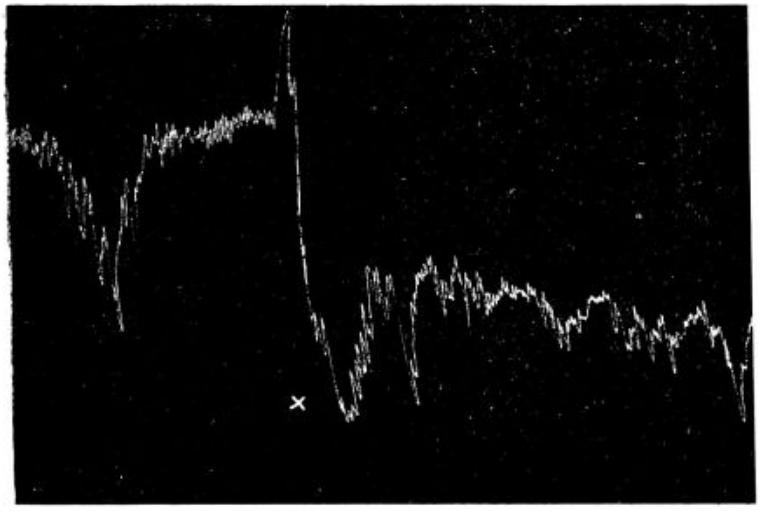


Fig. 11. — Action de l'héroïne à la dose de 5×10^{-5}.

En augmentant encore jusqu'à 1/7.500, ces phénomènes s'accentuent, et l'on obtient une paralysie progressive des mouvements péristaltiques jusqu'à l'arrêt complet.

3° ***Dicodide ou dihydrocodéinone.*** — Le seuil d'action est voisin de 10^{-6} et déclenche une baisse fugace de tonus (fig. 12). La dose en augmentant accentue cette baisse et bientôt apparaît une paralysie péristaltique.

4° ***Dilaudide ou dihydromorphinone.*** — Ce sel nous a donné des résultats analogues aux précédents : seuil voisin de 10^{-6} (fig. 13) qui détermine seulement une légère baisse. L'effet augmente aussi avec la dose employée.

5° ***Chlorhydrate de dihydrooxycodéinone*** (1). — Ce sel est préparé

1. Freund et Speyer. *Journ. f. prak. chimie*, 1916, **94**.

©BIU Santé

actuellement en Allemagne sous le nom d'eukodal (1) et en France sous le nom de siconone (2).

Action de la siconone sur l'intestin isolé de cobaye. — La siconone

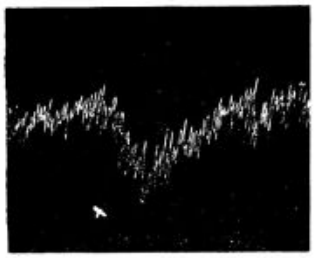


FIG. 12. — Action du dic dide à 2×10^{-6}.

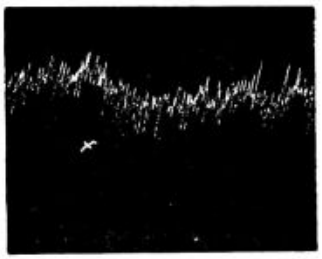


FIG. 13. — Action du dilaudide à 10^{-6}.

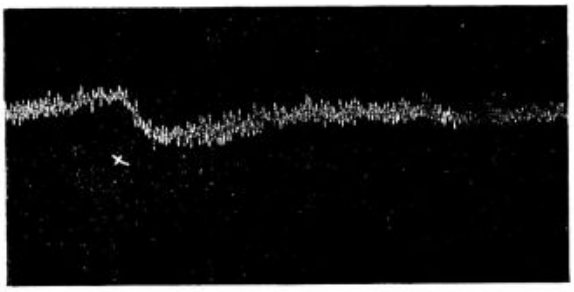


FIG. 14. — Action de la siconone à 10^{-5}.

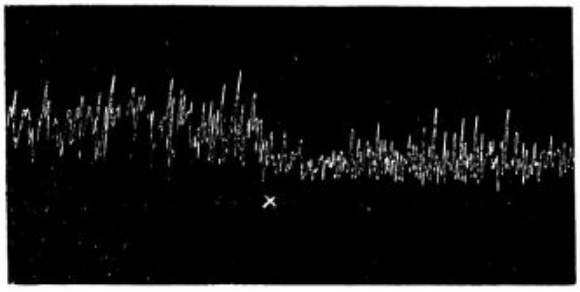


FIG. 15. — Action de l'eukodal à $1{,}33 \times 10^{-5}$.

provoque une légère baisse de tonus à des doses comprises entre $2{,}5 \times 10^{-6}$ et $6{,}6 \times 10^{-6}$ (fig. 14). A mesure que l'on augmente la dose,

1. MERCK.
2. Société industrielle de chimie organique.

©BIU Santé

le relâchement des muscles longitudinaux est plus grand et la paralysie du péristaltisme augmente. A la dose de 10^{-4}, la chute du tonus est considérable et la paralysie du péristaltisme complète.

Action de l'eukodal sur l'intestin isolé de cobaye. — Quoique l'eukodal soit identique chimiquement au sel précédent, nous avons trouvé pour ce dernier, malgré la similitude d'action, une activité en général moins grande, le seuil est compris entre $6{,}6 \times 10^{-4}$ et $1{,}3 \times 10^{-5}$ (fig. 15), et l'action augmente rapidement avec la dose.

ACTION DE QUELQUES MÉLANGES PRÉPARÉS A PARTIR DES ALCALOIDES CONTENUS DANS LA POUDRE D'OPIUM

De nombreux auteurs, notamment Issekutz (1), Straub et Caesar (2) ont signalé que les associations de la morphine avec d'autres alcaloïdes de l'opium produisent des effets beaucoup plus puissants que la somme des effets partiels. Issekutz a distingué à ce sujet les alcaloïdes à noyau phénanthrénique, qui s'additionnent avec la morphine, et les alcaloïdes à noyau isoquinoléique, qui donnent, au contraire, avec la morphine une potentialisation marquée.

D'autre part, Trendelenburg (3), après essai des mélanges morphine-narcotine et morphine-codéine sur l'intestin isolé de cobaye, conclut à l'absence de toute potentialisation.

Nous avons effectué de nombreuses expériences pour étudier l'action des mélanges d'alcaloïdes, et nos essais sur l'intestin isolé de cobaye nous ont permis de conclure qu'il n'y a jamais renforcement des effets, donc pas de potentialisation.

Action des mélanges morphine-narcotine. — Nous avons tout d'abord essayé une dose active de morphine; ensuite, après lavage, une dose active de narcotine; puis, après un nouveau lavage, nous avons fait agir simultanément sur le même organe les deux doses déjà examinées.

Dans une deuxième série d'essais, nous avons utilisé des doses de morphine et de narcotine d'activité contrôlée, non plus simultanément, mais l'une après l'autre, sans lavage intermédiaire et dans l'ordre suivant, morphine, narcotine; puis dans d'autres essais, narcotine, morphine.

Enfin, dans une troisième série d'expériences, nous avons employé à tour de rôle l'un des deux alcaloïdes à dose très faible, presque au seuil d'action, afin de voir plus facilement l'effet total.

Aucune de ces trois séries d'expériences ne nous a montré de potentialisation.

Des expériences analogues, réalisées sur l'intestin isolé de lapin, nous ont fourni des résultats identiques.

1. Issekutz. *Archiv f. ges. Phys.*, 1912, **142**, p. 225.
2. Straub et Caesar. *Bloch Zeits.*, 1912, **42**, p. 317.
3. Trendelenburg. *Loc. cit.*

©BIU Santé

1° ***Action des mélanges morphine-narcotine à parties égales.*** — Au cours d'une des expériences précédentes, nous avons employé 0 g. 00075 de narcotine et une dose limite de 0 g. 0075 de morphine sans obtenir d'effet supérieur à celui de la narcotine seule. Nous avons alors pensé qu'un mélange à parties égales de narcotine et de morphine devait agir uniquement par sa narcotine, d'autant plus que l'activité de cette dernière est 200 fois plus forte que celle de la morphine.

Nous avons fait 90 essais d'un tel mélange, en le comparant à une solution de narcotine titrée. Pour éviter toute cause d'erreur, nous avons préparé une solution initiale titrée de narcotine que nous avons divisée en deux parties égales : une partie a servi d'étalon; dans l'autre partie, nous avons fait dissoudre une quantité déterminée de chlorhydrate de morphine. Nous avons constaté qu'à volume égal chacune de ces solutions donne sur le même intestin des courbes superposables (fig. 16, 17), ce qui montre clairement que la morphine est inactive à cette dilution. Nous avons eu soin d'employer dans tous ces essais la narcotine à dose faible ($1{,}33 \times 10^{-5}$ à 5×10^{-6}).

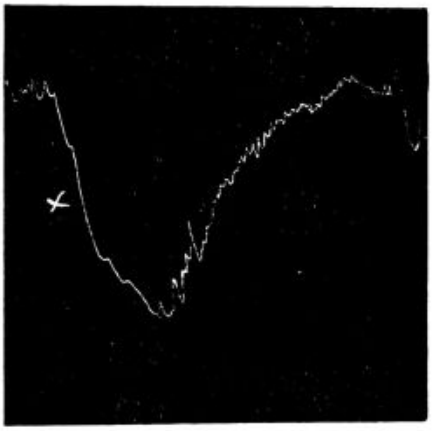


Fig. 16. — Action du chlorhydrate de narcotine à la dose de 10^{-5}.

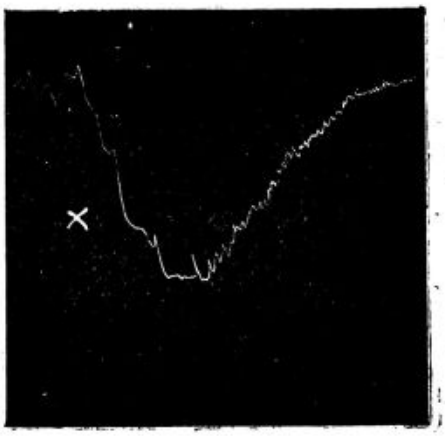


Fig. 17. — Action sur le même fragment d'intestin du mélange narcotine-morphine à parties égales à la dose de 2×10^{-5} (dans un tel mélange, la narcotine agit à la dose de 10^{-5}).

2° ***Action d'un mélange morphine-narcotine-codéine sur l'intestin isolé de cobaye.*** — Nous avons préparé une solution de ces trois alcaloïdes, telle qu'elle contienne 10 parties de morphine, 4 de narcotine et 0,5 de codéine.

©BIU Santé

Nous avons étudié son action sur l'intestin isolé de cobaye. Nous avons constaté d'une part qu'il n'y a pas potentialisation des effets, et que, d'autre part, comparé à une solution de narcotine titrée, ce mélange s'est montré actif dans la mesure de la seule narcotine qui y est contenue.

3° ***Action d'un mélange morphine-narcotine-codéine-papavérine sur l'intestin isolé de cobaye.*** — Nous avons examiné sur l'intestin de cobaye un mélange de composition sensiblement identique à celle de l'opium officinal, contenant 10 parties de morphine, 4 parties de narcotine, 0,5 de codéine et 0,66 de papavérine.

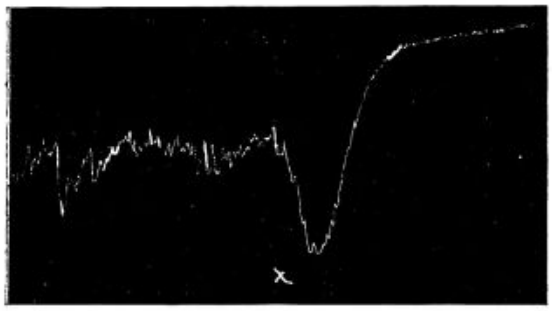


FIG. 18. — Action du chlorhydrate de narcotine à la dose de $1{,}1 \times 10^{-5}$.

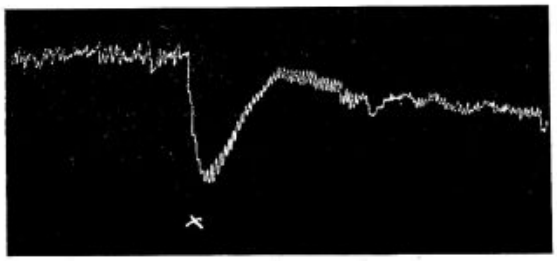


FIG. 19. — Action sur le même fragment d'intestin d'un mélange : morphine 10, narcotine 4, codéine 0,5, papavérine 0,6, dans lequel la narcotine se trouve agir à la dose de $1{,}1 \times 10^{-5}$.

Dans ces conditions, nous avons pu nous rendre compte qu'en utilisant des solutions suffisamment diluées (10^{-5} à 5×10^{-6}), la baisse du tonus est proportionnelle à la quantité de narcotine qui entre dans la composition du mélange (fig. 18 et 19). Ces résultats s'expliquent facilement; en effet, l'opium officinal contient pour 10 g. de morphine environ 4 à 5 g. de narcotine, mais comme l'activité de ce dernier

©BIU Santé

alcaloïde est sur l'intestin isolé près de 200 fois plus importante que celle de la morphine, son action dans une telle préparation prédomine nettement. Quant aux autres alcaloïdes de l'opium, plus actifs que la morphine, ils entrent dans la poudre d'opium en proportion trop faible pour que leur propre action puisse se faire sentir, puisqu'il n'y a jamais potentialisation des effets.

DOSAGE DE LA NARCOTINE ET DES DIVERS ALCALOIDES DE L'OPIUM DANS LES SOLUTIONS DE LEURS SELS ET DANS LES PRÉPARATIONS INJECTABLES A BASE DE POUDRE D'OPIUM

Les résultats variés décrits ci-dessus nous ont persuadés que le dosage biologique des divers alcaloïdes de l'opium est possible dans certaines conditions, et nous avons mis au point une méthode pour le dosage de ces alcaloïdes dans les solutions de leurs sels et dans certaines préparations à base de poudre d'opium.

Dosage de la narcotine dans les solutions de ses sels. — En tenant compte des observations précédemment relatées sur la fatigue progressive de l'intestin au cours d'une série d'expériences, nous opérons de la façon suivante.

Sur un fragment d'intestin convenablement préparé et présentant un péristaltisme normal, on cherche expérimentalement la plus faible dose de narcotine titrée capable de provoquer une baisse de tonus sans excitation notable. Cette dose est répétée après lavage de l'intestin, jusqu'à ce que l'on obtienne deux fois de suite la même baisse de tonus. A ce moment, on fait agir la solution à titrer en cherchant à obtenir une baisse de tonus du même ordre de grandeur que celle donnée par la narcotine de titre connu. L'ordre de grandeur étant déterminé, on renouvelle l'expérience, de façon à obtenir successivement des courbes identiques avec la solution étalon et avec la préparation à doser, deux essais avec l'étalon encadrant un essai effectué avec la préparation de titre inconnu. Si ces trois tracés sont superposables, le dosage peut être considéré comme exact.

Lorsqu'on opère de cette façon sur des solutions pures de narcotine, le dosage ne présente aucune difficulté.

Dosage des divers alcaloïdes de l'opium dans les solutions de leurs sels. — Il est possible de réaliser le dosage de chacun des alcaloïdes de l'opium dans des solutions pures de leurs sels, en opérant comme il a été dit pour le dosage de la narcotine : il suffit d'employer chaque alcaloïde à une concentration voisine de son seuil d'action.

Dosage de la narcotine dans les préparations injectables à base de poudre d'opium. — On opère comme pour le dosage de la narcotine dans les solutions de ses sels. Lorsque deux baisses de tonus obtenues, l'une avec la solution titrée de narcotine, l'autre avec la prépa-

©BIU Santé

ration à doser sont identiques, on peut en déduire la dose de narcotine contenue dans la préparation.

Nous avons utilisé cette technique pour doser la narcotine contenue dans des extraits totaux injectables d'opium.

Dans ces extraits, l'acide méconique, la méconine et la plus grande partie des résines d'opium sont éliminés. Les alcaloïdes sont salifiés à l'état de chlorhydrates; on admet généralement qu'ils subissent pendant la préparation une perte variable suivant que leur fonction base est plus ou moins forte. Cette perte intéresse surtout la papavérine (20 %) et la narcotine (50 %).

Nous indiquons dans le tableau les proportions d'alcaloïdes dans les opiums commerciaux et dans les extraits totaux correspondants. Les taux d'alcaloïdes dans l'opium sont donnés d'après WOLFFENSTEIN (1), TSCHIRCH (2) et ZENDER (3).

Tableau I.

ALCALOÏDES	POURCENTAGE dans l'opium	POURCENTAGE dans les extraits totaux
Morphine	10	10
Codéine	0,2 à 0,8	0,2 à 0,8
Thébaïne	0,4	0,4
Narcotine	4 à 10	2 à 5
Papavérine	0,4 à 1	0,3 à 0,8
Narcéine	0,2	0,2

Pour établir la technique du dosage de la narcotine dans les extraits d'opium injectables, nous avons cherché primitivement le seuil d'action de la narcotine sur l'intestin; puis nous faisons agir la narcotine à une concentration double de ce seuil d'action, soit en moyenne 2×10^{-6}. Dans le tableau II, la première colonne donne les dilutions correspondantes des divers alcaloïdes d'un extrait total lorsque la narcotine est elle-même à la concentration de 2×10^{-6}. Dans la seconde colonne, se trouvent les concentrations limites correspondantes telles que nous les avons données page 487. La troisième colonne attribue à chaque alcaloïde un coefficient d'activité qui est le quotient de la concentration utilisée par sa concentration limite.

Ce tableau nous montre que la narcotine est dans ces conditions le plus actif de tous les alcaloïdes de l'opium et que seules la codéine et la papavérine, dont l'activité est voisine, peuvent gêner son dosage.

1. WOLFFENSTEIN. *Die Pflanzen Alkaloïde*, 3e édition. JULIUS SPRINGER. Berlin, 1922.
2. TSCHIRCH. *Handb. d. Pharmacognosie*, 1925, 3, p. 635.
3. ZENDER. *La question de l'opium*, 1929, Zent. Genève.

©BIU Santé

Tableau II.

ALCALOÏDES	DILUTION utilisée dans le dosage d'un extrait total	CONCENTRATIONS LIMITES	COEFFICIENT d'activité des alcaloïdes dans une solution d'extrait total d'opium servant à son dosage
Narcotine . .	2×10^{-6}	1×10^{-6}	2
Morphine . .	4×10^{-6} à 10^{-5}	1×10^{-4}	0,04 à 0,10
Codéine . . .	8×10^{-8} à 8×10^{-7}	1×10^{-6}	0,08 à 0,80
Papavérine .	10^{-7} à 8×10^{-7}	$6,6 \times 10^{-7}$	0,10 à 1,20
Narcéine. . .	8×10^{-8} à 2×10^{-7}	4×10^{-6}	0,02 à 0,05
Thébaine . .	$1,6 \times 10^{-7}$ à 4×10^{-7}	4×10^{-6}	0,04 à 0,10

Comme nous l'avons exposé plus haut, il n'y a jamais potentialisation des effets, mais simple addition. Si nous nous plaçons dans les conditions optima (opium riche en narcotine ou pauvre en codéine et en papavérine), le dosage est possible, le coefficient de la narcotine étant 2, le coefficient (codéine + papavérine), inférieur à 1, étant au-dessous du seuil d'action. Si, au contraire, les conditions sont mauvaises, le coefficient d'activité (codéine + papavérine) dépasse le seuil d'action et peut même atteindre le coefficient d'activité de la narcotine. *A priori*, le dosage paraît impossible.

Nous avons voulu expérimenter des extraits totaux d'opium répondant à ces conditions. La Société industrielle de Chimie organique (1) a bien voulu nous préparer deux extraits injectables contenant :

	EXTRAIT N° 1	EXTRAIT N° 2
	—	—
Narcotine	0,4	0,225
Codéine	0,08	0,08
Papavérine.	0,08	0,08

Avant de pratiquer le dosage de ces extraits, nous avons dosé avec la narcotine titrée à 1 °/₀₀ deux solutions contenant narcotine, codéine et papavérine dans les proportions mêmes de ces extraits. La première solution nous a donné, dans toute une série de déterminations, des chiffres très voisins de 0,4 °/₀ de narcotine, ce qui montre que, dans ces conditions, l'activité relative de la narcotine est suffisamment élevée pour qu'il soit possible de négliger l'action des deux autres alcaloïdes. La seconde solution, au contraire, nous a donné des chiffres beaucoup trop forts, compris entre 0,3 et 0,35 environ, erreur causée par la surcharge de la codéine et de la papavérine.

1. Nous tenons à adresser ici à M. Lapiné, administrateur-délégué de la Société industrielle de Chimie organique, nos plus vifs remerciements.

©BIU Santé

Nous avons alors dosé les extraits ci-dessus indiqués spécialement préparés.

Le premier nous a donné une moyenne de 0,4 °/₀ de narcotine, le second une moyenne de 0,3 °/₀.

Pour remédier à cet inconvénient, qui rendait le dosage incertain dans les extraits contenant moins de 0,35 °/₀ de narcotine, nous avons songé à les charger en narcotine par addition d'un volume égal d'une solution de narcotine à 0,5 °/₀, ce qui amène, dans le second extrait, le chiffre moyen du mélange à 0,36 °/₀ de narcotine.

Dosage de l'extrait n° 1 (***sicopion***). — Nous employons la même technique que pour le dosage biologique de la narcotine seule; nous utilisons pour plus de commodité une dilution d'extrait au 1/10 et une solution de chlorhydrate de narcotine à 1 °/₀₀.

Par exemple, sur les tracés 20, 21, 22, nous avons trouvé, comme équivalents :

0 cm³ 25 de chlorhydrate de narcotine à 1 °/₀₀.

0 cm³ 60 de sicopion dilué, soit 0 cm³ 06 de sicopion injectable. La teneur en narcotine est donc, dans le sicopion injectable, de 0,416 °/₀.

Dosage de l'extrait n° 2. — Nous employons la technique décrite ci-dessus, mais l'extrait est d'abord additionné d'un volume égal de chlorhydrate de narcotine à 5 °/₀₀, puis le mélange est dilué à 1/10.

Deux essais successifs ont donné les chiffres suivants : 0,233 et 0,193 °/₀ de narcotine alors que l'analyse a fourni 0,225 °/₀.

Technique du dosage d'un extrait d'opium injectable. — Nous effectuons toujours deux dosages successifs avec le même extrait, l'un direct, l'autre après avoir ajouté de la narcotine. Si les deux chiffres correspondent, nous prenons le chiffre du dosage direct comme plus sensible; si la différence est notable, nous prenons le chiffre correspondant au dosage de l'extrait chargé.

Nous avons dosé la narcotine dans quelques extraits totaux d'opium injectable (1) et obtenu les chiffres moyens suivants :

Pantopon injectable	0,4 °/₀
Sicopion injectable	0,4 °/₀
Pavéron injectable	0,3 °/₀

Tous les dosages sont évalués en narcotine base et non en chlorhydrate de narcotine, nos solutions titrées étant préparées à partir de la base.

Essais de dosage de la narcotine dans les extraits d'opium officinaux non injectables. — Nous avons employé l'extrait d'opium officinal titré à 20 °/₀ de morphine, soit en solution aqueuse, soit en solution glycéro-alcoolique.

1. Ces trois produits sont préparés respectivement par les firmes : Hoffmann-Laroche, Société industrielle de Chimie organique, Boulanger-Dausse.

©BIU Santé

Nous avons constaté sur l'intestin isolé de cobaye une activité bien



FIG. 20. — Action de la narcotine à $3{,}30 \times 10^{-6}$, soit 0 cm³ 25 de la solution à 1/1.000.

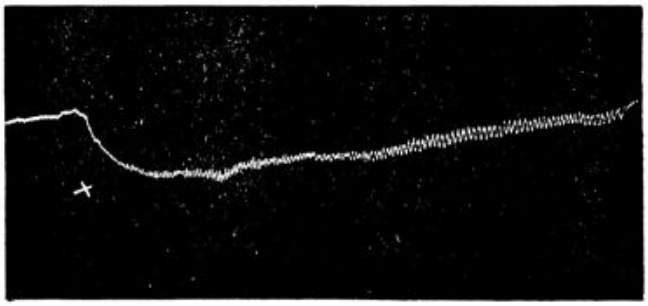


FIG. 21. — Action sur le même fragment d'intestin du Sicopion injectable à la dose de 0 cm³ 06.

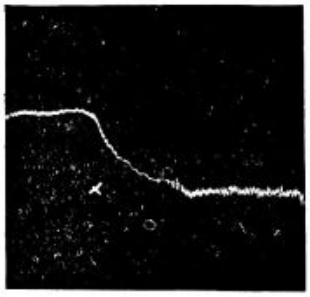


FIG. 22. — Action sur le même fragment d'intestin de la dose initiale de narcotine, soit $3{,}3 \times 10^{-6}$.

supérieure à la quantité de narcotine qui y est contenue. On sait que l'extrait est, au cours de sa préparation, repris par l'eau afin d'éliminer

©BIU Santé

en partie cet alcaloïde ; une portion notable, 40 °/₀ environ, passe cependant dans l'extrait : soit, pour l'extrait officinal, 4 à 5 °/₀ de narcotine.

Dans nos essais, nous avons trouvé pour un tel extrait un seuil d'activité de 10^{-5} amenant une baisse de tonus très légère et de courte

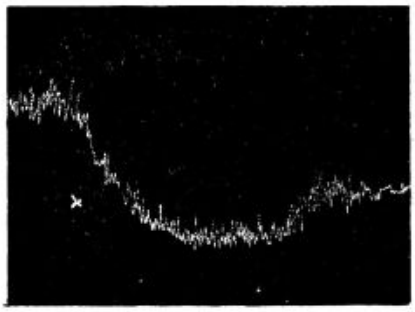


Fig. 23. — Action de l'extrait d'opium officinal à $3{,}3 \times 10^{-5}$.

durée ; en augmentant la dose, cet effet croît rapidement (fig. 23) et s'accompagne d'une *paralysie* très forte et très persistante du péristaltisme. Nous avons comparé l'activité de l'extrait avec celle d'une solu-

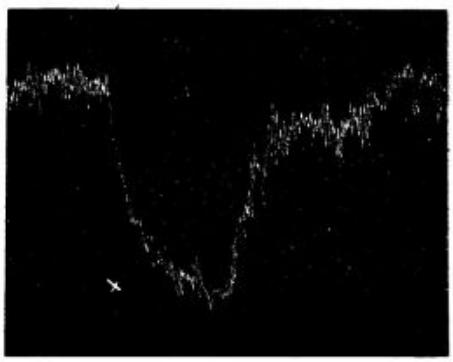


Fig. 24. — Action de l'acide méconique à 10^{-6}.

tion titrée de narcotine et nous avons trouvé 10 °/₀ de narcotine, ce qui dépasse beaucoup la quantité qui est contenue.

Mais dans l'extrait d'opium d'autres éléments que les alcaloïdes déjà étudiés peuvent agir sur l'intestin. En effet les préparations d'extraits injectables contiennent les alcaloïdes à l'état de chlorhydrates ; dans l'opium, au contraire, ils sont combinés à l'acide méconique.

Nous avons effectué une dizaine d'expériences sur l'acide méconique (fig. 24) et trouvé un seuil d'activité de 2×10^{-5}, l'opium

©BIU Santé

de Smyrne contenant 4 °/₀ de cet acide, il s'en trouve donc 8 °/₀ dans l'extrait.

Nous avons aussi mesuré l'activité de l'acide lactique, qui constitue 1 à 2 °/₀ de l'opium, soit 2 à 4 °/₀ de l'extrait. Nous avons trouvé une concentration limite active de $3{,}3 \times 10^{-5}$ produisant une faible baisse de tonus; la baisse de tonus augmente avec la dose et à 5×10^{-5} environ apparaît une paralysie du péristaltisme.

L'opium contient également un principe, la méconine, au taux de 0,3 °/₀ dans la poudre. L'essai de la méconine nous a donné une concentration limite active de $3{,}3 \times 10^{-5}$.

De plus, tandis que dans la préparation des extraits totaux injectables la plus grande partie des résines d'opium sont éliminées, celles-ci passent dans l'extrait officinal dont elles constituent 45 °/₀ environ. Ces résines donnent par oxydation permanganique de l'acide phtalique et de l'acide cinchomironique en quantité notable, acides qui permettent de conclure à la présence de bases isoquinoléines. Ces bases sont toutefois incristallisables par salification.



Fig. 25. — Action de la résine d'opium épuisée à l'eau, à 5×10^{-6}.

Nous avons essayé l'activité de ces résines de la façon suivante, nous avons épuisé au bain-marie bouillant pendant une demi-heure, d'une part 0 gr. 10 de résines par 50 cm³ d'eau distillée, d'autre part 0 gr. 10 de résines par 50 cm³ d'HCl centi-normal; les liqueurs filtrées se sont montrées actives, la première à 10^{-5} (fig. 25), la seconde à 4×10^{-6}.

Ces seules résines qui possèdent une activité considérable (coefficient d'activité 2,2 pour un coefficient d'activité égal à 2 pour la narcotine) suffisent à empêcher le dosage de cet alcaloïde dans les extraits d'opium officinaux.

Nous avions pensé à effectuer le dosage des autres alcaloïdes secondaires très actifs de l'opium : papavérine et codéine, dans les mélanges d'alcaloïdes et les extraits injectables; mais les difficultés survenues au cours du dosage de la narcotine nous ont montré que nous n'aurions pu le réussir qu'en chargeant les préparations de trois ou quatre fois la valeur de l'alcaloïde. Dans ces conditions, la sensibilité du dosage se trouve diminuée à tel point que les résultats sont sans intérêt.

©BIU Santé

CONCLUSIONS

1° Les divers alcaloïdes de l'opium ont une action sensiblement parallèle sur l'intestin isolé de cobaye. Cependant, tandis que les dérivés phénanthréniques : morphine, codéine, thébaïne provoquent, à faibles doses, une légère diminution du péristaltisme, les dérivés isoquinoléiques : narcotine, papavérine, narcéine provoquent, à faibles doses, une légère excitation du péristaltisme, qui n'est d'ailleurs pas constante. A fortes doses, tous les alcaloïdes de l'opium agissent identiquement et provoquent une baisse du tonus et la paralysie du péristaltisme. Ces effets sont plus ou moins importants suivant les alcaloïdes, la morphine étant le moins actif de tous et la narcotine l'un des plus actifs.

2° La constance des résultats observés et la proportionnalité qui existe entre la quantité d'alcaloïde agissant et la baisse de tonus produite nous ont permis d'établir une méthode de dosage de chacun des alcaloïdes en solution pure.

3° De plus, la narcotine peut être dosée dans les associations morphine-narcotine et dans les mélanges dont la composition en alcaloïdes est voisine de celle de l'opium. L'action de ces préparations est comparée à celle d'une solution de narcotine titrée, en utilisant toutefois des solutions assez diluées pour réduire la morphine et les autres alcaloïdes à des concentrations éloignées de leur seul actif. On constate, en effet, que de telles solutions provoquent une baisse du tonus proportionnelle à la quantité de narcotine existant dans le mélange.

Cette méthode donne des résultats satisfaisants pour les diverses préparations injectables introduites en thérapeutique, dont la composition est plus ou moins voisine de celle de l'opium ; mais elle n'est pas applicable à l'extrait d'opium officinal, qui contient à côté des alcaloïdes d'autres substances actives sur l'intestin. Le résultat obtenu pour l'extrait est cependant intéressant puisqu'il permet de confirmer par l'analyse physiologique la présence d'une quantité notable de bases très actives, inconnues jusqu'ici, et que des réactions chimiques avaient seules décelées.

(*Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine de Paris.*)

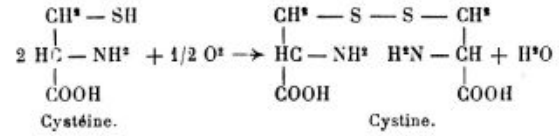
Dr JEANNE LÉVY. OLIVIER GAUDIN.

©BIU Santé

REVUE DE CHIMIE BIOLOGIQUE

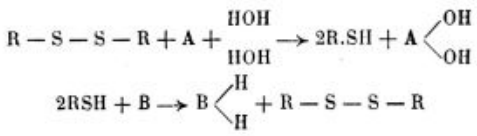
Le glutathion.

Parmi les corps chimiquement définis fournis par l'hydrolyse des protides, on a isolé un composé sulfuré : la cystine, qui est le disulfure de la cystéine, ou acide α-amino β-thiolactique.



La cystéine s'oxyde facilement, non seulement en présence d'oxygène, mais aussi en présence de composés accepteurs d'hydrogène : bleu de méthylène par exemple.

D'une manière générale, les composés possédant un sulfhydryle de formule générale RSH donnent facilement des réactions schématisées ainsi par R. Fabre (¹), Hopkins et Dixon (²).



en désignant par A un constituant accepteur d'oxygène et par B un accepteur d'hydrogène. Le groupe [— S — S —] apparait comme un catalyseur de transport d'hydrogène.

Parmi les hypothèses émises par les biochimistes modernes pour expliquer les oxydations tissulaires, l'une (Warburg) admet une activation de l'oxygène par transformation en combinaison peroxydique sous l'influence des ferments, grâce au fer et au manganèse qu'ils renferment; l'autre (Wieland) permet d'expliquer les oxydations biologiques en l'absence d'air par une réaction simultanée d'hydrogénation. Pour Wieland, c'est l'hydrogène qui se trouve activé, l'oxygène ne jouant qu'un rôle passif.

On comprend que l'attention des biologistes ait été attirée sur le rôle possible des composés sulfhydrylés dans les phénomènes d'oxydoréduction dans les tissus. Il était naturel de chercher à isoler des tissus

©BIU Santé

des substances chimiques définies capables de provoquer ces réactions.

M. DE REY-PAILHADE, en 1888, montre que les tissus animaux et quelques substances végétales donnent un dégagement d'H^2S si on les traite par le soufre à la température de 40°. Il admet que cette réduction est due à un composé spécial, le *philothéion*, que l'on peut représenter schématiquement par la formule RSH et susceptible de donner par oxydation le *philothion* : RS—SR.

Pour DE REY-PAILHADE (*) les tissus peuvent se classer en deux groupes :

Le groupe A qui renferme les tissus susceptibles de dégager H^2S à une température voisine de 100°, d'après la réaction probable : $2RSH \rightarrow H^2S + R-S-R$;

Le groupe B formé par les tissus qui ne dégagent pas d'H^2S dans les mêmes conditions.

Les tissus du groupe A additionnés de soufre et placés à l'étuve à 40° dégagent H^2S, suivant la formule probable :

$$2RSH + S = H^2S + R-S-S-R.$$

Les tissus du groupe B ne donnent pas cette réaction.

Les tissus du groupe A renferment du philothéion et contiennent de l'hydrogène d'une labilité très grande.

DE REY-PAILHADE (*) voit dans le soufre le meilleur réactif des composés sulfhydrylés, plus fidèle que le nitroprussiate de sodium en milieu alcalin qui doit donner une coloration rouge.

En 1921, F. G. HOPKINS (*) signale l'existence d'un composé sulfuré qu'il isole des cellules de levure de bière. Il en donne le mode de préparation. Ce composé, nommé *glutathion*, fut considéré comme un dipeptide formé par l'union d'une molécule d'acide glutamique ($CO^2H-CH^2-CH^2-\underset{\displaystyle NH^2}{\underset{|}{CH}}-CO^2H$) et d'une molécule de cystéine. Les constantes physiques furent données et cette constitution, qui fut même confirmée par la synthèse, fut admise.

Cependant, en 1927, HUNTER et EAGLES (*) ayant émis des doutes sur la constitution du glutathion, HOPKINS reprit l'étude de la question. Il modifia sa première méthode de préparation et isola un composé parfaitement cristallisé, qu'il montra être un tripeptide résultant de l'union des 3 acides aminés : acide amino-acétique ou glycine ($\underset{\displaystyle NH^2}{\underset{|}{CH^2}}-CO^2H$), acide glutamique et cystéine.

Plus récemment, KENDALL, MASON et MC KENZIE (*) ont modifié la deuxième méthode proposée par HOPKINS et ont obtenu avec un bon rendement le produit cristallisé.

©BIU Santé

Voici le principe de leur méthode :

La levure des boulangers est traitée par l'eau, on ajoute du benzène, après agitation prolongée on laisse reposer.

On ajoute une quantité déterminée d'acide sulfurique dilué et aussitôt une quantité suffisante de baryte pour précipiter l'acide.

On sépare le précipité par centrifugation, et on traite par l'acétate neutre de plomb. Après cette addition, le pH de la liqueur est voisin de 5,5.

Le précipité, après centrifugation, est décomposé par un léger excès d'acide sulfurique. Après agitation, le précipité de sulfate de plomb est séparé et la liqueur est additionnée d'acide sulfurique en quantité suffisante pour obtenir une solution 0,5 N. Le rouge Congo est utilisé comme indicateur. La solution est portée à 50° et on ajoute par petites portions de l'oxyde de cuivre. Celui-ci est préparé par ébullition de la liqueur de Fehling avec un excès de glucose ; il doit être d'un beau rouge. Il faut éviter un excès de cuivre, le terme de la réaction est atteint quand l'oxyde de cuivre ajouté à une petite portion de liqueur éclaircie par centrifugation ne donne pas de précipité.

Le précipité, après repos de quelques heures, est séparé par filtration sur terre d'infusoires, lavé, mis en suspension dans l'eau et décomposé par l'hydrogène sulfuré. Le précipité de sulfure de cuivre est séparé, l'acide sulfurique exactement précipité par la baryte et la liqueur est concentrée à consistance sirupeuse. Puis la solution est abandonnée à la glacière, jusqu'à cristallisation. Les cristaux sont lavés avec une petite quantité d'acide acétique, puis d'alcool absolu. Le glutathion est finalement desséché. Les eaux mères des premiers cristaux peuvent fournir une nouvelle quantité de produit.

Le composé ainsi obtenu est bien un tripeptide. Dans les produits obtenus par l'hydrolyse à l'aide de l'acide sulfurique, il a été possible de caractériser : l'acide amino-acétique ou glycine, l'acide glutamique et la cystéine. Hopkins (*), Kendall, Mason et Mc Kenzie (7) ont réussi l'hydrolyse de ce tripeptide par l'érepsine ; ils ont pu caractériser dans les produits obtenus : la cystéine, la glycine par formation d'acide hippurique ; ils n'ont pas réussi à séparer l'acide glutamique. En dehors des trois amino-acides indiqués, aucun autre n'a été caractérisé.

La méthode de titration acidimétrique de Harris appliquée à la détermination des groupes NH^2 et COOH a donné des résultats qui confirment les chiffres théoriques calculés pour le tripeptide.

Pirie et Pinuey (9) confirment également ces résultats.

Kendall, Mason et Mc Kenzie (7) ont cherché à établir quelle constitution il fallait attribuer au glutathion, parmi les douze manières possibles de souder les trois amino-acides envisagés.

Sans donner une solution définitive ils estiment que le glutathion doit être considéré comme : glutamyl-cystéinyl-glycine ou glutamyl-glycyl-

©BIU Santé

cystéine, le groupe aminé de l'acide glutamique étant en γ par rapport au groupe carboxyle entré en combinaison avec le groupement aminé.

Hopkins se demanda si le nom de glutathion devait être conservé au tripeptide isolé. Il lui a semblé préférable de le faire. En effet, le produit primitivement isolé renferme une forte proportion de tripeptide et les principales propriétés étudiées avec le produit primitif sont les mêmes que celles du tripeptide pur. Nous exposerons donc les plus importantes des propriétés qui ont été fixées à partir du corps isolé par Hopkins lors de ses premiers essais.

Propriétés chimiques du glutathion. — Nous retiendrons ici les propriétés dues au groupe SH.

La facilité de la réaction :

$$2\,R-SH+1/2\,O^2 \rightleftarrows H^2O+R-S-S-R$$

est influencée par la constitution du reste R.

Cette réaction semble plus facile avec le glutathion qu'avec la cystéine par exemple.

Cette transformation réversible est extrêmement sensible à la réaction du milieu.

Si l'on épuise à l'eau froide un tissu, il ne réduit plus le bleu de méthylène.

Si l'on place ce tissu dans une solution de concentration et de réaction convenables, privée d'air, et si on ajoute le glutathion oxydé (R. S. S. R.), le système décolore le bleu de méthylène.

Il y a donc d'abord réduction du groupe disulfuré; le tissu lavé, sans action sur le bleu de méthylène, est capable de réduire le glutathion oxydé.

Le pouvoir réducteur et l'activité respiratoire récupérés par un tissu lavé, par addition de glutathion, demeurent les mêmes lorsque le tissu est chauffé à 100°.

Hopkins a étudié l'action du glutathion dans l'oxydation des acides gras non saturés et de certains protides.

L'oxydation des acides gras non saturés peut se produire en l'absence des éléments des tissus, lorsque le glutathion existe sous la forme RSH.

Meyerhof explique l'action du glutathion sur les acides gras non saturés par la formation d'un peroxyde.

$$2\,RSH+O^2 \rightarrow R-SH-O-O-SH-R$$
$$RSH-O-O-SHR+A \rightarrow AO^2+2\,RSH.$$

Le glutathion est également capable de provoquer l'oxydation de certains protides, mais seulement en milieu neutre ou légèrement alcalin. Cette réaction n'a lieu que si les protides possèdent un groupe [— SH] libre.

Les réactions d'oxydation-réduction dues au glutathion ont été étudiées

©BIU Santé

par de nombreux auteurs, en particulier par HOPKINS et DIXON (9), par TUNNICLIFFE (10), MEYERHOF (11), J. M. JOHNSON et C. VOEGTLIN (12).

Dosage du glutathion réduit. — TUNNICLIFFE (13) a donné une méthode de dosage dont le principe est basé sur l'oxydation du groupe [— SH] par une solution d'iode titrée. L'indicateur employé étant le nitro-prussiate. Les tissus frais, sur lesquels on fait le dosage, sont broyés dans un mortier avec du sable et de l'acide trichloracétique à 10 °/₀. On filtre, épuise à deux reprises par l'acide trichloracétique dilué, la liqueur est titrée par l'iode.

Mme L. RANDOIN et R. FABRE (14) ont précisé le mode opératoire à suivre dans ce dosage.

Il y a lieu de faire remarquer que la réaction du nitroprussiate alcalin est due au groupe sulfhydryle en général et n'est pas spécifique du glutathion.

D'autre part, d'autres substances peuvent être oxydées par l'iode.

Mme L. RANDOIN et R. FABRE ont étudié la sensibilité de la réaction au nitroprussiate.

Le mode opératoire qu'ils préconisent est le suivant : Prélever pour l'essai 0 cm³ 3 de solution trichloracétique, additionner ce liquide d'une goutte de solution de nitro-prussiate de sodium à 5 °/₀ (préparée extemporanément) puis faire arriver de l'ammoniaque à la surface du mélange au moyen d'une pipette effilée. On voit apparaître un anneau rouge avec la solution contenant des composés à groupe sulfhydryle.

Dans ces conditions, la réaction est à la limite de sensibilité pour 1 mgr. de glutathion pour 100 cm³ de liqueur.

Il y aura lieu de faire une correction dans la détermination de la teneur en glutathion réduit par le nitro-prussiate.

Les mêmes auteurs opèrent le dosage également avec l'empois d'amidon comme indicateur, méthode nécessitant également une correction.

Ils proposent la technique opératoire suivante :

Un poids connu de tissu, recueilli immédiatement après la mort de l'animal, est haché finement et rapidement; la pulpe, mélangée avec du sable lavé, est traitée par un poids égal d'acide trichloracétique à 10 °/₀.

On filtre à la trompe et on traite de nouveau le résidu, à deux reprises, de la même manière. En général, l'épuisement est alors complet.

La solution claire finalement obtenue est titrée, en employant une burette au cinquantième de centimètre cube, avec une solution centinormale d'iode préparée extemporanément par dilution de la solution décinormale. L'indicateur est le nitro-prussiate en liqueur ammoniacale employé comme il a été déjà indiqué.

Le glutathion dans les tissus. — Les méthodes de dosage appliquées

©BIU Santé

aux différents tissus ont permis de classer ceux-ci d'après leur teneur en glutathion réduit.

Voici les chiffres obtenus par BLANCHETIÈRE et BINET ([15], [16]) pour les divers organes du chien :

POUR 100 GR. de tissus	TENEUR MOYENNE en glutathion réduit en milligr.
Surrénales	482
Foie	310
Rein	284
Testicule	260
Thyroïde	228
Pancréas	217
Poumon	82
Muscle squelettique	73
Sang (artériel)	15

Les expériences de perfusion du foie entreprises par FABRE et SIMONNET ([17]) ont montré que, si l'équilibre physico-chimique de la cellule est respecté, le glutathion est très difficilement entraîné. Dans le cas contraire il est facile de faire passer le glutathion dans le liquide de perfusion. Il suffit d'effectuer la circulation artificielle soit avec de l'eau, soit avec du liquide de RINGER additionné de toxiques tels que le chloroforme ou le cyanure de potassium.

BLANCHETIÈRE et BINET ([18]) ont étudié l'influence des divers facteurs biologiques sur la teneur en glutathion réduit des tissus du chien.

Le régime alimentaire n'a pas eu d'influence considérable.

Les variations de la fonction respiratoire ont peu d'influence sur la teneur en glutathion des tissus, mais au contraire une influence considérable sur le glutathion du sang.

BINET, BLANCHETIÈRE et MÉLON ([19]) ont montré que, chez le chien, le sang artériel contient environ 15 milligr. de glutathion réduit pour 100 cm³; dans le sang du cœur droit, il y a plus de glutathion (18 milligr.) que dans le sang artériel.

L'asphyxie élève, quelquefois double, le glutathion réduit du sang artériel; lors de la reprise de la respiration, le glutathion retombe à son taux primitif, après un temps fort long. Cette élévation du taux du glutathion réduit, au cours de l'asphyxie, est un phénomène uniquement sanguin et ne se retrouve pas dans les tissus.

La teneur des tissus cancéreux en glutathion est élevée et de même ordre que celle des tissus normaux les plus riches de l'organisme. Après la mort, le glutathion réduit disparaît rapidement.

A. MOREL et P. DELORE ([20]) ont montré que la réfrigération retardait cette disparition.

Si le glutathion et les dérivés sulfurés de constitution analogue

©BIU Santé

semblent bien jouer un rôle important dans les phénomènes d'oxydation-réduction des tissus, les conditions d'action de ces produits restent en grande partie à préciser. L. DAMAS.

BIBLIOGRAPHIE

1. FABRE (R.). — Le glutathion. *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1927, (8), **5**, p. 219-245.
2. HOPKINS et DIXON. *Journ. of Biol. Chem.*, 1922, **54**, p. 507.
3. REY-PAILHADE. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1929, **11**, p. 308.
4. REY-PAILHADE. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1929, **11**, p. 1143.
5. HOPKINS (F. G.). *Bioch. Journ.*, 1921, **15**, p. 286.
6. HUNTER et EAGLES. *J. of Biol. Chem.*, 1927, **72**, p. 147.
7. KENDALL, MASON et MC KENZIE. *J. of Biol. Chem.*, 1930, **87**, p. 55.
8. HOPKINS. *J. of Biol. Chem.*, 1929, **84**, p. 209.
9. PIRIE et PINHEY. *J. of Biol. Chem.*, 1929, **84**, p. 321.
10. TUNNICLIFFE (H. E.). *Bioch. Journ.*, 1925, **19**, p. 199.
11. MEYERHOF. *Pflüggers Arch.*, 1925, **199**, p. 531.
12. JOHNSON et VOEGTLIN. *J. of Biol. Chem.*, 1927, **75**, p. 703.
13. TUNNICLIFFE (H. E.). *Bioch. Journ.*, 1925, **19**, p. 194.
14. RANDOIN (Mme L.) et FABRE (R.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1927, **9**, p. 1027.
15. BLANCHETIÈRE et BINET (L.). *C. R. Soc. de Biol.*, 1926, **94**, p. 494.
16. BINET (L.). *La Presse Médicale*, 7 mars 1928, **36**, n° 19, p. 293.
17. FABRE et SIMONNET. *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1928, (8), **7**, p. 447.
18. BLANCHETIÈRE et BINET (L.). *C. R. Soc. de Biol.*, 1926, **95**, p. 558.
19. BLANCHETIÈRE, BINET et MÉLON. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, **97**, p. 1049.
20. MOREL (A.) et DELORE (P.). *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, **96**, p. 975.

NOTICE BIOGRAPHIQUE [1]

PIERRE GUIGUES

(1868-1930)

L'Académie de Médecine vient de perdre, dans sa section de Pharmacie, l'un des membres correspondants nationaux qu'elle avait élus l'an dernier : le professeur PIERRE GUIGUES, de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Beyrouth.

Notre confrère naquit à Embrun, dans les Hautes-Alpes, le 28 mars 1868. Étudiant en Pharmacie à Marseille, il obtint son diplôme de pharmacien en 1892. Élève des plus distingués, au cours même de ses études, il devint préparateur de la chaire de Chimie de l'École de Marseille et puisa dans ces fonctions le goût de la chimie qui ne devait jamais l'abandonner; en même temps, il conquérait, en 1890, avec le n° 1, la

1. Notice lue à l'Académie de Médecine, dans la séance du 20 mai 1930, par M. le professeur M. DELÉPINE.

©BIU Santé

place d'interne en pharmacie des hôpitaux de Marseille. Sans exception, chaque année, il remportait les premiers prix de son École. C'est dire qu'à une intelligence vive et prompte il alliait la persévérance et l'opiniâtreté nécessaires au succès.

Une place de professeur de Pharmacie et de Matière médicale étant devenue vacante à la Faculté française de Médecine et de Pharmacie de Beyrouth en 1894, seulement deux ans après que PIERRE GUIGUES eut été reçu pharmacien, il l'obtint sans difficulté. Descendu de ses montagnes à la mer, il n'avait pas résisté, en cette ville de Marseille, porte de l'Orient, à l'appel des Marches de l'Est; comme tant d'autres de ses compatriotes montagnards, il avait envisagé l'exil momentané avec sérénité. Il ne manquait d'ailleurs pas, à chaque période de vacances, de retourner au pays natal où il avait conservé un toit; son plaisir était ensuite de venir causer avec des amis de ses projets de travaux, des améliorations à apporter à sa Faculté, à ses laboratoires, de se tenir au courant de ce qu'à Beyrouth il avait quelque difficulté à connaître. J'ai eu l'honneur et le plaisir d'être bien souvent consulté au cours de ces entretiens aimables.

Une fois à Beyrouth, où, comme vous le savez, notre Faculté française est concurrencée par une Faculté américaine dont les ressources ne se comparent pas à la nôtre, — j'entends par leur ampleur infiniment plus grande, — GUIGUES multiplia ses efforts, sans trêve ni mesure, pour la bonne réputation de sa Faculté. Les nombreux pharmaciens dont il eut la formation à charge, aujourd'hui répandus en Turquie, au Liban, en Syrie, en Perse, en Egypte, en Palestine, etc., sont des témoins qui nous apprendraient certainement que ces efforts n'ont pas été vains. Animé d'un patriotisme profond, GUIGUES avait réussi à inculquer à ses élèves l'amour de notre pays, de notre esprit et de nos méthodes; chacun d'eux a certainement emporté dans sa patrie une parcelle d'affection pour le Maître et le pays qu'il symbolisait.

Ce sont ces sentiments que j'exprimais devant vous en sollicitant vos suffrages pour le titre de membre correspondant national en faveur de GUIGUES. En répondant aux propositions de la Section, vous pouvez être certains que vous aviez apporté à notre regretté confrère une des plus belles joies de sa carrière, non pas joie d'orgueil, mais joie de pouvoir renforcer encore par une autorité accrue son action sur ses élèves et ses compatriotes libanais, et tout cela au profit de notre pays.

Ce n'est évidemment pas sur ces seuls sentiments que s'était basé votre choix. Il s'était appuyé aussi sur la notoriété scientifique de notre confrère.

GUIGUES, doué de la prodigieuse mémoire qui lui avait assuré ses brillants succès scolaires, apprit très vite l'arabe et le turc, avec toutes leurs subtilités. Nous en avons un reflet dans les traductions qu'il nous a données d'un grand nombre de documents arabes de médecine et de

©BIU Santé



PIERRE GUIGUES

(1868-1930)

©BIU Santé

pharmacie. L'une des plus importantes est la traduction du livre de *l'Art du Traitement*, de NAJM-AD-DYN MAHMOUD, qu'il présenta comme thèse de docteur en Pharmacie de l'Université de Paris en 1902; cette traduction était précédée d'un essai sur la pharmacie arabe. Par la suite, GUIGUES, s'intéressant à la vie libanaise, nous a donné nombre d'analyses des aliments du Liban. Chef du laboratoire d'analyse des produits alimentaires à Beyrouth, il avait à compter non seulement avec les aliments des Européens, mais encore avec les aliments spéciaux du pays.

GUIGUES s'était si bien assimilé à son pays d'adoption qu'il y avait installé une usine de fabrication de résine de scammonée; celle-ci fut détruite par les Turcs pendant la guerre, alors que GUIGUES, comme tant d'autres, avait tout quitté pour servir son pays. Ce fut une grande perte matérielle qui fut mal indemnisée. Cependant, GUIGUES se préoccupait de réédifier son usine pour la transmettre à ses enfants devenus grands, lorsque la mort est venue le surprendre. Ses amis, habitués à le voir si robuste, en furent douloureusement étonnés.

Au milieu d'un enseignement magistral fort surchargé auquel il joignait la direction des travaux pratiques et des occupations d'analyste officiel, GUIGUES n'a jamais abandonné la recherche et nous lui devons quantité d'articles de chimie pharmaceutique, de chimie analytique ou de chimie biologique dont la diversité défie un exposé d'ensemble, mais fait ressortir les éminentes qualités d'adaptation de leur auteur.

GUIGUES était membre correspondant de la plupart de nos Sociétés de pharmacie. Depuis 1923, il était chevalier de la Légion d'honneur.

GUIGUES avait eu neuf enfants; la carrière des aînés s'ébauchait; quelques-uns, à la satisfaction de leur père, s'étaient orientés vers la médecine et la pharmacie. A eux tous, ainsi qu'à M^me^ GUIGUES si durement éprouvée, l'Académie exprime ses sympathies avec l'espoir que l'hommage que nous rendons à la mémoire de notre confrère apportera quelque consolation à leur légitime douleur. (*Applaudissements.*)

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

1. Note sur une nouvelle préparation des cristaux d'hydrate de chlore, *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1891.
2. Note sur la préparation du nitrate de strychnine. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1894.
3. *La Toxicologie*. Articles de vulgarisation, janvier-décembre 1894.
4. Note sur la découverte de l'éther. *Journ. des nouveaux remèdes*, 1896.
5. La lanoline. *Journ. des nouveaux remèdes*, 1896.
6. Recherches sur la solubilité dans l'éther de la résine blanche de scammonée. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1900.
7. La Faculté de Médecine et de Pharmacie de Beyrouth. *Bull. des travaux de la Soc. de Pharm.*, Bordeaux.
8. La tortue de Beyrouth. *La Nature*, 1900.

©BIU Santé

9. Nouveau mode de préparation de l'arséniate de qninine. *Bull. Soc. Pharm.* Bordeaux.
10. Extraits fluides pour sirops. *Bull. Soc. Pharm.*, Bordeaux.
11. Intoxication par le mercure. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1901, 6e s., **13**, p. 954.
12. Stomatite grave consécutive à des gargarismes par un vin contenant accidentellement des traces de mercure. *Bull. Soc. Pharm.*, Bordeaux, 1901. Ce travail fut présenté à l'Académie de Médecine.
13. Eaux distillées. *Bull. Soc. Pharm.*, Bordeaux.
14. Analyse des scammonées naturelles. *Bull. Sc. Pharm.*, 1901, **3**, p. 352.
15. Bizarre falsification du minium. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1902, 6e s., **15**, p. 18.
16. Composition de quelques produits employés dans la médecine populaire arabe. *Bull. Sc. Pharm.*, 1902, **5**, p. 19.
17. Une forêt de sabines dans les Hautes-Alpes. *Bull. Sc. Pharm.*, 1902, **5**, p. 33.
18. Pilules mercurielles bédouines. *Bull. Soc. Pharm.*, Bordeaux, 1902.
19. Note sur l'extrait aqueux de noix vomique. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1902, 6e s., **15**, p. 427.
20. Le livre de l'*Art du traitement* de Najm-ad-Dyn Mahmoud (remèdes composés). Texte, traduction, glossaires précédés d'un essai sur la pharmacie arabe. *Thèse pour le doctorat en pharmacie de la Faculté de Paris*, 1902. Cet ouvrage eut l'honneur d'être présenté à l'Académie de Médecine.
21. Najm-ad-Dyn Mahmoud. *Janus*, Amsterdam, 1903.
22. Solubilité de la terpine dans l'alcool. *Bull. Sc. Pharm.*, 1903, **8**, p. 76.
23. La guérison en une heure, de Razès. *Al Machriq*, 1903.
24. Étude du *Cryptostegia grandiflora*. *Bull. Sc. Pharm.*, 1903, **7**, p. 157.
25. La guérison en une heure, de Razès. Texte, traduction et note. Paris, Geuthner, 1903.
26. Note sur l'origine du café. *Al Machriq*. *Bull. Sc. Pharm.*, 1903, **7**, p. 350.
27. L'aliment arabe « al Halâoua ». *Al Machriq*. *Bull. Sc. Pharm.*, 1904.
28. Miel et cire. *Bull. de la Chambre de commerce française de Constantinople*, 1904.
29. Dispositif pour évaporer de faibles quantités d'alcool ou d'éther. *Bull. Sc. Pharm.*, 1904, **9**, p. 100.
30. Extraits fluides de réglisse. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1904, 6e s., **19**, p. 284.
31. Note sur la recherche de la quinine par la réaction de J.-J. André. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1904, 6e s., **20**, p. 55.
32. Nouvelle note sur l'arséniate de quinine. *Bull. Soc. Pharm.*, Bordeaux, 1904.
33. Un vieux médicament, l'acide formique. *Al Machriq*, 1904.
34. Sur la colocase. *Bull. Sc. Pharm.*, 1904, **10**, p. 68.
35. Incompatibilité de la quinine et de l'acétate d'ammoniaque. *Bull. Sc. Pharm.*, 1904.
36. Enlèvement des taches d'acide picrique. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1905, 6e s., **25**, xxviii.
37. La colocase, étude historique. *Bull. Sc. Pharm.*, 1905, **11**, p. 138, 272.
38. Opiums manipulés. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1905, 6e s., **22**, p. 103.
39. Résines de scammonée. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1905, 6e s., **22**, p. 241.
40. Sels de quinine et sels ammoniacaux. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1905, 6e s., **22**, p. 503.
41. Pâtes au gluten pour diabétiques. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1905, 6e s., **22**, p. 338.
42. La racine Zalou. *Bull. Sc. Pharm.*, 1905, **12**, p. 279.
43. A propos de l'extrait fluide de réglisse. *Bull. Sc. Pharm.*, 1905, **12**, p. 332.
44. Les noms arabes dans Sérapion, Liber de Simplici Medicina. Essai de restitution et d'identification des noms arabes des médicaments usités au moyen âge. Ouvrage comprenant 545 chapitres et plus de 800 noms arabes. *Paris-Journal Asiatique*, 1905.

©BIU Santé

45. Cinabre et bleu de Prusse. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1906, 6e s., **23**, p. 375.
46. Rectification de l'éther officinal. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1906, 6e s., **24**, p. 204.
47. La Pharmacie à Beyrouth. *Bull. Sc. Pharm.*, 1906, **23**, p. 147.
48. Formiates de quinine. Préparation, propriétés. *Journ. Ph. et de Ch.*, 1906, 6e s., **24**, p. 301.
49. Résines de scammonée, substitutions, fraudes, identification et essai. *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1906, 6e s., **24**, p. 404, 440, 498; *Bull. Sc. Pharm.*, 1906, **13**, p. 633.
50. Appareil mesureur. *Bull. Sc. Pharm.*, 1907, **14**, p. 5.
51. Analyse des résines de scammonée. *Bull. de la Société chimique de France*, 1908.
52. Analyse d'un calcul intestinal. *Bull. Sc. Pharm.*, 1909, **16**, p. 14.
53. Quelques observations sur la recherche de l'urobiline dans les urines. *Bull. Sc. Pharm.*, **16**, p. 86.
54. Scammonée. Scammonium. Rapport à la Commission du IIe Congrès pour la répression des fraudes. *Bull. Sc. Pharm.*, 1909, **16**, p. 448.
55. Scammonées naturelles. *Bull. Sc. Pharm.* et *Annales des Falsifications*, 1911.
56. Falsification nouvelle de la résine de Scammonée, *Bull. Sc. Pharm.* et *Ann. des Falsifications*, 1911.
57. Conserves d'exportation. *Annales des Falsifications*, 1912.
58. Inspection des officines d'apothicaires chez les anciens Arabes. *Bull. Sc. Pharm.*, 1916, **23**, p. 108.
59. Ampoules de quinine. *Bull. Sc. Pharm.*, 1923, **30**, p. 525.
60. Cocaïne et essence d'anis. *Bull. Sc. Pharm.*, 1924, **31**, p. 258.
61. L'alimentation au Liban : le vin. *Bull. Sc. Pharm.*, 1926, **38**, p. 280.
62. L'alimentation au Liban : la farine. *Bull. Sc. Pharm.*, 1926, **33**, p. 569.
63. Solubilité de l'oxalate d'ammoniaque. *Bull. Sc. Pharm.*, 1927, **34**, p. 210.
64. L'alimentation au Liban : le bourghoul, le kichk. *Bull. Sc. Pharm.*, 1927, **34**, p. 278.
65. La défense de l'huile d'olives. *Journ. l'Orient*, 1927.
66. Guano de chauve-souris. *Bull. Sc. Pharm.*, 1928, **35**, p. 14.
67. Note sur une réaction de la cocaïne. *Bull. Sc. Pharm.*, 1928, **35**, p. 292.
68. L'alimentation au Liban : le lében, le lebné. *Bull. Sc. Pharm.*, 1928, **35**, p. 642.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

Ier LIVRES NOUVEAUX

LUMIÈRE (Auguste). **Tuberculose. Contagion, hérédité.** Un vol. in-8e, 311 pages avec 42 figures, Prix : 25 francs. Imprim. Léon Sézanne, 75, rue de la Buire, Lyon, 1930. — Un ouvrage de ce savant original laisse toujours chez le lecteur une impression profonde et ce livre, réservé à l'étude des conceptions actuelles sur la tuberculose, est en outre d'un intérêt des plus captivants

La terrible maladie est-elle ou non contagieuse? Faut-il admettre, comme on le fait aujourd'hui sans preuves suffisantes, qu'elle n'est pas héréditaire? Telles sont les deux principales questions traitées.

On n'analyse pas un pareil livre, on le lit et on le relit. M. Auguste Lumière y pose d'abord le problème, en résumant avec clarté les variations de l'opi-

©BIU Santé

nion médicale au cours des siècles passés, et cela de main de maître, en quelques pages; puis, il aborde la contagion en faisant remarquer combien il est difficile, dans les enquêtes, d'éliminer le facteur hérédité.

La contagion est surtout dangereuse et indubitable chez les nouveau-nés et les enfants en bas-âge.

Dans les premières semaines de la vie, l'intestin présente une perméabilité particulière. « Ce ne sont pas seulement les microbes, mais aussi les grosses molécules protéiques et les antitoxines qui sont capables, tout au début de la vie, de franchir la muqueuse intestinale plus facilement que par la suite. » (fig. 3 à 9).

M. Auguste Lumière détruit aussi une légende concernant la part de la tuberculose dans la mortalité infantile; elle n'enlève qu'une quantité relativement faible d'enfants au cours de la première année, soit 1.037, quand la débilité congénitale (tableau p. 77) compte pour 13.086, les diarrhées et entérites pour 11.422, les affections de l'appareil respiratoire (phtisie exceptée), 7.245; méningite simple, 2.993; bronchite aiguë, 1.593; coqueluche, 1.204; elle n'arrive donc qu'au septième rang. Cette proportion minime doit être un peu supérieure, car de nombreux cas de méningite simple et d'affections bronchiques ou intestinales doivent être attribués à l'infection tuberculeuse; mais, somme toute, on arrive difficilement au taux de 5 p. 100. Le véritable sauvetage de l'enfance réalisé par les œuvres sanitaires est dû presque exclusivement à l'heureuse technique alimentaire qu'elles utilisent.

Quant au problème de l'hérédité, l'éminent savant conclut nettement dans le sens de l'affirmative et ses conceptions sur la tuberculose justifient son opinion. Ém. Perrot.

DELANGE (R.). **Essences naturelles et parfums**. Un vol. petit in-8°, 222 pages. Prix : 10 fr. 50. Collection Armand Colin, Paris, 1930. — Particulièrement bien placé par ses travaux originaux comme aussi par sa situation de Chef des Services scientifiques des Fabriques De Laire, M. Raymond Delange vient décrire un excellent petit ouvrage, rempli de documents d'ordre chimique surtout, concernant les substances odorantes retirées des essences naturelles ou fabriquées, partiellement ou complètement de synthèse.

Chacun sait qu'aujourd'hui le domaine de l'industrie des parfums s'est singulièrement élargi et que, grâce aux produits chimiques synthétiques, on est arrivé à produire d'excellents parfums à la portée de toutes les bourses.

L'art du parfumeur a été comparé, non sans raison, à l'art musical; il y a des tons et des gammes et il faut pour y réussir de véritables dons naturels.

M. Delange n'est pas entré dans cette voie et s'est justement cantonné dans la documentation : origine des essences, extraction, composition chimique, rapports de l'odeur à la constitution chimique des produits synthétiques, etc.

Si l'on ajoute que, malgré sa concision, cet ouvrage est fort bien ordonné et écrit avec un soin minutieux, c'est dire tout l'intérêt qu'il présente et qui fait présager des rapides succès qu'il mérite. Ém. Perrot.

©BIU Santé

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie générale.

Sur l'alcool hexahydrophényléthylique et quelques-uns de ses homologues. DARZENS (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 21, p. 852. — Cet alcool se forme au cours de la préparation de l'alcool phényléthylique par la méthode de BOUVEAULT et BLANC, c'est-à-dire dans la réduction du phénylacétate d'éthyle par le sodium et l'alcool. L'*alcool hexahydrophényléthylique* s'obtient avec un bon rendement en réduisant l'hexahydrophénylacétate d'éthyle au moyen du sodium et de l'alcool amylique; on le purifie par l'intermédiaire de son phtalate acide. Les trois dérivés méthylés dans le noyau ont été obtenus par la même méthode. Tous ces alcools hexahydroaromatiques ont une odeur faible très différente de celle des alcools aromatiques correspondants. P. C.

Constitution du dioxypyramidon. CHARONNAT (R.) et DELABY (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **189**, n° 27, p. 1285. — Le dioxypyramidon, résultant de l'action du perhydrol sur le pyramidon, est l'α-méthyl-α-acétyl-β-phényl-β-diméthyloxamylhydrazide $CH^3.CO.N(CH^3).N(C^6H^5).CO.CO.N(CH^3)^2$. En effet ce composé n'est pas un aminoxyde; il est saturé; décomposé par la soude d'une façon ménagée, il se dédouble presque quantitativement en αα'-acétylméthyl-β-phénylhydrazide et diméthyloxamate de sodium. La constitution d'ailleurs a été confirmée par la synthèse. P. C.

Amides et imides dérivées du vanadium. PASCAL (P.) et DANSETTE (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1930, **190**, n° 1, p. 25. — Par l'action du gaz ammoniac sur le chlorure de vanadyle dilué dans un solvant anhydre, on obtient, suivant la température et la vitesse de passage du courant gazeux, trois composés distincts : 1° $VONH, 2NH^3$; 2° $VO(NH^2)^3$; 3° $VO(NH^2)^2$, $2VONH, 2NH^3$. P. C.

Sur quelques paires d'aminoalcools stéréoisomères. Obtention exclusive de chaque isomère. TIFFENEAU (M.), LÉVY (Mlle J.) et DITZ (E.). *C. R. Ac. Sc.*, 1930, **190**, n° 1, p. 57. — Dans la préparation des aminoalcools $ArAr'C(OH)CH(NH^2)CH^3$ par action des dérivés organomagnésiens sur les aminocétones, on peut obtenir à volonté l'une ou l'autre des deux formes stéréoisomères prévues en intervertissant l'ordre d'introduction des radicaux aromatiques. P. C.

Synthèse du dioxypyramidon. DELABY (R.) et CHARONNAT (R.) *C. R. Ac. Sc.*, 1930, **190**, n° 1, p. 59. — Cette synthèse a pour but d'apporter une nouvelle preuve à la constitution de ce corps. L'action du chlorure de diméthyloxamyle $(CH^3)^2NCO.COCl$ sur l'α-acétyl-α-méthyl-β-phénylhydrazide $CH^3.CO.N(CH^3).NH.C^6H^5$ fournit le dioxypyramidon ou α-α-méthylacétyl-β-β-phényldiméthyloxamylhydrazide. P. C.

Action de l'ammoniaque concentrée sur le composé $HgBr^2 2NH^3$. **Formation de** HgI^2NBr **et de** Hg^2NBr. FRANÇOIS (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1930, **190**, n° 2, p. 125. — Le composé $HgBr^2, 2NH^3$ fournit, sous l'action d'un petit volume d'ammoniaque, le *bromure de monomercurammonium* HgI^2NBr,

©BIU Santé

et, avec un grand volume d'ammoniaque, le *bromure de dimercurammonium* Hg^2NBr. Ces réactions sont limitées et réversibles. P. C.

Sur l'influence de l'oxygène dans l'iodovolatilisation. Dangeard (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1930, **190**, n° 2, p. 131. — La propriété qu'ont les laminaires d'émettre de l'iode libre aux dépens des composés iodés nécessite la présence de l'oxygène extérieur. P. C.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Comparaison des pouvoirs anesthésiques de la cocaïne et de ses principaux succédanés sur les différents éléments nerveux. Régnier (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 119. — Les anesthésiques locaux réagissent de façons différentes sur les trois appareils nerveux considérés (cornée, nerf moteur et nerfs sensitifs). Pour déterminer le pouvoir anesthésique d'un produit on ne peut donc pas se borner à étudier son action sur le nerf moteur. Tandis que les différents corps étudiés présentent de très grandes différences d'activité vis-à-vis de la cornée et du nerf moteur, ces différences sont beaucoup plus faibles lorsqu'on s'adresse aux nerfs sensitifs. R. D.

Action des sels de magnésium sur la genèse des tumeurs du goudron. Marullaz (M.). *Bull. Acad. Méd.*, 1930, **103**, p. 166. — Le chlorure de magnésium retarde l'apparition et empêche le développement des néoplasmes du goudron chez les lapins normaux. Il est inefficace chez les lapins albinos. R. D.

Une nouvelle forme de la médication iodée par l'absorption des huîtres ayant fixé et organisé de fortes quantités d'iode. Loubatié et Salles. *Bull. Acad. Méd.*, 1929, 3e s., **102**, p. 391. — L'addition progressive d'iode à l'eau de mer, continuellement brassée et aérée d'élevage d'huîtres, permet de fixer sur celles-ci une quantité d'iode 600 fois plus grande que la normale. Les huîtres ainsi traitées constituent un véritable aliment iodé et renferment de 20 à 24 milligr. d'iode organique assimilable par douzaine. R. D.

L'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital de la souris et en particulier de la souris mâle. Son utilisation pour le diagnostic biologique de la grossesse. Remarques sur quelques conclusions à en tirer pour la physiologie gravidique. Brouha (L.), Hinglais (H.) et Simonnet (H.). *Bull. Acad. Méd.*, 1930, **103**, p. 150. — L'urine de femme enceinte renferme, dès le début de la grossesse, une hormone produite par le lobe antérieur de l'hypophyse. Cette hormone est facilement mise en évidence par injection de l'urine à des souris mâles. R. D.

Recherches sur les narcoses combinées. IV. Etendue de la narcose dans la narcose combinée avertine-éther chez l'animal. Kaerber (G.) et Lendle (L.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **142**, p. 1-16. — L'administration d'éther et d'avertine dans le rapport 1 : 1 et 1 : 2 présente une action anesthésique additive et une action léthale diminuée de 30 à 40 %. P. B.

©BIU Santé

Recherches sur les narcoses combinées. V. Courbes de concentration-action de l'avertine sur le centre respiratoire du lapin et action combinée de l'avertine et de la morphine sur la respiration. KAERBER (G.) et LENDLE (L.). *Arch.f. exp. Path. u. Pharm.*, juillet 1929, **143**, nos 1-2, p. 88-107. — Etablissement de la courbe de concentration-action de l'avertine au point de vue de son action paralysante sur la respiration, courbe légèrement convexe du côté des ordonnées. Le comportement de la dose à l'action n'est donc pas linéaire, avec l'élévation de la dose, il se produit un léger affaiblissement de l'action relatif. L'influence de l avertine sur le volume respiratoire est plus marquée que celle sur la fréquence. L'effet de combinaison de l'avertine et des faibles doses de morphine reste hypoadditif. P. B.

Recherches sur les différents points d'attaque de quelques narcotiques sur le système nerveux central. LENDLE (L.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, juillet 1929, **143**, nos 1-2, p. 108-116. — Etude quantitative de la sensibilité différente de quelques fonctions du système nerveux central (réflexe de position du corps, réflexes douloureux et fonctions végétatives comme la respiration) vis-à-vis des narcotiques, par la détermination des doses minima nécessaires pour la paralysie de ces fonctions. A ce point de vue, les narcotiques peuvent être répartis dans les deux groupes de PICK, thalamiques et corticaux. Une combinaison des narcotiques des deux groupes (véronal sodique et avertine) avec la scopolamine ne renforce pas l'action narcotique. P. B.

Narcoses combinées. Note sur la quatrième communication : l'étendue de la narcose par l'avertine additionnée d'éther. KÄRBER (G.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, novembre 1929, **146**, nos 1-2, p. 105-108. P. B.

Pouvoir anesthésique des vapeurs des dérivés chlorés du méthane, de l'éthane et de l'éthylène. LAZAREW (N. W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **141**, p. 19-24. P. B.

Comportement des nerfs extracardiaques du chat pendant l'éthérisation. Une importante source d'erreur. KOBACKER (J. L.) et RIGLER (R.). *J. Pharm. exp. Ther.*, octobre 1929, **37**, n° 2, p. 161-175. — L'éther a une action anesthésique sur les vagues du chat, mais aux doses ordinaires il ne déprime pas les accélérateurs. Le vague, dans l'anesthésie à l'éther, cesse de répondre à peu près au moment où les mouvements volontaires du corps disparaissent. Chez le chat la nicotine ne détermine plus son effet stimulant préparalytique sur le vague si l'éther est administré le premier, tandis que l'acétylcholine garde toute son action. Cet effet de l'éther s'exerce en premier lieu et surtout sur les ganglions. P. B.

La teneur du sang en adrénaline pendant l'anesthésie. SCHLOSSMANN (H.) et MUGGE (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, septembre 1929, **144**, nos 3-4, p. 133-141. — L'adrénaline est toujours décelable dans le sang artériel périphérique dans l'anesthésie (chloroforme, éther, acétylène), quand la pression sanguine baisse. L'adrénalinémie de l'anesthésie n'est pas due à une action directe des anesthésiques, mais à une action réflexe conditionnée par l'hypotension. La néoformation d'adrénaline dans les surrénales est en outre empêchée par le chloroforme. Le taux de l'adrénaline dans le sang périphérique peut s'élever à 1/2,5 milliard dans une anesthésie profonde avec hypotension. P. B.

©BIU Santé

La loi du tout ou rien de la narcose et la deuxième critique de Hans Winterstein. MANSFELD (G.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, septembre 1929, **144**, nos 3-4, p. 142-151. — Polémique avec WINTERSTEIN, validité complète pour l'auteur de la loi du tout ou rien de la narcose.

P. B.

Rapports de l'excitabilité et de la grandeur de l'excitation dans les nerfs narcotisés. MANSFELD (G.) et LANCZOS (A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, septembre 1929, **144**, nos 3-4, p. 152-163. — Les auteurs montrent que l'on peut diminuer l'excitabilité électrique d'une portion d'un nerf narcotisée avec une concentration constante d'anesthésique et une durée plus grande d'expérience, sans obtenir finalement une paralysie complète. La détermination de la grandeur réelle d'excitation mesurée par la hauteur des contractions maximales, en employant des excitations mécaniques, montre qu'à un stade auquel l'excitabilité électrique à l'intérieur du territoire narcotisé est déjà disparue, l'excitation mécanique au niveau de ce territoire peut encore déclencher des contractions maximales. Dans la narcose profonde, il se produit une phase dans laquelle une excitation mécanique dans la zone narcotisée déclenche des contractions plus faibles que la même excitation portée centralement ou périphériquement par rapport à la zone narcotisée. Ceci est en contradiction avec nos connaissances sur la conduction des excitations dans le nerf normal (ADRIAN) et avec la loi du tout ou rien des excitations. Quand le stade précédent de diminution de fonctionnement est atteint, la paralysie complète survient au bout d'une demi-heure à une heure, paralysie réversible du reste après suppression du narcotique. La loi du tout ou rien de la narcose est également valable dans l'intérieur d'une zone nerveuse narcotisée si la fonction propre des fibres nerveuses, l'excitation elle-même est mesurée, et non une de ses résultantes, l'excitabilité. P. B.

Action des narcotiques sur l'action de l'histamine sur les vaisseaux isolés. KATZ (G.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **141**, p. 366-372. — L'hydrate de chloral, l'uréthane et l'éther suppriment la contraction des vaisseaux isolés par l'histamine, le processus est réversible pour le chloral et l'uréthane, mais non pour l'éther. P. B.

Antagonisme réciproque entre le camphre et l'hydrate de chloral. CHIODO (A.). *Arch. int. Physiol.*, 1928, **30**, p. 225-243. — L'auteur met en évidence l'antagonisme sur le cœur isolé de grenouille de l'action dépressive des fortes doses de chloral et de l'action excitante des faibles doses de camphre, d'une part, et, d'autre part, celui de l'action dépressive des fortes doses de camphre et de l'action excitante des faibles doses de chloral. Discussion au sujet du mécanisme des antagonismes en pharmacologie.

P. B.

Accoutumance des fibres nerveuses aux toxiques. LANCZOS (A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **141**, p. 248-256. — Possibilité de créer une accoutumance d'un tronc nerveux vis-à-vis de l'uréthane, qu'il est impossible de réaliser au niveau de l'appareil nerveux moteur terminal. Tronc nerveux et appareil nerveux terminal présentent donc des différences d'ordre non seulement quantitatif, mais aussi qualitatif. P. B.

Etude comparative de nouveaux dérivés de l'acide barbiturique. UNDERHILL (F. P.) et JOHNSON (O. R.). *J. Pharm. exp. Ther.*, avril 1929, **35**, n° 4, p. 441-448. — Etude de six acides éthylbarbituriques : acides :

©BIU Santé

(1) éthylbenzyloxyméthyl, (2) éthyléthoxyméthyl, (3) éthyl N butoxyméthyl, (4) éthyl méthoxyméthyl, (5) éthylpropoxyméthyl, (6) éthylisobutoxyméthyl barbituriques. Par ordre de toxicité croissante : nos 4, 2, 3, 5, 6 et 1 ; par ordre d'activité croissante : 1, 5, 6; les dérivés 2, 3, 4 sont sans action hypnotique.

P. B.

Sur le noctal et le pernoctone. III. Comportement dans l'organisme. IV. Activité des acides barbituriques homologues fixés sur le radical bromallyle. V. Influence de la structure du radical alkyle sur l'activité. Bedecker (Fr.) et Ludwig (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **139**, nos 5-6, p. 353-356, 357-360, 361-372. — III. Les composés acétonylés, qui résultent de la transformation dans l'organisme du noctal et du pernoctone, aussi bien que les dérivés acétylés de la malonylurée qui peuvent résulter de la transformation des corps précédents, sont pratiquement non toxiques. IV. Les radicaux alkyles, substitués au niveau de la double liaison par un halogène, donnent des hypnotiques très actifs. V. Les acides barbituriques du type du pernoctone, par suite de leur structure asymétrique, sont, au point de vue de la dose et de la rapidité de l'apparition du sommeil, les hypnotiques les plus actifs connus jusqu'à présent.

P. B.

Antagonisme et synergisme entre quelques analeptiques et le médinal. Tartler (O. P.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, juillet 1929, **143**, nos 1-2, p. 65-78. — Antagonisme entre le médinal (véronal sodique) et les analeptiques à action excitante tels que le cardiazol et synergisme entre le médinal et les analeptiques à action paralysante tels que le camphre.

P. B.

Rapport de dose à effet pour les substances narcotiques de différents groupes (d'après des recherches sur le centre respiratoire du lapin). Lendle (L.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, août 1929, **144**, nos 1-2, p. 76-82. — La dose et l'action sur le centre respiratoire du lapin, avec le pernoctone, s'élèvent sous un rapport à peu près linéaire. Pour l'avertine, l'action paralysante de la respiration des doses fortes est relativement plus faible; la dose léthale de l'avertine est, en effet, environ trois fois plus élevée que celle qui diminue de moitié la respiration, tandis qu'elle est seulement deux fois plus élevée pour le pernoctone. Le quotient de l'étendue de la narcose est plus grand pour l'avertine que pour le pernoctone. Celui-ci est complètement anesthésique aux doses léthales.

P. B.

Effet de l'administration répétée d'acide diéthylbarbiturique et d'acide cyclo-hexényl-éthylbarbiturique. Eddy (N. B.). *J. Pharm. exp. Ther.*, novembre 1929, **37**, no 3, p. 261-271. — Pas de création d'un état d'accoutumance chez le chat après administration longtemps continuée par l'estomac de doses hypnotiques de véronal. Pendant les premiers jours du traitement par une faible dose de véronal, apparition d'un effet cumulatif; celui-ci disparaît ensuite, l'excrétion l'emportant sur l'absorption.

P. B.

Excrétion de l'acide diéthylbarbiturique pendant son administration continue. Eddy (N. B.). *J. Pharm. exp. Ther.*, novembre 1929, **37**, no 3, p. 273-282. — Durant l'administration quotidienne d'une dose fixe de véronal par voie stomacale chez le chat, son excrétion urinaire est retardée pendant la première semaine, puis augmente pendant la deuxième semaine. Le retard dans l'excrétion s'accompagne d'un effet cumulatif qui disparaît

©BIU Santé

quand le rythme de l'excrétion augmente. Cette succession dans l'excrétion et les effets du véronal se répète chaque fois que l'on augmente les doses.
P. B.

Action antipyrétique et toxicité des combinaisons de magnésium et d'acide phénylcinchonique. Barbour (H. G.) et Winter (J. E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, avril 1929, **35**, n° 4, p. 425-434. — Toxicité de l'acide magnésium-phénylcinchonique plus faible pour la souris que celle de l'acide sodium-phénylcinchonique. Le $MgCl^2$ combiné avec l'acide Mg-phénylcinchonique dans le rapport de 3 à 2 est environ 14 °/₀ moins toxique que ne le font prévoir les toxicités comparées des deux composants. Action antipyrétique plus intense de l'acide Mg-phénylcinchonique que celle de l'acide Na-phénylcinchonique chez les lapins en hyperthermie. L'addition de $MgCl^2$ à l'acide Mg-phénylcinchonique hâte l'apparition et la terminaison de l'antipyrèse.
P. B.

Etudes sur l'absorption et l'excrétion du magnésium. Taylor (W. F.) et Winter (J. E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, avril 1929, **35**, n° 4, p. 435-439. — Pour obtenir une narcose légère, taux du Mg du sang chez le lapin : 7 à 11 milligr. pour 100 cm³ et pour la narcose profonde : 18 à 21 milligr. pour 100 cm³. 1 gr. par kilogramme de $MgCl^2$ *per os* chez un chien normal détermine une augmentation de 10,44 milligr. du Mg pour 100 cm³ de sérum. Bien que deux fois supérieur au seuil narcotique de Neuwirth et Wallace, ce taux ne produit même pas une narcose légère chez le chien. L'homme excrète par l'urine de 9,48 à 11,26 °/₀ de la dose de $MgCl^2$ dans les vingt-quatre premières heures. Un chien à jeun excrète 7,55 °/₀ dans les mêmes conditions. Le chlorure est mieux absorbé que le sulfate ou l'oxyde. Chez les chiens en hyperthermie, les effets sont proportionnels à la concentration du Mg sanguin. Chaque augmentation de celle-ci de 2 milligr. de Mg pour 100 cm³ abaisse la température d'environ 1° F.
P. B.

Renforcement de l'action des sels de magnésium et leur emploi dans la narcose par voie entérale. Lieben (S.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, août 1929, **144**, n°ˢ 1-2, p. 61-70. — Renforcement de l'action narcotique des sels de magnésium par la diminution du taux du Ca que l'on peut obtenir par les procédés habituels, ainsi que par une dose de sel de Mg sublimaire administrée vingt-quatre heures avant l'anesthésie. L'anesthésie par le Mg peut également être réalisée par voie entérale si l'on emploie le chlorure au lieu du sulfate; le chlorure, en effet, est résorbé plus rapidement par l'estomac, il est soluble dans les lipoïdes et, se combinant à la bile, sa résorption en est accélérée. Un mélange de $MgCl^2$ et de bile anesthésie rapidement par voie rectale les gros animaux (brebis, vache).
P. B.

Le rôle des dimensions des fibres dans l'établissement d'un blocage nerveux par pression ou cocaïnisation. Gasser (H. S.) et Erlanger (J.). *Amer. J. Physiol.*, 1929, **88**, p. 581-591. — Les dimensions des fibres d'un tronc nerveux constituent un facteur important dans la détermination de leur sensibilité relative à la compression et à la cocaïne. La compression exerce des plus grands effets sur les grandes fibres et la cocaïne sur les petites.
P. B.

Cocaïnisme expérimental. Tatum (A. L.) et Seevers (M. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, juillet 1929, **36**, n° 3, p. 401-410. — L'administration prolongée de cocaïne chez le lapin, le chien et le singe, et probablement aussi chez

©BIU Santé

l'homme, augmente leur sensibilité à cette drogue plutôt que leur tolérance. Le chien présente une vraie psychose cocaïnique avec désir marqué de la drogue. Les lapins, à l'inverse des chiens, n'éliminent pas la cocaïne dans l'urine, même après intoxication grave. La sensibilité acquise chez les chiens et les singes persiste dix jours au moins. Les chiens sensibilisés à la cocaïne sont hypersensibles aux autres stimulants (éphédrine) et hyposensibles aux dépresseurs (morphine). P. B.

Différences raciales dans l'activité mydriatique de la cocaïne, de l'euphtalmine et de l'éphédrine. Chen (K. K.) et Poth (E. J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, juillet 1929, **36**, n° 3, p. 428-445. — Les Caucasiens sont les plus sensibles à l'action mydriatique de ces drogues, ensuite viennent les Chinois et enfin les nègres. P. B.

Différences quantitatives dans l'action des anesthésiques locaux sur les nerfs sensitifs et moteurs. Beminghaus (H.) et Kochmann (M.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **141**, p. 237-245. — Etude de toute une série d'anesthésiques locaux (cocaïne, tropacocaïne, tutocaïne, psicaïne, novocaïne, eucaïne, alypine et deux corps nouveaux, les composés C 147 et 1112, et la stovaïne et le sulfate de potasse). Disparition des réflexes dans les préparations de nerfs sensitifs avec des concentrations d'anesthésiques locaux plus faibles que pour la disparition de la contraction musculaire dans les préparations de nerfs moteurs. La cocaïne agit très rapidement, la psicaïne très lentement. Avec la stovaïne, le nerf moteur est paralysé plus vite que le nerf sensitif. P. B.

Action des anesthésiques locaux sur les nerfs sensitifs et moteurs en solutions tamponnées. Kochmann (M.) et Lyding (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **141**, p. 246-247. — Etude de l'influence du tamponnage des solutions sur l'activité des anesthésiques locaux. P. B.

Renforcement de l'action anesthésique locale de la cocaïne et de ses succédanés par l'association avec les antipyrétiques. Stender (O.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **141**, p. 373-378. P. B.

Renversement de l'action du baryum sur les préparations vasculaires par les substances du groupe de la cocaïne. Rentz (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **142**, p. 111-126. — Les anesthésiques locaux tels que l'eucaïne B, la cocaïne, la stovaïne, la tropacocaïne, l'alypine, la psicaïne et la tutocaïne, perfusés à travers le train postérieur de la grenouille (technique de Trendelenburg) renversent l'action contracturante du baryum sur les vaisseaux, la novocaïne l'affaiblit seulement. P. B.

Y a-t-il des fibres pupillaires? Wendel (A.) et Amsler (C.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, août 1929, **144**, n^{os} 1-2, p. 71-75. — Les auteurs admettent l'existence de fibres visuelles et pupillaires dans le nerf optique. La mydriase cocaïnique est due en partie à une diminution par la cocaïne du tonus lumineux du sphincter pupillaire. P. B.

Recherches expérimentales sur l'anesthésique local S. F. 147 (panthésine). Rothlin (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, septembre 1929, **144**, n^{os} 3-4, p. 197-234. — Etude pharmacodynamique complète de la panthésine qui est le méthansulfonate du N-diéthyl-leucinol-éther de l'acide *p*-aminobenzoïque. P. B.

©BIU Santé

Renforcement et augmentation de la durée des effets anesthésiques locaux par l'ovalbumine dans les recherches sur la cornée. STENDER (O.) et AMSLER (C.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, septembre 1929, **144**, nos 3-4, p. 190-196. — L'ovalbumine, instillée dans la conjonctive oculaire, avant ou en même temps que des doses de cocaïne inactives, ou à peine actives, confère à celles-ci un pouvoir anesthésique complet dont la durée s'approche, égale ou même dépasse celle des doses thérapeutiques efficaces. L'ovalbumine augmente considérablement également la durée de l'action des doses thérapeutiques des substances du groupe de la cocaïne.
P. B.

Anesthésiques locaux et adrénaline. RENTZ (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, septembre 1929, **144**, nos 3-6, p. 311-326. — Le renforcement de l'action anesthésique locale des substances du groupe de la cocaïne par l'adrénaline n'est pas dû essentiellement à l'action vaso-constrictrice de cet alcaloïde, mais beaucoup plus à un autre mécanisme, peut-être à une sensibilisation des terminaisons nerveuses par l'adrénaline vis-à-vis des substances du groupe de la cocaïne ou *vice versa*. P. B.

Action des drogues du groupe du camphre sur la respiration périodique cocaïnique. ORESTANO (G.). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1929, **35**, nos 1-2, p. 351-365. — **Action de la cocaïne sur la respiration. Respiration périodique cocaïnique.** ORESTANO (G.). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1929, **35**, nos 1-2, p. 366-376. P. B.

Pseudococaïne droite et cocaïne gauche. Essais comparés d'anesthésie générale chez les épinoches. MERCIER (F.) et VALETTE (G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, p. 1016-1018. — Activité anesthésique, chez l'épinoche, 2,5 fois plus grande du chlorhydrate de pseudo-cocaïne droite par rapport à celle du chlorhydrate de cocaïne. P. B.

Action de la psicaïne par injection lombaire. SALAZAR (L.). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1929, **35**, n° 4, p. 471-473. — L'action anesthésique de la psicaïne en injection lombaire chez le chien est plus faible (3 à 4 fois) que celle de la cocaïne et beaucoup plus brève, et s'accompagne fréquemment de troubles qui peuvent constituer de véritables inconvénients. P. B.

Étude chimique et pharmacodynamique du para-aminobenzoate de N-diéthyleucinol (panthésine). ROIG (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, p. 1043-1044. — La panthésine, aussi efficace en surface que la cocaïne, a une toxicité relative (rapport de la toxicité absolue au pouvoir anesthésique) 2 ou 3 fois moindre; en injection elle est 4 à 8 fois plus active que la novocaïne. P. B.

La percaïne (chlorhydrate de la diéthyléthylènediamide de l'acide α-butyloxycinchonique) Un nouvel anesthésique local. UHLMANN (FR.). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1929, **36**, n° 3, p. 253-271. — Supériorité incontestable de la percaïne au point de vue intensité et durée d'action par rapport aux anesthésiques locaux connus. Action environ 10 fois plus intense de la percaïne que celle de la cocaïne sur la cornée et 40 fois plus intense que celle de la novocaïne. Toxicité de la percaïne seulement 5 fois plus forte que celle de la cocaïne par la voie sous-cutanée chez le lapin.
P. B.

©BIU Santé

Mécanisme de l'accoutumance à la morphine. HATCHER (R. A.) et GOLD (H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, mars 1929, **35**, n° 3, p. 257-279. — La morphine quitte le courant sanguin, cinq à dix minutes après l'injection intraveineuse chez le chat, trente minutes pour le chien. Elle se fixe dans les tissus, surtout les muscles et le rein, traces seulement dans le cerveau. Le foie fixe et détruit rapidement la morphine. Pas de preuve que les organes ou les tissus du chien accoutumé acquièrent une capacité plus grande de détruire la morphine. P. B.

Accoutumance à la morphine : tolérance vis-à-vis de l'action stimulante de la morphine. GOLD (H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, avril 1929, **35**, n° 4, p. 355-362. — On peut déterminer un léger degré d'accoutumance à l'action excitante de la morphine chez le chat par l'administration prolongée de la drogue. La résistance à la morphine apparaît plus rapidement au niveau du cerveau qu'au niveau de la moelle. Les animaux accoutumés supportent des doses mortelles pour l'animal normal. Une augmentation de la sensibilité à la morphine apparaît rapidement après suppression de la drogue. Après une administration prolongée, la suppression de la morphine détermine un état de malaise général, de la perte de l'appétit pendant plusieurs jours, les symptômes disparaissent rapidement par la reprise des injections. La mydriase morphinique chez le chat est indépendante des phénomènes d'excitation. Au degré d'accoutumance déterminé par l'auteur, pas d'influence de celle-ci sur la mydriase morphinique du chat. P. B.

Action de la morphine sur le foie. PAVEL (I.), MILCO (ST.) et RADVAN (I.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, p. 131-132. — Augmentation chez le chien, par la morphine, du taux de la rétention normale du rose bengale. La morphine exerce donc une action inhibitrice sur la fonction antitoxique du foie, comme sur la sécrétion hépatique. P. B.

Le métabolisme de l'eau et ses modifications chez les chiens soumis à un régime de graisses et sans graisses et pendant l'administration et après suppression de la morphine. BARBOUR (H. G.), HUNTER (L. G.) et RICHEY (C. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, juillet 1929, **36**, n° 3, p. 251-277. — Etude des effets de l'administration et de la suppression de la morphine sur l'hydratation du sang et des tissus. P. B.

Effets de quelques alcaloïdes de l'opium sur les mouvements de l'intestin chez les chats. DREYER (N. B.). *J. Pharm. exp. Ther.*, juillet 1929, **36**, n° 3, p. 477-480. — La papavérine diminue le tonus et les mouvements de l'intestin *in situ* du chat, la codéine et la morphine élèvent le tonus et augmentent la force des contractions de l'intestin *in situ* quel que soit son état antérieur. P. B.

Addition morphinique et son interprétation physiologique basée sur des faits expérimentaux. TATUM (A. L.), SEEVERS (M. H.) et COLLINS (K. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, juillet 1929, **36**, n° 3, p. 447-475. — L'addition chez le chien, le singe et l'homme est une question d'équilibre physiologique entre les phénomènes d'excitation et de dépression. P. B.

Action de la morphine et de la papavérine sur l'activité intestinale des chiens non anesthésiés. GRUBER (C. M.) et ROBINSON (P. I.). *J. Pharm. exp. Ther.*, septembre 1929, **37**, n° 1, p. 101-120. — Les auteurs opèrent sur l'intestin *in situ* (chien porteur d'une fistule de THIRY-

©BIU Santé

VELLA). La première injection intraveineuse de morphine élève le tonus de l'iléon, les suivantes le diminuent. Effet de sommation de la pilocarpine et de la morphine sur le tonus. Elimination du tonus par la papavérine. Augmentation du tonus par le pantopon, la narcéine, le méconate de morphine, la narcéine et la thébaïne. P. B.

Effet de la morphine sur le cœur énervé et sur l'adrénalino-sécrétion. HARMON (P. M.) et MC FALL (C. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, octobre 1929, **37**, n° 2, p. 147-159. — La morphine accélère le cœur énervé du chat en augmentant l'adrénalino-sécrétion. P. B.

Mécanisme du ralentissement du pouls par la morphine. MATTHES (K.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, octobre 1929, **145**, nos 4-6, p. 225-237. — Le ralentissement morphinique du pouls n'est pas conditionné par des modifications du taux du CO^2 sanguin. P. B.

Recherches comparatives sur l'action de la morphine et du dilaudide sur le système nerveux central des lapins et sur l'apparition de l'accoutumance. SCHÖEN (R.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, novembre 1920, **146**, nos 1-2, p. 84-96. — Action analogue du dilaudide à celle de la morphine sur les réflexes de position du corps et les réflexes labyrinthiques chez le lapin, mais le dilaudide est environ 10 fois plus actif par la voie veineuse et 15 fois plus actif par la voie sous-cutanée que la morphine. Les deux alcaloïdes déterminent des phénomènes de paralysie et d'excitation : la paralysie touche les réflexes de position du corps, le nystagmus et la respiration, les animaux sont inertes, flasques, et sans réaction à la douleur. L'excitation touche d'abord les réflexes de position du cou, les réactions progressives et les réflexes toniques cervicaux. Aux doses plus élevées, les phénomènes d'excitation deviennent prépondérants. Comme la morphine, le dilaudide paralyse la respiration aux faibles doses, et l'excite aux fortes doses. L'accoutumance au dilaudide, au point de vue des réflexes de position du corps et des réflexes labyrinthiques, est plus lente et plus tardive que celle à la morphine. P. B.

Action de l'apocodéine sur les fonctions et l'excitabilité des surrénales isolées. KUSNETZOW (A. I.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, septembre 1929, **144**, nos 3-4, p. 240-250. — Aux faibles doses (1/1.000.000 à 1/300.000), l'apocodéine renforce faiblement les fonctions des surrénales isolées; aux concentrations plus élevées (1/25.000 à 1/200.000), elle détermine une insensibilité complète ou une diminution de la sensibilité des surrénales isolées à la nicotine. P. B.

Action de la papavérine et de la narcotine sur le cœur. SAKUSSOW (W. W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, septembre 1929, **144**, nos 5-6, p. 331-340. — La papavérine et la narcotine exercent sur le cœur de lapin une action inotrope, chronotrope, bathmotrope et dromotrope négative, et allongent la durée de la phase réfractaire et empêchent la fibrillation cardiaque spontanée. P. B.

Action des hypnotiques et des antipyrétiques sur la fièvre déterminée par la β-tétrahydronaphtylamine. SKOWRONSKI (V.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, novembre 1929, **146**, nos 1-2, p. 1-19. — Etude de l'action antagoniste chez le lapin de divers hypnotiques et antipyrétiques vis-à-vis de la fièvre déclenchée par la β-tétrahydronaphtylamine. Action anta-

©BIU Santé

goniste très intense du luminal (0 gr. 1 par kilogramme), de l'uréthane (1 gr. par kilogramme), de la paraldéhyde (1 cm³ par kilogramme), du chloralose (8 centigr. par kilogramme) et de la morphine (1 centigr. par kilogramme); action moins marquée du chlorétone (10 centigr. par kilogramme) et du véronal (20 centigr. par kilogramme); action très faible de l'hydrate de chloral (30 centigr. par kilogramme). Action antagoniste très forte de l'antifébrine (30 centigr. par kilogramme); action plus faible de la quinine (10 centigr. par kilogramme) et du pyramidon (25 centigr. par kilogramme); action nulle de l'antipyrine, du salicylate de soude et de l'ergotamine. Après ablation de l'écorce cérébrale, la fièvre est déclenchée par la tétrahydronaphtylamine comme chez le lapin normal. P. B.

Propriétés antipyrétiques du benzoate de benzyle. Macht (D. I.) et Leach (H. P.). *J. Pharm. exp. Ther.*, mars 1929, **35**, n° 3, p. 281-296. — Action antipyrétique du benzoate de benzyle et de l'alcool benzylique chez l'animal en hyperthermie due à une déperdition plus grande de chaleur par suite de la dilatation des vaisseaux sanguins; pas d'action narcotique, même à des doses assez élevées. P. B.

Effet du salicylate sur le taux des corps cétoniques du sang. Myers (H. B.) et Ferguson (Ch.). *J. Pharm. exp. Ther.*, mars 1929, **35**, n° 3, p. 313-319. — Aucune action. P. B.

Fixation de la quinine sur les hématies « in vivo ». Binet (L.) et Fabre (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, p. 1068-1070. — Une partie de la quinine injectée dans l'organisme se fixe sur les hématies d'où elle n'est éliminée que lentement. P. B.

Action pharmacologique de la plasmochine. Le Heux (J. W.) et de Lind van Wijngaarden (C.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, septembre 1929, **144**, n°s 5-6, p. 341-362. P. B.

Études sur l'antagonisme entre le magnésium et les convulsivants. Scremin (L.). *Arch. Int. Pharm. et Ther.*, 1929, **36**, n° 1, p. 73-80. — L'excitation électrique d'un nerf moteur est suivie d'une contraction musculaire même quand l'animal (grenouille) est sous l'action d'une dose mortelle de magnésium. Les applications locales de sels de Mg sur la moelle (chien) sont suivies de paraplégie ou de paraparésie, les applications locales sur la corticalité ne diminuant pas l'excitabilité. Les injections de sels de Mg endo-cérébrales (chiens) déterminent de l'anesthésie. Narcose et anesthésie par le Mg et suppression par les injections de Ca, seulement quand les corps striés sont intacts, ce qui parle en faveur d'une action centrale du calcium antagoniste de celle du Mg. Antagonisme entre le magnésium et les convulsivants, le siège de cette action antagoniste du magnésium portant sur le système nerveux central. P. B.

Effet du sulfate de magnésie sur les convulsions strychniques. Underhill (F. P.) et Wood (E. C.). *J. Pharm. exp. Ther.*, juin 1929, **36**, n° 2, p. 129-153. — Le sulfate de magnésie empêche les convulsions strychniques chez la grenouille et rétablit celle-ci; chez le rat et le cobaye, par contre, quand le SO^4Mg agit sur le tétanos strychnique, les animaux meurent de paralysie. Ces différences sont dues à la présence chez la grenouille d'une respiration cutanée. P. B.

©BIU Santé

L'effet de l'acidose dans l'intoxication strychnique. WENNER (W. F.) et BLANCHARD (E. W.). *Amer. J. Physiol.*, 1929, **90**, p. 83-88. — Le chien en acidose (provoquée par l'administration de nitrate d'uranium, de tartrate de soude, de chlorure d'ammonium ou de CO^2), supporte des doses de strychnine mortelles pour les témoins. Au contraire, l'augmentation du pH du sang augmente la sensibilité des animaux à la strychnine, ceux-ci meurent dans des délais plus courts que les témoins. Essai d'explication de ces faits. P. B.

Nature du renversement par la strychnine du réflexe ammoniacal chez le lapin. SWINDLE (P. F.). *J. Pharm. exp. Ther.*, juillet 1929, **36**, n° 3, p. 419. — Le prétendu effet de renversement par la strychnine du réflexe ammoniacal chez le lapin (conversion de l'arrêt expiratoire en arrêt inspiratoire) est dû à un spasme tétanique du diaphragme provoqué par la strychnine et ne peut pas être rangé dans les renversements strychniques bien connus de SHERRINGTON. P. B.

Action de la strychnine sur le cœur énervé et sur l'adrénalino-sécrétion. HARMON (P. M.) et MC FALL (C. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, octobre 1929, **37**, n° 2, p. 131-146. — La strychnine, injectée dans les veines du chat, aux doses de 0 mg. 15 à 0 mg. 3 par kilogramme, déprime très légèrement le rythme du cœur énervé et est sans action directe sur l'adrénalino-sécrétion (augmentation temporaire seulement du débit surrénal pendant les convulsions et conditionnée par celles-ci). P. B.

Sur l'injection de quelques convulsivants médullaires dans les artères lombaires du chat décapité. LABES (R.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, novembre 1929, **146**, n^{os} 1-3, p. 44-62. — Injectés dans les artères lombaires, les convulsivants médullaires, comme la strychnine, déclenchent des convulsions chez le chat décapité à des doses 100 fois plus faibles que par la voie intraveineuse. P. B.

Action de la strychnine sur l'activité musculaire de l'intestin grêle chez les chiens non anesthésiés. YONEMAN (F. F.). *J. Pharm. exp. Ther.*, novembre 1929, **37**, n° 3, p. 339-347. — La strychnine augmente modérément toutes les phases de l'activité musculaire de l'intestin grêle : la fréquence et l'amplitude des ondes péristaltiques, la fréquence des contractions rythmiques et le tonus des muscles intestinaux. Cette augmentation est produite par des doses qui n'augmentent pas les réflexes musculaires. Cet effet de la strychnine n'est pas empêché par des doses d'atropine déterminant une diminution considérable de l'activité intestinale, il se produit après dégénérescence de la plupart des fibres nerveuses extrinsèques de l'intestin. L'action porte probablement sur le plexus D'AUERBACH. P. B.

Recherches sur les complexes strychnine-savons (cryptostrychnine). VELLUZ (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **103**, p. 302-303. — Les savons (palmitate, oléate, ricinoléate de soude) permettent d'atténuer notablement la toxicité de certains alcaloïdes tels que la strychnine, mais ne provoquent pas de réaction d'immunité vis-à-vis d'une dose mortelle ultérieure soit de cryptostrychnine, soit de strychnine. P. B.

Dosage de la valériane. NOLLE (J.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, octobre 1929, **145**, n^{os} 4-6, p. 248-254. — L'auteur prend comme unité d'une préparation de valériane la plus petite dose active en une heure sur le sys-

©BIU Santé

tème nerveux central de la grenouille, l'empêchant, mise sur le dos, de se remettre en position normale. Les effets pharmacologiques de la valériane sont dus non seulement à la présence de l'huile éthérée et des acides valérianique et isovalérianique, mais à d'autres substances encore inconnues.
P. B.

Action de l'aconitine cristallisée sur le vague pulmonaire centripète. KELLER (CH. J.) et LŒSER (A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, octobre 1929, **145**, n°s 1-3, p. 146-153. — Les doses d'aconitine non mortelles augmentent nettement l'excitabilité du vague pulmonaire du lapin. Les doses mortelles, après une courte période d'augmentation de l'excitabilité, déterminent une paralysie totale du vague avant l'arrêt du cœur. La paralysie totale n'est jamais obtenue par les doses subléthales. P. B.

Relations des ions Ca et K avec l'aconitine dans leur action respective sur le cœur de la grenouille. EKERFORS (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **93**, p. 441-442. — Le calcium se comporte comme un sensibilisateur à l'égard de l'excitation que provoque l'aconitine sur les ventricules du cœur et le potassium comme un désensibilateur. Toutefois, ces sels ne sont nullement synergiques ou antagonistes à l'égard de la totalité des effets cardiaques de l'aconitine. Ils ne peuvent modifier les effets produits sur le cœur dans les cas où l'aconitine a uniquement déterminé une réduction de la hauteur des contractions sans modification de la fréquence. Il est possible que l'action sensibilisante ou désensibilisante de ces sels, en ce qui concerne l'excitation des ventricules, se déroule avant tout dans les fibres de PURKINJE, qui sont, du reste, fortement attaquées par l'aconitine. P. B.

Effets vasculaires de l'aconit. EKERFORS (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **93**, p. 443-445. — Action vasoconstrictrice sur les vaisseaux sanguins perfusés de grenouille déterminée par les doses efficaces, mais faibles, d'aconitine, action vasodilatatrice aux doses fortes. P. B.

Effets de la diminution de concentration de l'aconitine. EKERFORS (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **93**, p. 436-438. — L'auteur montre que l'aconitine exerce une action dynamique polyphasique aussi bien quand on augmente que quand on diminue la concentration, sur le cœur isolé de grenouille, les vaisseaux perfusés des parties postérieures de grenouille et l'intestin isolé de lapin. P. B.

Effets moteurs de l'aconitine sur le cœur. EKERFORS (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **103**, p. 439-440. — Les effets cardiomoteurs de l'aconitine sont dus à une excitation absolument périphérique de l'appareil nerveux moteur sympathique. P. B.

Action de l'adrénaline sur les pressions rachidienne et veineuse du chien yohimbinisé. LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et PATEL (J.). *C. R. Soc. Biol*, 1929, **102**, p. 891-892. — Chez le chien yohimbinisé, l'injection intraveineuse d'adrénaline abaisse la pression carotidienne et élève les pressions veineuses et rachidiennes comme chez le chien normal; l'hypertension rachidienne adrénalinique ne dépend donc en aucune façon de l'hypertension artérielle, elle semble liée à l'hypertension veineuse que provoque l'adrénaline et que la yohimbine n'inverse pas. P. B.

Les variations respectives de la pression rachidienne et de la pression veineuse sous l'influence de l'adrénaline. LOEPER (M.),

©BIU Santé

LEMAIRE (A.) et PATEL (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, p. 812-813. — L'augmentation de la pression rachidienne, sous l'influence de l'adrénaline, est parallèle et simultanée à celle de la pression veineuse. Les variations sont d'égale durée. L'hypertension rachidienne adrénalinique est donc, en partie tout au moins, dépendante de l'hypertension veineuse. P. B.

Action de l'adrénaline et de l'acétylcholine sur la pression rachidienne. LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et PATEL (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, p. 810-811. — L'injection de 0 mg. 05 d'adrénaline chez le chien chloralosé est suivie d'une élévation de la pression du liquide céphalorachidien qui atteint en moyenne 4 à 5 cm³ d'eau. Cette hypertension rachidienne est exactement parallèle et synchrone à l'hypertension carotidienne. L'injection intraveineuse d'acétylcholine (0 mg. 5 par kilogramme) est suivie d'une chute brutale et passagère de la pression rachidienne ne dépassant pas 2 cm³ d'eau. Puis, très rapidement, la courbe s'élève, atteint presque le chiffre de 16 cm³ d'eau et retombe progressivememt à son niveau initial de 9 cm³. Analogie frappante entre ces accidents et ceux qui s'inscrivent simultanément sur la courbe de pression artérielle; sur l'une ou l'autre on retrouve le double effet des injections intraveineuses de doses moyennes d'acétylcholine, le premier brutal et passager par arrêt temporaire du cœur, le deuxième, progressif et prolongé par vasodilatation périphérique. Mais, alors que la pression artérielle n'est pas encore remontée à un taux antérieur, il s'est déjà produit une hypertension rachidienne considérable qui, cependant, dure beaucoup moins que l'hypotension carotidienne. P. B.

Histamine et adrénaline au point de vue de la sécrétion salivaire. MAC KAY (M. E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, novembre 1929, **37**, n° 3, p. 349-358. — L'action de l'histamine sur la glande sous-maxillaire du chien et du chat n'est pas toujours uniforme. Dans certaines expériences chez le chat, dans lesquelles l'effet sécrétoire de l'histamine est faible, ce corps détermine une légère chute suivie d'une élévation marquée de la pression sanguine au lieu de son action dépressive prononcée. L'ablation des surrénales dans ces expériences supprime cette élévation de la pression sanguine et augmente considérablement l'action sécrétoire de l'histamine après excitation de la corde du tympan. Résultats semblables chez le chien. L'injection intraveineuse continue d'une solution diluée d'adrénaline chez les animaux décapsulés diminue de nouveau considérablement la sécrétion salivaire histaminique. L'absence d'action de l'histamine dans certains cas sur la sécrétion salivaire est probablement due aux effets adrénalino-sécrétoires de cette substance. P. B.

Au sujet de l'influence de l'adrénaline et de l'éphédrine sur les centres vaso-régulateurs. HEYMANS (C.). *Arch. Int. Pharm. Thér.*, 1929, **35**, n° 3, p. 307-313. — L'adrénaline et l'éphédrine ne possèdent pas d'action directe sur les centres vasorégulateurs; c'est au contraire l'hypertension artérielle déterminée par ces alcaloïdes dans la circulation céphalique qui agit comme telle au niveau des sinus carotidiens et déclenche des réflexes vasodilatateurs et cardio-inhibiteurs dans la circulation somatique. L'action de l'hypertension adrénalinique portant uniquement sur un sinus carotidien isolé et perfusé permet d'ailleurs de reproduire les modifications de la fréquence cardiaque, du tonus vasomoteur et de l'adrénalinosécrétion, attribuées par d'autres auteurs à des actions centrales encéphalobulbaires directes de l'adrénaline ou de l'hypertension. P. B.

©BIU Santé

Sur la question de la répartition de l'action physiologique de l'adrénaline entre les vaisseaux et le cœur. Gramenitski (M. J.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, juillet 1929, **143**, nos 1-2, p. 31-34. P. B.

Action différente de l'histamine et de l'adrénaline sur les vaisseaux de l'oreille du lapin. Flatow (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **141**, p. 161-163. — L'histamine dilate les vaisseaux de l'oreille du lapin alors que l'adrénaline les contracte. P. B.

Effets de l'administration longtemps continuée d'adrénaline. Affleck (A. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, juillet 1929, **36**, n° 3, p. 301-310. — Les lapins supportent les injections quotidiennes de 0,5 à 2 milligr. d'adrénaline pendant des périodes de quarante à cent vingt jours. La courbe de l'hyperglycémie déterminée par l'adrénaline n'a pas été modifiée dans ces expériences, malgré l'apparition de variations quotidiennes considérables. Pas de relations entre la glycosurie et le degré et la durée de l'hyperglycémie ou la diurèse. Le seuil rénal du sucre doit donc varier de jour en jour pendant l'administration de l'adrénaline. P. B.

I. Action de l'adrénaline sur la pression artérielle et lieu d'injection (veines périphériques, veine porte et artère périphérique). II. La glycémie et le comportement des globules blancs du sang périphérique après injection d'adrénaline dans la circulation. Borysiewicz (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, p. 97-99; 99-102. — I. Actions hypertensives de l'adrénaline, injectée dans les rameaux de la veine porte du chien ou dans la veine fémorale, comparables, démontrant que l'adrénaline n'est pas transformée par le foie ; aucune action hypertensive de l'adrénaline en injections intra-artérielles. II. Apparition de l'hyperglycémie et de la leucocytose adrénalinique, quelle que soit la voie d'introduction de cette substance (veine fémorale, veine porte ou artère périphérique). La discordance entre l'action de l'adrénaline nulle sur la pression sanguine et ses effets hématologiques nets, après l'injection intra-artérielle, montre que le manque d'action hypertensive est causé, non pas par la destruction de l'adrénaline dans les tissus cellulaires, périphériques, mais par l'arrêt passager dans les vaisseaux capillaires, sans modification. P. B.

Action des vieilles solutions d'adrénaline sur la pression artérielle. Combemale (P.) et Bizard (G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, p. 841-842. — Les solutions acides d'adrénaline à 1/1.000 ou les extraits surrénaux liquides et acides, en ampoules scellées, conservent pendant plusieurs années leur action habituelle sur l'appareil circulatoire. La teinte brune que ces solutions prennent en vieillissant n'est pas un témoin certain d'inactivité. En dilution à 1/100.000 dans l'eau distillée, ces solutions perdent progressivement et rapidement leurs propriétés. P. B.

Le Gérant : Louis Pactat.

Paris. — Impr. A. Maretheux et L. Pactat, 1, rue Cassette.

©BIU Santé

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

E. CONDUCHÉ et F. GRÉGOIRE. Contribution à l'étude des eaux aromatiques. Evaluation de leur acidité. 529

MARCEL PAGET. Nouvelle réaction colorée de l'adrénaline et de l'adrénalone 537

C. NEYRON. Recherches sur le principe fermentescible des tubercules d'asphodèle (*à suivre*). 538

Revue de pharmacie chimique :

R. CHARONNAT. Les nouveaux médicaments chimiques 549

Pages.

Revue d'hygiène alimentaire :

P. BRUÈRE. Données numériques et pratiques de la ration journalière en garnison. 565

Histoire de la pharmacie :

ANDRÉ LAUNOY. Le premier Codex français. 573

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux 582

2° Journaux. Revues. Sociétés savantes 584

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Contribution à l'étude des eaux aromatiques. Évaluation de leur acidité.

Sous ce titre, l'un de nous publiait dans ce *Bulletin*, en août-septembre 1929, un aperçu de recherches en cours qui, en juillet 1930, ont été exposées dans sa thèse [2]. De l'introduction de celle-ci nous reproduisons le passage suivant :

« Une récolte moyenne de fleurs d'oranger dans les Alpes-Maritimes atteint 2 millions de kilogrammes, au prix actuel de 10 francs le kilogramme. Les trois quarts environ de la valeur globale sont attribués à l'essence de néroli, le quart restant à l'eau distillée qui en est le sous-produit.

« C'est donc une somme de 5 millions de francs annuellement pour l'eau de fleurs d'oranger seule.

« Après la récolte qui dure tout le mois de mai les arbres sont taillés; ces brouts d'oranger sont à leur tour distillés. « L'eau de brouts », assez semblable à l'eau de fleurs d'oranger mais moins fine à l'odorat, un peu âpre au goût, a une valeur de 1/5 de celle-ci. Cette différence de

1. Reproduction interdite sans indication de source.

2. F. GRÉGOIRE. Étude physico-chimique et physiologique des eaux aromatiques. Librairie LE FRANÇOIS, Paris, 1930. *Thèse de Pharmacie*, Paris, 7 juillet 1930.

©BIU Santé

prix séduit beaucoup de fraudeurs qui additionnent plus ou moins l'eau de fleurs d'oranger naturelle d'eau de brouts.

« Le contrôle de l'eau de fleurs d'oranger présente donc un intérêt commercial et scientifique. Nous en dirons autant des autres eaux aromatiques inscrites au Codex, qui n'échappent pas toujours aux adultérations.

« Nous avons voulu apporter notre part aux patients efforts de nombreux chercheurs qui ont essayé de trouver des critériums sûrs et faciles à déterminer, permettant de déceler ces altérations. Leurs travaux ont été analysés ou mentionnés par M. le professeur JUILLET (1) jusqu'à 1914. Depuis nous signalerons particulièrement les publications de MM. GORIS et VISCHNIAC (2), BONIS (3), J. SERRE (4), KLING et FLORENTIN (5), MORVILLEZ ET Mlle DEFOSSEZ (6).

« Ces auteurs ont utilisé comme critériums les abaissements cryoscopiques, les extraits, les indices d'acidité, d'éther, d'iode, de permanganate, la caractérisation ou le dosage d'un constituant.

« De notre côté nous étudierons à ce point de vue le pH comparé à l'acidité moléculaire et surtout la fluorescence.

« Au cours de cette étude nous suivrons l'évolution des eaux distillées aromatiques suivant leur âge et leurs conditions de conservation, en mesurant leur pH et leur acidité ou la fluorescence pour les eaux d'oranger.

« Tout le matériel d'eaux aromatiques qui nous a servi pour nos expériences et nos déterminations nous a été fourni par la firme H. GRÉGOIRE et fils, à Le Cannet (A.-M.). Nos attaches familiales avec cette maison nous permettent d'en connaître parfaitement l'origine et d'en garantir l'authenticité. »

Dans le cadre un peu étroit de ce premier article, nous examinerons l'acidité des eaux distillées aromatiques.

ACIDITÉ. — Celle-ci, étant faible, devrait être évaluée en présence d'un indicateur de pH (7), car on se trouve en présence d'acides libres et

1. A. JUILLET. Eaux distillées. *Thèse d'agrégation de Pharmacie*, Paris, 4 mai 1914.

2. GORIS et VISCHNIAC. Essai sur la composition chimique des eaux distillées. *Association française pour l'avancement des Sciences*, 1915, p. 180.

3. BONIS. L'eau de fleurs d'oranger et ses falsifications. *Annales des Falsifications et des Fraudes*, juin 1923, n° 176, **16**, p. 260-268.

4. J. SERRE. Quelques recherches sur les eaux distillées aromatiques. *Thèse de Pharmacie*, Montpellier, juin 1923, n° 131.

5. KLING, FLORENTIN et GÉLIN. Observations relatives à la constitution et aux réactions de l'eau de fleurs d'oranger et de l'eau de brouts. *Annales des Falsifications et des Fraudes*, janvier 1925, n° 193, **18**, p. 22-31.

6. MORVILLEZ et Mlle DÉFOSSEZ. Teneur de l'eau de laurier-cerise en aldéhyde benzoïque. *Jour. de Pharm. et de Chim.*, 1er septembre 1927 (8e s.), **6**, p. 204-210.

7. J. M. KOLTHOFF. La réaction de l'eau neutre et distillée. *Biochem. Zeits.*, 1927, **168**, p. 110. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1927, (8e s.), **6**, p. 365.

©BIU Santé

de leurs sels, donc de tampons qui rendent le virage progressif. Il vaut mieux faire un dosage en retour.

En utilisant la phénolphtaléine, il faut tenir compte de la légère acidité de l'alcool où elle est en solution, d'où nécessité d'un *essai à blanc*.

Avec cet indicateur, M. J. SERRE a trouvé pour *l'eau de fleurs d'oranger* une équivalence de 15 milligr. d'acide acétique par litre, tandis que MM. KLING et FLORENTIN indiquent 24 à 138 milligr.

Pourquoi des nombres si discordants?

Pour l'expliquer nous avons déterminé l'acidité en nous servant du même indicateur que ces chimistes.

Dans 50 cm³ de l'eau aromatique nous avons versé toujours exactement X gouttes d'une solution à 3 gr. de phénolphtaléine pour 100 cm³ d'alcool à 95°, puis 20 cm³ NaOH N/100 et nous avons décoloré par SO^4H^2 N/100.

L'essai à blanc a exigé 1 cm³ NaOH N/100; nous en avons désormais tenu compte.

Voyons d'abord si le résultat est *constant*.

Essai sur une tête de distillation d'eau de fleurs d'oranger aussitôt sa sortie de l'alambic :

Premier dosage : équivalence en acide acétique par litre . . . 280 milligr.
Deuxième dosage : équivalence en acide acétique par litre . . . 234 —

Cette différence notable s'explique :

La première prise a en quelque sorte « écrémé » l'essence à la surface, essence dont l'acidité, que nous n'avons pas eu la possibilité de déterminer directement, est connue comme bien plus élevée que celle de la partie aqueuse.

Peut-être aussi les champignons en suspension ont-ils emmagasiné, fixé, des acides du milieu, qu'ils restituent à la soude au cours du titrage.

Si nous filtrons, la première détermination donne 160 milligr., la seconde 154. Ces deux derniers résultats sont du même ordre ; des traces d'essence passent plus ou moins à travers le papier mouillé.

Donc pour un distillat il faut mesurer l'acidité après filtration.

Pourtant, comme l'essence en émulsion colloïdale constitue un élément essentiel du parfum, *la valeur de l'échantillon sera d'autant plus grande que la différence d'acidité avant et après filtration sera plus accusée.*

ETUDE DU pH ET DE SES VARIATIONS. — Nous avons pensé que la concentration des ions hydrogène devait être envisagée ici et avoir une importance plus grande que l'acidité moléculaire.

En vue de cette détermination, la méthode électrométrique exige de telles précautions pour la confection et la reproduction de l'électrode

©BIU Santé

d'hydrogène que sa précision apparente nous semble, dans la pratique, trop illusoire. Sans réaction parasite, on peut théoriquement, avec un électromètre sensible, atteindre le 1/100. Dans un diplôme d'études supérieures présenté à Rennes, OGÉE a montré qu'on ne peut compter que sur le 1/10, même sans réaction parasite.

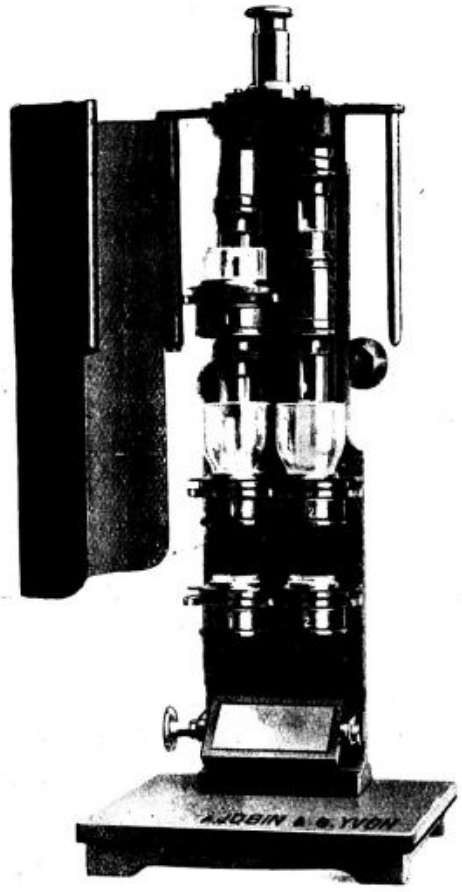


FIG. 1. — Iono-colorimètre CAILLE. Pour l'expérience, l'observateur est derrière, du côté où se trouvent les échelles millimétriques qui font connaître les hauteurs utiles des liquides.

Les eaux aromatiques n'étant ni colorées ni troubles, nous avons utilisé *l'iono-colorimètre* du Dr CAILLE, construit par la firme JOBIN et YVON, qui, sans précaution délicate, sans risque d'erreur malencontreuse, nous a donné la même précision, soit au moins 0,1 près, sauf peut-être aux extrémités des courbes d'étalonnage. Nous tenons à faire connaître les services que cet appareil nous a rendus : rapidité, simplicité, précision des mesures, mais auparavant, nous nous permettons d'indiquer rapidement le principe des méthodes employées.

Un volume déterminé de solution est additionné d'une quantité connue d'un des indicateurs employés par CLARK et LUBS (1); il se développe une teinte correspondant à son pH. Cette teinte peut être considérée comme résultant de la superposition de deux teintes, l'une due à un tautomère A qui représente l'état du colorant en milieu acide, l'autre

1. J. CLARK et LUBS, *J. Washington Acad. of Sciences*, 1915, **5**, p. 610; 1916, 6. p. 481.

©BIU Santé

due au tautomère B qui est l'état du colorant en milieu basique. Nous avons des quantités a de A et b de B qui sont caractéristiques du pH. Pour avoir ces quantités ou plutôt le rapport $\frac{a}{b}$ nous comparons colorimétriquement la teinte avec la teinte obtenue par la superposition sur le même rayon lumineux d'une longueur L_a d'une solution de même concentration de colorant, mais ne contenant que A, et d'une longueur L_b d'une solution également de même concentration, mais ne contenant que B.

La même teinte est obtenue évidemment quand on a :

$$\frac{b}{a} = \frac{L_a}{L_b} = \lambda .$$

Le rapport des longueurs λ est indiqué par l'appareil et une étude préalable a permis de connaître la valeur du pH en fonction de λ (dans l'appareil ce λ est traduit par la position n du repère).

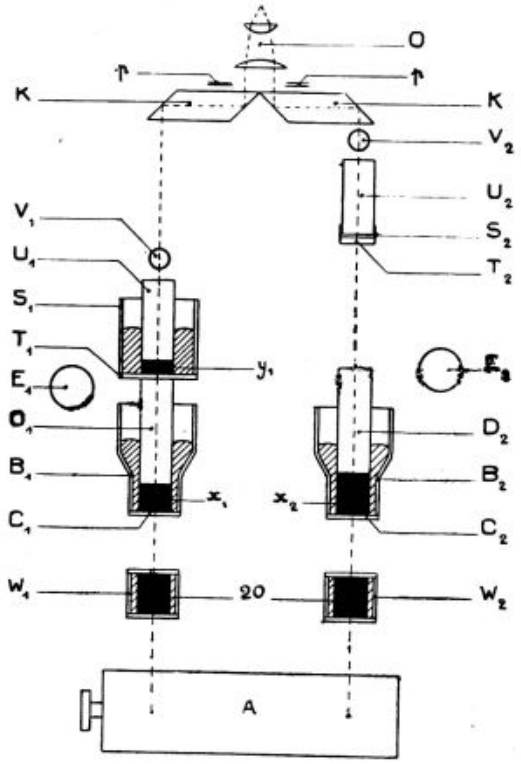


FIG. 2. — Iono-colorimètre CAILLE. Dans cette figure sont représentées en noir plein les hauteurs utiles des divers liquides, c'est-à-dire les hauteurs traversées par la lumière. Pour une position donnée du piston supérieur U_1, la somme $x_1 + y$ est constante, car le bouton E_1 déplace solidairement le piston D_1 et la cuve S_1.

N.-B. — La place nous manquant, nous prions ceux de nos lecteurs qui s'intéressent à la mesure pratique des pH de bien vouloir consulter la thèse signalée plus haut (p. 529, note 2), où ils trouveront la description de l'appareil et le mode opératoire détaillé.

La nature des colorants employés est capitale ; la détermination est en effet plutôt une comparaison de teintes, qu'une mesure colorimétrique proprement dite ; c'est d'ailleurs ce fait qui lui communique une grande sensibilité.

©BIU Santé

Nous nous sommes servis de colorants R. A. L. en solution à 0,5 °/₀₀ dans l'alcool à 95°.

pH *mesurables.*

A. Bleu de bromophénol. . .	3,5 à 4,8	E. Rouge de phénol.	7,1 à 8,3
B. Rouge de méthyle	4,4 à 5,6	F. Rouge de crésol	7,5 à 8,7
C. Pourpre de bromocrésol .	5,7 à 7	G. Bleu de thymol.	8,2 à 9,4
D. Bleu de bromothymol. . .	6,5 à 7,7		

La correspondance entre les pH et n se traduit par une série de courbes que nous donnons en tableau.

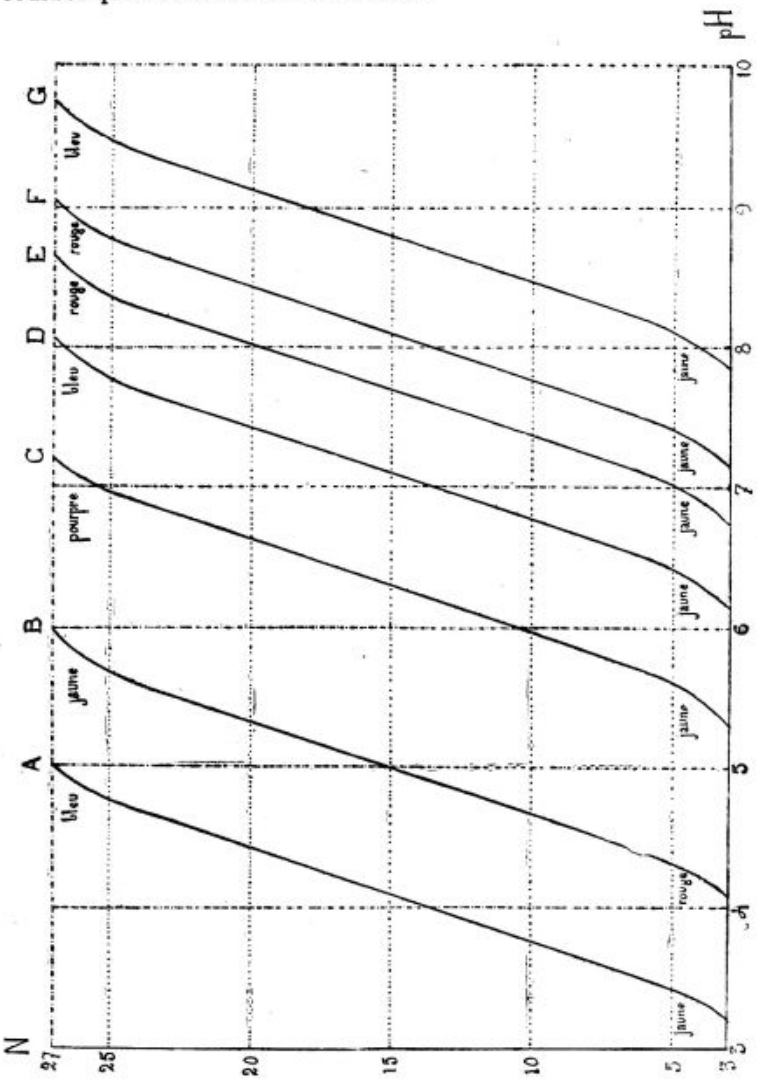


Fig. 3. — Courbes d'étalonnage des indicateurs utilisés au pH.

©BIU Santé

Les eaux aromatiques n'ont pas de tampons; nous l'avons vérifié. Elles sont donc très sensibles aux influences de l'atmosphère du laboratoire, lequel doit être très bien aéré. Des expériences précises faites par nous ont montré la très grande importance de cette remarque. Nous nous permettons d'insister sur cette précaution.

Nous avons groupé dans le tableau suivant quelques résultats de nos mesures. A son examen, on peut se convaincre de la concordance des résultats obtenus.

	pH mesurés sur le même échantillon en :				Acidité (juin 1930) équivalence en milligr. ac. acétique par litre
	1927	1928	1929	1930	
	—	—	—	—	—
Eau de fleurs d'oranger.					
Récolte 1927	»	6 (mai)	»	»	»
Récolte 1928.					
Tête	»	4,7 (mai)	5,6 (juin)	»	»
Queue	»	4,7	6,8	7,05 (mai)	»
Kilo-kilo : bonbonne en cave.	»	5	5,85	6,1	30
Kilo-kilo : conservation quelconque .	»	5	6,1	6,8	»
Récolte 1929	»	»	5,1 (mai)	5,85 6,2	50 30
Récolte 1930.					
Tête	»	»	»	5,1 (mai)	200
Queue.	»	»	»	5,45	100
Kilo-kilo.	»	»	»	5,2	75
Eau de brouts d'oranger.					
Récolte 1927.					
Tête	4 (mars)	4,8	6,8	7,1	0
Queue	3,8	4,2	7	»	»
Récolte 1928 : kilo-kilo.					
Echantillon bien bouché sans champignons.	»	4,2 (mai)	4,6 (juin)	4,6 (mai)	60
Echantillon conservation quelconque.	»	4,2	6,3	6,9	0
Récolte 1929.					
Tête.	»	5,2 (mai)	»	»	»
Queue.	»	4,5			
Récolte 1930 à 2 litres pour 1 K°.					
A l'arrivée	»	»	»	5,6	25
Après 8 jours, eau filante	»	»	»	5,6	»

©BIU Santé

	pH MESURÉS SUR LE MÊME ÉCHANTILLON EN :				ACIDITÉ (juin 1930) équivalence en milligr. ac. acétique par litre
	1927	1928	1929	1930	
	—	—	—	—	—
Eau de roses.					
Récolte 1927	4,9 (mars)	5,15	6,55	6,75	»
Récolte 1929	»	»	3,9	5,3	25
Eau de géranium.					
Récolte 1928	»	6,45 (mai)	6,5 (juin)	6,5 (mai)	»
Eau de menthe.					
Récolte 1928	»	3,6	3,5	3,55	»
Eau de menthe de rectification.					
Récolte 1928	»	4,9	5	»	»
Eau de laurier-cerise.					
Récolte 1928.					
Tête.	»	4,3 (mai)	5,6 (sept.)	5,7 (mai)	»
Queue.	»	4,6	4,7	5,3	»
Codex.	»	4,3	6,15	6,7	»
Eau de *noyaux* à 100 milligr. HCN pour 100 cm³.	»	6,2	7,05	»	50
Solution artificielle à 100 mill. HCN pour 100 cm³.	»	6,45 (mai)	6,8 (juin)	»	»

D'un pH de 3,8 *à la distillation, les eaux aromatiques tendent à* 7 *pour s'y bloquer en même temps que l'acidité globale tombe à O*, ceci plus ou moins rapidement suivant les conditions de conservation : récipient clos ou non, microorganismes plus ou moins nombreux, température, lumière, toutes influences dont nous avons étudié l'action.

Cette diminution progressive d'acidité et de concentration d'ions H est probablement le facteur principal de l'altération des eaux aromatiques. Elle est favorisée par un séjour dans des récipients ouverts, ce qui permet un départ de l'acidité volatile surtout à une température supérieure à 15° offrant des variations diurnes et nocturnes. Les spores de *Penicillium* donnent un mycélium de plus en plus abondant, qui se nourrit aux dépens des constituants chimiques de l'eau, les acides organiques servant d'aliments de choix (chacun connaît les altérations des solutions d'acide tartrique ou citrique sous l'influence de certains champignons).

Conclusion pratique. — Le pharmacien se pose cette question : « Dois-je tenir bouchés les flacons d'eaux aromatiques de mon officine ? »

©BIU Santé

Nous lui disons sans hésiter : « Oui, mais avec un bouchon émeri ou au moins paraffiné ou vaseliné afin d'éviter sur le bouchon la culture du *Penicillium* qui risquerait de communiquer une odeur de moisi. »

E. CONDUCHÉ,
Professeur de chimie
à la Faculté des Sciences
et à l'Ecole de Pharmacie de Rennes.

F. GRÉGOIRE,
Chef des travaux de chimie
à la Faculté des Sciences
de Rennes.

Nouvelle réaction colorée de l'adrénaline et de l'adrénalone.

Au cours de recherches que je poursuis sur la nature des principes hypertenseurs des capsules surrénales (1), j'ai été amené à étudier les réactions différentielles de l'adrénaline et de sa cétone l'adrénalone. Je me propose d'exposer dans cette note une nouvelle réaction que j'ai mise au point en partant d'un réactif de préparation très aisée : la solution aqueuse de molybdate d'ammoniaque au 1/10.

En voici le mode opératoire appliqué à des solutions de titre différent :

A. (1) Solution de chlorhydrate d'adrénaline à 5 °/₀₀, 2 à 3 cm³.	+ 1 cm³ sol. de molybdate.	Coloration rouge brunâtre disparaissant par addition de 6 à 7 gouttes de lessive de soude en donnant lieu à coloration verdâtre, fluorescente par examen sur fond noir.
(2) Solution de chlorhydrate d'adrénaline à 5 °/₀₀, 2 à 3 cm³.	+ *Id.*	Coloration jaune ambrée disparaissant par addition de quelques gouttes de soude et donnant même coloration et même fluorescence que (1).
B. (1)′ Solution de chlorhydrate d'adrénalone à 5 °/₀₀, 2 à 3 cm³.	+ 1 goutte de solution: précipité jaune devenant orangé par addition de 3 à 4 gouttes de réactif et se dissolvant dans un excès de molybdate (addition de 1 cm³) en donnant une coloration rouge bichromate, ne présentant pas de fluorescence verdâtre par addition de soude.	
(2)′ Solution de chlorhydrate d'adrénalone à 1 °/₀₀, 2 à 3 cm³.	+ 1 cm³ solution de molybdate. Coloration jaune serin ne disparaissant pas par addition de lessive de soude.	

1. *Journal de ph. et de ch.*, août 1928 (8ᵉ s.), **8**, p. 159; — *C. R. Soc. Biol.*, avril 1928, etc.

©BIU Santé

Je reviendrai ultérieurement sur la sensibilité de cette réaction et sur les applications pratiques dont elle est susceptible.

(*Laboratoire de chimie biologique.*)

MARCEL PAGET,
Maître de conférences
à la Faculté libre de Médecine et de Pharmacie de Lille.

Recherches sur le principe fermentescible des tubercules d'asphodèle.

INTRODUCTION

Le titre donné à ce travail est destiné à rappeler que les premières recherches sur la composition chimique des tubercules d'asphodèle ont eu pour objet l'étude et l'utilisation de la fermentation alcoolique de ces tubercules. Elles datent du milieu du dernier siècle. Certes, l'asphodèle avait, de toute antiquité, attiré l'attention; mais les renseignements que l'on peut glaner dans les compilations grecques, latines ou arabes se réduisent à des recettes où l'asphodèle joue le rôle de drogue. Les rassembler est affaire d'érudit plutôt que de chimiste ou de botaniste : nous les laisserons de côté. Il n'en va pas de même des tentatives relativement récentes (1854), dont on relève la trace dans les Comptes rendus de l'Académie des Sciences sous les noms de ROGUIN [1] (1) et de CLERGET [2] et dans le *Journal de Chimie médicale, de Pharmacie et de Toxicologie*, sous le nom de CHEVALIER [3].

Le travail de ROGUIN, qu'il a fallu exhumer des Archives de l'Institut, parce qu'on ne l'avait pas jugé digne sans doute de figurer aux Comptes rendus, contient cependant des observations exactes, distingue nettement de l'inuline le principe immédiat inconnu que l'auteur nomme asphodéline, et auquel il assigne un pouvoir rotatoire égal à zéro (2).

A la même époque, CLERGET annonce des recherches qui « ont pour objet d'isoler et de définir le principe fermentescible et producteur

1. Les chiffres entre crochets [] renvoient à l'index bibliographique, à la fin de l'article.

2. Je tiens à remercier M. le Professeur G. BERTRAND et le R. P. BERLOTY, grâce auxquels j'ai pu fixer ce point de bibliographie et avoir également la certitude que CLERGET n'avait pas poursuivi ses recherches.

©BIU Santé

d'alcool dans l'asphodèle » et dont il fixe également à zéro le pouvoir rotatoire (pour des tubercules récoltés en mai).

Il a été impossible de retrouver la trace de ces recherches, non plus que de celles de CHEVALIER.

La question ne sera reprise de différents côtés que beaucoup plus tard, sous l'influence, semble-t-il, et avec les ressources des études de CH. TANRET. CHEVASTELON (1895) consacre à l'inuline d'asphodèle une brève mention dans sa thèse sur les inulines solubles [4] et la rapproche de celle de l'ail ($[\alpha]_D = -39°$).

RIVIÈRE et BAILHACHE (1895) ne disent rien de la composition chimique des tubercules et se limitent au côté industriel de leur fermentation [5]. LAFONT (1905), dans une thèse de pharmacie [6], donne une description et une analyse chimique détaillée de l'*Asphodelus ramosus* L. ; il étudie assez longuement les conditions de la fermentation alcoolique des tubercules et en fixe le rendement qu'il juge médiocre. Mais ses conclusions relatives à la nature du principe fermentescible (tubercules récoltés en février) sont malheureusement inexactes, et son procédé d'évaluation du pouvoir rotatoire d'ailleurs incorrect, car il ne fait état pour le calculer, avant inversion, que du réducteur préformé et non du réducteur total.

COUVREUR (1918) croit avoir affaire à l'inulénine [7] qui, d'après lui, constitue les raphides très abondants dans le tubercule et dans le rhizome : ces raphides sont en réalité de l'oxalate de calcium.

LECLERC DU SABLON [8] y voyait de la dextrine : « Les tubercules en état de repos en contiennent, dit-il, de 15 à 20 % et quelquefois plus. »

Enfin SARVINI (1910) l'identifie à l'inuline; il lui attribue un pouvoir rotatoire de — 35° et prétend que les solutions aqueuses précipitent par l'hydrate de baryum. Il note la formation dans le jus concentré de granulations sphéroïdales, ce qui est exact, mais conteste à tort les conclusions d'un travail de PANTANELLI qui signalait, dans les tubercules, la présence de saccharose [9].

Au terme de cette enquête, à laquelle n'ajouteraient rien les autres mémoires cités dans WEHMER [10] ou dans CZAPECK [11], nous trouvons donc ceci :

1° Un procédé d'obtention de l'alcool par fermentation, procédé aujourd'hui délaissé, mais qui mériterait peut-être d'être repris sur des bases nouvelles;

2° Des affirmations tout à fait discordantes sur la nature et les propriétés de la substance — disons du principe pour ne préjuger de rien — aux dépens duquel, directement ou indirectement, cet alcool peut être engendré.

Tous les auteurs s'accordent cependant sur la définition donnée par DORVAULT [12] : « Inuline particulière très soluble dans l'eau et assez

©BIU Santé

soluble dans l'alcool », non précipitable par le sous-acétate de plomb, lévogyre et facilement transformée par hydrolyse acide en un mélange de sucres encore plus lévogyre où le lévulose doit prédominer.

L'absence d'amidon, signalée par GREENISH [13], est également reconnue de tous. On ne le trouve dans aucune partie de la plante.

Il est facile de constater que le contenu des tubercules présente, au cours d'une année, des variations extrêmement importantes. Ayant soumis les résultats de ce premier travail d'exploration à M. l'abbé H. COLIN, il m'a encouragé à le poursuivre dans le détail et à tenter ce que CLERGET mettait à son programme il y a plus d'un demi-siècle. Qu'il veuille bien agréer ici mes remerciements pour l'accueil qu'il m'a fait dans son laboratoire et pour les conseils qu'il n'a cessé de me prodiguer lorsque j'ai dû, dans mon propre laboratoire de la Faculté de Médecine de Beyrouth, continuer ces recherches.

Ce travail est divisé en deux parties :

1° *Étude du contingent glucidique des tubercules aux différentes époques de la végétation, mettant en évidence l'apparition et l'évolution du principe fermentescible. Cette étude est précédée d'un aperçu sur la morphologie des tubercules et complétée par un examen des autres parties de la plante, en vue d'établir les relations entre leurs glucides et la substance de réserve.*

2° *Isolement et purification du glucide spécial de l'asphodèle établissant qu'il s'agit d'un glucide nouveau dont on tentera de préciser la composition.*

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE GÉNÉRALE DES GLUCIDES DE L'ASPHODÈLE

I. — MORPHOLOGIE DES TUBERCULES.

Le genre *Asphodelus*, famille des Liliacées, comprend des espèces à racines fibreuses non tuberculisées (dont certains botanistes font un sous-genre distinct). Il n'en sera question que d'une façon accessoire. Les espèces les plus répandues ont des racines tuberculisées. Celles que j'ai étudiées ont été récoltées pour la plupart sur la côte syrienne, à Beyrouth même ou dans les montagnes voisines ; d'après BOULOUMOY [14], elles appartiennent à l'espèce *A. microcarpus*. Les autres, récoltées à Hyères, dans l'Estérel, aux environs de Grenoble et dans l'Oisans, sont des variétés de l'*A. albus* ou *ramosus* ; il en est de même de celles du Maroc. La distinction exacte des variétés et des espèces est d'ailleurs

©BIU Santé

pour nous de peu d'importance, et il n'est pas facile de mettre d'accord sur ce point les diverses flores.

Il en va autrement de l'idée qu'on doit se faire de l'évolution morphologique du tubercule lui-même ; pour établir correctement la succession des formes chimiques de son contingent glucidique, il faut être fixé sur la durée de son existence.

Lafont [6] émet à ce sujet une opinion que nous ne pouvons partager : « D'abord très succulents et charnus, dit-il, ces tubercules se vident peu à peu et se flétrissent au printemps à mesure que se développent les tiges nouvelles auxquelles ils cèdent les matériaux nutritifs qu'ils avaient en réserve. Les racines nouvelles de l'année emmagasinent à leur tour, pendant la belle saison, des substances de réserve destinées aux jeunes pousses de l'année suivante » (p. 22).

En réalité, le tubercule d'asphodèle persiste, en gardant la dimension qu'il atteint à la fin de son premier printemps, et qui dépend de l'âge du pied, pendant trois ou quatre ans, sans cesser d'être charnu, succulent et, par surcroît, comme nous le verrons, sans cesser d'être, à toute époque, de composition sensiblement identique à celle de tous les tubercules sains du même pied. Sa teinte jaune s'accentue pourtant et se nuance de roux, surtout dans la partie centrale. Le tubercule ne s'altère vraiment qu'après plusieurs années, par suite, sans doute, du vieillissement de la zone du rhizome qui le porte.

Dès que la graine a germé, il se développe au flanc de la racine primaire, au bas de la feuille qui est alors unique et de forme triangulaire, dans une zone encore indistincte correspondant évidemment au futur rhizome, un minuscule tubercule, auquel s'en adjoint d'ordinaire, peu après, un second (fig. 1). Il est probable qu'en pleine terre cette poussée doit se faire au début de l'hiver : il n'a été possible de la surprendre que sur des graines semées en pots.

Après avoir traversé sa première période estivale, la jeune plante, au cours de l'automne, développe ses nouvelles feuilles (il y en a deux de forme triangulaire, bien différente de celle des feuilles adultes), et peu après, ses nouveaux tubercules au nombre de deux ou trois. Ils débutent par de petites turgescences vertes qui s'allongent en restant cylindriques, et dont la taille définitive ne dépasse pas 2 ctm. Au printemps, le tubercule a changé d'aspect, il s'est renflé et couvert d'un périderme grisâtre (fig. 2).

Si l'on arrache la plante à ce moment, on peut parfois découvrir encore le squelette desséché du ou des tubercules initiaux à la pointe d'un rhizome déjà apparent.

L'automne suivant verra se renouveler les mêmes phénomènes ; mais, cette fois, les tubercules antérieurs ont persisté, sans avoir grandi. Les nouveaux s'allongeront et se renfleront un peu plus. Un an encore

©BIU Santé

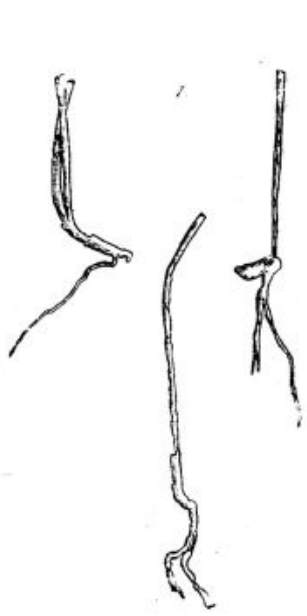


Fig. 1.

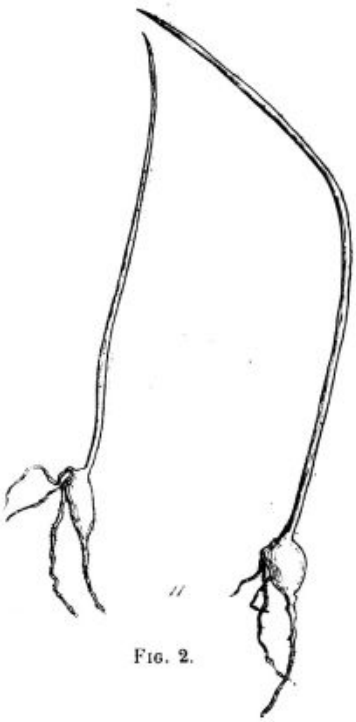


Fig. 2.

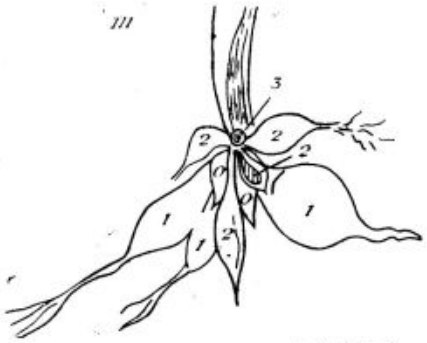


Fig. 3.

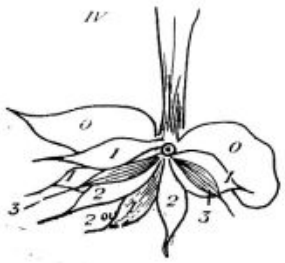


Fig. 4.

Fig. 1. — Tubercules naissants de la graine.

Fig. 2. — Les mêmes six mois après le début de la germination.

Fig. 3. — Pied de quatre ans. Le chiffre indique l'âge des tubercules en années complètes. Les premiers tubercules (3) n'ont laissé qu'une cicatrice. Les nouveaux (0) se développent.

Fig. 4. — Pied de quatre ans. Les premiers tubercules (3) sont encore adhérents. Les nouveaux (0) sont pleinement développés.

©BIU Santé

et le pied, âgé de quatre ans, présentera l'aspect de la figure 3 ou de la figure 4.

Il porte quatre générations de tubercules : une naissante, plus ou moins développée suivant l'époque de l'année, et trois anciennes s'étageant sur le rhizome; les plus petits sont les plus anciens et ils sont atteints ou bien près de l'être dans leur vitalité en même temps que la pointe du rhizome qui les porte et qui s'atrophie.

Un pied plus âgé présentera exactement la même disposition, avec cette différence que les tubercules de l'année seront plus nombreux et parviendront d'emblée à une taille d'autant plus respectable que le pied sera mieux pourvu de feuilles nourricières; cette taille ne s'accroît pas les années suivantes, et quand le pied est adulte elle ne diffère plus guère d'une génération à l'autre. Les hasards de la croissance, les efforts de chacun pour se faire une place, surtout dans un sol compact, emmêlent d'ordinaire les tubercules d'une façon inextricable soit à leurs aînés, soit à ceux des pieds voisins.

Nous sommes ainsi amené à distinguer — en vue de l'analyse — les parties suivantes de la plante :

1° Les feuilles dont l'existence s'étend en Syrie de novembre à mai.

2° La hampe florale, qui apparaît en janvier — mais non sur tous les pieds —, se développe en quelques semaines et se dessèche en même temps que les feuilles, après avoir donné fleurs et graines.

3° Le rhizome formé d'un tissu compact ou spongieux, suivant l'âge de la zone examinée. La partie spongieuse est littéralement bourrée de raphides qui lui donnent un aspect chatoyant.

4° Les caïeux du rhizome qui se développent en bordure de la cicatrice laissée par la hampe florale. Tout au début ils sont représentés par une zone jaunâtre dont la composition diffère complètement de celle du rhizome adjoint. Ils forment plus tard un petit bourrelet perceptible au toucher dont la coupe montre bientôt de toutes petites feuilles imbriquées.

5° Les tubercules de l'année : ils apparaissent dans le courant de décembre, sous forme de protubérances, d'abord vertes, qui blanchissent en s'allongeant. En fin de croissance ils ressemblent aux autres tubercules, avec un périderme plus clair, moins craquelé et un parenchyme moins coloré. Leur nombre croît avec l'âge du pied, de même que leur dimension définitive.

6° Les tubercules adultes âgés d'un à trois ans. Ils se distinguent assez difficilement les uns des autres, sauf dans les jeunes pieds où leur taille diffère. Leur parenchyme est ferme et juteux, franchement jaune: la zone médullaire se nuance de roux chez les plus âgés (1).

1. Les tubercules reçus du Maroc sont remarquables par leur absence de matière colorante.

©BIU Santé

7° Les tubercules âgés de plus de quatre ou cinq ans : leur parenchyme est spongieux et de teinte rousse. On les trouve autour de la partie terminale du rhizome où ils voisinent avec des tubercules flasques et souvent vides.

Un pied d'asphodèle porte donc environ cinq générations de tubercules représentant une tranche de cinq ans dans son existence; tubercules égaux à peu près quand il est âgé; s'il est jeune, les plus anciens tubercules sont petits (2 à 4 ctm.), les plus récents ont 6 à 7 ctm. Un pied d'âge moyen compte de 6 à 7 tubercules par année, soit environ 25 ou 30. On a trouvé des rhizomes pesant 100 gr. et portant plus de 60 tubercules et 130 gr. avec une centaine de tubercules.

II. — Mode opératoire.

La technique utilisée ici pour le classement et le dosage des glucides contenus dans les tubercules, et en général dans les organes de l'asphodèle, a été souvent décrite [19, p. 6]. Elle consiste à obtenir un extrait aqueux (direct ou aux dépens d'un extrait alcoolique préalable) que l'on défèque et amène par évaporation à concentration convenable. Après élimination de l'excès de déféquant, on procède sur la solution de volume connu aux opérations suivantes :

1° Lecture polarimétrique et dosage du réducteur préformé.

2° Hydrolyse par un acide à chaud, suivie après neutralisation et retour au volume primitif d'une seconde lecture polarimétrique et du dosage du réducteur total. On s'assure qu'une hydrolyse plus prolongée ou réalisée en milieu plus acide ne modifie pas ces résultats.

3° Hydrolyse par la sucrase, avec lectures polarimétriques à intervalles convenables et dosage du réducteur correspondant. On peut, à l'aide de ces données, déterminer, au moins dans ses grandes lignes, la nature et la quantité des glucides présents à différentes époques, les résultats étant, sinon très rigoureux, du moins parfaitement comparables.

Il suffira de préciser certains détails destinés à adapter la méthode au milieu chimique spécial auquel nous avions affaire.

1. *Fixation.* — A part le cas des feuilles et des tiges, qu'il est toujours nécessaire de fixer immédiatement, il ne semble pas qu'un délai même assez prolongé entre la récolte et l'analyse altère la composition des autres parties de la plante. Des tubercules, intacts bien entendu, ont été conservés quarante jours sans que les résultats présentent d'écart qu'on puisse imputer à cette conservation.

©BIU Santé

Tubercules de juillet 1928 :

	IMMÉDIATEMENT	40 JOURS APRÈS
α_t (1), en degrés	— 6°3	— 7°
$\alpha]_s$, en degrés	— 57°	— 59°
Réducteur préformé	0,31	0,32
Réducteur total	7,6	7,9

Les analyses faites sur des échantillons de provenance éloignée peuvent donc être considérées comme objectives.

Il se produit seulement une déshydratation; très accentuée pour les tubercules jeunes, elle a atteint, par exemple, 14 % du poids pour des tubercules adultes abandonnés à l'air du 11 au 28 juillet.

Il ne peut être question, dans ce cas, de fixer le pourcentage exact par rapport aux organes frais.

Chevastelon [4] préconise l'emploi de l'éther mis simplement au contact des cossettes : sous son action, le contenu cellulaire émigre et s'accumule à la partie inférieure du récipient. Mais cette action est lente et la fixation n'est nullement assurée, car les principes glucidiques sont alors mélangés aux diastases à peu près comme si on avait broyé les tubercules.

Les phénomènes d'autolyse sont manifestes et ils expliquent sans doute la valeur trop élevée que l'auteur a assignée au pouvoir rotatoire direct des hydrates de carbone de l'asphodèle.

2. *Extraction.* — L'absence d'amidon une fois bien vérifiée à nouveau, soit dans les parties vertes, soit dans les pulpes soigneusement épuisées à l'alcool fort, le travail d'extraction s'est trouvé notablement simplifié.

Il a été reconnu, en outre, que l'emploi de l'alcool à 95° (dilué il est vrai par l'eau des organes) ne conduisait à aucun fractionnement dans le matériel traité. Le premier extrait alcoolique ne diffère pas du second, sinon par la quantité de produit dissous; il ne diffère pas non plus d'un extrait aqueux lui faisant suite.

Tubercules de fin mai 1927 (Hyères) :

	PREMIER EXTRAIT alcoolique	EXTRAIT AQUEUX lui faisant suite
$[\alpha]_t$, en degrés	13°	12°
$[\alpha]_s$, en degrés	62°	61°
Réducteur initial	0,18	0,07
Réducteur total	7,7	3,2

1. $[\alpha]_t$ et $[\alpha]_s$ désignent le pouvoir rotatoire direct et le pouvoir rotatoire après hydrolyse de la réserve totale.

R : réducteur initial pour 100 frais en grammes.

T : réducteur total pour 100 frais en grammes.

©BIU Santé

Le seul avantage de l'alcool est d'entraîner en solution moins de substances étrangères, et de fournir des échantillons fixés de conservation assurée. On en a limité l'emploi à ce dernier but. Tous les épuisements ont été faits à l'eau quand l'analyse devait suivre de près le premier traitement.

Les tubercules lavés avec leur peau, qui est imperméable, et essuyés, étaient coupés en cossettes minces, qu'on mélangeait de manière à obtenir un échantillon moyen dont on pesait un poids convenable. Les cossettes étaient projetées dans trois fois leur poids d'eau bouillante, additionnée de carbonate de calcium, et maintenues ensuite à 85° pendant vingt minutes. On évite à cette température une solubilisation trop abondante des principes pectiques. Retirées et égouttées, les cossettes étaient pilées ou passées au hachoir fin. On les immergeait alors à nouveau pendant quelque temps dans une nouvelle quantité d'eau égale à la précédente, portée préalablement à 90° et qu'on laissait refroidir. On filtrait sur Büchner et passait ensuite à la presse.

L'épuisement porte dans ces conditions sur 98 % environ des glucides totaux, comme le montre l'analyse de la pulpe pressée (1).

Par exemple : Glucides passés en solution : 7 gr. 6.

Glucides récoltés dans la pulpe : 0 gr. 11.

Lorsque l'échantillon était fixé à l'alcool et conservé, on filtrait l'alcool, broyait les cossettes, les soumettait à un nouvel épuisement dans le même poids d'eau, comme ci-dessus. L'alcool était dans ce cas évaporé à part, sous pression réduite.

3. *Concentration et défécation.* — Les liquides d'épuisement et les jus de presse étant réunis, on les concentre soit sous pression réduite, soit simplement dans des capsules plates au bain-marie à 40°. Aucune altération n'est à craindre au cours de cette évaporation.

	JUS INITIAL	JUS CONCENTRÉ
	—	—
Huez : R.	0,176	0,45
T.	4,3	11,36

	JUS INITIAL	JUS CONCENTRÉ ramené à la dilution primitive
	—	—
Estérel : R.	0,18	0,17
α initial, en degrés	— 2°10′	— 2°20′

1. Lorsque l'épuisement porte sur des quantités un peu plus élevées, le rendement est naturellement moindre.

I. Glucides extraits	430 gr.
Pulpe	18 gr. (Huez).
II. Glucides extraits	690 gr.
Pulpe	14 gr. 5 (Estérel).

Mais dans ces opérations le but n'est pas de connaître la teneur exacte en glucides.

©BIU Santé

On procède à la défécation avant que la concentration soit trop avancée; elle se fait avec le sous-acétate de plomb du commerce (1) et présente comme toutes les défécations des difficultés, accrues ici du fait de l'abondance de la matière colorante, extrêmement oxydable et donnant alors des teintes brunes d'une intensité gênante, surtout à certaines époques. En outre du plomb entraîné par précipitation, il s'en dissout une quantité notable, et le liquide clair en contient déjà un excès alors qu'une addition nouvelle de sous-acétate provoque encore la formation d'un précipité. La réaction doit être maintenue voisine de la neutralité, mais légèrement acide. Il est rare, même en s'entourant de toutes les précautions, d'obtenir une solution incolore, et l'emploi du noir animal ne remédie pas à ce défaut.

Le liquide déféqué est filtré sur Büchner et très complètement essoré. L'excès de plomb est éliminé, en présence de phtaléine, par le carbonate de sodium sec, auquel on peut ajouter, pour rendre la filtration plus facile, un peu de phosphate de sodium.

On filtre, essore à nouveau, ramène par l'acide acétique à une très faible acidité. Le volume définitif est choisi d'ordinaire égal au poids des cossettes fraîches; parfois au double ou à la moitié suivant la concentration des glucides ou la coloration.

Les précipités plombiques ont été examinés avec soin, en vue de savoir quelle proportion de glucides ils retiennent. Voici, par exemple, les résultats trouvés :

2 K^{gs} de cossettes ont donné :

Dans le liquide : 178 gr.

Dans la pulpe : 11 gr.

Dans le précipité plombique non essoré à fond : 10 gr.

Dans un autre cas, le précipité plombique correspondant à 90 gr. de cossettes, essoré mais non lavé, a été soumis à l'élution dans 150 cm^3 d'eau tiède pendant un quart d'heure à deux reprises :

Réducteur cédé la première fois : 0 gr. 1.

Réducteur cédé la seconde fois : 0 gr. 054.

Mis ensuite, à froid, en contact prolongé avec de l'acide sulfurique à la concentration de 5 °/$_0$ et agité, il a cédé en réducteur, après filtration et hydrolyse : 0 gr. 168.

Enfin, traité deux heures au bain-marie bouillant par de l'acide sulfurique à 5 °/$_0$: 0 gr. 075.

On a récupéré ainsi : 0 gr. 397 de réducteur.

D'autre part, l'hydrolyse directe du liquide avant toute défécation a donné pour 90 gr. de cossettes 7 gr. 9 de réducteur et l'hydrolyse du même extrait déféqué 7 gr. 5. On retrouve donc bien, en faisant la différence, le réducteur entraîné par le précipité plombique.

1. Les déféquants au mercure n'ont pas présenté d'avantage.

©BIU Santé

Une partie, il est vrai, de ce réducteur pourrait provenir de l'hydrolyse de la matière colorante, composé flavonique. Quoi qu'il en soit, c'est aux environs de 5 °/₀ de réducteur total qu'on peut estimer la quantité de glucides (glucidiques ou glucosidiques) que retient le précipité plombique, et l'on peut écarter la présence, à l'état de constituant normal quelque peu abondant, d'un hétéroside proprement dit.

4. *Examen de la solution.* — 1° *Lecture polarimétrique.* — Toutes les lectures ont été faites avec un polarimètre LAURENT à pénombre, dans un tube de 20 ctm., raie D. Quand le liquide était coloré, en présence surtout d'une certaine nuance rouge (que j'attribue à une résine), l'emploi d'une très petite quantité d'hydrosulfite de sodium a rendu la lecture possible et même très sûre. A cette dose l'hydrosulfite ne fausse pas le dosage du réducteur, lorsqu'il faut le faire sur le liquide ayant servi à l'examen polarimétrique (¹); l'exactitude des lectures est forcément très variable, absolument et relativement; il est impossible de préciser dans chaque cas le degré d'approximation du résultat. On n'attachera donc une signification qu'aux variations notables — et heureusement elles le sont — des pouvoirs rotatoires.

2° *Hydrolyse acide.* — L'hydrolyse a été faite invariablement par l'acide chlorhydrique au bain-marie bouillant pendant quinze minutes, durée reconnue suffisante pour une hydrolyse complète, quand l'acidité ionique correspond à un pH compris entre 2 et 3.

Le seul point important est d'assurer effectivement cette acidité. Dans les solutions déféquées par le sous-acétate de plomb et traitées ensuite par le carbonate de sodium, l'acétate de sodium est abondant et produit un effet de tampon dont il faut se méfier. On ne peut se contenter d'acidifier les échantillons par une dose invariable d'acide chlorhydrique; il a été ajouté dans tous les cas jusqu'au virage (à la touche) du thymol bleu zone acide.

Au cours de l'hydrolyse, le reste de matière colorante donne parfois un léger précipité brun apparenté sans doute aux phlobaphènes.

3° *Hydrolyse par la sucrase.* — La sucrase était obtenue par le procédé de H. COLIN et la préparation étalonnée de manière à uniformiser autant que possible l'activité diastasique. L'absence d'activité optique et de réducteur (même après hydrolyse acide) était vérifiée. Les autres détails concernant cette hydrolyse étant inséparables de la discussion et de l'interprétation des résultats, on y reviendra à ce propos.

(*A suivre.*) C. NEYRON.

©BIU Santé

REVUE DE PHARMACIE CHIMIQUE

Les nouveaux médicaments chimiques.

Nous reprenons ici une revue commencée en 1927 (1) que nous avions dû interrompre. Nous avions projeté de faire connaître les nouveaux médicaments chimiques proposés depuis 1924 et les principales recherches ayant trait au perfectionnement des médicaments synthétiques. Adoptant la classification pharmacodynamique des médicaments, nous avons déjà exposé les deux premières classes de modificateurs du système nerveux central : les anesthésiques généraux et les hypnotiques ; avant de continuer par la troisième classe, les anesthésiques locaux, nous signalerons les nouveautés relatives aux deux premières, parues de 1927 à 1929.

MODIFICATEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

I. — Anesthésiques généraux.

A. *Anesthésiques gazeux.* — L'éthylène, le propylène, l'acétylène proposés en Amérique ou en Allemagne n'ont pas été adoptés dans la pratique chirurgicale en France. Dernier venu, le *cyclopropane* ne paraît pas marquer un progrès sérieux sur les précédents.

B. *Anesthésiques liquides volatils.* — La seule nouveauté dans ce groupe est le *Balsoforme* (Rhône-Poulenc) proposé par Siauve-Evausy en 1926, l'ancien mélange de Schleich (chlorure d'éthyle, éther, chloroforme) additionné de *goménol* dans le but de diminuer l'action irritative et de préserver les bronches des réactions dues à l'éther.

C. *Anesthésiques peu volatils ou non volatils.* — On a recommandé (1929) l'anesthésie par injections intraveineuses d'*alcool éthylique* en solution glucosée ; le sang tolère bien les injections d'alcool, l'anesthésie est profonde, mais l'action néfaste de l'alcool est trop connue et plusieurs chirurgiens éminents ont protesté contre l'emploi de cette méthode abominable.

Le dérivé tribromé de l'alcool CBr^3CH^2OH a été proposé sous le nom d'*Avertine* (Bayer) ou *E. 107* pour l'anesthésie générale par voie intrarectale. C'est une poudre cristalline blanche (P. F. 79-80°) qui s'obtient dans la réduction biochimique du bromal par la levure de bière

1. Voir ce *Bulletin*, 1927, **34**, p. 161.

©BIU Santé

(WILLSTAETTER, 1923); elle est peu soluble dans l'eau (3,5 °/₀ à 40°) : la solution peut être favorisée par emploi de formiamide; on a proposé aussi le déméthyléthylcarbinol (hydrate d'amylène) comme solvant; à 70° ou à la lumière, sa solution aqueuse s'altère rapidement; il se forme de l'acide bromhydrique, de la dibromacétaldéhyde irritants. La dose de 0 gr. 10 par kilogramme de poids corporel ne doit guère être dépassée, ce qui n'assure pas toujours une anesthésie suffisante; résorbée très rapidement, l'avertine s'élimine en quarante-huit heures à l'état de dérivé glycuronique. Son emploi a donné lieu à de nombreuses publications contradictoires; il n'est pas sans risques (paralysie respiratoire, rectite); l'avertine a été préconisée également comme hypnotique.

II. — HYPNOTIQUES.

Série des dérivés barbituriques.

Il ne semble pas qu'on puisse maintenant faire beaucoup de progrès dans cette série dont un grand nombre de représentants ont été expérimentés. Les premiers dérivés de la malonylurée comportaient deux alcoyles identiques : deux éthyles pour le véronal. M. TIFFENEAU et ses élèves ont montré la supériorité des dérivés à deux alcoyles différents, les derniers barbituriques préconisés sont de ce type :

Amytal (LILLY) amyléthylmalonylurée.

Sandoptal (SANDOZ) isobutylallylmalonylurée.

Pernoctone (RIEDEL) sec. butylbromopropénylmalonylurée.

L'amytal, le sandoptal, le pernoctone sont respectivement homologues supérieurs du sonéryl, du neuronal (isopropylallylmalonylurée) et du noctal signalés dans la première partie de cette revue. La dose usuelle est de 0 gr. 10 pour le premier, 0 gr. 20 pour le second; le troisième est présenté sous la forme d'une solution à 10 °/₀ de la combinaison sodique.

Série des amides à chaîne ouverte.

Cette série comprend soit des dérivés de l'acétamide, soit des dérivés de l'urée.

Les premiers sont représentés depuis 1904 par le *Neuronal* ou diéthylbromacétamide. Trois nouveaux termes ont été introduits : la diéthylchloracétamide ou *Déclonal* (RHÔNE-POULENC) l'isopropyléthylbromacétamide ou *Néodorme* (KNOLL) et la diéthylallylacétamide ou *Novonal* (BAYER).

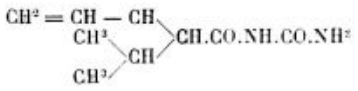
Le déclonal (P. F. 38°) a une odeur menthée et camphrée; il est peu soluble dans l'eau (3 à 4 °/₀ à l'ébullition); la dose thérapeutique est

©BIU Santé

0 gr. 50; le produit est peu toxique, plus efficace que le dérivé bromé et n'a pas les actions secondaires fâcheuses des dérivés barbituriques. Le néodorme est analogue au déclonal et encore moins soluble dans l'eau.

Le novonal (P. F. 75°) est un hypnotique léger : la dose thérapeutique est 0 gr. 50 à 1 gr.

Le remplacement du brome par un reste allyle a été réalisé de même dans le *Bromural* (bromoisovalérylurée) et a donné le *Sédormide* (Roche), allylisovalérylurée :



poudre blanche (P. F. 194°), très peu soluble dans l'eau, dont la dose thérapeutique est de l'ordre de 0 gr. 50.

MM. Fourneau et Florence (1927) ont étudié divers uréides bromés et observé que l'éloignement du brome de la fonction amide atténue l'action hypnotique et que la ramification de la chaîne la renforce.

III. — Anesthésiques locaux.

Les anesthésiques locaux sont des substances qui paralysent toute cellule mise à leur contact et particulièrement les fibres nerveuses et leurs terminaisons; ils sont incapables, aux plus fortes doses tolérées, d'assurer une anesthésie générale des centres nerveux.

Comme leurs emplois en médecine et en chirurgie sont importants, ils ont été l'objet, ces dernières années, d'un grand nombre de travaux où la part des chercheurs français est remarquable; du côté chimique, M. Fourneau et ses collaborateurs ont poursuivi les belles études sur la stovaïne, l'un des premiers anesthésiques synthétiques; au point de vue physiologique, à la mesure de l'activité des anesthésiques, M. J. Régnier a consacré ses deux thèses de doctorat ès sciences (1925) et de doctorat en médecine (1929) dont la connaissance est indispensable à qui veut aborder l'étude des anesthésiques locaux.

On dispose, à l'heure actuelle, de bons anesthésiques : aucun ne convient aux multiples formes de l'anesthésie locale; pour les plus actifs, la dose utile n'est pas assez éloignée de la dose toxique. Un bon anesthésique local, d'après M. Fourneau, doit être très soluble dans l'eau et stérilisable, très peu toxique et non irritant, avoir une action profonde, progressive et non brutale, et une action vaso-constritive, ne pas altérer les fibres nerveuses, ne pas donner de précipité avec les substances antiseptiques et conserver un prix abordable; cet idéal est loin d'être réalisé.

©BIU Santé

Des corps très variés manifestent à des degrés divers une action anesthésique locale; nous citerons au hasard l'antipyrine, l'α-aminopyridine, la caféine, des composés non cycliques comme l'urée, des substances non azotées comme les phénols, l'alcool benzylique et ses produits de substitution (saligénine, phénylméthylcarbinol), même des sels minéraux, tel le chlorure de potassium.

Il faut bien convenir que la notion de groupement atomique caractéristique de l'action pharmacodynamique perd ici la netteté qui se dégageait des premières recherches. La forme et le poids des radicaux substituants interviennent autant que les groupements caractéristiques. Nous croyons que les propriétés pharmacodynamiques sont liées plutôt à un ensemble de qualités physiques et non pas à une seule, la valeur du coefficient de partage entre l'eau et les lipides pour MEYER et OVERTON, de la tension superficielle pour TRAUBE. Sans faire d'hypothèses sur le mécanisme de l'action pharmacodynamique on peut imaginer que ces propriétés physiques sont relatives à la pénétration du médicament, à son cheminement dans l'organisme, à sa fixation sur un tissu, un centre déterminé ou sur tels de leurs constituants chimiques. En l'absence de connaissances permettant de modifier comme il convient ces propriétés physiques, la notion de groupement atomique, support de l'activité pharmacodynamique, reste un fil conducteur précieux pour les recherches de chimie thérapeutique.

En ce qui concerne les anesthésiques locaux, les résultats intéressants jusqu'ici ont été obtenus surtout avec des substances aminées. La classification chimique des substances récemment étudiées ne peut être qu'arbitraire, tant varie la nature de leurs groupements fonctionnels. Nous examinerons, sans faire de distinction entre les fonctions aminées extra ou intracycliques, successivement : 1° des alcools; 2° des aminocétones; 3° des éthers-sels d'amino-acides et d'alcools simples; 4° des éthers-oxydes d'amino-phénols; 5° des amino-alcools; 6° des éthers benzoïques d'amino-alcools; 7° des éthers aminobenzoïques d'amino-alcools.

ALCOOLS. — L'action anesthésique du menthol est bien connue; celle de l'*alcool benzylique* a été étudiée par MACHT et par SOLLMANN; il a été employé en Amérique en solution acqueuse de 1 à 4 %.

Sous le nom de *Disalgine* (HENNING) l'alcool orthoxybenzylique ou saligénine — un vieux médicament — a été préconisé comme anesthésique. Il est aussi actif que l'alcool benzylique et plus soluble dans l'eau. L'injection sous-cutanée d'une solution à 1,8 % produit une anesthésie de trente-cinq minutes. Sa toxicité est 20 fois plus faible qae celle de la novocaïne. JENSEN et HIRCHFELDER ont étudié ses éthers qui sont trop irritants.

AMINOCÉTONES. — Une amine simple comme la phényléthylamine $C^6H^5NHC^2H^5$ peut être anesthésique. HARTUNG et MUNCH (1929) ont expé-

©BIU Santé

rimenté des dérivés acidylés de la phénylamine et de ses homologues, de formule $NH^2\text{-}C^6H^4\text{-}CO\text{-}R$ obtenus à partir des cétones aromatiques par nitration, puis réduction ; ces composés ne paraissent pas avoir reçu d'application thérapeutique; leur activité est intéressante lorsque le radical R est un butyle; voici quelques points de comparaison :

	Cocaïne	Novocaïne	*m*-amino-phényl propylcétone	*m*-amino-p-tolyl-propylcétone	*m*-amino p-tolyl-butylcétone
	—	—	—	—	—
Dose mortelle minima en milligr. par kilogr. cobaye, injec. sous-cutanée.	60	500	750	1.000	1.000
Durée en minutes de l'anesthésie avec 1 milligr. sur la cornée du lapin. . . .	30	30	20	7-14	40

ETHERS D'AMINO-ACIDES ET D'ALCOOLS SIMPLES. — La substance type de ce groupe est l'*Anesthésine* (ou *Benzocaïne*) de RITSERT (1890) qui est le paraminobenzoate d'éthyle : $NH^2C^6H^4COOC^2H^5$. L'action anesthésique s'élevant jusqu'à un certain point lorsque croît le poids moléculaire de l'alcool éthérifiant, on a proposé successivement l'éther propylique ou *Propésine*, l'éther isobutylique ou *Cycloforme*, l'éther butylique normal ou *Paraforme*, *Scuroforme*. L'orthoforme ancien (1897) était l'éther méthylique de la série avec une fonction phénol.

Plusieurs substances de ce groupe ont été récemment proposées. L'*Anesthoforme* est le diiodoparaphénolsulfonate de l'*Anesthésine* : poudre blanche (P. F. 225°), presque insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, la glycérine, utilisable lorsque l'on veut associer une action antiseptique à l'action anesthésique.

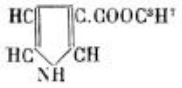
THAYER (1924) a préparé les picrates de divers paramino-benzoates et préconisé notamment le picrate du paraminobenzoate de *n*-butyle, sous le nom de *Butésine* (poudre jaune cristalline, P. F. 109°-110°), très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'huile). En solution à 1 : 1.400, il produit une anesthésie de la cornée qui dure de dix à vingt minutes; il est germicide aux concentrations supérieures à 1 : 800. Il convient, sous la forme de pommades, au traitement des plaies dénudées et des brûlures ; l'acide picrique apporte une légère action anesthésique et une action kératoplastique.

Des produits de condensation analogues à l'holocaïne ont été proposés par WEIL (1924) : le paraminobenzoate y remplace la phénétidine dans une condensation avec la phénacétine ou avec la lactophénine ; ces substances ne présentent pas d'avantages marqués.

Mais l'acide aminobenzoïque n'est pas le seul acide aminé dont les éthers puissent être anesthésiques. BLICKE et BLAKE (1929) ont reconnu que les éthers de l'acide pyrrol-2-carbonique et de divers homologues,

©BIU Santé

avec des alcools simples non aminés sont anesthésiques. Le plus actif paraît être le pyrrol-2-carbonate de propyle.



Éthers-oxydes d'aminophénols. — Des résultats fort intéressants ont été obtenus avec des éthers-oxydes de phénols portant une fonction amine, soit extracyclique (benzhydrylamines alcoxylées), soit cyclique (diocaïne), soit intracyclique (percaïne).

La benzhydrylamine $C^6H^5CH(NH^2)C^6H^5$ avec une seule fonction amine a été reconnue anesthésique par Ogata; mais M. Tiffeneau, avec ses collaborateurs J. Régnier, Sallé, Valette [1925-1926] (1) a observé que l'introduction de chlore, de brome et surtout de groupes phénoliques alcoylés, sur un noyau ou sur les deux noyaux C^6H^5, exaltait considérablement le pouvoir anesthésique de la benzhydrylamine. La substitution en méta par rapport au groupe $-CH(NH^2)$ s'est montrée la plus favorable dans toutes les séries étudiées. Le pouvoir anesthésique sur la cornée du lapin s'élève avec le poids moléculaire de l'alcoyle fixé sur la fonction phénol. Il est maximum quand R est un propyle dans la série :

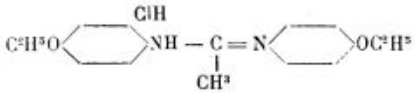
méta $ROC^6H^4CH(NH^2)C^6H^4OR$

et dans la série :

para $ROC^6H^4CH(NH^2)C^6H^5$

il passe de 1/2 pour l'éthyle, à 5 pour le butyle, le pouvoir anesthésique de la benzhydrylamine étant 1/8, rapporté au pouvoir de la cocaïne pris pour unité. La toxicité est sans relation avec le pouvoir anesthésique. Ces substances sont malheureusement trop irritantes, mais nous verrons quel parti a été tiré de ce rôle des groupements alcoxylés.

Diocaïne. — Un anesthésique local relativement ancien appartient au groupe des éthers-oxydes d'aminophénols, c'est l'*Holocaïne* ou *Phénocaïne* réservée à l'ophtalmologie.



Récemment on a proposé un succédané, la *Diocaïne* ou *88 G* (Ciba) où les deux éthyles de l'holocaïne sont remplacés par deux allyles C^3H^7. L'holocaïne s'obtenait en condensant la phénacétine $C^2H^5OC^6H^4NHCOCH^3$ et la phénétidine $NH^2C^6H^4OC^2H^5$ à l'aide de l'oxychlorure de phosphore; la diocaïne s'obtient avec les dérivés allylés correspondants.

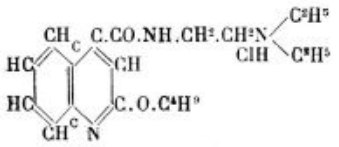
La diocaïne (chlorhydrate fusible à 152°-153°, la base libre fusible à

1. *Bull. Sc. Pharm.*, 1926, **33**, p. 91 et 148.

©BIU Santé

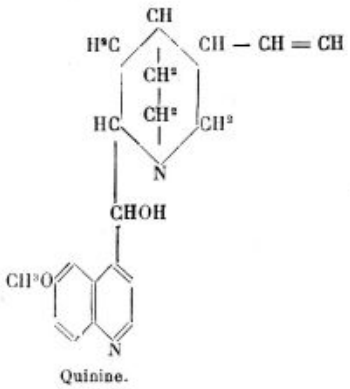
85°-86°) est soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther; sa solution aqueuse, neutre au tournesol, doit être préparée dans des verres lavés à l'acide ; elle est alors stérilisable. La diocaïne se différencie de l'holocaïne en ce qu'elle absorbe le brome. Deux fois plus toxique que l'holocaïne, elle est dix fois plus anesthésique. Présentée en fioles de 0 gr. 50, elle sert à préparer des solutions à 2 °/₀₀ pour l'ophtalmologie, car elle n'influe sur la pupille et sur l'accommodation.

Percaïne. — Au groupe des aminophénols se rattache plus ou moins le dernier présenté des anesthésiques locaux, la *Percaïne* (CIBA), qui est le chlorhydrate de la diéthyléthylènediamide de l'acide α-butyloxycinchoninique :

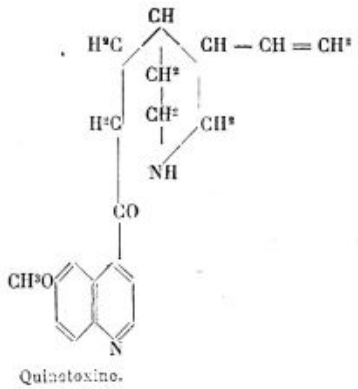


La percaïne présente au point de vue chimique un certain nombre de particularités; le diéthylaminoéthanol qui figure dans la novocaïne, est ici remplacé par la diamine correspondante, la diéthyléthylènediamine; une fonction amide remplace naturellement la fonction éther-sel et l'acide est cette fois pris dans la série de la quinoléine; son azote est intracyclique; il porte une fonction phénol qui est butylée.

La percaïne est née d'observations de MORGENROTH sur les dérivés de la quinine. Le chlorhydrate de quinine a une certaine action anesthésique ; celle-ci est renforcée lorsqu'on passe de l'hydroquinine (méthylhydrocupréine) à l'optochine (éthylhydrocupréine) et à l'eucupine (isoamylhydrocupréine); le renforcement est encore plus marqué lorsqu'on passe de la quinine à la quinotoxine, par ouverture du noyau quinuclidique et transformation du-CHOH-en-CO-.



Quinine.



Quinotoxine.

L'eucupinotoxine (quinotoxine dans laquelle —CH=CH² est remplacé

©BIU Santé

par — CH^2 — CH^3 et CH^3O par $C^5H^{11}O$) est 40 à 50 fois plus anesthésique que la cocaïne d'après MORGENROTH; mais les corps de cette série sont très toxiques. La percaïne est une molécule un peu plus simple, moins toxique.

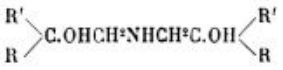
C'est une poudre cristalline blanche (P. F. 970), soluble dans l'eau, l'alcool, insoluble dans l'éther et les huiles. Ses solutions doivent être faites en l'absence d'alcali qui libère la base peu soluble; même diluées elles peuvent être stérilisées sans perdre leur activité. L'addition d'adrénaline ne doit être faite qu'après stérilisation.

Son action est plus intense et plus durable que celle de tous les anesthésiques locaux usuels : 12 fois celle de la cocaïne sur la cornée du lapin, 40 à 50 fois dans d'autres essais. La durée de l'anesthésie va de quatre à douze heures et a même atteint vingt heures. Mais la toxicité de l'eucupinotoxine a été conservée en même temps que l'activité; d'après FREUND, la percaïne serait 5 fois plus toxique que la cocaïne. La dose maxima a été fixée à 4 milligr. par kilogramme de poids corporel en injection sous-cutanée (éviter toute injection intraveineuse). Pour l'anesthésie par infiltration régionale, épidurale, paravertébrale, il convient d'employer une solution à 1 °/₀₀; pour l'anesthésie sacrée, de l'urètre ou de la vessie, une solution à 2 °/₀₀ et pour l'anesthésie des muqueuses en oto-rhino-laryngologie, une solution à 1 ou 2 °/₀. La percaïne est présentée en flacons de 1 gr. et 5 gr., en comprimés de 0 gr. 05, en ampoules à 1 °/₀₀.

AMINOALCOOLS. — La plupart des anesthésiques locaux utilisés sont des éthers d'aminoalcools; il semblait que l'activité fût liée à l'éthérification par un acide aromatique (benzoïque ou cinnamique ou mieux encore aminobenzoïque).

GILMAN et ses élèves montrèrent (1925) que les acides correspondant à des noyaux hétérocycliques (furanique, pyrrolique, thiophénique) conviennent aussi; ils constatèrent (1928) qu'il suffit que le carboxyle soit porté par un carbone non saturé; le diéthylaminoéthanol éthérifié par des acides acycliques : acrylique $CH^2 = CH - CO^2H$ ou diméthylacrylique $(CH^3)^2 C = CH.CO^2H$ conduit à des substances dont le pouvoir anesthésique est le dixième de celui de la cocaïne. Mais l'acide trichloracétique qui, par certaines propriétés, se rapproche des acides aromatiques donne aussi un éther dont l'activité est à peine plus faible; par contre, ni l'éther acétique, ni l'éther chlorhydrique n'ont d'activité sensible.

MM. FOURNEAU et TIFFENEAU (1919) avaient découvert des aminoalcools anesthésiques en dehors de toute éthérification; c'étaient des composés de formules :

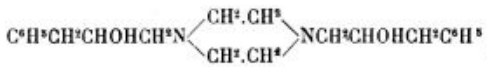


ou R représente CH^3 et R' C^6H^5 ou C^6H^{11}.

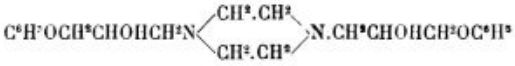
©BIU Santé

MM. Fourneau et Barrelet (1929) ont retrouvé cette propriété très marquée dans les monochlorhydrates d'amino-alcools de poids moléculaire élevé :

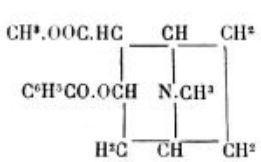
le pipérazine-bis-méthylbenzylcarbinol



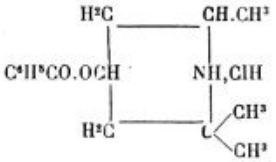
et le pipérazine-bis-méthylphénoxyméthylcarbinol



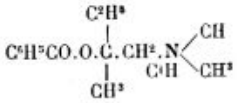
Éthers benzoïques d'amino-alcools. — Dans ce groupe nous trouvons, avec le plus célèbre des anesthésiques locaux, la *cocaïne*, point de départ de toutes les études faites sur les anesthésiques synthétiques, deux substances types, l'*eucaïne* et la *stovaïne* qui représentent les anesthésiques formés à l'image de la cocaïne :



Cocaïne (1884).



β. Eucaïne (1894).



Stovaïne (1904).

Série de la cocaïne.

La cocaïne est la méthylbenzoylecgonine. Poulson et Weidemann (1925) ont remplacé son groupe méthyle par d'autres radicaux alcooliques ; ils ont constaté que le groupe benzyle diminue l'action anesthésique, tandis que le groupe allyle la renforce et la rend plus durable.

Les isomères de la cocaïne ont été l'objet de travaux très intéressants. En 1923, aidés par les établissements Merck qui mirent à la disposition des auteurs toutes les matières premières nécessaires, Wilstaetter, Wolfes et Mader réalisèrent une synthèse totale industrielle de la cocaïne et de son isomère la pseudococaïne, et séparèrent leurs constituants optiquement actifs qu'expérimenta Gottlieb. Les relations d'isomérie de ces alcaloïdes, leur synthèse, leur étude pharmacodynamique ont été exposés dans ce Bulletin (1) par MM. Régnier et Mercier, avec une contribution personnelle importante : nous renvoyons le lecteur à cet exposé. Nous rappellerons seulement ici que la pseudocaïne droite artificielle est en moyenne deux fois et demie plus active que la cocaïne gauche naturelle et deux fois moins toxique, qu'elle n'est pas un stupéfiant comme la cocaïne, et permet ainsi la désintoxi-

1. *Bull. Sc. Pharm.*, 1930, **37**, p. 65, 219, 314.

©BIU Santé

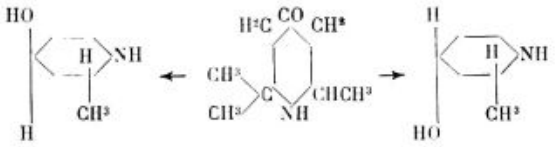
cation des cocaïnomanes. D'après TOMINAGA et HAYASHI par la toxicité, la pseudococaïne se place entre la tutocaïne (voir plus loin) et la novocaïne. Dans le commerce la pseudococaïne est présentée sous forme de tartrate acide (*Psicaïne* MERCK), de tartrate neutre de pseudococaïne et de sodium (*Psicaïne* N MERCK) et de formiate (ROQUES).

Les découvertes de WILLSTAETTER, WOLFES, MADER et GOTTLIEB marquent une étape décisive dans l'histoire de la synthèse des médicaments. Pour la première fois, depuis qu'on cherche à reproduire les principes des simples, l'œuvre de l'homme surpasse celle de la nature, n'en déplaise aux finalistes.

Série de l'eucaïne.

Ce qui a été fait avec la cocaïne a pu être reproduit avec l'eucaïne, dérivée aussi d'un amino-alcool cyclique ayant deux isomères stéréochimiques (formes ortho et pseudo) représentés chacun par trois isomères optiques (dextro, lévo et racémique).

La vinyldiacétonamine (produit de condensation de deux molécules d'acétone avec une molécule d'ammoniaque, puis avec une molécule d'aldéhyde acétique), réduite par l'amalgame de sodium en milieu chlorhydrique donne les deux vinyldiacétonalcamines isomères :



La benzoylation (plus facile sur OH que sur NH) conduit à l'o-benzoyl-β-vinyldiacétonalcamine que H. KING a nommée (1924) β-isoeucaïne. La β-eucaïne a été dédoublée en isomères dextrogyre et lévogyre par l'acide *d*-camphosulfonique ; pour la β-isoeucaïne le dédoublement a été réalisé avec l'acide d-α-bromo- camphosulfonique. Les différences entre ces divers isomères, si nettes dans le cas de la cocaïne, sont ici peu marquées ; β-eucaïne et β-isoeucaïne sont équivalentes sur la cornée du lapin ; la première est plus active sur le sciatique de la grenouille et la différence d'action physiologique paraît résulter d'une différence dans le pouvoir de pénétration ; la toxicité est identique pour la β-isoeucaïne et ses deux isomères optiques ; elle est deux fois plus faible pour la dextro que pour la lévo-β-eucaïne.

Série de la stovaïne.

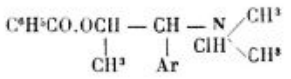
L'amino-alcool de la stovaïne n'étant pas cyclique n'a pas d'isomère pseudo, mais son atome de carbone asymétrique impose l'existence d'isomères optiques. La stovaïne s'est montrée particulièrement rebelle

©BIU Santé

au dédoublement : M. Fourneau ne l'a réussi qu'en préparant de nouveaux acides optiquement actifs ; avec les acides *d* et *l* β-naphtoxyméthylacétiques MM. Fourneau et Ribas ont obtenu les *d* et *l* stovaïnes ; le travail a été publié dans ce Bulletin (1). L'isomère dextrogyre s'est montré plus actif que le lévogyre aussi bien sur les nerfs sensitifs que sur les nerfs moteurs (J. Régnier) ; c'est la même relation qui a été observée pour la pseudococaïne ; la cocaïne lévogyre par contre est plus active que son antipode.

Nous examinerons dans le groupe des éthers aminobenzoïques les travaux qui ont conduit à l'exaltation de l'activité de la stovaïne par l'introduction d'un groupe aminé.

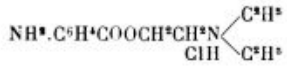
A la série de la stovaïne se rattachent aussi des essais de Mannich et Schmidt (1927) ; l'introduction de restes de phénols Ar, tels que le safrol, sur le carbone voisin de la fonction amine dans un homologue inférieur de la stovaïne permet d'obtenir un anesthésique puissant, mais l'action irritante est aussi accrue :



Éthers aminobenzoïques d'aminoalcools. — On distingue habituellement deux séries dans ce groupe : celle des amino-alcools 1-2 ou de l'amino-éthanol et celle des amino-alcools 1-3 ou de l'amino-propanol, différenciées par le nombre d'atomes de carbone qui séparent l'azote et l'oxygène des fonctions amine et alcool ; cette distinction n'est pas de pure forme : MM. Fourneau, Einhorn ont montré que la seconde série est plus basique que la première et par suite moins irritante ; la même différence se retrouve d'ailleurs entre la stovaïne (aminoalcool 1.2 et la cocaïne (amino-alcool 1.3). Adams et Rideal ont préparé aussi les dérivés des amino-alcools 1.4 et 1.5 ; ils ne sont pas plus actifs que les dérivés des amino-alcools 1.3.

Série des amino-alcools-1-2 : Type novocaïne.

La novocaïne est le chlorhydrate du paraminobenzoyldiéthylamino-éthanol :



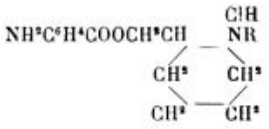
Elle agit sensiblement comme la cocaïne sur les nerfs, mais trop diffusible, elle agit peu sur les muqueuses. Les travaux sur la série de la novocaïne ont porté : 1° sur la substitution d'autres radicaux à l'azote de l'amino-éthanol ; 2° sur la substitution de radicaux sur le carbone

1. *Bull. Sc. Pharm.*, 1928, **35**, p. 273.

©BIU Santé

voisin de cet azote; 3° sur l'influence de la position du groupe NH^2 dans l'acide aminobenzoïque.

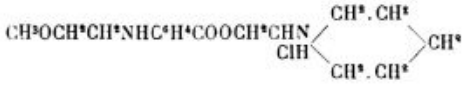
1° La déméthylation de la fonction amine dans la cocaïne accroît les propriétés anesthésiantes : il est nécessaire que cette fonction soit alcoylée dans la novocaïne. On a remplacé les deux éthyles par deux butyles, deux isobutyles, deux isoamyles, un seul éthyle par un allyle ou un styryle, sans avantage; cet azote a même été lié aux deux extrémités d'une chaîne tétra ou pentaméthylénique constituant ainsi un noyau pyrrolidinique ou pipéridinique (Sacks, Supniewski). Sandborn et Marvel (1927) ont constitué ce noyau pipéridinique en y faisant entrer le carbone voisin de la fonction amine : les substances telles que :



préparées à partir de l'acide nicotique, sont relativement moins toxiques et plus anesthésiques que la novocaïne.

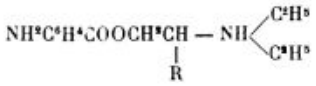
Ces essais ont conduit à deux anesthésiques nouveaux. Tandis que le dérivé dibutylé est moins actif que le dérivé diéthylé, le dérivé di-isopropylé est 2 fois plus actif que la novocaïne tout en restant 3 fois moins toxique que la cocaïne. C'est l'*Isocaïne*, proposée pour l'anesthésie oculaire (Schmitz et Loevenhart, 1924).

La *Dolantine* (Meister Lucius) est le chlorhydrate de l'éther β-méthoxyéthylaminobenzoïque du β-pipéridyléthanol :



Elle se prépare avec le chlorure de β-méthoxyéthyle, le paraminobenzoate d'éthyle, la monochlorhydrine du glycol et la pipéridine dont on reconnaîtra le mode d'enchaînement dans la formule ci-dessus. La dolantine est une poudre blanche (P. F. 138°) donnant des solutions aqueuses neutres; d'après Wiedhopf, son activité est le double de celle de la novocaïne et sa toxicité moindre; on l'emploie en solution à 1 %.

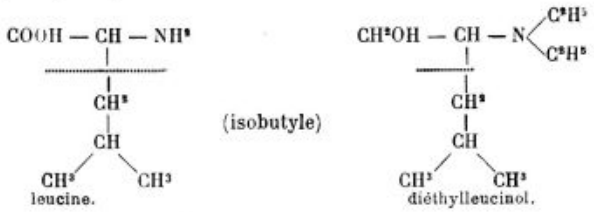
2° Des homologues de la novocaïne de formule :



un seul préparé par Karrer, Horlacher, Lischer et Giessler a été proposé où le radical R est l'isobutyle. La *Panthésine* = S. F. 147 (Sandoz)

©BIU Santé

ou *Supracaïne* est le méthanesulfonate du paraminobenzoyldiéthylaminodiéthylleucinol. L'acide salifiant doit à sa qualité d'acide sulfonique de donner un sel qui ne précipite pas par le sérum physiologique. Le leucinol est l'alcool correspondant à la leucine, acide aminé protéinogène qui a pour formule :



Le diéthylleucinol se prépare à partir de l'acide α-bromoisocaproïque et de la diéthylamine : l'éther-sel est transformé en alcool par le sodium et l'alcool absolu.

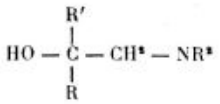
La panthésine est une poudre blanche, soluble dans l'eau, donnant une solution aqueuse légèrement acide au méthylorange, et malgré cela indolore, et non irritante pour les tissus. Les solutions sont stérilisables sans décomposition. L'étude pharmacodynamique a été faite par Wintersteïn, Rothlin. La toxicité est environ 2 fois et demie plus faible que celle de la cocaïne, et 2 fois et demie plus forte que celle de la novocaïne. La panthésine agit plus rapidement que la novocaïne, plus lentement que la tutocaïne (voir plus loin), mais sa durée d'action est plus grande que celle la novocaïne et de la tutocaïne. Son pouvoir anesthésiant serait encore sensible à la dilution de 1/100.000; cette dilution-limite est 5/1.000 pour la tutocaïne et 1/100 pour la novocaïne. Le progrès le plus marqué sur la novocaïne est le renforcement du pouvoir anesthésique superficiel, à peu près équivalent à celui de la cocaïne sur la cornée du lapin ; d'après Pflimmin, la panthésine n'équivaut réellement à la cocaïne dans l'anesthésie superficielle qu'en solution à 2 °/₀. Elle convient aussi bien à l'anesthésie profonde qu'à l'anesthésie des muqueuses et peut être employée en chirurgie générale, en oto-rhino-laryngologie, en ophtalmologie, en stomatologie.

3° Le groupe aminé de l'acide aminobenzoïque, entre autres effets, a celui d'augmenter la basicité des éthers de l'aminoéthanol et par suite de diminuer l'action irritante de leurs sels, et celui d'augmenter le pouvoir anesthésique. La position para de ce groupe aminé par rapport au carboxyle est-elle la plus favorable? Dans la série des aminobenzoates d'éthyle, de propyle, de butyle, Brill a constaté que la position para était plus favorable que les positions ortho ou méta. M. Fourneau[1] a préparé les éthers ortho-, méta- et para-aminobenzoïques

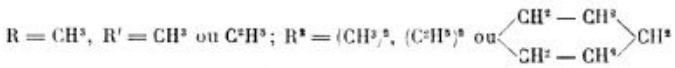
1. *Bull. Sc. Pharm.*, 1930, **37**, p. 184 et 240.

©BIU Santé

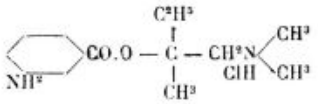
du diéthylaminoéthanol et des homologues de l'aminoalcool de la stovaïne :



dans lesquels :



Dans toutes ces séries le dérivé méta se classe avant le dérivé para et celui-ci avant le dérivé ortho. La métaminostovaïne :

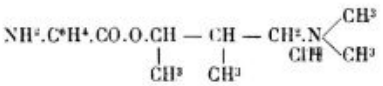


est particulièrement intéressante; elle est un peu moins toxique que la stovaïne, 3 fois plus active sur la cornée du lapin, 2 fois et demie plus active sur les nerfs sensitifs, 1 fois et demie plus active sur les nerfs moteurs de la grenouille. Par rapport à la cocaïne elle est 2 fois et demie plus active sur les nerfs sensitifs, 5 fois plus active sur les nerfs moteurs, 3 fois moins active sur la cornée (J. RÉGNIER).

Série des aminoalcools 1-3. Type butelline.

Le premier représentant de la série est le sulfate de paraminobenzoyldibutylaminopropanol d'ADAMS (1920), la *Butyne* (ABBOTT), la *Butelline* (RHÔNE-POULENC), signalée dans la revue des médicaments de 1923. Le maximum d'action qui était atteint dans la série des aminoalcools 1-2 avec deux radicaux isopropyles à l'azote, est atteint dans celle-ci avec deux radicaux butyles; la substitution d'autres radicaux sur l'azote est restée sans effet favorable.

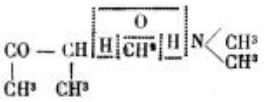
Par contre, des substitutions faites sur les carbones placés entre les fonctions alcool et amine ont conduit à un nouvel anesthésique introduit en 1924, de grande vogue en Europe Centrale, la *Tutocaïne* (BAYER) :



Cette formule à deux atomes de carbones asymétriques correspond à plusieurs isomères : le produit employé est un racémique.

©BIU Santé

La condensation de la méthyléthylcétone avec la diméthylamine par l'intermédiaire de la formaldéhyde conduit à une aminocétone



qui, réduite, est l'aminoalcool de la tutocaïne (MANNICH).

La tutocaïne est une poudre blanche (P. F. 213°-215°), très soluble dans l'eau (15 °/₀ à 20°; 23 °/₀ à 30°) en donnant des solutions neutres au tournesol. Ces solutions ne peuvent être chauffées longtemps sans décomposition : elles brunissent et doivent être préparées en l'absence d'alcali. L'adrénaline ne peut y être ajoutée qu'immédiatement avant l'injection. La tutocaïne peut être caractérisée par la réaction suivante : 0 gr. 1 de tutocaïne en 5 cm³ eau, II gouttes d'acide chlorhydrique, II gouttes de solution de nitrite de sodium et 0 gr. 2 d'α-naphtol en 9 cm³ eau, produisent un précipité écarlate. L'étude pharmacologique de la tutocaïne a été faite par SCHULEMANN, WAGNER. La toxicité, 2 fois plus faible que celle de la cocaïne, est double de celle de la novocaïne (lapin, voie intraveineuse ou sous-cutanée); la tutocaïne est 6 fois plus anesthésique que la novocaïne sur la cornée du lapin, 2 fois moins que la cocaïne; elle permet donc l'anesthésie des muqueuses; pour l'anesthésie superficielle une solution à 1 °/₀ suffit; pour l'anesthésie profonde une solution à 5 °/₀ de tutocaïne équivaudrait à une solution à 4 °/₀ de cocaïne; la tutocaïne est mydriatique, mais elle dilate la pupille plus lentement et moins fortement que la cocaïne. Les emplois correspondent exactement à ceux de la cocaïne.

Influence de l'acide dans les sels d'anesthésiques locaux.

Les anesthésiques locaux sont, pour la plupart, des éthers-sels à caractère basique et pour les employer en milieu aqueux il faut les combiner à un acide qui est généralement l'acide chlorhydrique; c'est pour des raisons de solubilité des sels qu'on a substitué à l'acide chlorhydrique un autre acide fort, l'acide sulfurique dans la butelline, l'acide méthanesulfonique dans la panthésine. Le choix de l'acide n'est pas indifférent. On a depuis longtemps reconnu que les milieux alcalins exerçaient une action favorable sur le pouvoir anesthésique de la cocaïne et de la novocaïne; l'étude systématique de ce phénomène est due à M. J. RÉGNIER (1). Le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne sur la cornée du lapin augmente quand l'acidité de la solution diminue et croît brusquement lorsque le milieu devient alcalin (pH > 7);

1. *Bull. Sc. Pharm.*, 1925, **32**, p. 271 et 513.

©BIU Santé

l'alcali augmenterait la perméabilité et la sensibilité de la cellule réceptrice; il nous semble que l'alcali peut aussi intervenir chimiquement par une isomérisation sur la fonction alcool cyclique. Il est avantageux, au moins pour les muqueuses, d'utiliser des sels aussi peu acides que possible. Ce besoin se fait particuliérement sentir pour la novocaïne; le chlorhydrate de cette base faible est notablement hydrolysé et l'acide chlorhydrique, acide fort, très dissocié, libère beaucoup d'ions H; avec un acide faible la décomposition hydrolytique est encore plus importante, mais la dissociation électrolytique est négligeable, apporte peu d'ions H; un sel de novocaïne et d'acide faible peut avoir une réaction alcaline.

Sur ce principe, on a préconisé, dans les pays anglo-saxons, les *Borocaïnes*, en France, la *Carbaïne*.

Borocaïne (COPELAND et NOTTON, 1925).

Le nom déposé de borocaïne correspond au borate de la base de la novocaïne, déjà obtenu par EINHORN et UHLFELDER en 1910; ce borate s'obtient en combinant en solution cétonique l'acide borique au paraminobenzyldiéthylaminoéthanol ; c'est une poudre blanche (P. F. 159°-160°), stable, soluble dans l'eau froide et les solutions salines : d'après COLLINS, elle aurait pour formule $C^{13}H^{20}O^{4}N^{2}$, $5BO^{3}H$; elle est très dissociée en solution aqueuse, car celle-ci cède la base au chloroforme. La borocaïne est présentée en comprimés de 0 gr. 02 et 0 gr. 1, mélangée de chlorure de sodium, de glucose et d'adrénaline; elle donne des solutions dont le pH est voisin de 8.

Les borates de β-eucaïne et d'alypine ont été préparés également; ceux des autres anesthésiques sont dissociés par l'eau avec précipitation de la base libre.

Carbaïne (CLIN).

La carbaïne est le carbonate de la base de la novocaïne (M. VINCENT, 1927). Alors que les solutions aqueuses de novovocaïne (chlorhydrate) et de bicarbonate de sodium ne sont pas stables, celles de carbonate de paraminobenzoyldiéthylaminoéthanol, à 5 %, notamment, se conservent bien. La carbaïne se montre 7 à 8 fois plus active que la novocaïne sur la cornée du lapin, sans être plus toxique.

Signalons pour terminer cette revue des anesthésiques locaux que la *Spinocaïne* (PITKIN, 1928) n'est pas une nouvelle combinaison, mais une préparation de novocaïne destinée à l'anesthésie intrarachidienne.

R. CHARONNAT.

©BIU Santé

REVUE D'HYGIÈNE ALIMENTAIRE

Données numériques et pratiques de la ration journalière en garnison.

Faisant suite à l'article « *Bases physiologiques et rationnelles de l'Alimentation dans l'armée* » paru dans ce *Bulletin* en octobre 1926, p. 572, nous avons fait récemment à la « *Société de Médecine militaire française* (1), un exposé complétant les données fournies dans notre premier article. Le but de ce travail a été de poursuivre et de préciser les conclusions adoptées par la « Commission mixte d'Alimentation » de 1907, dont faisait partie le fondateur de notre laboratoire, le pharmacien colonel BALLAND. Nous estimons que ce travail pourra intéresser les lecteurs de ce *Bulletin*, qui s'occupent des questions relatives à l'hygiène alimentaire des collectivités. Notre principal but a été de chercher et de fixer, à l'aide de coefficients et de tableaux présentés sous une forme nouvelle, dans quelles limites il était possible de faire cadrer les exigences de la ration journalière en garnison avec les instructions qui figurent au « *Bulletin officiel* ».

Une méthode rapide consiste à calculer la valeur énergétique des plats cuisinés de ce formulaire (Vol. n° 7 *bis*), dont les quantités ont été établies pour 100 hommes.

Nous conseillons une méthode un peu plus longue, mais qui offre l'avantage de permettre l'appréciation des conditions d'équilibre entre les principes immédiats ingérés et que nous utiliserons à titre d'exemple numérique.

Dans les deux cas, il est pratique d'avoir à sa disposition un tableau faisant ressortir pour 1 K° d'aliment brut (2), c'est-à-dire tel que payé ou approvisionné :

1° Les *principes immédiats* : protides (P), lipides (L) et glucides (G) digestibles par l'organisme humain ;

2° Les *calories utilisables*, calculées d'après les coefficients d'ATWATER (P = 3,7 ; L = 8,5 et G = 3,9).

Ce tableau, qui donne les chiffres arrondis se rapportant à 1 K° d'aliment brut, est complété, à titre d'indication, par le déchet éventuel, la minéralisation et le lest cellulosique des végétaux. Les denrées princi-

1. *Bulletin de la Société de Médecine militaire française*, n° 5, mai 1930, p. 155.

2. Calculs effectués au laboratoire de l'Inspection générale des subsistances de l'armée, sur la demande de M. le médecin général SACQUÉPÉE, président de la Ire sous-commission (Taux des rations et livre de cuisine) de la Commission d'étude de l'alimentation de la troupe.

©BIU Santé

TABLEAU I.

DENRÉES PRINCIPALES DES RATIONS DE VIVRES CLASSÉES d'après leur caractère prédominant	1 KILOGRAMME D'ALIMENTS BRUTS RENFERME ET FOURNIT (en grammes)							Calories pour 1 K° aliment brut
	Déchet pour 1 K°	Minéralisation		Principes immédiats		Hydrocarbonés		
		Eau.	Cendres	(Azotés) Protéides	(Gras) Lipides	Glucides	Cellulose	
1° *Protidique (albuminoïde)* :								
Viande fraîche ou congelée. Bœuf, mouton, porc	250	480	8 »	142 »	120 »	»	»	1.550
Lapin vidé	100	605	10 »	200 »	85 »	»	»	1.460
Volaille vidée	200	568	8 »	188 »	36 »	»	»	1.000
Abats. Cœur de bœuf	50	650	8 »	176 »	116 »	»	»	1.640
Foie de veau	»	720	15 »	215 »	50 »	»	»	1.220
Langue de bœuf	200	566	8 »	152 »	74 »	»	»	1.190
Charcuterie. Saucisson	20	295	19 »	235 »	411 »	20	»	4.445
Jambon	»	400	40 »	300 »	240 »	20	»	3.220
Pâté	»	560	30 »	180 »	210 »	20	»	2.530
Porc salé (ou lard en bandes)	»	450	130 »	15 »	405 »	»	»	3.500
Lard salé (ou petit salé)	80	207	92 »	143 »	478 »	»	»	4.600
Conserves de viande	»	600	15 »	320 »	50 »	15	»	1.600
Poisson frais. Gras : maquereau, congre	350	461	9 »	124 »	56 »	»	»	935
Maigre : colin, merlan, raie	250	600	13 »	120 »	4 »	13	»	530
Morue séchée salée	250	375	150 »	217 »	8 »	»	»	870
Conserves de poisson. Hareng fumé	400	383	15 »	130 »	72 »	»	»	1.090
Saumon	»	640	25 »	215 »	120 »	»	»	1.815
Sardines et thon à l'huile	»	550	35 »	260 »	140 »	15	»	2.210
Fromages à pâte. Molle : type camembert	50	456	38 »	240 »	208 »	8	»	2.690
Ferme : type gruyère	50	332	48 »	285 »	257 »	28	»	3.350
2° *Lipidique (gras)*.								
Beurre	»	150	5 »	15 »	830 »	»	»	7.100
Graisse animale. En bandes	»	450	130 »	15 »	405 »	»	»	3.500
Saindoux	»	15	5 »	»	980 »	»	»	8.330
Origine végétale. Graisse de coco, huiles comestibles	»	»	»	»	1.000 »	»	»	8.500
Fruits huileux. Noix sèches	400	42	6 »	102 »	348 »	96	6 »	3.710
Olives	200	544	32 »	8 »	164 »	52	»	1.625
3° *Glucidique (Hydrocarbonés)*.								
Pain Ordinaire	»	355	15 »	70 »	5 »	550	5 »	2.445
de guerre	»	100	10 »	95 »	5 »	790	»	3.400

©BIU Santé

TABLEAU I.

DENRÉES PRINCIPALES DES RATIONS DE VIVRES CLASSÉES d'après leur caractère prédominant	1 KILOGRAMME D'ALIMENTS BRUTS RENFERME ET FOURNIT (en grammes)							
	Déchet pour 1 K°	Minéralisation		Principes immédiats				Calories pour 1 K° aliment brut
		Eau.	Cendres	(Azotés) Protides	(Gras) Lipides	Hydrocarbonés Glucides	Hydrocarbonés Cellulose.	
Pâtes aliment. et farines de céréales.	»	110	5 »	125 »	10 »	750	»	3.470
Riz poli	»	120	5 »	80 »	10 »	780	5 »	3.420
Légumes secs : haricots, lentilles, pois	»	120	35 »	200 »	15 »	600	30 »	3.210
Légumes desséchés : type julienne	»	120	40 »	91 »	9 »	690	50 »	3.100
Légumes frais : type carottes, navets	200	700	1 »	8 »	2 »	74	15 »	335
Légumes frais : type choux, épinards	200	720	6 »	12 »	2 »	57	3 »	280
Légumes frais : type tomates	50	902	3 »	6,6	1,9	36	0,5	180
Ail et oignons séchés	200	160	34 »	68 »	4 »	504	30 »	2.250
Salades diverses	200	760	1,6	8,8	1,6	20	8 »	125
Pommes de terre	200	600	8 »	16 »	0,8	168	7,2	720
Fruits aqueux : type pomme, poire	150	725	5 »	2,6	1,7	109	6,7	450
Fruits sucrés : type figues sèches	»	292	15 »	20 »	10 »	600	63 »	2.500
Fruits farineux : type châtaigne	150	468	9 »	25 »	13 »	323	12 »	1.400
Sucre cristallisé (titre ⩾ 98°)	»	18	2 »	»	»	980	»	3.825
Confitures, (eau ⩽ 40 °/o)	»	400	5 »	3 »	»	580	10 »	2.280
Chocolat	»	20	25 »	45 »	210 »	690	10 »	4.650
4° Divers.								
Potage salé (20 tablettes de 50 gr. net)	»	45	115 »	100 »	210 »	510	20 »	4.150
Café torréfié (extrait de 1 K°)	»	880	15 »	45 »	»	60	»	400
Œufs (20 œufs moy. de poids net 50 gr.)	»	740	10 »	130 »	120 »	»	»	1.500
Lait (1 litre)	»	870	5 »	35 »	40 »	50	»	665
Vin à 10° (1) soit 80 gr. d'alcool par litre	»	918	2 »	»	»	80	»	580
Bière ou cidre à 5° (1) [soit 40 gr. d'alcool par litre]	»	»	»	»	»	40	»	290
Eau-de-vie de troupe à 47° (1) [soit 375 gr. d'alcool par litre]	»	»	»	»	»	375	»	2.650
Vinaigre (6° acétique minimum par litre)	»	940	»	»	»	6° acét. soit 145.	»	580
Moutarde préparée	»	812	»	63 »	50 »	75	»	950
Cornichons préparés	»	958	»	20 »	2 »	10	10 »	130
Bouquet garni : persil, cerfeuil, etc.	»	855	»	40 »	5 »	100	»	600
Poivre moulu	»	120	40 »	122 »	82 »	411	225 »	2.750
Levure de bière sèche	»	60	6 »	410 »	28 »	440	56 »	3.450
Levure de bière fraîche	»	700	»	131 »	9 »	140	18 »	1.110

1. Pour chaque degré alcoolique en moins, retrancher 58 calories.

©BIU Santé

pales des rations de vivres ont été classées, autant que possible, d'après leur caractère prédominant : protidique, lipidique et glucidique. On a réuni, dans la catégorie des « divers », les produits complexes, les boissons et les condiments. (Voir tableau I.)

SUBSTITUTIONS

Pour faciliter les *substitutions*, lesquelles ne doivent s'effectuer, en principe, qu'entre aliments de même caractère prédominant, nous avons établi, *par rapport à la viande*, des coefficients *iso-protidiques*; ceux-ci représentent le quotient du taux des protides de l'aliment à substituer (voir tableau I) par le taux des protides de la viande (soit 142 gr. par kilogramme).

TABLEAU II.

A. — *Coefficients isoprotidiques rapportés à la viande.*

Conserve de viande	2,25
Jambon, gruyère	2 »
Sardines et thon à l'huile	1,90
Foie de veau	1,75
Saucisson, camembert	1,60
Saumon, morue séchée	1,50
Lapin vidé, haricots secs, lentilles	1,40
Volaille vidée	1,30
Pâté, cœur de bœuf	1,25
Langue de bœuf	1,10
Lard salé	1 »
Hareng fumé	0,90
Poissons divers, œufs, pâtes alimentaires	0,85
Riz	0,55
Lait	0,25

A titre d'exemple pour une valeur représentative de 0 K° 360 de viande fraîche, on aura, par calcul isoprotidique :

Quantités pour 100 hommes.

Poissons, type maquereau	20 Kos
Fromage ferme, type gruyère	1 K° 250
Lait	10 lit.
Viande du pot-au-feu	14 Kos

Calculs pour une ration.

200 gr. (de poisson) × 0,85 =	170 gr.
12 gr. 5 (de fromage de gruyère) × 2 =	25 —
100 cm³ (de lait) × 0,25 =	25 —
Viande remplacée	220 —
Soit, en nature (viande du pot-au-feu)	140 —
Total	360 gr.

©BIU Santé

D'autre part, pour apprécier la quantité (évaluée en grammes) d'un aliment à caractère protidique, qui correspond à 100 gr. de viande fraîche ou congelée, il suffit de diviser le nombre fixe 100 par chacun des coefficients isoprotidiques; le tableau ci-dessous fournit ces indications utiles au point de vue pratique, que nous avons étendues à quelques aliments mixtes :

B. — *A 100 gr. de viande fraîche ou congelée correspond* :

Conserve de viande	45 gr.
Jambon, gruyère	50 —
Sardines et thon à l'huile	53 —
Foie de veau	57 —
Saucisson, camembert	63 —
Saumon, morue séchée	67 —
Lapin vidé, légumes secs (type haricots secs)	71 —
Volaille vidée	77 —
Pâté, cœur de bœuf	80 —
Langue de bœuf	91 —
Lard salé	100 —
Hareng fumé	111 —
Poissons divers, pâtes alimentaires	118 —
Riz	182 —
Œufs (suivant la grosseur)	2 ou 3
Lait	0 l. 40

Besoin minimum d'azote et de carbone. — D'après CHITTENDEN, le besoin azoté minimum (au-dessous duquel l'albumine fixe est en péril) est de 0,3 par kilogramme corporel, soit 20 gr. pour un adulte de 65 K^{os}. Pratiquement, avec les organismes jeunes capables d'accroître leurs masses musculaires, il y a lieu d'admettre, avec MAILLARD, 1,5 par kilogramme corporel, ce qui porte, dans ce cas, à 100 gr. le minimum des protides.

Il y a lieu, d'autre part, de couvrir largement l'excrétion de 5 gr. de carbone par kilogramme corporel, soit un chiffre de 325 gr. pour un sujet de 65 K^{os}.

Enfin, l'utilisation maximum des aliments, par une interpénétration des principes immédiats, exige un équilibre relatif représenté par un apport de glucides cinq fois plus élevé que celui des protides et des lipides, atteignant le dixième environ des glucides.

Sachant que la teneur en carbone des principes immédiats est, pour 1 gr., de 0,521 (protides), 0,763 (lipides) et 0,475 (glucides) et que, d'autre part, les coefficients d'utilisation d'ATWATER sont, en chiffres arrondis, de 3,7 (protides), 8,5 (lipides) et 3,9 (glucides), on calcule :

	1° APPORT EN CARBONE		2° APPORT ÉNERGÉTIQUE	
Protides	100 gr. × 0,521 =	52 gr. 1	100 × 3,7 =	370 »
Lipides	45 gr. × 0,765 =	34 gr. 4	45 × 8,5 =	382,5
Glucides	500 gr. × 0,475 =	237 gr. 5	500 × 3,9 =	1.950 »
	Carbone	324 gr. »	Calories	2.702,5

©BIU Santé

Ces calculs montrent la justesse des prévisions du temps de paix établies par la Commission mixte (1) d'alimentation présidée par le professeur Armand Gautier, qui sont toujours à maintenir entre 3.000 et 3.400 calories.

On sait que la marge énergétique ressort au-dessus de 2.300 calories; dans le cas particulier, elle est faible, si l'on fait remarquer que le moteur humain n'utilise que le cinquième ou le quart au maximum des calories disponibles, soit, dans le cas particulier, 400/5 = 80 calories, représentées par 10 gr. de graisse ou d'huile.

Nous avons calculé que ces besoins sont susceptibles d'être satisfaits par un apport judicieux de principes immédiats compris dans les limites ci-après :

	MINIMUM	MAXIMUM
Protides animales et végétales .	108 × 3,7 = 399,6	120 × 3,7 = 444
Lipides	45 × 8,5 = 382,5	65 × 8,5 = 552,5
Glucides	550 × 3,9 = 2 145	600 × 3,9 = 2.340 »

Calories de la ration :

Sans vin	2.927,1	3.338,5
Avec un quart de vin (145 cal.)	3.072	3.481,5

La moyenne oscille entre 3.000 et 3.400 calories.

Essai de menu journalier équilibré. — Examinons dans quelles conditions il est possible de mettre en concordance les exigences précitées des physiologistes, consacrées par l'usage, et un menu journalier établi en prenant comme base les indemnités représentatives de viande (0 K° 360) et de pain (0 K° 700).

Signalons dès maintenant que 0 K° 360 de viande (fixation nouvelle envisagée) apportent en moyenne 51 gr. de protides animales, et que 0 K° 700 de pain fournissent 49 gr. de protides végétales, chiffres dont le total est très voisin de 100 gr. et dans un rapport sensiblement de 1 à 1, très éloigné, par suite, de l'optimum 1 à 2.

Nota. — Il n'est pas sans intérêt de rappeler que le taux de la viande porté à 0 K° 400 et 0 K° 450 dans les rations de campagne (normale et forte) a pour conséquence une chute de ce rapport, malgré le correctif de la prime fixe d'alimentation.

1. Cette Commission, instituée par décret ministériel du 5 juin 1907, était composée de M. Armand Gautier, président, et de MM. L. Labbé, Calvet, Cazeneuve, sénateurs; Fleurent et Grosdidier, députés; Alquier, Balland, Bordas, Deverre, Decuing, Ebener, Gley, Lemoine, Maillard, Martel, Maurin et Retel.

©BIU Santé

MENU JOURNALIER — QUANTITÉS POUR 100 HOMMES		UNITÉ AU KILOGRAMME	PRINCIPES IMMÉDIATS EN GRAMMES — Protides Animales	Protides Végétales	Lipides	Glucides
Matin :						
Chocolat		1 »	»	43 »	210 »	690 »
Café torréfié		1,600	»	72 »	»	96 »
Sucre		2,100	»	»	»	2.058 »
Déjeuner :						
Salade de pommes de terre (n° 141, vol. 7 *bis*)	Pommes de terre	35 »	»	560 »	28 »	5.880 »
	Huile	1,500	»	»	1.500 »	»
	Vinaigre	1 »	»	»	»	145 »
	Oignons	0,500	»	10 »	5 »	300 »
	Poivre	0,015	»	1,8	1,2	6,2
Poisson à la lyonnaise (type n° 52)	Maquereau	20 »	2.480	»	1.220 »	»
	Huile	1,500	»	»	500 »	»
	Vinaigre	1 »	»	»	»	58 »
	Oignons	0,500	»	30 »	15 »	900 »
	Bouquet garni (nombre)	2 »	»	1,8	»	»
Fruits : pommes		10 »	»	26 »	17 »	1.090 »
Dîner :						
Pot-au-feu (n° 1)	Bœuf	16 »	2.272	» »	920 »	»
	Carottes, navets	6 500	»	52 »	13 »	481 »
	Choux, poireaux	7 »	»	84 »	14 »	399 »
	Oignons	1 »	»	71,4	4,2	529,2
	Ail	0,050	»			
	Pain	5 »	»	350 »	25 »	2.750 »
Riz au lait (n° 148)	Riz	5 »	»	400 »	50 »	3.900 »
	Lait	10 »	350	»	400 »	500 »
	Sucre	1,500	»	»	»	1.470 »
Confitures		2 »	»	10 »	»	1.160 »
Pain		65 »	»	4.550 »	325 »	35.750 »
			5.102	6.264 »	6.147,4	57.959,4
			11.366			

Ces résultats, divisés par 100, donnent, pour une ration journalière d'homme de troupe en garnison :

Protides animales, 51 ; végétales : 63, soit.	114 gr.	× 3,7 =	421,80
Lipides (1)	61,5	× 8,5 =	522,75
Glucides	579,6 gr.	× 3,9 =	2.260,44
		Total. . . .	3.204,99

1. A notre avis, le calcul de la valeur énergétique d'une ration journalière de vivres ne devrait pas comprendre les calories des boissons fermentées ; la marge

©BIU Santé

Soit en chiffres arrondis, une excellente moyenne pour les calories de cette ration journalière :

Sans vin	3.205 cal.
et avec un quart de vin (145 cal.)	3.350 cal.

a) La *relation nutritive* (rapport entre les calories des protides et des principes ternaires) est de 1/6,6 (sans vin) et 1/6,7 (avec vin) ; très voisine de l'optimum 1/7.

b) La *relation calorifique* (rapport entre les calories des lipides et de l'apport énergétique total, qui doit être voisin de 1/5) est de 1/6 et sera rapprochée de l'optimum en hiver, en augmentant les matières grasses et, s'il y a lieu, par une substitution partielle à des glucides.

c) Pour améliorer la *relation entre les protides animales et végétales*, il y a lieu de poser en principe que, sauf le cas des périodes d'entraînement des recrues, des substitutions s'imposent pour abaisser le maximum de 51 (protides de 360 grammes de viande) au minimum de 44 et, si possible, de 38 grammes, avec augmentation parallèle des protides végétales, de façon à se maintenir au total moyen de 114 grammes.

Dans un premier cas obtenu avec :

$$\frac{51-14}{63+14}=\frac{37}{77}$$

la relation optimum de 1 à 2 sera satisfaite par la substitution de 71 grammes de légumes secs (type haricots ou lentilles) à 100 grammes de viande.

Dans un second cas obtenu avec :

$$\frac{51-7}{63+7}=\frac{44}{70}$$

la relation, très acceptable, de 1 à 1,6 sera satisfaite par la substitution de 91 grammes de riz à 50 grammes de viande.

Il n'est pas sans intérêt de faire remarquer que d'autres substitutions à *caractère spécifique*, sur lesquelles nous n'avons pas à insister ici, sont à envisager sur un terrain aussi large que possible, suivant les ressources locales et saisonnières en légumes frais et en fruits.

Le pain, que nous avons fait figurer pour 700 grammes dans le menu journalier pris comme exemple, est, en réalité, approvisionné le plus souvent sur la base de 1.200 grammes, quantité pratiquement mise en commun pour deux hommes.

de 145 calories qui serait fournie, dans ces conditions, par un quart de vin, permettrait d'accroître les lipides de 145 : 8,5 = 17 gr. pour un total, dans l'exemple choisi, de 61,5 + 17 = 78 gr. 5.

Le minimum des prévisions était en Allemagne, en 1914, de 70 grammes de matières grasses par tête et par jour.

©BIU Santé

Par ce travail, notre but a été surtout de montrer la *nécessité* et la *possibilité* du contrôle de la ration journalière de l'homme de troupe par une méthode simple basée :

1° Sur la composition moyenne des principales denrées d'ordinaire, considérées à l'état brut, c'est-à-dire telles que payées ;

2° Sur l'emploi judicieux de notre tableau iso-protidique de substitution ;

3° Sur le jeu des primes représentatives de viande et de pain, réunies dans un exemple typique de menu journalier dont les conditions d'équilibre ont été appréciées et mises en concordance avec les exigences des physiologistes.

Nous avons pensé que cette étude pouvait présenter quelque intérêt pratique pour l'application des mesures d'hygiène générale, dans les corps de troupe, visées par la D. M. 2236 1/7, du 21 février 1930.

P. Bruère,

Pharmacien Colonel,
Docteur ès sciences, Chef du Laboratoire de chimie alimentaire,
de l'Inspection générale des subsistances de l'Armée.

HISTOIRE DE LA PHARMACIE

Le premier Codex français.

I. Pourquoi il fut rédigé.
II. Traduction en français de sa préface latine.

I

Il n'est rien de plus intéressant, et disons même de plus important, que de connaître les raisons qui furent à la base de certaines disciplines — ce mot étant pris dans son sens d'obligations — professionnelles. Or, s'il est une profession dont les membres soient liés dans l'exercice de celle-ci, par de sévères contraintes, c'est bien sans contredit la pharmacie. En effet, tous les actes du pharmacien, dans son officine, sont pour ainsi dire commandés par ce livre de la loi, qu'est le Codex.

Cet ouvrage fondamental nous est maintenant tellement familier, il est notre recours et notre guide dans tant de circonstances, que pour

©BIU Santé

beaucoup il semble que son absence même ne saurait être envisagée. Et pourtant, le Codex n'a pas toujours existé. Il fut une époque où, seules, la science et la conscience des Maîtres apothicaires étaient juges de leurs actes professionnels. Ce n'est pas médire des ancêtres de la profession, si nous ajoutons qu'il se mêlait parfois à leur science, quelque fantaisie. Au surplus, la science de l'un n'était pas fatalement la science de l'autre et, dans les siècles passés comme aujourd'hui, la vérité était multiple. C'était bien le règne de : « A chacun sa vérité ».

Il est facile de concevoir qu'un certain nombre d'abus devaient fatalement prendre naissance de cette liberté professionnelle, lâchée sans frein ni mors dans les champs pleins d'ornières du noble Art de guérir. Aussi, les réactions ne se firent-elles pas attendre, si bien qu'en définitive le premier Codex vit le jour, non sans difficultés.

C'est de la première moitié du XVII^e^ siècle que date l'institution officielle du Codex français. On trouve à ce sujet d'intéressants détails dans l'*Eloge historique de la Faculté de Médecine*, prononcé en 1770 par le médecin HAZON, et publié en 1773 avec de nombreuses notes et additions.

Cet ouvrage nous apprend que le premier Codex fut édité en 1638 par les soins de la Faculté de Médecine et sur l'ordre du Parlement. Avant cette date, en effet, le choix et la préparation des médicaments n'étaient nullement réglementés.

Au XV^e^ siècle, un médecin de Tours, NICOLAS PRÉVOST, avait recueilli toutes les recettes des médicaments composés, dispersées dans les auteurs grecs, arabes et latins. La pharmacopée ainsi établie était la plus en usage, mais elle était loin d'être la seule. On se rapportait aussi à celles de BAUDÉRON, MÉSUÉ, VALERIUS CORDUS, etc.., En fait, beaucoup d'apothicaires ne suivaient que leur imagination dans la préparation des médicaments composés. Cependant, en 1332, un règlement avait imposé à tous les apothicaires l'antidotaire de NICOLAS DE SALERNE, mais ce règlement, vraisemblablement, était tombé en désuétude. Au XVII^e^ siècle d'ailleurs, la pharmacopée de NICOLAS était surannée. La nécessité d'un « code » de la pharmacie, d'un « Codex », se faisait donc impérieusement sentir, et depuis longtemps. Dès 1536, le Parlement en avait demandé la rédaction à la Faculté de Médecine. Au cours du XVI^e^ siècle, la question fut posée à nouveau, mais sans résultat, en 1550, 1577, 1590 et 1597. En 1598, par deux arrêtés successifs, le Parlement nomma d'office 12 docteurs pour travailler au Codex tant souhaité. En 1599, le nombre de ces docteurs fut réduit à quatre, « *lesquels*, disait l'Arrêté, *avec le Doyen de la Faculté seront tenus satisfaire aux dits Arrêts dans trois mois pour toutes préfixions et délais...* » Ce n'est pourtant qu'en 1623, que la Faculté se mit sérieusement à l'ouvrage. Dix-huit commissaires furent nommés. Un Maître-apothicaire travailla sous leurs ordres dans un laboratoire installé tout exprès, non loin des Ecoles. Toutes les compositions furent préparées et essayées. Ce travail

©BIU Santé

se poursuivit pendant quatorze ans. En 1638, le Codex fut imprimé. Puis, revêtu de l'autorité de la Cour, il fut distribué à tous les apothicaires.

C'est un volume de 150 pages dont les dimensions n'ont rien à voir avec celles de notre Codex actuel. Il est à remarquer que seuls les médicaments composés y figurent. L'ouvrage comprend neuf parties se répartissant de la manière suivante :

1° Eaux distillées, Vinaigres, Sucs et Décoctés; 2° Sirops, Conserves et Mellites; 3° Purgatifs; 4° Pilules; 5° Poudres; 6° Trochisques; 7° Huiles; 8° Onguents et Cérats; 9° Emplâtres.

Rédigé tout entier en latin, ce Codex, dont la bibliothèque de la Faculté de Pharmacie de Paris possède un exemplaire, est précédé d'une préface fort intéressante. L'auteur de cette préface expose les raisons qui amenèrent la Faculté à faire éditer une pharmacopée officielle et obligatoire. Elaguer et mettre de l'ordre dans l'abondance des médicaments utilisés, tel était son but essentiel. Et la plupart des causes qui motivèrent l'édition du Codex sont celles qui, aujourd'hui encore, rendent compte de son utilité.

Nous donnons, ci-après, la première traduction en français de la préface, rédigée en latin, du premier Codex.

Au verso de la page de garde on lit cette citation de Sénèque, qui résume parfaitement l'état d'esprit des rédacteurs du Codex. Elle s'applique aux nombreuses compositions pharmaceutiques, supprimées dans la nouvelle pharmacopée :

« *Multa quam superuacua essent non intellexímus, nisi cum deesse cœperunt. Vtebamur illis non quia debebamus, sed quia habebamus : quam multa ante parabamus, quia alij parauerunt quia apud plerosque sunt* ».

SENECA, *epist* 124.

« Nous ne comprenons l'inutilité de bien des choses, que lorsqu'elles viennent à nous manquer. Nous en faisions usage, non parce qu'il le fallait, mais parce que nous les avions. Que d'objets recherchions-nous auparavant, parce que d'autres les recherchèrent, parce que la plupart les possèdent! ».

SÉNÈQUE, lettre 124.

A titre documentaire, nous croyons utile de faire précéder notre traduction en français, du texte latin de la préface du Codex 1638.

LECTORI BENEVOLO.

II

Cum animaduerterent Medici Parisienses Pharmacopœos ex variis variorum authorum monimentis medicamenta componere; plaerosque

©BIU Santé

MESUÆI *aut* NICOLAÏ *placita, quosdam* BODERANIJ *aut* VALERIJ CORDI *mandata, aut etiam cuiuslibet obuij et nullius eruditionis viri præceptrices chartulas sectari, paucos admodum esse, vel plane nullos, qui trita a doctissimo* FERNELIO *via insistere vellent, aut probatas a Facultate Medica Parisiensi remediorum formulas sibi proponere : nonnulos hinc inde suarum operationum duces et leges omnino ad libitum, nullo iudicio vel delectu sibi quærere ac statuere : alios quoque eo iam temeritatis et audaciæ peruenisse, vt consuetis et antea passim receptis compositionibus quædam adiicerent aut detraherent, peculiarem sibi ac suis pharmacopoeam descripturi : aut validioris alicuius medicamenti simplicis quantitatem augerent, vt largiore peracta vacuatione, fidem facerent apud imperitos, efficaciora sibi præstantioraque medicamenta suppetere : aliisque prope infinitis artibus in ægrorum salutem et commoda peccantes, vnius rei familiaris augendæ studio tenerentur.*

Non immerito Schola Medica Parisiensis vt et Senatus consultis obtemperaret, et Medicorum orbis ferme totius Gallicani votis annueret, exscribendum serio et eulgandum curauit hocce Pharmaceuticum opusculum, quod medicamenta ad vsum totius ciuitatis et Christianæ Reipublicæ necessario paranda contineret, et incertum hactenus minimeque constitutum remediorum compositorum numerum definiret.

Inutilibus plærisque et superuacaneis onerari magis quam ornari suas officinas Pharmacopœi non diffitentur, sibi ex multorum et inanium iactura detrimentum accedere ; nihil ubique locorum idem aut eadem ratione factitari ; adeo Medicis quantumlibet peritis ac sagacibus exploratum esse non potest, quid in singulis officinis prostet, quoue modo medicamenta concinnentur. Quippe cum ea quæ frequentius in usum veniunt, variis mendis atque erroribus deprauata et maculata describantur, quæ autem rarenter vsurpentur, rancida et exoleta, ac proinde vieta, magno valetudinis detrimento ægris obtrudantur ab ijs pharmacopolis, qui cuiusuis reculæ iacturam ægre molesteque ferunt. Atque id causa fuit, Amice Lector, cur nobis a Facultate nominatis, et Collegis nostris sæpe conuocatis adeo necessarius visus fuerit codex iste medicamentarius, qui deprauata superioribus sæculis ac pene distorta reformaret, et ea tantum quæ necessaria sunt, ad omnes tamen seorsum affectus contra naturam dicata et idonea pharmaca comprehenderet.

Quod vt facilius assequi liceret, IOANNEM FERNELIUM, *Medicum Parisiensem velut antesignanum sequuti librum illius methodi medendi septimum euoluendum putauimus, et ad examen veritatis et χειροτεχνίας sedulo reuocandum. Eiusdem exemplo compositiones plurimas quanquam veterum monimentis consignatas et vsu comprobatas rescidimus, quod ex confusa et incondita pugnantium medicamentorum simplicium miscella constarent, quasi nulla ratione, nulla methodo, ad nullum peculiare commodum aut effectum confarcinatæ. Neque vero eas omnes, quæ* FERNELIO *placuere ciuitate donauimus : plærasque circundidimus, alias*

©BIU Santé

ampliauimus, nonnulas, vt profligandis morbis magis conuenirent, æstimatis simplicium viribus, immutauimus. Vulgatas appellationes et tritas, quantum fieri, retinuimus, sed auctis interdum vel imminutis medicamentorum ponderibus et mensuris, reiectis minus idoneis, aut validioribus suffectis : ubique nostratia peregrinis et exoticis, cognita ignotis, certa incertis, manifestas occultis anteponenda censuimus. Pharmacopoeas, quæ toto orbe circumferuntur, insigniores, probatiores pene omnes expendimus, examinauimus; in iis si quæ plurimorum hominum, recte iudicantium rationi consentanea visa sunt, illibata remansere, quæ secus habere deprehendimus, abrogata : ita tamen vt nulla pene iam descriptio sit, quæ non emendatior prodeat in lucem : et paucæ admodum styli Parisiensis censuram effugerint. Adeo accurate quid in unaquaque vtile esset, aut superuacuum, gratum aut insuaue discussum a nobis fuit, vt singulæ non tam restauratæ et redingratæ, quam reformatæ, seu nouam formam induisse videantur : neque amplius MESUÆI, NICOLAÏ, BAUDERONII *aut cuiusuis alterius nomen retineant, sed mutato nomine Parisienses dici debeant.*

Equidem hic nihil ad ostentationem et pompam comparatum inuenies, nihil non apprime necessarium : pauca ex ingenti remediorum sylua congesta, selecta, optima, potentissima, innocentissima, vnum saepe ac singulare ex multis ad eundem scopum collimantibus medicamentum conglobatum et compactum, sed longe fœliciore diorismo, ne quis affectus praeter naturam auxilio conueniente destitutus relinquatur, neue inanium, exoletorum, insolentium, infrequentium, δυσχλήστων multitudine obrutus et quasi attonitus medicinæ studiosus pendeat animi semper, hæreatque nescius, quodnam ex multis ac propemodum infinitis et easdem facultates sortitis auteponat. Illas autem compositiones pharmaceuticas, quæ citra laborem aut apparatum atque ex tempore fieri possunt aut quarum simplicia viribus integris semper sunt ad manum, consulto prætermisimus, quia debent illæ pro re nata præscribi, et expedite componi, ut efficaciores sint. Si quæ tamen eiusmodi in huncce nostrum codicem relatæ cernuntur, id sane vel accurata præparatio, et peculiaris quidam operandi modus diligenter vbique à nobis observatus, aut frequentior et ferme quotidianus earum vsus impetrauit. Quæ porro medicamenta composita ad singulares quosdam morbos facere creduntur, hic vltro ac volentes omisimus, quod hæc in propria singulorum curatione, ex descriptis generalibus varie compingi possint, vel adiectis aliis simplicibus accomodatis et idoneis concinnari.

Vt selectorum et descriptorum a Facultate Parisiensi pharmacorum numerus sufficere, et complendæ pharmacopœæ, et omnium morborum causis summouendis satis esse posse videatur, cum nihil quicquam aliæ descriptiones admittant, quod non fœlicius nostræ polliceantur ac præstent; vt pote multis hinc inde libratis rationum momentis, multa et longa experientia tanquam firmissimis stabilitæ fundamentis : ac huius

©BIU Santé

quidem adminiculo plurima deprehenduntur, quæ medicos incautos fallere, et in varios errores præcipites rapere possunt, aut aliis ex commentario tantum edoctis fucum facere. Vt enim omnia quam emendatissima in vulgus emanarent, et Pharmacopoeis factitanda crederentur, crebro vsu probari et confirmari oportuit : atque ut nonnulla coegit ratio, sic plurima iussit experientia corrigere vel immutare, dum nimirum singula palam ac spectantibus nobis deliguntur, præparantur, miscentur in Scholis, et probe examinata formamque et effectum adepta salutarem ab unoquoque nostrum in artis operibus comprobantur.

Iis igitur, quæ mole perexigua sunt, virium vbertate maxima, vt decet, et licet hominum ingenio, apparatis, suis, si quid scimus aut sapimus, numeris absolutis, fruere Lector, bonique consule, quod remediorum dotes, dosesque subticere satius duximus; ne quod plærisque benefactum creditur, id quorundam inscitia aut effræneta audacia vitio ac probro vertat, vel in hominum iniuriam suamque perniciem male vtentium furor aut libido detorqueat. Remedia si vsquam imperitorum manu et prauitate perpendimus, nihil non nostro malo accipimus, nihil tam manifestæ vtilitatis, quod non in contrarium transferat culpa. Quamobrem librum hunc medicamentarium solis Medicis conscriptum volumus, et peritis Pharmacopœis, sed medicorum præcipientium dictis scriptisque ubique obsequentibus, vt nutantem iampridem, imo fluctuantem ac pene pereuntem, cum artificum nonnullorum ignauia, tum ministrorum artis licentia pharmaceuticen, præceptis hisce nostris, iacta velut anchora firmare tandem aliquando ac stabilire valeamus.

Nous prions le lecteur de bien vouloir trouver ci-après notre traduction de ce texte.

Au lecteur bienveillant.

Les médecins parisiens ont observé que les pharmaciens préparent les médicaments d'après les ouvrages variés d'auteurs différents. La plupart suivent les préceptes de Mésué, ou ceux de Nicolas, certains, les prescriptions de Bauderon ou de Valerius Cordus, ou même celles contenues dans les recueils de formules rédigés par le premier venu, dépourvu de toute compétence. Il en est très peu, ou plutôt il n'en est pas un seul, qui veuille rester sur la voie suivie par le savant Fernel, et s'imposer les formules de remèdes approuvées par la Faculté de Médecine de Paris. Quelques-uns, çà et là, recherchent et se donnent en toute liberté des guides et règles pour leurs opérations, sans aucune réflexion ni critique. D'autres aussi en sont venus à un tel point de témérité et d'audace, qu'ils modifient les compositions habituelles partout adoptées jusqu'alors; ils ajoutent ici, retranchent là. Ils rédigent ainsi une pharmacopée particulière à leur usage et à celui de leurs dis-

©BIU Santé

ciples; ou bien, ils augmentent la dose de quelque médicament simple, bien actif, pour que l'exonération plus abondante en résultant, fasse croire aux ignorants qu'ils ont entre les mains des médicaments plus efficaces et bien supérieurs. Par d'autres artifices presque innombrables, ils pèchent contre le salut et l'intérêt des malades, car la seule chose qui les occupe est d'augmenter leur patrimoine.

Ce n'est donc pas sans raison que l'Ecole de Médecine de Paris, à la fois pour obéir aux arrêtés et pour répondre aux vœux des médecins de presque toute la France, s'est occupée de faire rédiger, de façon sérieuse, le présent *Traité de Pharmacie* et de le publier. L'objet de ce traité a été d'une part, de contenir tous les médicaments à préparer obligatoirement pour l'usage de toute la nation et celui de la chrétienté; d'autre part de fixer le nombre, jusqu'à présent indéterminé et très mal établi, des remèdes composés.

Les pharmaciens ne nient pas, que leurs officines sont encombrées plutôt que garnies, de médicaments pour la plupart sans objet et superflus; que la perte de beaucoup de substances inutiles leur fait subir certains dommages; que nulle part rien n'est semblable ni préparé selon les mêmes méthodes; si bien que les médecins, aussi savants et sagaces qu'ils soient, ne peuvent s'assurer de ce qui se vend dans chaque officine, ni de quelle façon les médicaments y sont confectionnés. De plus, les produits d'un usage courant sont formulés avec des fautes et entachés d'erreurs variées. Les produits dont on se sert rarement se gâtent, s'abîment et se dessèchent avec le temps. Et ces médicaments sont administrés aux malades, au grand détriment de leur santé, par les pharmaciens qui ne supportent pas facilement, ni de gaieté de cœur, la perte de la moindre parcelle. C'est pour ces raisons, ami lecteur, que, nommé par la Faculté, il m'est apparu ainsi qu'à mes collègues, au cours de nombreuses réunions, que ce Codex était indispensable pour réformer ce que les siècles précédents avaient faussé, on pourrait dire bouleversé, et pour n'admettre que les drogues nécessaires et qui, néanmoins, sont consacrées et agissantes dans toutes les affections, d'une manière spécifique.

Pour pouvoir obtenir plus facilement ce résultat, nous avons suivi comme guide le médecin parisien JEAN FERNEL, et nous avons pensé qu'il fallait parcourir, de bout en bout, le septième livre de son *Traité de Médecine*, et nous y reporter avec soin pour l'examen de la vérité et de la technique opératoire. A son exemple, nous avons supprimé un très grand nombre de composés, bien qu'ils soient consignés dans les ouvrages anciens et justifiés par l'usage, parce qu'ils résultaient du mélange confus et grossier de médicaments simples incompatibles, mixture faite sans art ni méthode, et ne présentant aucun intérêt, aucun effet particulier. D'ailleurs, nous n'avons pas donné droit de cité à tous les composés qui avaient eu l'approbation de FERNEL; nous avons ajouté

©BIU Santé

quelque chose à d'autres et, après avoir apprécié l'activité des composants, nous en avons modifié quelques-uns, de façon qu'ils soient mieux appropriés aux maladies qu'ils doivent vaincre. Nous avons conservé, autant que possible, les appellations vulgaires courantes. Nous avons parfois augmenté ou diminué les poids et les volumes, rejeté les médicaments les moins bons, en leur substituant d'autres plus actifs. Partout, nous avons été d'avis de préférer les produits du pays, aux produits étrangers et exotiques, ceux qui sont connus à ceux qui ne le sont pas, ceux qui sont sûrs à ceux qui sont douteux, ceux qui sont bien déterminés à ceux qui sont obscurs. Nous avons pesé et examiné de près presque toutes les pharmacopées du monde, les plus connues et les plus estimées; tout ce qui, dans celles-ci, nous a paru s'accorder avec les principes de la majorité des hommes compétents, nous l'avons laissé sans y toucher; tout ce que nous avons trouvé ne pas y répondre a été supprimé : du reste, il n'est pour ainsi dire pas d'article qui n'ait été amélioré avant de voir le jour, et très peu auront échappé à la censure de la plume parisienne. Ce qu'il y avait dans chacun d'eux de superflu, d'agréable ou de mauvais, nous l'avons mis en lumière avec tant de soin, que ces articles paraissent moins renouvelés et refaits que *transformés*, c'est-à-dire mis sous une nouvelle forme, et ils n'ont plus à conserver les noms de MÉSUÉ, de BAUDERON, ni de qui que ce soit, mais ils doivent les changer contre le titre de « parisiens ».

Disons que l'on ne trouvera rien ici pour la montre et l'étalage, rien qui ne soit au premier chef nécessaire. Dans l'abondante floraison des remèdes, un petit nombre seulement ont été rassemblés et sélectionnés : les meilleurs, les plus actifs et les plus inoffensifs. Souvent, plusieurs drogues visant au même but ont été unies et englobées dans un seul et unique médicament; mais, d'après un principe beaucoup plus heureux, nous avons pris soin de ne laisser aucune affection sans le remède qui lui convient, tout en faisant en sorte que, si quelqu'un est tenté par la médecine, il ne soit pas submergé et véritablement épouvanté par une multitude de drogues inutiles, vieillies, peu courantes et encombrantes : ce qui le laisserait sans cesse embarrassé, hésitant et ne sachant lequel préférer, de tous ces médicaments presque innombrables et doués des mêmes propriétés. Quant aux composés pharmaceutiques qui peuvent se faire sans difficulté et sans apprêts, au moment même, et quant à ceux dont les composants, gardant toute leur activité, sont toujours sous la main, nous les avons omis à dessein parce qu'ils doivent être prescrits selon les circonstances et préparés rapidement, pour être plus efficaces. Si néanmoins on trouve portés dans notre Codex quelques composés de ce genre, cela découle de la nécessité de leur préparation délicate et d'un mode opératoire particulier que nous avons partout étudié soigneusement, ou bien de l'emploi assez fréquent et presque

©BIU Santé

quotidien de ces composés. En ce qui concerne maintenant les médicaments composés que l'on considère comme actifs dans certaines maladies particulières, nous les avons ici volontairement omis, car ils peuvent être apprêtés de diverses façons, selon chaque maladie à soigner, d'après les formules générales, ou préparés en y joignant d'autres constituants appropriés et efficaces.

Le nombre des drogues sélectionnées et formulées par la Faculté de Paris doit paraître suffisant pour remplir une pharmacopée et pour écarter toutes les causes de maladies, puisque les autres formulaires n'admettent rien qui ne soit proposé et fourni d'une façon plus heureuse par le nôtre : car toutes les raisons faisant poids y ont été équilibrées, grâce à de nombreuses et longues expériences qui sont les bases les plus solides pour un résultat définitif.

Par ce moyen, on découvre bien des choses qui pourraient tromper les médecins non prévenus, les entraîner fatalement à diverses erreurs, ou bien en imposer à ceux qui n'ont que des connaissances livresques. En effet, pour que tous les médicaments répandus dans le public soient aussi irréprochables que possible et qu'on puisse en imposer la préparation aux pharmaciens, il a fallu les éprouver et les vérifier par un usage fréquent, et si la raison obligeait à améliorer et à modifier certains d'entre eux, l'expérience l'a ordonné pour presque tous; dans les Écoles, ils ont été, en public et sous nos yeux, sélectionnés, préparés, mélangés et, après un sérieux examen, quand ils ont eu atteint leur meilleure forme et produit un effet salutaire, ils ont été approuvés par chacun de nous dans les formes de l'art.

Ainsi, ces produits qui, sous un très petit volume, sont doués d'une très grande et très féconde activité, ont été apprêtés comme il convient et comme le veut la raison humaine; leur nombre a été fixé d'une façon définitive, autant que nous le pouvons savoir et en juger; puisse le lecteur en profiter et nous approuver d'avoir indiqué les propriétés des remèdes et leurs doses suffisantes; car ce qui passe auprès de la plupart pour un bien, ne doit pas devenir un mal et un sujet de scandale du fait de l'ignorance ou de l'audace effrénée de certains; la folie ou la passion de ceux qui en usent mal, ne doit pas détourner les médicaments de leur but, en les rendant préjudiciables et nuisibles à l'homme. Si nous confions l'essai des remèdes aux mains lourdes d'erreurs d'hommes inexpérimentés, c'est tout à notre désavantage; il n'est rien d'une utilité si manifeste que l'erreur ne puisse rendre tout autre. C'est pourquoi nous avons voulu que ce livre de médecine ne soit rédigé que par des médecins et aussi par des pharmaciens compétents, mais se conformant toujours aux prescriptions orales et écrites des médecins. On était autrefois hésitant, flottant et comme perdu par suite de l'ignorance de quelques praticiens et du laisser-aller des ministres de l'art pharmaceutique; nous avons voulu que l'on puisse pour ainsi dire jeter l'ancre,

©BIU Santé

en retrouvant, grâce à nos préceptes, la sûreté et la stabilité. Puissions-nous y avoir réussi.

Traduction française du texte latin,
par André Launoy.

Nous nous faisons ici un agréable devoir d'adresser à M. le docteur P. Dorveaux l'expression de nos respectueux remerciements pour sa bienveillance à nous guider, dans ce domaine si touffu de l'histoire de la pharmacie.

André Launoy.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

TSCHIRCH (A.). **Handbuch der Pharmakognosie**, 2e édition, fascicule 1. Prix : 8 Rentenmark. Tauchnitz, éditeur, Leipzig. — La première édition du magistral ouvrage de Tschirch a paru en 1908. J'ai dit, à ce moment, tout le bien que je pensais de cet ouvrage. Le succès de cette première édition a complètement justifié mon opinion. Je ne reviendrai pas sur ce que j'ai écrit, en 1908, de la conception de la Pharmacognosie, d'après Tschirch. Je m'étonnais de voir exclue, de l'étude de la Pharmacognosie, celle de la Pharmacodynamie. Le développement considérable de cette discipline depuis quelques années montre quel intérêt s'y attache et, pour moi, l'étude d'une drogue ne peut être considérée comme complète si l'essai pharmacodynamique n'en a pas été fait. A part cette réserve, je ne puis encore qu'approuver l'auteur et louer son monumental travail, fait pour les maîtres et non pour les élèves, qui ne sauraient, sauf pour quelques recherches spéciales, s'en servir avec profit. Pour cette deuxième édition, M. Tschirch s'est assuré la collaboration de divers spécialistes pour la rédaction de certains chapitres. L'ampleur du domaine étudié exige cette collaboration.

Dans cette première livraison, nous trouvons après la définition de la Pharmacognosie, de son domaine et de ses méthodes, une longue étude de l'arsenal thérapeutique d'origine végétale. On jugera de l'importance de ce chapitre en observant qu'il comporte maintenant une trentaine de pages au lieu de cinq à six dans l'édition initiale. Après un chapitre du professeur Tschirch sur la culture des plantes médicinales jusqu'au xve siècle, cette livraison comprend le début d'un chapitre consacré à la culture actuelle des plantes médicinales, rédigé par le Dr W. Himmelbaur, de Vienne, chapitre extrêmement documenté.

La deuxième édition ne le cède en rien à la précédente au point de vue matériel : gravures, photographies, dessins et cartes nombreuses.

Cette édition, revue et augmentée, de l'ouvrage de Tschirch aura sans aucun doute le même succès que la précédente. Em. Perrot.

©BIU Santé

FONZES-DIACON. **Traité de Toxicologie**, 5e édition. 1 vol. cartonné de 470 pages, 15 figures, 2 planches couleurs. Prix : 45 fr. MALOINE, éditeur, Paris, 1930. — Le temps très court dans lequel s'est épuisée la quatrième édition du *Traité de Toxicologie* du professeur FONZES-DIACON, s'il mesure la faveur que lui ont accordée les étudiants, n'a point apporté d'importante contribution à l'art de déceler les poisons au sein des matières viscérales. Un procès retentissant est pourtant venu démontrer une fois de plus que le criminel instruit utilise toujours les derniers progrès de la science pour masquer ses abominables desseins.

Dans cette cinquième édition, indépendamment d'une brève étude résumant l'état actuel de nos connaissances sur la *fonction poison*, n'ont été jointes que les données les plus récentes, les réactions les plus sensibles, les méthodes les plus précises permettant de résoudre les problèmes redoutables que la justice pose à la conscience et à la science de l'expert.

Les difficultés de plus en plus grandes opposées par la loi à la vente clandestine des stupéfiants ont incité certains malades à chercher le soulagement suprême à leurs imaginaires souffrances dans des hypnotiques peu toxiques qui, absorbés pourtant à doses massives, leur procurent le dernier sommeil. De ce fait, ces médicaments, transformés en poison, prennent place, dans ce *Traité*, à côté de la morphine.

Les médecins, les pharmaciens, les vétérinaires trouveront dans cet ouvrage les éléments de toxicologie indispensables à la préparation du diplôme ou du certificat d'hygiène, et il n'est point douteux que les étudiants en pharmacie, pour lesquels il a été plus spécialement écrit, réservent à cette nouvelle édition l'accueil empressé qu'ont reçu les précédentes. S. R.

BOUQUET (HENRI). **Pour bien se porter**. 1 vol. in-8°, 222 pages. HACHETTE, éditeur, Paris, 1930. — C'est un livre d'actualité médicale que, sous ce titre modeste, M. le Dr HENRI BOUQUET vient d'éditer. Il s'adresse au public instruit, et j'en conseille particulièrement fort la lecture attrayante aux lecteurs de ce *Bulletin*. Le pharmacien, pris par des soucis matériels et fiscaux, n'a pas le temps de se tenir au courant des récents travaux de médecine et de thérapeutique, et n'en est-il pas de même pour beaucoup de médecins, par exemple à la campagne, où ils exercent une profession si fatigante?

Point n'est besoin de vanter la forme spirituelle et parfois mordante de cet écrivain médical qui, par une érudition profonde, a déjà fourni de très remarquables articles, revues ou livres.

Pour bien se porter, il faudrait connaître surtout les causes des différentes affections qui guettent notre organisme, et la science fait dans ce sens de grands progrès quotidiens. Le Dr BOUQUET s'est donc limité. Il nous parle des maladies — j'allais dire à la mode — mais plutôt récemment reconnues ou qui, venues de loin, tendent à s'implanter dans nos régions : dengue, psittacose, etc., et de nouveaux traitements chirurgicaux contre les varices, la tuberculose pulmonaire, etc. Il réserve une deuxième partie aux « thérapeutiques d'aujourd'hui », la troisième aux « questions d'hygiène » et termine par une série de chapitres « autour de l'art de guérir ». Quand j'aurai dit que l'ouvrage est agréable à lire, plein d'aperçus intéressants et originaux, j'espère avoir convaincu nos lecteurs de son intérêt. ÉM. PERROT.

JANSSENS (PAUL). **Le café Robusta dans l'Angola**. 1 broch. in-8°, 117 pages, 82 fig. Editions du *Bulletin agricole du Congo belge*. Prix en Belgique, 20 francs; à l'étranger, 5 belgas. Bruxelles, 1930. — Après des généralités sur la colonie portugaise de l'Angola et sur le commerce du café, l'auteur décrit l'habitat du caféier (le sol et son aménagement), le mode de

©BIU Santé

plantation, la taille, le greffage, l'irrigation, les engrais qui conviennent le mieux, puis les maladies et les insectes (en particulier le *Stephanoderes coffeae*) qui attaquent les diverses parties de l'arbuste, enfin la cueillette, la production et la préparation (par voie sèche ou par voie humide), ainsi que les classifications d'après la qualité, telles qu'elles sont appliquées au Brésil, au Havre et à New-York.

En 1926, l'Angola a exporté 9.343 tonnes de café, représentant 5,26 °/₀ de la production mondiale.

Bien subdivisé et présenté, avec de très nombreuses et belles illustrations, cet ouvrage donne plus que son titre ne l'annonce; il sera apprécié non seulement par les planteurs, mais par tous ceux qui s'intéressent à la technologie et au commerce du café. R. Weitz.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Spléno-contraction et polyglobulie par divers agents chimiques. Binet (L.), Cardot (H.) et Fournier (B.) *Arch. intern. Physiol.*, 1928, **30**, p. 212-218. — Le réservoir contractile qu'est la rate est sensible à divers agents, en particulier à l'adrénaline, à l'extrait de genêt, à l'éphédrine, à la pilocarpine et aux sels de K; ces substances déterminent sur l'animal *in toto* une polyglobulie élevée, grâce à leur pouvoir splénocontracteur que l'on peut facilement mettre en évidence sur des lambeaux de rate isolée. P. B.

Action de l'adrénaline sur le centre respiratoire, avec remarques sur le traitement de la dépression respiratoire sévère. Schmidt (C. F.). *J. Pharm. exp. Ther.*, mars 1929, **35**, n° 3, p. 297-311. — L'apnée adrénalinique n'est pas due à une dépression réflexe ou à une anémie aiguë du centre respiratoire. L'inhibition réflexe joue un rôle, mais le facteur de beaucoup le plus important est l'augmentation de l'apport sanguin au centre. L'adrénaline est un stimulant de la respiration quand celle-ci est très déprimée par les fortes doses de morphine; cette action stimulante est due à l'augmentation de l'oxygénation du centre. L'éphédrine et la tyramine possèdent cette action, mais non les stimulants respiratoires (caféine, atropine, strychnine, camphre). Les différences de la réponse respiratoire à l'adrénaline dépendent des différences dans l'état des cellules du centre. P. B.

Adrénaline et hyperglycémie. Eadie (G. S.). *Amer. J. Physiol.*, 1929, **89**, p. 46-49. — Une heure et demie après l'administration sous-cutanée d'adrénaline au chat anesthésié à l'amytal, le taux du glycogène musculaire reste le même, tandis que celui du foie est presque tombé à 0. P. B.

Le rôle du foie et des autres viscères abdominaux dans la destruction de l'adrénaline dans le corps. Markowitz (J.) et Mann (F. C.) *Amer. J. Physiol.*, 1929, **89**, p. 176-181. — Etude des effets hypertenseurs de l'adrénaline chez les chiens normaux, hépatectomisés et

©BIU Santé

éviscérés. En l'absence des viscères abdominaux, l'organisme possède encore un pouvoir de destruction de l'adrénaline tel qu'on ne peut en faire une fonction d'un viscère particulier, cette destruction se poursuit dans tout le corps. Comme l'admet ELLIOTT, l' « adrénaline disparaît dans les tissus qu'elle excite ». P. B.

L'effet des injections répétées d'adrénaline sur la résistance des rats décapsulés à l'intoxication par l'histamine. PERLA (D.) et MARMORSTON-GOTTESMAN (J.). *Amer. J. Physiol.*, 1929, **89**, p. 152-156. — L'injection sous-cutanée d'adrénaline, deux fois par jour, pendant les sept jours suivant la décapsulation protège les rats contre les doses léthales d'histamine dans 50 °/₀ des cas. La dernière injection d'adrénaline a été faite dans ces expériences deux heures avant l'injection d'histamine. Si les injections d'adrénaline sont arrêtées vingt-quatre heures avant l'injection d'histamine, les effets protecteurs de l'adrénaline sont très diminués. Une seule injection d'adrénaline deux heures avant l'injection d'histamine ne protège pas les rats décapsulés. Les auteurs pensent que l'action protectrice des injections sous-cutanées répétées d'adrénaline chez les rats décapsulés contre l'intoxication histaminique est due en partie à un véritable effet hormonique et ne dépend pas entièrement de l'action pharmacologique de l'adrénaline antagoniste de celle de l'histamine. P. B.

Vaso-dilatation adrénalinique. DUNLOP (H. A.). *J. of Physiol.*, 1929, **67**, p. 349-355. — L'éther diminue la vaso-constriction produite par l'adrénaline et détermine probablement une diminution de l'effet cardiaque de cet alcaloïde sans transformer cependant son action stimulante en une action dépressive. L'adrénaline, même à des doses relativement fortes, détermine plus que probablement de la vaso-dilatation au niveau du muscle, mais cet effet est masqué par la constriction prépondérante au niveau des vaisseaux sanguins cutanés et viscéraux. P. B.

Méthodes de détermination de la présence de l'hormone corticale surrénale. FLOREY (H.), SZENT-GYORGYI (A.) et FLOREY (M. E.). *J. of Physiol.*, 1929, **67**, p. 343-348. — La méthode de mesure de l'effet des extraits de corticale surrénale sur la fatigue des muscles des animaux surrénalectomisés n'offre pas un test satisfaisant pour le dosage de la teneur en « hormone » de ces extraits. P. B.

Effets du nitrate d'argent, du chlorure d'or et de l'adrénaline sur les dimensions des cellules endothéliales des artérioles, des capillaires et des veinules. EATON (P.) et KRAFKA. *Amer. J. Physiol.*, 1929, **89**, p. 310-314. — Augmentation de la surface des cellules endothéliales des capillaires, des artérioles et des veinules par le nitrate d'argent et le chlorure d'or, diminution par l'adrénaline. P. B.

XIX. Influence de l'injection intraveineuse d'adrénaline sur la pression sanguine artérielle et la circulation sanguine dans les muscles du squelette des chats non anesthésiés. GRUBER (C. M.). *Amer. J. Physiol.*, 1929, **89**, p. 650-661. — L'adrénaline à faibles doses détermine une élévation de la pression artérielle pendant la durée de l'injection suivie d'une chute prolongée de la pression durant plusieurs minutes chez le chat non anesthésié. Chez quelques animaux on note seulement la chute. L'adrénaline injectée dans les veines du chat non anesthésié à faible dose dilate les vaisseaux du muscle du squelette comme chez les ani-

©BIU Santé

maux anesthésiés, mais ici, cette vaso-dilatation musculaire peut se produire sans modifications de la pression artérielle. Pas de différences dans les effets des fortes doses d'adrénaline chez les animaux non anesthésiés et anesthésiés. Chute de la pression sanguine au-dessous du niveau normal après l'élévation de la pression sanguine provoquée par les fortes doses d'adrénaline, et, en même temps que cette chute, augmentation du volume du sang circulant dans les muscles du squelette. P. B.

Action de l'éphédrine sur les pressions rachidienne et veineuse du chien avant et après yohimbinisation. Loeper (M.), Lemaire (A.) et Patel (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, p. 989-991. — Alors que l'adrénaline augmente notablement les pressions rachidienne et veineuse, même après yohimbinisation, l'éphédrine diminue dans une proportion beaucoup moindre les pressions rachidienne et veineuse, avant comme après yohimbinisation. L'yohimbine n'inverse ni l'action de l'adrénaline, ni celle de l'éphédrine sur la tension nerveuse. P. B.

L'éphédrine gauche est-elle plus active que l'éphétonine (éphédrine racémique) ? Kreitmair (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, août 1929, **143**, n^os^ 5-6, p. 358-367. — L'auteur est d'avis qu'une étude comparative de l'activité des éphédrines gauche et racémique n'est possible qu'en étudiant ces corps sur les différents appareils et fonctions de l'organisme (pression artérielle, cœur, pupille, intestin, utérus), et en comparant les résultats obtenus. Les différences d'activité que l'on constate dépendent plus pour lui de l'état des organes ou des individus que des corps étudiés. En définitive, pour lui, une différence d'activité pharmacodynamique quantitative n'est pas décelable entre éphétonine et éphédrine gauche par les méthodes actuelles. Nous nous permettons de signaler ici que les résultats de Kreitmair sont en contradiction complète avec ceux, antérieurs, de Launoy et Nicolle (*qu'il ne cite même pas*), ces derniers auteurs ayant, dans des expériences très bien conduites, pu mettre en évidence une activité environ double de l'éphédrine gauche par rapport à celle de l'éphétonine. P. B.

Différences pharmacologiques de l'éphédrine et de l'adrénaline. Macht (D. I.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, août 1929, **143**, n^os^ 5-6, p. 329-336. — L'éphédrine et l'adrénaline contractent le muscle du trigone vésical du lapin, mais l'éphédrine contracte le muscle du fundus vésical, alors que l'adrénaline le relâche; l'éphédrine est peu toxique pour les protoplasmas végétaux alors que l'adrénaline l'est beaucoup. P. B.

Action de l'éphédrine sur la glycémie et sur la pupille énervée du chat. Leyko (E.) et Meyes (G.). *J. of Physiol.*, 1929, **68**, p. 247-258. — Le chlorhydrate d'éphédrine et l'éphétonine, aux doses de 25 à 30 millig. par kilogramme augmentent la glycémie chez le lapin d'environ 26-28 °/₀. Une dose de 80 millig. par kilogramme (dose mortelle) peut amener le taux de la glycémie jusqu'à 0,385 pour 100 cm³. La tyramine, à des doses de 5 à 100 milligr. par kilogramme n'a pas d'action hyperglycémique appréciable chez le lapin. L'isoamylamine, à la dose de 25 milligr. par kilogramme (intraveineux) élève la glycémie de 20 °/₀, par action réflexe, par suite des effets irritants de ce corps. L'action antagoniste de l'éphédrine vis-à-vis de l'insuline chez le lapin est très faible et se manifeste seulement après les très faibles doses d'insuline. L'éphédrine, par voie veineuse, chez le chien, aux doses de 5 à 20 milligr. par kilogramme, élève la glycémie de 65 à 75 °/₀. Action hyperglycémique synergique entre les faibles doses d'adré-

©BIU Santé

naline et d'éphédrine chez le chien. L'antagonisme entre l'insuline et l'éphédrine est mis en évidence plus facilement chez le chien que chez le lapin. Les auteurs n'ont pas observé après éphédrine de dilatation de la pupille énervée du chat, à l'inverse de CHEN et SCHMIDT chez le lapin après excision du ganglion sympathique cervical supérieur. P. B.

Étude comparative de l'effet sur les tissus du rat et du lapin du sulfate d'éphédrine, du chlorhydrate d'adrénaline et d'une substance adrénalinique. DOTY (E. J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, août 1929, **36**, n° 4. p. 518-523. — Injections sous-cutanées de doses massives d'éphédrine et d'adrénaline aux rats et aux lapins. Aucune altération pathologique des tissus de ces animaux, même après 60 injections consécutives. P. B.

Effets comparés de l'éphédrine et de l'adrénaline sur la pression sanguine, le pouls et la respiration et leurs modifications par la cocaïne. TAINTER (M. L.), *J. Pharm. exp. Ther.*, août 1929, **36**, p. 569-594. — La cocaïnisation chez le chat et le chien empêche ou diminue beaucoup les réponses hypertensives, cardiaques et respiratoires à l'éphédrine et en même temps augmente les réponses cardiaques et hypertensives et peut renverser les réponses respiratoire à l'adrénaline qui est une véritable drogue sympathomimétique. Intérêt considérable de la méthode de la cocaïnisation pour le classement des drogues sympathicotropiques et pseudo-sympathicotropiques, les résultats donnés par cette méthode correspondant à ceux obtenus sur l'animal ergotoxinisé. P. B.

Action de l'éphédrine, de la pseudo-éphédrine et de l'adrénaline sur les bronchioles. SWANSON (E. E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, août 1929, **36**, n° 4, p. 541-568. — Enregistrement des mouvements des bronchioles *in situ* par la méthode de JACKSON chez le chien. L'action broncho-constrictrice de la pilocarpine, de l'adrénaline et de l'ésérine persiste après de fortes doses d'ergotamine, d'ergotoxine et de cocaïne, mais est supprimée ou empêchée par l'atropine, cette action est donc due à une excitation des terminaisons nerveuses parasympathiques. L'action broncho-constrictrice de la morphine, de la dionine et de l'histamine persiste après fortes doses d'ergotamine, d'ergotoxine et d'atropine, mais la cocaïne supprime l'action broncho-constrictrice de la morphine et de la dionine, et partiellement celle de l'histamine, ces corps déterminent donc en partie ou en totalité de la broncho-constriction par excitation des muscles bronchiques. Action broncho-dilatatrice de l'éphédrine, de la pseudo-éphédrine et de l'adrénaline, non abolie par l'ergotoxine, l'ergotamine et l'atropine; le test à la cocaïne montre qu'au point de vue du mécanisme de cette action, l'adrénaline est broncho-neurotropique, et l'éphédrine et la pseudo-éphédrine à la fois broncho-neurotropique et broncho-musculotropique, l'éphédrine étant plus broncho-neurotropique que la pseudo-éphédrine, et cette dernière plus broncho-musculotropique que la première. P. B.

Relations entre l'action pharmacologique et la constitution chimique et la configuration des isomères optiques de l'éphédrine et de ses dérivés. CHEN (K. K.), WU (CHANG-KENG) et HENRIKSEN (E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, juillet 1929, **36**, n° 3, p. 363-400. — Etude de 24 corps, dont 6 isomères optiques de l'éphédrine, et dérivant de la formule générale $C^6H^5.CHH'.CHR.NR'.R''$ ou $H' = OH$ ou H, et R.R' et $R'' = H$ ou un radical alkylé. Quand H' est OH, $H''H$ et R ou R' méthyl ou éthyl, l'action sympathomimétique est conservée, mais affaiblie par rapport à celle de la β-phényléthy-

©BIU Santé

lamine, le dérivé éthylé étant moins actif que le méthylé. Les amines primaires sont plus actives que les amines secondaires ou tertiaires méthylées correspondantes, particulièrement au point de vue de l'action hypertensive. Quand R = méthyl ou éthyl, le corps acquiert une prolongation d'action et une disparition de la réponse hypertensive des injections intraveineuses répétées sur le même animal. Les dérivés méthylés sont facilement absorbés par le tube digestif et sont actifs par cette voie (éphédrine et nor-*d*-pseudo-éphédrine). H' = OH diminue la toxicité et favorise l'action mydriatique. Avec l'augmentation des atomes de C dans R.R' et R", l'action cardiaque dépressive augmente, l'action hypertensive devient une action dépressive et la toxicité croît. La majorité des composés inhibent l'intestin isolé de lapin, stimulent l'utérus isolé de cobaye vierge et contractent la muqueuse nasale congestionnée chez l'homme. Les 6 isomères optiques de l'éphédrine ont quantitativement la même action physiologique. L'action mydriatique des *l*-éphédrine et *d*-pseudo-éphédrine est plus grande que celle des *d*-éphédrine et *l*-pseudo-éphédrine respectivement. Au point de vue de l'action hypertensive chez le chat, la *l*-éphédrine est 3 fois plus active que la *d*-éphédrine, et la *d*-pseudo 7 fois plus active que la *l*-pseudo-éphédrine. La *l*-éphédrine, l'isomère le plus actif, est 35 fois plus active que la *l*-pseudo-éphédrine, le plus faible des 6 isomères. Par la voie buccale chez l'homme, à la même dose, la *d*-éphédrine et la *l*-pseudo-éphédrine n'élèvent pas la pression systolique, alors que les 4 autres isomères sont hypertenseurs. P. B.

Action sympathomimétique de l'éphédrine. Curtis (F. R.). *J. Pharm. exp. Ther.*, avril 1929, **35**, n° 4, p. 333-341. — L'éphédrine contracte toujours le muscle utérin, son effet contracturant est supprimé par l'ergotamine. L'effet inhibiteur de l'adrénaline sur l'utérus est transformé en un effet contracturant par l'éphédrine. La réponse de la pression sanguine du chat chloralosé à l'adrénaline est diminuée par l'éphédrine. P. B.

Action de quelques amines tertiaires du groupe de l'éphédrine. Curtis (F. R.). *J. Pharm. exp. Ther.*, avril 1929, **35**, n° 4, p. 321-332. — Etude pharmacologique des méthyl, éthyl, éthanol, *n*-propyl, isopropyl, butyl-éphédrines et de la diéthyl-nor-éphédrine. Action plus faible que l'éphédrine sur la pression sanguine, mais plus puissante sur le muscle lisse utérin. Certaines déterminent une dilatation des bronches égale à celle produite par l'éphédrine. P. B.

Études sur le sommeil déterminé par la scopolamine et sur son renforcement par la morphine. Mehes (J.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **142**, 309-322. — La morphine renforce le sommeil déterminé chez le lapin et le chat par la scopolamine en supprimant l'excitation scopolaminique de l'écorce cérébrale et en permettant à l'effet narcotique de la scopolamine sur le tronc cérébral (*Thalamus-Hypothalamus*) d'atteindre toute son intensité. P. B.

Dosage de la belladone. Nolle (J.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, juillet 1929, **143**, n°s 3-4, p. 184-191. — Description d'une méthode de dosage des préparations de belladone, en prenant comme unité la dose qui, après dix minutes d'action, supprime l'excitabilité d'un gastrocnémien de grenouille (*R. temporania* de 30 gr.) dérivés de l'acétylcholine à 1/100000. P. B.

©BIU Santé

V. Action de la pilocarpine sur la pupille du cobaye. KOPPANYI (TH.). *J. Pharm. exp. Ther.*, juin 1929, **36**, n° 2, p. 179-183. — La pilocarpine dilate l'œil normal du cobaye et abolit le réflexe à la lumière. La pupille dilatée par la pilocarpine ne répond pas aux doses usuelles des excitants parasympathiques. La mydriase pilocarpinique du cobaye est rendue encore plus nette par la section du sympathique cervical. Chez le cobaye, comme chez le rat, la pilocarpine agit sur les jonctions myoneurales parasympathiques qu'elle déprime sur l'œil normal et qu'elle excite sur l'œil énervé. P. B.

Antagonisme de la pilocarpine et de l'atropine et de la pilocarpine et de l'hyoscyamine sur l'intestin isolé du chat. Dosage physiologique d'un extrait de belladone. EXLER (TH.) et VAN NIEKERK (J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, juillet 1929, **36**, n° 3, p. 411-417. — L'activité inhibitrice de l'hyoscyamine sur les effets moteurs de la pilocarpine sur l'intestin isolé du chat est nettement plus marquée que celle de l'atropine, leur rapport d'action est de 1 : 1,5 à 1 : 2. La connaissance de l'activité d'un extrait de belladone sur l'intestin isolé, du taux de ses alcaloïdes totaux et de son pouvoir rotatoire, permet de déterminer sa valeur thérapeutique. P. B.

Action de quelques mydriatiques sur l'œil énucléé de grenouille. Application à l'étude pharmacodynamique des éléments constituants de l'atropine (tropanol et acide tropique) et de quelques-uns de leurs dérivés. LÉVY (J.) et HAZARD (R.). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1929, **36**, n° 1, p. 26-48. — Les constituants de l'atropine, tropanol et acide tropique, sous la forme d'éthers, sont doués de propriétés mydriatiques tout au moins sur l'œil énucléé de grenouille. L'éthérification de l'un par l'autre ne fait que renforcer ces actions, elles ne les crée pas. L'activité du tropanol ne semble pas dépendre de la fonction alcool qu'il possède, mais de la fonction amine tertiaire. L'acide tropique n'agit que sous la forme d'éthers, mais déjà les éthers simples sont mydriatiques. Cette propriété de l'acide tropique ne lui est pas personnelle; il agit parce qu'acide aromatique à fonction alcool et, parmi les acides qui réunissent ces conditions, ce sont ceux qui possèdent une fonction alcool secondaire qui engendrent les éthers les plus mydriatiques (phénylglycolate d'éthyle). Au moins pour les éthers simples de l'acide tropique, la nature de l'alcool linéaire qui doit être éthérifié ne semble pas jouer un rôle de premier plan. P. B.

Recherches sur l'antagonisme de la base tropine (tropanol) et de la pilocarpine sur la glande sous-maxillaire. HAZARD (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, p. 574-576. — Le tropanol peut diminuer jusqu'à le rendre temporairement nul l'écoulement de la salive sous-maxillaire provoqué par l'injection continue de pilocarpine et inversement celle-ci lève l'arrêt sécrétoire produit par le tropanol; tropanol et pilocarpine, exerçant des effets opposés sur les mêmes appareils dans la glande sous-maxillaire, semblent donc bien être antagonistes. P. B.

Sur la non-identité de la muscarine naturelle et de l'aldéhydbétaïne de synthèse. VOET (R.). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1929, **36**, n° 2, p. 205-224. — La muscarine naturelle n'est pas identique à l'aldéhydbétaïne de synthèse, sa structure chimique ne répond donc pas à la formule proposée par SCHMIEDEBERG et HAMACK. L'aldéhydbétaïne possède, à côté d'une

©BIU Santé

action muscarinique peu marquée, une action curarisante et une action nicotinique très intense. La polymérisation de l'aldéhyde lui enlève, en même temps que ses propriétés réductrices, son activité muscarinique et nicotinique sur la pression sanguine du chat. Cette activité physiologique disparaît si on interpose entre les deux groupements, aldéhyde et amine, un chaînon CH^4.

P. B.

Action pharmacologique de l'éther de l'acide N. oxyéthyl-pipéridine-acétyl-tropique. Toda (K.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, décembre 1929, **146**, nos 5-6, p. 313-326. — Action narcotique du navigan chez les animaux à sang chaud, analogue à celle de la scopolamine; comme l'atropine le navigan aux doses faibles accélère le cœur et ralentit la respiration du chien. Chez la grenouille, au contraire, il agit directement sur le cœur en ralentissant sa fréquence, et il ralentit la respiration; il ne supprime pas l'action de la choline sur le vague cardiaque chez la grenouille. Sur l'intestin, comme sur l'utérus, le navigan exerce une action spasmolytique marquée, c'est ici un antagoniste des excitants du vague. Il supprime comme l'atropine la sécrétion salivaire et sudorale et dilate la pupille du chat. P. B.

Action physiologique de quelques homologues des éthers de la bétaïne et de la choline. Renshaw (R.R.) et Hunt (R.). *J. Pharm. exp. Ther.*, novembre 1929, **37**, n° 3, p. 309-337. — Le chlorhydrate de tétra-béta-hydroxyethylammonium présente une action muscarinique; le groupement hydroxyéthyl est probablement un des facteurs de l'action muscarinique de la choline et de quelques-uns de ses homologues. Les éthers éthyliques des homologues tri-éthylés, tri-propylés, tri-butylés et tri-amylés de la bétaïne n'ont pas d'action muscarinique. Les éthers des dérivés tri-éthylés et tri-propylés ont une action nicotinique paralysante, mais non stimulante. L'homologue tri-éthylé de l'acétylcholine n'a pas d'action muscarinique ni d'action stimulante nicotinique, mais une action paralysante nicotinique plutôt marquée. Les éthers méthylés et éthylés de l'homologue tri-butylé de la bétaïne ont une action stimulante nicotinique, celle de l'homologue tri-*iso*-amylé est beaucoup plus intense. Action muscarinique de l'homologue diméthylbenzylé de la bétaïne, activité 5 fois plus grande à cet égard de son dérivé éthylé. Puissante action muscarinique de l'homologue diméthylbenzylé de l'acétylcholine, cette dernière est cependant 1.000 fois plus active. L'homologue diméthylbenzylé de l'éther éthylique de la bétaïne a des actions muscarinique et nicotinique faibles. Les tri-éthanol, tri-éthyl, tri-*n*-propyl et tri-*iso*-amyl homologues de la glycocolle-bétaïne ont une très faible toxicité, comme cette bétaïne; les éthers méthylique et éthylique sont nettement toxiques, l'éther du tri-éthanol homologue étant par exception le seul faiblement toxique. Le tri-éthanol homologue de l'acétylcholine a aussi une faible toxicité. P. B.

Les effets des changements de la pression de perfusion sur l'excitabilité du vague. Influence de la caféine et de l'acétylcholine. Barry (D. T.). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1929, **35**, p. 460-470. — Une augmentation de la pression de perfusion dans les oreillettes de grenouille diminue ou supprime les effets d'une excitation électrique du vague sur le rythme du cœur. La caféine diminue l'excitabilité du vague ou diminue la sensibilité des éléments récepteurs de l'influx nerveux inhibiteur. L'acétylcholine augmente l'effet inhibiteur d'une excitation du pneumogastrique par son influence directe sur le nerf. L'activité des oreillettes est souvent beaucoup plus influencée par l'influx nerveux du vague que le ventricule. Pas de

©BIU Santé

rapport entre ce phénomène et les conditions de pression ou d'excitation. Exagération nette de cette différence dans l'activité des cavités cardiaques sous l'influence de l'acétylcholine. P. B.

L'acétylcholine en clinique et en laboratoire. Rebello (S.) et Rico (J. T.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, p. 216-217. — Un contact prolongé avec le sang fait perdre l'activité d'une solution d'acétylcholine sur un cœur perfusé de grenouille ou de tortue, encore capable de répondre par du ralentissement à une concentration inférieure à 1 p. 100.000 de cette substance dans du Ringer pur. Ceci explique que l'on puisse injecter par voie intramusculaire chez l'homme, en clinique, des doses très élevées d'acétylcholine (supérieures à 20 centigr.) P. B.

Les éthers de la formocholine et de la choline. Hunt (R.) et Renshaw (R. R.). *J. Pharm. exp. Ther.*, octobre 1929, **37**, n° 2, p. 193-204. — La *n*- et l'isobutyl formocholine ont une action muscarinique marquée, le dérivé *iso* est 2 fois plus actif que le normo-, mais aussi plus toxique, tous les deux ont aussi une action stimulante nicotinique. Action et toxicité de l'allylformocholine analogue à celle de l'isobutylformocholine. L'introduction dans le noyau benzénique de la phénylcholine d'un groupe oxhydryle ou méthoxy diminue l'action nicotinique, celle-ci est encore diminuée davantage par l'introduction du radical benzoyloxy et supprimée par celle du radical acétamine. Aucun de ces derniers corps n'a d'action muscarinique. Tous ces composés sont moins toxiques que la phénylcholine, la benzoyloxycholine est le corps le moins toxique. P. B.

La présence de l'histamine et de l'acétylcholine dans la rate du bœuf et du cheval. Dale (H. H.) et Dudley (H. W.). *J. of Physiol.*, 1929, **68**, p. 97-123. — Isolement et identification de l'histamine dans les extraits alcooliques de rate. Le traitement de la substance splénique fraîche de cheval ou de bœuf, par l'alcool avec désintégration simultanée de l'organe, permet l'extraction d'un éther instable de la choline, extrêmement actif qui a été identifié comme étant de l'acétylcholine. P. B.

Nouvelles données concernant la sécrétion salivaire histaminique. Mackay (M. E.). *Amer. J. Physiol.*, 1929, **91**, p. 123-131. — La paralysie du sympathique par l'ergotamine ne supprime pas l'augmentation de la sécrétion salivaire par l'histamine, bien que dans quelques cas elle la diminue. L'histamine agit légèrement sur la sécrétion salivaire après ergotaminisation et atropinisation, l'atropine, cependant, diminue considérablement ses effets. L'histamine et la pituitrine n'agissent pas de la même manière sur la glande sous-maxillaire, l'histamine n'agit pas sur les éléments contractiles de la glande qui sont de nature musculaire. Les doses subminimales d'adrénaline, qui seules ne produisent pas de sécrétion, peuvent déterminer, sur une glande activée, une légère sécrétion salivaire. La pituitrine ne détermine pas de sécrétion après excitation préalable des nerfs sécrétoires bien qu'elle ait une action motrice très marquée sur le muscle lisse des vaisseaux sanguins glandulaires. P. B.

L'insuffisance cardiaque provoquée par l'histamine. Ruehl (A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, octobre 1929, **145**, n^{os} 4-6, p. 255-276. — Chez le chat, les doses d'histamine de 1 milligr. par kilogramme déterminent avant le collapsus périphérique, une insuffisance cardiaque prononcée caractérisée par une dilatation du cœur et une élévation de la pression intraauriculaire

©BIU Santé

par diminution de la résistance périphérique et augmentation de la résistance pulmonaire. P. B.

Action de l'histamine sur l'iris. Matsuda (A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **142**, p. 70-74. — L'histamine, injectée dans la carotide, dilate la pupille chez le chien et le chat et la contracte chez le lapin. Chez le chat, l'histamine dilate la pupille en injection dans la chambre antérieure et n'a pas d'action en instillation ou en injection sous-conjonctivale. Chez le chien elle contracte la pupille en injection dans la chambre antérieure, de même que chez le lapin. P. B.

La disparition de l'histamine du tissu pulmonaire en autolyse. Best (C. H.). *J. of Physiol.*, 1929, **67**, p. 256-263. — Quand on maintient du tissu pulmonaire ou autre dans une solution saline à l'étuve à 37°, en présence de toluène l'histamine présente ou ajoutée disparaît. La substance ou le système qui provoquent cette disparition sont thermolabiles. P. B.

La circulation cérébrale. X. Action de l'histamine. Forbes (H. S.), Wolff (H. G.) et Cobb (S.). *Amer. J. Physiol.*, 1929, **89**, p. 269-272. — Les vaisseaux du cerveau réagissent à l'injection intraveineuse d'histamine d'une manière très différente suivant que l'animal est anesthésié à l'éther ou à l'amytal (Etude de l'état des vaisseaux pie-mériens par micro-photographies). Sous anesthésie à l'amytal, les vaisseaux du cerveau se dilatent après injection intraveineuse d'histamine et la pression du liquide céphalo-rachidien s'élève. Mêmes résultats chez l'homme non anesthésié après faibles doses d'histamine. Sous anesthésie à l'éther, les vaisseaux du cerveau sont déjà dilatés, l'injection intraveineuse d'histamine ne provoque alors qu'une dilatation très faible ou nulle ; au contraire souvent on observe de la vasoconstriction et une chute de la pression du liquide céphalo-rachidien. L'application locale d'histamine sur la surface du cerveau dilate toujours les vaisseaux piaux, sans effets notables sur la pression générale et sur la pression du liquide céphalo-rachidien. L'injection intraveineuse d'histamine chez le chat anesthésié à l'amytal détermine une grande dilatation des artères piales malgré la chute concomitante de la pression sanguine générale. Les modifications chimiques du sang peuvent être et sont souvent plus puissantes que les modifications de la pression sanguine comme agent de régulation du calibre des vaisseaux piaux chez les mammifères. P. B.

Le Gérant : Louis Pactat.

Paris. — Impr. A. Maretheux et L. Pactat, 1, rue Cassette.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (32e ANNÉE) N° 11. — NOVEMBRE 1930

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

MAURICE-MARIE JANOT et ROBERT MOUTON. Toxicité comparée du semen-contra, *Artemisia maritima* L., et de la santonine. 593

J. EURY. A propos du dosage du mercure par la méthode cyano-argentimétrique de DENIGÈS . . . 599

C. NEYRON. Recherches sur le principe fermentescible des tubercules d'asphodèle (*suite*) 603

Revue de chimie biologique :

PIERRE LAVIALLE. Sur la destruction des tissus végétaux, particulièrement de la cellulose, dans la nature et spécialement dans le tube digestif de l'homme et des animaux (*à suivre*) 613

Notice biographique :

EM. PERROT. ERNEST GÉRARDIN (1844-1930) 639

Variétés :

HENRI LECLERC. La coque de cacao : sa composition chimique, son emploi en diététique 640

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux 644

2° Journaux. Revues. Sociétés savantes 648

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Toxicité comparée du semen-contra, « Artemisia maritima » L., et de la santonine.

Nous avons indiqué il y a quelques mois [2] un dosage pondéral de la santonine dans le semen-contra. Il était, dès lors, intéressant de l'appliquer à l'étude de la toxicité comparée d'une poudre de capitules rigoureusement titrée en santonine et d'une quantité correspondante de santonine libre; car, selon l'opinion du professeur POUCHET [3], dans tous les anthelminthiques d'origine végétale, les associations naturelles existant dans la drogue sont toujours supérieures, comme activité et avantages, aux principes actifs qui en sont extraits.

Les tests physiologiques utilisés ont été les vers et les poissons, suivant en cela les indications de la IIe Conférence internationale de Bruxelles [4] relatives à l'extrait de fougère mâle. Nos essais ont ensuite

1. Reproduction interdite sans indication de source.

2. MM. JANOT et R. MOUTON. Dosage pondéral de la santonine dans le semen-contra, « *Artemisia maritima* » L. *Bull. Sc. Pharm.*, 1930, **37**, p. 337-347.

3. POUCHET. *Précis de Pharmacologie et de Matière médicale.* Paris, DOIN édit., 1907, p. 791-793.

4. IIe Conférence internationale pour l'unification de la formule des médicaments héroïques. Bruxelles, 21 septembre 1925. *Travaux préparatoires*, p. 65.

©BIU Santé

porté sur un Nématode : *Ascaris megalocephala*, parasite très commun du cheval.

I. — VERS DE TERRE

L'espèce de vers employée a été la variété commune : *Lumbricus terrestris* L., espèce proposée par STRAUB (1) pour fixer le standard d'efficacité de l'extrait éthéré de fougère mâle et adoptée par la II[e] Conférence internationale de Bruxelles (1925).

Nous avons opéré de la façon suivante :

Des vers de terre, *Lumbricus terrestris* L., d'un poids moyen de 2 gr. 5 à 3 gr., furent placés dans des cristallisoirs identiques, contenant diverses solutions, à la température de 17-18°.

a) Solution témoin : eau distillée;

b) Solution aqueuse de santonine à 0 gr. 175 °/₀₀;

c) Infusion à 10 °/₀₀ de semen-contra titrant 1 gr. 75 °/₀ (quantité de poudre équivalente à la teneur en santonine de la précédente solution);

d) Eau saturée d'essence de ce même semen-contra;

e) Solution à 1 °/₀ d'eau saturée d'essence (eau saturée d'essence 10, eau distillée 990).

Les phénomènes ci-dessous ont été notés :

Solution de santonine :

1° Contractions et allongements;

2° Diminution progressive des contractions pour arriver à une quasi-immobilité au bout de quatre-vingt-dix minutes;

3° Etat semblable au bout de quarante-huit heures, le ver ne réagit que par simple contact;

4° Survie de plusieurs jours. (La mort étant caractérisée par nous par l'absence absolue de mouvements.)

Infusion de semen-contra :

1° Violentes contractions musculaires. Convulsions.

2° Paralysie au bout de trois à cinq minutes.

3° Absence absolue de mouvements au bout de quinze, vingt et trente minutes.

Eau saturée d'essence :

1° Violentes contractions musculaires. Convulsions.

2° Paralysie au bout de deux minutes.

3° Absence absolue de mouvements au bout de six, huit et dix minutes.

Après ces temps, les vers présentent un enroulement complet sur eux-mêmes.

1. W. STRAUB. Pharmakologische Studien über die Substanzen der Filixsäure gruppe. *Archiv für Exp. Path. und Pharm.*, 1902, 48, p. 1-47.

©BIU Santé

La couleur de leur épiderme est passée du rouge au jaune marron. Cette solution s'est donc montrée très toxique pour le ver de terre.

Solution à 1 °/₀ d'eau saturée d'essence :

1° Contractions et allongements;

2° Paralysie après vingt-cinq à trente minutes;

3° Absence de mouvements après deux heures.

Quant aux vers placés dans la solution témoin d'eau distillée, ils ont survécu pendant plusieurs jours.

De l'ensemble de ces expériences il faut conclure qu'on est mal renseigné sur l'action et la valeur anthelminthique des substances en présence, puisque la santonine — indiscutablement bon anthelminthique — se montre sans action.

Nos résultats sont entièrement d'accord avec ceux obtenus par M. GUIMARAES (1) et par M. L. CROUY (2).

Tout au plus, peut-on dire que l'infusion de semen-contra se montre toxique par son essence, puisqu'une eau saturée d'essence provoque une mort presque immédiate du ver de terre.

D'ailleurs, une solution saturée de cinéol constituant principal de l'essence de semen-contra, a donné lieu aux mêmes phénomènes que l'eau saturée d'essence.

Nous avons noté une mort rapide du ver au bout de dix à quinze minutes. Le cinéol se montre donc éminemment toxique vis-à-vis de *Lumbricus terrestris*.

II. — POISSONS

La Conférence de Bruxelles recommandant aussi de recourir à l'emploi de petits poissons, selon l'essai préconisé par le professeur WASICKY (3) de Vienne, nous avons également essayé cette technique.

Les petits poissons rouges utilisés : *Carassius auratus* (*Cyprinidés*) furent placés dans plusieurs cristallisoirs identiques, d'un diamètre de 30 ctm. contenant différentes solutions, toutes d'un volume de 1.000 cm³ à la température de 18°.

a) *Solution témoin* :

Eau distillée	P. E.
Eau commune	
pH	7,3

1. GUIMARAES. Action de l'essence de *Chenopodium* sur les vers de terre. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **96**, p. 1249-1250.

2. CROUY. Étude botanique, chimique et pharmacodynamique de la tanaisie commune (*Tanacetum vulgare* L.). *Thèse Doct. Univ. Pharm.*, Paris, 1928, p. 52.

3. WASICKY. Zur biologischen Wertbestimmung von *Filix mas*. *Jahresbericht der Pharm.*, 1923, p. 42.

©BIU Santé

b) *Infusion à* 10 °/₀₀ *de semen-contra* (titrant 1,75 °/₀) dans eau commune et eau distillée à parties égales, pH = 6,3.

c) *Solution de santonine* à 0,175 °/₀₀ dans parties égales d'eau distillée et d'eau commune, pH = 7,2.

d) *Solution à* 1 °/₀ *d'eau saturée d'essence* dans parties égales d'eau distillée et d'eau commune, pH = 7,2.

Solution témoin : aucun phénomène d'intoxication.

Infusion de semen-contra : au bout de dix minutes, les poissons ont présenté une incoordination des mouvements, puis se sont mis à nager sur le côté. Ils ont ensuite présenté des phénomènes de suffocation : les poissons font de brusques sauts, retombent sur le côté et demeurent immobiles. Cinq minutes après, ils viennent flotter à la surface et, à la 35ᵉ minute, on constate la mort.

Solution de santonine : à la 21ᵉ minute, un poisson présente les mêmes symptômes que ceux placés dans l'infusion de semen-contra.

A la 25ᵉ minute, ce même poisson effectue des mouvements désordonnés.

A la 29ᵉ minute, un second poisson présente les mêmes phénomènes que ci-dessus.

A la 30ᵉ minute, les poissons sont tous très malades et se mettent sur le côté. Ils sont restés plusieurs heures dans cet état, sans que la mort soit survenue.

Au bout de six heures, ces poissons, soustraits à la solution de santonine et remis dans l'eau commune, sont revenus à leur état normal et ont tous survécu.

Solution d'eau saturée d'essence : aucun phénomène apparent d'intoxication.

Enfin nous avons fait deux autres expériences : la première avec une eau saturée d'essence de semen-contra et la seconde avec 1.000 cm³ d'un mélange à parties égales d'eau distillée et d'eau commune renfermant X gouttes de cinéol, soit 0 gr. 19.

Les poissons introduits dans l'eau saturée d'essence étaient morts au bout de dix minutes.

Pour ceux contenus dans l'eau additionnée de cinéol, nous avons noté au bout d'un quart d'heure leur mort apparente. Les poissons ne présentaient pas de mouvements, se mettaient sur le côté et flottaient entre deux eaux. Ce temps écoulé, ces poissons ont été enlevés de la solution et mis dans de l'eau commune. Les poissons sont, tout d'abord, restés immobiles dans la même situation que précédemment, puis, au bout de six à huit minutes, ils ont repris leur position normale de nage et, un quart d'heure après, leurs mouvements sont revenus, l'intoxication semblant être complètement disparue.

©BIU Santé

Comme pour le cas de *Lumbricus terrestris*, l'emploi des poissons rouges, comme test physiologique, ne nous donne pas de renseignements de grande valeur. L'infusion de semen-contra, d'une acidité réelle par rapport aux autres solutions, s'est montrée très toxique. La solution de santonine s'est révélée également toxique, mais beaucoup moins que l'infusion correspondante, puisque tous les poissons — bien que nettement intoxiqués — ont survécu.

Enfin, il est intéressant de noter la grande toxicité de l'eau saturée d'essence et de l'eau additionnée de cinéol. Par la méthode graphique de Silvio Rebello, Gomes da Costa et Toscano Rico (1), le cinéol a montré également sur l'*Ascaris* une action paralysante très nette.

III. — NÉMATODES

Nous avons porté notre choix sur *Ascaris megalocephala* parasite du cheval. C'est un Nématode de grande taille à dimorphisme sexuel accentué. Ce test physiologique nous a paru plus apte que le ver de terre et les poissons à nous renseigner sur la toxicité comparée de nos solutions anthelminthiques, puisque la constitution de ce Nématode est très voisine de celle de l'*Ascaris* parasite de l'homme : *Ascaris lumbricoides*.

Des *Ascaris megalocephala*, prélevés dans l'intestin du cheval aussitôt l'abatage (2), ont été immédiatement rapportés au laboratoire dans un flacon « Thermos » renfermant une solution de Bünge : chlorure de sodium : 10 gr. ; carbonate de sodium : 1 gr. ; eau distillée : 1.000 gr. Solution isotonique du liquide ascaridien et à la température optima de 38° pour la bonne conservation des vers.

Nous avons adopté pour tous ces ascaris, de longueur inégale, la classification arbitraire suivante : petits : 0 à 10 ctm. ; moyens : 10 à 15 ctm. ; grands : 15 à 20 ctm. ; très grands : au-dessus de 20 ctm.

a) Dans un premier cristallisoir, contenant une solution de Bünge, furent placés des vers de grandeur différente et le tout mis à l'étuve à 38°. Les vers contenus dans cette dernière solution ont servi de témoins à nos différents essais.

b) Dans un second cristallisoir, renfermant une solution de santonine à 0 gr. 175 pour 1.000 cm³, additionnée de 10 gr. de chlorure de sodium (teneur isotonique du liquide ascaridien), 6 ascaris de tailles différentes furent introduits, et le tout mis à l'étuve à 38°.

Nous avons noté aussitôt quelques brusques contractions.

1. Silvio Rebello, Gomes da Costa e Toscano Rico. Helmintiases e anti-helminticos *Relatorio apresentado*, ao III, *Congresso Nacional de Medicina*, Lisboa, 1928.

2. Ces prélèvements ont été effectués aux abattoirs hippophagiques de la Ville de Paris, rue Brancion, où sur la quantité de chevaux abattus chaque jour un grand nombre d'entre eux sont parasités.

©BIU Santé

c) Dans un troisième cristallisoir, contenant une infusion à 10 °/₀ de semen-contra (titrant 1 gr. 75 °/₀ de santonine) additionnée de 10 gr. de chlorure de sodium, nous avons également introduit 6 ascaris de tailles différentes et porté le tout à l'étuve à 38°.

De violentes contractions se produisent aussitôt et les ascaris se pelotonnent sur eux-mêmes, six à sept fois par minute.

Après deux heures :

Les mouvements des ascaris placés dans les deux dernières solutions sont très atténués et sont beaucoup plus lents que ceux des vers de la solution témoin. On note déjà un commencement de paralysie.

Après vingt heures :

a) Les ascaris témoins, placés dans la solution de Bünge, sont encore très vigoureux et se meuvent facilement.

b) Ceux placés dans la solution de santonine et dans l'infusion de semen-contra paraissent paralysés. Ils restent immobiles, font parfois un faible et lent mouvement des extrémités et ne réagissent que si on les touche avec une pince.

Les ascaris contenus dans l'infusion de semen-contra semblent présenter de plus grands phénomènes de paralysie. Plusieurs ont leur épiderme ridé et, fait typique, ils restent, pour la plupart, pelotonnés et enroulés sur eux-mêmes.

Toutefois, les uns et les autres ne sont pas morts (la mort étant toujours caractérisée pour nous par l'absence absolue des mouvements).

Après vingt-huit heures :

a) Solution témoin : 1 mort, ♂, petit.

b) Solution de santonine : tous vivants.

c) Infusion de semen-contra : 1 mort, ♀, grand.

Après cinquante heures :

Pas de changement : aucune autre mort dans les trois cristallisoirs.

Au bout de ce temps, relativement long, nous n'avons pas observé de différence dans la durée de survie des ascaris traités par les substances anthelminthiques et ceux placés dans la solution de Bünge.

CONCLUSION

La mesure de la durée de survie ne peut donc pas renseigner sur la valeur particulière à chaque anthelminthique, d'autant plus que les vers sont toujours expulsés vivants, quel que soit le vermifuge absorbé.

D'ailleurs, dans le cas de la santonine, Tocco-Tocco (1), étudiant son

1. Tocco-Tocco. Action pharmacodynamique de la santonine sur les ascaris. *Arch. de Pharm. et de Thérap.*, 1924, **29**, p. 85-107.

©BIU Santé

action pharmacodynamique sur les ascaris, remarque que celle-ci se divise en deux phases : tout d'abord, phase des troubles de l'orientation et de la direction, puis incoordination des mouvements, ensuite convulsions clonicotoniques, suivies de phénomènes paralytiques. La santonine possède donc une action excitante, puis paralysante.

A ce point de vue les expériences de MM. Silvio Rebello, Gomes da Costa et Toscano Rico (1) semblent devoir donner satisfaction. Ces expériences consistent à mettre en relations certains segments d'ascaris, placés dans le liquide à étudier à la température optima, avec un appareil enregistreur destiné à inscrire graphiquement les réactions musculaires du Nématode.

De cette façon s'inscrit une première phase d'excitation, puis au bout d'un certain temps une seconde phase marquant le début de la paralysie. Ces différentes réactions, obtenues en fonction du temps, peuvent permettre la comparaison de l'action de plusieurs anthelminthiques : différence dans l'amplitude de l'excitation, différence fonctionnelle du temps, amenant la paralysie.

C'est donc de ce côté que devraient s'orienter toutes les études concernant l'efficacité des différents vermifuges : *La mesure de la durée de survie nous semble devoir être complètement abandonnée.*

Nous espérons prochainement pouvoir appliquer la méthode des auteurs portugais, seule satisfaisante, à l'étude de plusieurs variétés vermifuges d'*Artemisia*, renfermant ou non de la santonine.

Maurice-Marie Janot. Robert Mouton.

(*Travail du laboratoire de Pharmacie galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris.*)

A propos du dosage du mercure par la méthode cyanoargentimétrique de Denigès.

Un article de M. L. Colombier, paru le 1er juillet 1929 dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie*, a appelé à nouveau l'attention sur l'excellent procédé de dosage du mercure par la méthode cyanoargentimétrique de Denigès.

On sait que ce procédé consiste à mettre la prise d'essai de sel mercurique en contact avec 10 cm³ de cyanure de potassium N/10 en présence

1. Silvio Rebello, Gomes da Costa et Toscano Rico. *Loc. cit.*

©BIU Santé

d'ammoniaque et de 0 gr. 10 de IK et à doser l'excès de CNK au moyen d'une solution N/10 de NO³Ag jusqu'à apparition du trouble opalescent dû à l'iodure d'argent.

De la quantité n de nitrate d'argent ajouté on déduit la quantité $a = 10 - n$ correspondant au mercure introduit x.

Mais a n'est pas rigoureusement proportionnel à x, ce qui oblige à employer des formules de correction indiquées par M. DENIGÈS :

pour $a < 5{,}5$ $\quad x = a \times 0{,}96$
pour $a > 5{,}5$ $\quad x = (a \times 1{,}04) - 0{,}45.$

M. L. COLOMBIER reproche à cette méthode : « son approximation assez faible provenant de la prise d'essai un peu petite » et il propose de doubler la prise d'essai et la quantité de CNK. Dans ces conditions, les formules de correction ne sont plus applicables et M. L. COLOMBIER en indique d'autres comportant jusqu'à 4 décimales.

La modification que je propose permet de supprimer l'usage de ces formules de correction, quelle que soit la quantité de mercure de la prise d'essai.

Pour déterminer ces nouvelles formules, M. L. COLOMBIER entreprend une série de titrages dont les résultats sont consignés dans un tableau (1) où figurent les erreurs absolues $a - x$ et les erreurs relatives $\frac{a-x}{x}$.

Remarquons que dans cette technique les erreurs absolues et relatives sont plus grandes que dans le procédé DENIGÈS, ainsi qu'on peut le voir dans le tableau ci-dessous.

TECHNIQUE DENIGÈS					TECHNIQUE COLOMBIER				
x	n	a	$a-x$	$\frac{a-x}{x} \times 1.000$	x	n	a	$a-x$	$\frac{a-x}{x} \times 1.000$
2 »	7,9	2,10	0,10	50 »	4,01	15,75	4,25	0,24	59
3 »	6,9	3,10	0,10	33,3	6,01	13,65	6,35	0,34	56
4 »	5,85	4,15	0,15	37,5	8,02	11,55	8,45	0,43	53
5 »	4,80	5,20	0,20	40 »	10,02	9,45	10,55	0,53	52
6 »	3,80	6,20	0,20	33,3	12,02	7,40	12,60	0,58	48
7 »	2,80	7,20	0,20	28,5	14,03	5,40	14,60	0,57	40
8 »	1,85	8,15	0,15	18,7	16,53	3,00	17,00	0,47	28
9 »	0,90	9,10	0,10	11	18,04	1,55	18,45	0,41	22
9,5	0,45	9,55	0,05	5,2	19,04	0,75	19,25	0,21	11
»	»	»	»	»	19,54	0,45	19,55	0,01	0

Quoi qu'il en soit, constatons que dans l'une et l'autre méthode, si pour de faibles quantités de mercure l'erreur relative atteint 50 et

1. Dans ce tableau M. L. COLOMBIER calcule x en prenant pour poids atomique du mercure 198,80, alors que dans ses conclusions il utilise le nombre 200. Il y a là probablement une erreur typographique.

©BIU Santé

59 °/₀₀, elle diminue légèrement pour les quantités moyennes et décroît ensuite très rapidement lorsque x se rapproche du maximum.

Si nous continuons à augmenter x jusqu'à ce maximum et même au delà, l'expérience nous donne les résultats suivants (technique DENIGÈS) :

x	n	a
9,5	0,45	9,55
9,6	0,40	9,6
9,7	0,35	9,65
9,8	0,25	9,75
9,9	0,15	9,85
10 »	0,05	9,95
10,1	0,05	»
10,2	0,05	»
10,3	0,05	(1)

A la lecture de ce tableau nous constatons que a, qui jusque-là avait toujours été supérieur à x, lui devient inférieur à partir de 9,7, et que cette différence est constante et égale à 0,05.

Or cette quantité constante de 0,05 correspond précisément à la quantité minima de NO^3Ag qu'il faut ajouter pour obtenir le trouble lorsque la réaction est terminée, ainsi qu'il résulte de l'examen des quatre dernières lignes du tableau.

On a donc dans ces derniers cas (entre 9,7 et 10) :

$$x = 10 - (n - 0{,}05) = a + 0{,}05.$$

Prenons maintenant une valeur quelconque de x : 7 par exemple. Si nous la mettons en présence de 10 cm³ de CNK nous trouvons

$$n = 2{,}80$$

et

$$a = 10 - 2{,}80 = 7{,}20$$

mais si au lieu de 10 cm³ de CNK nous en mettons 7 cm³ 2, c'est-à-dire la quantité correspondant à a, nous trouvons :

$$n = 0{,}25$$

d'où

$$a' = 7{,}20 - 0{,}25 = 6{,}95.$$

Remarquons que dans ce cas encore nous avons :

$$x = a' + 0{,}05 = 6{,}95 + 0{,}05 = 7.$$

En opérant de la même façon avec des valeurs de x comprises entre 5 et 20, c'est-à-dire correspondant à 0 gr. 10 à 0 gr. 40 de Hg, on constate que la formule $x = a + 0{,}05$ est absolument générale pourvu que n soit inférieur à 0,30.

1. Pour les quantités de mercure plus élevées le trouble produit au moment où on verse le mercure dans le CNK n'arrive pas à se redissoudre.

©BIU Santé

J'ai refait ces expériences en employant non plus des solutions N/10 mais des solutions N/20 pour le cyanure et le nitrate d'argent et j'ai constaté qu'il fallait, pour obtenir le trouble de IAg, 0 cm³ 10 au lieu de 0 cm³ 05. La proportion reste donc la même mais le titrage y gagne en précision. La formule devient :

$$x = a + 0{,}10.$$

Partant de ces constatations, je propose de modifier la technique de M. Denigès de la façon suivante :

Liqueurs nécessaires :

A. Solution de nitrate d'argent N/20;

B. Solution de cyanure de potassium exactement équivalente à la précédente;

C. Solution de IK à 10 °/₀.

Technique. — Dans un vase cylindroconique on introduit successivement et dans l'ordre indiqué :

Solution B.	20 cm³
Ammoniaque liquide	10 cm³
Solution C	1 cm³
Eau.	70 cm³ environ.

On y verse ensuite la prise d'essai du sel mercurique. Par agitation le trouble formé disparaît. Dans le cas contraire on recommence un nouvel essai en employant une plus grande quantité de cyanure, 30 ou 40 cm³ par exemple; soit c ce nombre de centimètres cubes.

Dans la liqueur limpide ainsi obtenue on ajoute au moyen d'une burette de précision la solution A jusqu'à opalescence persistante, soit n le nombre de centimètres cubes ajoutés. On a :

$$a = c - n.$$

Si, ce qui est le cas le plus général, n est supérieur à 0,6, on recommence un nouveau dosage en employant une quantité de CNK égale à a trouvé précédemment, soit c'.

Soit n' le nombre de centimètres cubes de NO^3Ag ajoutés. Si n' est compris entre 0,10 et 0,6 on a comme nous l'avons vu plus haut :

$$x = (c' - n') + 0{,}10.$$

S'il était égal à 0,10 on recommencerait un dosage en employant pour le cyanure $a + 0{,}10$.

S'il était supérieur à 0,6 on recommencerait en employant pour le cyanure une quantité inférieure à a, de façon à trouver pour n'' une valeur inférieure à 0,6.

On arrive donc toujours à la formule générale :

$$x = (c' - n') + 0{,}10.$$

Pour connaître la quantité de mercure, il suffit de se rappeler que

©BIU Santé

1 cm³ de solution argentique N/20 correspond à 0 gr. 01 de Hg (si on adopte le poids atomique de 200).

Remarque importante. — Il faut se garder d'employer un excès d'iodure de potassium. La quantité de 0 gr. 10 indiquée par M. DENIGÈS est bien suffisante pour produire une opalescence nette; si on augmente cette quantité, la quantité minima de nitrate d'argent qu'il faut ajouter pour obtenir le trouble varie et peut atteindre pour un grand excès 2 cm³ au lieu de 0,10.

Cette méthode n'est donc pas applicable au titrage de la liqueur de NESSLER et autres solutions analogues.

Conclusions. — On peut supprimer l'emploi des formules de correction indiquées par M. DENIGÈS et par M. L. COLOMBIER en effectuant un deuxième titrage, dans lequel on emploie une quantité de cyanure à peine supérieure à celle qui correspond au mercure introduit et en tenant compte de la quantité de NO^3Ag nécessaire pour produire le trouble dans les conditions de l'expérience.

Ce deuxième titrage permet d'obtenir une très grande exactitude parce que :

1° Il est effectué toujours dans les mêmes conditions : excès de cyanure à peine sensible;

2° La connaissance préalable du chiffre approximatif qu'on doit trouver permet de n'ajouter le nitrate d'argent que goutte à goutte et par conséquent de titrer avec plus de précision surtout avec les liqueurs N/20.

J. EURY.

Recherches sur le principe fermentescible des tubercules d'asphodèle.

(*Suite* [1]).

III. — EVOLUTION DES GLUCIDES DANS LE TUBERCULE.

Les variations que l'analyse révèle dans le contingent glucidique des tubercules portent à la fois sur leur qualité et sur leur quantité.

1. *Teneur en eau.* — Au point de vue quantité, les résultats de l'analyse, quand elle a rapport non pas à un certain nombre d'individus entiers (ici les tubercules), mais à un poids donné (100 gr.) prélevé

1. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, octobre 1930, 37, p. 538.

©BIU Santé

sur un échantillon moyen, dépendent évidemment de la teneur en eau des organes. Il se trouve heureusement que cette teneur varie, en somme, fort peu, même dans un habitat comme la côte syrienne où les pluies cessent à peu près complètement de mai à octobre, souvent même d'avril à novembre. A la fin de l'été, dans un terrain rocheux et argileux dont la sécheresse est telle qu'il faut l'entamer avec un pic et que le déchaussement d'un pied intact est un travail des plus pénibles, les tubercules restent extrêmement juteux.

N'est-ce pas là même une de leurs fonctions? Et où la plante prendrait-elle l'eau pour construire ses premières feuilles qui atteignent souvent, en Syrie, plus de 20 ctm. avant qu'aucune goutte de pluie ne soit tombée et alors que la rosée ne peut guère pénétrer jusqu'au rhizome?

Quoi qu'il en soit, la différence très notable constatée dans la richesse en glucides totaux rapportée à cent grammes de tubercules frais entre le printemps et l'été ne relève que pour une faible part de l'hydratation plus ou moins forte des tissus.

Sarvini [9] l'estime à 82 °/₀ en mai et à 81 °/₀ en septembre.

J'ai trouvé :

En juillet 1926	79 °/₀
En juillet 1929	82 °/₀
En décembre 1928	86 °/₀
En janvier 1929	90 °/₀

La saison 1928-1929 a été extraordinairement pluvieuse.

Des tubercules de la montagne du Liban ont donné 82 °/₀.

Des tubercules nouveaux 92 °/₀ (juillet 1929).

2. *Tubercules naissants au cours de leur première année.* — Suivons maintenant l'évolution d'un tubercule depuis sa naissance (fin décembre) alors qu'il n'est qu'un renflement cylindrique de quelques centimètres jusqu'à l'époque où il atteint son développement définitif (mai) et ensuite jusqu'au retour de la période de formation des nouveaux tubercules de l'année suivante.

Au début, le suc est fortement dextrogyre et assez pauvre en glucides totaux, lesquels sont constitués uniquement par du saccharose et du réducteur en quantités sensiblement égales.

La présence de saccharose se reconnaît suffisamment au fait que la sucrase pousse rapidement l'hydrolyse aussi loin que les acides; l'indice de réduction enzymolytique concorde avec le sien.

Le glucose prédomine dans le réducteur préformé : le pouvoir rotatoire après hydrolyse, toujours négatif, est en effet inférieur en valeur absolue à celui du sucre interverti.

Ces caractères, qui sont ceux des tubercules tout à fait jeunes, quel

©BIU Santé

que soit l'âge du rhizome d'où ils sortent, ne se maintiennent pas longtemps et ne réapparaissent plus dans la suite.

Bientôt, en effet, le pouvoir rotatoire direct, tout en restant positif, prend des valeurs de plus en plus faibles, tandis que le pouvoir rotatoire après inversion augmente en valeur absolue. Les glucides totaux augmentent; la sucrase n'agit plus de la même façon : elle fait long feu et son action, même prolongée, s'arrête avant d'avoir atteint le terme de l'hydrolyse acide.

L'indice de réduction enzymolytique s'écarte, en augmentant, de celui du saccharose.

Un glucide hydrolysable différent du saccharose a fait son apparition, et sa proportion ne cessera dès lors d'augmenter en modifiant toujours dans le même sens, et de plus en plus nettement, les caractères polarimétriques de l'extrait.

Dès avril le pouvoir rotatoire direct a passé à gauche, et très vite il s'installe aux environs de — 15°, tandis que le pouvoir rotatoire après inversion atteint — 66°, chiffres qui ne varieront plus guère jusqu'à l'automne. Le maximum des glucides totaux s'établit en même temps et l'on note un abaissement du réducteur préformé, qui ne disparaît pourtant jamais tout à fait : à l'étiage il représente encore de 3 à 4 °/₀ du contingent total. Quant à la fraction tributaire de la sucrase, la part qui en revient au saccharose atteint très certainement un minimum au début de l'été; il est impossible, il est vrai, d'en fixer le taux avec une entière précision. On se contente de doser le réducteur formé sous l'action de la sucrase, au bout de quatre heures, toutes choses égales d'ailleurs, c'est-à-dire en employant la même sucrase, à la même concentration, l'hydrolyse se poursuivant au même pH et à la même température; la solution est amenée à la même concentration en glucides totaux, ce qui égalise autant que faire se peut, à cette époque, la proportion de saccharose initial et de réducteur présent au début. Le réducteur formé en surplus ne correspond évidemment ni au seul saccharose, ni à tout le saccharose; mais sa valeur peut servir à titre « d'indice » à se faire une idée suffisamment exacte des variations de celui-ci.

Cet indice est peu variable au cours de l'été; la proportion de saccharose paraît rester voisine de 8 à 10 °/₀ des glucides totaux.

Avec l'apparition des nouvelles feuilles, l'activité évolutive se déclenche à nouveau, mais, dans un sens régressif, les glucides totaux diminuent nettement et le réducteur préformé augmente. Le pouvoir rotatoire direct franchit alors la limite à laquelle il s'était arrêté, plus ou moins, depuis la disparition des feuilles vertes, et dépasse — 20°; il peut atteindre en décembre ou janvier jusqu'à — 30°; les variations du pouvoir rotatoire après hydrolyse sont relativement moins fortes; il ne dépasse guère — 70°. Le tubercule entre alors dans sa seconde année

©BIU Santé

en même temps qu'apparait la nouvelle génération de jeunes tubercules (1).

TABLEAU I. — *Tubercules de zéro à un an (Beyrouth).*

ÉPOQUE	$[\alpha]_1$	$[\alpha]_2$	R.	S.	A.	T.	OBSERVATIONS
1. Janvier 1927. .	+ 25°	— 17°	1,14	1,27	0	2,41	
2. Janvier 1929. .	»	»	»	»	»	»	
3. Février 1928. .	+ 14°	— 33°	1,10	»	»	3,90	
4. Mars 1928. . .	+ 13°	— 44°	0,65	1,57	3,78	6,00	
5. Avril 1928. . .	0°	— 51°	0,50	1,60	7,90	10,00	Pieds sans tiges.
6. Avril 1928. . .	0°	— 56°	0,32	2,11	7,89	10,32	Pieds avec tiges.
7. Mai 1929. . . .	+ 8°	— 51°	0,69	1,69	4,37	6,75	Rhiné (Liban), alt. : 900 m
8. Mai 1928. . . .	— 18°	— 66°	0,33	0,98	7,89	9,20	
9. Juillet 1929. . .	— 11°	— 60°	0,40	0,84	6,36	7,60	
10. Septembre 1929.	— 14°	— 63°	0,40	0,47	7,63	8,30	

$[\alpha]_1$ et $[\alpha]_2$, pouvoir rotatoire direct et après hydrolyse; R., réducteur préformé pour cent de tubercules frais en grammes; S., saccharose préformé pour cent de tubercules frais en grammes; A., asphodéloside préformé pour cent de tubercules frais en grammes; T., glucides totaux préformés pour cent de tubercules frais en grammes.

TABLEAU II. — *Tubercules de zéro à un an (origines diverses).*

ÉPOQUE	$[\alpha]_1$	$[\alpha]_2$	R.	S.	A.	T.	OBSERVATIONS
1. Avril 1927. .	+ 2°	— 53°	0,65	1,70	2,93	5,28	Hyères.
2. Mai 1927. .	— 13°	— 63°	0,24	0,80	9,85	10,90	Hyères.
3. Juin 1927. .	— 15°	— 65°	0,50	0,97	11,10	12,60	Hyères.
4. Sept. 1927. .	— 13°	— 62°	0,27	0,70	9,03	10,00	Estérel.
5. Janvier 1928.	+ 12°	— 48°	»	»	»	»	Friaul (*Asph. fistulosus*).

3. *Comparaison des tubercules d'âges différents.* — Va-t-il repasser par les mêmes stades que l'année précédente? Oui et non.

Quelle que soit l'autonomie des tubercules dans l'élaboration de leur matériel glucidique, le fait qu'il reçoit des feuilles nouvelles un apport glucidique donné est chez le tout jeune tubercule un fait primitif sans antécédents, et qui se traduit par les caractères très spéciaux qui ont été décrits ci-dessus. Dans le tubercule adulte il existe déjà un matériel glucidique, plus ou moins fortement lévogyre. Chez lui, par conséquent, les caractères d'élaboration nouvelle, vraisemblablement voisins de ceux que l'on constate chez son tout jeune frère, se composent algébriquement avec les caractères préexistants, et sous l'influence progressivement croissante des premiers on doit s'attendre à un retour progressif vers la droite et à l'uniformisation des deux types de tubercules (fig. 5).

1. Cf. Tableaux I et II.

©BIU Santé

Ce phénomène est déjà sensible en février. Et comme à cette date le tubercule naissant évolue dans le sens lévogyre, on doit s'attendre à trouver en mars-avril, comme conséquence de ces variations en sens contraire, le contenu glucidique des deux générations différentes à peu près uniformisé. C'est en effet ce que l'on constate, et cette uniformité se maintient dans les phases suivantes.

Il y aura moins de différence encore dans l'histoire chimique des tubercules adultes présentant un décalage d'âge d'une année : l'analyse n'en révèle aucune, au degré d'approximation dont il faut se contenter. Ce n'est qu'après trois ou quatre ans de présence sur le rhizome que la

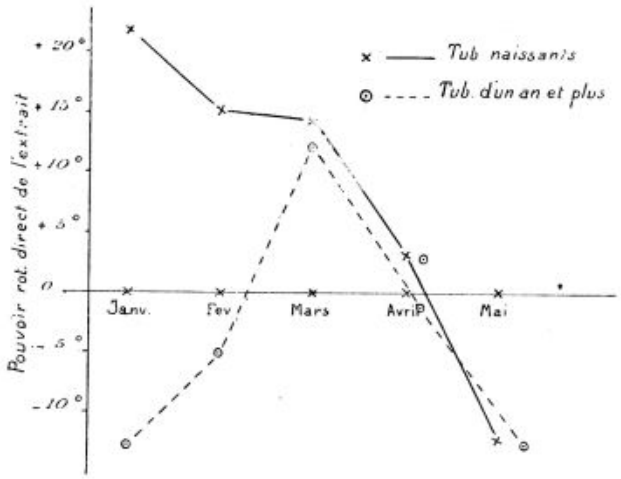


Fig. 5. — Courbe des variations du pouvoir rotatoire direct (cycle annuel).

composition des tubercules s'écarte d'une façon nette de celle que présente à la même époque l'ensemble des tubercules plus jeunes. Ils se comportent alors, semble-t-il, comme s'ils étaient détachés du pied, s'autolysent lentement et sont souvent d'ailleurs, dans cet état de vie médiocre, la proie des moisissures.

Voici, par exemple, par comparaison avec des tubercules adultes des mêmes pieds (mars 1928), la composition de tubercules encore sains, mais franchement vieux.

	TUBERCULES ROUX	TUBERCULES ADULTES
$[\alpha]_i$, en degrés	— 10°	+ 13°
$[\alpha]'_s$, en degrés	— 62°	— 49°
T., en grammes	1,0	6,3

Mais si — dans les limites qui ont été précisées — l'âge du tubercule n'imprime pas à son contingent glucidique un caractère spécial, en

©BIU Santé

est-il de même de l'âge du pied d'asphodèle? Autrement dit les pieds jeunes, ceux par exemple dont la série de générations de tubercules n'est pas encore complète, se diversifient-ils des pieds âgés, à la même époque cela va sans dire? Autant que l'on peut en juger par quelques analyses, les différences, s'il y en a, ne sont pas fondamentales :

Tubercules nouveaux (mars) :

	SUR PIEDS TOUT JEUNES	SUR PIEDS ADULTES
$[\alpha]_i$, en degrés	+ 13°	+ 23°
$[\alpha]_s$, en degrés	— 44°	— 44°
T., en grammes	6,0	5,65

Tubercules adultes (mars) :

	SUR PIEDS TOUT JEUNES	SUR PIEDS ADULTES
$[\alpha]_i$, en degrés	+ 11°	+ 13°
$[\alpha]_s$, en degrés	— 49°	— 47°
T., en grammes	4,65	6,3

Les tubercules minuscules portés par un pied d'asphodèle âgé de quatre à cinq mois présentent nettement, à part leur pauvreté en glucides totaux, leur caractère saisonnier.

L'évolution du contenu glucidique du tubercule d'asphodèle est donc franchement annuelle; à cette évolution annuelle il ne s'en superpose, semble-t-il, aucune autre qui affecterait l'ensemble de la vie du tubercule. Quel que soit l'âge du pied, tous les tubercules sains, si l'on excepte les tout nouveaux pendant leurs trois premiers mois, présentent à une époque donnée une composition qualitative et quantitative pratiquement identique. Le cycle ainsi parcouru peut se subdiviser en périodes, séparées par des points d'inflexion assez nets, et marquées chacune par des caractères distinctifs du contingent glucidique [31].

1° Le premier point d'inflexion coïncide avec la dessiccation des feuilles. L'apport de réducteur étant supprimé, les glucides totaux n'augmentent plus; leur condensation sous forme de saccharose n'a plus lieu; la transformation en principe lévogyre continue cependant aux dépens du saccharose restant, et le pouvoir rotatoire direct baisse rapidement (mai).

Deux périodes sont ainsi délimitées :

A. Période printanière, où se fait à la fois l'enrichissement en glucides totaux et la substitution progressive du principe lévogyre au saccharose.

B. Période estivale : une fois cette substitution achevée, tout se stabilise à peu près avec un minimum de réducteur initial et de saccharose, et un maximum de glucides totaux.

2° Le second point d'inflexion coïncide avec l'apparition, plus ou

©BIU Santé

moins précoce, des feuilles nouvelles; elle se signale par une nouvelle chute du pouvoir rotatoire direct, qui n'avait guère varié depuis mai; cette chute est moins accentuée que la précédente, mais plus soudaine

TABLEAU III. — *Tubercules de un à quatre ans (Beyrouth).*

ÉPOQUE	$[\alpha]_1$	$[\alpha]_2$	R.	S.	A.	T.	OBSERVATIONS
1. Janv. 1927 .	— 21°	— 67°	1,10	0,10	2,90	4,00	
2. Fév. 1926 .	— 6°	— 49°	0,78	0,60	1,12	2,50	Tubercules roux.
3. Fév. 1928 .	— 33°	— 77°	0,72	»	»	2,35	
4. Mars 1928 .	+ 11°	— 49°	0,74	1,93	2,02	4,65	Pieds jeunes.
5. Mars 1928 .	+ 13°	— 47°	0,37	»	»	6,30	Pieds âgés.
6. Mars 1928 .	— 10°	— 62°	0,20	»	»	4-4,5	Tubercules roux, pieds âgés.
7. Avril 1928 .	+ 6°	— 48°	0,48	»	»	10,40	Pieds sans tiges.
8. Avril 1928 .	— 3°	— 59°	0,25	1,41	7,50	9,16	Pieds avec tiges.
9. Mai 1929. .	+ 12°	— 54°	0,58	1,75	5,17	7,50	Rhiné (Lib.), alt. : 900 m.
10. Mai 1928. .	— 10°	— 66°	0,32	0,52	2,83	3,67	Bord de la mer (plage).
11. Mai 1928. .	— 18°	— 63°	0,54	»	»	8,90	Pieds sans tiges.
12. Mai 1928. .	— 19°	— 70°	0,46	0,71	11,03	12,20	Pieds avec tiges.
13. Juin 1929 .	— 11°	— 67°	0,55	1,14	7,51	9,20	
14. Juillet 1929	— 6°	— 59°	0,34	0,87	4,69	5,90	Bikfaia (Lib.), alt. : 1.000 m.
15. Juillet 1927.	— 4°	— 56°	0,36	1,68	7,96	10,00	
16. Juillet 1928.	— 2°3	— 55°	0,19	1,49	5,08	7,06	
17. Juillet 1929.	— 10°	— 60°	0,23	0,70	9,03	9,96	
18. Août 1928 .	— 15°	— 65°	0,28	0,70	7,42	8,40	
19. Sept. 1929 .	— 17°	— 67°	0,51	0,44	8,11	9,06	
20. Oct. 1929 .	— 14°	— 64°	0,40	1,07	6,57	8,04	
21. Nov. 1929 .	— 7°	— 58°	0,27	1,80	6,93	9,00	Aucune feuille.
22. Nov. 1928 .	— 13°	— 61°	0,41	0,58	7,60	8,60	Début des feuilles.
23. Nov. 1928 .	— 27°	— 73°	0,86	»	»	3,41	Bord de la mer. Feuilles développées.
24. Déc. 1926 .	— 22°	— 72°	2,00	0,78	3,06	5,84	Feuilles très développées.
25. Déc. 1929 .	— 26°	— 72°	1,02	0,59	4,15	5,76	Feuilles petites.

TABLEAU IV. — *Tubercules de un à quatre ans (origines diverses).*

ÉPOQUE	$[\alpha]_1$	$[\alpha_2]$	R.	S.	A.	T.	OBSERVATIONS
1. Avril 1927 .	+ 3°	— 56°	1,25	1,84	3,68	6,75	Hyères.
2. Avril 1928 .	— 8°	— 60°	»	»	»	11,00	Maroc.
3. Mai 1927 . .	— 13°	— 63°	0,24	0,80	9,85	10,90	Hyères.
4. Juin 1927. .	— 17°	— 63°	0,79	1,01	10,99	12,80	Hyères.
5. Juin 1929. .	— 13°	— 64°	0,80	»	»	12,50	Maroc.
6. Sept. 1927 .	— 19°	— 70°	0,68	1,10	14,92	16,70	Huez (Oisans, 1.500 m.).
7. Sept. 1927 .	— 18°	— 71°	0,64	0,80	10,86	12,30	Frioul (*Asphl fistulosus*).
8. Sept. 1927 .	— 20°	— 72°	0,29	0,48	7,82	8,30	Rachais près Grenoble.
9. Nov. 1927. .	— 19°	— 67°	0,65	0,70	9,35	10,00	Estérel.
10. Sept. 1929 .	— 12°	— 60°	»	»	»	»	Hyères.

(il suffit de quelques jours pour constater une augmentation notable de réducteur initial, dès que les feuilles ont commencé à sortir (tableau III, nos 22 et 23). Ce changement est dû à l'hydrolyse de la réserve, qui va diminuer progressivement, jusqu'au moment où les feuilles suffisamment irradiées auront redressé le bilan dans le sens de l'actif.

©BIU Santé

Il y aura donc deux périodes :

C. Période où le tubercule donne plus qu'il ne reçoit. Le pouvoir rotatoire direct se maintient bas, et les glucides totaux peu abondants (janvier-février).

D. Période où le tubercule est envahi par un suc dextrogyre; les glucides totaux augmentent; cette période rejoint sans transition la période A.

C'est à ce moment que se développe complètement la hampe florale. Chez l'iris, quelle que soit l'espèce, Augem [17] a noté que les périodes de variation sont commandées par le développement des tiges et des fleurs et non par celle des feuilles (p. 16). L'asphodèle se comporte autrement : quand la hampe florale apparaît, la réserve a déjà atteint l'étiage, et le mouvement ascensionnel des glucides commence et se poursuit pendant la floraison : la réserve a triplé à l'époque où les capsules ont pris la place des fleurs.

Les méthodes d'analyse employées, et en particulier l'examen des seuls extraits déféqués, ne permettent pas d'aller plus loin dans la connaissance des glucides du tubercule d'asphodèle.

En dehors des variations marquées qui ont servi à délimiter les périodes, on peut pourtant en soupçonner d'autres, dont les tableaux ci-joints portent la trace.

La principale et la seule que nous retiendrons est la variation de la teneur en saccharose au cours de l'été. Mais comme cette question soulève celle des échanges entre le rhizome et le tubercule au cours de la période de repos, elle sera examinée au paragraphe 4.

Quant aux variations de la composition du réducteur initial, tout ce qu'on peut en dire c'est que, à l'époque où il est abondant, par suite de l'hydrolyse de la réserve, le lévulose y prédomine, comme d'ailleurs il fallait s'y attendre. Les tubercules tout jeunes font exception, faute précisément de cette réserve; chez eux le pouvoir rotatoire après hydrolyse est algébriquement un peu supérieur à celui du sucre interverti.

IV. — Le rhizome.

La masse du rhizome est toujours très inférieure à celle de l'ensemble des tubercules qu'il porte; la quantité de glucides totaux pour 100 de tissu frais y est, en outre, peu élevée : il ne joue donc qu'un rôle secondaire comme accumulateur de réserves.

Sa composition glucidique n'est d'ailleurs à aucune époque calquée sur celle des tubercules; elle ne l'est pas davantage sur celle de la base des feuilles qui s'insèrent à sa partie supérieure. Il se différencie de celles-ci par la réapparition du saccharose dont le taux avait fortement baissé dans la zone foliaire étiolée, et par la présence du principe lévo-

©BIU Santé

gyre, qu'on ne rencontre jamais dans les feuilles; et de ceux-là par la valeur de son pouvoir rotatoire direct, qui devient rarement négatif et ne s'écarte guère de zéro depuis mai jusqu'à septembre.

Il est difficile de savoir si ce principe lévogyre se forme dans le rhizome lui-même, ou s'il lui est délivré par les tubercules, comme semble l'indiquer son abondance relativement plus grande dans les parties inférieures.

Le saccharose, au contraire, est sûrement chez lui un produit d'élaboration; l'activité chimique du rhizome paraît orientée vers sa formation. Non seulement il en fabrique à partir du réducteur délivré par les

	$[\alpha]$	$[\alpha]_5$	R.	S.	A.	T.
Zone du bourgeon (Estérel, sept. 1927)	+ 56°	— 24°	0,27	1,43	0	1,70
Pulpe	+ 2°	— 55°	0,27	1,20	3,53	5,00
Zone du bourgeon (Beyrouth, sept. 1928)	+ 38°	— 48°	»	»	»	1,42
Pulpe	— 10°	— 70°	»	»	»	1,52

feuilles, mais en outre, bien longtemps après leur disparition, à la fin de l'été, dans la zone très limitée où apparaîtront les bourgeons foliaires, et, alors même que ceux-ci sont encore totalement invisibles, le saccharose est très nettement prédominant.

Entre cette époque et celle où le bourgeon est développé, période qui peut durer près de deux mois quand les pluies tardent un peu, on assiste, sans qu'il y ait variation des glucides totaux, à une accumulation de saccharose dans les parties moyennes, accumulation qui peut se faire sentir jusque dans le tubercule. Le point de départ de cette

TABLEAU V. — *Partie moyenne du rhizome (la zone bourgeonnante a été très largement excisée).*

ÉPOQUE	$[\alpha]_1$	$[\alpha]_5$	R.	S.	A.	T.	OBSERVATIONS
Mai 1928	+ 2°	— 57°	»	»	»	2,58	Beyrouth sans tige.
Mai 1928	+ 10°	— 47°	»	»	»	1,72	Beyrouth avec tige.
Septembre 1929	0°	— 48°	0,31	0,74	1,95	3,10	Beyrouth.
Octobre 1929	+ 13°	— 50°	0,42	1,68	2,50	4,60	Beyrouth.
Novembre 1929	+ 31°	— 42°	0,32	2,00	1,27	3,69	Beyrouth.
Décembre 1929	0°	— 51°	0,26	1,25	1,05	2,56	Début des feuilles.

accumulation de saccharose paraît bien être la zone active du rhizome, et la matière première en être le principe lévogyre lui-même, et non ses produits d'hydrolyse complète, qui n'augmentent pas avant l'éclosion des feuilles.

L'accumulation de saccharose est donc certaine et rappelle le phéno-

©BIU Santé

mène découvert par DUBRUNFAUT [15] et élucidé par H. COLIN [16] chez le topinambour. Il est ici moins accentué, parce que moins prolongé et portant sur un contenu glucidique moins riche; mais les caractéristiques essentielles sont bien les mêmes : le saccharose apparaît au cours de la période de repos (chez l'asphodèle pendant sa seconde moitié qui coïncide avec l'automne). Il ne dérive pas du réducteur, car celui-ci reste stationnaire. Il ne représente pas non plus un simple fragment, mais un remaniement de la molécule lévogyre; à supposer, ce qui est possible, que cette molécule contienne les éléments du saccharose, on ne voit pas dans les produits de maturation l'indice de la présence d'un reste.

Le phénomène représente, vraisemblablement, la contre-partie, au point de vue chimique, de celui qui, au printemps, fait apparaître le principe lévogyre aux dépens du saccharose. Il en représente aussi, sans doute, la contre-partie physiologique : par une conséquence à rebours de la loi de MAQUENNE, il y aurait substitution à une véritable réserve d'un produit facilement monayable et possédant, à poids égal, un pouvoir osmotique sensiblement plus élevé, permettant peut-être la migration de l'eau des tubercules au niveau des parties en voie de croissance.

Les chiffres du tableau III (nos 19, 20, 21, 25) montrent que le tubercule s'enrichit en saccharose en même temps que le rhizome, mais dans une proportion bien moindre eu égard à la totalité des glucides. S'agit-il d'une maturation autonome, ou le tubercule reçoit-il ce saccharose en échange? L'expérience qui aurait pu éclaircir ce point — conservation des tubercules isolés de septembre à novembre — n'a pas encore été faite. Notre attention n'étant pas encore attirée sur la transformation si nette du rhizome pendant l'automne, et l'ayant été au contraire sur l'apparition du saccharose dans les tubercules au cours de l'hiver, l'expérience de maturation a d'abord été tentée sur eux de décembre à mars; elle a été négative : les tubercules, bien conservés d'ailleurs, se sont hydrolysés et appauvris en glucides totaux, mais la formation de saccharose n'a pas pu être mise en évidence.

Celui qui s'accumule dans les tubercules à l'état normal pendant cette période provient, à n'en pas douter, des glucides formés dans les

1. L'analyse porte « traces de réducteur ». Mais j'ai constaté par la suite que, pour une raison qui m'échappe, le pouvoir réducteur direct des extraits déféqués de rhizome présente des anomalies que je n'ai jamais rencontrées avec les autres extraits : la précipitation du sous-oxyde est retardée, et il précipite sous une forme qui rappelle le cas des urines déféquées pauvres en glucose. Il convient pour doser le réducteur initial du rhizome de lui ajouter une quantité connue de lévulose, grâce à laquelle la réduction s'opère régulièrement.

		CAMÉLÉON
Expérience 1 :	Dosage sur 2 cm³ 5 d'extrait	0 cm³ 5
	Dosage sur 10 cm³ d'extrait.	8 cm³ 1
Expérience 2 :	Dosage sur 5 cm³ d'extrait	0 cm³ 2
	Dosage + lévulose 0 gr. 02	6 cm³ 9

©BIU Santé

feuilles. Si, dès le début de l'hiver, on coupe les feuilles à mesure qu'elles tendent à pousser, le pouvoir rotatoire direct, au lieu d'augmenter algébriquement, diminue énormément et atteint la valeur de celui du lévulose, en même temps que les glucides s'hydrolysent.

Si, au lieu de couper les feuilles, on se contente de les couvrir d'une caisse, ce qui épuise notablement moins les réserves de la plante, le résultat est le même. Le pouvoir rotatoire après hydrolyse passe en un mois de — 69° à — 37° chez les témoins exposés à la lumière, et de 69° à — 85° chez ceux dont les feuilles sont maintenues à l'obscurité.

Il est donc permis de conclure que dans le tubercule le saccharose paraît avoir deux origines :

1° Il s'en forme aux dépens du réducteur délivré au printemps par les feuilles et le rhizome, et c'est la source principale de la réserve future, car ce saccharose fera place à la substance lévogyre ;

2° Il s'en forme, en quantité absolue bien moindre, sûrement dans le rhizome et peut-être dans le tubercule, sans apport de glucides extérieurs, par un remaniement chimique de la réserve lévogyre.

Quant aux feuilles et aux hampes florales, elles ne renferment à aucune époque le principe lévogyre.

Celui-ci par contre paraît bien refaire son apparition dans les graines non mûres et l'asphodèle se comporterait donc à ce point de vue comme les espèces d'iris qui accumulent les lévulosides de réserve [17 p. 33].

(*A suivre.*) C. NEYRON.

REVUE DE CHIMIE BIOLOGIQUE

Sur la destruction des tissus végétaux, particulièrement de la cellulose, dans la nature et spécialement dans le tube digestif de l'homme et des animaux.

ANALYSE DES TRAVAUX
DE Mme KHOUVINE ET DE M. RENÉ SARTORY

PREMIÈRE PARTIE (1)

La mort des végétaux, ou la chute périodique de quelques-uns de

1. Les nombres qui suivent les noms des auteurs désignent les numéros d'ordre correspondants de l'index bibliographique.
Les nombres précédés du signe p. correspondent aux pages des travaux analysés ou cités.

©BIU Santé

leurs organes, amène sur le sol d'abondants tissus contenant : des corps azotés ; des matières minérales ; des hydrates de carbone, parmi lesquels figurent, à côté de sucres divers, des polysaccharides. — La plupart des membranes sont constituées par des polysaccharides (hexosanes, pentosanes), dont l'hydrolyse complète aboutit à la production de sucres, qui sont des hexoses : glucose, galactose, mannose, etc... ; des pentoses, arabinose, xylose. La cellulose proprement dite, dont le type est celle qui forme la presque totalité du coton purifié, est un polysaccharide qui fournit du glucose dans une hydrolyse complète. Cependant, les hexosanes végétales ne sont pas exclusivement localisées dans les membranes. L'amidon, qui abonde fréquemment dans les cavités cellulaires, est aussi une hexosane et son hydrolyse complète aboutit, de même, au glucose. Mais une hydrolyse ménagée permet de différencier la cellulose de l'amidon : la cellulose fournit un disaccharide, le cellobiose ; l'amidon fournit un autre disaccharide, le maltose. Ces deux sucres sont isomères, dextrogyres, réduisent directement la liqueur de Fehling ; mais ils diffèrent nettement par leurs pouvoirs rotatoires, par le point de fusion de leurs osazones, par les conditions de leur fermentation alcoolique et de leur dédoublement par les ferments solubles : la maltase étant sans action sur le cellobiose dont l'hydrolyse réclame un ferment spécial, la cellobiase, qui n'agit pas sur le maltose. La cellobiase (ou cellase) a été caractérisée dans les organes végétaux : graines (amandier, abricotier), grains d'orge, etc... ; dans les produits de sécrétion d'*Aspergillus niger* et d'autres microorganismes (1). Elle manque dans la levure de bière, qui produit au contraire de la maltase : de sorte que la levure qui fait fermenter le maltose reste sans action sur le cellobiose.

Les membranes végétales subissent des sorts variés :

a) Dans le végétal vivant, elles peuvent être solubilisées, passer à l'état d'hydrates de carbone plus simples et solubles, qui se déplacent et sont utilisés de nouveau. De nombreux exemples en sont fournis au cours des phénomènes de germination ou de résorption des tissus. Dans les graines, des membranes souvent épaisses sont attaquées par des ferments solubles, puis solubilisées à l'état de sucres variés. La ramification de la racine est accompagnée de la résorption des tissus externes qui permet la sortie de la jeune radicelle. La maturation des ovules, des graines et, parfois, des fruits, entraîne la digestion plus ou moins complète de tissus tels que : le nucelle, le ou les téguments ovulaires, l'albumen, la zone interne du péricarpe, etc... Dans les sacs polliniques, on assiste à la destruction complète des assises transitoire et nourricière, parfois, aussi, à la résorption de nombreuses cellules-mères de pollen. Le tube pollinique solubilise et digère les cellules du

1. Bertrand et Holderer (3).

©BIU Santé

tissu conducteur du style et de l'ovaire, pour se nourrir et se frayer un chemin. Certains organes sécréteurs agrandissent leurs cavités par résorption des cellules de bordure. La gélification est aussi un cas de transformation des membranes.

b) Beaucoup de végétaux parasites sont capables d'agir sur la membrane végétale, de dissoudre des cellules ou des tissus entiers, de pratiquer des ouvertures propres à la pénétration plus ou moins profonde d'organes de nutrition. Les bactéries attaquent parfois les végétaux vivants et détruisent, dans certains cas, cellules et membranes.

c) Certains animaux parasites passent une partie plus ou moins grande de leur existence (parfois plusieurs années) sur ou dans des végétaux vivants, qui leur fournissent la totalité des substances nutritives que nécessitent leur vie, leur croissance et leur multiplication.

d) La destruction des énormes quantités de tissus végétaux, récoltés ou accumulés sur le sol après leur mort ou après la chute des organes d'existence éphémère, reconnait plusieurs causes d'inégale importance :

Animaux. — Les herbivores et les omnivores consomment une quantité appréciable de tissus végétaux. Ils utilisent les matières albuminoïdes, les hydrates de carbone (sucres, amidon), les matières grasses, par le jeu normal de leurs ferments digestifs. Quant aux membranes cellulosiques, il est acquis qu'elles sont utilisées dans une proportion qui varie avec l'origine de la cellulose et, aussi, avec l'animal considéré. L'utilisation de la cellulose peut se limiter, dans certains cas, à 10 °/₀ et même moins, ou dépasser 85 et même 90 °/₀. Mais, ici, ce ne sont plus les ferments digestifs normaux qui assurent la destruction des membranes au profit de l'animal. Dans presque tous les cas, on doit attribuer uniquement aux microorganismes qu'abrite l'intestin, et particulièrement aux bactéries, la destruction de la substance cellulosique. Mme Khouvine (13) a retiré presque constamment de l'intestin humain une bactérie à pouvoir cellulolytique intense, qui a fait l'objet d'un travail que je me propose d'analyser plus loin. M. René Sartory (18) a également publié un mémoire relatif à la destruction de la cellulose chez quelques insectes xylophages, par des microorganismes : bactéries et champignons. J'en ferai, de même, une analyse détaillée.

Bactéries. — Sur le sol, la destruction des tissus végétaux morts est due aussi aux microorganismes : bactéries et champignons.

Il est établi aujourd'hui que des bactéries nombreuses interviennent activement dans la destruction des membranes végétales. Ce sont des bactéries anaérobies ou aérobies, agissant en présence ou en l'absence de nitrates, et aboutissant à des termes de désintégration parmi lesquels sont presque constamment signalés, réunis ou non, le gaz carbonique, le méthane, l'hydrogène ; corps auxquels s'ajoute parfois l'azote, lorsque le milieu contient des nitrates.

Plusieurs auteurs, parmi lesquels : Hoppe-Seyler (10), Senus (21),

©BIU Santé

GROENEWEGE (8), émettent l'hypothèse de l'hydrolyse de la cellulose par les bactéries, avec production d'hydrates de carbone plus simples (sucres), qui fourniraient ensuite eux-mêmes du méthane, du gaz carbonique, etc.

ITERSON (11) considère plusieurs fermentations bactériennes de la cellulose : en anaérobie avec ou sans nitrates; en aérobie en milieu alcalin. Dans les milieux sans nitrates, l'auteur observe un dégagement de méthane et d'hydrogène. Dans les milieux nitratés, il observe un dégagement de gaz carbonique et, aussi, d'azote provenant de la réduction des nitrates.

PRINGSHEIM (17), étudiant le même phénomène pour la cellulose du sol et du fumier, classe les réactions en plusieurs groupes, suivant la nature des produits formés. Il caractérise ainsi, réunis ou non, le méthane, le gaz carbonique, l'hydrogène, plusieurs acides gras. Lorsque la destruction de la cellulose est attribuable à des bactéries dénitrifiantes, il observe un dégagement d'azote résultant du phénomène de dénitrification. Ce même auteur va plus loin. A l'aide de techniques appropriées, il arrête la destruction de la cellulose au stade des produits intermédiaires d'hydrolyse et caractérise des sucres : un hexobiose (cellobiose) et un hexose (glucose).

Champignons. — On sait depuis longtemps que certains champignons, microscopiques ou de grande taille, sont capables d'attaquer et de détruire la cellulose. Les champignons parasites et saprophytes permettent sur ce point de faciles observations. Les nombreux travaux publiés sur ce sujet nous ont fait connaître de très nombreuses espèces à pouvoir cellulolytique, parmi lesquelles des espèces appartenant aux genres *Mucor* et *Fusarium*. ITERSON (11), à lui seul, rapporte les noms de 35 espèces destructrices de cellulose.

Association de bactéries et de champignons. — ELLENBERGER (5), SCHEUNERT (19) et HOPFE (9), étudiant la flore intestinale des grands herbivores domestiques, ont signalé l'existence simultanée et constante de bactéries cellulophages nombreuses et d'un *Aspergillus* à pouvoir cellulolytique. Ces mêmes auteurs ont montré que les produits de la fermentation cellulosique engendrés par l'*Aspergillus* seul, cultivé en aérobie et en anaérobie, sont différents de ceux fournis par les bactéries. Ils signalent, de plus, que la présence simultanée, dans une même culture cellulosée, de l'*Aspergillus* et des bactéries supprime, ou à peu près, les dégagements gazeux qui accompagnent les cultures des bactéries cellulophages.

Cellulase. — Toutes les destructions ou solubilisations de membranes cellulosiques s'opèrent grâce à l'intervention de ferments solubles : cytases, séminases, cellulases.

Pour PRINGSHEIM (17) et Mme KHOUVINE (13), la cellulase produite par les bactéries étudiées est une endocellulase et ne diffuse pas dans !

©BIU Santé

milieux de culture. — GROENEWEGE (8) signale que ce ferment diffuse dans les milieux de culture. — SCHIKORRA (20) retira, par trituration et expression d'un *Fusarium*, une cellulase active. — ITERSON (11) dans son étude de l'action cellulolytique des champignons inférieurs et supérieurs, a isolé une cellulase et, suivant l'activité plus ou moins grande du ferment ainsi extrait, a classé les espèces étudiées sur ce point en destructeurs forts, moyens et faibles. — De même ELLENBERGER (5), SCHEUNERT (19) et HOFFE (9) ont isolé une cellulase d'un *Aspergillus*.

Les cellulases, comme beaucoup de ferments solubles, naissent parfois en des points bien localisés de l'organisme végétal. Dans le fruit des Graminées, par exemple, c'est surtout le cotylédon qui secrète les ferments cytolytiques (cellulase, amylase, etc...). J'ai pu déterminer (15) pour l'ovule des Composées en voie de maturation le lieu précis de localisation de la cytase qui résorbe d'une façon si nette et rapide, la zone interne du tégument ovulaire ainsi que l'abondant tissu sous-chalazien. Il est même possible d'observer la gélification, puis la dissolution des membranes dans toute l'épaisseur du tégument ovulaire, en plongeant des coupes dans le suc d'ovules non fécondés, en présence de chloroforme ou de xylol. Il s'agit donc, ici, d'une exocellulase qui, produite par l'épiderme interne du tégument, uniquement au niveau du sac embryonnaire, diffuse progressivement, dans un sens centrifuge, et détruit le tégument et le tissu sous-chalazien.

Produits ulmiques et charbonneux. — La destruction naturelle, lente, des tissus végétaux accumulés aboutit aux produits ulmiques et charbonneux. Les membranes cellulaires contribuent, pour une large part, à la constitution de ces importants dépôts. La théorie de leur formation est incertaine, mais il semble que les molécules des hydrates de carbone (en particulier) se groupent avec des pertes de plus en plus considérables d'eau et une mise à nu progressive et plus ou moins avancée du carbone.

DEUXIÈME PARTIE

Les tissus végétaux, leurs membranes en particulier, présentant une importance considérable au point de vue alimentaire, assurant la nutrition totale des herbivores et contribuant à celle des omnivores, je donnerai ici une analyse de deux travaux récents qui tendent à éclairer et à préciser, souvent sur de nouveaux points, le sort de ces tissus, spécialement de la cellulose, dans l'intestin de l'homme et des animaux. — J'envisagerai, d'abord, le travail de M^me^ KHOUVINE, qui a pour but l'étude d'une bactérie à pouvoir cellulolytique retirée de l'intestin humain. J'examinerai ensuite les résultats obtenus par M. RENÉ SARTORY dans ses recherches sur la dégradation de la cellulose chez certains insectes, sous l'influence de microorganismes.

©BIU Santé

TRAVAIL DE Mme KHOUVINE (1).

L'auteur expose la méthode qui lui a permis, dans 36 cas sur 60, de caractériser, dans les matières fécales humaines, une bactérie (*Bacillus cellulosæ dissolvens*) attaquant la cellulose. Nous trouvons une description morphologique qui sépare, sur plusieurs points, cette bactérie de celle (*Bacillus cellulosæ cerambicydus*) que M. René Sartory (18) a isolée des larves d'un insecte. Elle est munie d'une seule spore terminale, dépourvue de cils et immobile, tandis que le germe isolé par M. R. Sartory est pourvu de deux spores et, fait inattendu, *pourvu de cils mais immobile* (p. 134).

Conditions et milieux de culture — L'auteur fixe les conditions très spéciales de culture et d'ensemencement. Après de nombreux essais, le milieu suivant, très favorable, est adopté : phosphate dipotassique : 1 gr.; chlorure de sodium : 1 ; peptone pancréatique : 1 ; carbonate de calcium : 2; eau : 750; extrait fécal à 1/10 (de préparation spéciale) : 250; cellulose.

L'influence de l'oxygène est déterminée : la bactérie est anaérobie.

En ce qui concerne l'influence de la température, les essais portent sur 22°, 33°, 35°, 37°, 41°, 47°, 51°, 57°, 62°, 67°. Les résultats sont les suivants : à 22°, pas de développement, même après deux mois. A 33°, développement au bout de trois semaines. De 35° à 51° (sans optimum bien net), développement en trois ou quatre jours. A 57°, pas de développement. Il y a donc, ici, harmonie entre l'optimum d'activité de la bactérie et la température humaine de 37°. De plus, le germe poussant facilement sur cellulose à des températures supérieures à 37°, Mme Khouvine émet l'hypothèse de sa présence dans le tube digestif des herbivores.

L'acidité est, dans une certaine mesure, nuisible au développement et à l'attaque de la cellulose. Le milieu le plus favorable, en ce qui concerne la réaction, est un milieu neutre au tournesol : ce qui amène l'auteur à saturer les acides produits au cours de la destruction de la cellulose, par addition de carbonate de calcium en excès au milieu de culture, et par une agitation bi-quotidienne qui favorise la neutralisation.

Les pentoses, hexoses, hexobioses, les polysaccharides autres que la cellulose, les alcools polyatomiques essayés, restent inattaqués, seuls et, aussi, en présence de cellulose.

En ce qui concerne l'agent de désintégration de la cellulose, l'auteur

1. Khouvine (Mme Y.). Digestion de la cellulose par la flore intestinale de l'homme. *Annales de l'Institut Pasteur*, août 1923, 37.

©BIU Santé

conclut que la cellulase sécrétée est un endo-ferment : elle ne diffuse pas dans le liquide de culture.

Intensité de l'attaque de la cellulose. — Les cultures complètement fermentées de seize et de dix-neuf jours sont filtrées. Le filtre taré arrête, à la fois, la cellulose non attaquée et les corps microbiens qui sont fixés sur les fibres cellulosiques. Après lavage et dessiccation, l'ensemble est pesé et conduit à des pourcentages d'utilisation de la cellulose qui varient, suivant que le milieu de culture contient (33,7 °/₀ d'utilisation), ou ne contient pas (17,50 °/₀ d'utilisation) de carbonate de calcium.

En signalant que les corps bactériens sont pesés avec le résidu de cellulose, l'auteur prévoit, pour ses coefficients déjà élevés d'utilisation, une erreur par défaut. Pour rectifier cette erreur, il eût fallu déterminer : d'une part, la teneur en azote total du résidu de fermentation (cellulose et microbes); d'autre part, le rapport entre le poids des bactéries seules et celui de l'azote total qu'elles contiennent. Mais, sur ce dernier point, l'auteur s'est heurtée à l'impossibilité de séparer la bactérie de la cellulose, et surtout de cultiver cette même bactérie, dans un milieu pourtant très favorable, en l'absence de cellulose. Aucun des hydrates de carbone ou des alcools polyatomiques essayés n'a pu suppléer la cellulose.

Produits de décomposition. — Sur des cultures complètement fermentées de seize et de dix-neuf jours, effectuées dans le milieu cellulosé spécial de l'auteur, modifié ou non, les produits de décomposition de la cellulose analysés et dosés sont, les uns gazeux, les autres dissous dans le liquide de fermentation.

Parmi les gaz recueillis, *provenant uniquement de la fermentation cellulosique*, figurent : le gaz carbonique, 47 °/₀ en volume; l'hydrogène, 48 °/₀; pas de méthane; le reste de la masse gazeuse représente l'azote atmosphérique laissé dans le ballon. Il n'y a, d'ailleurs, pas de nitrates dans le milieu de culture.

Dans le liquide de fermentation, l'auteur met en évidence : de l'alcool éthylique, les acides acétique et butyrique, de l'acide lactique et, aussi, une petite quantité d'un produit précipitable par l'alcool qui, soumis à l'hydrolyse chlorhydrique pendant dix heures au bain-marie bouillant, donne un sucre réducteur : il s'agit, vraisemblablement ici, d'un corps analogue aux dextrines, représentant un stade intermédiaire de l'hydrolyse de la cellulose.

Aucun sucre n'a pu être décelé dans les cultures.

En dressant le bilan de fermentation, et comparant le carbone cellulosique disparu à celui des produits présents résultant de la décomposition de la cellulose, Mme Krouvine ne retrouve, sous la forme d'acides acétique et butyrique, d'alcool, de gaz carbonique, que 55,15 °/₀ du carbone cellulosique disparu. A ce chiffre, doivent s'ajouter de petites

©BIU Santé

quantités de carbone correspondant au pigment, aux corps volatils alcalins, à l'acide lactique et au corps précipitable par l'alcool et saccharifiable par l'hydrolyse chlorhydrique. Mais l'ensemble de ces corps ne permet pas de retrouver la totalité du carbone cellulosique.

L'auteur émet l'hypothèse de la production de saccharides assimilables : ce qui conférerait au bacille étudié un rôle important dans la digestion de la cellulose. L'échec, dans la recherche des sucres, est attribué par Mme Khouvine aux quantités trop faibles de liquides en expérience. Il est possible, aussi, même si l'auteur a appliqué la chloropicrine à la recherche des sucres comme à celle de la cellulase, que cet échec soit dû à l'agonie assez longue de la bactérie, qui n'est tuée qu'au bout de dix jours par la chloropicrine. C'est, peut-être, au cours de cette agonie de la bactérie que disparaissent les sucres. Dans cette hypothèse, en rapport avec les données de Pringsheim (1), le germe serait mis, par la chloropicrine, dans l'impossibilité d'attaquer la cellulose, mais les sucres présents seraient consommés et détruits totalement avant la mort définitive de la bactérie.

Enfin, Mme Khouvine signale que l'activité déjà grande de *Bacillus cellulosæ dissolvens*, quant à la destruction de la cellulose, peut être augmentée lorsqu'elle vit en association avec d'autres bactéries : ce qui est le cas dans l'intestin humain.

En résumé, Mme Khouvine isole dans 60 % des cas, de l'intestin humain, une même bactérie cellulophage, fixe les conditions de son activité qui sont en harmonie avec le milieu intestinal et avec la température humaine de 37°. Elle caractérise, parmi les produits de désintégration de la cellulose, des gaz : hydrogène, gaz carbonique; les acides acétique et butyrique ; de l'alcool; des traces d'acide lactique et d'un produit précipitable par l'alcool qui s'hydrolyse en donnant un sucre réducteur. Elle ne rencontre ni méthane, ni azote.

La production d'hydrogène, de gaz carbonique, des acides gras et l'absence de méthane, rattachent le processus observé à la fermentation hydrogénée de la cellulose de Pringsheim (17).

Mme Khouvine, en dressant le bilan carboné de la fermentation cellulosique, est amenée à prévoir la production de sucres, mais ne réussit pas à les caractériser.

On sait déjà que Pringsheim (17), à l'aide d'une technique spéciale, basée sur l'arrêt brusque de la fermentation bactérienne de la cellulose par un antiseptique approprié, a pu isoler de ses liquides de fermentation deux sucres : cellobiose et glucose.

1. Pringsheim (17). Cet auteur indique que les produits intermédiaires d'hydrolyse de la cellulose (sucres) ne sont décelables que si les cultures bactériennes sont tuées brusquement et définitivement.

©BIU Santé

TRAVAIL DE M. RENÉ SARTORY (1)

Les champignons et la bactérie isolés de larves vivant dans des troncs d'arbres, et rapportés par l'auteur à des espèces déjà décrites, sont : 1° *Mucor spinosus* VAN TIEGHEM, qui se distingue cependant, semble-t-il, tant au point de vue morphologique que biochimique, du même *Mucor spinosus* VAN TIEGHEM étudié par GAYON (7). En particulier, les conditions réalisées par GAYON nous montrent cette moisissure incapable d'agir sur le saccharose (pas d'invertine), mais capable de transformer le maltose (voir plus loin : action de *Mucor spinosus* sur le maltose) et le sucre interverti en alcool, sans dépasser toutefois le titre de 1,5 à 2 °/₀. Pour M. SARTORY, au contraire, *Mucor spinosus* sécréterait de l'invertine et dédoublerait le saccharose (p. 70); assimilerait directement le maltose sans donner aucun produit de dégradation (soit : pas d'alcool, p. 70 et 71). De plus, fait inattendu, outre sa résistance plus grande à l'alcool (3,2 °/₀, p. 72), il pourrait utiliser jusqu'à une proportion de 3 °/₀ de cet alcool pour ses besoins énergétiques (p. 87). Je reviendrai sur cette particularité à propos de la consommation de l'alcool par les organismes étudiés; 2° *Mucor alternans* VAN TIEGHEM; 3° *Mucor piriformis* RABENHORST; 4° *Fusarium rubiginosum* APP. et WOLLENW; 5° *Fusarium metachroum* APP. et WOLLENW; 6° *Willia saturnus* KLÖCKER var. *cerambycida*; 7° *Bacillus cellulosæ cerambycidus*, dont l'auteur fait une variété caractérisée, au point de vue morphologique, par des bâtonnets à deux spores et *immobiles, bien que pourvus de cils* aux deux pôles (p. 134).

Ces microorganismes (bactérie et champignons), isolés de l'intestin des larves et séparés les uns des autres (2), sont cultivés sur des milieux et dans des conditions variés. Certains milieux sont à remarquer par leur teneur élevée en gélose. Il en est qui comportent 1 °/₀; 1,50 °/₀ (p. 57); 5 °/₀ (p. 51) et même 20 °/₀ de gélose (p. 52). Or, si certains organismes poussent assez péniblement dans les milieux gélosés à 5 °/₀ qui sont déjà un peu *secs*, la dose de 20 °/₀, qui doit gêner passablement les manipulations, est à retenir comme un caractère de culture bien particulier aux organismes isolés.

Pour la bactérie, décrite en ce qui concerne l'influence de la tempé-

1. SARTORY (RENÉ). Etude de la dégradation de la cellulose chez quelques insectes xylophages, sous l'influence de microorganismes. *Thèse Doct. ès sciences naturelles*, Paris, 1929.

2. Je n'examinerai pas les méthodes d'isolement (p. 45). En ce qui concerne la bactérie, l'isolement a été des plus faciles : contrairement à Mme KHOUVINE, pour laquelle la séparation de la bactérie tirée d'un milieu aussi riche que l'intestin a été très laborieuse. L'auteur y est parvenu aisément en ensemençant le milieu liquide (milieu cellulosé, alcalin, matières fécales) de Mme KHOUVINE, au moyen de prélèvements effectués dans l'intestin des larves (p. 132).

©BIU Santé

rature sur la dégradation cellulosique et sur la production des spores qui sont les seules formes cellulolytiques actives (p. 141, 134 et 135), les possibilités et l'optimum d'activité se présentent comme bien éloignés des conditions naturelles de vie. Je décrirai, plus loin, cette curieuse anomalie.

Ces mêmes organismes, sauf la levure et la bactérie (dont l'auteur fait deux variétés), ont été trouvés, également, en dehors de l'intestin des larves, dans les déchets de bois accumulés en certains points des troncs d'arbres et sur les parois des galeries.

Les larves (qui passent plusieurs années dans les troncs), les champignons et la bactérie, ayant besoin non seulement de carbone, d'oxygène et d'hydrogène, mais aussi d'azote, et se comportant, quant à leur nutrition, comme des herbivores inclus dans le milieu nutritif (troncs d'arbres), l'auteur a voulu connaître, non seulement l'utilité et le mode d'utilisation de la cellulose par les microorganismes, mais aussi le rôle des sucres, de l'amidon, des substances azotées minérales et organiques à l'égard de ces mêmes microorganismes : l'activité des sucs digestifs proprement dits des larves est laissée dans l'ombre.

L'auteur est ainsi amené à cultiver isolément, parfois simultanément, la bactérie et les champignons, sur divers milieux cellulosés ou non, à déterminer le degré d'utilité et le métabolisme des hydrates de carbone (tout particulièrement de la cellulose), des diverses substances azotées, et à fixer le rôle et les caractères des diastases sécrétées par les divers organismes.

Je décrirai d'abord, avec détails, les résultats obtenus dans chaque cas, en ce qui concerne les hydrates de carbone et les ferments solubles correspondants : cellulose, qui tient ici une place prépondérante comme l'indique le titre même de ce travail; cellobiose, maltose, glucose et lévulose, saccharose, amidon. Je donnerai ensuite un aperçu relatif à l'utilité de l'association des organismes dans l'insecte et dans les cultures. J'analyserai les faits concernant le dosage de la cellulose résiduelle. A propos des sucres d'origine cellulolytique, je rapporterai ce qui a trait à leur affinité pour les cellules fungiques, à la consommation d'alcool par les *Mucor*, et je terminerai par l'étude de la cellulase sécrétée et par une analyse des résultats concernant les matières azotées minérales ou organiques et les ferments protéolytiques.

HYDRATES DE CARBONE — FERMENTS SÉCRÉTÉS

Action des organismes sur la cellulose.

Milieux de culture. — La bactérie isolée a été cultivée sur milieu maintenu neutre (p. 133 et 53), à l'aide d'un excès de carbonate de calcium en suspension. Les champignons ont été placés, selon la règle, en milieux faiblement acides au départ (p. 151, 51 et 40; voir aussi pH

©BIU Santé

optimum : p. 67, 93, 107, 116, 124), tant en aérobie qu'en anaérobie.

Pour la bactérie, l'auteur emploie, à peu près constamment, le milieu KHOUVINE (13) contenant (p. 55) en particulier, de l'extrait fécal, de la peptone, de la cellulose et un excès de carbonate de calcium.

Le milieu adopté, comme le plus favorable, pour l'étude de l'action des trois *Mucor* sur la cellulose, est le milieu cellulosé précédent à l'extrait fécal modifié (p. 77), dépourvu, en particulier, de carbonate de calcium et de peptone, et contenant du chlorure d'ammonium.

Pour les deux *Fusarium*, le milieu de culture est le précédent (p. 77), dans lequel le chlorure d'ammonium et, souvent aussi, l'extrait de matières fécales ont été remplacés par d'autres substances azotées, accompagnées parfois de glucose (p. 94 à 102).

Action de la bactérie sur la cellulose.

Influence de la température. — L'auteur isole de l'intestin d'une larve d'insecte (*Cerambyx scopolii* du chêne) deux microorganismes dits cellulophages (p. 129 et 131). L'un est une levure (*Willia*); l'autre, une bactérie (*Bacillus cellulosæ cerambycidus*). La levure est reconnue inactive sur la cellulose (p. 132); la bactérie possède, au contraire, un pouvoir cellulolytique net (p. 132 à 140).

Cette bactérie présente, au point de vue biologique, des analogies avec le germe cellulophage isolé de l'intestin humain (température : 37°) par Mme KHOUVINE, qui observe : à 22°, aucun développement, même après deux mois; à 33°, un développement au bout de trois semaines; entre 35° et 51° (sans optimum bien net), un développement en trois à quatre jours; à 57°, aucun développement. Il y a donc complète harmonie entre l'optimum d'activité de la bactérie cellulophage de Mme KHOUVINE et la température humaine de 37°. Il y a harmonie, aussi, entre les températures supérieures à 37° de quelques herbivores et la possibilité, pour cette bactérie, de se développer au-dessus de 37° : ce qui conduit, d'ailleurs, l'auteur à admettre son existence dans le tube digestif de ces animaux.

La bactérie isolée par M. R. SARTORY d'un organisme à sang froid (température moyenne : 15°) présente un optimum de culture situé entre 32° et 38°. Quant à l'attaque de la cellulose, dans un milieu de choix (milieu de Mme KHOUVINE, 13) où le développement est dit luxuriant (p. 135), elle débute : 1° à 38°, au bout de quinze jours; 2° à 40° et de 40° à 45°, vers le cinquième jour; soit : une activité cellulolytique[1]

1. Les cultures qui ne contiennent que des bacilles (aérobiose, p. 135, alinéas 1 et 6) sont sans action sur la cellulose. Seules les formes sporulées ont une action cellulolytique (p. 141, alin. 11 et p. 134 et 135). La dégradation de la cellulose et la formation des spores cellulophages sont donc intimement liées. Les spores et leur action cellulolytique n'apparaissent que vers 38° (p. 135) et cette action s'intensifie jusqu'à 40° et 45°.

©BIU Santé

diminuée des deux tiers, pour un abaissement de température limité à 2° environ, entre 40° et 38° (p. 135).

L'optimum d'activité évolue donc, ici, comme pour le bacille de Mme KHOUVINE, autour de 37° et est même situé au-dessus (40° à 45°) ; et nous voyons l'activité cellulolytique à 40° (début de l'attaque : cinq jours) réduite au tiers à 38° (début de l'attaque : quinze jours), c'est-à-dire pour un abaissement de température limité à 2°.

En résumé, le bacille de Mme KHOUVINE (vivant naturellement à 37°) attaque la cellulose en trois ou quatre jours, entre 35° et 51°, sans optimum bien net. Le bacille de M. R. SARTORY (vivant naturellement vers 15°) n'attaque la cellulose qu'au bout de quinze jours à 38°, puis offre un optimum d'activité pour une température plus éloignée encore de la température ordinaire : 40° à 45°.

REMARQUE. — Il n'est sans doute pas sans intérêt de se demander ce que peut devenir le pouvoir cellulolytique de la bactérie, aux températures ordinaires (soit : un abaissement de 25° au moins et parfois de 30° et plus, par rapport à l'optimum : 40° à 45°), alors qu'un abaissement de 2° (entre 40° et 38°) suffit pour porter de cinq à quinze jours le temps nécessaire à l'attaque de la cellulose, dans un milieu très favorable où la végétation est luxuriante (p. 135).

On peut se demander aussi quelle est l'utilité de la présence d'une telle bactérie (qui est d'ailleurs le seul organisme dit cellulophage isolé de *Cerambyx*), dans le tube digestif d'une larve qui vit et se développe dans le bois, aux températures ordinaires.

Comme le fait Mme KHOUVINE (si souvent prise pour guide par l'auteur qui utilise son milieu et lui fait en outre d'importants emprunts, pour la température de 37° et pour les températures inférieures et supérieures (22°, 33°, 35°, 41°, 47°, 51°, 57°, 62° et 67°), M. R. SARTOTY aurait dû, semble-t-il, rechercher ce qui se passe pour sa bactérie (seule ou en association avec la levure qui l'accompagne dans la larve), à sa température moyenne de vie (15°) et aux températures voisines de 5°, 10°, 20°, 25°.

En pratiquant ses cultures à 38° (p. 133), à 40° (p. 139) et à 45° (p. 135), l'auteur : 1° semble être trop radicalement sorti des conditions de vie normales ; 2° paraît avoir perdu de vue qu'il travaillait sur des animaux dont la température suit les variations de celle du milieu ambiant ; 3° a suivi inopportunément et trop fidèlement Mme KHOUVINE sur un terrain tout différent. L'étude d'une aussi grande anomalie paraît s'imposer.

Si M. R. SARTORY a isolé une telle bactérie de l'intestin des larves de *Cerambyx*, il n'en a pas fait une étude assez en rapport avec son sujet et est loin d'avoir prouvé son action cellulolytique utile.

Malgré ce qui est dit dans les conclusions générales (p. 161), il ne semble pas démontré que, dans les conditions naturelles de vie, la bactérie isolée de l'intestin de *Cerambyx* est capable de dégrader la molé-

©BIU Santé

cule cellulosique en produisant des sucres (cellobiose et glucose) et de contribuer à sa digestion et à son assimilation par l'insecte. Il en est de même des conséquences relatives à l'association naturelle de la bactérie et de la levure dans l'intestin de *Cerambyx*. L'arrêt, par la levure (qui n'agit pas sur la cellulose), de la destruction de la cellulose (p. 161 et 157) au stade des produits intermédiaires d'hydrolyse (sucres utilisables), supposant l'attaque préalable de la cellulose par la bactérie, l'utilité de leur association pour la larve reste sans preuve scientifique.

Variations de réaction des cultures de la bactérie. — Le pH le plus favorable à la bactérie, en milieu KHOUVINE et en anaérobie, est de 7,3 environ. Au terme de la digestion de la cellulose, le pH est de 9,3 environ, soit : une variation de deux unités environ vers l'alcalinité (p. 135).

Le milieu utilisé (KHOUVINE, 13) contient un excès de carbonate de calcium en suspension.

La destruction de la cellulose par la bactérie étudiée ici produit les mêmes acides (acétique, butyrique, lactique, p. 140) que ceux fournis par la bactérie de Mme KHOUVINE (13 : p. 746). A ces acides s'ajoute même l'acide formique, signalé aussi par PRINGSHEIM (17) dans la fermentation bactérienne de la cellulose.

Alors que Mme KHOUVINE (qui caractérise du gaz carbonique de deux origines : p. 747) observe dans le même milieu : une acidification, si ce milieu ne comporte pas de carbonate de calcium (p. 743) ; ou une neutralisation complète des acides engendrés, s'il comporte du carbonate de calcium (p. 746), M. R. SARTORY voit, pour les mêmes acides, en présence de carbonate de calcium, le pH initial varier fortement vers l'alcalinité (pH = 7,3 à pH = 9,3).

Cette alcalinisation de la culture dans le présent travail est d'autant plus imprévue que le carbonate de calcium contenu dans le milieu et l'agitation quotidienne (p. 133) ne paraissent pas assurer la neutralisation des nombreux acides organiques nés dans la culture.

Nous voyons, en effet, un milieu de culture cellulosé fermenté (p. 139), filtré et divisé en plusieurs portions pour caractériser individuellement les acides engendrés, soumis à diverses manipulations. 1° Une portion, soumise à la recherche du gaz carbonique, conduit à un résultat négatif : la culture (bien close : anaérobiose, p. 132 à 135) ne contient le gaz carbonique ni à l'état libre, ni à l'état de bicarbonate de calcium dont la présence pouvait être prévue (p. 140). Il en résulte que le carbonate de calcium en suspension dans la culture n'a pas été attaqué, et que peut-être les acides sont restés libres. 2° Examinons, maintenant, si la saturation des acides a été assurée par une autre substance, telle que l'extrait de viande de LIEBIG ou l'ammoniaque du nitrate d'ammoniaque : corps qui ont pu jouer le rôle de la peptone et des matières fécales du milieu KHOUVINE (l'acide nitrique du nitrate a pu être consommé, libérant ainsi l'ammoniaque).

©BIU Santé

Ces acides sont bien restés libres, parce que : 1° les diverses portions du filtrat (p. 139) qui ont servi à leur identification individuelle ont permis l'isolement et la séparation des acides libres par de simples voies physiques. L'acide butyrique et l'acide acétique par exemple (voir : acide butyrique, p. 140) ont pu être enlevés à l'*état libre* (gouttes huileuses d'acide butyrique par $CaCl^2$) et sans déplacement préalable, au liquide de fermentation, par simple agitation avec de l'éther, et ont dû être *neutralisés* après évaporation de leur solution éthérée : qui devait renfermer aussi de l'acide lactique également soluble dans l'éther.

Ces particularités, qui conduisent à voir dans la culture cellulosée fermentée un liquide nettement acide, ne permettent pas d'expliquer la variation du pH, de deux unités vers une alcalinité nette : pH = 9,3; car les mêmes acides organiques et le carbonate de calcium ne sauraient se comporter de façon différente dans le milieu Khouvine proprement dit.

Il est bien difficile aussi d'admettre que le carbonate de calcium n'a pas été attaqué et que le milieu ne contient le gaz carbonique sous aucune forme. Ce gaz devait, semble-t-il, tendre à saturer le milieu bien clos (anaérobie) à la température des cultures (38° et 40°), et fournir peut-être aussi un peu de bicarbonate de calcium.

Produits de désintégration de la cellulose. — *Gaz dégagés par les cultures.* — L'auteur signale simplement un dégagement gazeux dans les cultures cellulosées de la bactérie (p. 134). Ayant, de plus, caractérisé de l'acide formique, il pense que la présence de cet acide prouve que le méthane est un des produits de dégradation de la cellulose (p. 141). Il conclut (p. 161) que la fermentation bactérienne aboutit aux gaz suivants : hydrogène, méthane, azote. Le gaz carbonique n'est pas signalé aux conclusions et sa recherche a conduit à un résultat négatif (p. 140).

La bactérie décrite par M. R. Sartory paraît donc fournir des produits gazeux qui la distinguent nettement des bactéries cellulophages étudiées par Mme Khouvine (13, p. 741 et 747) qui rencontre du gaz carbonique provenant de l'activité propre de la bactérie sur la cellulose dans les cultures dépourvues de carbonate de calcium et du gaz carbonique provenant de la saturation des acides organiques engendrés dans les cultures additionnées de craie, et ne rencontre ni azote ni méthane; par Pringsheim (17) qui caractérise toujours du gaz carbonique; par Iterson (11) qui, en anaérobie et en présence de nitrates, décèle du gaz carbonique, et ne met en évidence ni hydrogène, ni méthane. Le captage et l'analyse des gaz dégagés par les cultures (p. 134, 152, 157) se présentaient donc comme particulièrement nécessaires, en raison même de ces résultats variés, et on regrette qu'à aucun endroit du travail l'auteur n'ait fourni de données justifiant ses conclusions; et, quant au méthane, il est sans doute imprudent de déduire sa présence de celle de l'acide formique (p. 141); car on pourrait, pour la même raison, déduire de la

©BIU Santé

présence signalée aussi des acides acétique et butyrique (p. 140), celles de l'éthane et du butane. En un mot, le captage des gaz et leur analyse paraissent indispensables avant d'inscrire leurs noms dans des conclusions.

L'azote n'a pas été capté ni caractérisé davantage (p. 134 : milieu KHOUVINE), et ne semble pas pouvoir dériver de la dégradation de la molécule cellulosique (p. 161). Les milieux nitratés seuls en produisent, dans certains cas, par dénitrification. Mme KHOUVINE ne rencontre pas d'azote de fermentation dans ses gaz de culture : son milieu n'est d'ailleurs pas nitraté.

Quant à l'absence inattendue du gaz carbonique (p. 140), elle est basée, semble-t-il, sur une inexactitude. L'auteur étudie les produits ultimes de la dégradation bactérienne de la cellulose obtenus à l'aide d'un milieu (p. 139) contenant en suspension un excès de carbonate de calcium. La culture engendre des acides (p. 140 et 141) qu'il est nécessaire de saturer par la craie au fur et à mesure de leur naissance (comme le fait Mme KHOUVINE), afin d'éviter l'acidification et un arrêt de développement. Une agitation quotidienne assure cette saturation (p. 133). La neutralisation des acides engendrés libère donc certainement (KHOUVINE, 13, p. 747 : mêmes acides) du gaz carbonique, qui tend à saturer le milieu (bien clos : anaérobiose) à la température de 40° (p. 139). Toutefois, le gaz carbonique peut réagir sur le carbonate de calcium et en solubiliser une fraction à l'état de bicarbonate. Il s'ensuit que le gaz carbonique existait certainement dans la culture, peut-être même sous deux états (libre et combiné).

Alcool. — L'auteur ne signalant pas la recherche de l'alcool dans les cultures (sans doute en raison du résultat négatif concernant le gaz carbonique), l'absence d'alcool et de gaz carbonique n'est pas suffisamment établie pour contribuer à séparer la présente bactérie de celle de Mme KHOUVINE (13), qui produit alcool et gaz carbonique. De même, l'absence de ces deux corps ne peut servir à la différenciation biologique qu'établit l'auteur (p. 141) entre les champignons (qui fournissent gaz carbonique et alcool) et la bactérie étudiée.

Acides variés (p. 139, 140, 141). — La destruction de la cellulose par la bactérie engendre les acides : formique, acétique, butyrique, lactique. Tous ces acides étant vraisemblablement à l'état de sels de calcium dans le milieu de culture, en raison de la présence de carbonate de calcium en excès, il eût fallu, pour les libérer, pour caractériser les acides libres (particulièrement les acides butyrique et acétique, p. 140), faire usage d'un acide fort.

Acides formique, acétique et butyrique (p. 140). — Ces acides existaient donc dans le milieu, vraisemblablement à l'état de sels de calcium (KHOUVINE, 13, p. 746 et 747) et l'auteur, pour les caractériser individuellement, divise son filtrat en plusieurs portions (p. 139).

©BIU Santé

Les sels, le butyrate et l'acétate de calcium, en particulier, exigeaient l'intervention d'un acide fort pour déplacer les acides organiques correspondants et permettre leur séparation. — Il n'est pas aisé d'expliquer, dans ces conditions, la séparation, par diverses voies physiques, des acides et spécialement celle des acides butyrique et acétique, sans décomposition préalable des butyrate et acétate de calcium par un acide énergique (p. 140). Ces deux acides passent, *libres cependant*, directement en solution dans l'éther, par simple agitation avec le liquide de fermentation, et l'auteur (qui sépare l'acide butyrique huileux par $CaCl^2$) est amené à les neutraliser après évaporation de leur solution éthérée (voir p. 140 : acide butyrique). La seule hypothèse, un peu hardie, qui puisse éclairer ces résultats est que les acides organiques engendrés dans la fermentation bactérienne de la cellulose sont restés entièrement libres et ont acidifié le liquide, malgré la présence d'un excès de carbonate de calcium dans le milieu de culture, et malgré l'agitation quotidienne des vases (p. 133). Cette même hypothèse expliquerait l'absence de gaz carbonique (p. 140), mais est en opposition avec la saturation exacte des *mêmes acides*, par le carbonate de calcium, observée par Mme Khouvine (13 : p. 746 et 747) dans des conditions analogues.

De plus, la réaction donnée par le perchlorure de fer ne semble pas en rapport avec les acides acétique et formique : le précipité ocreux de sels ferriques basiques, formé à l'ébullition par le perchlorure de fer, au sein d'un liquide contenant des acétate et formiate de baryum, ne peut disparaître en continuant de chauffer (p. 140). Les livres classiques et l'expérience nous disent que la couleur rouge foncé *de la liqueur* disparaît à l'ébullition, mais que le *précipité ocreux* qui a apparu (acétate ou formiate basique de fer) persiste. En sorte que, si cette réaction a été exactement rapportée, il ne s'agit pas d'acides acétique et formique, et on ne saisit plus très exactement la cause de la réduction du nitrate d'argent et surtout les réactions du cacodyle et de l'éther acétique.

Action des champignons sur la cellulose.

Les titres 4° (p. 162) et 3° (p. 161) des *conclusions générales* ne semblent pas en harmonie avec la bibliographie. En dehors des bactéries cellulophages anaérobies ou *aérobies* (p. 15), on connaît depuis longtemps beaucoup de Thallophytes (champignons) destructeurs de cellulose, soit en aérobie, soit en anaérobie (p. 26). De nombreuses espèces, appartenant notamment aux genres *Fusarium* et *Mucor* étudiés ici, ont été, antérieurement, non seulement décrites en ce qui concerne leur pouvoir cellulolytique, mais parfois classées d'après l'intensité de ce pouvoir (Iterson : 11).

Les produits intermédiaires (sucres) et ultimes (alcool et gaz carbo-

©BIU Santé

nique) de désintégration de la cellulose n'ont été étudiés dans le présent travail que pour deux champignons : *M. alternans*, isolé de *Sciapteron tabaniformis* Rott (peupliers et saules); *M. spinosus*, isolé de *Cossus cossus* L. (saules). — *M. piriformis*, isolé aussi de *Sciapteron*, est considéré comme sans action sur la cellulose. — Pour les deux *Fusarium*, l'auteur n'a pas étudié les produits de dégradation.

Si le choix du xylol et du toluène, pour tuer brusquement les organismes et pour garder les produits intermédiaires de désintégration (sucres) avant leur transformation en produits ultimes (alcool, etc.), répond aux données d'Iterson (11) et de Pringsheim (17) dans quelques expériences du présent travail (p. 78, 114), il n'en est pas de même pour un essai effectué sans plasmolyse, sur *M. alternans* qui attaque la cellulose (p. 113). Ici, en effet, contrairement aux faits habituels, l'auteur ne peut déceler aucun produit de dégradation (sucres, alcool), dans une culture en pleine activité tuée brusquement par le xylol. Parmi les produits de dégradation de la cellulose (les sucres d'hydrolyse faisant totalement défaut), il y avait lieu de s'attendre à trouver les produits ultimes de destruction des sucres : l'alcool en particulier. L'alcool est, en effet, un des produits ultimes normaux de la destruction de la cellulose par *M. alternans* (p. 114 et 115).

Mucor alternans. — Comme Pringsheim, pour les bactéries, l'auteur isole et identifie des sucres. Mais la saccharification de la cellulose se fait par un processus et aboutit à un résultat différent (cellobiose et maltose) de ceux observés par Pringsheim, et aussi de ceux (cellobiose et glucose), que je décrirai plus loin pour un autre *Mucor* étudié ici : *M. spinosus.*

Le cellobiose apparaît (cellulase), mélangé au maltose, dans une culture de cinq jours (p. 114 et 115). Le maltose est, au contraire, le seul (1) sucre contenu dans une culture de dix-huit jours (p. 113 et 114). L'auteur en conclut que *M. alternans* attaque la cellulose, et que la dégradation de ce polysaccharide passe, par le stade cellobiose, au maltose (p. 114 et 115). Le maltose est, lui-même, attaqué directement, assimilé et transformé en alcool sans passer par le stade de mono-saccharide (p. 114, 110, 111, 112). Tout ceci distingue (p. 115) *M. alternans* de *M. spinosus* qui, lui, ne transforme pas le cellobiose en maltose, mais dédouble ce biose en glucose avant de l'assimiler et avant sa fermentation alcoolique (p. 80 et 81).

Remarques. — La dégradation de la cellulose par *M. alternans* aboutit donc au maltose en passant par le stade cellobiose. Le cellobiose

1. L'absence de cellobiose est inattendue, car les ferments libérés par la plasmolyse du mycélium, agissant, progressivement, sur une fraction de la cellulose du milieu, la désintègrent partiellement et la font passer par le stade cellobiose avant d'arriver au maltose (p. 113, 114 et 115), de sorte que ces deux sucres semblaient devoir être présents, simultanément, dans le milieu.

©BIU Santé

et le maltose : hexobioses *isomères*, qui donnent le même hexose dans leur dédoublement, mais qui diffèrent l'un de l'autre par le pouvoir rotatoire, le pouvoir réducteur, le point de fusion de leurs osazones, leurs solubilités, proviendraient ainsi de l'hydrolyse du même polysaccharide (cellulose), et le cellobiose ne serait qu'un stade de la dégradation de la cellulose vers le maltose (p. 115).

Je ferai observer plus loin, à propos du cellobiose, que ce sucre ne paraît pas être, ici, un stade de dégradation, d'hydrolyse, vers le maltose, mais bien l'objet d'une *isomérisation* aboutissant à l'isomère : le maltose. Un résultat aussi important méritait d'être mentionné dans les conclusions générales (p. 161). Mais le maltose n'y figure pas parmi les produits intermédiaires (sucres) de dégradation de la cellulose.

En dehors de ce que ces conclusions de l'auteur présentent de contraire aux données de Skraup (22), de Maquenne et Goodwin (16), de Bertrand et Holderer (3), qui font de l'amidon une maltosane et de la cellulose une cellobiosane, j'aurai l'occasion de montrer, à propos de l'action des organismes sur le cellobiose, que les manipulations effectuées (p. 114) en vue d'identifier le maltose demandent à être renouvelées.

Mucor spinosus. — L'auteur identifie dans les cultures cellulosées le cellobiose et son produit normal de dédoublement, le glucose. Le rendement en cellobiose est assez voisin de 1 °/₀, par rapport à la cellulose en expérience. Les essais comportent : de volumineuses cultures, des évaporations, des précipitations et des lavages laborieux, la destruction du glucose par fermentation alcoolique à l'aide de la levure (p. 79 et 80).

De plus, dans les cultures, les sucres fermentent et donnent du gaz carbonique et de l'alcool (p. 81) : alcool dont l'organisme peut d'ailleurs *utiliser jusqu'à une proportion de* 3 °/₀, *pour ses besoins énergétiques* (p. 87). Il sera question, plus loin (voir : consommation de l'alcool), de cette intéressante observation.

Remarques. — J'anticiperai, ici, sur ce que j'écris un peu plus loin à propos de l'action des organismes sur le cellobiose.

Le mélange des sucres obtenus (cellobiose et glucose) à l'aide d'une culture cellulosée de *M. spinosus*, xylolée et plasmolysée, est soumis à l'action de la levure de bière qui détruit le glucose sans toucher au cellobiose ; et, fait bien inattendu, dans le milieu ainsi débarrassé de glucose et contenant tout le cellobiose, l'auteur ne peut obtenir aucune osazone (p. 80), pas même la cellobiosazone. Mais l'action de l'émulsine (qui contient de la cellobiase) fait reparaître le cellobiose et surtout le produit de son dédoublement : le glucose.

Il y a là un changement imprévu et intéressant d'état et de propriétés du cellobiose, dont l'auteur produit normalement, ailleurs, l'osazone (p. 79).

©BIU Santé

Résumé. — Les trois *Mucor* se distinguent donc nettement les uns des autres en milieu cellulosé.

Acide glycuronique et acétone. — Ces deux corps sont signalés dans les conclusions (p. 161) parmi les produits intermédiaires et ultimes de désintégration de la cellulose par les champignons. Pour l'acétone, l'auteur se borne à mentionner, dans les considérations générales qui précèdent les conclusions, l'existence de substances formant de l'iodoforme, donc des « produits alcooliques ou acétoniques » (p. 154). Quant à l'acide glycuronique, cité à la même page, il est difficile de saisir la nature du liquide sur lequel a porté la réaction de Tollens à la naphtorésorcine.

Absence de gaz dans les cultures cellulosées des champignons. — L'auteur rappelle que les divers chercheurs qui se sont occupés de la destruction de la cellulose par les bactéries ont observé la production de gaz : méthane, gaz carbonique, etc. Lui-même signale, pour la bactérie étudiée, un dégagement gazeux (p. 134, 152, 153, 157).

Dans les essais concernant l'action des champignons isolés sur la cellulose (essais effectués dans les mêmes conditions que pour la bactérie), l'auteur souligne que la première différence constatable est l'absence totale de la production de gaz (p. 153).

Il semble bien que la distinction ainsi établie entre champignons et bactéries ne soit pas constamment justifiée. En effet, parmi les champignons qui attaquent la cellulose, deux seulement ont été étudiés quant aux produits ultimes de désintégration. Ce sont deux *Mucor* : *M. spinosus* et *M. alternans*.

Faisant abstraction du fait que, pour ces deux organismes, les produits ultimes de dégradation sont l'alcool et un corps gazeux : l'anhydride carbonique (p. 81, 114 et 115) résultant de la fermentation des sucres, nous trouvons une expérience pratiquée sur *M. alternans*, cultivé en milieu cellulosé, dans laquelle l'auteur observe un dégagement gazeux dont l'intensité lui permet d'évaluer l'activité de la culture. Il semble même ressortir du texte (p. 113, alin. 2), que *M. alternans* cultivé sur cellulose produit plus de gaz que la bactérie (p. 134).

Effets de l'association des organismes dans un milieu cellulosé.

L'auteur dit avoir démontré (p. 161 et 157) que l'addition, à une culture cellulosée de la bactérie, d'un autre milieu contenant la levure isolée du même insecte (*Cerambyx*, p. 129) provoque, comme un antiseptique, l'arrêt de la fermentation et du dégagement gazeux. Les sucres (cellobiose et son produit de dédoublement, le glucose : p. 79, 80 et 139) ne sont plus détruits (bien que la levure détruise le glucose par fermentation alcoolique : p. 131 et 132) et s'accumulent. L'auteur suppose que l'insecte profite de ce stade pour assimiler les sucres

©BIU Santé

d'origine cellulosique, qui lui seraient ainsi offerts par le jeu des microorganismes de son tube digestif.

Cette expérience, analogue à celle d'ELLENBERGER (5) et de ses élèves (9 et 19) sur un *Aspergillus* d'origine intestinale, a donc permis une intéressante hypothèse. Mais il faut reconnaître que : d'une part, le pouvoir cellulolytique utile de la bactérie, à la température ordinaire (celle de l'insecte), étant plus que douteux (voir plus haut : cellulose, bactérie et température); d'autre part, l'arrêt de la destruction de la cellulose au stade des sucres, par la levure inactive sur la cellulose (p. 132), comportant une saccharification préalable de cette cellulose par la bactérie (p. 157), l'utilité pour la larve de l'association de la bactérie et de la levure semble rester sans preuve scientifique.

Il est à noter, de plus, que l'auteur n'a isolé de l'insecte (*Cerambyx*) qu'une bactérie (déjà décrite plus haut) et une levure sans action directe; et qu'ainsi la cellulose ne paraît pas constituer un aliment pour la larve, dans les conditions naturelles de vie.

Quant à la démonstration des effets de l'association de deux champignons (association qui, comme pour la bactérie et la levure, aboutit au même résultat que l'addition d'un antiseptique : arrêt de la fermentation et accumulation des produits intermédiaires d'hydrolyse (sucres), nous ne trouvons que ce qui est contenu dans les conclusions (p. 161) et les considérations théoriques des pages 158 et 159, qui ne sont d'ailleurs, pour l'auteur lui-même, que des hypothèses.

Dosage de la cellulose résiduelle. Coefficient d'utilisation.

L'auteur ensemence les organismes (*Mucor*, *Fusarium*) dans des milieux contenant de la cellulose pure. Les cultures sont déclarées parfois : luxuriantes, pourvues d'un voile épais, fournissant des récoltes optima ou un maximum de récolte, ou très luxuriantes (p. 77). L'activité cellulolytique est chiffrée par le pourcentage de destruction, basé sur la pesée de la cellulose introduite et sur le dosage (p. 48) de la cellulose résiduelle. Cette activité varie avec les organismes considérés.

La membrane des trois *Mucor* cultivés que je prends comme exemple contient, comme celle des autres Oomycètes, de la cellulose proprement dite, et cette cellulose doit être considérée, au premier chef, comme cellulose assimilée (1). Il était donc nécessaire de tenir compte de la membrane des diverses formes du mycélium cultivé en milieu cellulosé pour obtenir un chiffre exact d'utilisation. Seule, la détermination du

1. La membrane des autres champignons, quand elle ne contient pas de cellulose proprement dite, renferme une substance (fongine ou métacellulose), au moins aussi résistante que la cellulose aux acides et aux alcalis; de sorte que, dans tous les cas, la membrane des champignons vient s'ajouter à la cellulose résiduelle à doser (voir : dosage, p. 48).

©BIU Santé

poids du mycélium ou de la cellulose entrant dans la paroi des *Mucor* récoltés (*Mucor* dits, parfois, riches en cellulose : p. 68) pouvait permettre d'évaluer, par différence, la quantité de cellulose réellement détruite; car, dans le mycélium sec des champignons filamenteux, le poids de la membrane atteint et même dépasse souvent 45 et 50 °/₀ du poids total.

On regrette de ne trouver dans ce travail aucun poids de récolte, même pour les milieux sucrés qui, dépourvus de cellulose, se prêtaient à une évaluation facile du poids du mycélium. L'auteur se borne, en de rares endroits, à citer des « récoltes faibles » (p. 76), un optimum (p. 108) ou un maximum de récolte (p. 135). On sait, cependant, que les cultures donnent parfois des poids suffisants de récolte pour permettre la détermination du pourcentage d'azote total dans le mycélium (p. 67).

Pour le cas des milieux cellulosés, la séparation mécanique exacte du mycélium, dans un milieu renfermant des fibrilles cellulosiques, est, sans doute, impossible. Mais le poids de la cellulose du mycélium peut être connu assez exactement par une voie détournée. En déterminant préalablement, dans les mêmes conditions (la cellulose étant remplacée, par exemple, par du glucose qui est un bon aliment : p. 72 et 109), le rapport qui lie les matières azotées au poids total du mycélium (cellulose de la membrane comprise), l'auteur eût pu, par une pesée du résidu de cellulose mélangée au mycélium : résidu simplement lavé à l'eau puis à l'alcool, et par un dosage d'azote, évaluer pour les milieux cellulosés, dans des conditions acceptables, le poids du mycélium lui-même, et, par différence, la quantité de cellulose réellement consommée.

Cette précaution était particulièrement importante dans les cas où la dégradation cellulosique est exprimée par un faible pourcentage : 2,6 °/₀, 3,8 °/₀ (p. 77); 1,6 °/₀, 3,25 °/₀ (p. 112), et lorsque, en même temps, la culture est dite très luxuriante (p. 77). La cellulose du mycélium, s'ajoutant à la cellulose non attaquée, peut, évidemment, modifier notablement le coefficient d'utilisation et conduire à des résultats erronés. Ainsi, *Mucor piriformis* (p. 122, alin. 4) est considéré comme sans pouvoir cellulolytique, bien que détruisant 2,5 °/₀ de cellulose en cinquante jours (le texte ne dit pas s'il s'agit de la vie aérobie ou anaérobie). Or, *M. alternans* (p. 112), considéré comme actif, a un pouvoir cellulolytique représenté par des chiffres faibles (1,6 °/₀ en aérobie et 3,5 °/₀ en anaérobie), en trente jours : si on ajoutait, au chiffre d'utilisation (2,5 °/₀) fourni par *M. piriformis*, le poids de la cellulose fixée dans la membrane, quelque chétive que soit la culture, le pourcentage de destruction en cinquante jours serait sans doute supérieur aux deux coefficients donnés pour *M. alternans*.

De plus, le développement parfois luxuriant (p. 108), des *Mucor* dans des milieux dépourvus de cellulose où le carbone est fourni par un sucre seul, de l'amidon, des dextrines (p. 66 à 72, 107 à 112), ou par un

©BIU Santé

sucre et une matière albuminoïde (p. 73 : ovalbumine, peptone), permet de supposer que, dans un milieu cellulosé contenant en même temps du carbone sous une autre forme (matières fécales : p. 77 et 112), le champignon peut assurer sa nutrition en carbone et édifier sa membrane cellulosique, à la fois aux dépens de la cellulose du milieu et des autres substances carbonées. De sorte que, la cellulose du mycélium peut compenser entièrement, et au delà, la perte subie par la cellulose introduite dans le milieu de culture : ainsi un organisme actif peut être considéré comme inerte.

Il est souhaitable que ce travail soit repris sur ces divers points. De nouvelles recherches conduiraient à modifier les taux d'utilisation et, peut-être aussi, à considérer comme actifs sur la cellulose des organismes signalés comme inactifs.

Action des organismes sur le cellobiose. Isomérisation du cellobiose en maltose. Relations du cellobiose et du maltose.

Les deux *Fusarium* n'ont pas été étudiés, quant aux produits d'hydrolyse de la cellulose.

Deux des organismes isolés (*Mucor spinosus*, *M. alternans* : il n'y a pas lieu d'envisager la bactérie pour les raisons données déjà) sécrètent de la cellulase, hydrolysent la cellulose et ont permis d'obtenir du cellobiose (p. 79 à 80, 87 à 89, 113 à 115).

M. spinosus, allant plus loin, sécrète de la cellobiase, dédouble le cellobiose et donne du glucose. Le cellobiose rencontré dans les cultures de *M. spinosus* offre des caractères bien particuliers dont il sera question plus loin. *M. alternans* agit dans un autre sens, ne dédouble pas le cellobiose, *mais le transforme en maltose* dans le milieu de culture, par simple isomérisation (p. 114 et 115). Puis, le maltose subit la fermentation alcoolique sans passer par le stade de monosaccharide (p. 110, 111, 112, 114).

Action de Mucor alternans *sur le cellobiose* (p. 113 à 115). — L'auteur, cultivant *M. alternans* sur le milieu « cellulose-matières fécales » de Mme Khouvine modifié, prend une culture de dix-huit jours, plasmolyse le mycélium dans le milieu lui-même, au moyen d'une solution concentrée de phosphate trisodique, ajoute du xylol pour éviter la fermentation alcoolique et abandonne l'ensemble à 37° pendant huit jours. Il constate ensuite que le liquide réduit la liqueur de Fehling et fournit à la réaction des osazones un résultat positif.

En raison de la présence d'un sucre réducteur, il pense qu'il ne peut être question que du glucose ou du maltose (p. 114). Ici, l'auteur semble ne pas tenir un compte suffisant de la présence possible et même probable (p. 114 et 115) du cellobiose (voir plus loin : remarques). Il sup-

©BIU Santé

pose donc (p. 114), en raison du point de fusion et des solubilités, que l'osazone obtenue est unique : celle du maltose. Pour dissiper son doute, il institue deux séries d'essais (p. 114).

1° D'une part, il hydrolyse, par l'acide chlorhydrique à chaud, le liquide contenant le sucre. Il compare, au polarimètre, le liquide non hydrolysé au liquide hydrolysé, en faisant toutes corrections utiles, et obtient pour le liquide hydrolysé un angle de déviation *constamment inférieur d'un tiers environ* à l'angle donné par la liqueur primitive non hydrolysée.

2° D'autre part, le pouvoir réducteur du liquide initial et celui du liquide hydrolysé ont été déterminés à l'aide de la liqueur de FEHLING. Le pouvoir réducteur du liquide hydrolysé s'est montré exactement égal au double de celui de la liqueur non hydrolysée.

Ces constatations conduisent l'auteur à la conclusion suivante (p. 114) : « Devant ces faits, nous nous croyons en droit de conclure que *M. alternans dégrade la cellulose jusqu'au stade maltose*,... sucre qui est ensuite directement décomposé en alcool et en gaz carbonique. »

Il est à remarquer que ces observations seraient de nature à changer nos conceptions sur les structures relatives de la cellulose et de l'amidon. L'hydrolyse ménagée de l'amidon donne du maltose, tandis que l'hydrolyse ménagée de la cellulose (1) conduit à un hexobiose particulier différent du maltose : le cellobiose.

L'auteur, après avoir constaté (p. 114) que les produits d'hydrolyse fournis par *M. alternans* dans son action cellulolytique sont différents de ceux produits, dans les mêmes conditions, par *M. spinosus* (cellobiose et glucose), se pose la question suivante : la dégradation cellulosique (vers le maltose) passe-t-elle par le stade cellobiose? Pour y répondre, il pratique une nouvelle culture, qu'il arrête (p. 114) au bout de cinq jours (au lieu de dix-huit jours : p. 113) par addition de toluène. Si le cellobiose correspond bien, ici, à un stade d'hydrolyse précédant le maltose, les conditions relatives aux temps de culture semblent permettre d'espérer l'identification de ce cellobiose, avant sa transformation en maltose. Et l'auteur caractérise, en effet, nettement, le cellobiose à l'état de cellobiosazone, après l'avoir séparé du maltose qui l'accompagne, par l'action de la levure de bière qui détruit le maltose seul, par fermentation alcoolique.

La production de cellobiose a été soulignée (p. 115) par le dédoublement de ce sucre en glucose, au moyen de l'émulsine du commerce qui contient de la cellobiase (p. 80).

Il s'agit donc bien d'une véritable *isomérisation* du cellobiose en maltose.

La conclusion (p. 115) de M. R. SARTORY est que : *M. alternans*

1. SKRAUP et KÖNIG (22); MAQUENNE et GOODWIN (16); BERTRAND et HOLDERER (3).

©BIU Santé

attaque la cellulose et la dégradation de ce polysaccharide passe, par le stade cellobiose, au maltose qui est transformé lui-même, ensuite, en alcool par fermentation. L'auteur ajoute : cette assimilation distingue donc *M. alternans* de *M. spinosus* qui, lui, hydrolyse le cellobiose en glucose (p. 79 et 80).

Remarques. — *Isomérisation du cellobiose.* — Après avoir essayé de prouver et clairement conclu à l'existence du maltose, comme unique sucre (1) représentant le stade extrême de l'attaque de la cellulose par *M. alternans*, et après avoir vu ce maltose mélangé au cellobiose dans des cultures jeunes, l'auteur donne un raccourci de ses observations : l'hydrolyse de la cellulose passe, par le stade cellobiose, au maltose qui est lui-même transformé en alcool (p. 115). Un résultat aussi important méritait d'être mentionné dans les conclusions générales (p. 161). Mais le maltose n'y figure pas parmi les produits intermédiaires (sucres) de dégradation de la cellulose.

Selon l'auteur, *M. alternans* donne donc du maltose, *aussi bien dans l'hydrolyse de la cellulose que dans celle de l'amidon* (p. 111).

Ce fait capital modifierait singulièrement les données des auteurs déjà cités, en ce qui concerne les structures moléculaires relatives de l'amidon et de la cellulose : auteurs pour lesquels la cellulose est une cellosane (ou cellobiosane), tandis que l'amidon est une maltosane. Mais M. R. Sartory restreint le problème, en signalant le passage de l'hydrolyse cellulosique par le stade cellobiose avant d'arriver au maltose et ne vise ainsi qu'une simple transformation du cellobiose déjà produit en maltose (par conséquent : par isomérisation), dans le milieu lui-même.

Tout, ici, repose donc sur l'identification du maltose dans le milieu de culture.

Caractérisation du maltose (p. 114). — L'auteur veut prouver de façon décisive qu'un sucre unique, le maltose, est bien présent dans la culture de dix-huit jours plasmolysée, additionnée de xylol et abandonnée à elle-même pendant huit jours (2), et que le doute, sensible à la

1. Il y a lieu de noter que, par l'effet de la plasmolyse et selon l'auteur (p. 113), les cultures de *M. alternans* contiennent, à l'état libre, les exoferments et les endoferments au milieu desquels doit se trouver la maltase, si l'organisme en sécrète. Le maltose (aliment de choix : p. 114) ne subissant aucun dédoublement, même après plasmolyse et après huit jours de contact, on doit en déduire que *M. alternans* ne sécrète ni endomaltase ni exomaltase, et que, comme l'indique l'auteur (p. 110, 111, 112, 114), il assimile ou fait fermenter le maltose d'une façon absolument directe, sans dédoublement externe ou interne en glucose.

2. L'absence de cellobiose (cellobiosazone : soluble dans l'alcool et aussi dans l'eau ; fond à 198°), constatée dans ces essais est inattendue, car les ferments libérés par la plasmolyse du mycélium, agissant progressivement sur une fraction de la cellulose du milieu (p. 113), la désintègrent partiellement, et la font passer par le stade cellobiose, avant d'arriver au maltose (p. 114 et 115).

©BIU Santé

page 114 (alin. 2), n'est plus possible. Dans ce but, il étudie l'action sur la lumière polarisée, ainsi que le pouvoir réducteur du liquide de culture non hydrolysé et hydrolysé (p. 114, alin. 3).

Dans le cas de l'étude polarimétrique, s'il s'agissait bien de maltose ; le calcul montre que, toutes corrections faites, l'abaissement de la rotation consécutif à l'hydrolyse correspondrait à un chiffre très différent, très éloigné de celui qui est signalé : 1/3.

Le pouvoir rotatoire du maltose hydraté est de + 140° environ ; celui du glucose hydraté, de + 48° environ. Le poids du maltose dissous et celui du glucose provenant de son hydrolyse étant les mêmes à 5 °/₀ près, les chiffres lus après et avant l'hydrolyse sont donc sensiblement liés par le rapport des pouvoirs rotatoires, soit 48/140 ; soit un abaissement des deux tiers environ.

Il ne peut donc pas être question de maltose. Deux molécules de glucose (+48°) issues de l'hydrolyse d'une molécule de maltose (+140°) ne paraissent pas pouvoir donner $48 \times 2 = 96$ comme pouvoir rotatoire, ni le rapport 96/140 (soit : un abaissement de 1/3) entre les rotations observées après et avant l'hydrolyse.

Dans le cas de la mesure du pouvoir réducteur à la liqueur de FEHLING, le maltose ne peut pas être reconnu davantage. Le glucose, en effet, a un pouvoir réducteur nettement inférieur au double (trouvé par l'auteur) de celui du maltose qui lui a donné naissance. Dans cette mesure, les pouvoirs réducteurs relatifs des liquides (initial et hydrolysé) auraient été sensiblement, dans le cas de la présence du maltose : maltose anhydre $\frac{1}{1,64}$; glucose anhydre $\frac{1}{1}$.

En un mot, une molécule de maltose, bien que fournissant dans son dédoublement deux molécules de glucose, ne double pas son pouvoir réducteur.

Le cellobiose lui-même ne répond pas à ces caractères. La solution de ce sucre, hydrolysé en glucose, fournirait une rotation supérieure et non inférieure à celle de la solution non hydrolysée.

La production de maltose dans l'hydrolyse de la cellulose par *M. alternans* ne paraît donc pas démontrée et, par là même, nous n'avons pas à envisager la réalité de l'isomérisation du cellobiose en maltose.

Relations du cellobiose et du maltose. — Ce qui précède suppose l'isomérie, bien établie d'ailleurs (1), du cellobiose proprement dit et du maltose. Mais peut-être s'agit-il, dans le présent travail, d'un cellobiose différent de celui des auteurs précités.

L'auteur nous donne, en effet, deux définitions du cellobiose (ou cellose). Nous lisons (p. 30) : « *En chimie*, la cellulose répond aux

1. SKRAUP et KÖNIG (22) ; MAQUENNE et GOODWIN (16) ; BERTRAND et HOLDERER. (3)

©BIU Santé

propriétés suivantes :... Tandis que l'hydrolyse ménagée de l'amidon conduit au maltose, l'hydrolyse ménagée de la cellulose opérée dans certaines conditions fournit le cellose (cellobiose), sucre isomère du maltose et fournissant, lui aussi, dans son dédoublement, 2 molécules de glucose. » Cette définition correspond bien à celle des auteurs qui ont découvert ou étudié le cellobiose.

Nous trouvons (p. 31) une définition différente : « *De nos jours*, on comprend sous le terme de cellulose un complexe formé de cellosane, anhydride du cellobiose et isomère du maltose. » Cette dernière définition n'est pas aussi répandue que la précédente. Il en résulte que, de nos jours, le mot cellosane désigne un anhydride du cellobiose, ce qui est normal, mais que le cellobiose et le maltose ne seraient plus deux isomères : dans les cultures de *M. alternans*, la transformation du cellobiose en maltose exigerait, non une isomérisation, mais une déshydratation.

Action de Mucor spinosus *sur le cellobiose.* — *Mucor spinosus* (p. 78, 79, 80) hydrolyse la cellulose, donne du cellobiose et, l'hydrolyse allant plus loin, du glucose (cellulase et cellobiase). Il se sépare ainsi de *M. alternans* qui (p. 113 à 115), au lieu de dédoubler le cellobiose en glucose, le transformerait en maltose (cellulase ; pas de cellobiase ; mais, peut-être, un ferment isomérisant spécial).

M. spinosus fait, de plus, subir à cellobiose une transformation assez inattendue (p. 80). L'auteur, cherchant à rendre décisives les preuves de l'existence du cellobiose, à côté du glucose, dans ses milieux de culture cellulosés, applique les données de Bertrand et Holderer (3), de Fischer et Zemplen (6), concernant la présence de la cellobiase dans l'émulsine du commerce, et l'absence de ce ferment dans la levure.

L'identification du cellobiose, en présence du glucose, a été pratiquée comme suit : l'essai a porté sur 5 litres de milieu de culture cellulosé. Le glucose a été éliminé par fermentation, à l'aide de la levure de bière qui n'agit pas sur le cellobiose. Le liquide, concentré jusqu'à 60 cm³, a été divisé en deux parties. A l'une d'elles, l'auteur a ajouté les réactifs nécessaires pour la production des osazones : au cours de cette manipulation, *aucune osazone n'a pu être mise en évidence*. Il est à remarquer que le liquide sucré contenant, avant la fermentation alcoolique, à côté du glucose, du cellobiose inattaquable par la levure, on devrait s'attendre à la formation d'une osazone : la cellobiosazone, dont le mode d'obtention est décrit page 79.

La deuxième partie du liquide fermenté concentré a été soumise à l'action de l'émulsine (cellobiase qui dédouble le cellobiose en glucose), puis a fourni de la glucosazone, contenant encore des traces de cellobiosazone.

Remarques. — Cette manipulation, seule décrite avec délail, est des plus importantes dans le travail, car, sur 6 champignons étudiés, deux

©BIU Santé

Mucor seulement ont fourni à l'auteur du cellobiose accompagné d'un autre sucre.

Les deux fractions du même liquide débarrassé du glucose par fermentation ont, évidemment, exactement la même composition. Cependant, la première fraction, dans laquelle on devrait s'attendre à trouver du cellobiose, ne fournit pas de cellobiosazone; tandis qu'à l'aide de la deuxième on produit, après action de l'émulsine (qui dédouble le cellobiose en glucose), l'osazone du glucose, mélangée peut-être à des traces de cellobiosazone correspondant à du cellobiose non dédoublé.

Le cellobiose paraît donc ne pas préexister dans le milieu de culture fermenté initial, ou semble renaître au contact de l'émulsine. Cependant, ce sucre a été isolé des cultures à l'état de pureté, après simple élimination du glucose par la levure (p. 79) et sans l'intervention de l'émulsine.

Il est à peine utile de signaler l'importance et la nouveauté de ces faits.

(*A suivre.*)

PIERRE LAVIALLE,
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

NOTICE BIOGRAPHIQUE

ERNEST GÉRARDIN

(1844-1930)

Il y a quelques semaines, mourait à Sézanne (Marne) l'un des représentants les plus distingués de la Pharmacie champenoise, ERNEST GÉRARDIN, dont la réputation d'érudit bibliophile était bien connue, puisque notre excellent ami le Dr P. DORVEAUX lui avait, en 1923, consacré quelques pages dans le *Bulletin de la Société d'Histoire de la Pharmacie* (1), accompagnées d'un excellent portrait; depuis 1914, il était membre de cette Société.

ERNEST GÉRARDIN est né à Vitry-le-François (Marne) en 1844 et commença son stage en pharmacie, à Sézanne, dans l'officine d'un de ses oncles, qu'il ne devait désormais jamais quitter, sauf pendant ses années d'études à Paris, de 1864 à 1869.

Épris de musique et d'art, cet esprit fin et distingué aurait, dans sa jeunesse, volontiers cédé à la tentation d'une toute autre carrière.

A Sézanne, petite ville où l'industrie de la poterie était assez florissante, ERN. GÉRARDIN utilisa les connaissances acquises en chimie et soutint à Reims, en 1869, une thèse inaugurale de Pharmacie, intitulée

1. P. DORVEAUX. Les Historiens du jour. ÉMILE GÉRARDIN. *Bull. Soc. Hist. Pharmacie*, Paris, octobre 1923, n° 20, p. 310, avec un portrait hors texte.

©BIU Santé

« *Essai sur l'art céramique; analyse de matières premières : argile*, etc. », sous la présidence de A. CHATIN, avec MALDAN et GRANDVAL père comme assesseurs.

Installé à Sézanne où il a exercé de 1869 à 1906, il eut la satisfaction de demeurer dans sa maison, en abandonnant les soucis professionnels à son fils. Il vécut là, au milieu de ses objets d'art et de ses livres, publiant de temps à autre des notes originales dans les divers organes professionnels.

D'une haute probité, d'un commerce infiniment agréable, il aimait à recevoir des visiteurs, qu'il charmait par son urbanité et son érudition.

La pharmacie GÉRARDIN possédait de vieux vases intéressants, des mortiers; le territoire de Sézanne fournissait à foison les fossiles de la fontaine pétrifiante tertiaire, déversoir du lac de Rilly, aussi le jeune pharmacien s'en est-il donné à cœur joie et devint-il collectionneur avéré.

On trouvera dans le *Bulletin de la Société* précité une liste d'une soixantaine de notes d'ERNEST GÉRARDIN et le *Bulletin des Sciences Pharmacologiques* a eu la primeur de quelques-unes : sur le *Ladanum* (1919), sur les « *opercules de Murex* » *dits : ongles odorants* (1924). C'est surtout sous le pseudonyme « *Le Bibliophile champenois* » que l'on rencontre le plus grand nombre de ces articles, reproduits le plus souvent par ailleurs.

Très estimé dans sa ville adoptive, il fut conseiller municipal, délégué cantonal, administrateur de la Caisse d'épargne, membre du Conseil d'Administration du Collège, etc.; aussi, malgré que son grand âge l'ait un peu fait oublier de la jeune génération, une grande partie de la population accompagna ses dépouilles à leur dernière demeure où, selon le désir du défunt, aucun discours ne fut prononcé. C'est un pieux devoir, pour le compatriote signataire de cette note, qu'il honora de son amitié, de consacrer ici quelques lignes à cette belle figure professionnelle.

ÉM. PERROT.

VARIÉTÉS

La coque de cacao : sa composition chimique, son emploi en diététique.

Parmi les industries qui se perdent, je verserais spécialement un pleur de regret sur celle du marchand de chromos : si les œuvres qu'il exposait aux regards charmés des flâneurs n'étaient pas toujours d'un

©BIU Santé

goût parfait, si l'exubérance de leurs coloris impressionnait parfois trop violemment la rétine, du moins révélaient-elles un souci de l'éclectisme digne de louange ; à côté des sujets les plus édifiants, on y pouvait admirer des scènes empreintes d'une saine gauloiserie, un vénérable Saint-Joseph qui voisinait avec un petit marquis poudré baisant la nuque d'une soubrette amplement décolletée, les disciples d'Emmaüs servant de pendant à un tourlourou occupé à sabler le verre de petit bleu que lui verse une servante aux yeux égrillards, une Sainte-Rose de Lima au visage émacié par les mortifications faisant le contraste le plus saisissant avec un gros moine hilare et rubicond tenant d'une main une alliciante poularde ou un pantagruélique pâté et caressant de l'autre une fiasque de vin clissée d'osier. Ce moine, malgré son adiposité, était ce que j'oserais appeler le clou de l'exposition en plein air et je ne doute pas que sa lippe sensuelle, ses narines dilatées n'aient été, pour beaucoup de spectateurs, les uniques documents qu'ils possédassent sur la vie des cloîtres. Aujourd'hui, instruit par des auteurs tels que J. K. Huysmans et A. Retté, le public s'est fait à ce sujet des idées plus conformes à la vérité : la poularde, le pâté et les grands crus monastiques ont fait leur temps comme le « frère il faut mourir » que la légende mettait dans la bouche des trappistes, comme la tombe qu'une tradition *ejusdem farinæ* leur faisait creuser chaque jour au risque d'atteindre le centre du globe terrestre pour peu qu'ils devinssent centenaires. Récemment encore, l'éminent diététicien Paul Carton consacrait, dans la seconde série de ses *Enseignements et traitements naturistes pratiques*, au régime des ordres religieux des pages d'un haut intérêt qui ont dissipé toute équivoque sur la façon dont on s'alimente dans les couvents. De quelque observance qu'ils relèvent, quelle que soit la couleur de leur vêture, moines et moniales obéissent aux lois les plus strictes de la frugalité et le seul reproche qu'on puisse leur adresser, avec le maître du naturisme, est de suivre, la plupart du temps, un régime « inutilement carencé », les carmélites, surtout, qui « laissant trop souvent leurs menus au hasard des ravitaillements offerts », négligent les légumes crus, ces sources abondantes de principes vitalisés, et abusent des œufs qu'elles consomment parfois, en certains monastères, au nombre de quatre par jour, oubliant ainsi le précepte médiéval :

Monachus in claustro
Non valet ova duo.

Elles trouvent, il est vrai, d'appréciables compensations dans les coques de cacao dont je me propose de dire ici quelques mots et qui, sans qu'on puisse — et pour cause — en faire remonter la prescription à leur saint fondateur, le prophète Elie, paraissent être, dans leur ordre, d'un usage courant depuis une époque assez lointaine. Ce détail me fut

©BIU Santé

donné il y a plus de trente ans, par Mme L. Foucher, veuve de l'industriel parisien dont les chocolateries doivent aujourd'hui une juste renommée à l'exquise finesse, à l'incomparable pureté, à la variété pleine de fantaisie de leurs produits. Elle me raconta que la majeure partie des coques de cacao, résidus de la fabrication du chocolat, trouvaient de fidèles clientes chez les filles de Sainte-Thérèse ou parmi des religieuses du vieux quartier de la rue du Bac qui élevaient des orphelins et administraient à leurs pensionnaires l'infusion ou la décoction de ces coques comme un tonique aussi salutaire qu'économique, particulièrement propre à favoriser la croissance.

Le cadre restreint de cette notice et mon incompréhension innée de tout ce qui touche à la mécanique m'interdisent d'entrer dans de longs détails sur les procédés employés pour torréfier les fèves de cacao et pour séparer l'amande de son enveloppe; je renvoie ceux de mes lecteurs qu'intéresserait ce sujet aux travaux si richement documentés que lui a consacrés mon savant collègue et ami Raoul Lecoq (1). Ils y apprendront comment, grâce à d'ingénieux appareils bluteurs secondés par de non moins ingénieux ventilateurs, les fragments d'amandes sont reçus, d'un côté, dans des caisses, tandis que, de l'autre, les coques viennent se rassembler dans des sacs. Ces coques, cassantes et présentant l'épaisseur d'une feuille de papier de parchemin, ont une couleur qui varie du blond havane au brun rougeâtre ; on y retrouve l'odeur agréable si caractéristique du cacao. Elles doivent, lorsque le décortiquage a été pratiqué dans de bonnes conditions, ne renfermer aucune parcelle de l'amande dont elles diffèrent alors par une teneur considérablement moins élevée en beurre (2,186 au lieu de 45,831 selon Harrisson et Jenman, 4,01 au lieu de 50,72 d'après les analyses de Raoul Lecoq). Sans présenter de tels écarts, les autres éléments (albuminoïdes, amidon, saccharose, théobromine, caféine, substances astringentes), s'y trouvent également en proportions moindres : cependant leur pourcentage en théobromine est encore assez élevé, ainsi qu'il appert des recherches de Trojanowsky à qui 5 Kos de coques ont fourni 7 gr. 4 de ce corps à l'état de pureté et, d'après Rothéa, elles ne contiennent pas moins de 0,18 à 0,26 pour 100 de caféine. C'est ce qui explique les accidents constatés par différents auteurs (Marchadier, Goujon, Rothéa) chez des chevaux dans l'alimentation desquels on avait introduit des rations de coques correspondant à l'absorption quotidienne de 5 gr. de théobromine et de 2 gr. de caféine environ (2). Mais les doses de ces alcaloïdes sont si faibles dans les breuvages, infusions ou décoctions, préparés avec les enveloppes séminales du cacao, que, chez l'homme,

1. Raoul Lecoq. *Cacao, poudres de cacao et farines alimentaires composées avec et sans cacao*, Vigot frères, éditeurs, Paris, 1925.

2. F. Rothéa. Toxicité des coques de cacao dans l'alimentation des chevaux et du bétail. *Bull. Sc. Pharm.*, juillet 1920, 27.

©BIU Santé

leur emploi est exempt de tout effet toxique et peut être autorisé par les diététiciens les plus timorés, les plus convaincus des méfaits dont, actuellement, on a une tendance, d'ailleurs peu justifiée, à rendre responsables le cacao et ses produits. Ne fût-ce qu'à cause de leur action diurétique et tonique, ces breuvages mériteraient qu'on les pronât ; mais ils présentent encore d'autres avantages qui découlent des travaux que viennent de faire paraître récemment trois maîtres dont les noms font autorité dans toutes les questions relatives à l'hygiène alimentaire : MM. les professeurs H. Labbé et Heim de Balsac et M. R. Lerat. Ces auteurs ont établi, dans les différentes parties du cacao, la présence de stérols auxquels ils ont donné le nom de *théostérols* : ceux que renferment les coques s'y trouvent en partie à l'état libre, alors que, dans le beurre de fèves, ils se trouvent éthérifiés par les acides gras. L'ensemble de leurs propriétés, les modifications que leur impriment les rayons ultra-violets les rapprochent de la série des ergostérols. Des rats rendus rachitiques par l'alimentation au régime Randoin-Simonnet ayant été soumis ensuite, les uns à l'action des théostérols irradiés, les autres à celle de ces produits non irradiés, on a constaté, chez les premiers une guérison complète, chez les seconds une amélioration très marquée. Pour ajouter à la certitude de ces résultats, les expérimentateurs ont sacrifié les animaux ainsi traités et recherché la teneur de leurs cendres en anhydride phosphorique : chez les sujets améliorés par les stérols non irradiés, elle se relève manifestement (0,7 % de plus que chez les rachitiques) ; chez les sujets guéris par ces principes soumis à l'influence des rayons ultra-violets, elle augmente considérablement et ne présente plus, vis-à-vis des individus normaux, qu'un déficit de 0,5 %. On peut donc conclure que les théostérols du cacao « se comportent vis-à-vis du rachitisme expérimental comme des supports de vitamine D et, après irradiation, pendant un temps convenable, amènent la guérison des rats rendus rachitiques dans les conditions expérimentales devenues classiques [1] ».

C'est ainsi que l'emploi empirique des coques de cacao comme substance propre à favoriser la croissance, à assurer une bonne calcification du squelette, se trouve justifié par des expérimentations conduites selon les méthodes les plus rigoureuses de la science moderne : les charitables femmes qui en faisaient bénéficier leurs orphelins, pauvres épaves humaines que la misère et de lamentables atavismes condamnaient aux plus sombres conséquences de la déminéralisation et de l'hypothrepsie, obéissaient sans doute à cette sorte d'intuition qu'avait en vue le vieillard de Cos lorsqu'il émettait son aphorisme : « Il ne faut pas rougir d'emprunter au peuple ce qui peut être utile à l'art de guérir ». On

1. Henri Labbé, Heim de Balsac et R. Lerat. Propriétés des théostérols de la fève du cacao. *Soc. de thérap.*, 12 mars 1930.

©BIU Santé

aurait, d'ailleurs, tort de s'imaginer que cette thérapeutique fût, pour ceux qui y étaient soumis, dénuée de charmes : l'infusion de cacao est, même pour les contempteurs les plus irréductibles de ce genre de boissons, l'une de celles qui se recommandent le plus par la finesse de leur parfum et de leur saveur ; elle offre, en outre, un avantage dans la facilité de son mode de préparation qui consiste simplement à laisser en contact, pendant un quart d'heure, une cuillerée à soupe de coques avec 200 gr. (une grande tasse) d'eau bouillante ; convenablement sucrée, aromatisée, suivant les goûts, d'un peu de cannelle ou de vanille, elle fournit une tisane post-prandiale des plus saines et des plus agréables ; en y ajoutant du lait ou de la crème, en l'accompagnant de biscottes ou de toasts beurrés, on lui donne toutes les qualités désirables pour qu'elle rivalise avec le thé, le café au lait, le chocolat traditionnels des déjeuners du matin. Enfin, en faisant bouillir quelques minutes dans 500 gr. de lait deux ou trois cuillerées à soupe de coques, en se servant de ce liquide, après l'avoir passé, pour préparer une bouillie d'arrow-root suffisamment épaisse et parfumée de vanille, on obtient un entremets que je dédie aux malades qui seraient tentés de crier à l'ironie et au paradoxe lorsque leur médecin ne leur permet le chocolat qu'à la condition de ne faire entrer dans sa confection ni œufs ni chocolat.

HENRI LECLERC.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE.

I° LIVRES NOUVEAUX

DENIGÈS (G.), CHELLE (LOUIS) et LABAT (ANDRÉ). **Précis de chimie analytique**, 2 vol. cartonnés, 6e édition, 1 pl. en couleurs, 2 pl. en noir, 154 fig. Prix : les 2 vol. 175 francs. MALOINE édit., Paris, 1930. — Bien que le *Précis de chimie analytique* du professeur DENIGÈS ait été composé à l'origine pour les étudiants en pharmacie, le nombre de ses lecteurs s'est considérablement étendu et beaucoup de chimistes en France le regardent en quelque sorte comme un livre de chevet. C'est pourquoi l'auteur, tout en lui conservant sa forme didactique, s'est vu obligé de tenir compte dans la plus large mesure possible des progrès de la chimie analytique dont le domaine s'agrandit sans cesse. Chaque édition a dû croître d'un nombre de pages imposant, si bien que le maniement de l'ouvrage serait devenu difficile si on n'avait décidé que la nouvelle édition comprendrait désormais deux volumes. D'autre part, pour arriver à cette transformation, le professeur DENIGÈS a cru bon d'associer à son œuvre deux de ses collègues de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux qui furent ses élèves et maintes fois ses collaborateurs.

©BIU Santé

Le plan original du *Précis* a été conservé. On y a introduit, dans la 1re partie, la description d'appareils nouveaux et la technique minutieuse de réactions nouvelles dont beaucoup sont le fruit du travail incessant du professeur Denigès; la microchimie y tient une place très importante. On y a élargi, dans la 2e partie, l'étude de la théorie des ions et introduit l'étude de l'exposant d'hydrogène d'une portée si inattendue. Dans la 3e partie, on étudie successivement les éléments métalloïdiques, les éléments métalliques et leurs dérivés et enfin les éléments organiques appartenant aux grandes fonctions. Pour chaque composé étudié, le lecteur retrouve groupées les méthodes spéciales qui se trouvaient souvent éloignées les unes des autres dans la partie précédente.

Enfin les derniers chapitres sont consacrés, comme dans les précédentes éditions, à des analyses d'ordre spécial : boissons fermentées, terres, engrais, produits biologiques. C'est en grande partie le développement de ce dernier point qui a obligé le livre à s'étendre considérablement. La collaboration entre le pharmacien-chimiste, le biologiste, et le médecin, étant devenue de plus en plus étroite et fructueuse, en faisait une obligation impérieuse; l'addition de nouveaux paragraphes s'imposait et c'est ainsi qu'ont été ajoutées les analyses d'eau potable, de sang, de liquide gastrique, de matières fécales, de liquide céphalo-rachidien, etc. Là, comme ailleurs, il a fallu se borner et faire un choix dans les multiples méthodes proposées. Laissant de côté, au moins pour le moment, des procédés de précision surtout bons pour des recherches d'ordre purement scientifique, les auteurs ont de préférence adopté des procédés simples que la pratique journalière dans les hôpitaux leur a montré d'application commode, rapide, adaptée aux exigences du médecin qui réclame célérité et précision.

Ajoutons que les auteurs se sont efforcés de tenir compte de la réforme récente des nomenclatures en chimie minérale et organique.

Cette 6e édition sera certainement épuisée à bref délai; au sujet de la 7e, qui sera sans aucun doute encore augmentée et prendra les proportions d'un gros *Traité*, on pourrait peut-être émettre le vœu que les auteurs en tirent, pour les étudiants, comme un *extrait*, un véritable *Précis*, condensé, réunissant un choix encore bien plus sévère de méthodes et affranchi de tous documents et données numériques seulement consultés dans les laboratoires de recherches. S. R.

CANALS (E.) et DIACONO (H.). **L'année pharmaceutique. Techniques biologiques du praticien.** Fasc. II : **Chimie biologique et physico-chimie biologique.** 1 vol., 16 × 25, Causse, Graille et Castelnau, Montpellier, 1930. — J'ai déjà eu l'occasion de dire le bien que je pensais de la conception des techniques biologiques du praticien du professeur Canals et de Diacono. Voici qu'un deuxième fascicule vient de paraître qui ne sera pas moins apprécié que le précédent. Il est entièrement consacré à la chimie biologique et donne une mise au point parfaitement claire d'un certain nombre de questions à l'ordre du jour.

Au surplus, voici un résumé de la table des matières :

Chimie biologique. — Equilibre acide-base et fonction rénale. — Méthode volumétrique de dosage de l'urée. — Dosage des acides aminés dans l'urine et dans le sang. — La réserve alcaline du plasma sanguin. — Dosage du cholestérol. — Dosage du sucre sanguin.

Physico-chimie biologique. — Le rH. — Le point isoélectrique. — Les phénomènes de membrane. — L'état colloïdal. — Utilisation de la floculation des colloïdes en biologie. — Le principe des essais en série. D. B.

©BIU Santé

Formulaire Astier. 5e édition, 1 petit vol. in-16, 1166 pages, Paris, 1930. — Le succès de ce formulaire continue et c'est normal, les auteurs s'efforçant de le maintenir constamment au niveau des progrès de la science médicale. Dans cette cinquième édition, la partie « Législation » a été supprimée, ce qui permet à l'ouvrage de conserver son format réduit. Nous croyons savoir que la maison Astier prépare en revanche un livre particulièrement réservé à cette partie et qui renseignera également le lecteur sur tout ce qu'il est indispensable de connaître au sujet de l'inextricable application de la Loi sur les Assurances sociales.

Le Formulaire Astier resta donc le *vade-mecum* complet et précis de toutes les connaissances nécessaires au praticien aussi bien qu'à l'étudiant.

Em. Perrot.

DE NOTER (R.). **Le Jardin potager colonial.** *Soc. Ed. géog. marit. et col.* 1 vol. in-8°, 147 pages avec nombreuses figures, Paris, 1930. — L'auteur, un praticien vulgarisateur, a déjà publié un petit livre intéressant, *Le Verger colonial*, dont il a été parlé dans ce *Bulletin*.

Bien qu'en général M. de Noter s'adresse surtout aux colons des pays chauds sub-tropicaux, ses indications peuvent être mises à profit pour la plupart dans les régions tropicales. Or on sait combien est important le problème de l'alimentation en légumes frais et fruits; c'est dire l'intérêt de l'ouvrage.

Beaucoup d'espèces tropicales pourraient, à mon avis, être cultivées couramment, et donner d'excellents produits, si les chefs de poste étaient renseignés. Le plus souvent, on s'en tient à vouloir à tout prix, et avec quels soins, des légumes de France.

Il y a mieux à faire et je leur conseille de lire l'excellent petit ouvrage de M. de Noter, ils y trouveront de précieuses indications pour avoir à leur disposition des tubercules autres que la pomme de terre, d'excellents « épinards » avec les feuilles de l'ansérine amarante, etc. Em. P.

PREVET (François). **Le régionalisme économique. Conception et réalisation.** 1 vol., in-8°, VI-295 pages, 24 cartes hors texte. Librairie du Recueil Sirey, Paris, 1929. — Dans cet ouvrage, l'auteur, pharmacien, docteur en droit et fils du président de la XVIe région économique (région parisienne), explique comment a été conçu et réalisé le régionalisme économique. Celui-ci est l'un des grands problèmes qui se posent aux gouvernements modernes : dans notre pays il consiste à substituer, à l'ancienne division de la France en départements, limites qui ne répondent plus aux exigences de la vie économique, un cadre plus large qui corresponde au groupement naturel des forces économiques.

C'est cette tâche que s'est proposée M. le ministre Clémentel, aidé des Chambres de commerce et des offices de transports; leurs efforts ont abouti à la formation de vingt régions économiques, dont chacune possède sa signification particulière : conditions géographiques, traditions historiques, activité industrielle ou agricole, attraction d'un grand centre. Ces régions ont une organisation et des attributions bien définies; leur activité englobe la production, les transports, le tourisme, la mobilisation économique, domaines dans lesquels Chambres de commerce et Comités régionaux ont déjà acquis des réalisations importantes.

Le danger du régionalisme est de pouvoir entraîner la décentralisation administrative, mais en le situant exactement dans la vie agricole et en l'orientant vers la production, il atteindra le but qui est sa raison d'être : intensifier et perfectionner la vie économique de la France, développer sa richesse.

©BIU Santé

Cet ouvrage, basé sur des textes administratifs et une bibliographie sérieuse rédigé avec une grande clarté, restera un document précieux pour tous ceux qui s'intéressent aux questions économiques. S. F.

WOOLLEY (S. W.) et FORRESTER (G. P.). **Pharmaceutical formulas.** 10e édition, 1 vol., in-8°, relié, XVI-1146 pages. Edité par *Chemist and Druggist* London, 1929. — Comme le disent si bien les auteurs, ce volume renferme des formules choisies parmi celles des 18 principales pharmacopées du monde entier, ainsi que des formules non officielles provenant des diverses sources, de nombreuses descriptions de méthodes pratiques employées pour la préparation des produits pharmaceutiques et d'autres renseignements susceptibles d'intéresser les pharmaciens ou les droguistes. Quand nous aurons dit que la table des matières renferme environ 18.000 titres de formules, nous aurons donné un réel aperçu de l'étendue de ce recueil.

Les formules ainsi sélectionnées sont groupées en deux parties distinctes, elles-mêmes divisées en un certain nombre de chapitres classés par ordre alphabétique.

1° 98 chapitres étudient les formules, officielles ou non, *suivant la forme pharmaceutique*. Les principaux sont ceux traitant des mixtures ou potions, solutions, sirops, pommades, pilules, teintures, extraits et extraits fluides, élixirs, solutions pour injections, comprimés, poudres, liniments, émulsions, pastilles, lotions, alcoolats, vins, collutoires, etc. Chaque chapitre débute par une étude générale tant historique (s'il y a lieu) que pratique, renfermant un certain nombre de rapprochements entre les diverses pharmacopées et des tableaux comparatifs permettant de saisir immédiatement la différence qu'il y a, par exemple, entre le cold cream des Codex français et les 29 autres sortes de cold cream sélectionnés par les auteurs. Cette partie s'étend sur 726 pages et est la plus importante de l'ouvrage.

2° 24 chapitres traitent ensuite des formules uniquement non officielles, étudiées, non plus suivant leur forme pharmaceutique, mais *suivant leur emploi médical*. Cette partie ne s'étend que sur 218 pages, dont 60 rien que pour le chapitre des formules contre la toux. Les autres principales formules étudiées sont celles contre l'indigestion, les névralgies, la diarrhée, la fièvre, les rhumatismes, etc.

Un appendice de 72 pages renferme des tableaux comparatifs entre les unités de poids et de mesure, de chaleur des différentes pharmacopées, des tableaux de solubilité des principaux produits ainsi que les divers conventions et règlements d'une utilité incontestable pour les pharmaciens.

Enfin, un index de 130 pages permet de retrouver très facilement le renseignement cherché.

En résumé, livre très intéressant, assez complet et susceptible de rendre aux pharmaciens de très grands services. A signaler, en particulier, que tous les tableaux sont d'une clarté remarquable et que, pour les teintures, par exemple, n'importe qui peut immédiatement se rendre compte des différences existant entre une teinture quelconque du Codex français et la même teinture telle qu'elle est formulée dans une autre pharmacopée. A noter également que chaque formule est référencée et toujours suivie de tous les renseignements complémentaires donnés par le livre d'origine.

Enfin, nous avons remarqué avec plaisir que la part réservée aux formules soit du Codex français, soit du Formulaire des Pharmaciens français, est très importante, et même la plus importante après les formules d'origine anglaise, pays où a été édité le formulaire. J.-M. RICARDOU.

©BIU Santé

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie analytique. — Toxicologie.

Oxydation des sulfocyanates par l'hypobromite de sodium. Application à leur dosage. Golse (J.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, **67**, n° 4, p. 221. — L'hypobromite oxyde l'ion sulfocyanique en sulfate et cyanate, avec une légère quantité de bromate. La réaction est lente, mais satisfaisante. On titre l'excès de réactif oxydant en ajoutant de l'iodure au mélange acidifié et dosant l'iode libéré par une solution titrée de thiosulfate.
R. R.

Observations sur le dosage manganimétrique des sulfocyanates. Golse (J.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, **67**, n° 4, p. 226. — L'oxydation des sulfocyanates par le permanganate de potassium en milieu sulfurique n'est pas quantitative. Le degré d'oxydation dépend de la concentration en sulfocyanate et en acide sulfurique. Le dosage n'est possible que si la liqueur oxydante a été titrée par rapport à un sulfocyanate.
R. R.

Identification du plomb, sous une forme quelconque, par trois tests microcristallins successifs. Denigès (G.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, **67**, n° 4, p. 213. — Une parcelle du sel de plomb à caractériser est mise au centre d'une lame de verre, on délaye avec une goutte de solution de bromure de potassium à 50 °/₀, puis ajoute une gouttelette d'acide sulfurique au 1/10 et enfin une goutte d'eau. Des lamelles hexagonales incolores de bromure de plomb se forment, lesquelles au contact d'une goutte d'iodure de potassium à 50 °/₀ donnent des oursins d'iodure double de plomb et potassium. Une gouttelette d'eau donne alors des traînées jaunes formées de lamelles d'iodure de plomb, résultant de dissociation hydrique.
R. R.

Dosage du cyanogène dans les ferrocyanures et les ferricyanures. Golse (J.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, **67**, n° 4, p. 217. — Transformation du cyanogène en cyanure de mercure, par une quantité déterminée de soude titrée, en présence de sublimé. Puis oxydation du cyanure par l'hypobromite en présence d'iode et dosage de l'iode libéré par comparaison avec un témoin, à l'aide d'hyposulfite. R. R.

Dosage de l'hypophosphite de sodium officinal. François (M.) et Séguin (L.). *Annales des falsif.*, **23**, n° 255, p. 161. — Les auteurs dosent, d'abord l'humidité, par dessiccation sur l'acide sulfurique, puis l'acide hypophosphoreux, par son action sur le sublimé, en liqueur chlorhydrique, ce qui donne du chlorure mercureux, cristallisé, facile à laver et à filtrer. La réaction s'opère à la température du bain-marie, que l'on maintient pendant trois heures, et le calomel obtenu, recueilli sur un double filtre équilibré, est lavé, séché à l'air libre, et pesé. A. L.

Choix d'un animal réactif pour l'étude de l'équilibre nutritif es laits. Randoin (L.) et Lecoq (R.). *Annales des falsif.*, **23**, n° 255, p. 132. — Lorsqu'on pratique l'essai biologique d'un aliment, il est bon d'opérer sur

©BIU Santé

plusieurs espèces animales, afin d'obtenir des résultats qui présentent toute certitude.

Dans le cas des laits condensés, sucrés, très riches en beurre, les rats se développent normalement, mais les pigeons, en présence d'un excès de glucides, sont atteints d'une sorte d'hyperlipidose qui les emporte rapidement. Ceci pourrait amener à conclure, si l'on s'en tenait aux résultats donnés par les pigeons, à la supériorité alimentaire du lait condensé, écrémé sur le lait condensé non écrémé. A. L.

Sur la présence et le dosage de l'éthanal dans les vins. Charles (E.). *Annales des falsif.*, **23**, n° 255, p. 153. — Le vin est distillé, et on recueille le liquide dans un peu d'eau, pour éviter toute perte d'aldéhyde. Une partie aliquote du distillatum, neutralisée en présence de méthylorange, est traitée par une solution également neutre de chlorhydrate d'hydroxylamine demi-normale. L'aldéhyde libère de l'acide chlorhydrique, d'après la réaction :

$$CH^3 - CHO + NH^2OH.ClH = CH^3 - CH = NOH + ClH + OH^2.$$

On titre acidimétriquement l'acide formé.

On peut encore faire agir le distillatum sur le réactif de Schiff, et comparer la coloration obtenue avec celles que donnent des solutions titrées d'éthanal.

Pour une teneur en aldéhyde éthylique supérieure à 0 gr. 5 par litre, le vin cesse d'être consommable. A. L.

Pharmacologie. — Chimie végétale.

Quelques déterminations physiques sur des préparations iodées utilisées en pharmacie. Canals (S.) et Suiffet (P.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 308. — L'ensemble des essais physiques effectués ne permet pas de conclure à la nature colloïdale, certaine, de l'iode dans les produits examinés, qualifiés pour la plupart de « colloïdaux ». Cependant l'eau iodée et le mélange teinture d'iode et eau renferment une partie d'iode non ultrafiltrable. Le tanin iodé préparé selon la formule du Codex renferme tout son iode sous l'état cristalloïde. B. G.

Constitution chimique des différents corps à odeur de musc. Delange (R.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 316 et 364. B. G.

Sur l'améliaroside, nouveau glucoside de l'écorce de l'amelanchier vulgaris. Bridel (M.), Charaux (G.) et Rabaté (J.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 345. B. G.

Écalarte R. amino azotoluène et acétazotoluide comme cicatrisants. Justin-Mueller (Ed.). *Journ. de Ph. et de Ch.*, 1928, 8e s., **8**, p. 441. — L'action des azoïques dans les pommades employées pour la cicatrisation des plaies paraît être celle d'une peptisation. Des azoïques essayés, l'acétazotoluide (ozodermine Agfa) a, outre l'avantage de l'innocuité, celui d'être pratiquement sans coloration gênante. B. G.

Préparation et propriétés de l'agar-agar (Anonyme). *Revue des Prod. chim.*, Paris, 1930, **33**, p. 353. — L'agar-agar, découvert par Payen

©BIU Santé

dans la « mousse de Chine », puis retrouvé dans certaines algues marines, est une substance amorphe, constituée par des hydrates de carbone et de très faibles quantités de matières minérales. Le produit a la propriété de gonfler dans l'eau chaude et de fournir des solutions colloïdales qui se prennent facilement en gelée. Il existe deux procédés d'extraction, l'un japonais, l'autre américain. Celui-ci est le plus rationnel; il donne l'agar-agar le mieux purifié. On recueille et on sèche les algues, on les transporte à l usine où elles sont lavées à l'eau fraîche, puis transportées dans des digesteurs où l'extraction s'effectue en trois stades; la liqueur est décolorée, passée sur un filtre-presse et abandonnée dans un grand réservoir où elle se congèle. La température est réglée de façon que l'eau cristallise et puisse se séparer par filtration dans un rotatif. On a ainsi un produit renfermant 90 °/₀ d'eau qui est desséché dans un appareil spécial.

L'agar-agar pur est inodore et insipide, légèrement gris. Il est employé depuis longtemps comme laxatif, comme milieu de culture pour les recherches bactériologiques; depuis peu on l'utilise aux Etats-Unis dans la préparation des aliments (conservation de la viande, gelées renfermant moins de sucre, sirops de fruits, boissons à base de lait malté, crèmes glacées, fromages de Neufchâtel, mayonnaise, etc.). Ses emplois tendent à se développer de jour en jour. M.-Th. F.

Tourteaux et farines de coton, leur teneur en gossypol. Wildeman (E. de). *Les Matières grasses*, 1930, **22**, p. 8896-8899. — Des accidents causés par l'emploi du tourteau de coton dans l'alimentation des bestiaux ont attiré l'attention sur le principe toxique qui pouvait y être contenu. Malgré de premières expériences contradictoires, on a reconnu l'existence du « gossypol », substance phénolique, cristalline, d'un beau jaune, insoluble dans l'eau, soluble dans l'acide sulfurique ou la soude caustique; sa formule est encore mal définie et il semblerait exister sous deux formes différentes, l'une d'elles étant beaucoup plus toxique que l'autre. Le gossypol paraît localisé dans des cellules ou poches sécrétrices très nombreuses dans l'épaisseur des cotylédons fortement plissés.

Le pourcentage varie considérablement, de 0,3833 °/₀ à 1,1847. La dose mortelle est 0,0675 °/₀.

Aucune étude systématique n'a été entreprise pour déterminer les influences relatives de l'espèce, du sol et du climat. M.-Th. F.

Fruit, graine et huile de « Cam » d'Annam. Heim de Balzac (F.). *Bull. de l'Agence générale des Colonies*, 1930, **23**, p. 310-321. — Cet arbre, le *Parinarium annamense* Hance (Rosacées), atteint de 7 à 30 m. de haut. Il donne un excellent bois de chauffage et des fruits dont la pulpe est riche en sucres réducteurs et dont l'amande contient une huile siccative apte à la fabrication de savons de bonne qualité. M.-Th. F.

La culture du caféier en Guinée française. *Bull. mensuel de l'Ag. économique de l'A. O. F.*, 1930, **11**, p. 157-161. — La culture du caféier semble devoir être rémunératrice en Guinée française dans trois régions : la région côtière, le Fouta-Djalon, la région forestière. Les essais sont encore à leur début; jusqu'ici la production, encore faible, est entièrement absorbée par la consommation locale, mais les résultats obtenus permettent d'espérer que, dès 1934, les récoltes commenceront à devenir intéressantes pour l'exportation.

Les variétés cultivées sont diverses; mais certaines d'entre elles sont pré-

©BIU Santé

férées : *Robusta*, *Nunez*, *Libéria*, *Arabica*. Grâce à une rigoureuse surveillance des importations, le scolyte est encore inconnu en Guinée française.
M.-Th. F.

Etude sur les Aurantiacées. Guillochon (L.). *Annales du Service botanique de Tunisie*, Tunis, 1929, **6**, p. 1 à 30. — Originaires d'Extrême-Orient, les Aurantiacées étaient inconnues des Grecs et des Romains, sauf le Cédratier, nommé *Citrus medica* L., parce qu'il fournissait la « pomme de Médie ». Le citronnier a été introduit en Afrique du Nord à la fin de la période romaine. Ce sont les Arabes qui ont propagé les orangers dans le bassin méditerranéen. Quant au mandarinier, il y a un siècle, on ne le cultivait encore qu'en Italie. Les premières plantations de mandariniers en Algérie datent de 1861 ; celles d'orangers en Tunisie, de 1865 seulement.

S'appuyant surtout sur les travaux de Trabut, l'auteur expose les conditions de milieu nécessaires aux Aurantiacées, le semis, le greffage (sur bigaradier, sur lime cédrat ou sur *Citrus trifoliata* L.), l'irrigation, la taille, les diverses variétés.

On doit particulièrement signaler qu'en Californie et en Floride, où les Aurantiacées ont été introduites depuis relativement peu d'années, les fruits donnent lieu à un commerce d'exportation important.

Surtout utilisés comme dessert, les fruits d'Aurantiacées de l'Afrique du Nord servent aussi en confiserie (1), en parfumerie et pour la préparation de liqueurs.

Actuellement, le nombre d'arbres plantés (orangers, citronniers, mandariniers) dépasse largement 120.000 en Tunisie et 1.500.000 en Algérie. Comme exemple du commerce local, rappelons qu'il a été apporté sur le marché de Tunis pendant la saison 1928-1929 (neuf mois) plus de 25.183.000 fruits.
R. Wz.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Recherches pharmacologiques sur les muscles bronchiques du poumon normal et sensibilisé. Warnant (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **91**, p. 491-492. — 1° *Muscle bronchique du cobaye normal* : Action broncho-constrictrice du Ca et du K, dilatation du Mg ; ce dernier lève le broncho-spasme du Ca et du K. Action broncho-dilatatrice de la caféine, de l'adrénaline et de l'éphédrine, action broncho-constrictrice de la pilocarpine, de la pituitrine, de l'histamine et de l'ergotamine. L'adrénaline, l'éphédrine et le cardiazol lèvent ou atténuent le spasme provoqué par les broncho-constricteurs précédents, l'ergotamine n'inverse pas l'action bronchique de l'adrénaline ; la lobéline et l'éphédrine ont une action atténuante préventive sur le broncho-spasme histaminique. — 2° *Muscle bronchique du cobaye anaphylactisé* (ovalbumine) : l'atropine et l'adrénaline n'ont qu'une action préventive faible et infidèle sur le broncho-spasme anaphylactique ; par contre l'éphédrine, perfusée préventivement, atténue celui-ci notablement. L'adrénaline, l'éphédrine et le cardiazol ont une action dilatatrice très prononcée sur le poumon isolé en état de broncho-spasme anaphylactique, l'action de l'adrénaline est cependant plus intense.
P. B.

Etude des actions centrales ou périphériques sur les bron-

1. A. Hollande et Mlle Chadefaux. Cédrats de Corse destinés à la confiserie. *Bull. Sc. Pharm.*, 1924, **31**, p. 458 et 527.

©BIU Santé

ches chez le chien à tête isolée. HOUSSAY (B. A.). et CRUCIANI (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **101**, p. 246-248. — Technique de HEYMANS. L'anémie de la tête, par occlusion des carotides pendant une à deux minutes, produit une broncho-constriction du tronc décapité. Le centre vagal de la tête est excitable par voie réflexe (20 cm³ d'air chargé d'ammoniac insufflés dans les narines, ou excitation centripète d'un vague coupé) : apparition d'un spasme bronchique du tronc. CyNa (10 milligr-), $BaCl^2$ (1 à 5 milligr.), la nicotine (0,3 à 1 milligr.) excitent aussi le centre vagal. L'arécoline (0,5 à 1 milligr.) et la muscarine (0,2 à 8 milligr.) excitent les centres vagaux broncho-constricteurs et excitent aussi directement les bronches. L'ergamine [phosphate d'histamine] (0,25 à 2 milligr.) n'a pas d'action sur le centre vagal, tandis que son action broncho-constrictrice périphérique est intense. L'atropinisation du tronc décapité (10 milligr. de sulfate d'atropine) supprime toutes les actions centrales et périphériques vago-mimétiques, les effets musculaires (histamine) persistent. L'ergotamine n'inhibe point ou exagère les effets de ces substances. Action dilatatrice bronchique constante de l'adrénaline.

P. B.

Recherches sur la pharmacodynamie générale de l'intestin. WAUCAMONT (R.). *Arch. Int. Pharm. u. Ther.*, 1929, **36**, n° 3, p. 285-386. — Très important mémoire de 100 pages sur la physiologie de l'intestin et de ses réactions au pH du liquide baignant les fragments d'intestin isolé et aux divers alcaloïdes et plus spécialement aux purgatifs. Mémoire extrêmement intéressant et riche en faits nouveaux importants. impossible par cela même à analyser en quelques lignes et qui sera lu et étudié avec fruit par tous ceux qui s'intéressent à la physiologie et à la pharmacodynamie du muscle intestinal. P. B.

Recherches sur l'action contracturante du chlorure de baryum sur le muscle lisse. FLORKIN (M.). *Arch. Int. Physiol.*, 1928, **30**, p. 148-151. — L'effet contracturant du chlorure de baryum sur l'estomac de la grenouille est à son maximum pour une concentration voisine de 1/100 de ce sel dans le liquide de RINGER. La contracture ainsi provoquée ne peut être accentuée par une augmentation de concentration en baryum. Elle est augmentée par le chloroforme et l'ammoniaque. P. B.

Action des agents modificateurs du rythme du rectum isolé de la grenouille sur la chronaxie des fibres musculaires lisses de cet organe. FLORKIN (M.). *Arch. Int. Physiol.*, 1928, **30**, p. 103-108. — Les agents qui augmentent la fréquence des mouvements automatiques du rectum isolé de la grenouille (pilocarpine, arécoline, ésérine, acétylcholine, bétaïne, atropine, cocaïne, $BaCl^2$, quinine) réduisent la chronaxie des fibres lisses de cet organe. Les agents qui diminuent la fréquence (adrénaline, papavérine, glycocholate et taurocholate de soude) allongent la chronaxie.

P. B.

Recherches pharmacologiques sur les variations de la chronaxie des fibres musculaires lisses. FLORKIN (M.). *Arch. Int. Physiol.*, 1928, **30**, p. 88-102. — La chronaxie du cloaque isolé de la grenouille est réduite par les substances suivantes : poisons vagotoniques, chlorure de baryum à 1/1.000, cocaïne à 1/20.000, quinine à 1/1.000 et quinidine à 1/10.000. Elle est allongée par le chloroforme à 1/10.000, la papavérine à 1/100.000, les acides aminés, les sels biliaires et la cocaïne à 1/1.000. Elle est d'abord réduite puis allongée par l'atropine à 1/3.000. Elle est allongée par la caféine

©BIU Santé

à 2/1.000 et par la quinidine à 5/1.000 dans la phase de relâchement qui fait suite à la courte phase primitive d'excitation provoquée par ces substances.
P. B.

Influence sur les mouvements intestinaux des électrolytes dans la lumière des segments isolés. MAGEE (H. E.) et SOUTHGATE (B. A.). *J. of Physiol.*, 1929, **68**, p. 67-79. — Description d'une méthode pour étudier l'influence sur les mouvements intestinaux de substances introduites dans la lumière de segments isolés. La pression interne est le facteur le plus important dans la détermination de la réponse au contenu de la lumière. Seuil de pression plus élevé pour le duodénum que pour l'iléon et plus élevé pour les carnivores que pour les herbivores. Existence d'une zone optimale de plusieurs centimètres cubes d'eau au-dessus et au-dessous de laquelle l'amplitude des contractions est plus faible. Pas de modifications de la contractilité des segments isolés d'intestin de lapin ou de cobaye par suite de la présence ou de l'absence dans la lumière à des concentrations relativement élevées d'électrolytes d'importance physiologique. Les effets, quand ils se produisent, sont toujours des effets d'inhibition et ne sont pas spécifiques à moins que l'ion en question soit absent dans le milieu extérieur. K est plus dépresseur que Na. L'intestin de cobaye est plus sensible à Ca et spécialement à Mg que celui de lapin.
P. B.

Recherches pharmacologiques sur la chronaxie du muscle strié (adrénaline, chlorure de baryum, pilocarpine). Antagonismes des poisons dits para-sympathicotropes. FLORKIN (M.). *Arch. Int. Physiol.*, 1928, **30**, p. 289-294. — Le chlorhydrate d'adrénaline à 1/100.000 allonge la chronaxie du gastrocnémien du crapaud. Le $BaCl^2$ à 5 % et le chlorhydrate de pilocarpine à 1 % réduisent la chronaxie du gastrocnémien de la grenouille. La pilocarpine est inactive sur le muscle traité par l'atropine à 1 %, tandis que cette dernière exerce une action allongeante habituelle sur la chronaxie du muscle traité par la pilocarpine. P. B.

Sur un procédé permettant de manifester l'action vaso-constrictrice périphérique de substances toxiques et médicamenteuses. ARSHVO (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **91**, p. 639-641. — Ce procédé est basé sur les faits suivants : le curare injecté dans les muscles du lapin est assez rapidement absorbé dans le sang, mais pourtant pas instantanément, car 1 centigr. injecté dans les muscles tue moins vite que 5 milligr. injectés dans les veines. L'absorption du curare injecté dans les muscles est assez retardée pour que l'élimination compensatrice débarrasse l'organisme du poison assez abondamment pour que la proportion nécessaire à la production de la paralysie totale ne soit pas atteinte pour des doses de curare qui, injectées dans les veines, l'eussent produite. On peut dès lors supposer que, si une substance vaso-constrictrice directe est ajoutée à la solution de curare injectée dans les muscles, l'absorption du curare sera retardée et d'autant plus que l'action vaso-constrictrice directe est plus puissante. De la sorte l'élimination du poison se faisant d'autre part, la proportion de curare paralysante ne doit pas être atteinte pour une quantité injectée dans les muscles, qui, injectée seule, sans addition de substance vaso-constrictrice, eût déterminé la paralysie, l'asphyxie et la mort. L'auteur a pu vérifier cette conception avec l'adrénaline. P. B.

Influence de quelques substances sympathicotropes sur l'action du splanchnique au niveau du rein. CARVALHO (A. DE).

©BIU Santé

C. R. Soc. Biol., 1929, **91**, p. 377-378. — Action variable, suivant les animaux, de l'éphédrine sur l'effet de l'excitation électrique du grand splanchnique au niveau du rein. Tantôt aucune action, tantôt exagération, tantôt diminution ou suppression de la vaso-constriction, tantôt vaso-dilatation comme avec l'ergotamine. P. B.

Influence de quelques substances vagotropes sur l'action du splanchnique au niveau du rein. Carvalho (A. de). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **91**, p. 379. — Aucune action de la pilocarpine. Avec l'atropine, tantôt pas d'action, tantôt suppression ou diminution de la vaso-constriction, tantôt vaso-dilatation. P. B.

Nouvelles études sur les rapports des composés hétérocycliques et du système nerveux autonome. Hunt (R.) et Renshaw (R. R.). *J. Pharm. exp. Ther.*, octobre 1929, **37**, n° 2, p. 177-191. — Étude pharmacodynamique des éthiodures de la quinoline et des éthers phénylés et des dérivés phénylcarbamidés et acétaminés de la pyridine. Tous ces corps ont une action peu nette sur le système autonome. P. B.

Modifications fonctionnelles du système autonome et action du mercure. Salant (W.) et Brodman (K.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1929, **37**, p. 121-130. — Les doses faibles et moyennes d'adrénaline injectées dans les veines du chat augmentent sa résistance aux injections intraveineuses de sels solubles de mercure, les doses fortes la diminuent, ainsi que la paralysie du sympathique par l'ergotamine. P. B.

Action de la diéthyline sur la circulation. Biljsma (U. G.) et van Esweld (L. W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, août 1929, **144**, n°s 1-2, p. 32-45. — La diéthyline, éther diéthylique de la glycérine, est un solvant du camphre et possède une action hypertensive durable chez le chat décérébré par action sur le centre vasculaire du bulbe ; son action sur la circulation est analogue à celle du camphre. Associée au camphre qu'elle solubilise, elle renforce ses effets. P. B.

Action de quelques dérivés puriques sur la pupille. Ettinger (J.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, octobre 1929, **145**, n°s 4-6, p. 376-380. — Dilatation de la pupille de l'œil isolé de la grenouille par les dérivés puriques. Cette action ne dépend pas de la présence ni de la position des groupes méthyle ou oxhydryle, mais appartient en propre au noyau purique. L'action de la caféine est directement proportionnelle à sa concentration. Les bases puriques dilatent la pupille par excitation des terminaisons sympathiques. P. B.

Actions pharmacologiques de la phényléthanolamine. Tainter (M. L.). *J. Pharm. exp. Ther.*, mai 1929, **36**, n° 1, p. 29-53. — Action de la phényléthanolamine voisine de celle de l'éphédrine et de la tyramine, sur la pression artérielle, le cœur, la pupille et l'utérus, action musculotrope ; par contre, action sympathomimétique sur l'intestin (inhibition). P. B.

Recherches expérimentales sur le stryphnone. — Sumegi (S.) et Haintz (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, septembre 1929, **144**, n°s 3-4, p. 164-172. — Étude de l'action hypertensive du stryphnone (méthylamino-acéto-pyrocatéchine). P. B.

©BIU Santé

Action pharmacologique du pyrrol et des pyrryl-alkylcétones. I. Action générale sur la grenouille. Rabbeno (A.). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1929, **35**, n° 4, p. 377-423. — Étude de l'action pharmacologique de toute une série de cétones pyrroliques chez la grenouille comparée à celle du pyrrol (cétones des propionyl, brutyryl, benzoyl et acétylpyrrols). L'action générale de ces corps consiste en une abolition des mouvements spontanés et réflexes de la grenouille, précédée d'une période transitoire d'excitabilité motrice réflexe. La mort survient par paralysie lente du cœur. L'action paralysante de ces corps porte principalement sur le système nerveux central. P. B.

Action pharmacologique du pyrrol et des pyrril-alkylcétones. III. Recherches sur le système nerveux isolé. Rabbeno (A.). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1929, **36**, n° 2, p. 172-204. P. B.

Action spécifique des alcaloïdes de l'ergot sur le système nerveux sympathique. Rothlin (E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, août 1929, **36**, n° 4, p. 657-683. — L'ergotamine paralyse à la fois le sympathique moteur et le sympathique inhibiteur, comme le montre la réponse à l'adrénaline des différents organes après ergotamine (intestin vierge ou gravide). P. B.

Essai biologique des préparations d'ergot. Patiee (G. L.) et Nelson (E. E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, mai 1929, **36**, n° 1, p. 85-105. — Résultats identiques du dosage des préparations d'ergot par la méthode de la U. S. P. X. (crête de coq) et par la méthode du renversement de l'adrénaline de Broom et Clark. Les deux méthodes déterminent le taux des alcaloïdes. Par ces deux méthodes l'extrait fluide étalon de la U. S. P. équivaut approximativement à une solution à 0,05 °/₀ des alcaloïdes spécifiques. P. B.

Influence de l'ergotamine sur les réflexes cardio-vasculaires du sinus carotidien. Heymans (C.) et Regniers (P.). *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1929, **36**, n° 1, p. 116-121. — L'ergotamine renforce les réflexes cardio-inhibiteurs d'origine sinus-carotidienne, par sensibilisation du parasympathique cardiaque. Elle supprime tous les réflexes vasorégulateurs d'origine sinus-carotidienne, qui sont donc dus uniquement à des modifications du tonus des vaso-constricteurs. L'ergotamine supprime également la régulation réflexe hormonale, adrénalinique du tonus vasomoteur d'origine sinusienne. Le lieu d'action de l'ergotamine ne porte pas sur les terminaisons vasosensibles des sinus carotidiens, mais sur les autres éléments, périphériques ou centraux, des réflexes cardio-vasculaires et surrénaux. P. B.

Suppression par l'ergotamine de l'action de l'histamine sur la mobilisation du glycogène. Geiger (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm*, novembre 1929, **146**, n°s 1-2, p. 109-112. P. B.

Mesure de l'activité des médicaments. Laubender (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, août 1929, **144**, n°s 1-2, p. 8-31. P. B.

Dosage du « Lobelia inflata ». Steppuhn (O.) et Swereff (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **141**, p. 116-122. — L'élévation de la pression artérielle provoquée par la lobélie est due uniquement à une adrénalino-sécrétion, elle fait défaut en effet chez l'animal décapsulé. Il est donc possible de standardiser les extraits de lobélie en comparant leur pouvoir

©BIU Santé

hypertenseur chez le chat décapité avec celui d'une solution d'adrénaline de titre connu. P. B.

Action de la lobéline sur la circulation. Hochrein (M.) et Meier (R.). *Arch. f. ex. Path. u. Pharm.*, décembre 1929, **146**, nos 5-6, p. 288-300. P. B.

Sur une déformation du « Digitalis purpurea » produite par des Aphidiens. Jonescu (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, p. 967-968. — La présence des Aphidiens sur *Digitalis purpurea* peut provoquer des modifications considérables dans la morphologie des inflorescences et des fleurs de cette plante, entrant dans le cadre des diaphyses racémiques. Chaque fleur est le siège d'un phénomène de prolifération répétée qui donne naissance sur toute la longueur d'un même axe à une série de fleurs emboîtées les unes dans les autres, mais d'autant plus imparfaites qu'elles sont situées à un niveau plus élevé sur l'axe. La morphologie interne des plantes parasitées se traduit par une réduction des tissus scléreux ou lignifiés et par un plus grand développement des tissus cellulosiques. P. B.

Action générale de la digitoxine et du cardiazol. V. Nyari (A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, décembre 1929, **146**, nos 5-6, p. 249-264. — Les solutions diluées de cardiazol (1/200, 1/500) ne renforcent pas l'action de la digitoxine sur le cœur isolé de grenouille; seules les fortes concentrations de cardiazol (1/100) déterminent une contracture systolique du cœur de grenouille soumis auparavant à l'action de la digitoxine. La digitoxine n'accélère pas la fixation du cardiazol sur le cœur et inversement. Le cardiazol ne renforce pas non plus les effets de la strophanthine sur le cœur du chat. P. B.

Mode d'action de la digitaline. Mansfeld (G.) et Horn (Z.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, août 1929, **144**, nos 1-2, p. 46-54. — L'activité de la gitaline (mesurée par son pouvoir de rétablissement du cœur rendu hypodyname par suppression du Ca) est loin de s'approcher de celle d'un infusé de digitale équivalent. Quantitativement, l'action de la gitaline est caractérisée par une toxicité beaucoup plus faible et une action diastolique très prononcée. Sur le cœur isolé de grenouille, l'action maxima de la gitaline apparaît plus tardivement que celle de l'infusé de digitale; l'action rapide de la gitaline constatée par Straube en clinique est due à sa résorption très grande. P. B.

Fixation et action de la digitale chez les animaux à sang chaud. II. Conditions de la fixation des glucosides sur le cœur. Weese (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **141**, p. 329-350. — Étude de la fixation de digitale sur les divers organes de l'économie. P. B.

Le Gérant : Louis Pactat.

Paris. — Imp. A. Marethreux et L. Pactat, 1, rue Cassette.

©BIU Santé

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

M. Mascré et M. Caron. Sur le titre alcaloïdique des préparations galéniques de *Lobelia inflata* L. 657

De Poumeyrol. Le tilleul de France dit de « Carpentras » 661

Revue de chimie biologique :

Pierre Lavialle. Sur la destruction des tissus végétaux, particulièrement de la cellulose, dans la nature et spécialement dans le tube digestif de l'homme et des animaux (*suite et fin*) 666

Notices biographiques :

H. Cousin. Eugène Villejean (1850-1930) 693

Em Perrot. François Billon (1866-1930) 695

Bibliographie analytique :

Livres nouveaux. 697

Tables générales du tome XXXVII 697

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Sur le titre alcaloïdique des préparations galéniques de « Lobelia inflata » L.

L'un de nous a proposé, il y a quelques mois [2], une méthode de dosage des alcaloïdes totaux de la lobélie, fondée sur leur extraction par l'éther en présence d'ammoniaque et leur précipitation par l'acide silicotungstique dans une liqueur chlorhydrique de concentration = HCl N.

Nous avons appliqué cette méthode de dosage à divers échantillons de drogue, de teinture et d'extrait, que nous devons à l'obligeance de divers industriels [3].

Titre alcaloïdique de la drogue. — La technique est la suivante :

Déterminer la teneur de la drogue pulvérisée en eau. Prélever un poids de drogue correspondant à 12 gr. 50 de poudre desséchée à 100°.

1. Reproduction interdite sans indication de source.

2. M. Mascré. Sur le dosage des alcaloïdes de la lobélie. *Bull. Sc. Pharm.*, 1930, 37, p. 209.

3. Nous remercions les diverses maisons qui ont bien voulu mettre gracieusement à notre disposition les produits nécessaires à notre étude : Coopérative pharmaceutique de Melun, maisons Darrasse, Dausse, David-Rabot, Salle, Sossler et Dorat.

©BIU Santé

Introduire la poudre dans un flacon bouchant à l'émeri. Humecter avec 40 gr. d'alcool à 90° additionné de 4 gr. d'NH^3. Après quelques heures de contact, ajouter 360 gr. d'éther officinal. Agiter fréquemment. Après quatre heures de contact, recueillir par filtration une partie aliquote du liquide d'épuisement (les 4/5 par exemple, soit 360 gr.). Distiller jusqu'à obtention d'un résidu de 10 cm^3 environ. Reprendre le résidu par 150 cm^3 d'éther et introduire les liqueurs éthérées dans une ampoule à décanter. Agiter vigoureusement avec 15 cm^3 d'HCl normal, recueillir après repos les liqueurs acides. Renouveler l'épuisement à trois ou quatre reprises, en employant chaque fois 5 cm^3 d'HCl N. Vérifier que les dernières liqueurs acides ne précipitent plus par l'acide silicotungstique. Réunir les liqueurs acides. Après évaporation de l'éther (dans le vide ou à la température ordinaire pour éviter la décomposition des alcaloïdes par HCl à chaud), ajouter 10 cm^3 d'acide silicotungstique à 5 %. Après douze heures de repos, recueillir le précipité sur un filtre sans cendres. Laver avec HCl N jusqu'à ce que les eaux de lavage ne précipitent plus par l'acide silicotungstique. Sécher. Calciner en creuset taré. Peser le résidu. Multiplier le poids du résidu par le coefficient 0,414 qui donne le poids des alcaloïdes totaux exprimés en lobéline. Rapporter à la prise d'essai, puis à 1.000 gr. de drogue.

Les échantillons commerciaux que nous avons dosés ont accusé les teneurs alcaloïdiques suivantes pour 1.000 gr. de drogue séchée à 100° :

A	4,70 ‰
B	4,54 ‰
C	4,05 ‰
D	4,45 ‰
E	4,15 ‰

La drogue commerciale renferme donc en moyenne de 4 gr. à 4 gr. 5 d'alcaloïdes totaux pour 1000 gr. de drogue sèche.

Titre alcaloïdique et conservation des teintures. — La teinture officinale est préparée par lixiviation avec l'alcool à 70° et correspond au dixième de son poids de plante.

Le dosage a été effectué de la façon suivante :

Evaporer 100 gr. de teinture au bain-marie, en ne dépassant pas la température de 50-55°. (Dans ces conditions, les résultats obtenus correspondent à ceux que donne l'évaporation de la teinture dans le vide sulfurique à la température ordinaire.) Introduire le résidu (10 à 15 cm^3) dans une ampoule à décantation; entraîner dans l'ampoule, avec un peu d'eau, les particules restées dans la capsule. Ajouter 5 cm^3 d'NH^3. Epuiser à trois reprises par l'éther, par agitation et décantation, en employant chaque fois 125 cm^3 d'éther officinal. Réunir les liqueurs éthérées. Concentrer à 125 cm^3 environ. Epuiser par HClN, précipiter

©BIU Santé

par l'acide silicotungstique et calciner, comme dans le cas de la poudre. Le résidu, multiplié par 0,414, donne les alcaloïdes contenus dans 100 gr. de teinture.

Les chiffres obtenus ont été très variables. Pour 1.000 gr. de teinture, nous avons trouvé :

Echantillon	A	0,08 °/₀₀
—	B	0,36 °/₀₀
—	C	0,42 °/₀₀
—	D	0,23 °/₀₀
—	E	0,28 °/₀₀
—	F	0,42 °/₀₀
—	G	0,38 °/₀₀

Si on fait abstraction de l'échantillon A, constitué par une teinture préparée depuis plusieurs années, on voit que le titre alcaloïdique varie de 0,23 à 0,42 °/₀₀, soit environ du simple au double. On doit se demander s'il n'y aurait pas lieu d'unifier le titre, par exemple à 0,30 °/₀₀.

En raison du chiffre très faible trouvé dans l'échantillon A, nous nous sommes demandé s'il n'y avait pas affaiblissement du titre des teintures au cours de leur conservation. Nous avons obtenu les résultats suivants :

Teinture	B. . .	Titre initial	:	0,36 °/₀₀	Après	6	mois	: 0,35 °/₀₀
—	C. . .	—	—	: 0,42 —	—	4	—	: 0,41 —
—	E. . .	—	—	: 0,28 —	—	5	—	; 0,26 —
—	G . .	—	—	: 0,38 —	—	3	—	: 0,41 —

Les teneurs alcaloïdiques après une période de trois à six mois n'ont pratiquement pas varié. Dans le cas de la teinture G, nous avons observé une légère augmentation du titre alcaloïdique qui n'est pas due à une concentration de la liqueur, la tare du flacon ayant été faite après le premier dosage et le poids n'ayant pas varié au cours de la conservation.

Nous avons également vérifié la conservation d'une solution aqueuse d'« intrait » de *Lobelia inflata*. Nous avons trouvé :

Au début	1 gr. 03 °/₀	d'alcaloïdes	totaux.
5 mois plus tard	1 gr. 06 —	—	—
3 — — —	1 gr. 02 —	—	—

Ici encore, le titre alcaloïdique est resté stable.

Pour une durée de quelques mois, les teintures de lobélie et les solutions d'intrait conservent donc leur titre alcaloïdique. Des essais d'un autre ordre sont nécessaires pour vérifier que l'activité physiologique est également stable.

Titre alcaloïdique des extraits. — L'extrait de lobélie n'est pas officinal. Il est d'ailleurs peu employé. Nous n'avons pu nous en procurer que trois échantillons commerciaux; ces extraits, d'après les rensei-

©BIU Santé

gnements fournis par les fabricants, sont des extraits alcooliques préparés avec l'alcool à 60° ou à 70°.

La méthode de dosage que nous avons suivie est celle que l'un de nous a donnée antérieurement, très légèrement modifiée; au lieu d'évaporer complètement l'éther pour reprendre le résidu d'épuisement par HCl, nous avons concentré les liqueurs éthérées à 125 cm³ environ et nous les avons reprises par HCl N comme dans le cas de la poudre et de la teinture. La technique est donc la suivante :

Dissoudre 5 gr. d'extrait dans 15 à 20 cm³ d'alcool à 70°. Introduire la solution dans une ampoule à décanter. Épuiser à trois reprises par l'éther en présence d'NH³, en employant chaque fois 125 cm³ d'éther. Les liqueurs éthérées sont réunies; on termine comme dans le cas de la teinture. Le poids du résidu de calcination des silicotungstates, multiplié par le coefficient 0,414, donne le poids d'alcaloïdes contenus dans la prise d'essai. On ramène à 100 gr. d'extrait.

Nous avons obtenu les chiffres suivants :

Extrait	A	1,15 °/₀
—	B	0,55 —
—	C	1,70 —

Les variations de titre sont ici considérables : du simple au triple pour les extraits B et C. Plus encore que pour la teinture, il y aurait lieu, si l'extrait était officinal, d'en fixer le titre, malgré que cette forme soit très peu employée.

Conclusions. — 1° La drogue commerciale possède couramment un titre moyen de 4 à 4,5 °/₀₀ d'alcaloïdes totaux, par rapport à la drogue séchée à 100°;

2° Les teintures ont un titre qui varie dans les échantillons observés (abstraction faite d'une teinture très ancienne) de 0,23 à 0,42 °/₀₀, soit sensiblement du simple au double. En raison de l'activité réelle et de la toxicité du produit (doses maxima du Codex = 1 gr. 50 et 5 gr.), il serait peut-être bon de fixer un titre officiel, par exemple celui de 0,30 °/₀₀.

Le titre alcaloïdique des teintures ne varie pas au cours d'une conservation de trois à six mois;

3° Les extraits étudiés ont donné des titres extrêmes de 0 gr. 55 à 1 gr. 70 °/₀. Soit une variation du simple au triple.

4° Nous n'avons envisagé, au cours de ce travail, que la teneur alcaloïdique déterminée par la méthode chimique. La question du rapport entre la teneur alcaloïdique et l'activité physiologique est actuellement entreprise.

Au point de vue de l'emploi thérapeutique de la teinture de lobélie, il y a lieu, à la suite de notre travail, de faire une remarque qui nous paraît digne d'intérêt. Les formulaires sont d'accord pour indiquer comme dose moyenne celle de 3 gr. par vingt-quatre heures. La dose

©BIU Santé

maximum admise par le Codex est de 5 gr. En admettant pour cette teinture le titre alcaloïdique le plus élevé parmi ceux que nous avons obtenus, soit 0,40 °/₀₀ environ, 5 gr. de teinture correspondent à 0 gr. 002 d'alcaloïdes totaux exprimés en lobéline, mais dont la lobéline ne représente qu'une partie. Or, la pharmacopée allemande indique, comme doses maxima pour le chlorhydrate de lobéline : 0 gr. 02 par dose et 0,10 par vingt-quatre heures. Cela correspondrait, pour une teinture à 0,40 °/₀₀ d'alcaloïdes totaux, à 250 gr. On voit, par ce rapprochement, combien la question de l'action physiologique comparée : de la lobéline, des alcaloïdes totaux de la lobélie et de ses formes galéniques peut être intéressante (1).

M. Mascré. M. Caron.

(*Laboratoire de Matière Médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris.*)

Le tilleul de France dit de « Carpentras ».

De tous temps le tilleul français a fait prime sur le marché intérieur de la France et même de l'étranger. Cette faveur vient de ce que la qualité du tilleul produite par la région provençale, dite « tilleul de Carpentras », est le résultat de nombreux efforts fournis avec méthode, intelligence et persévérance, tant par les administrateurs des communes que par les producteurs et récolteurs de cette région, et peut-être aussi sans doute par les conditions spéciales de climat où se cultive cet arbre.

En effet, nous avons en mainte circonstance constaté ces efforts :

1° De la part des producteurs et récolteurs, qui ont toujours eu l'habitude de cette récolte faite par tous les membres de la famille, hommes, femmes et enfants. Ils y apportent les plus grands soins et opèrent leur travail avec une dextérité merveilleuse.

Les arbres sélectionnés sont élevés en pépinières et particulièrement soignés sous tous les rapports ; plantés à distance suffisante, ces arbres sont bien aérés, piochés au pied au moment voulu et taillés avec méthode.

2° De la part des récolteurs qui cueillent avec soin, évitant de casser les branches. Ils ne montent pas dans les arbres dont le bois est très friable, mais à l'aide d'échelles, et en faisant le tour, récoltent le « tilleul » fleurissant à la périphérie.

1. Lestra (*Bull. Sc. Pharm.*, 1926, **33**, p. 20) avait attiré déjà l'attention sur ce point.

©BIU Santé

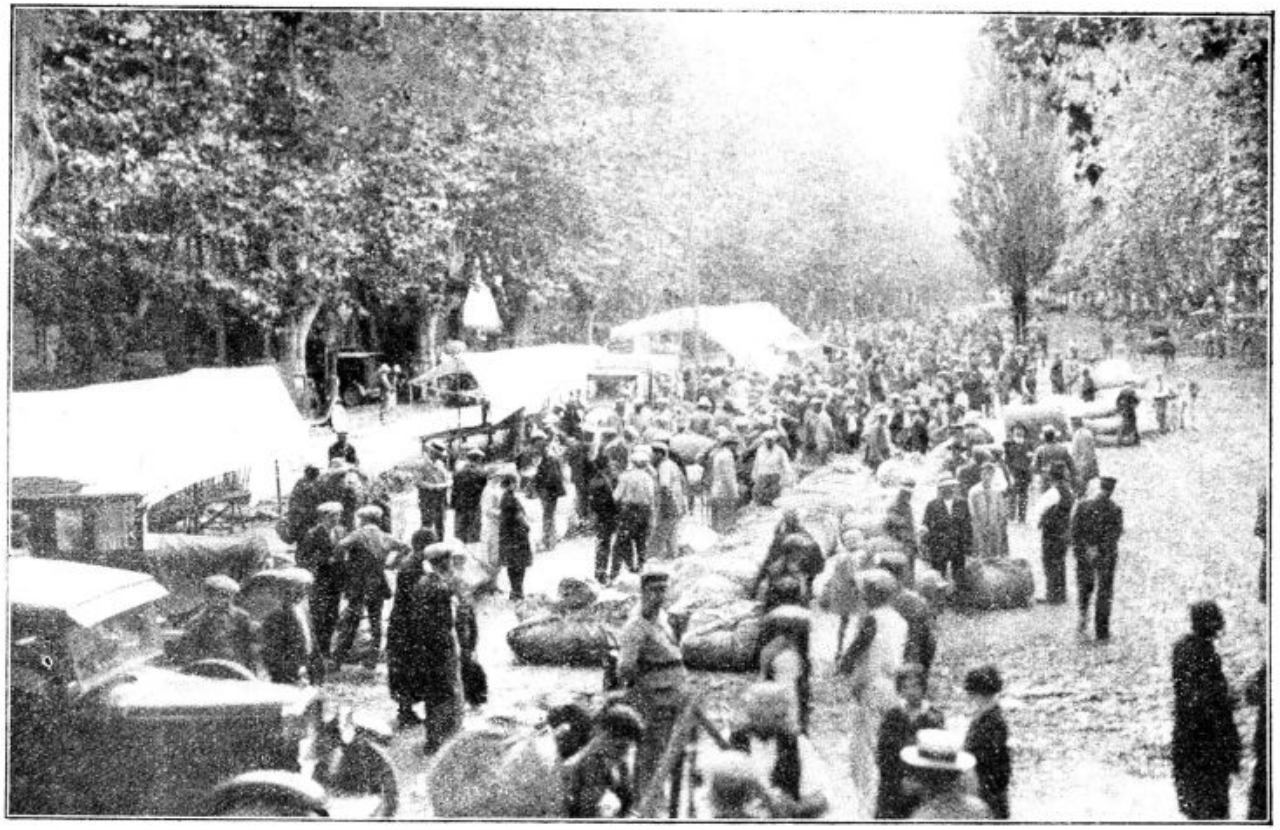


Fig. 1. — Marché du tilleul à Buis-les-Baronnies (Vaucluse).

©BIU Santé

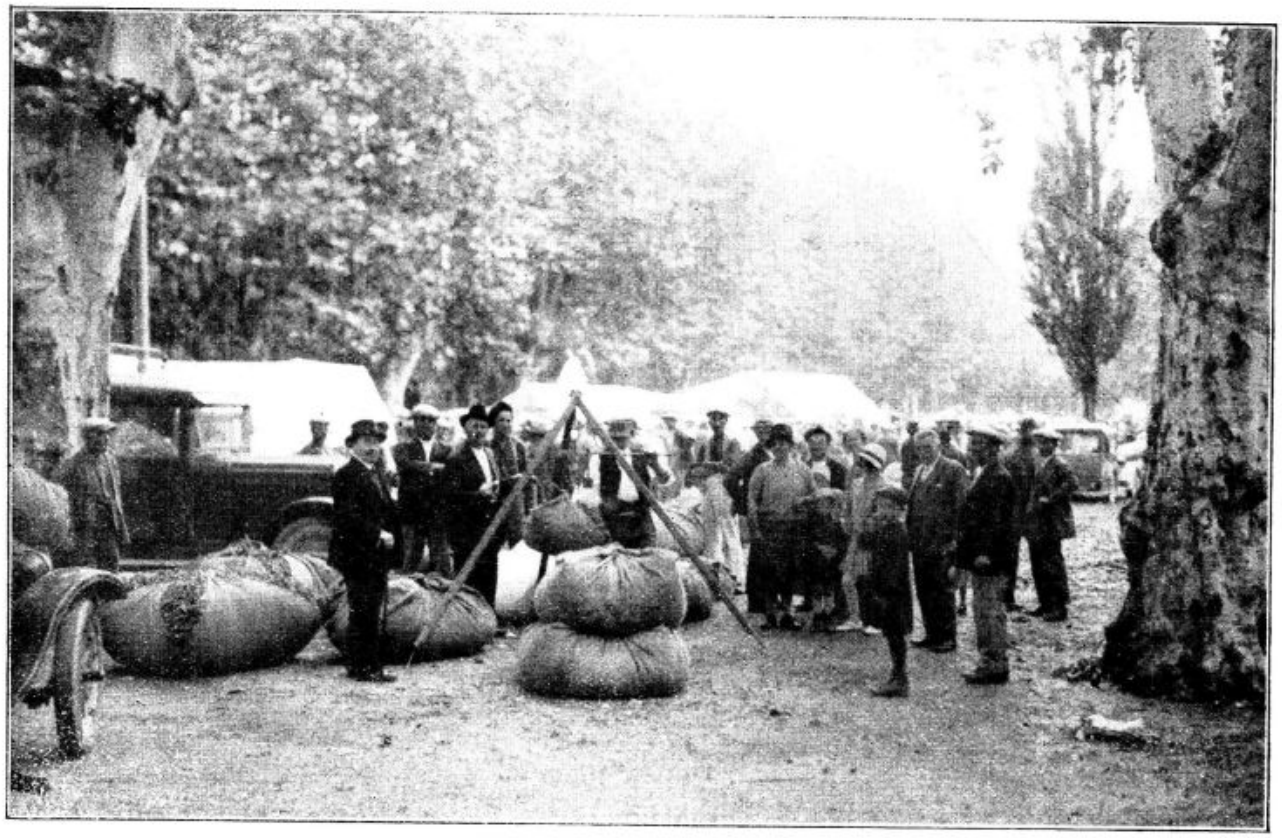


Fig. 9. — Marché du tilleul à Buis-les-Baronnies. Examen et pesage officiel des recettes.

©BIU Santé

La cueillette est placée sous la surveillance du garde de la commune qui veille à ce que les arbres ne soient pas abîmés.

Un certain nombre de communes ont fait à leurs frais, le long de leurs routes et chemins, des plantations de ces tilleuls sélectionnés et chaque année, à date fixe, le droit de récolter la fleur de ces arbres est adjugé à la bougie, au plus offrant et dernier enchérisseur. Il s'ensuit que ces communes trouvent là un revenu appréciable qu'elles augmentent chaque année par de nouvelles plantations. C'est cette marchandise qui est dans le commerce sous le nom de « tilleul de Carpentras », dénomination d'origine qu'il est désormais convenu de protéger conformément aux dispositions de la loi de 1905 sur la Répression des fraudes.

Dans une de ces communes, ce droit de récolter a été adjugé il y a deux ans 12.000 francs, l'an dernier 9.000 francs. Pour d'autres, ce droit varie entre 1.000 et 6.000.

Devant ces résultats, une émulation s'est créée et le nombre des communes des départements indiqués ci-après créant des plantations de tilleul va en progressant, ce qui explique que la production augmente annuellement. On a pu voir atteindre jusqu'à la quantité de 40.000 K^os^, apportée au seul marché de Buis-les-Baronnies, entre autres. On ne saurait trop encourager cette production d'un revenu assez important, car il ne faut pas perdre de vue que nous achetons encore à l'heure actuelle à l'étranger plus de 300.000 K^os^ de tilleul qui sont loin de valoir les qualités obtenues en France. C'est pourquoi les maisons de gros et l'Office national des matières premières encouragent de leur mieux cette production.

Les principaux marchés de tilleul ont lieu à Buis-les-Baronnies, Nyons et Vaison, qui reçoivent les apports des départements de la Drôme, Vaucluse, Basses-Alpes et Hautes-Alpes.

C'est un spectacle assez pittoresque de se trouver un jour de marché dans ces villes, où l'on voit arriver de grand matin des centaines de voitures hippomobiles, camionnettes et autres véhicules chargés de fleurs de tilleul, contenues non pas dans des sacs, mais dans des bourrins. Le « bourrin « est une grande toile ayant 2 m. environ de côté, dont les quatre coins sont munis de grands lacets en toile servant à l'attacher diagonalement. Le tilleul contenu dans ces bourrins est légèrement pressé, mais non comprimé comme l'on est obligé de le faire lorsqu'on veut le mettre en sacs.

Ce simple fait fait ressortir les soins que les récolteurs apportent dans la manipulation de ces fleurs. C'est un coup d'œil curieux, comme le montre incomplètement la photographie ci-dessus, ces bourrins installés devant chaque récolteur s'étendant sur de grands emplacements.

Sur ce marché tout se passe suivant les règlements rigoureusement observés. Le récolteur vendeur prend place sur ce marché au fur et à mesure de son arrivée, aucune préférence n'est accordée. La vente ne

©BIU Santé

commence que lorsque le tambour, le clairon ou la cloche en donne le signal, à 8 heures précises, heure à laquelle les acheteurs peuvent pénétrer sur le marché pour opérer les tractations au cours desquelles les cours s'établissent.

Ils sont tous munis d'un carnet à souche à leurs noms. Une fois l'entente faite sur le prix, ils l'inscrivent sur leur carnet, en détachent la souche qu'ils remettent au vendeur et gardent le talon (voir photo ci-dessus).

Après cette opération, le vendeur prend son tour vers le peseur assermenté qui est venu avec son matériel de pesage, lequel inscrit sur la souche les poids détaillés de chaque bourrin. Ensuite le vendeur porte son lot à l'emplacement réservé à l'acheteur et verse le contenu des bourrins que ce dernier met ensuite, soit dans d'autres bourrins, ou dans des sacs de grandeur suffisante pour contenir 30 à 35 K^{os}. Les bourrins vides sont tarés et le poids de cette tare est déduit du poids reconnu par le *peseur assermenté*.

Il ne reste plus au vendeur qu'à présenter la souche à l'acheteur qui lui règle, séance tenante, le montant de l'achat fait.

Toutes ces opérations se passent au milieu de conversations diverses, animées comme il convient chez nos méridionaux, mais toujours dans l'ordre et dans un calme parfait.

Le marché se continue l'après-midi, mais alors les vendeurs de tilleul, quelquefois toute la famille, père, mère, enfants, se dirigent vers les forains, colporteurs et autres, pour acheter à leur tour ce dont ils ont besoin pour eux-mêmes ou leurs exploitations, ce qui crée le trafic enrichisseur.

C'est alors une scène des plus pittoresques. A côté de conversations faites dans un français curieux, se mêle la langue provençale aux mots, aux expressions si caractéristiques et qu'il est bien difficile de traduire en français si l'on essaye d'interpréter fidèlement le piquant, la poésie ou le martèlement agréables de certaines descriptions.

Retenons surtout de ce simple exposé, l'art, la patience, l'amour du travail caractérisant ces intelligentes et laborieuses populations, accomplissant le tout avec une bonne humeur exemplaire et une satisfaction se lisant sur tous les visages.

DE POUMEYROL,

Herboriste en gros,
Vice-président du Conseil d'administration de l'Office national
des matières premières végétales
pour la droguerie, l'herboristerie,
la distillerie et la parfumerie.

©BIU Santé

REVUE DE CHIMIE BIOLOGIQUE

Sur la destruction des tissus végétaux, particulièrement de la cellulose, dans la nature et spécialement dans le tube digestif de l'homme et des animaux.

ANALYSE DES TRAVAUX
DE Mme KHOUVINE ET DE M. RENÉ SARTORY

DEUXIÈME PARTIE

(*Suite et fin* [1].)

Action des organismes sur le maltose. — Maltase.

Les faits qui se rapportent au maltose sont nombreux dans ce travail. L'auteur l'envisage comme source de carbone ; il le fait entrer dans la composition des milieux de culture et étudie le mode et le degré de son utilisation. D'autre part, ce sucre apparaît dans l'hydrolyse, par les microorganismes, des hydrates de carbone à molécules complexes, au nombre desquels figurent l'amidon et aussi la cellulose (2) : contrairement à toute attente, et à ce qui paraissait bien établi par divers auteurs déjà cités qui, dans l'hydrolyse ménagée de la cellulose, signalent non du maltose mais du cellobiose.

J'envisagerai, ici, les faits concernant le maltose considéré comme aliment carboné dans les milieux de culture : que ce maltose soit directement introduit ou qu'il dérive de l'hydrolyse de la cellulose.

Le maltose est consommé par les trois *Mucor* étudiés (les deux *Fusarium* ne sont pas étudiés à ce point de vue), soit directement sans hydrolyse, soit après dédoublement en glucose.

Mucor alternans. — Le maltose est, ici, un aliment de choix (p. 114). L'auteur n'a jamais pu mettre en évidence la production de mono-saccharides, en pratiquant la réaction des osazones sur les solutions nutritives maltosées. La fermentation alcoolique directe du maltose s'installe. La conclusion est que *M. alternans* est capable d'assimiler et de faire fermenter le maltose, directement, sans passer par le stade de

1. Voir *Bull. Sc. Pharm.*, novembre 1930, **37**, p. 613.
2. Voir plus haut : Action des organismes sur le cellobiose ; et aussi : Action des champignons (*M. alternans*) sur la cellulose.

©BIU Santé

glucose (p. 110, 111, 112 et 114). En résumé : consommation directe, pas d'hydrolyse, fermentation alcoolique directe.

Mucor spinosus. — En aérobie, le maltose est un bon aliment pour ce champignon. Il le consomme directement sans dédoublement (p. 71, 81 et 87). De plus, l'auteur n'ayant pas pu mettre en évidence des produits de dégradation (p. 70, 71), on doit en conclure qu'il n'y a pas fermentation alcoolique. En résumé : consommation directe, mais pas d'hydrolyse et pas de fermentation alcoolique directe.

En anaérobie, il y a sécrétion de maltase et dédoublement du maltose (p. 89 et 81).

Mucor piriformis. — L'organisme consomme le maltose en aérobie et en anaérobie et, comme pour *Mucor alternans*, la fermentation alcoolique s'installe. Les résultats décrits (p. 120) nous mettent, d'abord, en présence de faits rappelant exactement ce qui se passe pour *M. alternans* en milieu maltosé, soit : fermentation alcoolique directe du maltose. Mais, plus loin (p. 120 et 121), l'auteur cherche à pénétrer davantage le sujet et à connaître, pour *M. piriformis*, le stade intermédiaire entre le maltose et l'alcool : il plasmolyse le mycélium dans le milieu maltosé de culture, pour mettre en liberté (p. 113) les endoferments, et arrête la fermentation alcoolique par addition de xylol. Après un certain temps de contact, il caractérise du glucose provenant du dédoublement du maltose. La conclusion (p. 120 et 121) est que, en aérobie et en anaérobie, *M. piriformis* hydrolyse le maltose, pour donner du glucose qui est directement assimilable ou fermentescible.

En résumé : hydrolyse par la maltase et consommation *indirecte* du maltose ; fermentation alcoolique *indirecte*.

Les trois *Mucor* se distinguent donc nettement les uns des autres par leur action sur le maltose.

Remarques. — *Mucor alternans*. — L'assimilation et la fermentation directes du maltose, sans passer par le stade de monosaccharide (p. 110, 111, 112 et 114), méritaient, semble-t-il, d'être appuyées sur une sérieuse recherche de la maltase. L'auteur aurait avantage à compléter sur ce point son travail, en appliquant : 1° la méthode « *plasmolyse-xylol* » qui lui a permis de caractériser la maltase, dans les cultures directement maltosées de *M. piriformis* (p. 121). En effet, s'il s'en était tenu, pour *M. piriformis*, aux recherches décrites pour les cultures directement maltosées de *M. spinosus* et de *M. alternans*, il n'aurait pas caractérisé davantage la sécrétion de maltase, et les trois *Mucor* seraientainsi considérés comme utilisant le maltose directement, sans dédoublement, avec ou sans fermentation alcoolique ; 2° le broyage suivi de l'expression du mycélium, et l'essai du suc sur le maltose en présence d'antiseptiques ; 3° la dessiccation du mycélium et l'essai de sa poudre sur le maltose en présence d'antiseptiques.

Cependant, si l'auteur n'applique pas la méthode « *plasmolyse-xylol* »

©BIU Santé

aux cultures directement maltosées de *M. alternans*, il l'applique à une culture qui, selon lui, renfermerait du maltose provenant de l'hydrolyse de la cellulose (p. 113 et 114). Malgré la plasmolyse qui libère les endoferments (cellulase, p. 113; zymase, p. 156; maltase, p. 121) et les mélange aux exoferments dans le liquide de culture; malgré un contact de huit jours des ferments avec les sucres en présence de xylol (manipulations identiques à celles qui ont révélé la maltase chez *M. piriformis*, p. 121), l'auteur ne peut caractériser qu'un seul sucre : le maltose (osazone, pouvoir rotatoire, pouvoir réducteur, p. 113 et 114) *et pas de glucose* : donc pas de maltase.

Si on pouvait se baser sur les données de l'auteur (réalité de la présence du maltose), il semblerait donc bien certain que, contrairement à *M. piriformis*, *M. alternans* ne sécrète pas de maltase (même pas une endomaltase); qu'il ne peut, en aucune circonstance, dédoubler le maltose, et qu'il assimile ou fait fermenter cet hexobiose d'une façon absolument directe.

Si l'auteur, reprenant cette étude, parvenait à démontrer la production réelle de maltose aux dépens de la cellulose, dans les cultures cellulosées de *M. alternans* (voir plus haut : action des organismes sur le cellobiose), nous serions donc ici en présence d'un intéressant fait nouveau : assimilation et fermentation alcoolique *absolument directes* d'un hexobiose, sans aucun dédoublement interne ou externe, c'est-à-dire sans passage par le stade hexose.

Mucor spinosus. — L'absence de produits de dégradation (glucose, alcool), dans les milieux maltosés de culture en aérobiose (p. 70, 71 et 81), plaide en faveur d'une assimilation absolument directe du maltose (sans dédoublement et sans fermentation), car *M. spinosus* attaquerait énergiquement le glucose produit dans ce dédoublement, et lui ferait subir une fermentation alcoolique qui, dans un milieu identique à tous points de vue, porte sur 97 °/₀ de ce sucre (p. 72), soit : 100 °/₀ si on y ajoute les produits accessoires de la fermentation.

Mais, outre que *M. spinosus* est capable de sécréter de la maltase en anaérobie (p. 81 et 89), et qu'il fait fermenter (Gayon, 7) le maltose, lorsqu'il est *immergé* dans un milieu maltosé exposé à l'air (donc sans anaérobiose stricte); cas réalisé dans le présent travail pour la vie *aérobie* en milieux liquides sucrés : glucose, p. 72, par exemple; l'auteur éclaire à propos du milieu à l'amidon (p. 71) ce point resté obscur. En effet, pour un milieu identique, dans lequel le maltose est remplacé par de l'amidon (seul hydrate de carbone), nous voyons apparaître de la dextrine, du maltose et aussi du *glucose* qui est caractérisé à l'état de *glucosazone* (1).

1. En parlant, à plusieurs reprises, de *glucosazones* qu'il caractérise à propos de l'amidon (p. 71), et dont *il vérifie parfois le pouvoir rotatoire* (p. 79), l'auteur ne

©BIU Santé

L'hydrolyse complète de l'amidon nécessite une série d'actions fermentaires, aboutissant aux dextrines (amylase), au maltose (dextrinases), et au glucose (maltase). Mais, malgré la production et la présence simultanée de maltose et de *glucose* dérivant de l'amidon, l'auteur constate, ici encore, que le maltose est assimilé *directement* sans dédoublement (p. 71).

Il y aurait avantage à vérifier que *M. spinosus*, si actif (dans un milieu ammoniacal identique) sur le glucose auquel il fait subir une fermentation alcoolique complète (p. 72), préfère consommer directement le maltose, dans un liquide de culture qui renferme en même temps du glucose provenant du dédoublement du biose précédent.

M. spinosus sécrète donc de la maltase, même dans les conditions réalisées pour l'aérobie, et on doit considérer, jusqu'à plus ample information, qu'il assimile toujours le maltose après dédoublement en glucose. La recherche directe de la maltase aurait pu être pratiquée, comme pour *M. piriformis* (*xylol-plasmolyse*; p. 121) ou par les méthodes classiques que j'ai rappelées à propos de *M. alternans*.

Action des organismes sur le glucose et le lévulose. Alcool et zymase.

Glucose et lévulose. — Les produits dérivant de l'utilisation de ces hexoses n'ont pas été envisagés pour les deux *Fusarium*.

Les trois *Mucor* et la levure font subir au glucose la fermentation alcoolique. Il est à noter, à ce propos, que le lévulose, dans tous les cas où il a été ajouté directement aux milieux de culture (*Willa saturnus*, p. 132; *M. alternans*, p. 108 : espèces qui attaquent cependant le glucose), n'a pas été attaqué. Cependant, *M. spinosus* (p. 70) et *M. piriformis* (p. 119 et 110), contrairement à ce qui est rapporté par Gayon (7) pour divers *Mucor* (*M. spinosus* en particulier), et contrairement aux données classiques concernant les Mucorinées, sécrètent de l'invertine et consomment le lévulose comme le glucose, dans les milieux saccharosés après hydrolyse du sucre. Encore, ici, l'utilisation du lévulose n'est pas absolument certaine, et il faut faire une remarque concernant l'utilisation du saccharose ou de ses constituants. Les organismes précités semblent, en effet, isomériser le lévulose en glucose, car l'auteur ne signale jamais que le glucose dans les produits de l'hydrolyse du saccharose (p. 70, 87, 119, 121, 122).

Quoi qu'il en soit, la fermentation alcoolique aux dépens du glucose

vise probablement que l'osazone du glucose droit (seul sucre naturel), car le glucose gauche est d'origine exclusivement synthétique.

Cependant, pour le maltose où les choses sont différentes, il est également question de *maltosazones* (p. 110). Peut-être s'agit-il d'isomaltose naissant par isomérisation partielle du maltose introduit dans le milieu.

©BIU Santé

est nette pour les trois *Mucor*. La vie anaérobie rend le phénomène plus intense et peut aboutir, dans les milieux contenant un excès de ce sucre, à des titres alcooliques élevés (8 à 10 °/₀ pour *M. alternans*, p. 110).

L'utilisation du glucose par *M. spinosus* (p. 72) mérite de fixer l'attention. L'organisme, cultivé sur le milieu ammoniacal (p. 66) ne renfermant que du glucose (3 °/₀) comme source de carbone, se développe et produit la fermentation alcoolique. La proportion du glucose consommé, *évaluée d'après la quantité d'alcool formé*, atteint le taux très élevé de 97 °/₀; soit largement 100 °/₀ si on y ajoute les produits accessoires de la fermentation alcoolique (glycérine, acide succinique, etc...).

Un autre essai, décrit à la même page 72, nous montre que l'organisme étudié, cultivé sur un milieu glucosé avec excès (20 gr. °/₀) de glucose, ne détruit pas tout le glucose et en consomme, ici, une partie directement, sans la faire fermenter. Sur les 20 gr. contenus dans 100 de milieu, 12,25 gr. sont attaqués en fin d'expérience. Malgré ces 12,25 gr. de glucose détruit, le milieu ne renfermait que 3,2 °/₀ d'alcool Les poids du gaz carbonique et des corps accessoires doublant sensiblement le poids d'alcool né dans la fermentation, l'ensemble des produits de la fermentation alcoolique correspond à environ 6 gr. de glucose transformé. Il en résulte qu'environ 6 gr. aussi de glucose ont été consommés sans subir la fermentation alcoolique; à moins que l'alcool pouvant dériver de ces 6 gr. de glucose ait été utilisé (1) de préférence au glucose non fermenté lui-même ?

Remarques. — Les procédés adoptés ici (p. 72), pour le dosage de l'alcool, dans les milieux de culture non distillés, procédés adoptés aussi pour *M. alternans* (p. 109 et 110), n'ont peut-être pas fourni de chiffres très exacts en ce qui concerne l'alcool et par suite le glucose transformé. Le compte-gouttes de Duclaux et l'appareil de Malligand ne paraissent pas, ici, directement applicables au dosage de l'alcool, même en se servant du milieu vierge comme terme de comparaison. Le milieu ammoniacal glucosé est bouleversé dans sa composition au cours de la culture (p. 66 et 68) : l'ammoniaque est utilisée, le glucose disparaît par fermentation, etc...

Zymase. — Les trois *Mucor* et la levure font fermenter le glucose, en donnant alcool et anhydride carbonique.

En ce qui concerne le lévulose (qui subit ordinairement le sort du glucose), les résultats s'éloignent des faits habituels. — Les deux organismes étudiés à ce point de vue (*M. alternans* et la levure : qui font fermenter le glucose) sont sans action sur le lévulose (p. 132 et 108).

Dans les milieux directement maltosés, le dédoublement du maltose en glucose (maltase) qui précède habituellement l'utilisation et la

1. Voir plus loin : Consommation de l'alcool par les organismes.

©BIU Santé

fermentation alcoolique de ce sucre par la zymase n'a été constaté que pour *M. piriformis*. *M. alternans*, par exemple (qui, il est vrai, et sauf la remarque faite plus haut à propos de l'action des organismes sur le maltose, n'a pas été l'objet des mêmes recherches que *M. piriformis* (p. 121), en ce qui concerne la caractérisation de la maltase : *xylol-plasmolyse*), assimilerait et ferait fermenter le maltose directement, sans passer par le stade glucose. En un mot, la zymase signalée (p. 110) agirait directement sur le maltose comme elle agit sur le glucose. — Les manipulations effectuées pour *M. piriformis* (p. 121) eussent, sans doute, permis de caractériser aussi, pour les autres *Mucor*, la maltase et le glucose.

L'auteur rencontre la zymase mélangée à d'autres ferments (cellulase en particulier) dans le liquide provenant de la plasmolyse du mycélium des champignons cultivés sur cellulose : liquide neutralisé et filtré à la bougie CHAMBERLAND. En effet, ce liquide, mélangé à une solution de glucose, produit la fermentation alcoolique de ce sucre (p. 156). La plasmolyse du mycélium effectuée pour *M. spinosus* (p. 79), pour *Mucor alternans* (p. 113) et pour *M. piriformis* (p. 121), amenant au sein des liquides de cultures les endoferments primitivement inclus dans le mycélium (p. 113 et 156), nous voyons donc réunis dans ces liquides simplement filtrés au papier, la cellulase, la zymase, la maltase (p. 121) et aussi la cellobiase (p. 152 et 153, 80 et 81) qui hydrolyse le cellobiose en deux molécules de glucose.

Les sucres (cellobiose, glucose, maltose) se trouvent donc, au cours des repos de huit jours, au contact direct de ferments hydrolysants et de zymase qui peut faire fermenter le glucose, dérivant du cellobiose (p. 79 et 80), ou du maltose (p. 121).

L'auteur pense supprimer dans ces divers cas, par addition de xylol, la fermentation alcoolique des sucres : ceci en vue de leur accumulation et de leur caractérisation (p. 113 et 79). Or le xylol ne détruit pas les ferments solubles et n'entrave pas leur pouvoir (p. 78); de sorte que, en définitive, la fermentation alcoolique des sucres reste possible.

Consommation de l'alcool par les organismes.

Les trois *Mucor* et la levure étudiés font fermenter certains sucres (le glucose en particulier). Lorsque le glucose est en excès dans le milieu, la fermentation s'arrête lorsque le titre alcoolique a atteint un maximum qui correspond, évidemment, au degré de résistance de l'organisme à l'alcool dans les conditions réalisées.

Mais, ici, l'auteur signale autre chose que de la résistance. En effet, dans ses conclusions relatives à l'action de *M. spinosus* sur les hydrates de carbone (p. 87), il souligne nettement que cet organisme *peut utiliser jusqu'à une proportion de* 3 % *d'alcool pour ses besoins énergétiques.*

©BIU Santé

Dans des considérations générales sur la transformation de la cellulose, l'utilisation de l'alcool est signalée de nouveau, pour les Oomycètes isolés par l'auteur, c'est-à-dire pour les *Mucor* (p. 154). Ces champignons, écrit l'auteur, cultivés « sur des milieux qui renferment, comme source de carbone, de la cellulose pure et de l'alcool, se développaient dans des liquides de concentration alcoolique allant jusqu'à 5 °/₀. Mais, dans ces recherches, la cellulose a toujours été *très peu attaquée*. Il paraît donc que ces organismes tirent le carbone qui leur est nécessaire de l'alcool ».

Les deux *Fusarium* n'ont pas été envisagés sur ce point.

Remarques. — En ce qui concerne l'utilisation de l'alcool (jusqu'à une proportion de 3 °/₀, p. 87) par *M. spinosus*, l'auteur signale (p. 72) que l'organisme a la faculté de vivre dans un milieu de culture fermenté avec excès de sucre, et contenant 3,2 °/₀ d'alcool; ou encore, que la fermentation alcoolique ne devient nocive que lorsque la quantité d'alcool formée dans le milieu sucré dépasse 3 °/₀.

L'auteur se contente de ces observations (les seules qu'on puisse rapprocher du présent sujet), répondant uniquement à la résistance de l'organisme à l'alcool, et ne cherche pas à prouver, par un dispositif expérimental approprié, que l'alcool a été réellement utilisé.

Les expériences effectuées par l'auteur sur *M. spinosus*, en milieu ammoniacal glucosé à 3 °/₀ et à 20 °/₀ (p. 72 et 66), motivent un certain doute en ce qui concerne cette utilisation : 1° Dans le milieu à 3 °/₀, la fermentation alcoolique est terminée en vingt-quatre jours; ici, contrairement à ce qui se passe pour le milieu à 20 °/₀, la totalité du glucose disparaît. A défaut de glucose résiduel, les dosages d'alcool, effectués sur le milieu ammoniacal glucosé, fermenté, non distillé, au moyen du compte-gouttes de Duclaux et, aussi, les dosages à l'ébullioscope de Malligand, conduisent l'auteur à évaluer à 97 °/₀ la quantité de glucose transformé en alcool. En ajoutant, à l'alcool et au gaz carbonique, les produits accessoires de la fermentation alcoolique (glycérine, acide succinique, etc...), nous atteignons largement 100 °/₀.

Bien que le compte-gouttes de Duclaux et l'appareil de Malligand ne puissent pas donner de résultats exacts, en raison de la nature des milieux et, aussi, du bouleversement de leur composition au cours de la culture (destruction du sucre, utilisation du sel ammoniacal, etc...) qui ne permettent pas de comparer, dans ces conditions, le milieu fermenté à un milieu vierge, nous pouvons à la rigueur admettre, avec l'auteur, que la totalité du glucose a subi la fermentation alcoolique. Mais, outre que les produits accessoires de la fermentation complètent largement, à 100 °/₀, les 97 °/₀ calculés sur la quantité d'alcool dosé, nous ne trouvons dans tout le travail aucune expérience permettant de supposer que l'organisme a utilisé jusqu'à 3 °/₀ d'alcool pour ses besoins énergétiques. Si même on négligeait les produits accessoires de la fermentation, on ne

©BIU Santé

pourrait en déduire que les 3 °/₀ complémentaires de glucose ont été utilisés indirectement sous forme d'alcool. Il serait plus normal, semble-t-il, d'admettre que le glucose a été utilisé directement.

Il y aurait, sans doute, intérêt à renouveler ces expériences, en les modifiant, pour trouver, de façon plus décisive, que l'alcool est utilisé et qu'il constitue dans le milieu une source de carbone alimentaire.

2° Dans 100 gr. de milieu glucosé à 20 °/₀ et après arrêt de la fermentation, l'auteur dose 7,75 gr. de glucose résiduel. Le titre alcoolique, déterminé toujours par les mêmes méthodes, est de 3,2 °/₀. Le champignon, dit l'auteur, a eu la faculté de vivre dans un milieu à 3,2 °/₀ d'alcool. Il est, de même, difficile de tirer de cette expérience la preuve que l'organisme peut utiliser jusqu'à 3 °/₀ d'alcool pour ses besoins énergétiques. J'ai d'ailleurs dit plus haut (voir : action des organismes sur le glucose et le lévulose), qu'ici, en dehors de la fermentation alcoolique, une forte proportion du glucose est utilisée par *M. spinosus*, et il est plus normal, à défaut d'autre document, d'admettre que le glucose a été consommé directement qu'indirectement sous forme d'alcool.

Pour ce qui est des cultures des Oomycètes isolés, sur des milieux ne renfermant comme source de carbone que de la cellulose et de l'alcool, il semble bien que, pour acquérir la certitude de l'utilisation de l'alcool l'auteur devrait compléter ses observations, évaluer la quantité de cellulose utilisée (p. 154) et la comparer à celle du carbone fixé dans le mycélium; en un mot : établir un rendement énergétique ou dresser un bilan carboné de la culture.

Affinité des sucres d'origine cellulolytique pour les cellules fungiques.

L'auteur, considérant les sucres qui dérivent de l'hydrolyse de la cellulose, signale que ces sucres réduisent spontanément, *ou après interversion*, la liqueur de FEHLING (p. 153). Les seuls sucres signalés : glucose, cellobiose, maltose, étant directement réducteurs, peut-être doit-on envisager l'existence d'un autre sucre non caractérisé, dont le pouvoir réducteur n'apparaît qu'après hydrolyse.

Quoi qu'il en soit, ces sucres sont, dit l'auteur, *très intimement liés* aux cellules des champignons, et peuvent être mis en évidence, d'un côté par voie microchimique, d'un autre côté par plasmolyse des cellules mycéliennes (p. 153 et 154).

Des quatre expériences qui se rapportent à ce sujet, deux sont pratiquées sur *M. alternans* et deux sur *M. spinosus*.

L'une d'elles, qui a trait à *M. alternans* (p. 113, alinéa 2), cultivé sur milieu cellulosé, mais *non plasmolysé*, permet à l'auteur de constater l'absence de produits de dégradation (sucres, alcool) dans le liquide qui

©BIU Santé

baigne le champignon séparé par filtration simple. Cet essai, complété d'ailleurs, à l'alinéa 3, par la plasmolyse, est donc décisif : les sucres d'hydrolyse cellulosique ne diffusent pas, sans plasmolyse, dans le milieu qui baigne le champignon. Ces sucres restent dans le mycélium ; et ceci, malgré le xylol qui est impuissant à produire la plasmolyse et à les libérer.

Mais les trois autres expériences effectuées aussi *sans plasmolyse*, fournissent des résultats assez différents : A) Pour le même *M. alternans*, nous voyons (p. 114) une culture tuée par le toluène (qui agit comme le xylol), abandonnée pendant cinq jours mais *non plasmolysée*, donner un liquide réduisant la liqueur de Fehling, dans lequel l'auteur caractérise deux sucres : cellobiose et maltose ; B) De même (p. 113, alinéa 1), l'auteur observe, microscopiquement, *que les fibres cellulosiques attaquées* par *M. alternans* réduisent la liqueur de Fehling. Là encore, il est bien difficile d'admettre que des sucres, solubles dans l'eau, soient entièrement retenus par la cellulose du milieu et qu'il n'en passe pas dans le liquide. En tout cas, ici, les sucres ne sont pas *retenus par le mycélium* de *M. alternans*, puisqu'on les trouve fixés sur la cellulose de la culture ; C) Les faits sont analogues pour *M. spinosus* (p. 78, alinéa 2). Une culture cellulosée de vingt jours, tuée par le xylol, abandonnée pendant dix jours, fournit, *sans plasmolyse*, un liquide filtré contenant du glucose, dont l'auteur obtient l'osazone qu'il identifie par le *pouvoir rotatoire connu des glucosazones*, par le point de fusion et par l'examen microscopique des cristaux.

Dans 3 cas, sur les 4 où la plasmolyse n'a pas été pratiquée, les sucres produits dans l'hydrolyse de la cellulose par les champignons ne sont donc pas liés intimement au mycélium. Ils existent normalement dans le milieu de culture qui baigne le champignon, comme pour la bactérie (p. 139 et 152) ; et leur caractérisation ne paraît exiger ni la plasmolyse ni des réactions microchimiques.

Action des organismes sur le saccharose. — Invertine.

Parmi les organismes cultivés sur milieux saccharosés, les uns sécrètent de l'invertine et utilisent le sucre après dédoublement : *M. spinosus* ; *M. piriformis* ; les autres sont sans action sur ce même corps (*M. alternans* et la levure), ou n'ont pas été étudiés à ce point de vue (*Fusarium*).

Mucor spinosus. — Les *Mucor*, en général, même ceux qui se comportent comme des ferments alcooliques actifs dans les milieux contenant du glucose ou du sucre interverti, sont considérés comme incapables d'hydrolyser le saccharose. Ils sécrètent donc de la zymase, mais pas d'invertine. *Mucor spinosus*, lui-même, étudié à ce point de vue par Gayon (7), est considéré par cet auteur comme incapable d'intervertir le saccharose.

©BIU Santé

M. R. SARTORY, cultivant *M. spinosus* sur un milieu ne renfermant que du saccharose (ou ses produits de dédoublement) comme source de carbone, observe l'interversion et l'utilisation de ce sucre. Il déclare se trouver en contradiction avec GAYON (7) qui, dans son mémoire sur les fermentations par les Mucorinées, n'a pu mettre en évidence cette *action fermentative*, soit : l'interversion du sucre. En un mot, pour M. R. SARTORY, *M. spinosus* sécrète de l'invertine (p. 70).

L'auteur tyndallise son milieu ammoniacal saccharosé (p. 69 et 55) par huit chauffages d'une heure à 60°, à vingt-quatre heures d'intervalle, pour éviter toute interversion du sucre. En cas d'interversion accidentelle, les dosages de sucre dans les cultures sont comparés à des dosages effectués sur des milieux vierges traités de même façon (p. 69 et 70).

Vie aérobie. — Dans un milieu de culture contenant 5 °/₀ de saccharose, l'auteur observe, au bout de trente jours de culture : 1° la disparition de 0 gr. 70 de saccharose; 2° la présence de 0 gr. 022 *de glucose* (p. 70).

Le résultat et la conclusion (p. 70 et 87) sont que *M. spinosus* intervertit le saccharose et utilise le *glucose* qui en résulte (le lévulose semble bien être ici, comme partout ailleurs, isomérisé en glucose).

Vie anaérobie. — Les résultats obtenus, en anaérobie, conduisent l'auteur à constater dans ses conclusions (p. 89), par rapport à la vie aérobie, une augmentation notable dans l'hydrolyse et dans l'assimilation : ce qui (quant à l'assimilation) est conforme aux faits habituels pour d'autres organismes.

Cependant, si on compare les chiffres (en milligrammes) du tableau de la page 81, concernant le saccharose en aérobie, aux chiffres donnés page 70 pour ce même sucre et pour la vie aérobie, on constate une importante discordance :

	Page 70.		Tableau : page 81.	
	ASSIMILATION	HYDROLYSE	ASSIMILATION	HYDROLYSE
Vie aérobie. . .	70	2,2	Et non : 7	2
Vie anaérobie. .	»	»	22,3	14,1

Si les chiffres donnés page 70 (expérience) sont exacts, la vie anaérobie entraîne, non une augmentation notable, mais une forte diminution dans l'utilisation du saccharose : ce qui ne répond pas aux faits habituels.

REMARQUES. — *Invertine.* — On connaît la sensibilité du saccharose aux agents hydrolysants. Si l'eau pure n'a aucune action hydrolysante

©BIU Santé

sensible à froid, on sait que les milieux même très faiblement acides, l'anhydride carbonique, certains sels d'ammonium et de métaux alcalino-terreux (voir : ouvrages classiques), intervertissent facilement le sucre en solution dans l'eau.

Le milieu ammoniacal saccharosé adopté ici contient (p. 69 et 55) : eau 1.000; sulfate d'ammonium 1; phosphate monopotassique 1; sulfate de magnésium 0,50; chlorure de sodium 1; saccharose 50. Pour éviter l'interversion, l'ensemble est tyndallisé par 8 chauffages d'une heure à 60°. En cas d'interversion accidentelle, des milieux témoins non ensemencés et traités de même façon permettent des comparaisons (p. 70); de sorte que, en définitive, la consommation du saccharose peut être évaluée.

Mais, en ce qui concerne la caractérisation de l'invertine, les faits sont différents. Il ne suffit pas de constater, dans un milieu saccharosé, l'apparition de glucose (p. 70), ou d'observer une augmentation de sa proportion par rapport aux témoins, pour conclure à la sécrétion d'invertine. Il faut encore que, dans le milieu de culture, aucune cause étrangère à cette sécrétion ne puisse expliquer l'hydrolyse du saccharose. Le simple changement de composition chimique qui se produit dans toute culture peut faire apparaître ou varier le pouvoir hydrolysant vis-à-vis du saccharose, et rendre les comparaisons impossibles.

La sécrétion d'invertine par M. spinosus, s'écartant des faits connus pour les *Mucor* et pour *M. spinosus* en particulier (Gayon, 7), j'ai cru utile de préparer, avec des corps purs, le milieu ammoniacal saccharosé, en me conformant strictement au texte de l'auteur pour la préparation (p. 69) du milieu ammoniacal saccharosé (p. 55), et de voir comment se comporte ce milieu à l'égard du saccharose qu'il contient.

J'ai vu, d'abord, qu'une importante quantité de saccharose s'intervertit toujours pendant la tyndallisation. J'ai vérifié l'action hydrolysante individuelle des divers sels entrant dans la composition du milieu ammoniacal et pris, chacun, à leur propre concentration. Dans les conditions de préparation où l'auteur s'est placé, le chlorure de sodium s'est montré dépourvu d'action hydrolysante; le phosphate monopotassique, le sulfate d'ammonium et aussi le sulfate de magnésium interviennent, chacun pour une part, dans le dédoublement du saccharose.

Puis, me référant à une culture analogue de cinquante jours, pour laquelle le pH a été déterminé aux divers âges (milieu ammoniacal : p. 67 et 68), j'ai constaté que le milieu s'acidifie et que le pH initial présente, au cours de ces cinquante jours, des variations égales à 0,8 et à 0,7, vers l'acidité. Le texte nous apprend de plus (p. 68) que cette acidification est due : 1° à la mise en liberté de l'acide du sel ammoniacal (sulfate d'ammonium) résultant de la consommation de l'ammoniaque; 2° à la production de fortes quantités d'acide oxalique aux

©BIU Santé

dépens du sucre ; et que la résultante de ces réactions est une faible acidité presque constante.

J'ai donc ajouté au milieu ammoniacal saccharosé (p. 69 et 53) une quantité suffisante de solutions titrées stérilisées d'acide sulfurique (ou chlorhydrique) seul, d'acide oxalique seul, ou d'un mélange de ces deux acides, pour faire varier de la même quantité (0,8), vers l'acidité, le pH de ce milieu. J'ai placé mes vases à 23°-24° (p. 65) après addition de xylol ou de toluène bien neutres. Un vase témoin ne contenant que de l'eau distillée bouillie, du sucre et du xylol, a été maintenu après tyndallisation dans les mêmes conditions et son contenu est resté à peu près dépourvu de pouvoir réducteur. Mais le milieu ammoniacal sucré est devenu réducteur et, en moins de trente jours, j'ai observé une interversion (*supplémentaire* par rapport au milieu ammoniacal non acidifié témoin) du saccharose, suffisante pour expliquer, et au delà, non seulement la présence signalée de 22 milligr. de glucose (sucre interverti sans doute), mais encore le dédoublement de la totalité (0 gr. 70) du saccharose consommé (p. 70).

Le phosphate dipotassique (pH = 7,4 environ) ayant été substitué par moi, et par erreur, dans le milieu ammoniacal, pour des essais semblables à celui qui vient d'être décrit, au phosphate monopotassique (pH = 4,6 environ), une interversion supplémentaire par rapport au milieu ammoniacal non acidifié témoin ne s'en est pas moins produite.

En résumé : pour caractériser la production d'invertine par *M. spinosus*, l'auteur eût dû, par des méthodes appropriées, éviter les causes d'erreurs dues à la nature du milieu et aux variations de sa composition. Les mêmes réflexions s'appliquent aux cultures en anaérobie contenant du saccharose (p. 81, tableau). L'acidité des milieux n'étant pas déterminée, l'interversion du sucre peut ne pas être due à l'action d'une diastase

Mucor piriformis. — Nous sommes, ici encore, en présence d'un *Mucor* qui sécrète de l'invertine et hydrolyse le saccharose en glucose (le lévulose semble isomérisé en glucose comme pour *M. spinosus*), tant en aréobie qu'en anaérobie (p. 119, 120 et 122).

Bien que l'auteur n'interprète pas, ici, les phénomènes de nutrition, dans le même milieu ammoniacal (p. 55) saccharosé et tyndallisé (p. 118 et 69), la seule source d'azote est toujours le sulfate d'ammonium, de même que la source de carbone est le saccharose ou ses produits de dédoublement. Il est certain que l'acidité du milieu augmente ici comme pour *M. spinosus*, et pour les mêmes raisons.

L'acidité des cultures n'étant déterminée à aucun âge, il est à craindre que l'interversion soit due, comme pour *M. spinosus*, à l'acidification du milieu.

En résumé : en raison des faits classiques, il est important de tenir compte, dans la caractérisation de l'invertine chez les *Mucor*, des

©BIU Santé

variations de composition chimique des milieux de culture qui, à elles seules, peuvent expliquer l'interversion du saccharose.

Action des microorganismes sur l'amidon.

Mucor spinosus et *M. alternans* ont été étudiés quant à leur action sur l'amidon, qu'ils hydrolysent en donnant des produits intermédiaires (dextrines) et des sucres. *M. piriformis* attaque très faiblement l'amidon. Les deux *Fusarium* ne sont pas étudiés à ce point de vue.

Pour *M. alternans*, l'hydrolyse de l'amidon, comme celle de la dextrine, comme celle, aussi, de la cellulose (1), s'arrête au stade maltose (p. 111); sucre qui subit encore la fermentation alcoolique directe.

M. spinosus hydrolyse de même l'amidon en aérobie, donne des dextrines et du maltose (p. 71 et 87), puis, l'hydrolyse dépasse le stade maltose et produit, en même temps, du glucose (maltase) qui est caractérisé à l'état de glucosazone (p. 71). Mais le tableau de la page 81 signale, en aérobie également, l'absence de produits d'hydrolyse de l'amidon : l'auteur n'interprète pas cette anomalie.

Le texte (p. 71), impliquant la présence simultanée dans le même milieu de glucose et aussi de maltose qui est hydrolysé pour le dosage, il est difficile de comprendre pourquoi l'auteur n'obtient pas de maltosazone et, aussi, pourquoi il veut que le maltose soit assimilé directement, sans hydrolyse, c'est-à-dire sans l'intervention de la maltase.

Il serait peut-être bon d'éclairer un peu ces données qui, formulées pour le milieu à l'amidon en aérobie (p. 70 et 71), sont reproduites aux conclusions (p. 87 et 89) pour souligner, de nouveau, que la maltase n'apparaît qu'en milieu anaérobie.

Résumé des observations concernant l'action de « Mucor spinosus » sur les principaux hydrates de carbone.

L'auteur résume dans un tableau (p. 81) l'action de *M. spinosus* sur 5 hydrates de carbone : maltose, lactose, saccharose, amidon, cellulose. Le lactose n'est attaqué ni en aérobie (p. 71), ni en anaérobie. Le but est de comparer, en aérobie et en anaérobie, l'assimilation d'une part et, d'autre part, l'action hydrolysante évaluée d'après les produits d'hydrolyse non consommés : pour le maltose, le saccharose, l'amidon et la cellulose. Il semble qu'il n'y ait pas un accord complet entre les chiffres ou faits consignés dans ce tableau et ceux qui sont signalés à propos des expériences décrites ailleurs.

Amidon. — Pour l'amidon, en aérobie, le tableau signale une assimilation, mais pas de produits d'hydrolyse. Or, pour ce même corps en

1. Voir plus haut : Cellulose, champignons, *Mucor alternans*.

©BIU Santé

aérobie (p. 71), on voit une hydrolyse importante produisant des dextrines, du maltose et du glucose, qui sont dosés et dont une partie est consommée par l'organisme.

Saccharose. — En aérobie, le saccharose assimilé total et les produits de son hydrolyse non consommés et présents sont dits dans le rapport de 7 à 2, tandis que nous trouvons ailleurs, à propos de l'essai en aérobie (p. 70), le rapport de 70 à 2,2. Les chiffres correspondants en anaérobie sont : 22,3 et 14,1.

Si les chiffres consignés (p. 70) sont exacts, il en résulte que l'anaérobiose intensifie l'hydrolyse; mais elle n'intensifie pas l'assimilation, contrairement aux chiffres consignés dans ce tableau et contrairement à ce que l'auteur souligne encore page 89 : elle la diminue fortement, ce qui, de plus, semble anormal.

Maltose. — En aérobie : pas de produits d'hydrolyse. Cependant, à propos du milieu à l'amidon en aérobie (p. 71), nous voyons coexister dans le même milieu plusieurs dérivés d'hydrolyse de l'amidon : dextrines, maltose et aussi son produit de dédoublement, le glucose caractérisé à l'état de glucosazone.

Cellulose. — De même ici, en *aérobie*, l'auteur ne rencontre pas de produits d'hydrolyse, alors que (p. 87 et 88) il donne, pour la vie aérobie, les noms de ces produits d'hydrolyse (cellobiose, glucose). Cependant, l'auteur n'a signalé ailleurs ces deux sucres que pour des essais effectués en *anaérobie* (p. 77, 78, alin. 2; 79 et 80).

Distinction des trois Mucor par leur action sur les hydrates de carbone.

L'action des trois *Mucor* sur les hydrates de carbone suffit donc pour les différencier nettement :

Cellulose. — *M. piriformis* n'attaque pas la cellulose (p. 122). *M. spinosus* l'hydrolyse et donne du cellobiose, puis du glucose (p. 79 et 80). *M. alternans* l'hydrolyse, fournit du cellobiose, puis du maltose, par isomération (p. 114 et 115).

Maltose. — *M. piriformis* hydrolyse le maltose en glucose qui subit lui-même la fermentation alcoolique. *M. alternans* assimile et fait fermenter le maltose sans passer par le stade de monosaccharide (p. 110, 111, 112, 114). *M. spinosus* assimile le maltose directement sans donner de monosaccharide et sans fermentation alcoolique.

Saccharose. — *M. alternans* n'hydrolyse pas le saccharose. *M. spinosus* sécrète de l'invertine, mais la production de l'alcool dans les milieux saccharosés hydrolysés n'est pas signalée malgré l'affinité de *M. spinosus* pour le glucose (p. 72). *M. piriformis* sécrète de l'invertine, puis fait fermenter les hexoses résultant du dédoublement du saccharose.

©BIU Santé

Amidon. — L'amidon n'est pas un aliment suffisant pour *M. piriformis* (p. 117). *M. alternans* l'hydrolyse en dextrine et maltose (p. 111). *M. spinosus* l'hydrolyse plus profondément en dextrine, maltose et glucose (p. 71).

Action des organismes sur les matières azotées. Ferments protéolytiques.

M. R. Sartory, s'inspirant des techniques adoptées par d'autres auteurs [1], [2], cultive ses microorganismes sur des milieux renfermant de l'azote à l'état nitrique ou à l'état ammoniacal (sulfate d'ammonium), et détermine les variations du pH de la culture et de la teneur en azote total du mycélium, suivant l'âge de la culture (p. 67).

Azote nitrique et ammoniacal. — L'auteur n'a pas eu connaissance des travaux publiés en 1927 par M. Bach (2 *bis* et 2 *ter*), sur la nutrition azotée des Mucorinées et particulièrement de *Mucor spinosus* : azote ammoniacal d'abord; azote nitrique ensuite. Le désaccord règne entre les résultats publiés, d'une part, par M. Bach, et, d'autre part, par M. R. Sartory (p. 67), en ce qui concerne l'utilité relative de l'azote nitrique et de l'azote contenu dans un sel ammoniacal à acide minéral (M. R. Sartory emploie, comme source de carbone, du saccharose au lieu de glucose. Mais ce saccharose est interverti, p. 70, et remplace ainsi le glucose).

Evolution. — Les cultures sur milieux sans citrate de soude, contenant l'azote à l'état de sulfate d'ammonium ou de nitrate de potassium, respectivement identiques par ailleurs pour chacun des auteurs, et de pH voisins (6,4 ou 6,6), conduisent aux résultats opposés suivants : Pour M. R. Sartory : l'azote à l'état ammoniacal est plus favorable à l'évolution de *M. spinosus* que l'azote à l'état nitrique. M. Bach aboutit à la conclusion inverse ; certaines Mucorinées, *M. spinosus* en particulier, utilisent mieux l'azote nitrique que l'azote ammoniacal. Cet auteur en donne la raison : l'acidification intense des milieux contenant du sulfate d'ammonium, par l'acide sulfurique libre résultant de la consommation de l'ammoniaque. L'addition d'un tampon (citrate de soude), qui s'oppose à l'acidification, permet une meilleure évolution et des récoltes plus abondantes.

Variations du pH. — Quant aux variations du pH pour le même *M. spinosus* : 1° dans le milieu au sulfate d'ammonium sans citrate : M. R. Sartory voit le pH initial des cultures (pH = 6,6) varier légèrement (1/10 environ : pH = 5,8) vers l'acidité, au cours d'une période de cinquante jours (p. 67). M. Bach (2 *bis*) voit, au contraire,

1. Terroine, Wurmser et Montané (23).
2. Bach (2).

©BIU Santé

le pH initial 6,4 varier de plus de moitié et atteindre 3 à 2,4 en quinze jours, traduisant ainsi une acidification intense qui gêne l'évolution ; 2° Dans le milieu au nitrate de potassium. M. R. Sartory voit le milieu (pH = 6,6) s'alcaliniser d'abord (pH = 6,9 le quatrième jour), puis s'acidifier légèrement. M. Bach (2 *ter*), au contraire, voit les *Mucor*, dont *M. spinosus*, provoquer dès le début une acidification très marquée (le pH initial 6,4 atteint parfois 3) due à la production *transitoire* d'acides organiques aux dépens du sucre : acides qui saturent, et bien au delà, la potasse résultant de l'utilisation de l'azote nitrique. Puis, les acides organiques sont consommés (série acétique) et, ainsi, le pH s'oriente vers une forte alcalinité (le pH atteint parfois 9 environ), qui est aussi attribuable à la potasse libérée et à une protéolyse intense.

Azote total du mycélium. — M. Terroine et ses collaborateurs (23, p. 638) pour *Aspergillus niger* en milieu au sulfate d'ammonium, M. Bach (2, p. 172 et 173) pour *Aspergillus repens*, également dans un milieu au sulfate d'ammonium (et aussi au chlorure et au phosphate d'ammonium), ont montré que, dans tous les cas, le mycélium de ces moisissures est d'autant plus riche en azote total qu'il est plus jeune. C'est dans les premiers jours de culture qu'on obtient les pourcentages d'azote total les plus élevés. M. Bach (2, p. 171) écrit de plus : « C'est un fait connu depuis longtemps que le pourcentage d'azote du mycélium diminue avec l'âge. Mes résultats montrent que le taux de l'azote total est très élevé : 8 à 9 % *au début de toutes les cultures* et se maintient à ce niveau si, par suite d'une acidité élevée, le champignon ne peut poursuivre son évolution normale. Dans les conditions habituelles, le taux initial baisse jusqu'aux environs de 5 à 6 % et s'y maintient tant qu'il reste du sucre, c'est-à-dire tant que la protéolyse n'intervient pas activement. Celle-ci peut faire baisser le taux de l'azote total jusqu'à 4 %. »

Mucor spinosus (que M. Bach n'a pas étudié à ce point de vue) conduit M. R. Sartory à des résultats qui séparent nettement cette moisissure des deux *Aspergillus* décrits par MM. Terroine et Bach. M. R. Sartory voit, en milieu au sulfate d'ammonium, comme d'ailleurs en milieu nitraté, et pour un pH de départ = 6,6, le mycélium de *M. spinosus* s'enrichir et son pourcentage d'azote *augmenter* (*et non diminuer*) dans les premiers jours de culture. Ce pourcentage est *au moins doublé* entre le quatrième et le huitième jour.

L'auteur rapporte ensuite ses observations sur des milieux de culture renfermant l'azote sous diverses autres formes. Nous nous trouvons de même, ici, en présence de résultats assez imprévus.

Matières albuminoïdes. — L'auteur donne, avec quelque détail pour *M. spinosus* seulement, les conditions d'utilisation de divers corps azotés complexes : *ovalbumine*, *lactalbumine*, *peptone* (p. 72).

M. spinosus désintègre les matières albuminoïdes complexes de son

©BIU Santé

propre protoplasma cellulaire : cette protéolyse aboutit progressivement à la mort des cellules (p. 68). Il s'agit donc, ici, d'un ferment protéolytique (trypsine) qui agit dans les cellules mycéliennes mêmes, et qui peut passer dans le liquide de culture, comme nous allons le voir pour le milieu peptoné.

Ovalbumine (p. 73). — Le champignon est ensemencé dans le milieu suivant : eau, 1.000 ; phosphate monopotassique, 1 ; sulfate de magnésium, 0,50 ; chlorure de sodium, 1 ; glucose, 30. A ce milieu, dépourvu d'azote en solution, l'auteur ajoute des cubes d'ovalbumine coagulée. Après un mois de culture, on ne peut observer microscopiquement aucune attaque de l'albumine *malgré le développement du champignon*, et la recherche des produits de dégradation de l'ovalbumine, par des réactifs appropriés, conduit à des résultats négatifs. L'auteur en déduit que l'organisme semble incapable d'assimiler la molécule très complexe de l'ovalbumine.

Cet organisme se développe donc sans consommer d'azote.

Lactalbumine (p. 72 et 73). — L'auteur n'isole pas la lactalbumine et la présente sous forme de lait. Sur ce milieu, on observe, en quarante-huit heures, la formation d'un voile épais. La coagulation a lieu en quatre jours par sécrétion de présure ; mais *M. spinosus* ne sécrète pas de caséase [1] et le coagulum n'est pas liquéfié. De plus, en comparant pour vérification la culture coagulée par la présure végétale à un lait témoin coagulé par l'acide acétique, les deux coagulums *lavés à l'eau distillée*, séchés et pesés, ont conduit aux mêmes résultats.

L'organisme se développe donc, forme un voile épais, mais n'utilise aucune des substances azotées du coagulum (caséine, lactalbumine, lactoglobuline) que la stérilisation du milieu et la coagulation ont réunies dans le caillot.

Cependant, ici, contrairement au milieu à l'ovalbumine, l'organisme a à sa disposition d'autres substances azotées (entrant dans l'indosé habituel, et aussi un produit de dédoublement de la caséine, soluble) tenues en dissolution dans le lait, du moins en petite quantité.

Peptones (p. 73). — Dans un milieu identique à celui indiqué pour l'ovalbumine, mais dans lequel les cubes d'albumine cuite ont été remplacés par 5 gr. de peptone, l'organisme se développe très rapidement, dégrade en huit jours toute la peptone présente, par la sécrétion d'une *trypsine* qui se montre ainsi aussi active à 24° (p. 65) que le ferment trypsique Poulenc à 37° (p. 74 et 75).

Je ferai remarquer que le ferment trypsique Poulenc n'étant pas stérile, difficilement stérilisable et pouvant contenir des bactéries pro-

1. Arm. Gautier (*Leçons de chimie biologique*, 1897, p. 529 et suivantes) désigne, sous le nom de caséase, l'agent actif des présures qui coagule le lait. D'autres auteurs donnent ce nom au ferment qui attaque et liquéfie le coagulum produit par la présure.

©BIU Santé

téolytiques, l'auteur eût eu avantage à faire usage d'un antiseptique convenable pour donner plus de valeur à ses résultats.

Remarques. — Ainsi, nous voyons un organisme : 1° désintégrer les matières albuminoïdes complexes de son propre protoplasma et, aussi, agir énergiquement sur les peptones dissoutes dans un liquide de culture, par une trypsine végétale qui se montre très active (p. 74 et 75); 2° rester sans action sur l'ovalbumine coagulée, mais se développer sans consommer d'azote ; 3° croître sur le lait en formant un voile épais et le coaguler par sécrétion d'une présure, mais dans l'impossibilité d'utiliser les matières azotées formant le coagulum.

Les principaux ferments protéolytiques se distinguent les uns des autres plutôt par le degré plus ou moins avancé de désintégration que par la complexité plus ou moins grande des molécules susceptibles de subir leur action. La papaïne, les pepsines, les trypsines, par exemple, attaquent l'albumine, la fibrine, la caséine et les désintègrent jusqu'aux stades albumoses, peptones ou acides aminés. Cependant, quelques ferments protéolytiques n'exercent pas leur action sur les matières protéiques très complexes ou ne l'exercent que sur certaines d'entre elles : l'érepsine animale (Lambling, 14, p. 176 et 177) du suc intestinal et l'érepsine végétale (Javillier, 12, p. 98, 99) de l'ivraie, par exemple, sont sans action sur l'albumine et la fibrine, mais dégradent les albumoses, les peptones et la caséine. La caséase a, de même, un pouvoir limité.

De ce qui précède, on doit déduire : que si *M. spinosus* sécrète une trypsine végétale qui attaque ses propres albuminoïdes et dégrade les peptones contenues dans les liquides de culture, la sécrétion de cette trypsine, ainsi que les conditions de son activité, présentent une spécificité très grande et ne sont réalisées que dans la cavité du mycélium ou en milieu peptoné. En un mot : l'organisme ne sécrète ni trypsine, ni érepsine, ni caséase, en présence d'ovalbumine cuite ou de caséine coagulée, ou, s'il y a sécrétion régulière d'un ferment protéolytique, ses propriétés sont bien différentes, à la fois, des trypsines végétales (qui attaquent, avec l'ovalbumine et la fibrine, les peptones et la caséine) et des érepsines végétales (qui agissent sur les peptones et sur la caséine).

Ovalbumine. — Dans un milieu contenant, comme unique source d'azote, de l'albumine coagulée, l'auteur voit le champignon se développer sans attaquer l'albumine. Or il ne peut croître sans consommer d'azote. On est donc dans l'obligation d'admettre que l'albumine a été attaquée et qu'une trypsine est sécrétée. On pourrait peut-être aussi faire appel à la fixation exceptionnelle, directe, de l'azote gazeux de l'air ; mais l'auteur lui-même n'envisage pas cette éventualité dont la démonstration exige, d'ailleurs, un dispositif expérimental approprié.

Lactalbumine (substances azotées du lait). — Sur le lait, *M. spinosus*

©BIU Santé

se développe, forme un voile épais, coagule le lait, mais ne liquéfie pas le coagulum. La pesée du coagulum de la culture et la pesée du coagulum fourni par coagulation artificielle du lait témoin au moyen de l'acide acétique conduisent aux mêmes chiffres et montrent que l'organisme n'utilise pas les matières azotées du caillot (caséine, lactalbumine, lactoglobuline).

La végétation de *M. spinosus* sur le lait mérite de fixer l'attention. Les présures végétales se comportent sensiblement, vis-à-vis du lait, comme les présures d'origine animale [1]. D'autre part, il est démontré [2] que la caséine contenue dans le lait et, de façon plus probante encore, la caséine extraite du lait par coagulation artificielle au moyen d'un acide et purifiée, subit, de la part de la présure, un dédoublement qui fait de ce ferment un agent protéolytique à action restreinte. Ce dédoublement conduit à deux molécules albuminoïdes nouvelles : l'une, précipitée dans le caillot (*paracaséine*, constituant 90 °/₀ de la caséine normale du lait) ; l'autre, restant dans le lactosérum, soluble, non coagulable à l'ébullition et non précipitable par les acides (*lactosérumprotéose*) : dédoublement qui rappelle celui du fibrinogène par la plasmase.

Si la coagulation du lait par *M. spinosus* est due à la sécrétion d'une présure, comme l'auteur le signale, le poids du coagulum recueilli doit donc être inférieur (et non égal) à celui du coagulum fourni par le lait-témoin coagulé par un acide, même si le caillot n'a pas été attaqué : on sait que la coagulation par l'acide acétique porte, sans dédoublement, sur la totalité de la caséine. Ce point spécial mérite d'autant plus d'être signalé, que *M. spinosus* n'attaque pas le lactose (p. 71) et ne peut, par conséquent, coaguler le lait par fermentation lactique.

Un autre fait vient compliquer l'interprétation des résultats signalés. *M. spinosus* forme un voile épais sur le lait. Or, le mycélium, pesé dans le coagulum, présente un poids qui est loin d'être négligeable, et sa présence peut expliquer l'utilisation d'une proportion sensible des matières azotées du coagulum [3].

Les résultats tirés de la comparaison de la culture avec le lait pur témoin, en ce qui concerne les poids égaux des coagulums, peuvent s'interpréter comme suit : 1° le poids du mycélium compense exactement la perte correspondant au dédoublement de la caséine et à la production de lactosérumprotéose soluble, au cours de la coagulation par

1. Javillier (M.) [p. 30 et 31 ; 51, 52 et 53].
2. Arthus (p. 339, 340, etc.).
3. L'auteur ne donne, malheureusement, à aucun endroit du travail le poids de ses récoltes. Il se borne à mentionner des voiles épais, des récoltes faibles, des dépôts abondants, des croûtes ; cite un optimum ou un maximum de récolte. Mais nous savons, cependant, que le poids de récolte est parfois suffisant pour se prêter à la détermination du pourcentage d'azote total dans le mycélium (p. 67).

©BIU Santé

la présure végétale ; 2° le poids du mycélium peut être assez important pour représenter, non seulement le lactosérumprotéose, mais encore une fraction des matières albuminoïdes du coagulum attaquées.

Résumé. — Il semble utile de reprendre l'étude de la nutrition azotée de *M. spinosus*. Il serait avantageux de vérifier que, dans les milieux sans citrate, l'azote ammoniacal est plus favorable que l'azote nitrique ; que dans les milieux, nitraté et ammoniacal (p. 67), le pourcentage d'azote du mycélium *s'élève* dans les premiers temps de la culture, et d'établir : 1° pour l'albumine, l'attaque de cette albumine ou l'utilisation de l'azote gazeux de l'air ; 2° pour le lait, la part qu'a l'organisme dans le poids du coagulum (par une voie détournée).

Cellulase.

Les bactéries cellulophages, étudiées par Pringsheim (17) et par Mme Khouvine (13), sécrètent une cellulase qui ne diffuse pas dans les liquides de culture. Pour ces deux auteurs, cette cellulase microbienne est un endoferment qui n'agit que lorsque le microbe vivant adhère à la cellulose elle-même. Pringsheim a caractérisé aussi la sécrétion de cellobiase : ferment qui hydrolyse le cellobiose et fournit deux molécules de glucose.

La caractérisation de la cellulase comportant la vérification de l'attaque de la cellulose, et par suite l'étude des dérivés de sa désintégration, Pringsheim (17) énonce les principes suivants : arrêter *brusquement* la fermentation en tuant les bactéries à l'aide d'un antiseptique. L'arrêt subit, et non progressif, de la fermentation est la condition indispensable qui, seule, permet de retrouver les produits intermédiaires d'hydrolyse de la cellulose (sucres). Cet auteur, en tuant brusquement les bactéries, a pu caractériser dans les milieux de culture du cellobiose et du glucose, soit : de la cellulase et de la cellobiase. Ces sucres, eux-mêmes, disparaissent du milieu si la mort des bactéries est lente, ou si une fermentation même très faible reparaît.

En ce qui concerne la cellulase, pour les raisons que des considérations précédentes relatives à la bactérie et à la température (voir : cellulose, bactérie, température) justifient amplement, je négligerai la bactérie et j'envisagerai, parmi les organismes isolés, ceux (champignons) dont l'activité peut se manifester aux températures moyennes de nos régions, qui sont leurs températures normales de vie dans l'insecte et dans les troncs d'arbres.

Conditions de sécrétion et caractères de la cellulase sécrétée. — Les trois essais (p. 155 et 156) concernant la nature du ferment cellulolytique sécrété par les champignons étudiés sur ce point, et les expériences spéciales à *M. alternans* (p. 113) ont conduit l'auteur à écrire dans les conclusions (p. 161) de son travail : « Nous avons pu

©BIU Santé

démontrer que certains organismes isolés de la lumière du tube digestif de certaines larves xylophages étaient capables de dégrader la molécule cellulosique par l'action d'un *endoferment*, sécrété par eux *uniquement en présence de cellulose*. Il s'agit là d'une excitation spécifique résultant du contact intime de la cellule bactérienne ou fungique avec la matière cellulosique. »

L'auteur filtre, à la bougie CHAMBERLAND, 3 milieux de culture de trois semaines (p. 155 et 156) :

1° *Milieu sans cellulose*. — La filtration à la bougie n'est précédée *d'aucune neutralisation* et conduit à un liquide inactif sur la cellulose.

2° *Milieu cellulosé*. — La cellulose de la culture est attaquée. Ici encore, la filtration à la bougie n'est précédée *d'aucune neutralisation*, d'aucune addition, et conduit à un liquide qui attaque légèrement la cellulose (donc : exocellulase). Cette attaque est, toutefois, beaucoup plus faible que lorsque la cellulose est en présence du champignon vivant.

3° *Milieu cellulosé*. — La filtration porte, ici, sur un liquide provenant de la macération dans l'eau distillée d'un mycélium retiré d'une culture, bien lavé, plasmolysé à l'aide d'une solution concentrée de phosphate trisodique : liquide enfin *neutralisé* très exactement (l'auteur se sert d'acide chlorhydrique déci-normal). Ce liquide bien neutre, filtré à la bougie, attaque énergiquement la cellulose. La cellulase sécrétée traverse donc facilement la bougie en *milieu neutre*, et se conduit, à cet égard, comme la cellobiase (BERTRAND et HOLDERER, 3, p. 180), l'invertine, et comme la tréhalase (BOURQUELOT, 4, p. 189).

L'auteur conclut (p. 156) : « Par conséquent, nous ne pouvons qu'avoir affaire à un ferment décomposant la cellulose, ferment qui est *endocellulaire* et n'agit que par contact direct avec la cellulose ; donc les champignons, eux aussi, ne forment des diastases cellulosiques que par une sorte d'irritation cellulaire. »

Une autre expérience très importante, beaucoup plus démonstrative et décisive que les précédentes, relative à *M. alternans* (p. 113 : alinéa 2), aboutit nettement, aussi, à la conclusion : la cellulase est un *endoferment* qui ne diffuse pas dans le milieu extérieur de culture. En effet, une culture en pleine activité, tuée par le xylol, puis filtrée au papier, donne un liquide inactif sur la cellulose. De là, l'idée d'ajouter, à l'action du xylol, la plasmolyse (p. 113 : alinéa 3) qui libère les endoferments et spécialement la cellulase. Il est important de remarquer, à propos de cette expérience, que le xylol à lui seul ne libère pas les ferments contenus dans le mycélium ; la plasmolyse (par le phosphate trisodique) est nécessaire.

REMARQUES. — Si PRINGSHEIM et Mme KHOUVINE ont démontré que la cellulase sécrétée par les bactéries qu'ils ont étudiées ne diffuse pas dans les milieux de culture, qu'elle est un endoferment, les expériences de

©BIU Santé

M. R. SARTORY ne semblent pas permettre de formuler la même conclusion à l'égard de ses organismes.

A. *Liquides filtrés à la bougie Chamberland.* — Les liquides qui renferment des diastases ne traversent pas les parois de la bougie CHAMBERLAND sans modification : l'activité diastasique est diminuée et parfois même supprimée. Les présures végétales, par exemple, étudiées par JAVILLIER (12, p. 35), perdent, dans ces conditions, une grande partie de leur pouvoir coagulant.

De plus, la réaction du milieu à filtrer à la bougie présente une importance capitale, parce qu'elle influe d'une façon souvent décisive sur la perméabilité ou la non-perméabilité, parfois absolue, des parois cellulaires ou de la bougie aux ferments solubles. Ainsi, BOURQUELOT (4) a constaté que la tréhalase de l'*Aspergillus niger* ne diffuse pas dans le liquide de culture qui est toujours acide, ou ne diffuse que très difficilement, à travers la membrane du mycélium. Mais la tréhalase passe dans l'eau lorsque le mycélium a été bien lavé, et qu'en particulier les acides sécrétés par la moisissure ont été éliminés. C'est ainsi encore que BERTRAND et HOLDERER (3, p. 180) ont montré que la cellobiase est facilement retenue à l'intérieur des tubes mycéliens et par les parois du filtre de porcelaine, tout au moins lorsque le milieu dans lequel on veut la dissoudre est acide à l'hélianthine : condition qui est souvent réalisée, par exemple, quand le mycélium n'a pas été suffisamment lavé. Pour que la cellobiase passe en solution, même à travers les filtres de porcelaine, il faut que le liquide soit alcalin à l'hélianthine, mais neutre ou légèrement acide à la phtaléine. Ces auteurs ont pu constater, dans quelques expériences, *l'inactivité complète* d'une macération d'*Aspergillus niger* qui, cependant, dédoublait très bien le cellobiose avant son passage à la bougie.

Dans les présentes recherches sur la nature du ferment cellulolytique (endocellulase ou exocellulase), il était donc important de tenir compte de la réaction des liquides, parce que : 1° pour les cultures acides des champignons, la bougie peut arrêter complètement la cellulase, même si le liquide à filtrer à la bougie est riche en *exocellulase*; 2° si on neutralise le milieu de culture *contenant le mycélium*, une endocellulase peut passer de la cavité du mycélium dans ce milieu, traverser ensuite la bougie et faire croire à une exocellulase. En un mot, pour établir la nature d'endocellulase, il faut : 1° séparer le mycélium (avec l'excès de cellulose) du liquide de culture avant de neutraliser et de filtrer à la bougie; puis rechercher une exocellulase dans le liquide filtré; 2° s'il n'y a pas d'exocellulase : pratiquer, en milieu neutralisé, la plasmolyse du mycélium bien lavé et la filtration à la bougie, puis rechercher l'endocellulase dans le liquide filtré.

La troisième expérience de M. R. SARTORY (*filtration de la macération neutralisée d'un mycélium lavé et plasmolysé* : p. 155 et 156) montre simplement que la cellulase des champignons étudiés *filtre à travers la*

©BIU Santé

bougie en milieu neutre et ressemble, sur ce point, à la cellobiase [1] et à l'invertine; à la tréhalase [2] et à d'autres ferments qui filtrent en milieu neutralisé à la phtaléine, mais ne filtrent pas en milieu acide ou filtrent d'autant plus difficilement que le milieu est plus acide.

Dans cette même expérience n° 3, la nécessité de la plasmolyse ne semble pas démontrée, car la cellulase peut fort bien exister aussi en dehors du mycélium, se trouver non seulement dans l'organisme, mais dissoute dans le *liquide de culture* qui baigne le champignon (l'expérience n° 2 vérifie d'ailleurs, à elle seule, cette hypothèse). Théoriquement (l'expérience n° 2 restant dans l'ombre), pour démontrer, dans ce cas, la nécessité de la plasmolyse et la nature d'endocellulase, il eût fallu opérer aussi sur le *liquide de culture* préalablement séparé, sans plasmolyse du mycélium, également bien neutralisé et filtré, puis soumis à la recherche d'une exocellulase.

Il est donc possible que dans les expériences effectuées sans plasmolyse une *exocellulase* elle-même soit retenue complètement (ou non : essai n° 2) par la paroi de la bougie, puisque les liquides de culture toujours acides, même au départ [3], ne sont pas neutralisés.

Quant à la deuxième expérience : *filtration à la bougie d'un milieu de culture cellulosé, non plasmolysé, non neutralisé* (liquide filtré où, cependant, l'auteur caractérise la présence d'une *exocellulase*), elle enlève à la cellulase le caractère d'un endoferment, puisque cette diastase est bien dissoute, sans plasmolyse et sans neutralisation, dans le milieu liquide qui baigne le champignon. De plus, on peut fort bien supposer que la culture, débarrassée d'abord du mycélium, sans plasmolyse, puis simplement neutralisée avant la filtration à la bougie, aurait fourni un liquide à peu près aussi riche en cellulase que la macération neutralisée de l'expérience n° 3 : plasmolyse, neutralisation et filtration.

Enfin, la première expérience : *filtration à la bougie d'un milieu de culture sans cellulose, non plasmolysé, non neutralisé*, où l'auteur constate l'absence de cellulase, permet-elle de conclure solidement : que les champignons étudiés ne sécrètent de la cellulase qu'en présence de cellulose ? Cette conclusion paraît insuffisamment étayée. L'auteur, en effet, considérant la cellulase de ses organismes fungiques comme un endoferment, c'est bien dans le cas présent qu'il avait un intérêt tout spécial à appliquer la plasmolyse et aussi à neutraliser ses milieux, pour extravaser la cellulase contenue dans le mycélium et permettre sa filtration. Il y aurait avantage à renouveler cet essai, en appliquant les données relatives à la réaction du milieu à filtrer et, aussi, à l'effet de la plasmolyse : données développées par l'auteur, pour la plasmolyse, à propos de *M. alternans* (p. 113).

1. Bertrand et Holderer (3, p. 180).
2. Bourquelot (4, p. 189).
3. Voir plus haut : Action des organismes sur la cellulose. Milieux de culture.

©BIU Santé

B. *Observations relatives à* Mucor alternans (p. 113, alinéas 2 et 3). — Ces observations sont, dans le corps du travail, les seules qui cadrent avec la notion d'endoferment de l'auteur. C'est, en effet, le seul endroit où se trouve décrit un milieu de culture cellulosé très actif : non plasmolysé, additionné de xylol pour arrêter la fermentation, laissé au repos pendant six jours, puis filtré au papier, *dépourvu de cellulase et de produits d'hydrolyse de la cellulose*. Seule, la plasmolyse libère la cellulase.

C'est, aussi, le seul endroit où nous pouvons constater que le xylol, à peu près constamment employé par l'auteur pour tuer les cultures, ne répond pas toujours aux règles données par Iterson (11) et par Pringsheim (17), pour la caractérisation des produits intermédiaires d'hydrolyse de la cellulose (sucres), puisqu'il ne permet de déceler aucun produit de dégradation (sucres : cellobiose, maltose). Ces sucres doivent donc subir, dès leur naissance, la fermentation alcoolique, puisque cette fermentation est, pour *M. alternans*, le terme extrême de son action sur la cellulose (p. 114 et 115). Mais le fait est imprévu, l'auteur ne caractérise pas plus l'alcool que les sucres.

Remarques. — Ces dernières observations sont en désaccord, non seulement avec ce qui est dit pour *M. spinosus* où, sans plasmolyse, après simple addition de xylol (p. 78) suivie d'un contact de dix jours, l'auteur caractérise la présence de sucres, mais encore, pour le même *M. alternans*, avec l'essai décrit p. 113 (alinéa 1 : fibres cellulosiques réductrices) et avec des expériences développées (p. 114 et 115) où, sans plasmolyse, en présence de toluène qui tue l'organisme comme le xylol (voir : p. 111 et 78), et après contact de cinq jours, on trouve des sucres (cellobiose, maltose), assez abondants pour être séparés par la fermentation alcoolique et caractérisés.

Ces observations concernant la cellulase de *M. alternans* sont aussi en désaccord avec l'expérience n° 2 (p. 153) qui porte sur les cultures cellulosées des champignons cellulophages filtrées à la bougie sans plasmolyse et sans neutralisation. Ici, en effet, la bougie Chamberland, qui ne peut être qu'un obstacle au passage de la cellulase, surtout en milieu acide, laisse passer de la cellulase sans plasmolyse préalable du mycélium et sans neutralisation du milieu ; tandis que dans les essais de la page 113 (alinéa 2) la culture d'un champignon très actif, simplement filtrée au papier, donne un liquide dépourvu de cellulase.

En résumé : la nature d'*endoferment* [qui rapprocherait ces champignons des bactéries de Pringsheim (17) et de Mme Khouvine (13)] attribuée à la cellulase sécrétée par les organismes étudiés, ne paraît pas démontrée. De plus, presque tous les faits rapportés, qui ne sont pas toujours sans oppositions marquées, paraissent en faveur d'une *exocellulase*.

Il y aurait enfin avantage à compléter les recherches qui ont pour but de démontrer l'influence de la cellulose sur la sécrétion de la cellulase.

©BIU Santé

Observations particulières sur la vie des larves dans les troncs d'arbres

La durée considérable des cultures (vingt, trente et même quarante jours, pour les *Mucor*; quatre-vingt-cinq jours à quatre mois, pour les *Fusarium*), et plusieurs autres faits connexes; la réalité plus que douteuse aux températures ordinaires (celles de l'insecte), de l'attaque de la cellulose par la bactérie (seul organisme dit cellulophage, isolé de la larve de *Cerambyx* qui vit trois ou quatre ans dans le chêne), rendaient désirable une épreuve directe portant sur les larves. Quelle part, en effet, revient réellement à la cellulose et aux microorganismes isolés de l'intestin dans les phénomènes de nutrition des larves? Il ne faut pas oublier que les troncs d'arbres renferment d'autres hydrates de carbone que la cellulose (amidon, sucres), des matières azotées variées, etc..., et que ces corps suffiraient à expliquer l'autonutrition des larves qui y vivent, sans le secours de la cellulose. Certains fruits, tels que les pommes (riches en sucre), constituent d'ailleurs pour elles, d'après l'auteur (p. 38), une nourriture de choix.

Il y aurait donc eu intérêt à vérifier, chez les larves vivantes, dans les conditions naturelles, comme l'ont fait de nombreux auteurs pour l'homme et les animaux (en particulier M^me^ Khouvine, 13), la réalité et le degré d'utilisation de la cellulose. L'auteur, ayant pu élever des larves au laboratoire (dans des cages de bois, garnies intérieurement de verre pour éviter l'attaque des parois et des évasions), parfois pendant plusieurs mois et même plus d'une année (p. 38), aurait pu réaliser un dispositif simple, permettant d'apprécier, assez exactement, le poids de cellulose disparue. Il eût suffi de placer dans une cage de petite dimension, la larve bien nettoyée et une quantité connue de cellulose sous une forme quelconque (copeaux, sciure stérilisés ou non; ou pommes) et de doser, après un certain temps [1], la cellulose restante (restes alimentaires, excréments et larve). L'auteur aurait, peut-être, beaucoup mieux établi et expliqué ainsi, par la réalité et la rapidité des phénomènes, l'utilité de la cellulose.

APERÇU GÉNÉRAL

FAITS ACQUIS SUR LE SORT DE LA CELLULOSE DANS LA NATURE

La cellulose naît et se dépose dans les plantes qui, après leur mort ou après la chute de leurs organes, la livrent aux organismes végétaux saprophytes et aux animaux.

1. Temps assez court pour annuler une éventuelle et légère cause d'erreur, par excès de cellulose détruite.

©BIU Santé

Des organismes végétaux saprophytes à vie indépendante (champignons et bactéries) interviennent activement dans la destruction de la cellulose ainsi déposée sur le sol, et c'est à eux surtout qu'on doit rapporter la dislocation progressive de la molécule organique de la cellulose.

Les ferments digestifs normaux des animaux sont, à eux seuls, sauf de très rares exceptions (escargot), incapables d'utiliser, de détruire la cellulose. Ce sont les microorganismes de leur intestin qui assurent cette destruction.

Dans les deux cas, la cellulose est décomposée en plusieurs temps. Une première hydrolyse, due à la cellulase, conduit à des polysaccharides plus simples que la cellulose (Mme Khouvine), puis à des sucres (cellobiose, glucose : Pringsheim). Les sucres eux-mêmes sont attaqués sans délai, et fournissent des produits variés, réunis ou non : gaz carbonique, hydrogène, méthane (qu'on trouve d'ailleurs dans les gaz intestinaux), de l'alcool éthylique, des acides gras, etc... On saisit aisément l'importance que présente le stade d'hydrolyse de la cellulose correspondant aux sucres, en ce qui concerne la valeur nutritive de la cellulose.

Mme Khouvine a isolé de l'intestin humain, à peu près régulièrement, une bactérie à laquelle il y a lieu de rapporter, en grande partie au moins, pour l'homme et probablement aussi pour les herbivores, la destruction de la cellulose.

M. R. Sartory a rapporté des observations sur le pouvoir cellulolytique et la nutrition de quelques champignons et d'une bactérie, retirés de l'intestin de larves xylophages. Le travail en général, particulièrement les nombreux points qui concernent les faits et conclusions si souvent non étayés, relatifs : aux hydrates de carbone en général (cellulose en particulier, sucres), aux produits d'hydrolyse ou de destruction totale de la cellulose, à l'isomérisation du cellobiose en maltose, à la consommation d'alcool; les inexactitudes qui se rapportent aux conditions de vie des organismes, aux matières azotées, aux ferments solubles sécrétés; la réalité même, plus que douteuse, aux températures ordinaires, de l'attaque de la cellulose (bactérie : seul organisme considéré comme actif sur la cellulose isolée des larves de *Cerambyx*, qui vivent cependant, exclusivement, pendant trois ou quatre ans, des matières formant le tronc du chêne); enfin l'absence de preuves directes demandées aux larves vivantes elles-mêmes, et la possibilité pour ces larves de trouver dans les troncs, outre la cellulose, d'autres hydrates de carbone assimilables par elles (sucres, amidon), ainsi que les matières azotées les plus variées, appellent des rectifications et des recherches sérieuses.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Arthus (M.). *Précis de Chimie physiologique*, Paris, 1924, p. 339, 340 et suivantes.

©BIU Santé

(2) Bach (D.). Nutrition azotée de l'*Aspergillus repens*. *Th. Doct. ès-Sc. natur.*, Paris, 1925.

(2 *bis*) Bach (D.). La nutrition azotée des Mucorinées. Assimilation des sels ammoniacaux. *C. R. Ac. Sc.*, 21 mars 1927.

(2 *ter*) Bach (D.). La nutrition azotée des Mucorinées. Assimilation de l'ion nitrique. *C. R. Ac. Sc.*, 20 juin 1927.

(3) Bertrand et Holderer. Recherches sur la cellase. *Bull. Soc. chim. de Paris*, 1910, **7**, p. 177.

(4) Bourquelot (E.). Transformation du tréhalose en glucose dans les champignons par un ferment soluble : la tréhalase. *Bull. Soc. mycologique de France*, 1893, p. 189.

(5) Ellenberger (W.). Zur Frage der Zelluloseverdauung. *Zeitschrift f. physiol. Chem.*, 1915-1916, Bd. **96**.

(6) Fischer et Zemplen. *Liebig's Annalen*, 1910. *Ann. d. Chem.*, 1909.

(7) Gayon. Fermentations par les Mucorinées. *Ann. de Chim. et de Phys.*, 1878, 5e série, **14**.

(8) Groenewege (J.). *Bull. Jard. Bot. de Buitenzorg*, 1920, 4e s., **2**, p. 161-314. Voir aussi : *Mendedeel proefs Landbouw*, 1923, n° 13.

(9) Hopfe (Anna). Bakteriologische Unters. Ueber die Zelluloseverdauung. *Zentralb. f. Bakt. u. Par.*, 1919, **83**.

(10) Hoppe Seyler (F.). Gährung der Cellulose. *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, 1883, Bd **16**. Voir aussi : *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1886, **10**.

(11) Iterson (Van). *Verslagen der König. Akad. van Wetenschappen te Amsterdam*, 1903, Deel **11**. Voir aussi : *Centralbl. f. Bakt. u. Par.*, 1904, **11**.

(12) Javillier (M.). Contribution à l'étude de la présure chez les végétaux. *Thèse diplôme sup. de pharmacien*, Paris, 1903.

(13) Khouvine (Y.). Digestion de la cellulose par la flore intestinale de l'homme. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1923, **37**, n° 8. Voir aussi : *Thèse Doct. Sc. Paris*, 1923.

(14) Lambling (E.). *Précis de Biochimie*, 1921, p. 176-177.

(15) Lavialle (P.). Sur le rôle digestif de l'épiderme interne du tégument ovulaire des Composées. *Bull. Soc. bot. de France*, 10 février 1922.

(16) Maquenne et Goodwin. Recherches sur la cellobiose. *Bull. Soc. chim. de Paris*, 1904, 3e s., **31**.

(17) Pringsheim. Ueber fermentativen Abbau der Zellulose. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1912, **78**, p. 266. Voir aussi : *Centralb. f. Bakt. u. Par.*, 1913, II, **38**, p. 513. Voir encore : *Mitt. deut. Landwirt. Ges.*, 1913, **28**, p. 26.

(18) Sartory (René). Étude de la dégradation de la cellulose chez quelques insectes xylophages sous l'influence des microorganismes. *Thèse Doct. ès Sc. nat.*, Paris, 1929.

(19) Scheunert (A.). Mitteilung, Berlin, *Tierärztliche Woch.*, 1910, n° 5. Voir aussi : *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1906, **48**.

(20) Schikorra (G.). *Fusarium* Krankheiten. *Arb. aus d. Biol. Abt. f. Land. und Forstwirtschaft*, 1906, Bd. **5**, p. 157.

(21) Senus (A. C. H. van). *Bijdraje tot de Kennis der Cellulosegisting*, Leyden, 1890.

(22) Skraup u. König. Ueber die Cellobiose. *Sitzungsber. der K. Akad. d. Wissen.*, 1901, Bd. **110**.

(23) Terroine, Wurmser et Montané. Influence de la composition des milieux nutritifs sur la composition de l'*Aspergillus niger*. *Bull. Soc. Biol.*, 1922.

Pierre Lavialle,

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

©BIU Santé

NOTICE BIOGRAPHIQUE

EUGÈNE VILLEJEAN

(1850-1930)

Au mois d'avril 1930, s'est éteint Eugène Villejean, l'un des membres les plus distingués du corps des Pharmaciens des Hôpitaux, où il avait été admis à l'Honorariat en 1916.

Villejean (Eugène-Gabriel) était né à Ancy-le-Franc (Yonne), le



22 juin 1850. Fils d'un maître de forges, après de solides études classiques, il se destina à la carrière pharmaceutique.

Passionné pour l'étude des Sciences, il ne tarda pas à aborder la voie des concours; en 1873, il fut reçu Interne en pharmacie des hôpitaux de Paris; en 1876, il obtint la médaille d'or de l'Internat; en 1878, il fut nommé Pharmacien des hôpitaux.

En cette qualité il fut attaché tout d'abord à l'hôpital Sainte-Eugénie

©BIU Santé

(plus tard hôpital Trousseau), à Lariboisière, enfin à l'Hôtel-Dieu en 1884, où il resta jusqu'à la retraite en 1916.

Entraîné par son activité il ne tarda pas à se consacrer à la recherche scientifique. A cette époque, les laboratoires, aussi bien à l'Ecole de Pharmacie que dans les hôpitaux, étaient peu nombreux, mal outillés, et ne pouvaient admettre qu'un nombre restreint de chercheurs; pour ces diverses raisons il fut amené à entrer au laboratoire de REGNAULD, à cette époque Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine. C'est dans ce laboratoire qu'il entreprit ses principales recherches, soit seul, soit en collaboration avec son maître REGNAULD. Il conquit d'abord le grade de Docteur en médecine; en 1886, il fut nommé Agrégé à la Faculté.

Les premières recherches de VILLEJEAN portèrent sur la chimie biologique et sur la chimie végétale. Ses doubles fonctions de Pharmacien des hôpitaux et d'Agrégé à la Faculté de Médecine l'orientèrent naturellement vers la chimie médicale, et ses recherches portèrent d'abord sur la composition des liquides séreux; ensuite vinrent l'étude de plusieurs anesthésiques, en particulier du chlorure de méthylène, des recherches physiologiques très importantes sur le formène et les formènes chlorés, sur les pigments et matières colorantes de l'organisme, travaux qui constituent sa thèse d'agrégation; nous mentionnerons également des recherches sur la valeur de la réaction à la phloroglucine dans le diagnostic des maladies d'estomac, sur la toxicologie du bismuth, etc.

Comme travaux plus spécialement pharmaceutiques, citons des recherches sur la solubilité des sels de quinine, sur le bichlorhydrate de quinine; en chimie végétale, l'analyse des graines oléagineuses du *Symphonia fasciculata*, l'étude d'une écorce de *Cinchona succirubra*, cultivé dans les serres de la Faculté de Médecine.

VILLEJEAN s'intéressa également à la chimie industrielle, et dans cet ordre d'idées nous pouvons mentionner l'étude et des recherches sur le traitement d'un minerai mixte de zinc et de plomb, une mise au point de la fabrication industrielle de l'outremer; enfin dans son séjour au bureau de garantie de la Monnaie il put appliquer à l'essai des métaux précieux ses connaissances approfondies de chimie analytique.

En 1894, il avait été nommé membre de la Société de Pharmacie, admis à l'Honorariat en 1922.

EUGÈNE VILLEJEAN consacra également une partie de son activité à l'étude des questions sociales et il fut député de l'Yonne, son pays natal.

On voit par ce court exposé combien fut remplie la vie d'EUGÈNE VILLEJEAN, et avec lui disparaît une belle figure de la Pharmacie française.

H. COUSIN.

©BIU Santé

FRANÇOIS BILLON

(1866-1930)

Une des belles figures du monde pharmaceutique parmi les plus sympathiques et qui dans ce Journal ne comptait que des amis, vient de disparaître après une courte et douloureuse maladie.

Camarade d'études et d'internat, où avec C. Poulenc, G. Roché, C. David-Rabot nous avions scellé une vieille et indéfectible amitié, j'ai donc le devoir cruel de rappeler en quelques mots une carrière féconde.

Né le 20 août 1866, à Neuilly-sur-Seine, F. Billon, à sa sortie des Hôpitaux en 1892, commença sa carrière dans l'industrie chimique, comme attaché aux laboratoires de la Société métallurgique de Dives-sur-Mer, mais bientôt il revient à des recherches de chimie biologique en vue de leur application à la thérapeutique. Pharmacien à Paris, il continua, sur la *lécithine* du jaune d'œuf, des recherches qu'il avait déjà poursuivies à l'Hôtel-Dieu, conseillé par notre maître Villejean.

Son amitié avec Camille Poulenc et Georges Roché le fit rester en liaison avec les établissements Poulenc frères, dont il devint rapidement l'un des collaborateurs importants : on lui confia la direction scientifique et commerciale des produits nouveaux et ses qualités de chimiste praticien éprouvé furent très appréciées.

En 1903, persuadé qu'il existait une élite pharmaceutique et médicale, que les grands problèmes intéressaient, il fonda cette Revue de haute tenue que fut dès l'abord la *Biologie médicale* et dont la valeur ne s'est pas démentie un instant, grâce à ses efforts et à ceux des collaborateurs dont il avait su s'entourer.

Il dirigea, avec droiture et ténacité, la propagande médicale scientifique et la considération internationale dont jouit la *Biologie médicale* fut sa meilleure récompense.

Comme l'a dit excellemment l'un de ses collaborateurs, en fondant cet organe, son but n'était pas sans audace. « En effet, il voulait un Journal qui devait permettre aux médecins, aux industriels, aux hommes de science, la confrontation de leurs points communs et le rapprochement de leurs activités. En somme, la *Biologie médicale*, dans l'esprit de François Billon, devait être l'instrument de liaison entre la science pure, la science médicale et l'industrie chimique pharmaceutique. »

La chimie pharmaceutique française doit beaucoup à son activité féconde, à ses travaux, à sa ténacité. En encourageant les travaux scientifiques, en faisant connaître ceux de Fourneau par exemple, en

©BIU Santé

associant d'illustres médecins et chirurgiens aux essais sur la *stovaïne*, le *novarsénobenzol*, il a pour ainsi dire provoqué en France l'essor des sciences biologiques appliquées à la thérapeutique.

D'un accueil un peu froid mais toujours aimable, avec des qualités de cœur qui se manifestaient avec discrétion, il jouissait de l'estime de tous et de l'affection de ceux qui l'ont pu approcher.

Au Syndicat des Pharmaciens de la Seine, il fit longtemps partie de la Commission de discipline où il alliait, à la fermeté dans les réprimandes des fautes graves, une tolérance de bon aloi pour les peccadilles.

Récemment, depuis les transformations qu'ont eu à subir les industries chimiques, il avait été désigné comme administrateur-délégué de la *Société parisienne d'Expansion chimique*.

Il ne recherchait pas les honneurs, aussi la croix de Chevalier de la Légion d'Honneur ne lui fut-elle décernée qu'au moment de la promotion PASTEUR, réparatrice des oublis officiels.

Également, il eut la surprise agréable de voir la Section de Pharmacie à l'Académie de Médecine ajouter spontanément son nom sur la liste des candidats proposés à cette Compagnie, où sa place était indiquée au premier rang comme représentant de la pharmacie industrielle. La mort n'a pas permis que ce couronnement de sa carrière lui fût accordé.

Père et grand-père d'une nombreuse famille, il laisse, à sa digne compagne éplorée, un fils qui suit ses traces. Au *Bulletin des Sciences Pharmacologiques* dont F. BILLON encouragea affectueusement les fondateurs, ceux-ci envoient à tous les siens l'expression sincère de leurs condoléances émues.

EM. PERROT.

©BIU Santé

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

LIVRES NOUVEAUX

GRAEFE (professeur Dr Ed.) **Manuel de laboratoire pour l'industrie des goudrons de lignite.** Un vol. in-8°, 193 pages, avec 64 figures. Prix : 35 francs. Manuels de laboratoires. Traduit de l'allemand par Ad. Jouve. Librairie polytechnique Ch. Béranger, 15, rue des Saints-Pères, Paris, 1929. — Cet ouvrage fait partie de la collection des « Manuels de laboratoires pour les industries chimiques et similaires ».

Son auteur, le professeur Dr Graefe, s'est proposé en principe de décrire les méthodes d'essai des goudrons de lignite et de leurs dérivés.

Mais l'augmentation du prix du charbon a obligé les industriels à réaliser, autant que possible, l'utilisation rationnelle des combustibles, ce qui nécessite une connaissance approfondie de ceux-ci.

En conséquence, l'auteur a cru devoir consacrer un chapitre de cette dernière édition à l'essai des lignites, autrement dit de la matière première.

Il décrit ensuite les méthodes d'analyse des produits de distillation de ces lignites : goudrons, coke, gaz ; puis les méthodes d'analyse des produits de distillation des goudrons, notamment les huiles et les paraffines.

L'analyse des paraffines dans l'industrie de la fabrication des bougies et le contrôle de cette fabrication sont traités en détail.

A la fin du volume, on trouve les méthodes d'analyse des brais, des asphaltes et de la cire de lignite.

La documentation très soignée de cet ouvrage constitue un guide précieux pour l'étude analytique des lignites et de leurs dérivés.

Il y a cependant lieu de regretter que les appareils décrits, pour la détermination de certaines constantes, soient exclusivement des appareils allemands.

Ainsi, à propos du pouvoir calorifique, l'auteur mentionne bien la bombe de Berthelot et l'obus de Mahler parmi les appareils dont le prix élevé restreint l'emploi, mais il préconise uniquement la bombe calorimétrique de Hempel, d'un prix modéré, sans même citer l'appareil de Féry répondant à ces conditions.

Pour la détermination de la viscosité, l'auteur propose seulement l'appareil d'Engler, dont nous ne méconnaissons pas les qualités, mais peut-être eût-il été équitable de citer les nombreux modèles de viscosimètres aptes à rendre les mêmes services ou tout au moins d'en signaler l'existence.

Sous ces réserves, nous ne pouvons que recommander aux intéressés l'ouvrage du professeur Dr Graefe et remercier M. Jouve, le traducteur, de nous en avoir rendu plus facile la lecture. E. Tassilly.

MIÈGE (Em.). **Contribution à l'étude morphologique des blés. Étude de quelques caractères secondaires de l'épi.** *Annales de la direction générale de l'Agriculture, du Commerce et de la Colonisation (Maroc)*, tome I, 1 vol. 221 pages, 1930. — L'auteur, dans ce travail de longue haleine, donne une classification des blés marocains et de nombreuses autres espèces cultivées, basée sur certains caractères de l'épi, et plus particulièrement des glumes, glumelles, épillet terminal et rachis. Ces caractères, présentés sous forme de nombreux tableaux qui ont demandé un travail considérable, permettent de classer un très grand nombre de genres et d'espèces, ce qui rendra certainement de grands services aux agriculteurs. J. Laurin.

©BIU Santé

ETABLISSEMENTS ANTOINE CHIRIS. **Contribution à la connaissance des huiles essentielles.** 1 vol. cartonné, 55 pages. Imprimerie E. IMBERT et Cie, Grasse, 1929. — Il serait à souhaiter que beaucoup d'industriels suivent l'exemple des Etablissements ANTOINE CHIRIS, et, grâce aux moyens dont ils disposent, éditent des ouvrages aussi documentés et aussi bien rédigés.

Il était utile de réunir en un seul livre un assez grand nombre de renseignements ayant trait à l'industrie des matières premières aromatiques. C'est le but auquel se sont attachés les collaborateurs des Etablissements CHIRIS et ils ont pleinement réussi, nous donnant, sous une forme très élégante, un livre d'une tenue irréprochable.

Dans une première partie sont étudiées les méthodes analytiques, tant qualitatives que quantitatives, les plus employées dans la chimie des huiles essentielles.

Les principaux constituants des essences sont passés en revue dans un deuxième chapitre. Cette partie chimique et physique est accompagnée d'une bibliographie très complète.

Enfin, dans une troisième partie, la plus longue du livre, un grand nombre d'huiles essentielles sont décrites avec leurs lieux d'origine et leurs constantes; certains des échantillons étudiés sont assez rares, ce qui ajoute encore au mérite des Etablissements ANTOINE CHIRIS, qui n'ont pas hésité à faire d'importants sacrifices pour se les procurer uniquement dans un but scientifique.

J. L.

GUILLAUME (A.). **Contribution à l'étude biologique des alcaloïdes : recherches expérimentales sur le lupin.** *Thèse Doct. ès sc.*, Paris, 1930. — L'auteur, après avoir mis au point une bonne méthode de dosage des alcaloïdes par pesée chez le lupin (méthode à l'acide silicotungstique qu'il vérifia sur la spartéine), étudie successivement les variations quantitatives de teneur en alcaloïdes dans les différents organes de la plante cultivée dans des conditions variées : conditions normales de développement, action de divers facteurs extérieurs : influence des engrais, de l'éclairement, de l'obscurité, du climat, etc.

Les pertes en alcaloïdes pendant la dessiccation de la plante à l'air libre et à l'étuve sont envisagées par comparaison avec celles obtenues après *stabilisation* des organes, et les résultats sont nettement favorables à la stabilisation.

L'étude de la migration des alcaloïdes et des matières protéiques pendant la germination est bien conduite et montre l'augmentation progressive de la teneur des premiers dans les plantes vu l'âge de celles-ci.

En somme, bon travail sur la biologie des alcaloïdes, travail de longue haleine puisqu'il a demandé six années consécutives à l'auteur, et que celui-ci a entrepris d'une façon intéressante pour la physiologie végétale, puisqu'il a tenu compte à la fois de la proportion en alcaloïdes par plante entière (ou par plantule) et pour 100 parties d'organe.

Dans la première partie de sa thèse M. A. GUILLAUME a fait une excellente étude critique des travaux entrepris sur la biologie des alcaloïdes depuis l'époque à laquelle j'avais publié mon travail général sur la « localisation et le rôle des alcaloïdes et des glucosides végétaux » (1914).

La mise au point des travaux récents ainsi que les recherches personnelles sont à conseiller à tous ceux qui s'occupent de chimie végétale et particulièrement à ceux que les variations de principes actifs chez les plantes intéressent.

Le travail de l'auteur est présenté très clairement au public par M. le professeur E. PERROT (dont M. GUILLAUME a été l'élève), qui en a fait la préface.

A. GORIS.

©BIU Santé

TABLE DES MATIÈRES

DU TOME XXXVII

(1930)

Les chiffres en **caractères gras** renvoient au *Bulletin des Intérêts professionnels.*

Pages.

A

Abaque pour doser l'urée 180
Abeilles. Les — n'ont pas prévu un hiver rigoureux. 8
Abrégé de Pharmacologie. 196
Académie des Inscriptions et Belles-Lettres. 48
— **de Médecine**. Prix. 259
— **des Sciences**. Election de M. Delépine 19
— —. Election d'un correspondant. . 259
— —. Prix de l'— — 233. 259
— — morales et politiques. 116
Accident cardiaque T. 137
Accidents du travail. Tarif des frais pharmaceutiques 94
Accoutumance au dilaudide. 523
— à la morphine. 522
— aux toxiques. 517
Acétazotoluide 649
Acétylcholine et brucine . . . 277, 284
— et excitabilité 596
—. Pharmacodynamie . . 143, 144. 591
— et pression rachidienne 527
Acétylène (Narcylène) 131
Acide allantoïque 394
— **allylisopropylbarbiturique**. . . . 135
— **arachidonique**. 122
— **azotique**. Dosage 331
— **barbiturique**. Dérivés nouveaux . 517
— **carbonique**. Dosage 455
— **cyanhydrique**. Exécution capitale par l'— — 164
— — dans les Papilionacées 399
— — des *Lotus*. 400
— **cyclo-hexényl-éthylbarbiturique**. 518
— **diéthylbarbiturique** 518
— — cuivrique. 205
— **diméthyloxamique** 85
— **fluorhydrique**. Brûlures par — —. 463
— **d.-gluconique**. Préparation. . . . 51
— **hexyléthylbarbiturique** 134
— **isoamyléthylbarbiturique** 135
— **isosarmentogénique**. 124
— **lactique**. Dosage. 126
— **malonique et furfurol** 204
— **oxalique**. Conservation des solutions d'— — **205**
— **phtioïque** du bacille tuberculeux. 336
— **thymonucléique** 455
— **trichloracétique**. 451

Pages.

Acide urique endogène. 392
— —. Réactif de l'— —. 333
— —. Transformation 394
Acides alcoylbarbituriques. . 134, 135
— **aminés** des cheveux 453
— — basiques 453, 454
— **arsiniques**. Réaction 331
— **biliaires**. Réactions colorées . . . 456
— **α-cétoniques** 388
— **éthylbarbituriques** 517, 518
— **gras** de l'épinard 127
— — des lipides du foie 122
— **organiques**. Dosage 455
Acidité des eaux aromatiques. . . . 529
Acidose et strychnine 525
Aconitine. Pharmacologie 526
Addition morphinique 522
Adjuvat en pharmacie 73, **177**
Adonidoside et uzara 464
Adrénaline. Action cardio-vasculaire. 527, 528
—. Action respiratoire 584
— et anesthésiques locaux 521
—. Antagonisme 135
— et circulation 140
—. Destruction de l'— 584
— et glycémie 528, 584
—. Pharmacodynamie . . 141, 142, 587
— et pression rachidienne . . 526, 527
— et pression sanguine. 140
— et pression veineuse. 526
—. Réaction colorée 537
— et salive. 527
— du sang 516
—. L'— des surrénales 205, 461
—. Toxicité 142
Adrénalino-sécrétion par la morphine 523
— et strychnine 525
Adrénalone. Réaction colorée . . . 537
Adsorption par l'hydrate ferrique. . 436
Afrique équatoriale. Insalubrité . . 168
— —. Graines oléagineuses. 204
— **du Nord**. Aurantiacées. 651
— —. Culture du ricin 358
Agar-agar 649
Agglutination par les Champignons. 416
Agglutinines végétales 64
Agrégation. Concours d'— des Facultés mixtes **141**
—. Concours d'— des troupes coloniales 23. **141**
—. Concours d'— du Val-de-Grâce . **141**
Agrégé. Création d'un emploi d'— . **23**

©BIU Santé

Pages.

Agrégés. Nomination de professeurs — **23, 189, 260**
Airelle. Constituants minéraux . . . 63
Akuammine 203
Alcaloïdes. Action des savons . . . 464
—. Dosage rapide 331
—. Elimination biliaire 295
—. Fluorescence 28, 89, 169
—. Iodozincates d'— 462
—. Nomenclature des — 63
—. Pertes en — 399
—. Potentialisation 140
—. Réactifs des — 332
—. Rôle phylactique 398
— de l'ergot 653
— dans l'huile de noix vomique . . 465
— de la lobélie 209, 657
— de l'opium et intestin 522
Alcool. Dosage 200
— **benzylique** 552
— **éthylique** comme anesthésique . 549
—. Consommation par les organismes 671
— —. Toxicité 395
— — **tribromé** 549
— **hexahydrophényléthylique** . . . 514
— **méthylique**. Toxicité 395
Aldéhydbétaïne et muscarine 589
Aldéhyde formique et muscle strié . 143
Algérie. Culture du ricin 360
—. La quinine et la conquête de l'—. **165**
Aliments. Composition minérale . . 203
—. Le cuivre des —. 64
—. Guide d'analyses des — 325
Alimentation dans l'armée 565
— carnée 454
— par les œufs 460
Allemagne La pharmacie et les assurances sociales **122**
—. Superproduction de spécialités pharmaceutiques **162**
Allevard les Bains **94**
Allonal Identification 332
Aluminium dans les tissus 393
Amandes. Emulsine des — 462
—. Pain aux — 361
Amelanchier vulgaris 400, 649
Améliaroside 400, 649
American pharmaceutical Association **144**
Amide de la bétaïne 206
Amides dérivées du vanadium . . . 514
— hypnotiques 550
Amidon. Saccharification de l'—. 290, 351
Amines. Préparation 451
— du groupe de l'éphédrine 588
— et saccharification 290, 351
Amino-alcools anesthésiques . 556, 559
—. Condensation 186
— stéréoisomères 514
Amino-azotoluène 649
Aminobenzoates anesthésiques . . . 553
Aminobenzoyl pipéridino-diméthyl-éthylcarbinols 192, 193
Ammoniaque. Action sur le bromure de dimercuriammonium 514
— Rôle biologique 328
— urinaire 61, 457
Amytal 135, 550
Anaérobies. Oxydo-réduction 130

Pages.

Analeptiques et médinal 518
— **respiratoires** 136
Analyse. Emploi de la pipérazine . . 457
Analyses alimentaires 326
— **chimique**. Tableaux 263
— des urines 118
Anatomie et fonctions psychiques . 265
Anémie des enfants rachitiques . . . 120
— et fer 392, 393
— **grave**. Régénération 124
Anesthésie. Adrénaline pendant l'— 516
—. Magnésium et — 132
Anesthésies mixtes 131
Anesthesine 553
Anesthésique local S. F. 147 . . . 520
Anesthésiques (Revue) 184, 240
— et cerveau 132
— nouveaux 549
— **locaux** 520, 521 551
— —. Activité 57
Anesthoforme 553
Angola. Le café dans l'— 583
Anguillula aceti 202
Anhydrémie 127, 128
Anhydride arsénieux. Adsorption . 456
— **carbonique**. Dosage 455
— **sulfureux** et fruits 329
Aniline. Furfurol, —, etc. 204
Animaux Manganèse des — 452
—. Titane des — 388
Ankylostomidés du chien 270
Année pharmaceutique. L'— —. . . 645
A nos lecteurs **1**
Antagonisme camphre-chloral . . . 517
— de la tréhaline 135
— de l'antipyrine 270
— de l'atropine 143
— de l'insuline 143
— de la novocaïne 133
— du magnésium 524
— du médinal 518
Antioxygènes 398, 399
Antipyrétiques 523, 524
— et cocaïne 520
—. Point d'attaque 137
Antipyrine. Antagonisme 270
Antivirusthérapie 201
Aphidiens sur *Digitalis purpurea* . . 656
Apocodéine et surrénales 523
Apomorphine. Action de l'— 270
Appareil de HALDANE-CARPENTER . . . 333
Aptitude physique des conducteurs d'automobiles 202
Arabinose. Utilisation 128
Arachide. L'— 255
Arachis hypogaea 255
Arganier. Produits de l'— 58
Arginase chez les poissons 125
Arrêté du 12 août 1930 relatif à certains médicaments vénéneux . . . **172**
Arsenic, poison caryoclasique . . . 131
Arsénobenzènes et bronche 143
Artemisia maritima 337, 593
Arthropodes transmetteurs de spirochètes 203
Ascaridol. Dosage 204
Ascaris megalocephala 597
Asparagine hydrolysée par l'*Aspergillus* 63
Asperge. Vitamine A 125

©BIU Santé

Pages.

Aspergillus niger. Hydrolyse de l'asparagine 63
Asphodèle. Principe fermentescible 538, 603
Asphodelus divers 540
Aspirine contre les sangsues 239
Assistance et hygiène publiques. Nomination 43
— **publique** à Paris. Service pharmaceutique 207
Assistants des Facultés de Médecine et Facultés mixtes 168
Association amicale des anciens étudiants de la Faculté de Lille. . 24
— **confraternelle** des Internes en pharmacie de Paris 94
— **française** pour l'avancement des Sciences. Congrès 143
— — des Officiers Pharmaciens de réserve 40, 44, 216, 237
— des Internes en pharmacie en exercice 94
Assurances sociales . . 11, 43, 44, 107
— —. Les — — (Chronique) . . 26, 107
— —. La pharmacie allemande et les — — (Chronique) 112
— —. Ordre du jour des pharmaciens du Rhône 43
— — Pharmaciens des Deux-Sèvres. 44
— —. Les spécialités pharmaceutiques et les — —. 200
— —. Syndicats pharmaceutiques habilités 214
Asthme infantile 199
Asymétrie et asynergie hépatiques . 328
Asynergie fonctionnelle du foie. . . 328
Atropine. Antagonisme 143
— et intestin 589
—. Pharmacodynamie 589
Aucuboside du *Lathraea* 64
Aurantiacées. Étude sur les —. . . 651
Auto-agglutination des hématies . . 201
Automates en pharmacie 120
Automobiles. Aptitude des conducteurs 202
Autriche. Un guérisseur en — . . . 48
—. Réglementation des études pharmaceutiques 230
Avenir. L' — de la pharmacie (Journal) 191
Avertine (E. 107) 549
—. Narcose par l' — 515, 516
Avis de concours. 22. 23, 40, 141, 166, 233
Avitaminoses 452
Avocatier. Protéines de l'—. 64
Azotates. Dosage par le fer 331
Azote dans le tabac 392
—. S et P cérébraux 59
— urinaire 61
Azotémie et diurétiques 272

B

Bacilles tuberculeux. Chimie des — — 336
Bacille typhique dans l'eau. 460
Bain neutre 140
Balsoforme (anesthésique) 549
Bananes. Glucides des —. 599

Pages.

Banisteria Caapi 207
Barbituriques. Identification 331
—. Transformation dans l'organisme. 45
— divers 134, 135, 517, 518, 550
Bardane. Culture de la — 469
Barèges. Altération des eaux 267
— Observations climatologiques . . 267
Baryum comme contracturant. 520, 632
—. Microchimie du — 331
Bases organiques et calomel 387
— puriques et pupille 654
Belgique. La syphilis en — 203
Belladone. Culture 197, 198
—. Dosage biologique 588, 589
—. Empoisonnement 238
Bellême (Orne). Syndicat d'initiative 116
Benzhydrylamine. Dérivés anesthésiques 554
Benzoate de benzyle 524
Benzocaïne 553
Béta-tétrahydronaphtylamine. 269, 270
Bétaïne. Amide de la — 206
—. Ethers de la — 390
Digitaligénine 138
Bile. Élimination des alcaloïdes . . 298
Biocolloïdologie. Traité de —. . . . 384
Bismuth. Bibliographie du 387
— Concentration dans le sang . . . 271
— dans les tissus 270
—. Sels solubles dans l'huile 462
—. Toxicologie du — 456
Bitter blaar 397
Blés. Étude morphologique des — . 695
Bolivie. Plantes de — 205
Bonjeania à CNH 399
Borocaïnes 564
Bourses familiales du corps pharmaceutique 69
— de 1re année de pharmacie. . . . 93
Bouteille de Pescher 328
Brachylæna elliptica 397
Bromural 551
Bromure mercurique ammoniacal . 389
Bromures de mercurammonium . . 514
Bronches. Pharmacologie. . . 651, 652
Brucine. Action cardiaque 273
—. Dosage 204
—. Rôle phylactique 398
— et strychnine 468
Brûlures à l'acide fluorhydrique . . 463
Butelline 562
Butésine 553
Butyléthylmalonylurée 134
Butyne 562
— et cardiographie 133

C

Cacao. La coque de — 640
—. Théobromols du — 400
Cachets. Comment prendre les — . . 192
Cacodylates et méthylarsinates. . . 331
Caducée normand 94, 216, 237
Caen. Répartition du travail en pharmacie 215
Café Robusta 583
Caféier. Culture du — 583, 650
Caféine et excitabilité 590

©BIU Santé

Pages.

Caféine. Fluorescence. 169, 172
Caillié (René). Noix de colats. . . . 181
Caisses et pharmaciens. 33
Caisses primaires d'assurances sociales et syndicats 214
Calcification des tissus. 125
Calcium et Mg chez l'animal 350
— Dosage dans le sérum sanguin. . 254
—. Micro-analyse 343
— du muscle. 434
—. Rate et —. 124
— sérique du lapin. 128
— et spartéine. 292
Calomel et bases organiques 387
Caloncoba du Cameroun 399
Caloncoba Welwitschii. 120
Calorimétrie animale. 123
Cam, arbre d'Annam 650
Cameroun. Le chaulmoogra du —. . 119
—. Plantes antilépreuses. 399
Camphocarbonate de bismuth . . . 462
Camphre. Action bronchique 138
—. Action respiratoire 521
— et chloral 517
— **synthétique** 462
Camphres. Action sur les vers . . . 270
Cancer et $MgCl^2$ 462
—. Réaction du sang. 128
Cancers du col utérin 201
Cancer pagurus 142
Cantharidine. Identification 205
Carassius auratus 595
Carbaïne 564
Carbonates organo-magnésiens 388, 451
Carbone. Microdosage du —. . . . 400
Carcinus mœnas 142
Cardiaques. Médicaments — . 138, 139
Cardiazol 136
— et digitoxine. 656
Carence en magnésium. 462
— en vitamines. 452
Carpobrotus edulis. 397
Caséine. Action tampon 392
—. Action de la trypsine. 391
—. Analyse de la —. 454
Cédratiers 651
Cellulases. 616, 685
Cellulose. Destruction de la —. 613, 666
Cendres. Alcalinisation des — . . . 435
Centres nerveux. Excitabilité. . . . 134
Céphaline du sang et des tissus. . . 200
Cerveau. Anatomie du —. 265
— du lapin. 132
—. Lipides du —. 155
Cestodes du chien. 270
Cétoniques. Corps — du sang. . . 524
Chacruna (Feuilles de —). 205
Chaleur et vitamine B. 453
Chambre de commerce de Paris . . 22
— — de Rouen. 40
— — de Saumur. 40
— **des députés**. A la — —. 71
Champignons et cellulose. 628
—. Empoisonnements 239
—. Ferments solubles des —. 398, 399
—. Précipitation et agglutination par les — 416
— **secs**. Vente des — —. 166
Ch'an su (venin) 128
Chaulmoogra du Cameroun. 119
Chefs des cliniques. Décret. 190

Pages.

Chenopodium. Dosage de l'ascaridol. 204
Cheveux. Acides aminés des —. . . . 453
— **courts** et droits d'octroi. 120
Chiendent. Son ancien nom : *ternuca*. 48
Chimiatrie 266
Chimie analytique. Précis de — —. 644
— **biologique**. Cours de — —. . . . 262
—. Techniques 645
—. Travaux pratiques complémentaires 70, 167
— **physique**. Précis de — 261
— —. Leçons de — —. 325
Chimiothérapie. Revue de — . . . 184
— de la tuberculose. 160
Chloral et camphre. 517
— Dosage 457
— Identification 330
Chloralose. Antagonisme. 270
Chlorates. Solutions hypertoniques. 268
Chlore. Ions — du sang 60
Chlorhydrate d'adrénalone 537
— **de cocaïne** 463, 464
— **d'éphédrine** 207
— **d'hydrastinine**. 103
— **de lobéline**. Dosage. 213
— **de pseudococaïne** d. 224
Chloroforme livré par erreur 96
— anesthésique 131
Chlorométrie 300
Chlorosulfonates 389
Chlorure d'ammonium et tétanie . . 391
— **de baryum**. Action contracturante 520, 652
— **de diméthylacryle**. 390
— **de magnésium** et cancer. 462
— **d'or**. Pharmacologie. 585
Chlorures. Solutions hypertoniques. 268
— alcalins et cendres. 455
Chlorurémie et diurétiques 272
Cholestérine de l'escargot 394
Cholestérol. Métabolisme. 126
Choline. Ethers de la —. 206, 590, 591
Chou et calcium sérique 128
Chronaxie des fibres lisses 652
— du muscle strié 653
Chrysanthème insecticide. 53, 154, 235
Cicutine et muscle bronchique . . . 143
Cinchonidine. Action bronchique . . 138
— Fluorescence 90
Cinchonine. Fluorescence. 90
Circuits stérilisants. 202
Circulaire relative aux concours du Service de Santé 94
— relative aux pharmaciens auxiliaires. 221
— du 17 septembre 1930, relative aux stupéfiants 206
Circulation cérébrale. 592
— et diéthyline. 654
— et lobéline. 656
— portale. 140
— pulmonaire 140
— du sang 265
Cire du bacille tuberculeux 336
Cité universitaire 47
Citrate bismutho-sodique. 271
Citronniers. 651
Citrus trifoliata. 651
Climats. Action sur le sympathique. 265
Climatologie de Barèges 267
Cobalt. Nickel et — dans les plantes. 400

©BIU Santé

Pages.

Cobayes. Sang des — 122
Coca. Feuille de —. Réglementation 88, 174
Cocaïne et cardiographie 133
— comme mydriatique 520
— et respiration 121
—. Pharmacologie des isomères de la —. 65, 219, 314
— et succédanés. Fluorescence . . . 10
— et succédanés 515
—. Toxicité. 133
— **gauche** et poissons 521
—. Rachianesthésie 161
—. Toxicité. 163
Cocaïnisme expérimental 519
Codéine. Fluorescence 99
— Projet de réglementation. 379
Codex. Le premier —. 573
Coefficients alimentaires . . . 565, 568
— ammoniacaux 61
Cœur. Effets de l'aconitine 526
—. Action de l'éphédrine . . . 207, 208
—. Papavérine et — 523
—. Tropanol et pilocarpine 463
— **énervé** et morphine. 523
— **isolé** du chat 143
— — des Crustacés. 142
Coffea robusta 583, 651
Cola, d'après René Caillié **181**
Colibacille dans l'eau. 460
Collège de France. Nomination. . . **140**
Colloïdales. Solutions. 390
Colloïdes. Etudes des — 384
— Préparation des — métalliques par le radon 60
Colonies. Les produits coloniaux . . 326
Coloration des plantes et dessiccation 63
Colorimétrie. Dosage de la cystine . 333
—. Dosage de fer 330
—. Dosage de la morphine 331
Coma diabétique 126
Comité central permanent de l'opium. **176**
— **national** des plantes médicinales, etc. **223**
— **scientifique du pétrole** **110**
Commandeur de la Légion d'honneur. **213**
Commémoration de l'Armistice. . . **237**
— **de** l'œuvre de F. Widal. **93**
Commission de la Défense nationale pour les Industries chimiques. . . **110**
— des sérums et vaccins **262**
— **tripartite supérieure de surveillance** des soins médicaux. **23**
Complexes strychnine-savons. . . . 525
Comptabilité des substances vénéneuses. **54**, **89**
Conarachine 259
Concours d'agrégation des Facultés. **141**
— de chef des travaux. **23**, **40**
— de l'Internat en pharmacie des Asiles de la Seine **41**, **261**
— — des Hôpitaux de Paris . . **22**, **113**
— — des Hospices de Lyon. **258**
— — de pharmacien-chimiste du Service de Santé colonial **94**
— des prix de la Faculté de Pharmacie de Paris. **21**
— des prix de l'Internat (Paris). . . **142**
— pour un emploi de pharmacien des Hôpitaux du Havre **235**

Pages.

Concours de professeur agrégé du Val-de-Grâce **141**
— — à l'Ecole du Service de Santé des troupes coloniales **23**, **141**
— de professeur suppléant. . . **23**, **40**, **41**, **93**
Conducteurs d'automobiles 202
Condurango de l'Equateur 396
Congo belge. *Uapaca bossenge* . . . 398
Congrès de l'A. F. A. S., Alger, avril 1930 . . . . . **143**
—. XVII[e] — d'Hygiène **191**, **234**
— de Pharmacie de Liége. **112**
— de médecine tropicale. 335
Conquête. Une — pharmaceutique . **164**
Consultations juridiques **4**, **16**
Contenance obligatoire des récipients. **238**
Contracturants. Poisons —. 133, 520, 652
Convention de Genève sur les stupéfiants **81**, **176**
— —. Comité des Experts. 374
Convulsions strychniques et SO^4Mg. 524
Convulsivants et magnésium 524
— médullaires 525
Copie d'ordonnances. Registre Bedillon. **240**
Coprologie microscopique. 327
Coque de cacao. 640
Coramine **136**
Coton. Tourteaux et farines. 650
Crapaud. Venin séché de —. 128
Créatine des poissons. 125
— chez le rat. 123
— et sucre sanguin. 391
Créatininémie 200
Cristalloscopie des barbituriques . . 331
Croissance et tryptophane 129
Crotale. Venin de —. 270
Crotalus atrox 391
Crustacés. Cœur isolé. 142
Cryptalcaloïdes. 464
Cryptogames. Titane dans les —. . . 398
Crypto-strychnine 525
Cuivre des aliments. 64
— des grains et fourrages 64
— et anémie 393
—. Diéthylbarbiturate de. — 205
—. Dosage du —. 125
— dans l'hémoglobine 123
— dans le lait 392
— dans le sang. 392, 452
Culture des plantes médicinales. . . 197
— de la bardane 469
— du caféier. 583, 650
— du chrysanthème insecticide. 53, 235
— du lin. 449
— du pyrèthre. 53, 235
— du ricin 358
— de la valériane. 469
Cupro-barytique. Complexe — . . . 452
Curare. Absorption du —. 653
Cyanhydriques. Formation *post mortem* de dérivés —. **45**
Cyanogène. Dosage du —. 648
Cyanures. Dosage des — 456
Cycloforme. 553
Cyclohexanone. Combinaisons . . . 62
Cyclopropane (anesthésique) 549
Cystéine et cystine 501
Cystine. Action de la — 127
— et histidine 453

©BIU Santé

Pages.

Cystine dans les protéines 333
— dans la ration 129

D

Datura. Culture. 197, 198
Décaméthylène-diguanidine. 269
Déclonal 550
Décret du 27 décembre 1929 sur l'exercice de la pharmacie à La Martinique. 42
— du 20 mars 1930, relatif aux stupéfiants. 81, 206
— réglementant le travail en pharmacie 141, 167, 191, 215
— du 2 octobre 1930, instituant un Comité national des plantes médicinales. 223
Degré chlorométrique 300
Dénaturants pour substances vénéneuses 218
Denque. Vaccination contre la — . . 395
Dérivés chlorés anesthésiques. . . 516
Dessiccation et alcaloïdes. 399
270 Fourneau 105
Deux-Sèvres. Pharmaciens des —. . 44
Dextrines. Séparation. 201
Diabète. Diagnostic du — 131
—. Pathogénie 199
Diabétique. Le régime —. 264
Diagnostic biologique de la grossesse, 458, 515
— de la syphilis 334
— de la tuberculose. 380
Diagnostics biologiques 194
Dicodid (e) Tablettes de — 377
Diététique. Coque de cacao en — . . 640
— infantile 327
— rationnelle 203
Diéthylbarbiturique et cuivre. . . . 205
Diéthyline. 654
Digitale. Action cardiaque. 137
—. Etalonnage de la — 35, 89
—. Fixation de la — 656
—. Dosage biologique 138
—. Glucosides de la — 64
—. Macération de — 138
—. Pharmacodynamie. 138
—. Préparations spécialisées 204
Digitaline. Action bronchique. . . . 138
—. Mode d'action. 656
Digitalis ambigua. Culture 197
— **ferruginea**. 267
— **purpurea**. Culture 197
— —. Déformation par des Aphidiens. 656
Digitonoside-ergostérol. 63
Digitoxine 138
— et cardiazol 656
Diiodoparaphénolsulfonate d'anesthésine. 553
3 5-diiodotyrosine 394
Dilaudid (e) 379
—. Accoutumance au — 523
Diméthyloxamate de baryum 84
— **de sodium** 83
Diméthylvinylcétone 390
Dîner annuel du *B. S. P.* . . . 213, 242
— du Caducée normand. . 94, 216, 237

Pages

Dinitro-alpha-naphtol 269
Diocaïne (88 G). 553
Dioxypyramidon 7, 75, 390
—. Constitution. 514
—. Synthèse du — 514
Diphényl-x-hydrindone 388
Diphénylphényléthinylcarbinol . . . 389
Diphterie [Voir : *Immunisation*]. . . 459
— [Voir : *Toxine diphtérique*]. 202, 396
Diplôme supérieur de pharmacien. . 56
Diplômes pharmaceutiques; enseignement 56
Disalgine. 552
Distinctions honorifiques. . 20, 40, 68, 93, 110, 166, 187, 213
Diurèse par le mercure. 272
Dixanthydryle-urée. 391
Dolantine 560
Dons et legs. 41, 69
Dorycnium à CNH. 399
Drogues. L'efficacité des — et leur valeur marchande. 145
Droguistes. Les — et l'étalonnage de la digitale. 35, 89

E

Eau. Bacilles typhique et coli. . . . 460
—. Exposant d'hydrogène. 390
—. Métabolisme de l' — . . . 131, 522
Eaux de Bagnères 267
— minérales 266, 267
— sulfureuses 266, 267
Eau minérale à Générac. 267
— d'Uriage. 266
Eaux aromatiques. Etude des — —. 529, 536
Eau de bronts 529, 535
— **chloroformée**, cause d'une erreur en pharmacie 96
— de fleur d'oranger 531
— de laurier-cerise 536
Ecarlate R 649
Ecgonine. 66
Echanges respiratoires 270
Echantillons. Vente par un médecin des — de pharmacie 4
Ecole de plein exercice de Clermont. 23
— — de Nantes 166
— — de Rennes 111
— préparatoire d'Amiens. 233
— — d'Angers 111
— — de Caen 40, 93
— — de Dijon 41
— — de Grenoble. 23
— — de Limoges 190
— — de Poitiers 23
— — de Reims. 23
— — de Tours 111, 233
— **pratique** des Hautes-Etudes. 22, 112
Ecoles du Service de Santé de la Marine 190, 192
— du Service de Santé des Troupes coloniales 141, 216, 236
Eczémas pyococciques et mycosiques. 201
Edestine. Analyse de l' — 434
Efficacité des drogues 145
Electrocardiographie . . 131, 137, 208

©BIU Santé

Pages.

Eloge de l'optimisme 2
Embryon. Métabolisme de l' — . . 454
Emplâtre d'extrait d'opium. Législation 173
Empoisonnements mortels . . . 96. 238
Emulsine des amandes 462
Encéphalite vaccinale. 395
Endémie syphilitique en Belgique. . 203
Enfants rachitiques. 120
Enseignement et diplômes pharmaceutiques. 56
Enzymes du *Strophanthus* 139
Ephedra divers. 397
Ephédrine. Action cardiaque . 207, 208
—. Action sympathomimétique . . . 588
—. Action vasculaire 527
—. Isomères de l' — 207, 587
— comme mydriatique 520
—. Pharmacodynamie 586, 587
— et réflexe rotulien 208
Ephétonine racémique 586
Epilepsie. Traitement. 463
Epinard. Matières grasses. 127
—. Insaponifiable de l' — 127
Epinéphrine dans un venin. 128
Epreuve du vin 333
Equateur. Condurango de l' — . . . 396
Equilibre des hypochlorites dissous. 205
— **nutritif** des laits. 648
— **protéique** du sérum 329, 396
Equilibres cellulaires. 129, 130
Equivalence du baccalauréat 42
Ergostérol. Activation de l' — . . . 122
— combiné à la digitonine 63
— **irradié** 119, 124
— — et ossification. 329
— —. Toxicité 205
Ergot. Alcaloïdes de l' — 655
—. Essai biologique. 655
Ergotamine. Pharmacodynamie . . . 269
— et réflexes cardio-vasculaires. . . 655
— et sucre sanguin. 144, 206
Ergothionéine 123, 200
Ergotoxine et muscle bronchique. . 143
Erreur. Une — en pharmacie. . . . 96
Escargot. Lipides cholestériques . . 394
Ésérine. Action cardiaque. 143
—. Fluorescence 174
Esquimaux. Métabolisme des —. . . 122
Essais biologiques 385
Essence Les *Ocimum* à — 431
— **de Chenopodium**. 204
— **de rue** 308
— **de sauge sclarée** 460
— **de térébenthine**. Fraudes 268
Essences et antioxygènes . . 398, 399
— naturelles et parfums 513
Estomac. Mouvements de l'—. . . . 141
Etablissement thermal d'Allevard . 94
Etalonnage de la digitale . . . 35, 89
— des hypotenseurs 207
Etat acido-basique du sang 453
Etats-Unis. Les pharmacies aux — . 65
Ethanal dans les vins. 649
Ethane chloré 516
Ether comme anesthésique 131
—. Narcose par l'— 515, 516
— **diéthylique** de la glycérine . . 654
Ethers benzoïques et salicyliques comme microbicides 265
— de la choline 206, 520, 591
Ethers chlorosulfoniques 389
— sulfureux 389
— sulfuriques neutres 389
Ethérate de bromure de magnésium. 389
Ethérisation du chat 515
Ethylene chloré 516
Etudes pharmaceutiques en Allemagne 122
— — en Autriche 230
— — en Pologne. 194
Etudiants étrangers. Equivalence du baccalauréat 42
Eucaïne. Dérivés anesthésiques. . . 558
Eucodal. Tablettes d'—. 378
Eucupine 137
Eucupinotoxine 533
Eulan 166
Euphtalmine 520
Excitabilité. 517
— du vague 396
Excitation nerveuse. Mécanisme . . 329
Exécution capitale par les gaz . . . 164
Exercice de la pharmacie (Droit). . 105
— illegal de la pharmacie 47
Expertises chimiques usuelles . . . 336
Extrait de belladone. Dosage. . . . 589
— **de malt**. Saccharification 353
Extraits. Dosage dans les — 113
— **hypophysaires antérieurs** 267

F

Fabrication et commerce des stupéfiants 206
Facteur hydrosoluble B 69
— [Voir *Vitamine* B].
Faculté française de Médecine et de Pharmacie de Beyrouth 111
— **Faculté de Médecine de Paris**. Nomination d'agrégé 260
— — de Strasbourg. Nouveau doyen. 260
— **mixte** de Médecine et Pharmacie d'Alger. Transfert de professeurs. 70, 189
— — Nomination. 141
— — de Bordeaux. Dons et legs. . . 41
— —. Nominations . . . 189, 190, 260
— — de Lille. Professeur honoraire. 141
— — —. Nomination de professeur. 260
— — de Lyon. Nominations . 166, 188
— — — Création d'un emploi. . . . 23
— — — Professeurs honoraires . . 260
— — de Marseille Nominations. . . 111
— — — (Décret) — 196
— — de Toulouse. Nominations . . . 189
— **de Pharmacie** de Paris. Dernier cours du professeur GRIMBERT . . . 69
— —. Prix de la — — 21
— —. Nomination de professeurs. 189, 260
— — Travaux complémentaires de chimie biologique 70, 167
— **des Sciences** de Dijon. Nomination 93
Farines de coton 650
Fèces. Réaction des — 399
Fer. Dosage colorimétrique. 336
— dans l'hémoglobine 123
— dans la nutrition 392, 393
— pour doser les azotates 331
—. Sels ferreux absorbés 142

©BIU Santé

Pages.

Fer. Teneur en — du lait 61
Fermentation. Phosphore dans la —. 121
Fermentations amylolytiques . 290, 351
Ferments solubles des Champignons. 398, 399
Ferricyanures. Dosage 648
Ferrocyanures. Dosage 648
Feuilles. Valeur des nervures. . . . 198
Fibres lisses. Chronaxie 652
— — utérines 199
— **nerveuses**. Dimensions 519
— —. Toxiques et — — 517
— pupillaires 520
Fièvre provoquée 523
— **jaune**. Virus amaril 395
— **récurrente** 203
— **typhoïde** contractée 396
Flacourtiacées 120
Floculation. Diagnostic de la syphilis. 334
Flore intestinale 334
Fluorescence des alcaloïdes. 28, 89, 169
Foie. Acides gras du— 122
— et adrénaline 584
— dans l'anémie 124
— et hyperthermie 269
—. Lipides du — 127
— et morphine. 522
—. Physio-pathologie 328
Fonction hématopoïétique. 127, 128, 452
Fonctions psychiques 265
Formaline : [Voir : *Aldéhyde formique* et *Formol*]. . . 143, 451, 454
Formiate de pseudococaïne d. . . . 224
Formocholine. Ethers de la — . . . 591
Formol et lipoïdes 454
— et matières azotées 451
Formulaire Astier 646
— des médicaments nouveaux . . . 196
Formules pharmaceutiques. 647
Foulque, ou judelle. 335
Fourrages. Le cuivre des — 64
Frais pharmaceutiques. Tarif des — — 94, 236
Fraudes de l'essence de térébenthine 268
Froid pour conserver les œufs . . . 460
Fruits. Propriétés antiscorbutiques . 329
Furfurol et produits voisins 204
Fusarium 617, 621

G

Gardénal dans l'épilepsie 463
—. Identification 331
Gaultheria procumbens. Monotropitoside du — —. 63
Gaz. Analyse des — 333
—. Exécution capitale par les — . . **164**
Gazés. Tuberculose des — 396
Gazométrie : [Voir : Urée] **180**
Générac. Eau minérale 267
Genêt. Variations de la spartéine dans le — 49
Gentiane séchée à l'air 63
Gentianose. Préparation 63
Geophilus linearis 459
Geranium maculatum. Tanin 62
Gitaline. Mode d'action 676
Gitoxigénine 64
Glande sous-maxillaire. 589
Glandes pluri-fonctionnelles. 328
Globules rouges. Pénétration de la quinine. 348
Glucides de l'asphodèle 540
— des bananes 399
— dans le muscle. 121
— du *Sterigmatocystis nigra*. . . . 399
—. Tolérance aux — 454
Glucose. Dosage du — 457
Glucoside de la *p*. hydroxy-acétophénone 400
Glucosides. [Voir *Digitale*]. 64
— *Scille* 139
— *Strophanthus* 124, 139
Glucosone. Action du —. 268
Glutathion. Le — (Revue) 501
— du sang 394
Glutélines. 126
Gluten. Pain au — 461
Glycémie 131
— et acetylcholine 144
— et adrénaline. 528
— et éphédrine 586
—. Ergotamine et — 144, 206
—. Sels de Mg et — 206
Glycérophosphates de chaux. Dosage. 331
Glycine et acide urique 392
Glycogène. Mobilisation du —. . . . 655
Glycolyse du sang 60
Glycosurie 131
Gomme Dextrines et — 201
Goosefish. 61, 127
Gossypol 650
Goudron. Tumeurs du — . . . 463, 515
Goudrons de lignite. 695
Gouttes noires anglaises. Réglementation. 88
Graines oléagineuses africaines . . . 204
— **de Perse**. 397
Grains. Le cuivre des — 64
Graisse corporelle du rat 126
Graisses. Huiles et —. 450
—. Régimes sans —. 128
— et vitamines B. 393
Grande-Bretagne. Les automates en pharmacie. 120
Grossesse Diagnostic biologique. 458, 515
—. Maturation des fibres lisses . . . 199
Ground nuts 256
Guérisseur. Un — en Autriche. . . 48
Guinée française. Caféier 650

H

Hachich. Action du —. 133
Handbuch der Pharmakognosie. . . 582
Haricot. Hémagglutinine du — . . . 64
Harvey et la circulation. 265
Haschich [Voir *Hachich*]. 133
Helianthus annuus. Huile. 231
Helix Pomatia. Lipides 394
Helminthes et protozoaires 385
Hémagglutinines des plantes 64
Hématies. Auto-agglutination 201
—. Fixation de la quinine. . . 348, 524
Hémoglobine. Cuivre et — 392
— Edification de l'— 123, 452
Hémolyse par la saponine. 329
Hémosidérine. 329

©BIU Santé

Pages.

Hépatiques. L'épreuve du vin. . . . 335
Hétérocycliques. Action nerveuse de certains corps — 143
Hexahydrobenzoate de bismuth. . . 462
Hexétone. 136
—. Action sur les vers 270
Hierocimum. 432
Histamine. Action vasculaire 528
—. Insuffisance cardiaque. 591
—. Intoxication par l'—. 585
—. et muscle strié 143
—. Narcotiques et — 517
—. Pharmacodynamie. 591
— et salive. 527, 591
Histidine. Cystine et —. 453
Histoire de la Médecine. . . . 334, 335
— de la Pharmacie 573
Hiver. Les abeilles n'ont pas prévu d'— rigoureux. **8**
Holocaïne. 554
Homéothermie 130, 134
Hommage à la mémoire de Léon Guignard. **226**
Homme. Rythmies fonctionnelles. . 334
Homocholine. Dérivés d'—. 144
Homoptérocarpine 204
Honorariat de professeurs **141, 190, 260**
Hôpital de Saint-Germain-en-Laye **111, 168**
Hôpitaux de la Régence de Tunis. Adjudication **213**
— de Rouen **111**
Hordeum vulgare. 126
Hormone corticale surrénale 585
Hospices de Lyon. Internat. **260**
Huile. Dosage dans les olives 457
— **d'argan** 58
— **de foie de morue** 461
— —. Oxydation 62
— **de noix vomique.** 465
— **d'olive** 62, 457
— de *Parinarium.* 650
— **de tournesol.** 231
Huiles et graisses. 450
— d'animaux marins 461
— de poissons 453
— **essentielles.** Dosages. 205
— —. Publication sur les — —. . . 696
— **d'olive.** Recherche des — raffinées 62
Huîtres fixant l'iode. 515
Humeurs chez un poisson. 127
Hybrides du *Rheum palmatum.* . . . 198
Hydrastine. Action bronchique . . . 138
—. Fluorescence 101
Hydrastinine. Fluorescence. 103
Hydrates de carbone. Métabolisme. . 127
Hydrate ferrique. Adsorption par l'— — 456
Hydroquinone. Toxicité 270
Hygiène. Assistance et — publiques. Nomination **43**
—. XVII^e^ Congrès d'— **191, 234**
— **alimentaire** (Revue) 565
Hyménomycètes. Ferments des — 398, 399
Hyperglycémie et adrénaline 584
— par agents chimiques. 269
— et innervation 156
— par la morphine 135, 136
—. Surrénales et 136, 269

Pages.

Hypertension par les éphédrines. . . 207
Hyperthermie par agents chimiques 269, 270, 523
Hyperthyroïdie et iode 272
Hypnotiques barbituriques. 134, 135, 530
—. Transformation *post mortem* . . **45**
— et fièvre provoquée. 523
Hypobromite. Dosage de l'urée . . . 333
Hypochlorites. Chlorométrie 305
— pour usage chirurgical 207
—. Equilibre des — dissous 206
Hypoglycémie chez le rat. 127
— par un barbiturique 135
Hypophosphite de sodium. Dosage. . 648
Hypophyse. Ablation de l'—. 123
—. Préparations d'— 268
Hypotenseur dans le pancréas. 142, 207
Hypotenseurs. Etalonnage des —. . 207

I

Imides dérivées du vanadium 514
Immunisation antidiphtérique. . . . 459
Immunité tuberculeuse 459
— typhoïdique 336
Importation en France des perroquets (*Arrêté*). **72**
Impôt sur les spécialités (*Loi*). . . . **19**
— — (Jurisprudence) **138**
—. L'— frappe-t-il les spécialités vétérinaires. **138**
Indican. Recherche de l'— 332
Indicanémie 332
Indicateurs nouveaux. 62
Indochine. Régime douanier des virus, sérums et vaccins **231**
Industries chimiques. Commission de la Défense nationale. **110**
Innervation et hyperglycémie. . . . 136
Insalubrité du Mayumbe 168
Insectes et pyrèthre 427
Insecticides. Analyse des — 459
Institut de Technique sanitaire et Hygiène des industries **144**
Insuffisance cardiaque par l'histamine 591
Insuline. Antagonisme 143
Internat en pharmacie des Asiles de la Seine **41, 261**
— — des Hôpitaux de Paris . . **22, 113**
— —. Concours des prix. **142**
— — des Hospices de Lyon. **260**
Internes en pharmacie. Association des — en exercice **94**
— —. Association confraternelle . . **94**
Intestin et alcaloïdes de l'opium. . . 522
—. Mouvements dans l'—. 653
—. Musculature striée. 139
—. Occlusion de l'—. 328
—. pH de l'—. 122
—. Pharmacodynamie. 652
—. Pilocarpine et —. 589
— et strychnine. 525
— **grêle.** Modifications chimiques. . 142
Intestinale. La flore —. 334
Intradermo-réaction typhoïdique . . 336
Inuline d'asphodèle. 538
Iode et hyperthyroïdie. 272
—. Médication par l'— 515
— de la thyroïde 121, 394

©BIU Santé

Pages.

Iodomercurate de potassium 387
Iodovolatilisation. 515
Iodozincates d'alcaloïdes 462
Iodure mercurique ammoniacal. . . 389
Iono-colorimètre 532
Ions alcalins 137
Ipécopan 380
Iris. Action de l'histamine 592
Irradiation. [Voir : *Ergostérol, Stérols*].
— ultra-violette. 450
Isocaïne. 563
Isodigitoxigénine. 64
Isomères de la cocaïne . . 65, 219, 314
— de l'éphédrine 207, 587
— de la novocaïne 184, 240

J-K

Jardin potager colonial. 646
Jeûne. Influence du — 123, 129
—. Tétanie du —. 124
Jeunes rats Elevage 128
Journal de Voyage de René Caillié . **181**
— **professionnel**. Le — — régional. **170**
Judelle, ou foulque 337
Juleps. Calcul des composants . . . **109**
Jurisprudence. **4, 16, 36, 60, 105, 138, 204, 245**
Jurys d'examens. Rémunération . . **190**
Jusquiame. Culture 197, 198
Kola. Noix de —. **181**

L

Laboratoire et clinique 335
Laboratoires de contrôle des médicaments antisyphilitiques. **189**
Lactose injecté au lapin. 126
Laine. Protection contre les mites . 146
Lait. Action tampon 392
—. Cuivre dans le — 392
—. Teneur en fer du —. 61
Laits. Equilibre nutritif. 648
Lapin. Cerveau du —. 132
—. Utilisation du lactose 126
Lathræa Clandestina. Aucuboside. . 63
Laudanum. Réglementation. **88**
— de Sydenham 462
Lécithine du sang et des tissus . . 200
Légion d'Honneur. **20, 40, 68, 93, 166, 187, 213**
Leonotis Leonurus 270
Levure, Dosage dans une suspension, 393
—. Oxydo-réduction 130
—. Vitamine B de la —. . . . 330, 394
Levures. Pouvoir fermentatif. . . . 63
Libre choix et assurances sociales 11, 29
Lignite. Goudrons de —. 695
Lime-cédrat 651
Limoges. Réglementation du travail en pharmacie. **261**
Lin. Culture du — 449
Lipides du cerveau. 455
— de l'escargot. 394
— du foie 122, 127
Lipoïdes fixés au formol 454
— du bacille tuberculeux. 336
Liquides. Propriétés optiques. . . . 265
— Stérilisation des —. 202

Pages.

Liquide amniotique tuberculeux. . . 394
Lobelia inflata. Dosage des alcaloïdes. 209
— —. Dosage biologique 655
— —. Titre alcaloïdique des préparations de — — 657
Lobéline 209
—. Action circulatoire 656
—. Action respiratoire 136, 137
—. Action vagale. 137
Loganiacées. Fluorescence 174
Loi du « tout ou rien » 517
— modifiant l'impôt sur les spécialités **19**
—. Les textes de — sur les assurances sociales. **11**
Lophius piscatorius. Urine du — —. 61
— —. Humeurs du — — 127
Lotus à CNH 399, 400
Luchon. Le radio-vaporarium sulfuré de — **240**
Lumbricus terrestris. 594
Lumière ultra-violette. 124
Lupin. Alcaloïdes du —. 696
Lyon. La peste au XVII^e^ siècle. . . . 335
—. Syndicat des pharmaciens. . . . **43**

M

Macédoine. Opium de — 205
Magnésium. Absorption et excrétion. 519
—. Action antipyrétique 519
—. Action narcotique. 519
— et anesthésie 132
— et calcium chez l'animal 330
— et cancer. 462
— et tumeurs du goudron. . . 463, 515
—. Carence en —. 462
— et convulsivants. 524
— et glycémie 206
—. Potentialisation des alcaloïdes . 140
—. Rôle chez les végétaux 62
Ma Huang de Chine. 397
Maia squinado 142
Maison départementale de Nanterre. Concours de pharmacien. . . **190, 235**
Maladie par carence 128
— du sommeil 202
Malonylurée. Dérivés de la —. 134, 135
Maltose. Utilisation du —. 666
Mandariniers. 651
Manganèse chez l'animal 452
— dans l'hémoglobine 123
Mannitol du *Sterigmatocystis* . . . 399
Manobi. 256
Mapouria formosa 205
Maroc. Culture du ricin. 362
—. Rien à déclarer! **46**
Marque de fabrique et non-diplômé. **204**
Martinique. Réglementation de la pharmacie **42, 263**
Mathématiques et urines 61
Matière. Sa structure discontinue. . 265
— **vivante**. Morphologie 263
Mayumbe. Insalubrité du —. 168
Médaille d'honneur de l'Assistance publique **93, 110, 188**
— des Epidémies. **21**
Médecin vendant des échantillons de pharmacie **4**

©BIU Santé

Pages.

Médecins. L'ordre des —. 96
—. L'ordre des — en Belgique . . . 397
—. XI[e] salon des —. 43
Médecine. Pour la — humaine . . . 265
— et statistique. 335
Médicaments. Mesure de leur activité 655
— **antisyphilitiques.** Laboratoires de contrôle 189
— chimiques nouveaux. 549
— **nouveaux.** Formulaire. 196
Médinal. Analeptiques et —. 518
Mélange sulfo-chromique. 200
Mentha aquatica 62
Mercurammonium. Bromures de —. 514
Mercure. Composés diurétiques. . . 272
—. Dosage du —. 599
—. Résistance au — 654
Mercurimétrie 456
Mercuriques. Dissociation 389
Mérite agricole. 188, 213
Mesembrianthemum edule 397
Méta-amino-stovaïne 190
Métabolisme basal 130
— **minimum** 131
Méta-novocaïne 188
Methane chloré 516
Méthode de Bergeim 124
— **cyano-argentimétrique** 599
— **médicale.** 265
Méthyl acétyl phényl-diméthyl-oxa-ï-mylhydrazide 514
Méthylamino-acétopyrocatéchine. . . 634
Méthylarsinates et cacodylates . . . 331
Méthyl-nonyl-cétone. Dérivés. . . . 308
Micro-analyse du calcium. 333
Microbicides. Ethers —. 207
Microchimie du baryum 331
Microdosage du carbone 400
— de l'acide carbonique. 455
Micro-méthode de Folin 333
Microréaction du plomb. 648
Ministère de l'Agriculture. Nomination 233
Mites Protection contre les — . . . 166
Mitragyna africana 404
— **diversifolia** 404
— **macrophylla** 401
— **parvifolia** 404
— **speciosa.** 401
Mitragynine 401
Monde. Le — vivant 117
Monotropitoside du *Gaultheria* . . . 63
Morphine. Accoutumance à la —. 522, 523
—. Action sur le foie 522
—. Action respiratoire 516
— et adrénalino-sécrétion. 523
— et cœur énervé 523
—. Chimiothérapie 135
—. Décomposition 332
—. Dosage colorimétrique 334
—. Fluorescence 98
—. Hyperglycémie 135, 136
— et intestin. 522
—. Pharmacodynamie. 136
— et pouls 523
— et scopolamine 588
Morphologie de la matière vivante . 263
Mortalité infantile 459
Mouvements de l'estomac. 141

Pages.

Mouvements intestinaux 653
Mucor divers et cellulose . . . 629, 666
Mundubi 256
Musc. Corps à odeur de —. 649
Muscarine et aldéhydbétaïne 589
Muscle. Modifications produites. . . 142
—. P. et glucides dans le —. 121
— **bronchique** isolé. 143
— **lisse.** Action du $BaCl^2$ 632
— — et oxygène 140
— **strié.** Chronaxie du — — 653
— — Courbes de tension. 143
— — Teneur en calcium 454
Muscles. Créatine des —. 125
— bronchiques 634
Musculature bronchique 141
— **striée** de l'intestin 139
Mydriatiques. 589
—. Sensibilité aux —. 520
Myriapodes du tube digestif 459

N

Nagana expérimental. 113
Narcose. Loi de la —. 517
— par l'éther. 131, 515, 516
— avec le magnésium. 518
Narcoses combinées 515, 516
Narcotine et cœur 523
—. Dosage biologique 407, 478
Narcotiques barbituriques 134
— et histamine. 517
—. Points d'attaque des —. 516
— et respiration 518
Narcylène anesthésique). 134
Navigan. Pharmacologie 590
Nécrologie. Am. Bailly (1881-1930). 39
— Fr. Billon. 187, 695
— P.-E. Defacqz (1867-1930) 139
— Eug.-Em. Gley. 232
— P. Guigues 110, 507
— E. M. Holmes 232
— Edm. Moreau (1884-1930). 140
— Nardin (Léon) (1857-1930). 212
— Dr Gaston Poupinel (1858-1930). 68, 119
— Eug. Villejean (1850-1930). 693
Nématode. Résistance d'un — 202
Néodorme 550
Néphrite par la cystine 127
Néphrites. Rétentions chlorées. . . 60
Nerfs. Action des hypnotiques . . . 135
— Mécanisme de l'excitation 329
— narcotiés 517
— **moteurs.** Anesthésiques. 520
— — et strychnine 137
— **sensitifs.** Anesthésiques. 520
—. (Voir *Système nerveux*)
Nervures. Valeur taxonomique . . . 198
Neuronal. 550
Neutralité hermique 130, 131
Nickel et cobalt dans les plantes . . 400
Nicotine. Action de la —. 137
— et circulation 140
— Etude de la — 142
Niger. *Stegomyia fasciata* 460
Nitrate d'argent. Pharmacologie . . 585
Nitrites. Vaso-dilatation 138
Noctal 519

©BIU Santé

Pages.

Noix de « colats » africaine 181
— **vomique. Huile de** — 465
Nomenclature des alcaloïdes 63
Nominations de professeurs. 93, 111, 141, 166, 188
— —. **Service de Santé de la Marine**. 190
— **et promotions de pharmaciens militaires** 24, 45, 118, 192
Non-diplômé. Marque de fabrique et — 204
Nopinène. Recherches sur le — . . 264
Novasurol. Action diurétique 272
Novocaïne 559
—. **Antagonisme** 133
—. **Fluorescence** 42
—. **Homologues et isomères de la** — 184, 240
Novonal 550
Numération globulaire 201

O

Occlusion intestinale 328
Ocimum. Les — **à essence** 431
Octroi. Les recettes d' — **et les cheveux courts** 120
Œuf. Acides aminés de l' —. 454
—. **Conservation** 460
Office national des Matières premières végétales 211
Officiers de la Légion d'honneur 20, 40, 68, 166, 187, 213
Olives. Dosage de l'huile 457
Onanisme chez l'enfant 334
Oncoba echinata 120
Opium. Action sur l'intestin 522
—. **Alcaloïdes de l'** — 97
—. **Comité central permanent de l'** — 176
—. **Convention de l'** — **(Genève, février 1925)** 374
—. **Législation** 174
— **de Macédoine** 205
—. **Préparations à base de poudre d'** — 407, 478
Optimisme. Éloge de l' — 2
Orangers 651
Ordre des médecins 96, 397
— **des pharmaciens** 32
Organo-magnésiens mixtes . . 388, 451
Orge. Glutélines de l' — 126
Orientation extra-professionnelle . . 98
— **scientifique des pharmaciens militaires** 136
Orléans. Réglementation du travail en pharmacie 261
Ornithodorus divers 203
Ortho-amino-stovaïne 189
Ortho-novocaïne 187
Os. Composition des —. 329
Ouabaïne et uzara 464
—. **Toxicité** 139
Ovaires et cholestérol 126
Oxycyanures. Dosage 456
Oxydation des sulfocyanates 648
Oxyde de triméthylamine 61
Oxydo-réduction 130
Oxygène et iodovolatilisation 515
— **et muscle lisse** 140

Pages.

P

Pains aux amandes 461
— **au gluten** 461
Paludisme. Transmission du —. . . 334
Pancréas. Sécrétion interne du —. . 269
—. **Substance hypotensive** . . 142, 207
— **Voir :** *Sécrétion pancréatique* . . . 144
Pancréatine saccharifiant l'amidon . 290
Panification 63
Panthésine 520, 521, 560, 563
Papavérine et cœur 523
— **et intestin** 522
Papilionacées à CNH 399, 400
Para-aminobenzoate de N-déthyl-leucinol 520, 521
Para-aminostovaïne 191
Parasympathicotropes 653
Parasympathique. Poisons du — . . 143
Parfums. Essences et — 513
Parfumerie. Technique et formules . 57
Parinarium annamense 650
Peaux-Rouges de jadis et d'aujourd'hui 8
Pêches. Propriétés antiscorbutiques . 329
Pèlerinages musulmans 396
Pelletiérine. Sels de — 461
Pentoses chez le lapin 128
Percaïne 521, 555
Perméabilité du placenta 271
Permutite pour doser l'azote 392
Pernocton e 548, 550
Perroquets. Importation *Arrêté* . . 72
ersea americana 64
Peste à Lyon au XVIIe siècle 335
Pétrole. Comité scientifique du —. . 110
pH selon Sœrensen 199
— **de l'eau pure** 390
— **des eaux de Barèges** 267
— **intestinal et rachitisme** 122
— **du sang** 455
— **du sang cancéreux** 128
Pharmaceutical Formulas 647
Pharmacie. L'adjuvat en — . . 73, 177
—. **La** — **allemande et les assurances sociales** 122
—. **Les automates en** — 120
—. **Bourses de 1re année** 93
— **Bourses du Dr Roussel** 69
—. **Conditions requises d'un étranger pour exercer en France** 239
—. **Congrès de Liége** 112
—. **Exercice illégal** 47
— **pratique. Les Juleps** 109
—. **Refus de délivrer des médicaments** 105
—. **Réglementation de la** — **à la Martinique** 42, 263
—. **La** — **en Roumanie** 50
—. **La plus grande** — **du Monde** . . 263
—. **Société allemande de** — 229
—. **Sociétés à responsabilité limitée** . 60
—. **Traité de** — **pratique** 325
Pharmacies. Les — **aux États-Unis** . 65
Pharmacien de l'hôpital de Saint-Germain-en-Laye 111, 168
— **des hôpitaux du Havre** 235
— **de la maison départementale de Nanterre** 190, 235

©BIU Santé

Pages.

Pharmaciens étranger. Conditions pour exercer en France. 239
— **prête-nom** 36
Pharmaciens de caisses mutualistes. 33
— **de reserve. Cours pour les — —**. 264
—. **Sociétés entre — tous diplômés**. 145
—. **Syndicat des — de Lyon et du Rhône** 43
—. **Association française des — de réserve**. 40, 44, 216, 237
— **du Service de Santé de la Marine**. 24, 119, 192. 264
— **militaires**. Nominations et promotions 24, 45, 118, 192
— —. **L'orientation scientifique des — —** 136
— **des troupes coloniales. Concours**. 191
— —. **Classement de sortie** 216
— **auxiliaires**. Le service régimentaire des — — 221
Pharmaciens-chimistes du Service de Santé 94
Pharmacognosie. Traité de —. . . . 582
Pharmacologie. Abrégé de —. . . . 196
Pharmacologues. Les « — » allemands 109
Pharmacopées. Anciennes — . 234, 574
Phaseolus communis. Agglutinine . 64
Phénocaine. 554
Phényléthanolamine 654
Phényléthylmalonylurée 143
Phénylguanidines. Pharmacologie . 267
Phénylindènes 388
Philothéion 59
— et philothion 502
Phlébotomes. Zoophilie des — . . . 396
Phosphatides du bacille tuberculeux 336
Phosphoaminolipides du sang. 59, 60
Phosphocréatine 126
Phospholipides du foie malade . . . 127
— du sang et des tissus. 200
Phosphore, azote et S cérébraux . . 59
— combiné du sang 60
— dans la fermentation. 121
— dans le muscle 121
— nucléique des tissus. 60
— dans les plantes 452, 455
Physico-chimie. Leçons de — — . . . 325
—. Précis de — 261
— **biologique**. 645
Picea excelsa. Glucoside du — —. . 400
Picéine (Voir *Picéoside*). 400
Picéoside. Répartition du — 400
Picralima Klaineana 603
Pigments biliaires du sang. 330
— — **dans l'urine** 458
Pilocarpine. Action cardiaque . . . 143
— et chronaxie. 653
— et pupille 589
— et salive. 589
— et tropanol 463
Pilules de Dupuytren. Législation. . 173
— de Ricord. Législation 173
Pinène. Recherches sur le —. . . . 264
Piper Anocaperi 205
Pipérazine dans les analyses 457
Pipéronal, réactif d'alcaloïdes . . . 332
Piqûre thermique 137
Pituitrine et circulation 140
Placenta. Perméabilité au Bi 271

Pages.

Plantes. Développement des — . . . 195
— Nickel et cobalt dans les — . . . 400
— S. et P. dans les — 452, 455
— **médicinales de France**. 211
— —. Comité national 223
— —. Culture 197
— **stabilisées**. Dosage 113
Plaques filtrantes 457
Plasmoquine 137, 524
Plâtre à modeler. 460
Plomb. Identification 648
Pneumocoque type III 336
Pneumonie et salicylate de soude. . 463
Poids net. Vente à — — 96
Poils. Composition chimique 390
—. Croissance des —. 129
Point d'attaque des antipyrétiques. 137
— — **des narcotiques**. 516
Poisons caryoclasiques 131
— **musculaires contracturants**. . . . 133
— **parasympathicotropes**. 653
— **protoplasmiques**. 202
Poissons. Action des barbituriques . 134
—. Arginase des — 125
—. Créatine des — 125
—. Essais d'anesthésie 521
—. (Voir : *Lophius*). 61, 127
— *Tanche* 139
Poliomyélite. Virus de la — 395
Pologne. Etudes et stage pharmaceutiques. 194
Polyglobulie. 584
Polynévrite du pigeon 60
Polyols. Pouvoir réducteur des — . 387
—. Précipitation des —. 452
Potager Jardin — colonial. 646
Potentialisation des alcaloïdes . . . 140
Potentiel d'oxydo-réduction. 130
Pou transmetteur de spirochètes . . 203
Poudre de Dover. Législation. . . . 173
Pouls et morphine 523
Poumon. Circulation sanguine. . . . 450
—. Disparition de l'histamine 502
—. Muscles bronchiques 651
—. Poussières fixées par le — . . . 197
—. Sérum dans la tuberculose du —. 329
Pour bien se porter 583
Pourboire de 10 % 96
Poussières minérales fixées par le poumon 197
Pouvoir mercuro-réducteur de l'urine. 457
— **tampon du sérum** 451
Précipitation sérique par les Champignons 416
Prélèvements. Conseils sur les — . 335
Préparateurs des Facultés de Médecine. Changement d'appellation. . 168
Préparations de camphre 462
— d'ergot 655
— iodées 649
— de lobélie 657
— neuro-musculaires. 270
— d'opium. Dosage de la narcotine . 407
— de pyrèthre 422
Pression artérielle et adrénaline. . . 528
Prête-nom en pharmacie 36
Prix de l'Académie de Médecine. . . 259
— de l'Académie des Sciences. 233, 259
— de la Faculté de Pharmacie de Paris. 21
— de l'Internat en pharmacie. . . . 142

©BIU Santé

Pages.

Prix Nobel internationaux 259
— scientifiques J.-S. Barès. 47
Procaïne et cardiographie. 133
Produit n° 526. 192
— n° 528. 193
— n° 529 à 540. . . . . 240 à 247
Produits coloniaux végétaux 326
— de régime 461
— à séparer et — dangereux 250
Professeurs suppléants. Avis de concours 23, 93, 111, 166, 233
— — Nominations 111
— — Grades à exiger. 57
Promotions de pharmaciens militaires. 24, 45, 118, 192
Protéides. Composition. 130
— Fractionnement des — du sérum. 59, 60
Protéines de l'avocatier. 64
—. Digestibilité des — 124
—. Dosage de la cystine 343
—. Dosage du tryptophane 332
— du sérum 329
— **végétales** en diététique 327
Protoxyde d'azote 131
Protozoaires. Helminthes et — . . . 385
Pseudo-cocaïne droite. 65
— — et poisons. 521
— —. Rachianesthésie 464
— —. Toxicité 463
Pseudo-éphédrine. Action bronchique. 587
Psicaïne. Pharmacologie. 219, 520, 521
— par voie lombaire 521
Ptérocarpine 204
Pterocarpus santalinus 204
Puits artésien au Cap-Ferret 330
Pupille. Action de l'éphédrine. . . . 586
—. Action de la pilocarpine. 589
— et bases puriques 654
Purine. Fluorescence 169
Purines. Métabolisme des — 392
Pus dans les urines. 44
Pyramidon. Un nouveau composé du —. 7, 75, 390, 514
— et réactif de Schiff 457
Pyréthre insecticide . . . 53, 134, 235
—. Culture et rendement 235
—. Préparations de — 422
Pyréthrines. 55
Pyrrol Pharmacologie 655
Pyrryl-alkyl-cétones 655

Q

Quinidine. Action bronchique. . . . 138
—. Fluorescence 94
Quinine. La — et la conquête de l'Algérie. 165
— Fluorescence. 92
—. Pénétration de la — dans les hématies 348, 524
—. Point d'attaque 137
Quinotoxine 553
Quinquinas. Fluorescence des alcaloïdes des — 89

Pages.

R

Rachitiques. Anémie des enfants — . 120
Rachitisme. pH intestinal. 122
— expérimental. 124
Radio-vaporarium sulfuré de Luchon. 240
Radon pour préparer les colloïdes . . 60
Rapport de dose à effet. 518
Rat Graisse du — 126
Rats Croissance des — 128
—. Elevage des jeunes — 128
— **décapsulés** 136
Rate et calcium. 124
—. Histamine et acétylcholine dans la — 591
— .[Voir : *Spléno-contraction*].
Ration journalière en garnison . . . 565
Rayons cathodiques 124
— **ultra-violets** et huile de foie de morue 62
— **X** et développement des plantes . 195
Réactif d'Obermeyer. 332
— de Schiff et pyramidon 457
— de Villavecchia et Fabris 234
Réaction de sédimentation 328
Réchauffement des animaux 131
Récipients à usage commercial. . . 238
Rectum isolé. Chronaxie 652
Reflexe ammoniacal respiratoire . . 525
— rotulien 208
Réflexes cardio-vasculaires 655
Refus de délivrer des médicaments. 105
Régime diabétique 264
— et graisse corporelle 126
Régimes azotés et élimination . . . 61
— sans graisses. 128
— scorbutigènes 122
Régionalisme économique 646
Registre copie d'ordonnances. . . . 240
Réglementation des substances vénéneuses 81, 127, 206
Régulation chimique 131
— thermique. 131
Rein Physiologie. 328
—. Action du splanchnique . . 653, 654
Renonculacées. Alcaloïdes. 101
Répression des fraudes. Nomination. 188, 233
Respiration. Action du camphre. . . 521
— périodique cocaïnique 521
— et adrénaline 141
—. Analeptiques de la — 136
—. Nicotine et lobéline. 137
Responsabilité médicale 192
Rétrogradation en chimie. 389
Réunion médicale et pharmaceutique franco-belge 72
rH selon Clark. 199
Rhabdocline pseudotsugae. 262
Rhamnus divers. 397
Rheum palmatum. Hybrides du — —. 198
— **tanguticum**. 198
Rhubarbes chinoises 197
Ricin. Culture du — 358
Rien à déclarer! 46
Rouen. Réglementation du travail en pharmacie 167, 191

©BIU Santé

Pages.

Roumanie. La pharmacie en — . . 50
—. Vaccination par le BCG. 395
Rubréne. Formation du — . . 388, 389
Rue. Essence de — 308
—. La — , plante virginale. 117
Russie. Culture des plantes médicinales. 197
Ruta graveolens 308
— **montana** 309
Rythmies fonctionnelles 334

S

Saccharification. Influence des amines. 290, 351
Saccharomyces et tuberculine. . . . 396
Saccharures de glycérophosphate. . 331
Saint-Nazaire. Réglementation du travail en pharmacie 141
Saintonge. Phlébotomes en — . . . 396
Salicylate d'ésérine. Fluorescence. . 176
— **de soude**. Action sur les vers . . 276
— et corps cétoniques 524
— — et pneumonie 463
Salinigrine 400
Salive saccharifiant l'amidon 351
— et histamine. 527, 591
— et pilocarpine 589
Salon. XI[e] — des médecins. 43
Salyrgan. Action diurétique. 272
Sandoptal 550
Sang. Adrénaline dans le —. 516
—. Alimentation carnée et —. . . . 454
—. Dosage du calcium 254
— dans le cancer. 128
—. Cl du — dans les néphrites . . . 60
—. La circulation du — 265
— des cobayes 122
—. Concentration du bismuth. . . . 271
—. Corps cétoniques 524
—. Créatine du — 123
— des Crotales 391
—. Cuivre dans le — 392
—. Equilibre du — 126
—. Dosage du fer. 330
—. Dosage des sucres fermentescibles. 392
—. Etat acido-basique 453
—. Glycolyse *in vitro* 60
—. Phosphoaminolipides 59, 60
—. Pigments biliaires 330
—. Pression et adrénaline 140
—. Régénération du —. 124
—. Substance Z 393
—. Thionéine 200, 393, 394
— et tonus bronchique 141
— [Voir : *Créatine*, *Créatininémie*, *Fonction hématopoiétique*, *Phospholipides*, *Sucre*, *Urée*] . . . . .
Sangsues. Aspirine contre les — . . 239
Santonine. Dosage pondéral 337
—. Toxicité 593
Saponine. Hémolyse par la —. . . . 329
Saponines et digitale. 138
Sarmentocymarine 124
Sarmentogénine 124
Sauge sclarée. Essence absolue . . 460
Saumon. L'épopée du — 197
Savons et cryptalcaloïdes 464
Scarlatine et streptocoque hémolytique 335
Schwanzenreaction 135
Scille. Glucosides de la — 139
Sclaréol 460
Scopolamine. Sommeil par la — . . 588
Scutigera coleoptrata 459
Sécrétion hépatique 136
— **salivaire** bis-aminique. 591
— **pancréatique** et acétylcholine . . 144
— [Voir : *Pancréas*] 269
Secs. Sels minéraux —. 461
Sédimentation. Réaction de — . . . 328
Sédormid. 551
Segments intestinaux isolés 653
Seigle. Glucosines du — 126
Seine Inférieure. Réglementation du travail en pharmacie 167, 191
Sels biliaires. 123
— **ferreux**. Absorption 142
— **minéraux** secs 461
Semen-contra. Dosage de la santonine 337
—. Toxicité 593
Semicarbazides sub-tituées. 388
Semicarbazones. Réduction des — . . 388
Sénat. Nomination au — 72
Sens. Le sixième — 197
Sensibilisation et eczémas 201
Serpents. Sang des — 391
Sérum. Détermination du pH. . . . 455
—. Dosage du calcium. 254
—. Equilibre protéique 329
—. Pouvoir tampon 451
—. Dosage de l'urée dans le —. . . 180
— **antipoliomyélitique** 395
Sérums. Précipitation des — 151
— **et vaccins**. Régime douanier en Indochine 231
Service régimentaire des pharmaciens auxiliaires 221
— de la répression des fraudes. 188, 233
— **de Santé** de l'Assistance publique à Paris. 207
— — de la Marine. 24. 119. 190. 192, 264
— — des Troupes coloniales. 23. 45, 94. 118. 141. 191. 216, 236
Silicotungstate de brucine 204
— des alcaloïdes de la lobélie. . . . 211
Sinus carotidien. Réflexes du — —. 655
Sirop de chloral. Réaction 330
— — Dosage 457
Société allemande de Pharmacie . . 229
— **de Pharmacie** de Paris. 22
— **de Thérapeutique** 22
Sociétés entre pharmaciens tous régulièrement diplômés. 145
— à responsabilité limitée en pharmacie 60
— entre diplômés et non-diplômés. 245
Soins donnés par un non-médecin. . 17
— **médicaux** et pharmaceutiques . . 23
Solanacées. Alcaloïdes des —. Fluorescence 39
Solutions hypertoniques de chlorates et de chlorures 268
— d'hypochlorites alcalins 205
— titrées d'acide oxalique. 205
Sommeil par la scopolamine 588
Somniféne. Lapin intoxiqué. 136
Soufre contre les brûlures 364
—. Métabolisme du — 129, 390
— et P cérébraux 59

©BIU Santé

Pages.

Soufre dans les plantes. . . . 452, 455
Spartéine et calcium 202
—. Variations de la — dans le genêt. 49
Spécialités. Impôt sur les — (*Loi*) . 19
— Les — et les assurances sociales . 200
— Superproduction de — en Allemagne 162
— **vétérinaires**. L'impôt frappe les — — 138
Spinocaïne 564
Spirochètes de la fièvre récurrente . 203
Spiromètre. 328
Splanchnique et rein 653, 654
Spléno-contraction à l'adrénaline. 141, 584
Squalus Sucklii. Arginase 125
Stage en pharmacie. Ne parlons plus du — 73
—. Parlons encore du —. 131
—. Il faut résoudre la question du — 158
—. A propos de l'adjuvat. 177
—. Le — mixte de deux ans 198
—. Rémunération des jurys 190
— en Pologne 194
Statistique. Médecine et — 335
Stegomyia fasciata 460
Stéréoisomérie d'amino-alcools. . . 514
Stérides du sang 59, 60
Stérilisation des liquides 202
— et morphine. 332
Stérols. Les — irradiés 129
Stovaïne. Dérivés anesthésiques . . 558
—. Fluorescence 44
—. Homologues et isomères de la —. 184, 240
—. Pharmacologie 520
Streptocoque hémolytique. Recherches 335
q-**strophanthine** et ouabaïne 139
k-**strophanthine** 139
Strophanthus Kombe. 139
— **sarmentosus** 124
Structure discontinue de la matière. 265
Strychnées. Analyse des graines. . 204
Strychnine et brucine. 468
— et nerfs moteurs. 137
—. Pharmacologie 524, 525
Stryphnone. Action hypertensive . . 654
Stupéfiants. Les — 374
—. Comptabilité des —. 54
—. Contrôle du commerce des — 172, 174
—. Fabrication et commerce . . 81, 206
—. Contre le trafic des — 220
—. Trafic de — 237
Sublimé. Antidote du — 272
Substances antirachitiques. 122, 124, 394, 461
Substance hypotensive dans le pancréas 142, 207
— Z du sang 393
Substances vénéneuses 81
— —. Comptabilité. 89
— — Législation des — —. . . 127, 218
— —. Arrêté du 12 août 1930 172
Sucre Dosage du — sanguin. 127, 333, 255
— du sang. Micro-méthode 333
— sanguin et ergotamine. 144
— fermentescible du sang 333
— vrai du sang 200

Pages.

Sucres. Précipitation des — 452
— **fermentescibles**. Dosage. . 333, 392
— **réducteurs**. Dosage 457
Sulfarsénol et muscle bronchique. . 143
Sulfate d'éphédrine 208, 587
— **de magnésie** et convulsions. . . 524
— de spartéine 202
Sulfocyanates. Dosage 648
Sulfures et hautes températures . . 388
Supracaïne (Panthésine) 561
Surface et métabolisme de base. . . 130
— spécifique 131
Surrénales et apocodéine 523
— et hyperglycémie 136, 269
—. Poudres de — 205
— (Voir : *Adrénaline, Tumeurs surrénales.*)
Suspension. Dosage de la levure . . 393
Sympathicotoniques. Composés — . . 142
Sympathicotropes 653
Sympathique et climats. 265
— et hyperglycémie 135
—. Poisons du — 143
Syndicat des grandes pharmacies. . 71
— de Lyon et du Rhône. 43
— de Seine-et-Oise 72
Syndicats de pharmaciens habilités pour les assurances sociales . . . 214
Syndicat d'initiative Bellêmois . . . 116
Synthaline 269
Syphilis en Belgique 203
—. Diagnostic 334
— Traitement chronique et régulier. 256
Système nerveux. Lipoïdes du — —. 454
—. Microchimie 59
— **autonome** 143, 206, 654
— — **central** 516, 523
— — **isolé** 655
— — **sympathique** 655

T

Tabac. Le — 118, 449
—. Dosage de l'azote 392
Tableaux d'analyse chimique 263
Tables générales du *B. S. P.* (1899-1928) 217, 241
Tablettes de dicodide. 377
— d'eucodal 378
Takadiastase 59
Tanche. Intestin de la — 139
Tanin. Pouvoir antioxygène. 399
— de *Geranium maculatum* 62
Tannate de pelletiérine 461
Tarif des frais pharmaceutiques. 94, 236
— national unique 13, 29
Tartrate borico-potassique 463
Tartrobismuthates divers. . . 270, 271
Technique physiologique. 22
— sanitaire. Institut de — —. . . . 144
Techniques biologiques 645
Teinture sans colorants 166
— d'opium. Réglementation 88
Teintures. Dosage dans les —. . . . 113
Températures. Hautes — et sulfures. 388
Ternuca. Ancien nom du chiendent. 48
Terre Dosage du carbone 400
Testicules et cholestérol 126
Tétanie du jeûne 124
—. Prévention par CINH⁴ 391

©BIU Santé

Pages.

Tétanie para-thyroïdienne 454
Tête isolée. Pharmacologie. 270
Tetragonolobus à CNH 399
Tétrahydronaphtylamine . 269, 270, 523
Théobromine. Fluorescence. 169
Théophylline. Fluorescence. 169
Théorie cellulaire et vie 266
Théostérols du cacao 400
Thermogenèse 131
Thioacétate de strontium 272
Thiolhistidine et ergothionéine. . . 123
Thionéine dans le sang . 200, 393, 394
Thymol, réactif de l'indican. 332
Thyroïde et diidotyrosine. 394
— et hyperglycémie 269
—. Teneur en iode . . . 121, 272, 394
Thyroxine de la thyroïde 121
Tilleul de France, dit « de Carpentras ». 651
Tinea biselliella 166
— **pellionella** 166
Tiques transmettant des spirochètes. 203
Tissus. Calcification des — 125
—. Créatine dans les — . . . 123, 125
—. Phosphore nucléique des —. . . 60
— [Voir : *Céphaline* 200
Lécithine] 200
— **animaux**. Aluminium 393
— **végétaux**. Aluminium 393
— — verts. 125
— —. Destruction des — — . . 613, 666
Titane dans les animaux 388
— dans les Cryptogames 398
Tomates. Teneur en vitamines . . . 125
Tournesol. Huile de — 231
Tourteaux de coton 650
Toxicologie. Traité de —. 583
—. Cause d'erreur en —. 45
Toxine diphtérique. 202, 396
— typhique 336
Toxiques. Accoutumance aux —. . . 517
Travail en pharmacie. Réglementation. 141, 167, 191, 215, 261
Travaux pratiques complémentaires de chimie biologique . . . 70, 167
Tréhalose du *Sterigmatocystis* . . . 399
Tribromométaxylénol. 460
Tribunal de commerce de la Seine . 22
Triméthylamine. Oxyde de — . . . 61
Trinitrine. Identification 415
—. Vaso-dilatation 139
Tropane. Ses dérivés 66
Tropanol. Etude du — 589
— et pilocarpine 463
— et salive. 589
Tropine. Base — 463
— [Voir : *Tropanol*) 589
Troupes coloniales. Pharmaciens des — —. 23, 45, 94, 118, 141, 191, 216, 236
Trypanosoma divers 107
Trypanosomiase. Lutte contre la —. 202
—. Traitement 272
Trypanosomiases. Prévention chimique des — 105
[*Erratum* : p. 208.]
Tryparsamide 105
Tryponarsyl 272
Trypoxyl. 105
Trypsine et caséine. 391
Tryptophane et bile. 123
— et croissance 129

Pages.

Trypophane. Dosage 332
—. Ingestion de — 129
Tube digestif. Myriapodes 456
Tubercules d'asphodèle . . . 538, 603
Tuberculine fermentée. 396
Tuberculose. Chimiothérapie 460
—. Contagion, hérédité 512
—. Diagnostic de la — 380
— des gazés 396
—. Liquide amniotique 394
—. Protéines du sérum dans la —. 329, 396
—. Vaccination contre la —. 386, 395, 459
— **aviaire**. Bacille de la — —. . . . 331
Tumeurs du goudron 463, 516
— surrénales. 145
Tungstate de sodium, réactif du Ba. 331
Tunis. Hôpitaux de — (Adjudication). 213
Tunisie. Culture du ricin 359
Tutocaïne. Pharmacologie 520
—. Propriétés 562
Typhoïde. Intradermo-réaction . . . 336
Tyramine. Effet sur les cobayes . . 122
Tyrosine et bile 123
—. Dosage 332

U

Uapaca bossenge 398
Ultra virus tuberculeux. 394
Union nationale des Syndicats des grandes pharmacies 71
Université de Bruxelles. 189
— **de Lille**. Création de titres . . . 190
Urée. Abaque pour dosage de l'— . 180
— dans le sang. Dosage. . . . 333, 391
— dans l'urine 333, 391
Urée-dixanthydryle 391
Uriage. Action de l'eau d'—. 266
Urine. Ammoniaque 61, 457
—. Azote. 61
— de femme enceinte 515
— de *Lophius piscatorius* 61
—. Pigments biliaires. 458
—. Pouvoir réducteur 457
—. Sucres fermentescibles 392
—. Dosage de l'urée 333, 391
Urines. Guide pour l'analyse des —. 118
— purulentes 44
—. Relations mathématiques 61
Utérus. Action de l'hypophyse . . . 268
—. Cancers de l'— 201
—. Maturation 199
Uzara. Action sur l'intestin. 464

V

Vaccins. Régime douanier des sérums, toxines et — en Indochine 231
—. Thérapeutique par les — 334
Vaccination antidiphtérique . 395, 459
— antivariolique 334, 335
— contre la dengue. 395
— par le BCG 395, 459
— contre la tuberculose. . 386, 395, 459
Vaccinium macrocarpum 63

©BIU Santé

	Pages.
Vaccinothérapie locale	201
Vague. Excitabilité d —	590
Vaisseaux sanguins. Dilatation	139
— et adrénaline	527, 528
—. Action du dinitro-α-naphtol	269
— isolés. Contraction	517
Valeriana sambucifolia	469
— divers. Culture	197
Valériane. Culture	469
—. Dosage biologique	525
Valeur alimentaire	566
Vanadium. Dérivés du —	544
Vanilline, réactif d'alcaloïdes	332
Vaporarium inauguré à Luchon	240
Variole. Vaccination contre la — 314,	337
Vaso-constriction périphérique	653
— et adrénaline	141
Vaso-dilatation	139
— adrénalinique	585
Végétaux et eaux minérales	266
—. Rôle du magnésium	62
—. S et P des —	452
Venin de crapaud	128
— de crotale	270
Vente à poids net	96
— par un pharmacien hors du lieu de sa résidence	16
Véronal. Excrétion	518
—. Identification	331
— **sodique** et adrénaline	141
Véronal sodique [Voir : *Médinal*]	518
Verrerie. Essai colorimétrique	200
Viande. Action de la —	123
Vie. La théorie cellulaire et la —	266
Vin L'épreuve du —	335
Vins. Ethanal dans les —	649
Virus amaril	395
— poliomyélitique	395
Vitamines. Besoins en —	128
—. Déficience en —	127
—. Réactions colorées	59
— des tomates	125
Vitamine A. Essai —	453
— de l'asperge	125
— antinévritique B de la levure	330
— —. Purification	59
— B et graisses	393
— hydrosolubles B	121
— —. Insuffisance en — —	127
— B et levures	394
Vitamine D et réaction fécale	391
— —. Ingestion de — —	453
— **E**. Carence en — —	452
— —. Destruction	122
— **G** de croissance	453

Y-Z

Yohimbine et adrénaline	526
Zoophilie des phlébotomes	396

ERRATA ET ADDENDA

Page 136, ligne 40. *Lire* : Milco, [*au lieu de* Milou].
Pages 139 et **235**. *Lire* : Cahen (Raymond), [*au lieu de* Cahen (M.)].
Page 150, ligne 8. *Lire* : Keller-Kiliani, [*au lieu de* Kilian].
Page 151, lignes 31 et 34. *Lire* : 655 shillings et 1.310 shillings, [*au lieu de* 6,55 et 13,10].
Page 205, ligne 15 : *Lire* Vrgoc.
— — 20 : *Lire* Romanowa.
Pages 380-383. Le résumé et la traduction du travail de M. J. Mourez sont dus à M. V. Diebs, pharmacien honoraire, à Nimes.
Page 458, ligne 28. *Lire* : Jonesco-Matiu (Al.).
Page 458, ligne 32. *Lire* Funk (C.), *et non* Funck.

©BIU Santé

TABLE DES AUTEURS

Les chiffres en **caractères gras** renvoient au *Bulletin des Intérêts professionnels*. Les titres des articles parus dans la partie scientifique du Bulletin sont imprimés en *italique*.

Pages.

A

ACHARD (Ch). — Fièvre typhoïde. . . 396
—, BARIÉTY (M.) et CODOUNIS (A.). — Equilibre protéique du sérum dans la tuberculose 329, 396
ADOLF (N.). — Culture des plantes médicinales en Russie 197
AFFLECK (A. M.). — Effets de l'adrénaline. 528
AITOFF (M.). — [Voir HARTMANN (H.), — et FARRE (S.)]. 201
ALLEN (F. W.) et LUCK (J. M.). — Oxydation de la dixanthydrylurée. 391
ALLORGE (P.). — Prix MONTAGNE à l'Académie des Sciences **233**
AMBERT (P.). — [Voir FLEURY (P.) et —] 452, 455
AMSLER (C.). — [Voir WENDEL (A.) et —] 520
—. [Voir STENDER (O.) et —] 521
ANDANT (A.). — *Sur la fluorescence des alcaloïdes* 28, 89, 169
ANDERSON (R. J.). — Acide phthioïque et pseudo-cire du bacille tuberculeux 336
ANDERSON (W. E.). — [Voir MC AMIS, — et MENDEL (L. B.]. 128
ANDRÉ (Em.). — *Culture du ricin en France et dans l'Afrique du Nord*. 358
—. [Voir RANDOIN (Mme L.), — et LECOQ (R.)] 461
ANDRON (P.). — Dosage du chloral . 457
ANNAU (E.) et SARKANY (I.). — Potentialisation des alcaloïdes 140
ARCISZEWSKI (W.) et KOPACZEWSKI (W.). — Pouvoir tampon du sérum. 451
ARLOING (F.), DUFOURT (A.) et PUJOS. Toxine typhique et immunité. . . 336
ARNAUD (H.). — A propos de l'adjuvat en pharmacie **177**
ARNELL (O.). — Véronal et adrénaline. 141
ARSHVO (A.). — Action vaso-constrictrice périphérique. 653
ASTRUC (A.). — Propositions des droguistes concernant la digitale . . **89**
—. Il faut résoudre la question du stage. **158**
AUBEL (E.), AUBERTIN (E.) et GENEVOIS (L.). — Potentiel d'oxydo-réduction. 130
— et CAHN (Th.). — Le P et les glucides du muscle 121
AUBERTIN (Ch.), FOULON (P.) et BRETEY (J.). — Auto-agglutination des hématies 201
AUBERTIN (E.). — [Voir AUBEL (E.), — et GENEVOIS (L.)]. 130

Pages.

AUCLAIR (J.). — Immunité et vaccination contre la tuberculose humaine. 386, 459

B

BACH (D.). — Asparagine hydrolysée par l'*Aspergillus niger* 63
BACHARACH (A. L.) et JEPHCOTT (H.). — Vitamine D et réaction fécale . 391
BAGROS (M.). — Sur le laudanum . . 462
BAILLY (AMOUR). — Nécrologie. . . . **39**
BAIN (W.). — Action des drogues sur le cœur des Crustacés. 142
BARBELET (Ch.). — [Voir TRÉFOUEL (J.), TRÉFOUEL (Mme J.) et —]. . . 184, 270
BARBOUR (H. G.), HUNTER (L. G.) et RICHEY (C. H.). — Métabolisme de l'eau et morphine. 522
— et WINTER (J. E.). — Mg et acide phénylcinchonique 519
BARIÉTY (M.). — [Voir ACHARD (Ch.), — et CODOUNIS (A.)]. 329, 396
BARRAUD (M. H.). — Fraudes de l'essence de térébenthine. 268
BARRY (D. T.). — Caféine et acétylcholine dans la perfusion du cœur. 590
BAUD et COURTOIS. — Huiles d'olive raffinées et huiles vierges. . . . 62
BAUDON (A.). — Plantes oléagineuses. 204
BAYET (A.). — La syphilis en Belgique 203
BEDEL (Ch.). — Nomination d'agrégé. **260**
BÉDILLON (J.). — Registre copie d'ordonnances **240**
BEDOS (P.). — Rétrogradation en C^3. 389
BÉHAL (Aug.). — Distinction honorifique **110**
BEHRE (J. R.) et BENEDICT (S. R.). — Thionéine du sang humain 200
BEHRENS (B.). — Dosage biologique de la digitale 138
BELEHRADEK (J.) et NECASOVA (Mlle V.). — Résistance de l'anguillule . . . 202
BENEDICT (C. G.). — [Voir BENEDICT (F. G.), — et FINN (M. D.)] 130
BENEDICT (F. G.), BENEDICT (C. G.) et FINN (M. D.). — Bain et métabolisme. 130
BENEDICT (S. R.). — Dosage du sucre sanguin 333
— et NASH (T. P.). — Origine de l'ammoniaque urinaire 457
— et NEWTON (E. B.). — Glutathion et thionéine dans le sang. 394
—. [Voir BEHRE (J. R.) et —]. 200

©BIU Santé

Pages.

Benhamou (E.), Jude et Marchioni. — Splénocontraction à l'adrénaline . 141
Bennison (E. C.). — Feuilles de *Brachylaena elliptica*. 397
Berg (C. P.) et Rose (W. C.). — Tryptophane et croissance. 129
Bergeim. — Méthode de — 124
Bertrand (G.) et Mokragnatz (M.). — Nickel et cobalt des végétaux. . . 400
— et Silbersztein (L.). — Importance du S et du P pour les plantes . . . 452
— et —. Dosage du S et du P dans les plantes 455
— et Voronca-Spirt (Mme). — Titane dans les animaux. 388
— et —. — Le titane dans les Cryptogames 398
Bertrand (M.). — Voir Massy (R.) et —] 267
Best (C. H.). — Disparition de l'histamine. 592
Bezssonoff (N.). — Réactions colorées des vitamines 59
Bilisma (U. G.) et Van Esweld (L. W.). — Action de la diéthyline. 654
Billard (G.) et Mougeot (A.). — Les eaux minérales, milieux vitaux . . 266
Billon (Fr.). — Nécrologie. . . **187**, 693
Bills (C. E.), Honeywell (E. M.) et Cox (W. M.). — Activation de l'ergostérol 122
Binet (Léon). — Occlusion intestinale. 328
— et Fabre (R.). — Fixation de la quinine sur les hématies 524
—, Cardot (H.) et Fournier (B.). — Spléno-contraction et polyglobulie. 584
Biot. — La méthode médicale 265
Bishop (G. H.) et Kendall (A. I.). — Action de la formaline et de l'histamine sur le muscle. 143
Bizard (G.). — [Voir Combemale (P.) et —]. 528
Blanc (G.) et Caminopetros (J.). — Vaccination contre la dengue . . . 395
Blanchard (E. W.). — [Voir Wenner (W. F.) et —] 325
Blanchetière. — Nomination de professeur. **112**
Blaque (G.). — Distinction honorifique **188**
Bloor (W. R.). — Phospholipides du sang 200
Blum (Paul) et Schaap (E.). — Prix à l'Académie des Sciences. **233**
Bock (A. V.). — [Voir Dill (D. B.), —, Lawrence (J. S.), etc.] 126
Bodansky (M.). — Hémolyse par la saponine. 329
Bœdecker (Fr.) et Ludwig (H.). — Noctal et pernocton (e) 518
Boehm (Th.). — Furfurol et aniline . 204
Boeminghaus (H.) et Kochmann (M.). — Action des anesthésiques locaux. . 520
Bogelot (P.). — Marque de fabrique et non-diplômé **204**
—. Sociétés entre pharmaciens tous régulièrement diplômés **145**
—. Sociétés à responsabilité limitée en pharmacie. **60**
— —. Sociétés entre diplômés et non diplômés. **245**

Pages.

Bonot (A.). — Voir Cahn (Th.) et —] 129, 130
Borrel. — [Voir Hatzieganu (L.), Gavrila (I.) et —]. 272
Bordier (H.). — Surface du corps . . 131
Borysiewicz (A.). — Hypertension, hyperglycémie et leucocytose par l'adrénaline. 528
Botkin (C.). — Diagnostic de la syphilis 334
Botkine. — Réaction de sédimentation 328
Bouchacourt (L.). — La foulque judelle) dans l'alimentation. 335
Bouckaert (J. J.). — Hyperthermie . 269
— et Heymans (C.). — Tétra-hydronaphtylamine et ergotamine . . . 269
— et —. Hyperthermie et hyperglycémie 269
—. [Voir Heymans (C.) et —]. 269
Boudin (Dr Paul). — Refus par un pharmacien de délivrer des médicaments **105**
—. Vente par un médecin des échantillons de pharmacie **4**
Bougault (J.). — Action de quelques bases sur le calomel **387**
—. Prix Jecker et médaille Berthelot à l'Académie des Sciences. **233**, **259**
— et Leroy (Mlle Bl.). — Dosage du camphre synthétique 462
— et Popovici (Mlle L.). — Réduction des semi-carbazones 388
Bouillat (M.). — *Causes de l'insalubrité du Mayumbe* 168
Boulanger (P.). — [Voir Polonowski (M.) et —]. 61
Bourcet (P.) et Ducué (G.). — *Variations de la teneur en spartéine chez le genêt*. 49
Bourdouil (Mlle C.). — [Voir Bridel (M.) et —] 399
Boutaric (A.) et Mlle Dupin (M.). — Solutions colloïdales 390
— et Perreau (Mlle G.). — Adsorption de As^2O^3 par l'hydrate ferrique. 456
Brandhendler (W.). — Pharmacodynamie du cœur isolé **143**
Brenugat (G.). — Le journal professionnel régional (Chronique) . . . **170**
Bretey (J.). — [Voir Aubertin (Ch.), Foulon (P.) et —]. 201
Bretin (Ph.). — Distinction honorifique **213**
Bridel (M.). — Aucuboside du *Lathraea Clandestina* **63**
— et Bourdouil (Mlle C.). — Glucides des bananes 399
—, Charaux (G.) et Rabaté (J.). — Sur l'améliaroside 649
— et Desmarest (Mlle M.). — Préparation du gentianose 63
— et —. Conservation de l'émulsine. 462
— et —. Propriétés de l'émulsine . . 462
— et Grillon (Mlle S.). — Monotropitoside 63
— et Rabaté (J.). — Composition de l'Amelanchier 400
— et —. Répartition du picéoside . 400

©BIU Santé

Pages.

Briens (G.). — Distinction honorifique 68
Brissemoret (A.) et Challamel (A.). — Série de la morphine 135
Brodman (K.) — [Voir Salant (W.) et —] 654
Broquet (Ch.). — Transmission du paludisme par les moustiques 334
Brouha (L.), Hinglais (H.) et Simonnet (H.). — Diagnostic biologique de la grossesse 515
Broux (D.). — Action narcotique des barbituriques 134
—. Solubilité des barbituriques . . 134
— et Garcia (F.). — Acide hexyléthylbarbiturique 134
Brown (J. B.). — Acide arachidonique dans le foie 122
— Nouvel acide gras des lipides du cerveau 455
Brown (N. S.). — [Voir Tainter (M. L.), Dock (W.) et —] 133
Bruère (P.). — *Données numériques et pratiques de la ration journalière en garnison* 563
—. Essai de la verrerie 200, **144**
—. Le pH et le rH 199
—. Solutions d'hypochlorites 205
—. Equilibre des hypochlorites . . . 206
—. Sur le plâtre à modeler 460
— et Worms (G.). — *Protection des laines par teinture sans colorants* . 166
Brunel (A.). — Voir Fosse (R.), — et De Graeve (R.)] 394
Brustier (V.). — Concours et nomination **142, 189**
Bruynoghe et Dubois. — Les spirochètes de la fièvre récurrente 203
Burr (G. O.) et Burr (M. M.). — Nouvelle maladie par carence 128
Burr (M. M.). — [Voir Burr (G. O.) et —] 128
Burridge (W.) et Seth (D. N.). — Sur l'adrénaline 141

C

Cadiot (M.). — Les œufs et leur conservation par le froid 460
Cahen (R.). — Ouabaïne et strophanthine. Toxicité sur le chien. . . . 139
— Nomination **235**
Cahn (Th.) et Boxot (A.). — Equilibres au cours du jeûne 129
— et —. Composition des protéides. 130
— [Voir Aubel (E.) et] — 121
Calba (Mlle). — Nomination. **235**
Calmette (A.), — Vaccination par le BCG 459
—, Couvelaire (A.), Valtis (J.), Lacomme (M.) et Saenz (A.). — Passage de l'ultra-virus tuberculeux 394
Calvery (H. O.). — Acides aminées de la caséine et de l'édestine. 454
—. Acides aminés de l'œuf 454
Caminopetros (J.) — [Voir Blanc (G.) et —] 395
Camus (Mlle A.). — Prix de Coincy à l'Académie des Sciences. **233**

Pages.

Camus (Lucien). — Nomination . . . **190**
—. Vaccination antidiphtérique . . . 395
Canals (E.). — Mg chez les végétaux. 62
— et Suiffet (P.). — Etat physique des préparations iodées. 649
Cannavo (L.). — Phénylguanidines. . 267
Cantacuzène (J.). — Vaccination par le BCG en Roumanie 395
Caps (L.) — [Voir Kohn-Abrest (E.) et Villard (Mlle)] **45**
Carale (Mlle A.). — [Voir Joxesco-Matiu et — 456
Carbonaro (G.). — Adrénaline et pression sanguine 140
Cardot (H.). — Mécanisme humoral de l'excitation nerveuse. 329
— [Voir Binet (L.), — et Fournier (B.)] 584
Caron (H.) et Raquet (D.). — *Identification de la triuitrine en solution alcoolique* 415
Caron (Marcel). — [Voir Mascré (M.) et —] 657
Carpenter (T. M.), Fox (E. L.) et Sereque (A. F.). — Appareil d'analyse des gaz 333
Carrière (G.). — Tartrate borico-potassique et gardénal dans l'épilepsie. 463
Carvaillo — [Voir Deschiens et —] . **259**
Carvalho (A. de). — Action des sympathicotropes sur le splanchnique au niveau du rein. 653
—. Action de substances vagotropes. 654
Cattelain (E.). — Plaques filtrantes en verre poreux. 457
Caujolle (F.). — *Elimination biliaire des alcaloïdes; son importance en toxicologie* 298
— et Molinier (J.). — *Recherches sur les fermentations amylolytiques.* 290, 351
Cave (H. W.). — [Voir Titus (R. W.), — et Hughes (J. S.). 123
Chabrol (E.). — Pigments biliaires . 330
Chahovitch (X.). — Antagonisme atropine et insuline. 143
Challamel (A.). — [Voir Brissemoret (A.) et —] 135
Chalmeta (A.). — [Voir Hérisset (H.) et —] 457
Chalot (C.). — Les « graines de Perse » 397
Chanutin (A.) et Silvette (H.). — Créatine du rat blanc. 123
Chapelle (Ph.) et Regnoult (E.). — Sels minéraux « secs » 461
Charaux (G.). — [Voir Bridel (M.), — et Rabaté (J.).] 649
Charles (E.). — Ethanal dans les vins 649
Charonnat (R.). — *Les nouveaux médicaments chimiques* (Revue) . . . 549
— et Delaby (R.). — *Sur un nouveau composé du pyramidon* 7, 75
— et —. Propriétés du dioxypyramidon. 390
— et —. Constitution du dioxypyramidon 514
— et —. Synthèse du dioxypyramidon. 514

©BIU Santé

Pages.

CHEN (K. K.) et POTH (E. J.). — Sensibilité aux mydriatiques. 520
—, WU (CH. K.) et HENRIKSEN (E.). — Isomères et dérivés de l'éphédrine. 587
—. [Voir JENSEN (H.) et —] 128
CHEVALIER (J.). *Le pyrèthre. I. Activité pharmacodynamique et thérapeutique* 154
—. *Le pyrèthre insecticide. II. Culture. Rendement* 235
— *Le pyrèthre. III. Ses préparations. Evaluation de leur activité* 422
CHEVALLIER. — Nomination de professeur **112**
CHIODO (A.). — Antagonisme camphre et chloral 517
CHIRIS (J.). — Distinction honorifique. **68**
CHRISTMAN (A. A.) et MOSIER (E. C.). — Métabolisme des purines. . . . 392
CLARK. — Le rH de — 199
CLARK (G. A.). — Adrénaline, pituitrine et circulation portale 140
CLAVEL (Mme). — [Voir LEULIER (A.), SEDALLIAN (P.) et —] 202
CLOSS (J. O.). — [Voir KAHLENBERG (L.) et —] 393
COBB (S.). — [Voir FORBES (H. S.), WOLFF (H. G.) et —] 592
CODOUNIS (A.). — [Voir ACHARD (CH.), BARIÉTY (M.) et —] 329, 396
COELHO (E.). — Digitale et électro-cardiogramme 137
—. Ephédrine 208
—. Etudes cardiographiques 208
COLLIN (R.). — La théorie cellulaire et la vie 266
COLLINS (K. H.) — [Voir TATUM (A. L.), SEEVERS (M. H.) et —] 522
COMBEMALE (P.) et BIZARD (G.). — Vieilles solutions d'adrénaline . . 528
COMIS (A.). — Tuberculine fermentée. 396
CONDUCHÉ (E.) et GRÉGOIRE (F.). — *Contribution à l'étude des eaux aromatiques. Evaluation de leur acidité* 529
COOK (S. F.). — Hémosidérine 329
COQUET (C. DE). — Titrage des glycérophosphates et leurs saccharures . 331
CORLEY (R. C.). — Lactose 126
—. Utilisation des arabinoses 128
COSTA. — [Voir DA COSTA (GOMÈS).] . 270
COSTE (F.), LEBLOND (M.) et VANNIER (P. E.). — Streptocoque hémolytique chez les scarlatineux 335
COT (P.). — [Voir JALSION (H.), — et SOBIER] 201
COUPEAU (P.). — [Voir LETULLE (R.) et —] 335
COURRIER (R.) et KEHL (R.). — Extraits hypophysaires antérieurs 268
COURTOIS. — [Voir BAUD et —] 62
COUSIN (H.). — Notice nécrologique sur EUG. VILLEJEAN 693
COUTIÈRE (H.). — Chimiatrie 266
—. Physiologie du rein. 328
COUVELAIRE (A.). — [Voir CALMETTE (A.), —, VALTIS, LACOMME et SAENZ] . . 394
COUVY et POPOFF. — Pneumonie et injections de salicylate de soude. . 463
COX (G. J.), SMYTHE (C. V.) et FISHBACK (C. F.). — Néphrite par la cystine. 127

Pages.

COX (W. M.). — [Voir BELLS (C. E.), HONEYWELL (E. M.) et —] 122
COZE (Paul). — Les Peaux-Rouges . . **8**
CREISSENT (P.). — L'Avenir de la Pharmacie. **191**
CRIST (J. W.) et DYE (M.). — Vitamine A de l'asperge. 125
CRUCHET (R.). — Onanisme chez l'enfant 334
CRUCIANI (J.). — [Voir HOUSSAY (B. A.) et —] 652
CRUESS (W. V.). — [Voir KALOYEREAS (S.), — et LESLEY (B. E.)] 457
CSONKA (F. A.) et JONES (D. B.). — Glutélines du seigle et de l'orge. . 126
CUGNAC (A. DE). — Purification de la vitamine antinévritique. 59
CULLEN (G. E.) et EARLE (I. P.). — Etat acido-basique du sang. 453
CUNÉO (B.). — Nécrologie de GASTON POUPINEL **119**
CUNY (L.). — Acides biliaires 456
CURTIS (F. R.). — Sympathomimétisme de l'éphédrine. 588
—. Amines tertiaires du groupe de l'éphédrine 588

D

DACLIN (Léon). — Orientation extra-professionnelle (Chronique) **98**
DA COSTA (GOMÈS). — Action des camphres. de l'hexétone sur les vers. . 270
DALE (H. H. et DUDLEY (H. W.). — Histamine et acétylcholine dans la rate 591
DAMAS (L.). — *Le glutathion* (Revue). 501
DANET (R.). — Abaque pour le dosage de l'urée **180**
— Iodozincates d'alcaloïdes 462
DANGEARD (P.). — Iodovolatilisation . 515
DANIELSON (I. S.). — [Voir NORIS (E. R.) et —] 453
DANSETTE (A.). — [Voir PASCAL (P.) et —] 514
DANZEL (L.). — La « noix de Colats » africaine **181**
DARZENS (G.). — Alcool hexahydrophénylélhylique et ses homologues. 514
—. Obtention de la diméthylvinylcétone 390
DAUTREBANDE (L.). — Iode et hyperthyroïdie. 272
DAVENPORT (H. A.). — [Voir DIXON (H. H.), — et RANSON (S. W.)]. 454
DAZIL (Mlle CLAUDE). — Eloge de l'optimisme **2**
DEFACQZ (P.-E.). — Nécrologie. . . . **139**
DELABY (R.). — [Voir CHABONNAT (R.) et —] 7, 75, 390, 514
DELANGE (R.). — Corps à odeur de musc. 649
DELAUNAY (H.). — L'ammoniaque . . 328
—. Prix POURAT à l'Académie des Sciences **233**
—. Nomination de professeur. . . . **260**
DELBET (P.). — La carence en magnésium 462

©BIU Santé

Pages.

Delépine (M.). — Election à l'Académie des Sciences 19
—. Nomination au Collège de France. 140
—. Conférence au Congrès d'Hygiène. 234
—. Le professeur Pierre Guigues (1868-1930) 507
Delore (P.). — Oxydation de l'huile de foie de morue 62
Denigès G.). — Dosage du fer. . . . 330
—. Identification micro-cristalloscopique des barbituriques. 331
—. Identification microcristalline du Pb 648
—. Le tungstate de Na, réactif du baryum 331
—. Prix La Caze et médaille Berthelot à l'Académie des Sciences. 233, 259
Deschiens et Carvaillo. — Prix Desportes à l'Académie de Médecine . 259
Desfosses (P.). — L'épopée du saumon 197
Desmarest (Mlle M.). — [Voir Bridel (M.) et —]. 63, 462
Dhers (V.). — [Voir Mourez (J.)]. . . 380
Didier (M.-A.-R.). — Distinction honorifique 166
Dieterlé (H.) et Léonhardt (H.). — Homoptérocarpine et ptérocarpine. 204
Dietzel (R.) et Huss (W.). — Décomposition de la morphine. 232
Dill (D. B.), Bock (A. V.) Lawrence (J. S.), Talbott (J. H.) et Henderson (L. J.)]. — Sang dans le coma diabétique 126
Di Mattei (P.). — Les enzymes du *Strophanthus Kombe*. 139
Dinguizli (D.). — Pèlerinages musulmans. 396
Ditz (E.). — [Voir Tiffeneau (M.), Mlle Lévy (J.) et —] 514
Dixon (H. H.), Davenport (H. A.) et Ranson (S. W.). — Calcium du muscle dans la tétanie 454
Dixon (W. E.) et Hoyle (J. C.). — Circulation pulmonaire. 140
Dock (W.). — [Voir Tainter (M. L.), — et Brown (N. S.)]. 133
Dontas (S.) et Zis (P.). — Action du hachich. 133
Doty (E. J.). — Injections massives d'éphédrine et d'adrénaline 587
Doubrow (S.). — [Voir Policard (A.) et —]. 197
Douris (R.). — Prix Montyon et médaille Berthelot à l'Académie des Sciences. 233, 259
Dox (A. W.). — [Voir Hjort (A. M.) et —]. 135
Draganesco (St.). — [Voir Marinesco (G.), — et Grigore-co (G.)] 395
Dreyer (N. B.). — Alcaloïdes de l'opium et intestin 522
Duboc (Mlle T.) et Palfray (L.). — Chimiothérapie de la tuberculose . 460
Dubois — [Voir Bruynoghe et —]. . 203
Dudley (H. W.). — [Voir Dale (H. H.) et —]. 591
Dufau (Em.) et Toraude (L.-G.). — Législation des substances vénéneuses. 175, 207, 218

Pages.

Dufau (Em.) et Toraude (L.-G.). — Produits à séparer et produits dangereux 250
— et —. — Les stupéfiants : la question des dénaturants 218
Dufourt (A.). — [Voir Arloing (F.), — et Pujos]. 336
Dufraisse (Ch.). — [Voir Moureu (C.) — et Gagnon (P.)]. 388
—. [Voir Moureu (C.), — et Robin (J.)]. 389
Dufrénoy (J.). — [Voir Massy (R.) et —]. 267
Dugué (G.). — [Voir Bourcet (P.) et —]. 49
Dujarric de la Rivière. — Prix Orfila à l'Académie de Médecine. 259
Dunlop (H. A.). — Vaso-dilatation adrénalinique. 585
Dupin (Mlle M.). — [Voir Boutaric (A.) et —]. 390
Dustin et Piton. — Poisons caryoclasiques arsenicaux. 131
Dye (M.). — [Voir Christ (J. W.) et —]. 125

E

Eadie (G. S.). — Adrénaline et hyperglycémie 584
Eagles (B. A.) et Vars (H. M.). — Ergothionéine. 123
Earle (I. P.). — [Voir Cullen (G. E.) et —]. 453
Eaton (P.) et Krafka. — Effets vasculaires de Cl^3Au et NO^3Ag 585
Eckstein (H. C.). — Graisse du rat. . 126
Eddy (N. B.). — Administration répétée de barbituriques 518
—. Excrétion du véronal. 518
Ekerfors (H.). — Ca, K et aconitine. 526
—. Effets vasculaires de l'aconit. . . 526
—. Aconitine et cœur isolé. 526
—. Effets moteurs de l'aconitine. . . 526
Elden (C. A.). — [Voir Sperry (W. M.), —, Robscheit-Robbins et Whipple] 124
Elion (E.) et Elion (L.). — Pouvoir fermentatif des levures 63
Elion (L.). — [Voir Elion (E.) et —]. 63
Elmslie (W. P.) et Steenbock (H.). — Ca et Mg chez l'animal 330
Elvehjem (C. A.) et Hart (E. B.). — Cuivre des grains et fourrages. . . 64
— et Lindow (C. W.). — Dosage du cuivre 125
—, Steenbock (H.) et Hart (E. B.). — Cuivre dans le sang 392
—, — et —. Cuivre du lait 392
—. [Voir Lindow (C. W.), — et Peterson (W. H.)]. 64
—. [Voir Waddell (J.), Steenbock (H.), — et Hart (E. B.)] 393
Erlanger (J.). — [Voir Gasser (H. S.) et —] 519
Ets (H. N.). — Modifications du muscle 142
Ettinger (J.). — Corps puriques et pupille 654

©BIU Santé

Pages.

Eury (J.). — *A propos du dosage du mercure par la méthode cyano-argentimétrique de* Denigès 599
Evans (H. M.) et Lepkowsky (S.). — Epargne de la vitamine B. 393
Even (R.). — [Voir Villaret (M.), Justin-Besançon (L.) et —] 144
Exler (Th.) et Van Niekerk (J.). — Action de quatre alcaloïdes sur l'intestin 589

F

Fabre (R.). — Propriétés optiques des liquides 265
— et Picon (M.). — Etude toxicologique du bismuth. 456
— et Simonnet (H.). — Les stérols irradiés. 129
— [Voir Binet (L.) et —] 524
Farre (S.). — [Voir Hartmann (H.), Aitoff (M.) et —] 201
Ferguson (Ch.). — [Voir Myers (H. B.) et —]. 524
Ferré (Pierre). — Nomination de professeur. **23**
Field (A.). — [Voir Morgan (A. F.) et —]. 329
Fiessinger (N.). — Asymétrie lésionnelle et asynergie fonctionnelle du foie. 328
—, Olivier (H.-R.) et Herbain (M.). — Prix Montyon à l'Académie des Sciences **233**
—, — et —. Prix Desportes à l'Académie de Médecine **259**
Finn (M. D.). — [Voir Benedict (F. G.), Benedict (C. G.) et —]. 130
Fischer (Hans). — Prix Nobel de chimie. **259**
Fischer (R.). — Cantharidine 205
Fishback (C. F.). — [Voir Cox (G. J.), Smythe (C. V.) et —] 127
Fiske (C. H.) et Subbarow (Y.). — Phosphocréatine 126
Flamm (S.). — Action des hypnotiques 135
Flanzy (M.). — [Voir Sémichon (L.) et —]. 200
Flatow (E.). — Histamine et adrénaline 528
Fleury (P.) et Ambert (P.). — Précipitation des sucres et des polyols. 452
— et —. Alcalinisation des cendres aux dépens des chlorures 455
— et Malmy (M.). — Dosage du chloral dans le sirop 457
— et Marque (J.). — Pouvoir réducteur des polyols 387
Florence (G.). — Nomination de professeur. **166**
Florey (H.), Szent-Gyorgyi (A.) et Florey (M. E.). — Hormone corticale surrénale 385
Florey (M. E.). — [Voir Florey (H.), Szent-Gyorgyi et —] 385

Florkin (M.). — Action contracturante du $BaCl^2$ 652
—. Chronaxie du rectum isolé. . . . 652
—. Chronaxie des fibres lisses. . . . 652
—. Chronaxie du muscle strié . . . 653
Focke (C.). — Préparations de digitale. 204
Foex (Gabriel). — Prix Barès. . . . **47**
Folin (O.). — Sucre sanguin. 127
— et Malmros (H.). — Dosage du sucre sanguin. 333
— et —. Sucre sanguin et sucre fermentescible. 333
— et Marenzi (A. D.). — Tyrosine et tryptophane des protéines. 333
— et —. Dosage de la cystine. . . . 333
— et —. Réactif de l'acide urique. . 333
Fontès (G.) et Thivolle (L.). — Acide allylisopropylbarbiturique. 135
Forbes (H. S.), Wolff (H. G.) et Cobb (S.). — Histamine et circulation cérébrale 592
Forbes (J. C.). — [Voir Haskell (C.) et —]. 272
Fosse (R.), Brunel (A.) et de Graeve (R.). — Acide urique transformé en acide allantoïque 394
Foster (G. L.). — Diiodotyrosine. . . 394
Foulon (P.). — [Voir Aubertin (Ch.), — et Bretey (J.).]. 201
Fourment (Pierre). — Nomination de professeur. **141, 189**
— et Hermann (H.). — *Pénétration de la quinine dans les globules rouges.* 348
— et Scheyen (P.). — Etude des graines du Caroubier **143**
Fournier (B.). — [Voir Binet (L.), Cardot (H.) et —]. 584
Fournier (M.). — [Voir Guyot (A.) et —]. 451
Fox (E. L.). — [Voir Carpenter (T. M.), — et Sereque (A. F.).]. 333
François (M.). — Dissociation de composés mercuriques halogénés. 389
—. Bromures de mercurammonium. 514
— et Seguin (Mlle L.). — Analyse des insecticides liquides 459
— et —. Dosage de l'hypophosphite de Na. 648
Frey (E.). — Muscle strié de l'intestin. 139
Friedemann (T. E.) et Kendall (A. I.). — Dosage de l'acide lactique . . . 126
Frommel (E.). — Macération de digitale. 138
—. Saponines et digitale 138
Fromont (Ch.). — Distinction honorifique **166**
Funk (C.) et Olivier (H.-R.). — Diagnostic biologique de la grossesse. 458

G

Gaebler (O. H.). — Calorimétrie animale 123
Gagnon (P.). — [Voir Mocreu (C.), Dupraisse (C.) et —]. 388
Gallup (W. D.). — Digestion des protéines 125

©BIU Santé

Pages.

GARCIA (F.). — [Voir BROUN (D.) et —]. 134
GARNAL (P.). — Le corps pharmaceutique et les assurances sociales **11**. **107**
—. Les spécialités et la loi sur les assurances sociales **200**
GARRY (R. C.). — Oxygène et muscle lisse 140
GASSER (H. S.) et ERLANGER (J.). — Blocage nerveux par pression ou par cocaïne 519
GATÉ (J.). — [Voir NICOLAS (J.) et —]. **256**
GAUDIN (O.). — [Voir LÉVY (Mlle J.) et —] 407, 478
GAVRILA (I.). — [Voir HATZIEGANU (I.), — et BORRIL] 272
GEIGER (E.). — Ergotamine et histamine 635
GENEVOIS (L.). — [Voir AUBEL (E.), AUBERTIN (E.) et —] 130
GÉRARDIN (ERNEST). — Nécrologie . . . 639
GERSDORFF (C. E. F.). — [Voir JONES (D. B.) et —] 64
GIAJA (J.). — Homéothermie 130
— et MALES (B.). — Surface et métabolisme de base 130
GIBERTON (A.). — [Voir VIOLLE (P.-L.) et —] 202, 267
GIRARD (R.). — Puits artésien du Cap-Ferret 330
GIRNDT (O.). — Point d'attaque des antipyrétiques 137
GLEY (EUGÈNE-ÉMILE). — Nécrologie . **232**
—. Activités des glandes plurifonctionnelles 328
GLEY (PIERRE) et KISTHINIOS (N.). Etalonnage des hypotenseurs 207
— et —. Nouvelle substance hypotensive des extraits de pancréas . . 207
— [Voir VAQUEZ (H.), — et KISTHINIOS]. 142
GODDARD (V. R.) et MENDEL (L. B.). — Hémagglutinines végétales . . 64
GOIFFON (R.). — Coefficients urinaires. 61
GOLD (H.). — Accoutumance à la morphine 522
— [Voir HATCHER (R. A.) et —] . . . 522
GOLSE (J.). — Dosage de NO^3H . . . 331
—. Dosage des alcaloïdes 331
—. Dosage de CN dans les ferrocyanures et ferricyanures 648
—. Oxydation et dosage des sulfocyanates par l'hypobromite 648
—. *Id.* par MnO^4K 648
—. Réaction des méthylarsinates et cacodylates 331
GOMES DA COSTA. — [Voir DA COSTA]. 270
GORDON (S. M.). — *Mentha aquatica* . 62
GORIS (A.). — Rôle phylactique de certains alcaloïdes 398
GOTTLIEB. — Travaux sur les cocaïnes. 72
GOUACHON. — Les pharmacies aux Etats-Unis **65**
GRAEVE (R. DE). — [Voir FOSSE (R.), BRUNEL (A.) et —] 394
GRAF (W.). — Glucosides de la scille. 139
GRAMENITSKI (M. J.). — Action vasculaire et cardiaque de l'adrénaline. 528
GRAUX (LUCIEN). — Distinction honorifique **40**
GREENWALD (I.). — Tétanie des chiens. 391
GRÉGOIRE (F.). — [Voir CONDUCHÉ (E.) et —] 529

Pages.

GRIGORESCO (G.). — [Voir MARINESCO (G.), DRAGANESCO (ST.) et —] 393
GRILLON (Mlle S.). — [Voir BRIDEL (M.) et —] 63
GRIMBERT (LÉON). — Dernier cours à la Faculté de Pharmacie **69**
GROLLMAN (A.). — Urine du *Lophius piscatorius* 61
GROS (R.). — Emploi de la pipérazine. 457
GROSS (E. G.). — [Voir UNDERHILL (F. P.) et —] 124
GROTH (A. H.). — [Voir SMITH (H. P.), — et WIPPLE (G. H.)] 123
GRUBER (C. M.). — Action vasculaire de l'adrénaline 585
— et ROBINSON (P. I.). — Action de la morphine et de la papavérine sur l'intestin 522
GUÉRIN (P.). — Les Papilionacées-Lotées à CNH 399
—. Acide cyanhydrique des *Lotus*. . 400
GUIART (J.). — La peste à Lyon au XVIIe siècle 335
GUIGNARD (LÉON). — Hommage à —. **226**
GUIGUES (P.). — *L'huile de tournesol*. 231
—. Nécrologie **110**, 507
GUILLAUME (A.). — Les abeilles et la prévision du froid **8**
—. *Etude d'extraits et teintures de plantes stabilisées* 113
—. Pertes en alcaloïdes dans la dessiccation 399
GUILLAUMIN (ANDRÉ). — *Les Ocimum à essence* **431**
—. Prix GAY à l'Académie des Sciences. **233**
GUILLOCHON (L.). — Sur les Aurantiacées 651
GUNN (J. W. C.). — *Leonotis leonurus* 270
GURIN (S.). — [Voir WILLIAMS (R. R.), WATERMAN (R. E.) et —] 394
GUSTUS (E. L.). — [Voir JACOBS (W. A.) et —] 64
GUYOT (A.) et FOURNIER (M.). — Préparation des amines 454
GUYOT (FR.). — Dosage de la morphine 331

H

HABER (E. S.). — [Voir HOUSE (M. C.), NELSON (P. M.) et —] 125
HAIBE. — L'asthme infantile . . . 199
HAINTZ (E.). — [Voir SUMEGI (S.) et —] 634
HALDI (J.), LARKIN (J.) et WRIGHT (P.). — Relations de poids dans le cerveau 132
HAMET (RAYMOND). — Action intestinale de l'uzara 464
— [Voir PERROT (EM.), — et LABRIEU (P.)] 401
HAMY (A.). — Dextrines et gomme . 201
HANKE (M. T.) et KOESSLER (K. K.). — Régimes scorbutigènes 122
HARDY (Mlle Z.). — [Voir PÉNAU (H.) et —] 63

©BIU Santé

Pages.

HARMON (P. M.) et MC FALL (C. M.). — Morphine et adrénalino-sécrétion . 523
— et —. Strychnine et adrénalino-sécrétion 525
HART (E. B.). — [Voir ELVEHJEM (C. A.) et —] 64
— [Voir ELVEHJEM (C. A.), STEENBOCK (H.) et —] 392
— [Voir WADDELL (J.), STEENBOCK (H.) et —] 393
— [Voir WADDELL (J.), STEENBOCK (H.), ELVEHJEM (C. A.) et —] 393
HART (M. C.). — [Voir SPEER (J. H.), WISE (E. C.) et —] 127
HARTMANN (H.), AITOFF (M.) et FARRE (S.). — Vaccinothérapie des cancers 201
HASKELL (C.) et FORBES (J. C.). — Thioacétate de strontium 272
HATCHER (R. A.) et GOLD (H.). — Accoutumance à la morphine 522
HATZIEGANU (I.), GAVRILA (I.) et BORBIL. — Diurétiques mercuriels . . . 272
HAWKINS (J. A.). — [Voir VAN SLYKE (D. D.) et —] 392
HAZARD (R.). — Antagonisme cardiaque du tropanol et de la pilocarpine 463
— Antagonisme tropanol et pilocarpine sur la glande sous-maxillaire. 589
—. Nomination d'agrégé 260
— [Voir LÉVY (Mlle J.) et —] 589
HECHT (W.). *L'efficacité des drogues et leur valeur marchande* . . 145
HEIDELBERGER (M.). — [Voir JACOBS (W. A.) et —] 124
HEIM DE BALZAC (F.). — Fruit, graine et huile de « Cam » d'Annam . . . 650
HEIM DE BALSAC (H.). — [Voir LABBÉ (H.), — et LERAT (R.)] 400
HEINBECKER (P.). — Métabolisme des Esquimaux 122
HELAERS (EL.). — Analeptiques respiratoires 136
HENDERSON (L. J.). — [Voir DILL (D. B.), BOCK (A. V.), LAWRENCE, TALBOTT et —] 126
HENRIKSEN (E.). — [Voir CHEN (K. K.), WU (CH. K.) et —] 587
HENRIQUES (V.) et ROCHE (Mme A.). — Teneur en fer du lait. 61
HERBAIN (M.). — [Voir MASCRÉ (M.) et —] 451
—. Prix à l'Académie des Sciences. . 233
—. Prix à l'Académie de Médecine . 259
HÉRISSEY (H.). — Nomination de professeur. 189
—. Nommé docteur *honoris causa* . 189
— et CHALMETA (A.). — Dosage des sucres réducteurs. 457
HERMANN (H.). — [Voir FOURMENT (P.) et —] 348
HERRING (P. T.) et HYND (A.). — Action du glucosone sur les animaux. 268
HERZOG (TH.). — Plantes de Bolivie. 205
HEUDEBERT (CH.). Distinction honorifique 69
HEYL (F. W.), WISE (E. C.) et SPEER (J. H.). — Graisses de l'épinard . . 127

Pages.

HEYMANS (C.). — Adrénaline, éphédrine et centres vaso-régulateurs . 527
— et REGNIERS (P.). — Ergotamine et réflexes vasculaires 655
— et BOUCKAERT (J. J.). — Action du dinitro-alpha-naphtol 269
— [Voir BOUCKAERT (J. J.) et —]. . . 269
HILL (R. M.) et MATTISON (I. H.). — Créatine et sucre sanguin 391
— [Voir PEABODY (W. A.) et —] . . . 391
HIMMELBAUR (W.) et WALTER (A.). — Hybrides du *Rheum palmatum* . . 198
HINARD (G.) et PRADES (Mlle). — *Culture de la valériane et de la bardane.* 469
HINGLAIS (H.). — [Voir BROUHA (L.). — et SIMONNET (H.)] 515
HITZ (J. B.) — [Voir LEAKE (C. D.), KAMMER (A. G.) et —] 139
HJORT (A. M.) et DOX (A. W.). — Barbituriques nouveaux 135
HOCHREIN (M.) et MEIER (R.). — Lobéline et circulation. 656
HOFMANN (A.). — [Voir KNAFFL-LENZ (E.) et —] 204
HOLMES (E. M.). — Nécrologie. . . . **232**
— *Mesembrianthemum edule* 397
HOLOBUT (W.). — Strychnine et nerfs moteurs 137
HONEYWELL (E. M.). — [Voir BILLS (C. E.), — et COX (W. M.)] 122
HORN (Z.). — [Voir MANSFELD (G.) et —]. 656
HOUSE (M. C.), NELSON (P. M.) et HAUER (E. S.). — Vitamines des tomates. 125
HOUSSAY (B. A.) et CRUCIANI (J.). — Actions sur les bronches du chien. 652
— et HUG (E.). — Action respiratoire de la nicotine et de la lobéline . . 137
— et —. Apomorphine et venin de crotale 270
—, LEWIS (J. T.) et MOLINELLI (E. A.). — Hyperglycémie et surrénales . . 136
—, — et —. Hyperglycémie et innervation hépatique 136
—, — et —. Hyperglycémie et innervation parasympathique 136
—, LEWIS (J. T.), MOLINELLI (E. A.) et MARENZI (A. D.). — Hyperglycémie et morphine 135
HOYLE (J. C.). — [Voir DIXON (W. E.) et —] 140
HUG (E.). — [Voir HOUSSAY et —]. 137, 270
HUGHES (J. S.). — [Voir TITUS (R. W.) et —] 452
— [Voir TITUS (R. W.), CAVE (H. W.) et —]. 123
HUNT (R.) et RENSHAW (R. R.). — Système nerveux autonome 143
— et —. Amide de la bé aïne et éthers de la choline. 206
— et —. Ethers de la formocholine et de la choline. 591
— et —. Composés hétérocycliques et système nerveux autonome . . 654
— [Voir RENSHAW (R. R.) et —] . . . 590
HUNTER (A.). — Arginase des poissons 125
—. Créatine des poissons. 125
HUNTER (L. G.). — [Voir BARBOUR (H. G.), — et RICHEY (C. H.)] . . . 522
HUSS (W.). — [Voir DIETZEL (R.) et — 332

©BIU Santé

Pages.

HYND (A.). — [Voir HERRING (P. T.) et —] 268

I

IONESCO (A.). — [Voir JONESCO-MATIU]. 456
ISSEKUTZ (B. VON) et VEGH (F. VON). — Action diurétique du mercure. . . 272
IVANOFF (D.). — Carbonates organo-magnésiens mixtes 388, 451

J

JACOBS (W. A.) et GUSTUS (E. L.). — Glucosides de la digitale 64
— et HEIDELBERGER (M.). — Sarmentocymarine 124
JADIN (F.). — La pharmacie allemande et les assurances sociales . **122**
—. Distinction honorifique **187**
JANOT (M.-M.) et MOUTON (R.). — *Dosage pondéral de la santonine dans le semen-contra* 337, 464
— et —. *Toxicité comparée du semen-contra et de la santonine*. . . 593
— et —. *Teneur en alcaloïdes de l'huile, lors de la préparation de l'extrait de noix vomique* 465
JAUSION (H.), COT (P.) et SOHIER. — Eczémas mycosiques et pyococciques 201
JAVILLIER (M.). — Phosphore nucléique 60
JENSEN (H.) et CHEN (K. K.). — Venin seché d'un crapaud. 128
JEPHCOTT (H.). — [Voir BACHARACH (A. L.) et —] 391
JERMSTAD (A.). — [Voir VOLMAR (Y.) et —] 460
JOHNSON (C. A.) et LUCKHARDT (A.). — Ephédrine et réflexe rotulien . . . 208
JOHNSON (O. R.). — [Voir UNDERHILL (F. P.) et —] 517
JOLLES (A.). — Sur l'indican. 332
JONES (D. B.) et GERSDORFF (C. E. F.). — Protéines de l'avocatier 64
JONESCO-MATIU (AL.). — Mercurimétrie des alcaloïdes. 115
— et CABALE (Mlle A.). — Mercurimétrie des cyanures et oxycyanures de Hg 456
— [Voir CSONKA (F. A.) et —]. . . . 126
JONESCU (E.). — Déformation des fleurs de digitale par des Aphidiens. 656
JOUAULT (H.). — Les juleps **109**
JOYEUX. — Nomination de professeur **112**
JUDE. — [Voir BENHAMOU (E.), — et MARCHIONI] 141
JUSTIN-BESANÇON (L.) — [Voir LABBÉ (M.), NÉPVEUX (F.) et —] 144
— [Voir VILLARET (M.), — et VEXENAT (G.)] 138, 143
JUSTIN-MUELLER (ED.). — Ecarlate R et acétazotoluide comme cicatrisants. 649

Pages.

K

KAERBER (G.). — Narcose avertine-éther 516
— et LENDLE (L.). — Narcose combinée avertine-éther 515
— et —. Action de la morphine et de l'avertine sur la respiration. . 516
KAHANE (E.). — [Voir LEMATTE (L.) et —] 61
KAHLENBERG (L.) et CLOSS (J. O.). — Aluminium dans les tissus. . . . 393
KAHN (B. S.). — [Voir LEIBOFF (S. L.) et —]. 333
KALOYEREAS (S.), CRUESS (W. V.) et LESLEY (B. E.). — Dosage de l'huile dans les olives 437
KAMMER (A. G.). — [Voir LEAKE (C. D.), — et HITZ (J. B.)]. 139
KAPSINOW (R.) et UNDERHILL (F. P.). — Chou et calcium sérique 128
KARBER (G.). — [Voir KAERBER]. 515, 516
KATZ. — Méthode de —. 338
KATZ (G.). — Histamine et narcotiques 517
KAUFMANN (H. P.). — Dosage des huiles essentielles 205
KAYSER (C.). — Régulation thermique 131
KEELER (L.). — [Voir LUCK (J. M.) et —]. 391
KEHL (R.). — [Voir COURRIER (R.) et —]. 268
KEIFFER. — Grossesse et maturation des fibres lisses utérines 199
KELLER (CH. J.) et LOESER (A.). — Action de l'aconitine sur le vague. . 526
KENDALL (A. I.). — [Voir BISHOP (G. H.) et —] 143
— [Voir FRIEDEMANN (T. E.) et —] . . 126
KENDALL (E. C.) et SIMONSEN (D. G.). — Variations saisonnières dans la thyroïde 121
KENNEDY (C.) et PALMER (L. S.). — Vitamines B et G de la levure 453
KIK (M. C.). — [Voir SURE (B.), — WALKER (D. J.)]. 129, 452
KIRK (P. L.) et SCHMIDT (C. L. A.). — Micro-analyse du calcium 333
KISTHINIOS (N.). — [Voir GLEY (P.) et —]. 207
—. [Voir VAQUEZ (H.), GLEY (P.) et —] 142
KLING (A.) et LASSIEUR (A.). — Exposant d'H de l'eau 390
KLING (C.), LEVADITI (C.) et LÉPINE (P.). — Virus poliomyélitique. . . 395
KLJATSCHKINA (B.) et STRUGADSKI (M.). — Dosage de la brucine 204
KLOTZ (A.). — [Voir SCHWARTZ (A.) et —] 133
KNAFFL-LENZ (E.) et HOFMANN (A.). — Dosage de l'ascaridol. 204
KNUDSON (A.) et MOORE (C. N.). — Ergostérol irradié. 124
—. [Voir RANDLES (F. S.) et —] . . . 126
KOBACKER (J. L.) et RIGLER (R.). — Anesthésie du chat par l'éther . . 516

©BIU Santé

Pages.

Kochmann (M.) et Lyding (H.). — Solutions anesthésiques tamponnées. 520
—. [Voir Boeminghaus (H.) et —] . . 520
Koessler (K. K.). — [Voir Hanke (M. T.) et —] 122
Kohn-Abrest (E.), Capus (L.) et Villard (Mlle). — Transformation des hypnotiques en toxicologie **45**
Kolochine (C.). — [Voir Pettit (A.), Stefanopoulo (G.) et —] 395
Kopaczewski (W.). — [Voir Arciszewski (W.) et —] 451
Koppanyi (Th.). — Mydriase pilocarpinique. 589
Kotzareff (A.), De Morsier (J.) et Morin (A.). — Action du $MgCl^2$ sur l'évolution du cancer de la souris 462
Krafka. — [Voir Eaton (P.) et —] . 585
Kramer (B.), Shear (M. J.) et Mc Kenzie (M. R.). — Os et ergostérol irradié 329
Kreitmair (H.). — Ephédrine gauche et éphétonine racémique 586
Kuhn (Ch.). — Pigments biliaires . . 458
Kusnetzow (A. I.). — Apocodéine et surrénales 523

L

La Barre (J.). — Pathogénie du diabète 199
—. [Voir Zunz (E.) et —] 269
Labbé (H.). Heim de Balsac et Lerat (R.). — Théostérols du cacao . . . 400
Labbé (M.), Nepveux (F.) et Justin-Besançon (L.). — Acétylcholine et glycémie 144
Labbs (R.). — Convulsivants médullaires. 525
—. Hydroquinone et préparations neuro-musculaires 270
Lacomme (M.). — [Voir Calmette (A.), Couvelaire (A.), Valtis (J.), — et Saenz] 394
Laffaille (A.). — [Voir Martin (L.), Loiseau (G.) et —] 459
Lagrange (E.). — La flore intestinale. 334
—. Médecine et statistique 335
Laignel-Lavastine. — Relations du sympathique et des climats. . . . 265
Lakhovsky (G.). — Stérilisation par les circuits métalliques. 202
Lambolez. — Structure de la matière. 265
Lanczos (A.). — Accoutumance des fibres nerveuses aux toxiques. . . 517
—. [Voir Mansfeld (G.) et —] . . . 517
Lang (S.) et Rigo (L.). — Sels de magnésium et glycémie 206
Langeron (L.), Paget (M.) et Loheac (P.). — Adrénaline et tumeurs surrénales 141
Larat (J.) et Siebenmann (C.). — Eaux sulfureuses d'Uriage 266
Larkin (J.). — [Voir Haldi (J.), — et Wright (P.)] 132
Larrieu (Pierre). — [Voir Perrot (Em.), Hamet (Raymond) et —] . . . 401

Pages.

Lassieur (A.). — [Voir Kling (A.) et —] 390
Laurender (W.). — Mesure de l'activité des médicaments. 655
Launoy (André). — *Le premier Codex français* 573
—. [Voir Launoy (L.) et —]. 265
Launoy (L.). — *Prévention chimique des trypanosomiases* 105, 208
—. Nomination de professeur. . . . **260**
— et Launoy (A.). — Harvey et la circulation 265
— et Nicolle (P.). — *Action de la brucine sur le cœur « in situ » du lapin*. 273
— et —. Action hypertensive comparée des éphédrines. 207
— et —. Ephédrine et cœur. . 207, 208
Lavialle (Pierre). — *Sur la destruction des tissus végétaux, particulièrement de la cellulose, dans la nature* 613, 666
—. Polynévrite du pigeon. 60
Lavier. — Nomination de professeur. **260**
Lavire (Ch.). — Les assurances sociales (Chronique). 26, **108**
Lawrence (J. S.). — [Voir Dill (A. B.), Bock (A. V.), —, Talbott, etc.]. 126
Lazarew (N. W.). — Vapeurs anesthésiques de dérivés chlorés . . . 516
Leach (H. P.). — [Voir Macht (D. I.) et —] 524
Leake (C. D.), Kammer (A. G.) et Hitz (J. B.). — Dilatation vasculaire par les nitrites. 139
Leavenworth (C. S.). — [Voir Vickery (H. B.) et —] 453
Leblond (M.). — [Voir Coste (F.), — et Vannier (P. E.)] 335
Leclerc (H.). — *L'arachide ou cacahuète; son importance en diététique* 253
—. *La coque de cacao; sa composition chimique, son emploi en diététique*. 640
Lecoq (R.). — Analyse des pains et produits de régime 461
—. Nomination **168**
—. Prix A.-J. Martin à l'Académie de Médecine **259**
—. [Voir Randoin (Mme L.) et —]. 121, 648
—. [Voir Randoin (Mme L.), André (E.) et —] 461
Lefèvre (C.) et Tabart (E.). — Le stage mixte de deux ans **198**
Le Gac (Paul). — Nomination . . . **111**
—. *Dérivés de la méthyl-nonylcétone* 308
Legendre (J.). — Phlébotomes . . . 396
—. Biologie du *Stegomyia fasciata* près du Niger. 460
Legrand. — Anatomie du cerveau . 265
Le Heux (J. W.) et Lind Van Wijngaarden (C. de). — Plasmochine. . 524
Leiboff (S. L.) et Kahn (B. S.). — Dosage de l'urée du sang 323
Lemaire (A.). — [Voir Loeper (M.), — et Patel (J.)] 526, 527, 586
Lematte (L.). — Diététique rationnelle 203
— et Kahane (E.). — Mathématiques et urines. 61

©BIU Santé

Pages.

LEMOINE (G. H.). — Phtisie des gazés. 396
LENDLE (L.). — Anesthésies mixtes . 131
—. Points d'attaque des narcotiques. 516
—. Rapport de dose à effet pour les narcotiques. 518
—. [Voir KAERBER (G.) et —]. . 515, 516
LÉONARD (C. S.). — Distribution du bismuth injecté. 270
— et LOVE (R. B.). — Perméabilité du placenta au bismuth. 271
— et SEIBERT (A. F.). — Concentration du Bi dans le sang 271
LÉONHARDT (H.). — [Voir DIETERLÉ (H.) et —] 204
LÉPINE (P.). — [Voir KLING (C.), LEVADITI (C.) et —] 395
LEPKOWSKY (S.). — [Voir EVANS (H. M.) et —]. 393
LERAT (R.). — [Voir LABBÉ (H.), HEIM DE BALSAC et —] 400
LEROY (Mlle BL.). — [Voir BOUGAULT (J.) et —]. 462
LESCŒUR (L.). — Microdosage de CO^2. 455
LESLEY (B. E.). — [Voir KALOYEREAS (S.), CRUESS (W. V.) et —]. 457
LESTRA (H.). — *Chlorométrie et définition du degré chlorométrique* . . 300
LETULLE (R.) et COUPEAU (P.). — Laboratoire et clinique 335
LEULIER (A.), SEDALLIAN (P.) et CLAVEL (Mme). — Toxine diphtérique . . . 202
—. [Voir MOURIQUAND (A.) et —]. . . 394
LEVADITI (C.). — [Voir KLING (C.), — et LEPINE (P.)]. 395
LEVAILLANT (R.). — Ethers sulfureux, sulfuriques et chlorosulfoniques. . 389
LEVENE (P. A.) et LONDON (E. S.). — Acide thymonucléique 455
LEVIN (FR. A.). — Valeur des îlots foliaires 198
LÉVY (Mlle J.) et GAUDIN (O.). — *Dosage de la narcotine dans les mélanges morphine-narcotine et les préparations d'opium* 407, 478
— et HAZARD (R.). — Action mydriatique du tropanol et dérivés. . . . 589
—. [Voir TIFFENEAU (M.), — et DITZ (E.)] 514
LEWIS (H. B.). — [Voir LIGHTBODY (H. D.) et —] 129, 390
LEWIS (J. T.). — [Voir HOUSSAY (B. A.), — et MOLINELLI (E. A.)]. . . . 136
—. [Voir HOUSSAY, (B. A.), —, MOLINELLI (E. A.) et MARENZI (A. D.)]. . 135
LEYKO (E.) et MEYES (G.). — Action hyperglycémiante de l'éphédrine . 586
LIEBEN (S.). — Narcose et magnésium. 519
LIGHTBODY (H. D.) et LEWIS (H. B.). — Cystine et croissance des poils. 129, 390
LIGNIÈRES (J.). — Vaccination par BCG 395
LIND VAN WIJNGAARDEN (C. DE). — [Voir LE HEUX (J. W.) et —] . . . 524
LINDOW (C. W.). ELVEHJEM (C. A.) et PETERSON (W. H.). — Cuivre des aliments 64
—. [Voir ELVEHJEM (C. A.) et —] . . 125
LIU (J. C.). — Le Ma Huang 397

Pages.

LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et PATEL (J.). — Adrénaline et yohimbine . 526
—, — et —. Pression rachidienne, pression veineuse et adrénaline. . 526
—, — et —. Adrénaline, acétylcholine et pression rachidienne . . . 527
—, — et —. Action de l'éphédrine sur la pression veineuse. 586
—, MICHAUX (N.) et DE SÈZE. — L'épreuve du vin chez les hépatiques. 335
LOESER (A.). — [Voir KELLER (CH.-J.) et —]. 526
LOHÉAC (P.). — [Voir LANGERON (L.), PAGET (M.) et —]. 141
—. [Voir PAGET (M.) et —] 461
LOISEAU (G.). — [Voir MARTIN (L.), — et LAFFAILLE (A.)] 459
LOISEL (JULES). — Distinction honorifique. 40
LOISELEUR (J.). — Colloïdes métalliques 60
LONDON (E. S.). — [Voir LEVENE (P. A.) et —] 455
LOUBATIÉ et SALLES. — Fixation d'iode par les huitres. 515
LOVE (R. B.). — [Voir LEONARD (C. S.) et —] 271
LUCK (J. M.) et KEELER (L.). — Sang de deux espèces de Crotales . . . 391
—. [Voir ALLEN (F. W.) et —]. . . . 391
LUCKARDT (A.). — [Voir JOHNSON (C. A.) et —] 293
LUDWIG (H.). — [Voir BOEDECKER (FR.) et —]. 518
LUTZ (L.). — Ferments solubles des Hyménomycètes 398, 399
LYDING (H.). — [Voir KOCHMANN (M.) et —] 520

M

MACDONALD (A. D.). — [Voir MC CREA (E. D.) et —] 141
MACHEBŒUF (M.-A.). — Phosphoamino-lipides et stérides du sang. 59, 60
—. Prix VAUTRIN-GEORGE à l'Académie de Médecine. 259
MACHT (D. I.). — Ephédrine et adrénaline 586
— et LEACH (H. P.). — Benzoate de benzyle. 524
MACKAY (L.). — [Voir MACKAY (E. M.) et —] 136
MACKAY (E. M.) et MACKAY (L.). — Rats décapsulés et morphine 136
MAC KAY (M. E.). — Histamine, adrénaline et sécrétion salivaire . . . 527
—. Sécrétion salivaire histaminique. 591
MAGEE (H. E.) et SOUTHGATE (B. A.). — Mouvements de segments intestinaux 653
MALES (B.). — [Voir GIAJA (J.) et —]. 130
MALMEJAC (J.-M.-F.). — Distinction honorifique. 213
MALMROS (H.). — [Voir FOLIN (O.) et —]. 333
MALMY (M.). — [Voir FLEURY (P.) et —] 457

©BIU Santé

Pages.

MANN (F. C.). — [Voir MARKOWITZ (J.) et —]. 584
MANSEAU (A.). — Réaction du chloral. 330
MANSFELD (G.). — Loi du « tout ou rien » de la narcose. 517
— et LANCZOS (A.). — Excitabilité des nerfs narcotisés. 517
— et HORN (Z.). — Mode d'action de la digitaline 656
MARCHIONI. — [Voir BENHAMOU (E.), JUDE et —] 141
MARENZI (A. D.). — [Voir FOLIN (O.) et —]. 332, 333
—. [Voir HOUSSAY (B. A.), LEWIS (J. T.), MOLINELLI et —] 135
MARINESCO (G.), DRAGANESCO (ST.) et GRIGORESCO (G.). — Toxicité des alcools méthylique et éthylique. . 395
MARKOWITZ (J.) et MANN (F. C.). — Destruction de l'adrénaline dans le corps. 584
MARMORSTON-GOTTESMAN (J.). — [Voir PERLA (O.) et —] 585
MARQUE (J.). — [Voir FLEURY (P.) et —]. 387
MARTIN (EMILE-LÉON). — Concours et nomination. 142, 189
MARTIN (LÉON). — Diplômes pharmaceutiques et enseignement 56
MARTIN (LOUIS), LOISEAU (G.) et LAFFAILLE (A.). — Immunisation diphtérique. 459
MARTIN (PAUL). — *Contribution à l'étude de la précipitation et de l'agglutination sériques des Champignons* 416
MARULLAZ (M.). — Sels de Mg et tumeurs du goudron 463, 515
MASCRÉ (M.). — *Dosage des alcaloïdes de la lobelie*. 209
— et CARON (M.). — *Sur le titre alcaloïdique des préparations galéniques de* Lobelia inflata *L.* 657
— et HERBAIN (M.). — Formol et précipitation des matières azotées des sérums 451
MASSY (R.). — Eaux de Barèges. . . 267
—. Climatologie de Barèges. 267
— et BERTRAND (M.). — Eau chlorurée potassique à Généac. 267
— et DUFRÉNOY (J.). — Eaux de Barèges. 267
MATSUDA (A.). — Actions de l'histamine sur l'iris 592
MATTEI (P. DI). — Les enzymes du *Strophanthus Kombe*. 139
MATTHES (K.). — Pouls et morphine. 523
MATTISON (I. H.). — [Voir HILL (R. M.) et —] 391
MAURIN (E.). — Le prête-nom en pharmacie ; comment le démasquer . . 36
MAY (B. M.). — Microchimie du cerveau de cobaye. 59
MAYER (A.) et NICHITA (G.). — Métabolisme et thermogénèse 131
MC ALISTER (E. D.). — [Voir WILLIAMS (R. J.), — et ROEHM (R. R.).] . . . 393
MC AMIS (A. J.), ANDERSON (W. E.) et MENDEL (L. B.). — Régimes et croissance. 128
MC CREA (E. D.) et MACDONALD (A. D.). — Mouvements de l'estomac . . . 141
MC DOWALL (J. S.) — Adrénaline et respiration 141
MC FALL (C. M.). — [Voir HARMON (P. M.) et —] 523, 525
MC KENZIE (M. R.). — [Voir KRAMER (B.), SHEAR (M. J.) et —] 329
MEHES (J.). — Sommeil par la scopolamine renforcé par la morphine. 588
MEIER (R.). — [Voir HOCHREIN (M.) et —]. 656
MEINICKE. — Méthode de —. 334
MENDEL (L. B.). — [Voir GODDARD (V. R.) et —]. 64
—. [Voir MC AMIS (A. J.), ANDERSON (W. E.) et —]. 128
MERCIER (F.). — Nomination de professeur 112
— et RÉGNIER (J.). — Toxicité de la cocaïne et de la pseudo-cocaïne. . 463
— et VALETTE (G.). — Anesthésie par les cocaïnes 521
—. [Voir RÉGNIER (J.) et —]. 65, 219, 314, 464
MERKLEN (PR.). — Nomination de doyen 260
MESSINI (M.). — Absorption des sels ferreux 142
MEVEL (M.). — Salicylate de soude dans les affections pulmonaires. . 463
MEYES (G.). — [Voir LEYKO (E.) et —]. 586
MICHAUX (N.). — [Voir LOEPER (M.), — et DE SÉZE]. 335
MICHIELS (L.). — *Picralima Klaineana*. 203
MILCO (ST.). — [Voir PAVEL (I.), — et RADVAN (I.).] 136, 522
MILLET (H.). — Sang dans le cancer. 128
MILOU (ST.). — [Voir MILCO] 136
MOITESSIER. — Nomination de professeur 112
MOKRAGNATZ (M.). — [Voir BERTRAND (G.) et —]. 400
MOLINELLI (E. A.). — [Voir HOUSSAY (B. A.), LEWIS (J. T.) et —] 136
—. [Voir HOUSSAY (B. A.), LEWIS (J. T.), — et MARENZI] 135
MOLINÉRY (R.). — Le radio-vaporarium sulfuré de Luchon 240
MOLINIER (J.). — [Voir CAUJOLLE (F.) et —]. 290, 351
MONDAIN-MONVAL. — Médaille BERTHELOT à l'Académie des Sciences. . . 259
MONTAIGNE (CH.). — [Voir PAGET (M. et —]. 200
MOORE (C. N.). — [Voir KNUDSON (A.) et —]. 124
MOREAU (EDMOND). — Nécrologie. . . 140
—. Prix et mention à l'Académie de Médecine. 259
MOREAU (PAUL). — Distinction honorifique. 20
MORGAN (A. F.) et FIELD (A.). — Pouvoir antiscorbutique des fruits . . 329
MORHARDT (P. E.). — Glycémie et diabète. 131
MORIN (A.). — [Voir KOTZAREFF (A.), DE MORSIER (J.) et —]. 462
MORSE (F. W.). — Airelle. 63
MORSIER (J. DE). — [Voir KOTZAREFF (A.), — et MORIN (A.).] 462
MOSIER (E. C.). — [Voir CHRISTMAN (A. A.) et —]. 392

©BIU Santé

Pages.

Mougeot (A.). — [Voir Billard (G.) et —]. 266
Moureu (C.), Dufraisse (C.) et Gagnon (P.). — Phénylindènes. 388
—, — et Robin (J.). — Formation et dérivé du rubrène. 388
Mourez (J.). — (Traduction par V. Dhers). *Progrès dans le diagnostic de la tuberculose*. 380
Mouriquand (G.) et Leulier (A.). — Lipides de l'escargot 394
Mouton (Robert). — [Voir Janot (M.-M.) et —] 337, 465, 593
Mugge (H.). — [Voir Schlossmann (H.) et —]. 516
Mulinos (M. G.). — L'amytal 135
Muret (Maurice). — Comment Guillaume II tomba du trône. **116**
Myers (H. B.) et Ferguson (Ch.). — Salicylate et corps cétoniques. . . 524

N

Nardin (Léon). — Nécrologie **212**
Nash (T. P.). — [Voir Benedict (S. R.) et —]. 457
Negasova (Mlle V.). — [Voir Belehradek (J.) et —] 202
Nelson (E. E.). — [Voir Pattee (G. L.) et —] 655
Nelson (P. M.). — [Voir House (M. C.), — et Haber (E. S.)] 125
Nepveux (F.). — [Voir Labbé (M.), — et Justin Besançon (L.)] 144
Netter (A.) — Encéphalite vaccinale. 395
Neuwirth (I.) et Wallace (G. B.). — Magnésium et anesthésie **132**
Newton (E. B.). — [Voir Benedict (S. R.) et —]. 394
Neyron (Ch.). — *Recherches sur le principe fermentescible des tubercules d'asphodèle* 538, 603
Nichita (G.). — [Voir Mayer (A.) et —]. 131
Nicloux (M.). — Microdosage du carbone dans la terre. 400
Nicolas (J.) et Gaté (J.). — Traitement chronique, régulier et intermittent de la syphilis. **256**
Nicolle (Pierre). — [Voir Launoy (L.) et —] 207, 208, 273
Nolle (J.). — Dosage de la belladone. 588
—. Dosage de la valériane. 525
Noris (E. R.) et Danielson (I. S.). — Essais pour la vitamine A. 453
Normand (Ach.). — Distinction honorifique **69**
Nouvion (H.). — Spiromètre. 328
Nyari (A.). — Digitoxine et cardiazol. 656

O

Obaton (F.). — Glucides du *Sterigmatocystis nigra* 399
Obré (A.). — Butyl-éthyl-malonylurée 134
Ohlsson (E.) et Swaetichin (T.). — Takadiastase 59

Pages.

Olivier (H. R.). — [Voir Funk (C.) et —]. 458
—. Prix à l'Académie des Sciences. . **233**
—. Prix de l'Académie de Médecine. . **259**
Orestano (G.). — Action du camphre sur la respiration. 521
—. Respiration périodique cocaïnique. **521**
Osee (B. L.). — Rachitisme 122

P

Pagel (Cam.). — Dosage du calcium dans le sérum sanguin **254**
Paget (Mlle). — *Nouvelle réaction colorée de l'adrénaline et de l'adrénalone*. 537
—. L'adrénaline. 205
— et Loubéac (P.). — Dosage de l'adrénaline des surrénales 461
— et Montaigne (Ch.). — La créatininémie 200
—. [Voir Langeron (L.), — et Loubéac (P.)]. 141
Palfray (L.). — [Voir Duboc (Mlle T.) et —]. 460
Palmer (L. S.). — [Voir Kennedy (C.) et —]. 453
Para (G.). — Vaccination antidiphtérique 459
Pascal (P.) et Dansette (A.). — Amides et imides du vanadium 514
Patel (J.). — [Voir Loeper (M.), Lemaire et —] 526, 527, 586
Pattee (G. L.) et Nelson (E. E.). — Essai biologique des préparations d'ergot 655
Pavel (I.), Milcu (St.) et Radvan (I.). — Morphine et sécrétion hépatique. 136
—, — et —. Morphine et foie. . . 522
Peabody (W. A.) et Hill (R. M.). — Etudes sur la créatine. 391
Peacock (J. C.) et — (Bertha). — Tarrin de *Geranium maculatum*. . . . 62
Peacock (Bertha L. de G.). — [Voir Peacock (J. C.) et —]. 62
Peirier (C.). — Les *Caloncoba* du Cameroun. 399
Pénau (H.) et Hardy (Mlle Z.). — Complexe digitonoside-ergostérol . . . 63
— et Tanret (G.). — Pouvoir mercuro-réducteur de l'urine normale . . 457
Perdrigeat (Cl.-A.). — Nomination. **264**
Perla (D.) et Marmorston-Gottesman (J.). — Injections répétées d'adrénaline. 585
Perreau. — Vente par un pharmacien hors de son officine **16**
Perreau (Mlle G.). — [Voir Boutaric (A.) et —]. 456
Perrot (Em.). — *Situation actuelle de la culture du Chrysanthème insecticide*. 53
—. Ne parlons plus du stage : l'adjuvat en pharmacie. **73**
—. Les stupéfiants. 374
—. Quarante années de la Société allemande de Pharmacie **229**

©BIU Santé

Pages.

PERROT (EM.). Notice sur ERNEST GÉRARDIN (1844-1930). 639
—. Notice sur FRANÇOIS BILLON . . . 695
—, HAMET (RAYMOND) et LARRIEU (P.). — *Action pharmacodynamique des* Mitragyna *africains*. 401
PETERSON (V. L.). — [Voir WEST (E. S.), SCHABLES (F. H.) et —]. 200
PETERSON (W. H.). — [Voir LINDOW (C. W.), ELVEHJEM (C. A.) et —]. . . . 64
PETTIT (A.). — Sérum antipoliomyélite. 395
—, STEFANOPOULO (G.) et KOLOCHINE (C.). — Virus amaril. 395
PFIFFNER (J. J.). — [Voir ROCKWOOD (E. W.), TURNER (R. G.) et —]. . . 393
PICHON (M.). *Préparation de l'acide d-gluconique* 51
PICON (M.). — Température et sulfures. 388
—. Sels de Bi solubles dans l'huile. . 462
— [Voir FABRE (R.) et —]. 456
PIERAERTS (J.). — Le *Capaca bossenge*. 398
PIERRET (ROBERT). — Thérapeutique par les vaccins 334
—. Congrès de médecine et d'hygiène au Caire 335
—. Vaccination antivariolique. . . . 334
—. Variole et vaccination. 335
PITON. — [Voir DUSTIN et —]. 131
POLICARD (A.) et DOUBROW (S.). — Poussières fixées par le poumon. . 197
POLONOWSKI (MAX) et — (MICHEL). — Nomenclature des alcaloïdes. . . . 63
POLONOVSKI (M.) et BOULANGER (P.). — Ammoniaque urinaire. 61
POLONOWSKI (MICHEL). — [Voir POLONOWSKI (MAX) et —] 63
POPOFF. — [Voir COUVY et —] 463
POPOVICI (Mlle L.). — [Voir BOUGAULT (J.) et —]. 388
PORAK. — Les rythmies fonctionnelles. 331
PORCHER (CH.). — Prix MONTYON à l'Académie des Sciences. 233
—. Nomination de correspondant . . 259
POTH (E. J.). — [Voir CHEN (K. K.) et —] 520
POUMEYROL (DE). — *Le tilleul de France dit « de Carpentras »*. 661
POUPINEL (GASTON). — Nécrologie. 68, 119
PRADES (Mlle). — [Voir HINARD (G.) et —]. 469
PUCHER (G. W.). — [Voir VICKERY (H. B.) et —]. 392
PUJOS. — [Voir ARLOING (F.), DUFOURT (A.) et —]. 336

Q

QUERE (H.). — Nomination. . . 24. 190

R

Pages.

RABATÉ (J.). — [Voir BRIDEL (M.) et —] 400
—. [Voir BRIDEL (M.), CHABAUX (G.) et —] 649
RABBENO (A.). — Action pharmacologique du pyrrol et des pyrrylalkylcétones 655
—. Action sur le système nerveux. . 655
RADAIS (M.). — Rapport sur la vente des champignons secs. 166
RADVAN (I.). — [Voir PAVEL (I.), MILCU (ST.) et —] 136, 522
RAFFLIN (R.). — Ammoniaque et azote urinaires 61
RAMAN (CHANDRA SAKARA). — Prix NOBEL de physique 259
RAMON (G.). — Toxine diphtérique . . 396
RANDLES (F. S.) et KNUDSON (A.). — Études sur le cholestérol 126
RANDOIN (Mme L.) et LECOQ (R.). — Vitamines hydrosolubles B 121
— et —. Choix d'un animal pour l'étude des laits. 648
—, ANDRÉ (E.) et LECOQ (R.). — Valeur antirachitique des huiles d'animaux marins. 461
RANSON (S. W.). — [Voir DIXON (H. H.), DAVENPORT (H. A.) et —]. . . . 454
RAQUET (D.). — Conservation des solutions d'acide oxalique 205
—. [Voir CARON (H.) et —]. 415
RAVAUD (C. J.). — La pharmacie en Roumanie. 50
REBELLO (S.) et RICO (J. T.). — Acétylcholine. 591
RÉGNIER (J.). — Anesthésie par la cocaïne et ses succédanés 515
—. Prix à l'Académie des Sciences. . 233
—. Nomination d'agrégé. 260
— et MERCIER (F.). — *Pharmacologie des isomères de la cocaïne*. 65, 219, 314
— et —. Rachianesthésie par la pseudococaïne et la cocaïne 464
—. [Voir MERCIER (F.) et —]. 463
RÉGNIER (P.). — Tétrahydronaphtylamine 270
REGNIERS (P.). — [Voir HEYMANS (C.) et —]. 655
REGNOULT (E.). — [Voir CHAPELLE (PH.) et —] 461
RÉMY (F.). — Dosage du sucre hématique 255
RENARD (G.). — L'impôt frappe-t-il les spécialités vétérinaires?. 138
RENFREW (A. G.). — Chimie du bacille de la tuberculose aviaire. 336
RENSHAW (R. R.) et HUNT (R.). — Ethers de la bétaine et de la choline . . . 590
—. [Voir HUNT (R. et —]. 143, 206, 591, 654
RENTZ (E.). — Action contracturante du Ba renversée par la cocaïne . . 520
—. Anesthésiques locaux et adrénaline. 521
REY-PAILHADE (DE). — Philothéion . . 59
RICHET (C. H.). — [Voir BARBOUR (H. G.), HUNTER (L. G.) et —] . . . 522
RICO (J. T.). — [Voir REBELLO (S.) et —] 591
RIGLER (R.). — [Voir KOBACKER (J. L.) et —]. 516
RIGO (L.) et VESZELSZKY (L.). — Ergotamine et glycémie 206
—. [Voir LANG (S.) et —] 206

©BIU Santé

Pages.

Robin (J.). — Formation de rubrène. 389
—. Recherches sur les rubrènes. . . 389
—. [Voir Moureu (C.), Dufraisse (C.) et —]. 389
Robinson (P. I.). — [Voir Gruber (C. M.) et —]. 522
Robscheit-Robbins (F. S.). — [Voir Sperry (W. M.), Elden (C. A.), — et Whipple (G. H.)] 124
Roche (Mme A.) et Roche (J.). — Glycolyse du sang 60
— [Voir Henriques (V.) et —] . . . 61
Roche (J.). — [Voir Roche (Mme A.) et —] 60
Rockwood (E. W.), Turner (R. G.) et Pfiffner (J. J.). — Un nouveau constituant du sang. 393
Roehm (R. R.). — [Voir Williams (R. J.), Mc Alister (E. D.) et —]. . 393
Roig (A.). — Etude de la panthésine. 521
Romanowa (N. W.). — Combinaison cuprique de l'acide diéthylbarbiturique 205
Rondeau du Noyer (M.) et Weitz (R.). — Myriapodes du tube digestif . . 459
Rose (W. C.). — [Voir Berg (C. P.) et —] 129
Rothéa (F.). — L'orientation scientifique des pharmaciens militaires. . **136**
— Le service régimentaire des pharmaciens auxiliaires **221**
Rothlin (E.). — Panthésine (S. F. 147). 520
— Action des alcaloïdes de l'ergot sur le système nerveux. 655
Roussel (Dr). — Bourses familiales pharmaceutiques **69**
Ruehl (A.). — Cœur et histamine . . 591
Rydin (H.). — Nicotine 142

S

Sabalitschka (Th.). — Microbicides. 205
Sachs-Georgi — Méthode de — . . . 334
Saenz (A.). — [Voir Calmette (A.), Couvelaire, Valtis, Lacomme et —]. 394
Sakussow (W. W.). — Action cardiaque de la papavérine et de la narcotine. 523
Salant (W.) et Brodman (K.). — Mercure et système autonome 654
Salazar (L.). — Injection lombaire de psicaïne. 521
Salles. — [Voir Loubatié et —]. . . 515
Samdahl (B.). — Combinaisons de la cyclohéxanone 62
Sarkany (I.). — [Voir Annau (E.) et —] 140
Schaap (E.). — [Voir Blum (P.) et —]. **233**
Scharles (F. H.). — [Voir West (E. S.), — et Peterson (V. L.).] . . 200
Schaumann (O.). — Ephédrine 207
Scheffer. — Prix Desportes à l'Académie de Médecine **259**
Scheyen (P.). — [Voir Fourment (P.) et —]. **143**
Schlossmann (H.) et Mugge (H.). — Adrénaline pendant l'anesthésie. . 516

Pages.

Schluty (Fr.). — Distinction honorifique **187**
Schmidt (C. F.). — Action respiratoire de l'adrénaline 584
Schmidt (C. L. A.). — [Voir Kirk (P. L.) et —] 332
Schoen (M.). — Le P dans les fermentations 121
Schoen (R.). — Morphine et dilaudide **523**
Schwartz (A.) et Klotz (A.). — Toxicité de la cocaïne 133
Scremin (L.). — Antagonisme du Mg. 524
Sedallian (P.). — [Voir Leulier (A.), — et Mme Clavel]. 202
Seevers (M. H) — [Voir Tatum (A. L.) et —]. 519
—. [Voir Tatum (A. L.), — et Collins (K. H.)]. 522
Seguin (Mlle L.). — [Voir François (M.) et —] 459, 618
Seibert (A. F.). — [Voir Léonard (C. S.) et —] 271
Seidell (A.). — Vitamine de la levure 330
Sémichon (L.) et Flanzy (M.). — Dosage de l'alcool par mélange chromique 200
Serèque (A. F.). — [Voir Carpenter (T. M.), Fox (E. L.) et —] 333
Seth (D. N.). — [Voir Burridge (W.) et —] 144
Séze (de) — [Voir Loeper (M.), Michaux (N.) et —] 333
Shear (M. J.). — [Voir Kramer (B.), — et Mc Kenzie]. 329
Sheard (C.). — [Voir Taylor (N. W.) et —]. 125
Sherman (H. C.) et Stiebeling (H. K.). — Réponses aux ingestions de vitamine D. 453
Shohl (A. T.). — pH et CO^2 du plasma ou du sérum 455
Shpiner (L. B.). — Ergotamine et glycémie. 144
Shternov (V. A.). — [Voir Ulrich (J. L.) et —]. 268
Siebenmann (C.). — [Voir Larat (J.) et —] 266
Siedler (P.). — Quarante années de la Société allemande de Pharmacie. **229**
Sigalas. — Distinction honorifique. . **213**
Silberstein (L.). — [Voir Bertrand (G.) et —]. 452, 455
Silvette (H.). — [Voir Chanutin (A.) et —]. 123
Simonart (A.). — Dérivés d'homocholine. 144
Simonnet (H.) et Tanret (G.). — Toxicité de l'ergostérol irradié. . . 205
—. [Voir Fabre (R.) et —] 129
—. [Voir Brocha (L.), Hinglais (H.) et —]. 515
Simonsen (D. G.). — [Voir Kendall (E. C.) et —] 121
Skowronski (V.). — Fièvre provoquée par la β-tétrahydronaphtylamine 523
Slomnesco (M.). — Traitement soufré dans les brûlures par FH 462

©BIU Santé

Pages.

Smith (H. P.), Groth (A. H.) et Whipple (G. H.). — Sels biliaires. . . . 123
— [Voir Whipple (G. H.) et —] . . . 123
Smith (H. W.). — Humeurs du *L. piscatorius* 127
Smith (M. E.). — [Voir Sure (B.) et —] 127
Smythe (C. V.). — [Voir Cox (G. J.). — et Fishback (C. F.).] 127
Sorensen. — Le pH de —. 199
Sohier. — [Voir Jausion (H.), Cot (P.) et —]. 201
Sommelet (M.). — Nomination de professeur. 189
Southgate (B. A.). — [Voir Magee (H. E.) et —] 673
Speer (J. H.), Wise (E. C.) et Hart (M. C.). — Graisses de l'épinard. . 127
—, [Voir Heyl (F. W.), Wise (E. C.) et —]. 127
Sperry (W. M.), Elden (C. A.), Rorscheit-Robbins (F. S.) et Whipple (G. H.). — Foie dans le traitement de l'anémie. 124
Steenbock (H.). — [Voir Elmslie (W. P.) et —] 330
—. [Voir Elvehjem (C. A.), — et Hart (E. B.)] 392
—. [Voir Waddell (J.) et —] 122
— [Voir Waddell (J.), — et Hart (E. B.)] 392
—. [Voir —, —, Elvehjem et Hart (E. B.)] 393
Steenhauer (Mlle A. J.). — [Voir Van Itallie et —] 332
Stefanopoulo (G.). — [Voir Pettit (A.), — et Kologhine (C.)] 395
Stender (O.). — Renforcement de la cocaïne. 520
— et Amsler (C.). — Cocaïne renforcée par l'ovalbumine. 521
Steppuhn (O.) et Swereff (W.). — Dosage biologique du *Lobelia inflata* 655
Stiebeling (H. K.). — [Voir Sherman (H. C.) et —] 453
Strugadski (M.). — [Voir Kljatschkina (B.) et —] 204
Stull (A.). — Pneumocoque type III. 336
Subbarow (Y.). — [Voir Fiske (C. H.) et —]. 126
Suiffet (P.). — [Voir Canals (E.) et —] 649
Sumegi (S.) et Haintz (E.). — Recherches sur le stryphnone. 654
Supniewski (J. V.). — Composés sympathicotoniques. 142
Sure (B.), Kik (M. C.) et Walker (D. J.). — Insuffisance en vitamines B 129
—, — et — — Avitaminoses et fonction hématopoïétique (I, II et III). 452
— et Smith (M. E.). — Déficiences en vitamines B 127
Swaetichin (T.). — [Voir Ohlsson (E.) et —] 59
Swanson (E. E.). — Ephédrine, pseudo-éphédrine et adrénaline. . 587
Swereff (W.). — [Voir Steppuhn (O.) et —]. 655

Pages

Swindle (P. F.). — Strychnine et réflexe ammoniacal. 325
Szancer (H.). — Etudes pharmaceutiques et stage en Pologne. **194**
Szent Gyorgyi (A.). — [Voir Florey (H.), — et Florey (M. E.).] 585

T

Tabart (E.). — Parlons encore du stage. **131**
—. [Voir Lefèvre (C.) et —]. **198**
Tainter (M. L.). — Effets de l'éphédrine et de l'adrénaline 587
—. Actions de la phényléthanolamine 654
—. Dock (W.) et Brown (N. S.). Electrocardiographie et anesthésiques. 133
Talbott (J. H.). — [Voir Dill (D. B.), Bock (A. V.), Lawrence, —, etc. . 126
Tanret (G.). — Sels de pelletiérine. . 461
—. [Voir Pénau (H.) et —]. 457
—. [Voir Simonnet (H.) et —] 205
Tartler (O. P.). — Analeptiques et médinal 518
Tatum (A. L.) et Seevers (M. H.). — Cocaïnisme expérimental 519
—, — et Collins (K. H.). — Addition morphinique 522
Taylor (N. W.) et Sheard (C.). — Calcification des tissus 125
Taylor (W. F.) et Winter (J. E.). — Absorption et excrétion du Mg . . 519
Theis (E. R.). — Lipides du foie . . 127
Thiers (H.). — Rétentions chlorées . 60
Thivolle (L.). — [Voir Fontès (G.) et —] 135
Thomas. — Sur le mot *termes*. . . . **48**
Tiefensee (K.). — Musculature bronchique 141
Tiffeneau (M.), Lévy (Mlle J.) et Ditz (E.). — Amino-alcools stéréo-isomères 514
Titus (R. W.), Cave (H. W.) et Hughes (J. S.). — Edification de l'hémoglobine. 123
— et Hughes (J. S.). — Manganèse, cuivre et hémoglobine 452
Toda (K.). — Navigan, ou éther oxyéthyl-pipéridine-acétyltropique . 59
Tolstoi (E.). — Alimentation carnée exclusive (I et II) 454
Toraude (L.-G.). — A nos lecteurs . . **1**
—. Comptabilité des stupéfiants. **54, 89**
—. — La législation des substances vénéneuses **127**
—. [Voir Dupau (E.) et —]. **175, 207, 218, 250**
Toscano Rico (J.). — [Voir Rebello (S.) et —]. 591
Trépouel (J.), Trépouel (Mme J.) et Barbelet (Ch.). — *Revue sur les anesthésiques*. 184, 240
Trépouel (Mme J.). — [Voir Trépouel (J.), — et Barbelet (Ch.).] . . 184, 240
Trendelenburg (P.). — Dosage de l'hypophyse sur l'utérus 268

©BIU Santé

Pages.

Trillat (A.). — Colibacille et bacille typhique dans l'eau 460
Turner (R. G.). — [Voir Rockwood (E. W.), — et Pfiffner (J. J.).] . . 393

U

Uhlmann (Fr.). — La percaïne. . . . 521
Ulrich (J. L.) et Shternov (V. A.). — Solutions hypertoniques de chlorates et de chlorures 268
Underhill (F. P.) et Gross (E. G.). — Rate et calcium. 124
— et Johnson (O. R.). — Nouveaux dérivés barbituriques 517
— et Wood (E. C.). — SO^4Mg et convulsions strychniques. 524
—. [Voir Kapsinow (R.) et —]. . . . 128

V

Vahlteich (H. W.) — Action de la trypsine sur la caséine 391
Valdiguié (A.). — Action du réactif de Schiff sur le pyramidon 457
Valette (G.). — [Voir Mercier (F.) et —] 521
Valtis (J.). — [Voir Calmette (A.), Couvelaire (A.), —, Lacomme et Saenz] 394
Van den Branden (F.). — Tryponarsyl 272
Van der Elst (R.). — Le 6e sens . . . 197
Van der Wielen. — Une conquête pharmaceutique. 164
Van Esweld (L. W.). — [Voir Biljsma (U. G.) et —] 654
Van Itallie (L.) et Steenhauer (Mlle A. J.). — Vanilline et pipéronal, réactifs des alcaloïdes. 332
Van Niekerk (J.). — [Voir Exler (Th.) et —]. 589
Vannier (P. E.). — [Voir Coste (F.), Leblond (M.) et —] 335
Van Slyke (D. D.). — Dosage gazométrique de l'urée. 333
— et Hawkins (J. A.). — Dosage des sucres fermentescibles 392
Vaquez (H.), Gley (P.) et Kisthinios. — Adrénaline et pancréas 142
Varcovici (H. S.). — Étude de préparations galéniques de plantes stabilisées. 113
Vars (H. M.). — [Voir Eagles (B. A.) et —]. 123
Vegh (F. von). — [Voir Issekutz (B. von) et —]. 272
Velluz (L.). — Savons et cryptalcaloïdes 464
—. Savons et cryptostrychnine . . . 525
Vergnano (V.). — *Digitalis ferruginea*. 267
Veszelszky (L.). — [Voir Rigo (L.) et —] 206
Vexenat (G.). — [Voir Villaret (M.), Justin-Besançon (L.) et —]. . 138, 143

Pages.

Vickery (H. B.) et Leavenworth (C. S.). — Séparation de la cystine, etc., des cheveux. 453
— et —. — Méthode de — —. 454
— et Pucher (G. W.). — Dosage de l'azote dans le tabac. 392
Villard (Mlle). — [Voir Kohn-Abrest (E.), Caps (L.) et —] 45
Villaret (M.), Justin-Besançon (L.) et Even (R.). — Acétylcholine et sécrétion pancréatique 144
—, — et Vexenat (G.). — Pharmacologie du muscle bronchique. 138, 143
Villejean (Eug.). — Nécrologie . . . 693
Violle (P.-L.) et Gibertoh (A.). — Calcium et sparteine. 202
— et —. — Eaux minérales antitoxiques et calcium. 267
Vitte (Gaston). — Concours et nomination 142, 189
Voet (R.). — Sur la muscarine . . . 589
Voisenet. — Nomination de professeur. 93
Volmar (Y.) et Jermstad (A.). — Essence absolue de sauge sclarée . . 460
Voronca-Spirt (Mme). — [Voir Bertrand (G.) et —] 388, 398
Vrgoc (A.). — Opium de Macédoine. 205

W

Waddell (J.) et Steenbock (H.). — Destruction de la vitamine E 122
—, — et Hart (E. B.). — Le fer et l'anémie 392
—, —, Elvehjem (C. A.) et Hart. — Carence de cuivre dans l'anémie. . 392
Walker (D. J.). — [Voir Sure (B.), Kik (M. C.) et —] 129, 452
Wallace (G. B.). — [Voir Neuwirth (L.) et —]. 132
Walter (A.). — [Voir Himmelbaur (W.) et —]. 198
Warnant (H.). — Muscles bronchiques 651
Waterman (R. E.). — [Voir Williams (R. R.), — et Gurin (S.)] 394
Waucomont (R.). — Physiologie de l'intestin 652
Weekers (L.). — Aptitude physique des conducteurs d'automobiles. . . 202
Weese (H.). — Fixation et action de la digitale chez les animaux . . . 656
Weil (A.). — Fixation des lipoïdes par le formol. 454
Weitz (R.). — [Voir Rondeau du Noyer et —] 459
Wendel (A.) et Amsler (C.). — Fibres pupillaires 520
Wenner (W. F.) et Blanchard (E. W.). Acidose et strychnine. 525
West (E. S.), Scharles (F. H.) et Peterson (V. L.). — Sucre du sang . 200
Whipple (G. H.) et Smith (H. P.). — Sels biliaires 123
—. [Voir Smith (H. P.), Groth (A. H.) et —]. 123
—. [Voir Sperry (W. M.), Elden (C. A.), Robscheit-Robbins et —] 124

©BIU Santé

Pages.

WHITTIER (E. O). — Caséine. 392
WIDAL (F.). — Commémoration de l'œuvre de — 93
WIJNGAARDEN. — [Voir LIND VAN — (C. DE)] 324
WILDEMAN (E. DE). — Gossypol des tourteaux et farines de coton. . . 650
WILDER (T. S.). — Tétanie et rachitisme 124
WILLIAMS (R. J.), MC ALISTER (E. D.) et ROEHM (R. R.). — Mesure des organi-mes d«ns une suspension . 393
WILLIAMS (R. R.), WATERMAN (R. E.), et GUBIN (S.). — Levure et vitamines B 394
WINTER (J. E.). — [Voir BARBOUR (H. G.) et —] 519
—. [Voir TAYLOR (W. F.) et —] . . . 519
WISE (E. C.). — [Voir HEYL (F. W.), — et SPEER (J. H.).] 127
—. [Voir SPEER (J. H.), — et HART (M. C.).] 127
WOLFF (H. G.). — [Voir FORBES (H. S.), — et COBB (S.).]. 392
WOOD (E. C.). — [Voir UNDERHILL (F. P.) et —] 524
WORMS (G.). — [Voir BRUÈRE (P.) et —] 166
WRIGHT (P.). — [Voir HALDI (J.), LARKIN (J.) et —]. 132
WU (CHANG KENG). — [Voir CHEN K. K.), — et HENRIKSEN (E.).] 587

Y Z

YONKMAN (F. F.). — Strychnine et intestin 525
ZIPF (E.). — Poisons contracturants et novocaïne 133
ZIS (P.). — [Voir DONTAS (S.) et —]. . 133
ZOTIER (V.). — *Considérations sur les urines purulentes* 44
ZUNZ (E.) et LA BARRE (J.). — Action de la décaméthylène-diguanidine . 269

©BIU Santé

TABLE DES OUVRAGES ANALYSÉS

Pages.

A

Auclair (J.). — Vaccination du cobaye et du lapin contre la tuberculose humaine. 386

B

Battino (M.). — Recherches sur l'huile d'argan et sur quelques autres produits de l'arganier 58
Bédillon (J.). — Registre copie d'ordonnances **240**
Bohn (André). — Etude de l'anémie des jeunes enfants rachitiques . . 120
Bouquet (Henri). — Pour bien se porter 583
Boyer (Paul). — Bibliographie du bismuth. 387
Brus (G.). — Recherches sur le pinène et le nopinène 264

C

Canals (E.) et Diacono (H.). — L'année pharmaceutique. II. Chimie et physico-chimie biologiques 645
Capus (G.). — Produits coloniaux d'origine végétale. 326
—, Leulliot (F.) et Foex (Et.). — Le tabac 118, 449
Caron (H.) et Raquet (D.). — Tableaux d'analyse chimique qualitative, 2e *édition*. 263
Chelle (Louis). — [Voir Denigès (G.), — et Labat (A.)] 644
Coutière (H.). — Le monde vivant. IV. Des Echinodermes aux Monocotylédones. 117

D

Delange (R.). — Essences naturelles et Parfums 313
Denigès (G.), Chelle (L.) et Labat (A.). — Précis de chimie analytique, 6e *édition* 644
Diacono (H.). — [Voir Canals (E.) et —]. 645

F

Fiessinger (N.), Olivier (H.-R.) et Herbain (M.). — Diagnostics biologiques 194
Foex (Et.). — [Voir Capus (A.), Leulliot (F.) et —] 118, 449

Pages.

Fonzes-Diacon. — Traité de toxicologie, 5e *édition* 583
Forrester (G. P.). — [Voir Woolley (S. W.) et —]. 647
Fouquet (H.). — La technique moderne et les formules de la parfumerie 57

G

Graefe (Ed.). — Manuel de laboratoire pour l'industrie des goudrons de lignite (Traduction Ad. Jouve). . . 697
Guillaume (A.). — Etude biologique des alcaloïdes : recherches sur le lupin. 698

H

Herbain (M.). — [Voir Fiessinger (N.), Olivier (H.-R.) et —] 194

J

Janssens (Paul). — Le café Robusta dans l'Angola. 583
Jourdain (V.) et Simonnet (H.). — L'ergostérol irradié 119
Jouve (Ad.). — [Voir Marcusson (J.)] 450
—. [Voir Graefe (Ed.)] 697

K

Kopaczewski (W.). — Traité de Biocolloïdologie, fasc. 1 et 2 384

L

Labat (André). — [Voir Denigès (G.), Chelle (L.) et —] 644
Lallemand-Ancel (Mme S.). — Action des rayons X sur le développement des plantes. 195
Langeron (M.) et Rondeau du Noyer (M.). — Coprologie microscopique, 2e *édition*. 327
Lecoq (R.). — [Voir Leprince (M.) et —]. 326
Léo (G.). — Helminthes et Protozoaires. Symptomatologie et traitement 385
Leprince (M.) et Lecoq (R.). — Analyses alimentaires et expertises chimiques usuelles, 2e *édition* 326
Leulliot (F.). — [Voir Capus (A.), — et Foex (Et.)] 118, 449

©BIU Santé

Pages.

LÉVY (JEANNE). — Essais et dosages biologiques des substances médicamenteuses 385
LUMIÈRE (AUG.). — Tuberculose. Contagion, hérédité. 342

M

MANGENOT (G.). — Données morphologiques sur la matière vivante. . . 263
MARCUSSON (J.). — Manuel de laboratoire pour l'industrie des huiles et graisses, 2e *édition* (Traduction AD. JOUVE) 450
MATHIVAT (RENÉ). — Le chaulmoogra du Cameroun et les espèces du groupe chaulmoogrique. 119
MICHOTTE (F.). — Le lin. Culture et exploitation, etc. 449
MIÉGE (EM.). — Morphologie des blés. Etude de quelques caractères secondaires de l'épi. 697
MOLINÉRY (J.). — Le radio-vaporarium sulfuré de Luchon 240

N

NOTER (R. DE). — Le jardin potager colonial. 646

O

OLIVIER (H.-R.). — [Voir FIESSINGER (N.), — et HERBAIN (M.).]. 194

P

PRÉVET (FR.). — Le régionalisme économique. Conception et réalisation. 646

R

RAQUET (D.). — [Voir CAROX (H.) et —.] 263
RÉGNIER (J.-L.). — Méthodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux 57
RONCHÈSE (A.). — Guide pratique pour l'analyse des urines, 4e *édition* . . 118

Pages.

RONDEAU DU NOYER (M.). — [Voir LANGERON (M.) et —]. 327

S

SCHRÖDER. — [Voir VAN DER WIELEN]. 325
SIMONNET (H.). — [Voir JOURDAIN (V.) et —]. 119
STROHL (A.). — Physico-chimie à l'usage des pharmaciens et des biologistes 325

T

THOMAS (PIERRE). — Chimie biologique. II. Partie spéciale 262
TIFFENEAU (M.). — Abrégé de pharmacologie 196
TSCHIRCH (A.). — Handbuch der Pharmakognosie, 2e *édition* 582

V

VAN DER WIELEN (P.). — Schröder's Leerboek der Recepteerkunde, 7e *édition*. 325
VLÈS (FRED). — Chimie physique à l'usage des étudiants 261

W

WEITZ (R.). — Formulaire des médicaments nouveaux, 35e *édition* (année 1930) 196
WILLEMIN-CLOG (LOUIS). — Protéines végétales en diététique infantile. . 327
WOOLLEY (S. W.) et FORRESTER G. P.). — Pharmaceutical Formulas, 10e *édition* 647

X

X... — Formulaire ASTIER, 3e *édition*. 646
—. Contribution à la connaissance des huiles essentielles [Etablissements ANT. CHIRIS] 698
—. Le régime diabétique [Editions HEUDEBERT] 264
—. Nomenclature des journaux et revues en langue française. 264

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

Paris. — A. MARETHEUX et L. PACTAT, imp., 1, rue Cassette.