Bibliothèque numérique
medic@

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

1936. - Paris : [s.n.], 1936.
Cote : Pharmacie P 31249

PARIS biu Santé

(c) Bibliothèque interuniversitaire de santé (Paris)
Adresse permanente : http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/medica/cote?pharma_p31249x1936x4301

OBIU Santé

P.31249

Tome XLIII. — 38e année. N° 2 Février 1936.

Bulletin

DES

Sciences Pharmacologiques

BIBLIOTHÈQUE DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

COMITÉ DE RÉDACTION

MM. les Professeurs BÉHAL, COUTIÈRE, LEBEAU, GORIS, P. GUÉRIN, TASSILLY, MARC HONNORAT, DESGREZ, G. BERTRAND, TIFFENEAU, JAVILLIER, SOMMELET, LUTZ, LAUNOY (Paris); BRUNTZ, GRÉLOT, DOURIS, PASTUREAU, SEYOT, LASSEUR (Nancy); JADIN, SARTORY, LAVIALLE, LOBSTEIN, MERKLEN, GUILLAUME, LAPP (Strasbourg); JUILLET, FAUCON, MOUSSERON (Montpellier); A. CHALMETA (Madrid); GUIART, MOREL, ROCHAIX, LEULIER, MANCEAU (Lyon); BARTHE (Bordeaux); MORVILLEZ (Lille); PINOY, SÉNEVET, FOURMENT (Alger); MAURIN (Toulouse); F. MERCIER, P. BRUN (Marseille); LENORMAND, P. LE GAC (Rennes); GUÉRITHAULT (Nantes); CARON, CARREZ, RAQUET (Lille),

et MM. EM. ANDRÉ, L. ANDRÉ, BACH, BEDEL, J. BOUQUET, F. BOUSQUET, BRISSEMORET, P. BRUÈRE, CHOAY, DELABY, DUMESNIL, FOURNEAU, Mlles M. Th. FRANÇOIS, MM. P. GARNAL, LÉVÊQUE, Mlle J. LÉVY, MM. R. MASSY, A. MEUNIER, CH. MICHEL, M. PAGET, PICON, J. RÉGNIER, L. REVOL, VIGNOLI, R. WEITZ.

RÉDACTEUR EN CHEF HONORAIRE : Prof. **M. DELÉPINE**, membre de l'Institut.

RÉDACTEURS EN CHEF : Prof. **Ém. PERROT** et Prof. **A. DAMIENS**.

RÉDACTEURS ADJOINTS : Prof. agrégé **MASCRÉ** et M. **R. CHARONNAT**, Pharmaciens des Hôpitaux.

SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION : M. **René SOUÈGES**.

PARTIE PROFESSIONNELLE : M. **L.-G. TORAUDE**.



Chèques Postaux 237-73.

Chèques Postaux 237-73.

Registre du Commerce : Seine 211.886 B

ABONNEMENTS

FRANCE ET BELGIQUE : 50 francs par an. — UNION POSTALE : 75 francs.

RÉDACTION : 4, avenue de l'Observatoire.

ADMINISTRATION et ANNONCES

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

Publication périodique mensuelle. *Le Numéro : 5 francs.*

A LOUER

TABLES GÉNÉRALES

DES TRENTE PREMIÈRES ANNÉES

du *BULLETIN DES SCIENCES PHARMACOLOGIQUES*

(Tomes I à XXXV : 1899-1928 inclus)

Ces tables, qui correspondent à quarante mille fiches environ, comprennent deux volumes, un pour les **Matières**, *un pour les* **Auteurs.**

Le premier volume, **Table des Matières** (VIII + *368 pages*), est paru en 1931.

Le second volume, **Table des Auteurs** (*444 pages*), est en vente depuis le 30 avril 1934.

Prix total des deux volumes : 300 francs (*Port en sus*).

Port pour la France : **4** francs.

En vente au siège du *Bulletin*, secrétariat général, 4, avenue de l'Observatoire, ou chez MM. VIGOT frères, éditeurs, 23, rue de l'École-de-Médecine, Paris (VI^e^).

©BIU Santé



BULLETIN

DES

SCIENCES PHARMACOLOGIQUES

ORGANE SCIENTIFIQUE ET PROFESSIONNEL

1936. Tome XLIII.

©BIU Santé

©BIU Santé

P. 31249

Bulletin

BIBLIOTHÈQUE DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE PARIS

DES

Sciences Pharmacologiques

ORGANE SCIENTIFIQUE ET PROFESSIONNEL

ANNÉE 1936

TOME XLIII



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 Colonel 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.), *Agrégé* à la Faculté de Pharmacie de Paris.
BÉHAL (A.), *Membre de l'Institut*, *Prof. honoraire* à la Fac. de Pharm., Paris-VIe.
BERTAUT-BLANCARD (R.), Pharm., 66, rue de La Rochefoucauld, Paris-IXe.
BERTRAND (G.), *Membre de l'Institut*, membre de l'Ac. de Médec., Chef de service à l'Inst. Pasteur, 28, rue Dutot, Paris-XVe.
BLAQUE (G.), Dr U. (Phie), 5, rue Mesnil, Paris-XVIe.
BLOCH (A.), ancien Pharm. Général des Troupes coloniales, 10, avenue Constant-Coquelin, Paris-VIIe.
BONJEAN (E.), Dr ès sc., 77, rue de Prony, Paris-XVIIe.
BOST (Dr), Pharm., à Villefranche-sur-Saône (Rhône).
BOTTU, *Prof. honoraire* à l'Ecole de Médecine et de Pharm. de Reims.
BOUQUET (Dr H.), 23, r. de Lille, Paris-VIIe.
BOUSQUET (Dr F.), Pharm., ancien prépar. à la Fac. de Méd. de Paris, 73, avenue Victor-Emmanuel-III, Paris-VIIIe.
BOYER (Dr P.), Préparateur à la Fac. de Médecine de Paris.
BRISSEMORET (Dr M.), Pharm., Chef de laboratoire honre à la Fac. de Méd. de Paris, rue Besson, à Chelles (Seine-et-Marne).
BRUÈRE (P.), Dr U. (Phie), Dr ès sc., ancien Pharmacien Colonel de l'Armée, 5, rue Boucicaut, Paris-XVe.
BRUN (Paul), *Prof. honoraire* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Marseille.
BRUNTZ (L.), Recteur de l'Univ., ancien Doyen de la Fac. de Pharm. de Nancy.
BUSQUET (Dr), *Agrégé* des Fac. de Méd., 11, rue Condorcet, Paris-IXe.
CAHEN (R.), Pharm. de l'hospice départemental de Nanterre (Seine).
CARON (H.), *Prof.* à la Faculté libre des Sciences de Lille.
CARREZ, *Prof.* à la Fac. libre de Méd. et de Pharm. de Lille.
CHALMETA (A.), *Prof.*, Fac. de Pharmacie, Madrid.
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 prod. pharmac. à Courbevoie (Seine).
DELABY (R.), *Agrégé* à la Faculté de Pharmacie de Paris
DELÉTANG (R.), Dr U. (Phie) Paris, chef de laborat. à l'hôpital Tenon, Paris.
DESGREZ (Dr A.), *Membre de l'Institut*, *Prof.* à la Fac. de Méd., 78, bd St-Germain, Paris-Ve.
DOLIQUE (R.), Assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
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.
FAUCON, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Montpellier.
FAURE (J.), Pharm., Dr U. (Phie), Président du Syndicat des Produits pharmaceutiques, 8, rue Rembrandt, Paris-VIIIe.
FOURMENT (P.), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. d'Alger.
FOURNEAU (E.), Membre de l'Ac. de Médecine, Chef du service de chimie thérapeutique à l'Inst. Pasteur, Paris.
FOVEAU DE COURMELLES (Dr), Profr libre d'élect. méd. à la Fac. de Méd. de Paris.
FRANÇOIS (Mlle M.-Th.), *Chargé de cours*, Faculté de Pharmacie, Nancy.
FREYSSINGE, Pharm., 6, r. Abel, Paris-XIIe.
GARNAL (P.), Président du Syndicat des Pharmaciens du Lot, à Cahors.
GAUDIN (O.), Dr U. (Phie), Paris.
GAUTIER (J.-A.), Pharm. des Asiles de la Seine, Assistant Fac. Pharm., Paris.
GAUVIN (R.), Fabricant de prod. pharm., 9, rue Léon-Delhomme, Paris-XVe.
GORIS (A.), Membre de l'Académie de Médecine, *Prof.* à la Fac. de Pharm., Pharm. en chef des hôp., 47, quai de la Tournelle, Paris-Ve.
GRÉLOT (P.), *Prof. honoraire* à la Fac. de Pharm. de Nancy.
GUÉRIN (P.), *Doyen* de la Fac. de Pharm., *Prof.* à l'Institut agron., 4, av. de l'Observatoire, Paris-VIe.
GUÉRITHAULT (Dr B.), *Prof.* à l'Ecole de plein exercice Méd. et Pharm., Nantes.
GUIART (Dr Jules), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Lyon.
GUILLAUME (A.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Strasbourg, ex-Pharmacien des hôpitaux de Rouen.
GUILLOT (M.), Pharm. des hôp. de Paris.
HONNORAT (Marc), Chef de division honoraire à la Préfecture de police, *Chargé de cours* à la Fac. de Pharm. de Paris.
JACCARD, *Prof.* à l'École polytechnique fédérale de Zurich.
JADIN (F.), *Doyen honoraire* de la Fac. de Pharm. de Strasbourg.
JALADE, ancien Pharmacien Colonel de l'Armée, 37, rue des Docks, Toulouse.
JANOT (M.-M.), Assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
JAVILLIER (M.), *Prof.* à la Fac. des Sciences et au Conservatoire nat. des Arts et Métiers, 19, r. Ernest-Renan, Paris-XVe.

©BIU Santé

JUILLET (A.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Montpellier.
KAYSER (F.), Dr U (Phie), chef de laboratoire à l'Hôtel-Dieu, Paris-IVe.
LAMBIN (Mlle S.), Assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
LAPP, *Prof.* à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.
LASSEUR (Ph.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Nancy.
LAUNOY (L.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Paris.
LAURIN (J.), ex-secrétaire gén. de l'Office nat. des Mat. prem. végét., Paris
LAVIALLE (P.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Strasbourg
LEBEAU (P.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Paris.
LECLERC (Dr H.), 19, avenue de Ségur, Paris-VIIe.
LECOQ, Dr U. (Phie) Paris, Pharm. de l'hôpital, 33, rue de Mantes, à Saint-Germain-en-Laye (Seine-et-Oise).
LE GAC (P.), *Prof.* à l'Ecole de Méd. et de Pharm. de Rennes.
LENORMAND, *Prof.* honoraire à l'Ecole de Méd. et de Pharm. de Rennes.
LEULIER (A.), *Prof.* à la Faculté de Méd. et de Pharm. de Lyon.
LÉVÊQUE (A.), Pharm. des Asiles de la Seine, Assistant Fac. Pharm., Paris.
LÉVY (Mlle J.), *Agrégé* à la Fac. de Médecine de Paris.
LIOT (A.), Pharm. supr, Dr U. (Phie), 47, quai de la Tournelle, Paris-Ve.
LOBSTEIN (E.), *Doyen* de 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.), Dr ès sc., Pharm. à Rueil (Seine-et-Oise).
MANCEAU (P.), *Prof.* à la Faculté de Méd. et de Pharm. de Lyon.
MASCRÉ (M.), *Agrégé* à la Fac. de Pharm. de Paris, Pharm. des hôpitaux.
MASSY (R.), Pharm. Lieut.-Colonel, Laboratoire de l'Inspection génér. des Subsistances, 6, boul. des Invalides, Paris.
MAURIN (E.), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Toulouse.
MERCIER (F.), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Marseille.
MERKLEN (Dr P.), *Doyen honoraire* de la Fac de Médecine de Strasbourg.
MEUNIER (A.), *Chargé de cours*, Faculté de Pharmacie de Nancy.
MICHEL (Dr Ch.), Pharm., méd. d'or des hôp., 5, rue Robert-Planquette, Paris.
MOREL (A.), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Lyon.
MORVILLEZ (F.), *Prof* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Lille.
MOUNIÉ, Sénateur, Pharm.-chef des prisons de Fresnes, 9, rue Notre-D.-de-Lorette, Paris-IXe.
MOUSSERON, *Prof.* à la Faculté de Pharmacie de Montpellier.
PAGET (M.), *Chargé de cours* à la Fac. libre de Méd. et de Pharm. de Lille.
PASTUREAU, *Doyen* de la Fac. de Pharm. de Nancy.
PELLERIN, anc. Ph. Colonel de l'Armée, 140, rue Chardon-Lagache, Paris-XVIe.
PELTRISOT, Dr 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.
PINOY (E.), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. d'Alger.
RAQUET (D.), *Prof.* à la Fac. libre de Méd. et de Pharm. de Lille.
RÉGNIER (J.), *Agrégé* à la Fac. de Pharm. de Paris, Pharm. des hôpitaux.
REVOL (L.), *Agrégé* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Lyon.
RIBAUT, *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Toulouse.
ROCHAIX, *Prof.* à la Fac. de Méd., sous-directeur de l'Inst. bactériol., Lyon.
ROTHÉA (F.), ancien Pharm. Colonel de l'Armée, Paris.
ROUSSEAU (R.), Dr U. (Phie), 49, rue du Château-d'Eau, Paris-Xe.
DE SAINT-RAT (L.), Préparateur de Chimie à l'Inst. Pasteur, Paris.
SARTORY (A.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Strasbourg.
SÉNEVET, *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. d'Alger.
SEYOT (P.), *Prof*, *ancien Doyen* de la Fac. de Pharm. de Nancy.
SOMMELET (M.), *Prof.* 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.
TASSILLY (E.), *Prof.* à la Fac. de Pharm., 6, rue Lagarde, Paris-Ve.
TIFFENEAU (M.), Membre de l'Académie de Médecine, *Prof.* à la Fac. de Méd., Pharm. des hôp., Hôtel-Dieu, Paris-IVe.
TORAUDE (L.-G.), Dr U. (Phie), homme de lettres, 63, boulevard Saint Michel, Paris-Ve.
VALETTE (G.), Pharm. des hôpitaux de Paris, Assistant à la Fac de Pharmacie.
VAN DER WIELEN (P.), *Prof.* à l'Université d'Amsterdam, Utrechtsche Weg, Hilversum (Pays-Bas).
VIGNOLI (E.), *Agrégé* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Marseille.
WEILL (G.), Dr U. (Phie), Pharmacien, 7, avenue d'Orléans, Paris-XIVe.
WEITZ (Dr R.), Pharm. des Dispensaires, Assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
WILDEMAN (E. DE), Dr ès sc., Conservateur au Jardin botanique de Bruxelles, 122, rue des Confédérés, Bruxelles.
ZOTIER (V.), Dr U. (Phie) Paris, Pharm. à Fontenay-sous-Bois (Seine).

RÉDACTEURS EN CHEF : **Prof. Em. PERROT — Prof. A. DAMIENS**,
Faculté de Pharmacie, 4, avenue de l'Observatoire, Paris.

RÉDACTEUR EN CHEF HONORAIRE :
Prof. M. DELÉPINE, membre de l'Institut, professeur au Collège de France.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (38e année) N° 1. — JANVIER 1936

BIBLIOTHÈQUE DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE PARIS

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

MIECZYSLAW PRONER. Sur la présence de l'heptose dans quelques espèces d'orpin (*Sedum* L.). . 7

P. MANCEAU, L. REVOL et Mlle A. VERNET. Les essences de sabine du commerce. Etude d'essences authentiques de *Juniperus Sabina* L. et de *Juniperus phœnicea* L. . 14

R. CAHEN. De la spécificité des hormones sexuelles. 24

RAOUL LECOQ et RENÉ CAREL. L'huile de ricin, productrice de déséquilibre alimentaire, agit-elle par simple action physique sur le tube digestif ou passe-t-elle dans l'organisme, pour y être comburée, au même titre que les autres lipides? 37

Notice biographique :

F. MORVILLEZ et R. DELABY. Le professeur ERNEST GÉRARD (1863-1935). 45

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux. 54

2° Journaux, Revues, Sociétés savantes 56

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Sur la présence de l'heptose dans quelques espèces d'orpin (« Sedum » L.).

On ne connaît jusqu'à présent que deux sucres à 7 atomes de carbone, isolés des végétaux : le sédoheptose, isolé en 1917 par LA FORGE et HUDSON [7] des feuilles de *Sedum spectabile* Boreau (Crassulacées) et le *d*-mannoheptose, isolé par LA FORGE [6], la même année, des fruits d'avocatier *Persea gratissima* Gærtn. (Lauracées). Il est vrai que déjà en 1908, M. GABRIEL BERTRAND [2] avait obtenu un sucre à 7 atomes de carbone, le perséulose, mais celui-ci est d'origine secondaire et se forme par l'oxydation du perséol sous l'effet des bactéries du sorbose. Le sédoheptose a été isolé par LA FORGE et HUDSON [7] sous forme d'un sirop, dont ils ont obtenu certains dérivés cristallins. Un de ces dérivés, l'anhydride dit « sédosan », se forme par chauffage de la solution du sédoheptose en présence d'acides dilués; cette réaction est considérée par HIBBERT et ANDERSON [4] comme caractéristique de ce sucre. Le

1. Reproduction interdite sans indication de source.

©BIU Santé

sédoheptose est un sucre réducteur, un cétose, et ne fermente pas sous l'effet de la levure.

Il paraît intéressant pour la biochimie végétale, que le sédoheptose ait été trouvé dans une espèce d'orpin, appartenant à la famille des Crassulacées. Cette famille est douée d'un métabolisme spécial, caractéristique des plantes grasses. Quoique la formation et la disparition des acides, surtout de l'acide malique, et le rythme de ces processus aient été dernièrement longuement étudiés dans les plantes grasses [**8**, **10**], la nature et le métabolisme des sucres de ces plantes restent une question tout à fait obscure. BENNET-CLARK [**1**] admet que le carbone, dans les plantes grasses, passe par toute une série de transformations cycliques allant des sucres aux produits de la glycolyse et à l'acide malique, qui, lui-même, se resynthétise partiellement en sucres. Ce cycle rappelle le cycle du métabolisme de l'acide lactique dans les muscles.

Étant donné ce qui précède, l'étude de la nature des sucres des organes assimilateurs des plantes grasses m'a paru une question intéressante au point de vue biochimique. Ajoutons que, de feuilles et de tiges de plus de cinq cents espèces de Crassulacées, on a isolé jusqu'à présent [**9**] un seul sucre, le sédoheptose, aux propriétés peu connues. J'ai choisi les espèces d'orpin pour mes recherches, parce que c'est dans ce genre qu'a été trouvé le premier heptose d'origine végétale.

ISOLEMENT DU SUCRE

J'ai soumis à l'examen chimique les organes verts (feuilles et tiges) des espèces indigènes d'orpin suivantes : *Sedum acre* L., *Sedum reflexum* L. et *Sedum boloniense* Loisel. (syn. *Sedum mite* Gilibert). Afin de pouvoir disposer d'un matériel de comparaison, j'y ai joint le *Sedum spectabile* Boreau (matériel de serre).

Les feuilles et les tiges, débarrassées de la terre et des impuretés ont été broyées et pressées fortement; le suc a été évaporé dans la même journée, sous pression réduite, jusqu'à obtention d'un sirop limpide. On a ajouté à ce sirop 4 à 5 volumes d'alcool à 95°; le précipité abondant a été filtré, le filtrat évaporé sous pression réduite jusqu'à obtention d'un sirop épais. Ce liquide a été dilué dans 10 parties d'eau, puis on a ajouté de l'acide tannique et de la solution d'acétate basique de plomb jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité. Le filtrat, après avoir éliminé le plomb par l'hydrogène sulfuré, a été évaporé sous pression réduite jusqu'à obtention d'un sirop épais. Ce sirop étant légèrement jaunâtre, on le purifiait par alcalinisation par l'eau de baryte, neutralisation par CO^2, reprécipitation par l'alcool, filtration et évaporation. Le sirop obtenu, soumis à la dessiccation pendant plusieurs semaines dans l'exsiccateur, et au refroidissement, n'a pas formé de

©BIU Santé

cristaux. De même, les auteurs américains [7] ne sont pas davantage parvenus à obtenir le sédoheptose à l'état cristallin.

PROPRIÉTÉS DU SUCRE ET SES RÉACTIONS

Le sirop sucré obtenu est incolore ou légèrement jaunâtre et possède une saveur douce; chauffé au bain-marie, il brunit et se caramélise. L'action de la levure dans le tube de SCHROETTER-EINHORN sur la solution du sirop à 5 °/₀, donne un résultat négatif : le sucre ne fermente pas par la levure. J'ai aussi exécuté sur la solution du sucre quelques réactions colorées d'après la monographie sur l'analyse des glucides de HAAR [3]. La réaction est positive avec les réactifs de IHL-MOLISCH (α-naphtol et SO^4H^2) et de TOLLENS-NEUBERG (naphtorésorcine et ClH), ce qui prouve que le sirop contient un glucide; la solution du sirop réduit nettement les réactifs de BERTRAND et de NYLANDER, ce qui prouve que l'on se trouve en présence d'un sucre réducteur. Le résultat négatif de la réaction de BERG-VOTOCEK sur les aldoses, ainsi que le résultat positif des réactions de IHL-PECHMANN (diphénylamine et ClH) et de SELIWANOW-WEEHUIZEN (alcool saturé de ClH et résorcine), nous montrent que le sucre examiné possède les propriétés d'un cétose.

Quant aux réactions spécifiques des heptoses, elles ne sont pas connues jusqu'à présent. On trouve seulement dans KLEIN [5] l'indication que les heptoses connus donnent les réactions avec la phloroglucine, l'orcine et acétate d'aniline. C'est pourquoi j'ai exécuté avec le sirop obtenu plusieurs réactions données par HAAR [3] pour les pentoses. J'ai employé, pour toutes ces réactions, la solution du sirop à environ 5 °/₀. La réaction de SCHIFF-ADLER (aniline et CH^3COOH anhydre) donne la coloration rouge pourpre. La réaction de WHEELER-TOLLENS (phloroglucine et ClH) donne la coloration orange, passant au brun. La réaction de ALLEN-TOLLENS (orcine et ClH) donne la coloration jaune, passant au rose, à l'orange, au brun (avec trouble), au violet, au vert olive. L'alcool amylique prend la teinte verte sans changement. La réaction de BIAL (orcine, ClH, Cl^3Fe), qui n'est qu'une modification de la réaction précédente, donne la coloration émeraude, persistante. La réaction de NEUMANN-HAAR (orcine, SO^4H^2, CH^3COOH anhydre) donne à chaud la coloration rouge sang passant au brun. La réaction de ROSENTHALER (acétone et ClH) donne à chaud une coloration jaune orange, persistante, tandis que les méthylopentoses donnent ici une coloration violette, persistante, les pentoses, une coloration rouge transitoire.

Discussion des résultats. — Les résultats ci-dessus montrent qu'un groupe de réactions (SCHIFF-ADLER, BIAL) donne les résultats identiques à ceux qu'on obtient avec les pentoses, tandis qu'un autre groupe de réactions (WHEELER-TOLLENS, ALLEN-TOLLENS, NEUMANN-HAAR, ROSEN-

©BIU Santé

THALER) donne des résultats différents de ceux obtenus avec les pentoses. Ces différences sont consignées dans le tableau ci-dessous :

RÉACTIONS	ARABINOSE coloration	SUCRE EXAMINÉ coloration
WHEELER-TOLLENS .	Rouge cerise.	Orange.
ALLEN-TOLLENS . . .	Bleu-violet, l'extrait à l'alcool amylique violet, teinte transitoire.	Vert-olive, l'extrait à l'alcool amylique émeraude, teinte persistante
NEUMANN-HAAR. . .	Bleu ou violet.	Rouge sang.
ROSENTHALER. . . .	Rouge, teinte transitoire.	Jaune-orange, teinte persistante.

Les réactions ci-dessus, dites réactions furfuroliques, sont basées sur la formation dans le cas des pentoses de composés colorés des phénols et du furfurol. Le mécanisme de ces réactions, dans le cas de l'heptose, est inconnu. E. FISCHER a observé la formation d'une faible quantité de furfurol à partir du α-glucoheptose (synthétique). Si le sucre examiné est bien un heptose, il se forme peut-être aussi du furfurol ; l'aldéhyde glyoxalique ($CHO.CH^2OH$) serait alors le produit latéral. WOHLGEMUTH [11] prétend que les réactions furfuroliques des sucres sont liées à la quantité impaire des atomes de carbone dans la molécule du sucre. Bien que j'aie établi que mon sucre est bien un heptose (*voir plus loin*), je ne peux évidemment pas encore considérer les réactions données par ce sucre comme caractéristiques des heptoses, quoiqu'il soit possible que les autres heptoses donnent les mêmes résultats.

OSAZONE DE L'HEPTOSE

Ne pouvant obtenir le sucre cristallin par voie directe, j'ai cherché à préparer l'hydrazone en vue de la dissocier ultérieurement par la méthode à benzaldéhyde et de régénérer le sucre pur à partir de la solution obtenue. Tous ces efforts ont conduit, comme dans les travaux de LA FORGE et HUDSON [7], à la formation de la phénylosazone au lieu d'hydrazone. J'ai préparé à part l'osazone par la méthode connue de FISCHER. Les osazones, obtenues à partir des trois espèces d'orpin, sont identiques entre elles et identiques aussi à l'osazone du sédoheptose. L'osazone se présente sous forme d'aiguilles dorées réunies en faisceaux et étoiles polyradiées (*voir la microphotographie*). Elle est facilement soluble dans l'alcool amylique et le benzène, presque insoluble dans l'eau. Son point de fusion est 197-198°. Le point de fusion du mélange de chacune

©BIU Santé

des trois osazones avec celui du sédoheptose obtenu à partir des feuilles de *Sedum spectabile*, n'a pas montré d'abaissement; il est aussi de 197-198°. La rotation spécifique de l'osazone a été déterminée, d'après NEUBERG, dans un tube de longueur de 5 cm.; 0 gr. 1 d'osazone a été dissous dans 5 cm³ d'un mélange composé de 3 cm³ d'alcool et 2 cm³ de pyridine. $[\alpha]_D^{20} = +5{,}12°$. Aucune mutarotation n'a été observée.



La micro-analyse élémentaire de l'osazone a donné les résultats suivants :

1. *Osazone du sucre de* Sedum acre *L.*

4 milligr. 554 subst.	9 milligr. 760 CO_2		2 milligr. 460 H_2O	
2 milligr. 623 subst.	0 cm³ 335 N		(23°, 757 mm.)	
$C^{19}H^{34}O^8N^4$. Calculé °/₀	C 58,76	H 6,19	N 14,43	
Trouvé °/₀	58,48	6,07	14,41	

2. *Osazone du sucre de* Sedum reflexum *L.*

5 milligr. 286 subst.	11 milligr. 330 CO_2		2 milligr. 880 H_2O	
2 milligr. 824 subst.	0 cm³ 363 N		(24°5, 753 mm.)	
$C^{19}H^{34}O^8N^4$. Calculé °/₀	C 58,76	H 6,19	N 14,43	
Trouvé °/₀	58,45	6,18	14,30	

3. *Osazone du sucre de* Sedum boloniense *Loisel.*

5 milligr. 271 subst.	11 milligr. 410 CO_2		2 milligr. 920 H_2O	
2 milligr. 758 subst.	0 cm³ 362 N		(25°, 753 mm).	
$C^{19}H^{34}O^8N^4$. Calculé °/₀	C 58,76	H 6,19	N 14,43	
Trouvé °/₀	58,89	6,18	14,60	

©BIU Santé

L'analyse élémentaire de l'osazone et ses propriétés, en particulier son point de fusion et sa rotation spécifique, montrent qu'elle est identique à l'osazone du sédoheptose obtenu par LA FORGE et HUDSON. *Le sucre isolé par moi des trois espèces d'orpin serait alors identique au sédoheptose.*

Je compte examiner, dans mes recherches ultérieures, si un sucre à sept atomes de carbone peut être envisagé comme un chaînon normal du cycle du métabolisme acido-glucidique des plantes grasses.

LES SPECTRES D'ABSORPTION (1).

Les composés colorés, qui se forment au cours des réactions furfuroliques des pentoses, ont des spectres d'absorption caractéristiques. Il résulte des travaux de HAAR [3], que les pentoses donnent deux bandes d'absorption, situées à côté l'une de l'autre : l'une, plus large, vers 671 μμ; l'autre, plus étroite, vers 610 μμ, tandis que les méthylopentoses ne donnent qu'une bande dans la région de la bande la plus large des pentoses. Quant aux heptoses, cette question n'a pas encore été examinée. J'ai trouvé seulement une indication de WOHLGEMUTH [11], qui a étudié au spectroscope la coloration obtenue avec le glucoheptose dans la réaction de ALLEN-TOLLENS. Il a vu deux bandes d'absorption, une étroite au début du rouge, l'autre large dans le vert.

J'ai indiqué plus haut que, dans les réactions de SCHIFF-ADLER et de BIAL on obtient pour le pentose et pour l'heptose une coloration identique. C'est pourquoi il m'a paru intéressant de comparer leurs spectres d'absorption. J'ai choisi la réaction de BIAL, parce qu'elle donne la coloration émeraude persistante.

J'ai employé les extraits à l'alcool amylique des composés colorés, obtenus par action du réactif de BIAL sur une solution à 2 °/₀ d'arabinose d'une part et d'autre part sur trois solutions, à la même concentration, d'heptose, obtenu à partir des trois espèces d'orpin examinées. Au spectroscope, toutes ces solutions absorbent dans le rouge du spectre, mais la situation des bandes d'absorption n'a pas pu être précisée. Pour obtenir des résultats plus précis, on a fait une série de photographies spectrales sur les plaques panchromatiques S. G. ILFORD, à l'aide du spectrographe en verre de FUESS. On a photographié les spectres d'absorption de solutions de concentrations variables, en choisissant l'épaisseur de liquide et le temps d'exposition convenables. Comme source de lumière on a utilisé une ampoule mate de 100 watt, donnant un spectre continu. Pour déterminer la longueur d'onde on a superposé,

1 Cette partie de notre travail a été exécutée à l'Institut de Physique expérimentale de l'Université JOZEF PILSUDSKI, à Warszawa.

©BIU Santé

à chaque spectre, le spectre de l'hélium. Pour la critique précise des résultats on a fait des microphotogrammes des spectres à l'aide du microphotomètre thermoélectrique enregistreur de MOLL.

On a constaté que le spectre du pentose (arabinose), obtenu par moi est d'accord avec les données de HAAR [3], c'est-à-dire, qu'il a deux bandes d'absorption. Les résultats obtenus pour l'heptose sont différents. Les solutions extraites des *Sedum acre* et *Sedum reflexum* possèdent des spectres d'absorption identiques; elles absorbent dans le rouge, mais leur spectre d'absorption dans cette région est flou et dans les différents noircissements de la plaque on n'a pas constaté le dédoublement caractéristique des pentoses. On a observé, en outre, que le spectre d'absorption de l'heptose possède une large bande dépassant le spectre visible dans le bleu violet.

CONCLUSIONS

On a isolé des tiges et des feuilles de trois espèces d'orpin : *Sedum acre* L., *Sedum reflexum* L. et *Sedum boloniense* Loisel., un cétoheptose identique au sédoheptose obtenu par LA FORGE et HUDSON à partir du *Sedum spectabile* Boreau. On a constaté que ce sucre donne certaines réactions colorées furfuroliques différentes de celles données par les pentoses. En particulier, la coloration rouge sang donnée au cours de la réaction de NEUMANN-HAAR n'est donnée par aucun des pentoses ni des autres monosaccharides examinés. On a enfin comparé par la méthode photographique les spectres d'absorption des solutions colorées obtenues par la réaction de BIAL avec l'arabinose d'une part et, de l'autre, avec l'heptose isolé. Le spectre de cet heptose est caractérisé par une faible absorption dans le rouge et une large bande d'absorption dans le bleu violet, ce qui le différencie des pentoses (deux bandes dans le rouge).

MIECZYSLAW PRONER,
Docteur en pharmacie.

(*Institut de Pharmacognosie et de Botanique médicale de l'Université* JOZEF PILSUDSKI *à Warszawa, Pologne.* Directeur : professeur A. OSSOWSKI.)

BIBLIOGRAPHIE

[1] BENNET-CLARK (T. A.). The role of organic acids in plant metabolism. Part II. *The New Phytologist*, 1933, **32**, p. 141.

[2] BERTRAND (G.). Un nouveau sucre cristallisé, le persulose à sept atomes de carbone. *C. R. Ac. Sc.*, 1908, **147**, p. 201 et *Bull. Soc. Chim. France*, 1909 (4) **5**, p. 629.

©BIU Santé

[3] Haar (A. W. Van der). *Anleitung zum Nachweis, zur Trennung und Bestimmung der Monosaccharide und Aldehydsäuren*. Berlin, 1920.
[4] Hibbert (H.) and Anderson (C. G.). The structure of sedosan. *Canad. Journ. Res.*, 1930, **3**, p. 306.
[5] Klein (G.). *Handbuch der Pflanzenanalyse*. 1932, B. II, **1**, p. 814.
[6] La Forge (F. B.). *d*-Mannoketoheptose, a new sugar from Avocado. *Journ. Biol. Chem.*, 1917, **28**, p. 511.
[7] La Forge (F. B.) and Hudson (C. S.). Sedoheptose, a new sugar from *Sedum spectabile*. *Journ. of Biol. Chem.*, 1917, **30**, p. 61.
[8] Ruhland (W.). Der Säurestoffwechsel sukkulenter Crassulaceen. *Deutsche Forschung*, 1934, **23**, p. 177.
[9] Wehmer (C). *Die Pflanzenstoffe*. II Aufl., Jena, 1929-1935, p. 421.
[10] Wetzel (K.). Zur Frage der Aepfelsäurebildung in Crassulaceen. *Deutsche Forschung*, 1934, **23**, p. 183.
[11] Wohlgemuth (J.). Ueber das Verhalten der α-Glucoheptose im tierischen Organismus. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1902, **35**, p. 568.

Les essences de sabine du commerce. Étude d'essences authentiques de « Juniperus Sabina » L. et de « Juniperus phœnicea » L.

L'essence de sabine, comme la drogue feuillée et la poudre, subit-elle de continuelles falsifications? Telle est, du moins, l'opinion admise et que semblerait vérifier l'étonnante diversité des caractères d'essences de sabine du commerce que nous avons analysées. L'énoncé de nos résultats fera l'objet de la première partie de ce mémoire.

Mais une question se pose : ces variations sont-elles uniquement en rapport avec des falsifications, ou bien l'essence de sabine varie-t-elle de composition avec son origine géographique? Et s'il y a fraude ou confusion, l'adultérant est-il de même origine botanique pour l'essence de sabine que pour la plante feuillée? Ces questions nous ont conduits à récolter et à distiller nous-mêmes les genévriers nécessaires, tant *Juniperus Sabina* L., la sabine, seule source officielle de l'essence, que *Juniperus phœnicea* L., le genévrier de Phénicie ou fausse sabine, reconnu comme la principale falsification de la drogue sabine.

C'est l'étude physique, chimique et aussi, mais plus sommairement, physiologique, de ces essences authentiques, qui fait l'objet des deuxième et troisième parties.

I. — LES ESSENCES DE SABINE DU COMMERCE

L'essence de sabine doit provenir de la distillation, à la vapeur d'eau, des feuilles et rameaux du genévrier sabine, *Juniperus Sabina* L.

©BIU Santé

TABLEAU I. — *Essence de sabine du commerce.*

	ORIGINE											
	Essences vendues en France, mais d'origine indéterminée						Allemagne	Angleterre	Hollande	Essences françaises		
Numéros	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Densité	0,925	0,917	0,891	0,915	0,914	0,915	0,900	0,904	0,896	0,924	0,899	0,890
Pouvoir rotatoire, en degrés	16,16	44,30	19,39	46,29	47,8	43,51	65,52	58	54,21	— 5,30	61,25	13,46
Indice de réfraction à 30°	»	1,4745	»	1,4729	1,4731	1,4779	1,4785	»	»	1,4852	1,474	1,4729
Indice d'acidité	6,07	0,89	2,15	1,5	1,07	1,11	0,62	0,98	0,72	0,39	0,71	0,43
Indice d'éthers	43,26	65,46	26,63	107,24	102,71	99,9	121,9	»	113,12	36,9	49,8	22,02
Indice d'éthers après acétyl	73,06	121,18	48,07	145,64	138,07	135,35	124,4	»	134.3	52,36	93,6	43
Ethers °/₀ en acétate de sabinyle	14,78	22,2	8,7	37,31	33,47	34,55	42,24	»	38,74	12,55	17,24	7,6
Alcools totaux en sabinol	11,50	32,82	12,79	39,5	37,4	37,1	33,77	»	36,47	13,93	25,02	11,35
Alcool étherifié en sabinol	9,44	17,40	6,82	29,26	27,9	27,07	33,08	»	30,70	9,83	13,82	5,97
Essai à la lumière de Wood fluorescence	»	»	»	Violet clair.	Bleu violet.	Vert bleu.	Bleu clair.	»	»	Vert	Bleu violet.	»

©BIU Santé

Mais, on le sait, la *drogue* sabine de nos officines, feuilles entières ou pulvérisées, est rarement authentique. Le plus souvent, on lui substitue, plus ou moins complètement, des feuilles d'autres genévriers (Collin [1], Perrot [10, 11]).

Quant à l'*essence*, tandis que celle du Tyrol fait prime sur le marché, par contre celle de France souffre d'une réputation péjorative. On lui prête les mêmes substitutions que la drogue feuillée. Les auteurs la disent falsifiée par l'essence de genévrier de Phénicie, *Juniperus phœnicea*, la fausse sabine, et le fait est possible, la récolte étant beaucoup plus aisée et beaucoup moins coûteuse. Certains parlent aussi de falsification par l'essence de genévrier à encens, *Juniperus thurifera* L., et même par l'essence de térébenthine [2, 5, 16].

Il faut toutefois remarquer que, pour la plupart des distillateurs, le nom d' « essence de sabine » est quelque peu conventionnel et, de ce fait, que l'authenticité en est rarement garantie, pas plus à l'étranger qu'en France. Le plus souvent, d'ailleurs, il semble qu'il y ait plus ignorance que fraude.

On ne peut s'étonner, dès lors, de trouver, à l'examen d'une série d'échantillons d'essences que le commerce européen nous a fournis sous le nom d'essence de sabine (mais sans garantie), une si grande variété de caractères, tant au point de vue physique que chimique.

C'est ce qui ressort du tableau I, réunissant nos résultats.

Nous n'avons pas fait figurer dans ce tableau les caractères organoleptiques de ces essences ; la plupart étaient incolores (quelques-unes un peu jaunes [1, 3, 6, 10]. L'odeur était très aromatique, la saveur brûlante.

Par contre, on peut voir que dans le tableau I les chiffres présentent pour une même rubrique et d'un échantillon à l'autre des différences souvent notables, surtout en ce qui concerne le pouvoir rotatoire et les indices ; et, remarquons-le, en particulier pour les essences françaises.

Que faut-il en penser ? Doit-on conclure à la fraude pour les échantillons dont les constantes sont trop basses ? Et à partir de quels chiffres ?

Le tableau II permet une comparaison avec les chiffres que les auteurs donnent pour l'essence de sabine vraie.

Il existe, on le voit, des rapports étroits entre les chiffres des divers auteurs qui, par ailleurs, s'accordent sur la composition de l'essence de sabine (1).

1. En nous référant aux données les plus sûres, d'après Gildemeister [5], Schimmel, Craveri [2], Parry [9], l'essence de sabine renferme :

a) Une petite quantité de terpènes, notamment le sabinène (P. E. 162°-166°), le terpinène et des *traces* de pinène que l'on rencontre dans la fraction passant avant 195°. Cette fraction renferme aussi des traces d'aldéhydes et d'alcools aliphatiques.

b) La fraction passant de 195° à 235° est considérée comme la plus importante. Elle renferme, en effet, le sabinol, admis comme le principe physiologique actif

©BIU Santé

Cependant, à les bien considérer, ces chiffres appellent quelques réflexions. D'abord il existe, quant au pouvoir rotatoire, une marge qui est loin d'être restreinte. Ensuite et surtout, ces essences sont *toutes d'origine étrangère*; nous n'avons pu trouver de référence relative à une seule essence de sabine française donnée pour authentique, sans doute à cause de la difficulté qu'on éprouve à se la procurer.

Il nous a semblé intéressant de combler cette lacune.

Tableau II. — *Caractères de l'essence de sabine type.*

	AUTEURS ET ORIGINE				
	GILDEMEISTER [5]		UMNEY et BENNETT [16]		ZIEGELMANN [13]
	Sabine du Tyrol	Sabine d'Espagne	Essence anglaise	Essence allemande	
Densité	0,907-0,930	0,907	0,909	0,920	0,9132
Pouvoir rotatoire, en degrés	38 à 62	53,38	68	42	0
Indice de réfraction	1,473-79	1,476	»	»	»
Indice d'acidité	3	2,51	»	»	7,50
Indice d'éthers	107-138	107,9	»	»	109,1
Indice d'éthers après acétyl.	127-154	123,4	»	»	115,73
Ethers °/₀ en acétate de sabinyle.	37 à 47	37,4	47,6	36,5	37,7
Alcools totaux °/₀ en sabinol	34 à 41	33,5	51,1	48,2	31,4
Alcool éthérifié °/₀ en sabinol	29 à 37	29,03	»	»	»

II. — CARACTÈRES PHYSIQUES ET CHIMIQUES D'ESSENCES AUTHENTIQUES DE SABINE ET DE GENÉVRIER DE PHÉNICIE

A. — Essence de sabine.

En France, si le genévrier sabine est assez rare dans les Pyrénées et les Alpes de Savoie, il occupe par contre dans les Basses-Alpes et dans le Briançonnais de vastes étendues [13]. C'est dans cette dernière région qu'eut lieu notre récolte.

108 K^{os} de rameaux feuillés donnèrent à la distillation un peu plus de 1 K^{o} d'essence : le rendement, voisin de 1 °/₀, est très inférieur à celui que demande pour la sabine la Pharmacopée autrichienne (4 °/₀).

de l'essence de sabine. Cet alcool secondaire terpénique existe soit libre (P. E. 210-213° ; α D = + 6°), soit éthérifié, en particulier à l'état d'acétate de sabinyle (P. E. 220-225°, α D = + 79°).

c) La partie demeurant dans le ballon à cette température de 235° est formée de cadinène et de résine.

©BIU Santé

Cette essence de sabine authentique du Briançonnais est un liquide incolore et mobile, à odeur pénétrante, à saveur brûlante. Nous en donnons les caractéristiques dans le tableau III.

On y voit que, par rapport aux chiffres des auteurs, l'essence du Briançonnais présente des constantes abaissées, et cela qu'il s'agisse de la densité, du pouvoir rotatoire ou des indices. Abaissement tel que notre essence, de l'*authenticité de laquelle nous sommes certains*, aurait certainement pu être prise, si elle avait été trouvée dans le commerce, pour une essence falsifiée, voire totalement substituée.

TABLEAU III. — *Essence de sabine du Briançonnais.*

	ESSENCE	FRACTIONNEMENT				
		caractères des fractions distillant :				
		< 156°	de 156 à 170°	de 170 à 195°	de 195 à 235°	au-dessus de 235°
Pourcentage	»	0,2	20,6	25,7	27,1	17,1
Densité	0,881	»	0,845	0,856	0,924	»
Pouvoir rotatoire, en degrés	27,8	»	42,15	32,8	19,20	»
Indice de réfraction	1,4768	»	1,4751	1,4772	1,4814	»
Indice d'acidité	0,77	»	1,69	0,84	5,54	»
Indice d'éthers	34,32	»	26,5	15,51	44,24	»
Indice d'ethers après acétyl.	58,73	»	45,08	50,43	69,9	»
Ethers °/₀ en acétate de sabinyle	11,89	9	9,18	5,43	15,3	»
Alcools °/₀ en sabinol	15,94	»	11,69	13,13	18,7	»
Alcools éthérifiés °/₀ en sabinol	9,31	»	7,19	4,25	12	»
Lumière de Wood	Fluorescence bleu-indigo.	»	»	»	»	»

Faut-il attribuer ces « anomalies » au moment de la récolte (août), un peu tardive? ou bien l'*essence de sabine française est-elle naturellement différente de l'essence de sabine du Tyrol*? Il y a là un problème qu'il serait intéressant de résoudre.

Nous avons ensuite soumis cette essence à une distillation fractionnée qui nous a donné les résultats également consignés dans le tableau III.

Des chiffres présentés, il faut surtout retenir ici qu'*au-dessous de 170-175°*, il ne passe à la distillation qu'une proportion d'essence relativement faible, 24 °/₀. Nous sommes en plein accord avec les auteurs : GILDEMEISTER [5] indique 25 à 30 °/₀ ; UMNEY et BENNETT [16] donnent pour une essence anglaise 14 °/₀, et signalent même une essence allemande qui ne commençait à distiller qu'au delà de 170°. *Ce comportement de l'essence de sabine à la distillation est caractéristique de l'essence de sabine vraie*. Les essences des autres genévriers présentent une marche de distillation bien différente.

©BIU Santé

B. — Essence de genévrier de Phénicie.

Le genévrier de Phénicie, *Juniperus phœnicea* L., ou fausse sabine (1), se rencontre sur tout le pourtour méditerranéen.

Nous avons récolté 44 K^os de rameaux feuillés de *Juniperus phœnicea* aux environs de Saillans, dans la Drôme, au début de septembre 1934.

La distillation immédiate fournit 0 K° 352 d'essence correspondant à un rendement de 0,8 °/₀, donc légèrement inférieur à celui de la sabine.

Cette essence de rameaux (2) de genévrier de Phénicie se présente comme un liquide jaune paille d'odeur térébenthinée et agréable, de saveur piquante. Nous en avons réuni les caractéristiques dans le tableau IV, où l'on trouvera en regard les constantes d'une essence de genévrier de Phénicie étudiée autrefois par Rodié [14].

Ce même tableau retrace également le comportement de la distillation fractionnée de l'essence de Rodié et de la nôtre.

Tableau IV. — *Essence de genévrier de Phénicie.*

	Caractères de l'essence		Comportement à la distillation fractionnée			
			Rodié [14]		Manceau, Revol et Mlle Vernet	
	Rodié [14]	Manceau, Revol et Mlle Vernet	avant 180°	après 180°	avant 180°	après 180°
Rendement °/₀	0,5	0,8	92	6,5	79	12
Densité	0,863-0,872	0,872	0,858	0,946	0,859	0,958
Pouvoir rotatoire, en degrés	+ 2 à + 7	+ 2 50	+ 2,56	− 1,10	+ 2,30	»
Indice de refraction	»	1,472	»	»	1,469	»
Indice d'acidité	»	7,5	»	»	0,48	3,9
Indice d'éthers	0 à 2,1	12,98	»	18,2	17,6	15,22
Indice d'éthers après acétyl.	4,7 à 11	25,94	»	85,4	24,55	»
Ethers °/₀ en acetate de sabinyle	»	6,82	»	6,37	6,11	»
Alcools totaux °/₀ en sabinol	»	7,04	»	25,17	7,43	»
Alcools éthérifiés °/₀	»	5,36	»	6,37	4,82	»
Lumière de Wood	»	Fluorescence bleu pâle.				

On notera en particulier la faiblesse du pouvoir rotatoire et des indices de l'essence de genévrier de Phénicie; on retiendra surtout que *la plus*

1. L'appellation « genévrier rouge » de certains auteurs est en rapport avec une traduction erronée de *Juniperus phœnicea*, genévrier à fruits rouges. Il est à peu près prouvé que Linné attacha au terme *phœnicea* une indication géographique (Laurent [7]).

2. La littérature offre un très grand nombre d'analyses de baies de *Juniperus phœnicea*. Nous n'en avons pas tenu compte ici.

©BIU Santé

grande partie de l'essence de genévrier de Phénicie distille au-dessous de 180°, 92 °/₀ dans le cas de Rodié, 79 °/₀ dans le cas de notre essence. Et cela confirme ce que l'on sait de l'essence de genévrier de Phénicie, essentiellement constituée par des terpènes, notamment le pinène dont le P. E. = 156° marque au cours de la distillation fractionnée un important palier.

En résumé, la falsification de l'essence de sabine par l'essence de genévrier de Phénicie pose un problème difficile à résoudre. Sans doute, il existe entre ces deux essences des différences notables quant à la densité, au pouvoir rotatoire, à la qualité et aux pourcentages des composants. Il est entendu que l'essence de sabine a un pouvoir rotatoire droit assez fort et des indices d'éthers, après acétylation, beaucoup plus élevés que ceux de l'essence de genévrier de Phénicie. Mais les résultats que nous apportons prouvent que, limitée à ces moyens, la diagnose est délicate et à plus forte raison la diagnose d'une essence partiellement substituée.

Aussi, faudrait-il, toutes les fois que l'importance de l'échantillon le permet, procéder à une distillation fractionnée. Si la fraction distillant au-dessus de 170-180° est importante et dépasse 25 ou 30 °/₀, on pourra soupçonner une fraude, soit par l'essence de genévrier de Phénicie, soit par l'essence de térébenthine. Trois de nos essences du commerce, nos 1, 3, 10, ont été soumises à ce contrôle : toutes les trois se sont révélées comme des essences de genévrier de Phénicie.

III. — ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE L'ESSENCE DE « JUNIPERUS SABINA » ET DE L'ESSENCE DE « J. PHOENICEA »

Étant données leurs compositions différentes, l'une riche en alcool (sabinol libre ou éthérifié), l'autre riche en terpènes, ces deux essences présentent-elles une action physiologique différente? Autrement dit, la substitution de l'essence de genévrier de Phénicie à l'essence de sabine est-elle préjudiciable en thérapeutique?

L'action physiologique de l'essence de sabine est d'ailleurs assez mal connue. On lui prête beaucoup, mais les données sont souvent contradictoires, et somme toute, les auteurs ne semblent à peu près d'accord que sur deux points : *a*) la substance toxique serait le sabinol, libre ou éthérifié (il faudrait attribuer à ce corps non seulement la toxicité de l'essence mais encore celle de la drogue).

b) L'action physiologique la plus importante est celle qui s'exerce sur les fibres musculaires lisses, en particulier sur l'utérus et l'intestin. Des expériences ont été réalisées *in vivo* et *in vitro* [12].

C'est d'ailleurs l'action abortive de la sabine qui est la mieux connue, en médecine populaire, encore qu'elle ait été contestée [3], [6].

©BIU Santé

Quant à l'essence de *Juniperus phœnicea*, il ne semble pas qu'elle ait un usage quelconque, du moins sous son nom. On lui nie toute propriété abortive et même toxique [**10**], parce qu'on sait qu'elle ne renferme que peu de sabinol, mais beaucoup de terpènes auxquels on n'attribue pas de toxicité (recherches expérimentales de Fromm et Hildebrandt) [**4**].

A. — Étude physiologique sommaire.

Nous avons mis à profit la possession d'essences authentiques pour faire quelques essais physiologiques et biochimiques.

Nous avons étudié l'action de ces essences chez divers animaux pris parmi les poïkilothermes et les homéothermes.

Chez les premiers, nous nous sommes occupés des vers et des poissons. A titre d'indication, signalons qu'aux doses où les essences sont solubles dans l'eau physiologique à 39°, les ascaris de porc continuaient à vivre normalement. Des expériences analogues, effectuées sur des poissons d'eau douce, montrent que les essences ont pour ces animaux une certaine toxicité, en particulier l'essence de sabine. L'essence de genièvre commun, examinée à titre comparatif, est beaucoup moins active.

Pour ce qui est des homéothermes, nous avons opéré sur un lot important de cobayes. Nous leur avons fait ingérer l'essence, soit de sabine, soit de *Juniperus phœnicea*, sous forme de solution huileuse à 20/100 en volume.

Élimination. — Les auteurs s'accordent pour admettre l'élimination de l'essence par voie rénale, le sabinol apparaissant, d'après eux, dans l'urine, bloqué sous forme de dérivé glycuronique.

Nous avons constaté que l'élimination avait lieu à la fois par voie pulmonaire (et nous sommes d'ailleurs en accord avec les recherches de Mme Papavassiliou [**8**]), et par voie rénale. Dans les jours qui suivent l'intoxication, l'urine est très aromatique, l'essence peut s'y trouver en nature. Quant à l'élimination du sabinol sous forme de dérivés glycuroniques, il semble bien qu'elle doit être limitée à peu.

Action toxique.

1° Cas de l'essence de sabine. — Les auteurs ne s'accordent guère sur les doses auxquelles l'essence de sabine est toxique. Comme l'on admet généralement que l'essence est le produit actif de la sabine et que la sabine est douée d'une action toxique notable (quelques grammes tuent un chien), cela laisse entendre que l'essence, dont la plante ne renferme pas plus de 1 à 5 °/₀, doit posséder une valeur toxique considérable.

Les essais que nous avons réalisés chez le cobaye semblent infirmer ces données.

En effet, si on peut admettre qu'une dose de 3 grammes d'essence par

©BIU Santé

kilogramme de cobaye, donnés en une fois, représente la dose minima mortelle pour cet animal, par contre nous avons pu constater la résistance du cobaye à l'intoxication chronique.

C'est ainsi que nous avons pu conserver pendant deux mois un cobaye de 600 grammes recevant chaque jour à peu près régulièrement 0 gr. 20 d'essence. A la mort, survenue le cinquante-sixième jour de traitement, l'animal avait ingéré 15 grammes d'essence. Un autre cobaye a résisté à une dose encore plus forte. Il a reçu en quarante-huit jours 25 grammes d'essence, et cela sans que l'animal se trouve dans un état alarmant. Le traitement abandonné, l'animal a regagné rapidement son poids et a survécu.

2° Cas de l'essence de « Juniperus phoenicea ». — La dose minima mortelle est voisine de 2 gr. 50 par kilogramme d'animal. L'intoxication chronique a permis de voir un de nos cobayes absorber 24 grammes d'essence en trente-quatre jours : cet animal n'a d'ailleurs pas survécu.

En somme l'essence de *Juniperus phœnicea* se présente au moins aussi toxique que l'essence de sabine.

Signes de l'empoisonnement.

Qu'il s'agisse de l'une ou de l'autre essence, les signes d'intoxication sont sensiblement analogues.

Dans le cas d'*intoxication aiguë*, l'animal présente rapidement des phénomènes nerveux (paralysie du train postérieur), une diarrhée profuse, des urines rares, albumineuses, quelquefois sanglantes. L'autopsie permet de voir une congestion intense du tube digestif et des organes génitaux.

Ces deux essences ont donc une action élective sur les fibres musculaires lisses; même avec l'essence de genévrier de Phénicie nous avons noté des avortements chez le cobaye. Est-ce là une coïncidence? Il serait intéressant de vérifier le fait en étudiant comparativement l'action des deux essences sur l'utérus isolé.

L'*intoxication chronique* se traduit d'abord par une perte de poids. On assiste à un amaigrissement souvent rapide et qui peut être considérable ; si les doses sont assez élevées, l'animal peut perdre un tiers de son poids en trois jours. En même temps, on observe des signes de néphrite. Les urines sont albumineuses et chargées d'éléments rénaux.

B. — Étude biochimique.

Cet amaigrissement, lié à la fonte des réserves, nous a amenés à étudier les variations biochimiques observées au cours de l'intoxication.

Les recherches que nous avons entreprises et que nous ne pouvons que résumer ici, ont trait au métabolisme des matières azotées et au métabolisme des matières grasses au cours de l'intoxication.

©BIU Santé

En étudiant au jour le jour l'élimination de l'azote urinaire, on s'aperçoit que l'élimination de l'urée augmente considérablement, jusqu'à atteindre dix fois la valeur normale.

Nous avons entrepris d'autre part une étude systématique quantitative des acides gras, de l'insaponifiable total, du cholestérol libre et éthérifié, dans les principaux organes : poumon, rein, foie, surrénales des cobayes intoxiqués. Loin de trouver la dégénérescence graisseuse dont parlent les auteurs [15], nous avons pu assister à une disparition graduelle des divers lipides (1).

CONCLUSIONS

1° Les essences de sabine du commerce présentent un ensemble de caractères assez disparates que l'on est tenté, le plus souvent à juste raison, d'attribuer à la fraude ou à la confusion. Cependant l'essence de sabine d'authenticité certaine est susceptible, elle aussi, de s'écarter des chiffres admis et cela oblige à une certaine prudence dans l'interprétation des résultats.

2° Nous donnons les caractères d'une essence de sabine que nous avons préparée nous-mêmes, et ceux d'une essence de genévrier de Phénicie également de notre fabrication. A la lumière des chiffres que nous avons trouvés, comme aussi en utilisant les données des auteurs, nous concluons que l'identification de ces deux essences est difficile dans certaines limites et ne peut avoir lieu de façon certaine que par la distillation fractionnée. Une essence dite de sabine qui distille de façon importante au-dessous de 170° est une essence falsifiée.

3° Nous étudions l'action physiologique de nos essences sur divers animaux. Nous n'avons pas pu vérifier toutes les propriétés qu'on attribue à l'essence de sabine. Toutes les deux sont toxiques pour le cobaye, mais l'essence de genévrier de Phénicie est aussi toxique que l'essence de sabine chez l'animal. D'ailleurs, cette toxicité de l'essence de sabine est toute relative; la même remarque a déjà été faite en ce qui concerne le lapin (Santesson [15]) et le chien (Kagaya [6]).

P. Manceau, L. Revol, Mlle A. M. Vernet.

(*Travail de laboratoire de Matière médicale et de Botanique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon.*)

BIBLIOGRAPHIE

[1] E. Collin. La sabine des Pharmacopées françaises. *Bull. Sc. pharm.*, 1901, **4**, p. 30.
[2] C. Craveri. *Les essences naturelles*, trad. par H. Tatu. Dunod, Paris, 1929.

1. On trouvera dans la thèse de l'un de nous [17] des détails concernant les techniques suivies et les résultats.

©BIU Santé

[3] G. Dujardin-Baumetz. *Dictionnaire de thérapeutique, matière médicale et pharmacodynamie vétérinaire.* Doin, 1889, **4.**
[4] Fromm (E.). Essence de sabine, cité par *Bull. Soc. Ch. Fr.*, 1889, **22**, p. 182. — 1901, **26**, p. 268. — 1902, **28**, p. 190. — 1903, **30**, p. 658. — 1904, **32**, p. 1066-1149.
[5] Gildemeister et Hoffmann. *Die ætherische Oele.* **1**, 3e éd., p. 93, 277, 595. — Berlin, 1931, **2**, p. 181.
[6] Kagaya. Pharmacologie de la sabine, d'ap. *Chem. Abstracts*, 1928, p. 205.
[7] Laurent. Le *Juniperus phœnicea* L. doit-il être appelé en français genévrier de Phénicie ou genévrier rouge? *Le Chêne*, 1934, n° 37.
[8] Papavassiliou. Sur deux cas d'intoxication par la sabine. La perméabilité placentaire à l'essence de sabine. *Ann. méd. lég.*, 1935, p. 778.
[9] Parry. *Chimie des huiles essentielles et des parfums artificiels.* Londres, 1921, **1**, p. 37.
[10] E. Perrot et Mongin. A propos de la sabine et des espèces de *Juniperus* fournissant la drogue commerciale. *Bull. Sc. pharm.*, 1902, **5**, p. 38 à 48 avec 3 pl. hors texte.
[11] E. Perrot. Encore la sabine. *Bull. Sc. pharm.*, 1933, **40**, p. 27.
[12] L. Prochnow. Étude expérimentale sur l'action des abortifs populaires. *Arch. intern. de pharmacodynamie*, 1911, **21**, p. 316.
[13] L. Revol. Note sur la sabine. *Lyon pharmaceutique*, juillet-août 1931.
[14] Rodié. Contribution à l'étude de l'essence de *Juniperus phœnicea. Bull. Soc. Ch. Fr.*, 1906, **35**, p. 915. — 1907, p. 493.
[15] Santesson. Etude de l'essence de sabine. *Scand. Arch. f. Phys.*, 1901, **11**, p. 228.
[16] Umney et Bennett. Essence de fausse sabine. *Pharm. Journ.*, 1905, (4e s.), **21**, p. 827.
[17] A. M. Vernet. Sur les essences de deux *Juniperus*, *J. Sabina* L. et *J. phœnicea. Thèse Doct. Univ.* (*Pharm.*), Lyon, 1935.
[18] E. F. Ziegelmann. L'essence de sabine, *Pharm. Review*, 1905, p. 22, d'après *J. P. C.*, 1905, (6e s.), **21**, p. 280-281.

De la spécificité des hormones sexuelles.

La question de la spécificité des hormones sexuelles, en dépit des nombreuses recherches expérimentales, reste contradictoire. Non seulement l'action oestrogène des extraits testiculaires (Carminati [**11**], Brouha et Simonnet [**6**]), Fellner [**27-28-29**] a semblé douteuse à certains auteurs (Loewe [**65-66**], Benoit [**3**]) en raison de l'impureté des produits utilisés à cette époque, mais, même l'expérimentation sur des hormones définies et cristallisées, n'a abouti jusqu'alors qu'à des résultats opposés : pour les uns (Loewe, Voss, Randenbusch [**69**]; Loewe, Voss, Lange et Waehner [**67**]; Dodds, Greenwood, Allen et Gallimore [**25**] ; Moore et Price [**82**], unisexualité des hormones; pour les autres, ambosexalité, caractérisée par l'action oestrogène de l'hormone mâle (Frattini et Maino [**32**], Skowron [**93**], action masculinisante de la folliculine Frattini et Maino [**32**], Korenscheswky [**52-54**], Freud [**33 34**].

Une telle question présente un double intérêt théorique et pratique,

©BIU Santé

d'une part, pour préciser le déterminisme hormonal (CHAMPY et TUSQUES [97]) des caractères ambosexuels (1) découverts par le professeur CHAMPY [13-17] ; d'autre part, pour établir une méthode de dosage biologique des hormones sexuelles qui soit absolument spécifique. Aussi, la possibilité d'expérimenter des échantillons, actifs et purs de folliculine étalonnée, et à défaut de testostérone ($\Delta_{4\text{-}5}$ androstène$_{17}$ ol$_3$ one), d'extraits testiculaires étalonnés et concentrés, nous a incité à aborder cette étude.

Le premier point qu'il convenait d'examiner dans cette question était le choix d'une méthode de dosage des hormones, qui soit à la fois très sensible et absolument spécifique. Une telle méthode est établie pour la folliculine, la méthode statistique du pourcentage d'oestrus chez la rate castrée (COWARD et BURN [20]) employée par la plupart des pharmacologues ; par contre, en ce qui concerne l'hormone sexuelle mâle, si un nombre considérable de techniques ont été proposées, aucune n'est encore définitivement choisie et standardisée dans les divers laboratoires (2). Une étude critique nous a conduit à expérimenter la technique proposée par KORENSCHEWSKY [52-54] dont l'utilisation nous a donné de bons résultats ; à l'aide de cette méthode nous avons tenté d'élucider la question de l'action masculinisante de la folliculine chez le rat mâle castré.

Une recherche de même ordre, tout au moins en l'absence de testostérone cristallisée, semblait inutile en ce qui concerne l'action oestrogène de l'hormone mâle chez la femelle, action qui paraissait déjà démontrée. Sans reprendre cette étude, nous avons, dans une seconde série d'expériences, tenté d'expliquer un fait paradoxal, constaté par LENDLE [63] chez la rate non castrée, à savoir l'inhibition du cycle oestral par l'extrait testiculaire.

* * *

Ces recherches ont été réalisées au laboratoire de Pharmacologie du « College of the Pharmaceutical Society of London », sous la direction de M. le professeur BURN. Elles n'auraient pu être menées à bien sans l'aide bienveillante, les précieux conseils et les grandes facilités de travail que m'a accordé ce maître, à qui je tiens à exprimer ici ma vive gratitude et mon respectueux attachement.

I. — DOSAGE DE L'HORMONE SEXUELLE MALE

Pour doser l'hormone présente dans les préparations testiculaires on

1. Le professeur CHAMPY désigne, sous le nom de caractères ambosexuels, une série de phénomènes de développement et de comportement, liés à la présence des glandes génitales, communs à l'un et l'autre sexe.

2. La Conférence de Londres (15-17 juillet 1935) recommandant pour sa spécificité le procédé qui repose sur la croissance de la crête de chapon, a souligné l'intérêt de perfectionner la méthode de titrage qui utilise les Mammifères (62).

©BIU Santé

a proposé de nombreuses méthodes (1, 2). Nous avons adopté, pour sa sensibilité et sa spécificité, celle qui utilise comme test, l'augmentation de poids de la prostate et des vésicules séminales (KORENSCHEWSKY, MUTO [84], OGATA et HIRANO S. [85]), mise au point sur le rat par KORENCHEWSKY [52-57].

Sans décrire ici les détails de cette technique, nous nous contenterons de mentionner les conditions expérimentales et les précautions précisées par cet auteur [52-54].

Les rats utilisés sont castrés avant maturité sexuelle, l'extrait testiculaire est injecté quotidiennement pendant sept jours; le huitième jour les animaux sont sacrifiés et leur prostate et leurs vésicules séminales sont disséquées et pesées après vingt-quatre heures de fixation dans du BOUIN (3), les essais sont toujours effectués parallèlement sur des témoins de même souche et soumis à un même régime alimentaire équilibré. Bien que cette méthode fût bien au point, nous avons tenu à l'expérimenter sur des rats du laboratoire de même souche que ceux sur lesquels nous avons effectué des essais ultérieurs.

Nous nous bornons à indiquer dans le tableau ci-joint (tableau I) l'action d'une solution huileuse d'extrait testiculaire (hombréol) sur la prostate et les vésicules séminales d'une série de 17 rats âgés de trente jours (4).

On voit d'après ce tableau, que l'injection de 0 cm³ 7 d'hombréol (correspondant à 14 unités coqs) produit une augmentation du poids de l'ensemble prostate et vésicules séminales de 88 °/₀ par rapport aux témoins de même souche. A la dose de 1 cm³ 4 (soit 28 unités coqs) l'augmentation du poids des organes est de 177 °/₀.

1. Les unes, utilisant comme tests les réflexes d'étreinte chez la grenouille (STEINACH [94], HARMS [47], BIEDL [5], MAC CARTNEY [70] manquent de spécificité (KOPPANYI et PEARCY [51], MARTINS [74], LOEWE et VOSS [65, 66]. D'autres basées sur la mobilité des spermatozoides (MOORE [76, 78] sont délicates, lentes et imprécises; d'autres encore, utilisant la méthode de l'éjaculation électrique (BATELLI [1] et MOORE [78]) sont peu sensibles et lentes. Une méthode basée sur la croissance de la crête de coq ([BERTHOLD [4], HANAU [46]. SELLHEIM [92], FOGÈS [31], GOODALE [43], PÉZARD [86], MAC GEE [71], FREUND, DE JONGH, LAQUEUR, MUNSCH [36], FUNK et HARROW [37], HARROW, LEJWA, GALAGHER et KOCH [40]) n'est, ni spécifique (CHAMPY [16]), ni constante [GALLAGHER et KOCH [50]), ni rapide (LENDLE [63]. Celle qui utilise comme test l'apparition de la parure nuptiale chez le poisson (GLASER et HAEMPEL [42], BEAUNE [2]) semble peu économique. Enfin, celles qui sont basées sur les modifications cytologiques ou l'augmentation de volume des vésicules séminales (LOEWE et VOSS [65], MARTINS et ROCHA I SILVA [74], DODDS, GREENWOOD, ALLEN, GALLIMORE [26], MOORE et GALAGHER [79-80) sont longues et imprécises.

2. Pour une référence plus complète des méthodes de dosage biologique de l'hormone mâle nous renvoyons au travail de FUSSGAENGER [39] et au livre de L. CUNY et QUIVY [21] et à l'importante conférence de M. le prof. GUY-LAROCHE [45].

3. Liquide de BOUIN additionné d'urée.

4. L'extrait testiculaire utilisé dans ces expériences est dû à l'obligeance de la firme ORGANON que nous tenons à remercier ici.

©BIU Santé

TABLEAU I. — *Action de l'extrait testiculaire « hombréol » sur l'ensemble prostate-vésicules séminales du rat mâle castré.*

	TÉMOINS	RATS soumis à l'injection d'extrait testiculaire à la dose de	
		0 cm³ 7	1 cm³ 4
Poids moyen de la prostate et de la vésicule séminale (milligrammes).	17	32	47
Pourcentage d'accroissement de poids des organes par rapport aux témoins	»	88	177

II. — ACTION DE LA FOLLICULINE SUR LES ORGANES GÉNITAUX DU RAT MÂLE

STEINACH [94], en 1894, avait déjà reconnu qualitativement une augmentation du poids des vésicules séminales sous l'action d'un extrait ovarien, et, FRATTINI et MAINO [32] en 1932, FREUD [34] en 1933, KORENSCHEWSKY [57] en 1934, avaient pu confirmer ces résultats avec la folliculine; par contre, MOORE et PRICE [83] (1932) n'observaient pas d'effets masculinisant avec la même hormone; enfin, BURROW et KENNAWAY [7], LACASSAGNE [58] constataient que l'administration prolongée de faibles doses de folliculine produisait une atrophie des vésicules séminales. Devant ces résultats contradictoires, nous avons dû reprendre cette étude. Nous avons utilisé la technique de KORENSCHEWSKY indiquée plus haut. Afin d'obtenir des résultats décisifs, nous avons jugé nécessaire d'examiner l'action de doses très élevées d'œstrine; de plus, afin de préciser dans quelle mesure la présence d'œstrine pouvait fausser le dosage de l'hormone masculine, nous avons utilisé le mode d'administration suivi pour celle-ci, c'est-à-dire l'injection fractionnée répétée pendant sept jours.

Les expériences ont été réalisées sur 19 rats de même souche, âgés de trente jours et deux jours après leur castration; une première série d'animaux a reçu, par voie hypodermique, une solution huileuse d'œstrine à la dose de 20 γ, répétée quotidiennement pendant sept jours [soit 140 γ] (série A), une seconde série recevait, en même temps, une dose de 40 γ pendant sept jours [soit 280 γ] (série B). Une troisième série d'animaux castrés, de même souche, servait de témoins (série C).

Les divers organes sexuels secondaires prélevés le huitième jour ont été fixés au BOUIN pendant vingt-quatre heures et pesés séparément. Nous indiquerons successivement l'action de l'œstrine sur les divers organes.

©BIU Santé

1° Action de la folliculine sur l'ensemble prostate et vésicules séminales.

Nous indiquons dans le tableau suivant (tableau II) le poids total de la prostate et des vésicules séminales prélevées sur les trois séries de rats castrés (séries A, B, C.)

Tableau II. — *Action de la folliculine sur l'ensemble prostate-vésicules séminales du rat mâle castré.*

Numéro de la souche	Témoins — Poids des organes		Rats soumis à l'injection de			
			140 γ de folliculine		280 γ de folliculine	
	par animal (milligr.)	par 100 gr. de rat (milligr.)	par animal (milligr.)	par 100 gr. de rat (milligr.)	par animal (milligr.)	par 100 gr. de rat (milligr.)
4626	8,4 7,7	17,14 13,27	11,3 9,2	25 18,4	10,6 12,50	21,2 27,8
4627	»	»	»	»	14,40	28,80
4638	6,9 7	13,8 14	13,8 17,4	30 40,46	15,60	32,50
4639	7,9	15,8	9,8	22,8	12	29,30
4640	9,7	23,09	12,6 12,3	29,30 30	14,10	31,35
Poids moyens des organes par 100 gr. de rat (milligrammes).	»	16,20	»	28	»	28,50
Pourcentage de l'accroissement du poids des organes par rapport aux témoins.			72,84		75,9	

On voit, d'après ce tableau, que l'injection de 140 γ de folliculine produit une augmentation de 73 °/₀ du poids des organes (série A), et, à la dose de 180 γ (série B), cette augmentation de 76 °/₀ par rapport au poids des mêmes organes prélevés chez les témoins.

Il semble donc que l'action de 140 γ d'œstrine, sur la prostate et les vésicules séminales du rat castré, est voisine de celle produite par 0 cm³ 7 d'hombréol; l'action de 280 γ d'œstrine n'est pas plus intense que celle de 140 γ de cette hormone.

2° Action de la folliculine sur les organes génitaux séparés.

Korenschewsky [48] avait observé que de faibles doses de folliculine avaient une action très faible sur la prostate et irrégulière sur le pénis; de plus, l'administration simultanée de folliculine et d'extrait testiculaire était sans effet sur la prostate et le pénis. Il nous a donc paru inté-

©BIU Santé

ressant d'examiner l'action de fortes doses de folliculine sur ces organes comparativement à celle qui s'exerce sur les vésicules séminales. Les résultats obtenus sont consignés dans les tableaux III, IV et V.

TABLEAU III. — *Action de la folliculine sur les vésicules du rat mâle castré.*

NUMÉRO de la souche	TÉMOINS Poids des organes		RATS SOUMIS A L'INJECTION DE			
			140 γ de folliculine		280 γ de folliculine	
	par animal (milligr.)	par 100 gr. de rat (milligr.)	par animal (milligr.)	par 100 gr. de rat (milligr.)	par animal (milligr.)	par 100 gr. de rat (milligr.)
4626	3,7 2,9	7,55 5	8,7 6,8	19,33 13,60	7,1 8,3 9	14,2 18,44 18
4627	»	»	»	»		
4638	5,3 3,6	10,60 7,20	7,9 10,5	17,10 24,40	8,6	17,90
4639	3,3	7,85	7,8 7,4	18,14 18,05	11,5	25,55
4640	5,2	10,40	7,6	17,60	6,5	15,65
Poids moyen des organes par 100 gr. de rat (milligrammes).	»	8,10	»	18,31	»	18,32
Pourcentage de l'accroissement du poids des organes par rapport aux témoins.			126			

TABLEAU IV. — *Action de la folliculine sur la prostate du rat mâle castré.*

NUMÉRO de la souche	TÉMOINS Poids des organes		RATS SOUMIS A L'INJECTION DE			
			140 γ de folliculine		280 γ de folliculine	
	par animal (milligr.)	par 100 gr. de rat (milligr.)	par animal (milligr.)	par 100 gr. de rat (milligr.)	par animal (milligr.)	par 100 gr. de rat (milligr.)
4626	4,7 4,8	9,59 8,27	2,6 2,4	5,77 4,8	3,5 4,2 5,4	7 9,33 10,8
4627	»	»	»	»		
4638	1,6 3,4	3,2 6,8	5,9 6,9	12,82 16	7	14,58
4639	6,4	15.23	4,8 4,9	11,11 11,95	2,6	5,77
4640	2,7	5,4	2,2	5,11	5,5	13,41
Poids moyen des organes par 100 gr. de rat (milligrammes).	»	8,08	»	9,65	»	10,14

©BIU Santé

TABLEAU V. — *Action de la folliculine sur le pénis du rat mâle castré.*

NUMÉRO de la souche	TÉMOINS Poids des organes		RATS SOUMIS A L'INJECTION			
			140 γ de folliculine		280 γ de folliculine	
	par animal (milligr.)	par 100 gr. de rat (milligr.)	par animal (milligr.)	par 100 gr. de rat (milligr.)	par animal (milligr.)	par 100 gr. de rat (milligr.)
4626	6,1 10,7	12,44 18,44	10,4 11,6	23,11 23,2	9,8	19,6
4627	7,2 5	16 10	»	»	»	»
4638	7,7 10	15,40 20	3,6 14,4	7,82 33,48	6,5	13,54
4639	9,9	23,57	4,8 10,5	11.16 25,6	10	22,22
4640	9,6	19,2	9,5	22,09	5,1	12,43
Poids moyen des organes par 100 gr. de rat (milligrammes).	»	18,17	»	20,92	»	15,63

On voit, d'après ces tableaux, que l'action de la folliculine, à la dose de 140 γ et de 280 γ, est nulle sur la prostate et le pénis. Ces résultats confirment ceux obtenus par KORENSCHEWSKY.

Ainsi, la folliculine, à forte dose (140 γ) et à dose très élevée (280 γ), provoque une augmentation du poids des vésicules séminales semblable à celle d'une dose moyenne d'extrait testiculaire, alors qu'elle reste sans action, même à dose très élevée (280 γ), sur la prostate et sur le pénis.

II. — ACTION COMPARÉE DE LA FOLLICULINE ET DE L'ASSOCIATION : EXTRAIT TESTICULAIRE-FOLLICULINE

STEINACH [94], en 1894, avait supposé que l'hormone mâle et l'hormone femelle étaient des produits antagonistes. Les expériences plus récentes de MOORE [76, 77, 78], opérant avec des extraits très concentrés, ont donné des résultats opposés; d'ailleurs il semble établi d'après FELLNER [27], BROUHA et SIMONNET [6], CARMINATI [11], que l'extrait testiculaire injecté à la rate castrée provoque l'œstrus, le cycle œstral et le rut; FRATTINI et MAINO [32] et SKOWRON [93] ont constaté l'apparition du cycle œstral avec l'hypertrophie de l'utérus. Ces faits sont cependant en contradiction avec une observation faite par LENDLE [63] d'une inhibition du cycle œstral de la rate normale par injection d'extrait testiculaire. D'ailleurs, LENDLE, dans quelques expériences peut-être trop peu nombreuses, avait observé que l'administration d'extrait testiculaire, chez

©BIU Santé

la rate castrée, ne diminuait que très faiblement l'action œstrogène produite par l'injection simultanée de folliculine.

Afin de décider entre deux séries de résultats nous avons étudié, comparativement, l'action de la folliculine et de la folliculine-extrait testiculaire chez la rate castrée, en nous entourant de trois précautions : l'emploi d'une méthode éprouvée, la méthode de COWARD et BURN [**20**]; l'injection chez les témoins d'une dose de folliculine produisant, dans les mêmes conditions, sur d'autres animaux du laboratoire, l'œstrus dans au moins 50 °/₀ des cas, c'est-à dire dans les conditions les plus précises du dosage; enfin, l'utilisation d'une dose très élevée d'extrait testiculaire, afin d'atteindre, à coup sûr, un antagonisme entre les deux hormones, s'il était réalisable.

Les expériences ont été effectuées sur 21 rates, douze jours après la castration, et après avoir reconnu à l'examen du fluide vaginal les signes cytologiques de l'anœstrus, on a injecté à un premier lot 0 cm³ 2 de solution huileuse d'œstrine par rat, soit 1 γ 5 d'œstrine étalon (lot A); à un deuxième lot on a injecté, simultanément, la même dose d'œstrine qu'au lot A et 0 cm³ 5 d'hombréol [soit 10 unités coqs] (lot B). Le frottis vaginal a été examiné au microscope deux, trois et quatre jours après l'injection des préparations hormonales, la réaction étant considérée comme positive à la disparition des leucocytes suivie de l'apparition de cellules kératinisées.

Le résultat des observations effectuées est consigné dans le tableau suivant (tableau VI) dans lequel, adoptant la terminologie utilisée au laboratoire, nous avons désigné sous l'abrévation « Le » : les leucocytes, « 0-1 » l'association cellules kératinisées et cellules nucléées, « Corn » cellules kératinisées, « Leac » la présence simultanée de cellules kératinisées et de leucocytes.

Nous voyons, d'après ce tableau, qu'à la dose de 1 γ 5, l'œstrine en solution huileuse, provoque l'œstrus chez la rate castrés dans 66 °/₀ des cas : ces résultats concordant avec ceux obtenus dans le laboratoire avec le même échantillon d'œstrine sur des rats de souche voisine. L'administration simultanée d'œstrine et d'hombréol, à la dose de 0 cm³ 5 par rat, provoque l'œstrus dans 100 °/₀ des cas.

Ainsi, même à dose élevée, l'injection d'extrait testiculaire n'inhibe pas l'action œstrogène de la folliculine chez la rate castrée, ce qui infirme l'hypothèse de STEINACH d'un antagonisme entre les deux hormones sexuelles, confirmant au contraire les résultats de MOORE.

Ces faits paraissent en contradiction avec l'observation de LENDLE d'une inhibition du cycle œstral chez la rate non castrée sous l'action d'un extrait testiculaire. Cette contradiction n'est cependant qu'apparente car il n'y a pas de commune mesure entre les expériences de LENDLE et les nôtres : les premières concernent l'action de l'extrait testiculaire sur le système hypophyso-ovarien, les secondes ont trait aux effets de

©BIU Santé

l'extrait testiculaire sur l'une des hormones ovariennes : la folliculine.

On peut expliquer les résultats paradoxaux de LENDLE par une inhibition du fonctionnement de l'ovaire ou du système hypophyso-ovarien et non par un antagonisme entre l'hormone masculine et l'hormone féminine, difficile à concevoir théoriquement si on admet des faits bien acquis dans le domaine de la sexualité : ambosexualité des organes sexuels secondaires (CHAMPY [15]), étroite parenté chimique de la folliculine et de la $\Delta_{4\text{-}5}$ androstène$_{17}$ ol$_3$ one$_4$ (LAQUEUR [61], BUTENANDT [10], RUZICKA [89], DAVID [22]), la présence dans les gonades et dans l'urine, des hormones de sexe opposé, présence ne pouvant être rapportée à une origine exogène (FREUND, DE JONGH, LAQUEUR et MUNCH [36], GALLAGHER [40], FUNK et HARROW [37]).

TABLEAU VI. — *Action comparée de la folliculine et de l'association hombréol + folliculine. Examen du frottis vaginal de rates castrées.*

NUMÉRO du lot	NATURE du produit injecté	EXAMEN aussitôt après l'injection	EXAMEN APRÈS 24 h.	EXAMEN APRÈS 48 h.	EXAMEN APRÈS 56 h.	EXAMEN APRÈS 72 h.	NATURE de la réaction
A	Folliculine : 1 γ 5 par rat.	Le.	Le.	O.-I.	Leac.	Le.	+
		Le.	Le.	O. I.	Corn.	»	+
		Le.	Le.	O.	Leac.	Le.	—
		Le.	Le.	Le.	Corn.	»	+
		Le.	Le.	Le.	Le.	Le.	—
		Le.	Le.	O. I.	Corn.	»	+
		Le.	Le.	O.	Le.	»	+
		Le.	Le	O.	Leac.	Le.	—
		Le.	Le.	O.	Leac.	Leac.	+
		Le.	Le.	Le.	Leac.	Le.	—
		Le.	Le.	O.-I.	Corn.	»	+
B	Folliculine : 1 γ 5 + Hombréol : 0 cm³ 5 par rat.	Le.	Le.	O.-I.	O.-I.	»	+
		Le.	Le.	O.-I.	O.-I.	»	+
		Le.	Le.	O.	Corn.	»	+
		Le.	Le.	O.	O.-I.	Corn.	+
		Le.	Le.	O.-I.	Corn.	»	+
		Le.	Le. + N	O.-I.	Corn.	»	+
		Le.	Le.	O.-I.	Corn.	»	+
		Le.	Le.	O.-I.	Corn.	»	+
		Le.	Le.	Le.	N + Corn.	»	+
		Le.	Le. + N	O.-I.	N + Corn.	»	+

De tels faits d'ailleurs mériteraient d'être rapprochés d'un autre résultat constaté sous l'action de la folliculine chez le rat et la souris mâles non castrés, à savoir : l'atrophie du tractus génital (FELS [30] TRUFFI [96], LAQUEUR [59], RAMIREZ et RIPPRECH [87], RIDDLE [88], MOORE et PRICE [83] LACASSAGNE [58] expliquée par une inhibition de la sécrétion hypophysaire des hormones gonadotropes [MOORE et PRICE [83]).

©BIU Santé

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Il ressort des recherches précédentes que, même en utilisant des préparations très pures (1) et des tests spécifiques, il est impossible de constater une différence qualitative entre les hormones sexuelles, masculine et féminine, tout au moins en ce qui concerne certains de leurs effets à doses élevées. Une différence d'action entre ces produits, si elle existe, semble d'ordre quantitatif. La notion d'opposition de caractères et d'unisexualité des hormones sexuelles doit faire place à celle de *leur ambosexualité limitée à certains caractères*.

Deux séries de réserves doivent être cependant apportées à ces conclusions, qu'il conviendra de confirmer ou de corriger, par des recherches ultérieures. D'une part, ces expériences ont été réalisées avec un extrait testiculaire qui, quoique très pur, peut, par la présence d'un élément étranger, exercer une action physiologique différente de la testostérone cristallisée (1). D'autre part, puisque les modifications produites par les hormones sexuelles ne sont pas immédiates, on peut supposer que folliculine et testostérone, si proches parentes chimiquement, se transforment dans l'organisme au cours de leur action, en un même produit. Les beaux travaux de GIRARD [44] sur les produits de transformation de l'œstrine viendraient à l'appui de cette hypothèse. Ainsi, *on pourrait supposer que les hormones sont ambosexuelles non pas par nature, mais par suite de leur transformation*.

Ces réserves étant faites, on constate que l'emploi de très fortes doses de folliculine dans les mêmes conditions que celles de l'hormone mâle, est susceptible de fausser les résultats d'un dosage de cette hormone. Sans doute, la présence de si importantes quantités de folliculine n'est pas à redouter dans les préparations testiculaires très pures : il n'en reste pas moins que la méthode utilisant comme test l'augmentation de poids des vésicules séminales ne constitue pas une méthode spécifique de dosage de l'hormone sexuelle mâle : elle ne garde son grand intérêt que dans le cas d'un produit cristallisé et pur.

D'autre part, il semble bien, d'après les résultats des expériences de KORENSCHEWSKY [57] et de nous-même, que la folliculine, qui augmente le poids des vésicules séminales, dérivées du canal de WOLFF, est sans action apparente sur des organes d'origine embryologique différente, tels que la prostate et le pénis. En dépit des difficultés opératoires, il apparaît donc, et comme l'a proposé KORENSCHEWSKY, dans son dernier mémoire [57], que l'accroissement de poids de la prostate et du pénis constitue un test précieux pour le dosage spécifique de l'hormone mâle.

1. Au moment de la correction de ces épreuves, nous apprenons que BUTENANDT [9, 10] constate une action œstrogène de la testostérone synthétique.

©BIU Santé

CONCLUSIONS

L'état actuel de nos expériences permet de donner les conclusions suivantes :

1° La folliculine, injectée aux doses de 140 γ et de 280 γ au rat mâle, castré avant maturité sexuelle, exerce une action masculinisante : elle produit un accroissement du poids de la prostate et des vésicules séminales, voisin de celui provoqué par l'injection de 0 cm³ 5 d'une solution huileuse d'extrait testiculaire (« hombréol ») correspondant à 14 unités coqs : elle semble sans action sur la prostate et le pénis ;

2° L'extrait testiculaire (« hombréol ») injecté à la dose de 0 cm³ 5 (10 unité coqs) à la rate castrée, n'affaiblit pas l'action œstrogène produite chez cet animal par l'injection simultanée de 1 γ 5 d'œstrine ;

3° Les expériences réalisées à l'aide de folliculine et d'extrait testiculaire purifié confirment le caractère ambosexuel de ces produits.

Il est impossible de décider si ce caractère ambosexel est une propriété intrinsèque de ces substances où s'il résulte de leur transformation dans l'organisme au cours de leur action.

R. CAHEN,
Docteur ès-sciences,
Pharmacien-chef de l'Hôpital de Nanterre.

(*Recherches effectuées au Pharmacological Laboratory of the College of the Pharmaceutical Society of London*, professeur J. H. BURN.)

BIBLIOGRAPHIE

[1] BATELLI. *C. R. Sc. Phys. Nat.*, Genève, 1922, **39**, p. 73.
[2] BEAUNE (A.). *Bull. Sc. pharm.*, 1935, **42**, p. 193.
[3] BENOIT (S.). *L'ovaire*. HERMANN et Cie, 1935, p. 44.
[4] BERTHOLD. *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1849, p. 42.
[5] BIEDL. *Handb. norm. pathol. Physiol.*, 1926, **1**, p. 373.
[6] BROUHA et SIMONNET (H.), *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **92**, p. 41.
[7] BURROW et KENNAWAY. *Amer. J. Cancer*, 1934, **20**, p. 48.
[8] BUSQUET (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, p. 627.
[9] BUTENANDT (A.) et KUDSZUS (H.). *Zeitschr f. Phys. Chem.*, 1935, **237**, p. 87.
[10] BUTENANDT (A.) et HANISCH (G.). *Zeitschr. f. Phys. Chem.*, 1935, **237**, p. 89.
[11] CARMINATI. Cité par LORENZINI. *Presse méd.*, 1932. **26**.
[12] CHAMPY (CH.). *C. R. Congress für Sexualforschung*. Berlin, 1927.
[13] CHAMPY (CH.) *Internat. congress f. sex. res.* London, 1931.
[14] CHAMPY (CH.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 818.
[15] CHAMPY (CH.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 358.
[16] CHAMPY (CH.). *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **108**, p. 367.
[17] CHAMPY (CH.). *Arch. intern. Pharm. Ther.*, 1930, p. 38.
[18] CHAMPY (CH.) et KELLER (C.-S.). *Arch. de morph. exp. et gén.*, 1928, **27**, p. 1 et 74.
[19] CHAMPY (CH.) et KRITCH (N.). *Arch. de morph. exp. et gén.*, 1926, **25**, p. 1 et 31.

©BIU Santé

[20] Coward (K.) et Burn (S.). *J. Physiol.*, 1927, **63**, p. 270.
[21] Cuny (L.) et Quivy (D.). *Données actuelles sur l'hormone testiculaire.* Masson, 1932.
[22] David (K.). *Acta brevia neerl.*, 1935, **5**, p. 85.
[23] David (K.), Dingemanse (L.), Freud (J.), Laqueur (E.). *Zeitschr. f. phys. Chem.*, 1935, **233**, p. 281.
[24] Dittler. *Münch. Med. Woch.*, 1920, p. 1495; *Zeitschr. f. Biol.*, 1920, **72**, p. 272.
[25] Dodds (E.), Greenwood (A.) et Gallimore (E.). *Lancet*, 1930, **218**, p. 683.
[26] Dodds (E.), Greenwood (A.), Allan (H.) et Gallimore (E.). *Biochem. J.*, 1930, **24**, p. 1031.
[27] Fellner. *Klin. Woch.*, 1921, **199**, p. 199.
[28] Fellner. *Pflügers Arch.*, 1921, **189**, p. 199 et 214.
[29] Fellner. *Klin. Woch.*, 1932, p. 447 et 449.
[30] Fels. *Arch. f. Gynäk.*, 1927, p. 132.
[31] Foges. *Pflügers Arch.*, 1902, **93**, p. 39.
[32] Frattini (B.) et Maino (M.). *Bioch. Z.*, 1932, **253**, p. 202-203.
[33] Freud (S.). *Proc. II Internat. Congress f. sex. Research*, 1930, p. 304.
[34] Freud (S.). *Biochem. J.*, 1933, **27**, p. 1438.
[35] Freud (S.), De Jongh (S.), Laqueur (F.). *Pflügers Arch.*, 1930, **225**, p. 742 et 768.
[36] Freud (S.), De Jongh (S.), Laqueur (F.) et Munch. *Klin. Woch.*, 1930, **9**, p. 772.
[37] Funk (C.) et Harrow (B.). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1929, **26**, p. 325 et 569.
[38] Funk (C.) et Harrow (B.) et Lejwa. *Amer. Journ. Physiol.*, 1930, **92**, p. 440.
[39] Fussganger (R.). *Medizin u. Chemie*, 1933, p. 216.
[40] Gallagher (T.-F.) et Koch (F.-C.). *Proc. II Internat. Congress sex. Research.*, 1930, p. 312.
[41] Gallagher (T.-F.) et Kock (F.-C.). *Journ. Pharmacol.*, 1930, **40**, p. 327.
[42] Glaser (F.) et Haempel (O.). *Deut. Med. Woch.*, 1932, **58**, p. 1247, et *Endokrinologie*, 1932, **11**, p. 81.
[43] Goodale. *Bul. Biol. Marine biol. Labor.*, 1910, **20**, p. 35; *American Naturalist*, 1930 et *Carnegie Inst. public. Wash.*, 1916, n° 43.
[44] Girard (A.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, **15**, p. 562.
[45] Guy-Laroche (M.). *Bull. Soc Thér.*, 1935, **40**, p. 213.
[46] Hanau. *Pflügers Arch.*, 1896, **65**, p. 516.
[47] Harms. *Pflügers Arch.*, 1909, **128**, p. 25.
[48] Heller. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1930, **27**, p. 751.
[49] Kabak. *Endokrinologie*, 1932, **10**, p. 12 et *Transact. on the dynamics of developement*, 1930, **7**, p. 25.
[50] Koch et Gallagher. *J. Biol. Chem.*, 1929, **84**, p. 495.
[51] Koppanyi et Pearcy. *Amer. Journ. Physiol.*, 1917, **11**, p. 351.
[52] Korenschewsky (V.). *Biochem. J.*, 1928, **22**, p. 482.
[53] Korenschewsky (V.). *J. Path. Bact.*, 1930, **33**, p. 607.
[54] Korenschewsky (V.). *Biochem. J.*, 1932, **26**, p. 416 et 1300.
[55] Korenschewsky (V.), Dennison (M.) et Schalit (R.). *Biochem. J.*, 1932, 26, p. 1306.
[56] Korenschewsky (V.) et Dennison (M.). *Biochem. J.*, 1935, **27**, p. 557 et 778.
[57] Korenschewsky (V.) et Dennison (M.). *Biochem. J.*, 1934, **28**, p. 1474 et 1486.
[58] Lacassagne (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 590.
[59] Laqueur (F.). *Verh. an d. I. internat. Kongr. f. Sexualforschung*, Berlin, 1926, ?, p. 133.
[60] Laqueur (F.), Dingemanse, Hart et de Jongh (S.-E.). *Klin. Woch.*, 1927, n° 39, p. 1859.
[61] Laqueur (E.), David (K.), Dingemanse (E.) et Freud (J.). *Acta brevia neerl*, 1935 **5**, p. 84.
[62] League of Nations. *Quart. Bull. Health Org.*, 1935, IV, n° 3, p. 626.

©BIU Santé

[63] Lendle (L.). *Arch. f. exp. Path.*, 1931, **159**, p. 463 et 487.
[64] Lipschutz (A.). *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1927, **216**, p. 729.
[65] Loewe (S.) et Voss (H.). *Klin. Woch.*, 1930, **9**, p. 481.
[66] Loewe (S.) et Voss (R.). *Klin. Woch.*, 1930, **9**, p. 331 et 481.
[67] Loewe (S.), Voss (H.), Lange (F.) et Waehner. *Klin. Woch.*, 1928, p. 1376-1377.
[68] Loewe (S.), Voss (H.) et Rothschild. *Biol. Z.*, 1931, **237**, p. 214 et 225.
[69] Loewe (S.), Raudenbusch, Voss. *Biochem.*, 1932, p. 250 et 443.
[70] Mac Cartney. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1929, **26**, p. 687.
[71] Mac Gee. *Thèse Chicago*, 1927.
[72] Mac Gee et Koch. *Proc. Inst. Med. Chicago*, 1927, **6**, p. 242.
[73] Mac Gee, Juhn et Domm. *Amer. J. Physiol.*, 1928, **87**, p. 406.
[74] Martins (T.), et Rocha Silva (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, p. 483; 1929, **102**, p. 485.
[75] Martins (T.), et Rocha Silva (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **104**, p. 1341; 1930, **105**, p. 107.
[76] Moore (C.). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1927, **24**, p. 847.
[77] Moore (C.). *J. Exp. Zool.*, 1928, **50**, p. 455.
[78] Moore (C.). *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1930, **94**, p. 1912.
[79] Moore (C.) et Gallagher (T.). *Amer. Journ. Physiol.*, 1929, **89**, p. 388.
[80] Moore (C.) et Gallagher (T.). *Amer. Journ. Anatomy*, 1930, **45**, p. 39.
[81] Moore (C.), Gallagher (T.) et Koch (F.). *Endokrinol.*, 1929, **13**, p. 368.
[82] Moore (C.). Price et Gallagher (T.). *Amer. Journ. Anatomy*, 1930, **45**, p. 71.
[83] Moore (G.) et Price (S.). *Amer. Journ. Anatomy*, 1932, **50**, p. 13.
[84] Muto. *Acta Med. Keije*, 1928, **11**, p. 125.
[85] Ogata (A.) et Hirano (S.). *Journ. Pharm. Soc. Jap.*, 1934, **54**, p. 1068.
[86] Pézard. *Ergebnisse d. Physiol.*, 1928, **27**, p. 552 et *Biologie med.*, 1930, nos 1, 2, 3 et 4.
[87] Ramirez et Ripprech. Cités par Vignes et Simonnet. *Traité Phys.*, p. 79. Masson, 1933.
[88] Riddle (O.). *Physiol. Rewiews*, 1931, **11**, p. 63.
[89] Ruzicka (L.), Goldberg (W.), Meyer (J.), Brunniger (H.) et Erchenberg. *Helv. Chem. Acta*. 1934, **17**, p. 1395.
[90] Ruzicka (L.) et Wettstein (A.). *Helv. Chim. Acta*, 1935, **18**, p. 1364.
[91] Ruzicka (L.), Wettstein (A.) et Hagi (H.). *Helv. Chim. Acta*, 1935, **18**, p. 1478.
[92] Sellheim. *Zeitsch. Geburstl.*, 1913, **74**, p. 362.
[93] Skowron (St.). *Nature*, 1934, **134**, p. 627.
[94] Steinach. *Pflügers Arch.*, 1894, **56**, p. 304 et *Zbl. Physiol.*, 1910, **24**, p. 551.
[95] Trendelenburg. *Die Hormone*. Berlin, 1929.
[96] Truffi (G.). *Arch. ital. di Anat. et di embriol.*, 1928, **24**, p. 627.
[97] Tusques (J.). *Thèse Doct. Med.* Viget, Paris, 1935, p. 5.
[98] Vatna. *Biol. Bul.*. 1930, **58**, p. 322.
[99] Waren (F.). *Nature*, 1935, **135**, p. 234.
[100] Zondek (B.). Berlin, 1931, p. 343.

©BIU Santé

L'huile de ricin, productrice de déséquilibre alimentaire, agit-elle par simple action physique sur le tube digestif ou passe-t-elle dans l'organisme, pour y être comburée, au même titre que les autres lipides?

Les propriétés purgatives de l'huile de ricin ont été successivement attribuées à un principe drastique, puis au ricinoléide. On s'est rapidement aperçu, en effet, que le principe diastrique, présent dans la graine, ne se retrouve que dans le tourteau ; cependant, l'action du ricinoléide (qui entre pour plus de 80 % dans l'huile) reste encore mal éclaircie.

Astruc pense que les caractères physiques propres de l'huile de ricin interviennent plus que sa composition chimique (1); Lecoq, au contraire, considère les constituants chimiques de cette huile comme une cause de déséquilibre alimentaire, auquel l'action purgative paraît liée (2); cette relation s'observerait aussi bien avec la manne de frêne et la sorbite (3).

Le caractère commun de ces substances, dites « de déséquilibre, » est que, prises à jeun, elles agissent comme laxatives ou purgatives selon les doses, alors que prises au cours des repas, elles peuvent être parfaitement utilisées par l'organisme (4). Une bonne preuve de la réalité de ces faits a été fournie expérimentalement, en ce qui concerne l'huile de ricin, par R. Lecoq et J. Savare, lesquels ont montré que l'huile de ricin, substituée en forte dose à une autre huile, déséquilibre la ration du pigeon, entraînant l'apparition de crises polynévritiques typiques, malgré l'adjonction quotidienne de larges doses de vitamines B (5). Inversement, l'huile de ricin à dose modérée paraît être utilisée par l'organisme animal au même titre que les autres huiles, quand les constituants de la ration présentent entre eux des rapports satisfaisants (6).

Comme, en définitive, l'action déséquilibrante des fortes doses d'huile de ricin, de manne ou de sorbite, pourrait être rattachée à un simple phénomène physique, nous nous sommes proposés de poursuivre cette étude, du moins en ce qui concerne l'huile de ricin.

Pour savoir qui l'emporte dans ce cas, de l'action physique ou de l'action chimique, il nous a semblé qu'un bon test consisterait à recher-

1. A. Astruc. *Traité de pharmacie galénique*, 2e éd., Paris 1928, **1**, p. 368.
2. R. Lecoq. *Pharmacie française*, 1923, **37**, p. 266.
3. R. Lecoq. *Bull. Soc. bot. de France*, 1934, **81**, p. 782; *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **199**, p. 894.
4. M. Gulmann. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1935.
5. R. Lecoq et J. Savare. *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **196**, p. 1693; *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, p. 1508.
6. R. Lecoq et J. Savare. *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **198**, p. 1540; *Bull. Sc. pharmacol.*, 1935, **42**, p. 161.

©BIU Santé

cher dans le sang les produits du métabolisme lipidique, l'huile de ricin étant ingérée comparativement à d'autres sources de lipides chez les mêmes individus ou, à défaut, chez des individus identiques.

Les travaux récents de CAHN et HOUGET ont montré que les graisses neutres, les esters du cholestérol et les phosphatides du sang représentent seulement trois types différents *de transport* des lipides : mise en réserve, mobilisation vers le foie et distribution aux tissus utilisateurs (1). Seuls, les corps cétoniques : acétone, acide acétylacétique et acide β hydroxybutyrique, trahissent véritablement par leur présence dans le sang, *la désintégration et la combustion des lipides* dont ils constituent une étape importante. C'est donc uniquement au dosage de ces substances dans le sang, avant et après ingestion d'huile de ricin ou d'autres lipides, que nous nous sommes attachés.

Comme sujets d'expérience, nous avons utilisé comparativement : l'homme, le chien, le lapin et le rat. Les différents dosages furent effectués par la technique d'ENGFELDT (2) que l'un de nous avait, par ailleurs, soigneusement éprouvée quant à son exactitude, en précisant divers détails de son application (3). Nous exposerons brièvement ci-après la conduite de cette méthode et les modifications observées dans la teneur du sang en corps cétoniques à la suite d'ingestion de divers lipides : huile d'olive, graisse de beurre et huile de ricin (4).

EXPOSÉ DE LA MÉTHODE

Le principe de la méthode de dosage des corps cétoniques est basé sur la formation d'iodoforme, à partir de l'acétone, en présence d'un excès d'iode et d'alcali. L'iode non transformé en iodoforme est titré ensuite par l'hyposulfite de sodium.

$$CH^3.CO.CH^3 + 3I^2 + 4NaOH \rightarrow$$
$$\rightarrow CHI^3 + CH^3.CO^2.Na + 3NaI + 3OH^2.$$

La méthode comporte d'abord *le dosage du bloc acétone*, englobant l'acétone préformée et l'acétone résultant de la décarboxylation de l'acide acétylacétique, puis *le dosage de l'acide β-hydroxybutyrique*, cet acide étant à son tour tranformé par oxydation en acide carbonique et acétone, sous l'action du mélange sulfo-chromique.

Le sang est prélevé selon les méthodes habituelles, soit à la veine du pli du coude, chez l'homme, soit par ponction intracardiaque, chez le

1. Th. CAHN et J. HOUGET. *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, p. 166.
2. N. O. ENGFELDT. *Beiträge zur Kentniss der Biochemie der Acetonkörper*, Lund, 1920.
3. Le détail des épreuves de contrôle sera donné dans la *Thèse de Doctorat en pharmacie* de R. CAREL.
4. R. LECOQ et R. CAREL. *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, p. 1154.

©BIU Santé

chien et chez le lapin, soit par décapitation totale chez le rat ; il est aussitôt recueilli sur oxalate de potassium (environ 20 milligr. pour 10 cm³) afin de le rendre incoagulable.

On prend ensuite à la pipette :

Sang oxalaté	1 volume
Eau distillée	7 —
Solution de tungstate de sodium à 10 °/₀	1 —
Acide sulfurique 2/3 N	1 —

que l'on mélange dans un flacon, en agitant fortement, afin de précipiter les albumines, cette technique de défécation étant due à Folin-Wu. Après repos et filtration, la liqueur représente le sang initial dilué au dixième.

On prélève 20 cm³ de filtrat, représentant 2 cm³ de sang, que l'on met dans un ballon de 250 cm³ environ avec 1 cm³ d'acide sulfurique dilué à 20 °/₀, le ballon étant maintenu sur un bain-marie bouillant et relié par un réfrigérant descendant à deux flacons barbotteurs dans chacun desquels ont été placés préalablement :

2 cm³ de solution d'iode centinormale, et 0 cm³ 5 de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (pur, à l'alcool) à 33 °/₀.

Un dispositif de trompe à eau, convenablement réglé, permet l'aspiration d'un courant d'air qui peut être purifié par passage sur bichromate sulfurique ; ce courant d'air facilite la distillation de l'acétone, qui est entraînée dans les flacons barbotteurs. L'opération dure vingt à trente minutes. Au bout de ce temps, les deux flacons sont retirés et leur contenu, réuni dans un seul, est mis à part ; on attend dix à quinze minutes avant de doser l'iodoforme.

On met en place des précédents, deux nouveaux flacons barbotteurs, garnis comme il a déjà été dit, et l'opération se renouvelle après qu'on a introduit, par petites portions, au moyen d'un long entonnoir à robinet plongeant dans le ballon, 10 cm³ de solution de bichromate sulfurique obtenu avec :

Bichromate de potassium, en grammes	2
Acide sulfurique concentré, en grammes	20
Eau distillée, en cm³	QS. p. 100

Le distillat est recueilli, de la même façon que plus haut, et le contenu des deux flacons barbotteurs réuni dans l'un deux.

Dans l'un et l'autre cas, on ajoute 3 cm³ d'acide sulfurique dilué à 20 °/₀ ; l'iode non combiné se trouve ainsi mis en liberté ; on peut s'assurer d'ailleurs qu'une goutte supplémentaire du réactif reste alors sans effet. On titre ensuite, au moyen d'une microburette et à l'aide d'une solution d'hyposulfite de sodium centinormale, l'iode en excès, 11 gouttes

©BIU Santé

d'empois d'amidon à 2 °/₀ étant ajoutées comme indicateur. S'il a fallu N cm³ pour obtenir la disparition de la teinte bleutée,

$$(4 - N)\,50 \times 0{,}1024$$

représente *la proportion d'acétone totale* dans le sang, exprimée en milligrammes pour 100 cm³.

Le second dosage donne ensuite en appliquant la formule ci-dessous :

$$(4 - N) \times 50 \times 0{,}25$$

la proportion d'acide β-hydroxybutyrique, contenue, dans le sang, expérimentée en milligrrammes pour 100 cm³.

RÉSULTATS OBTENUS

Essais sur l'homme. — Nous avons tout d'abord déterminé chez 12 sujets normaux à jeun les teneurs en acétone totale et en acide β-hydroxybutyrique du sang, ces chiffres devant nous servir de base, en vue d'apprécier les modifications produites par l'ingestion des lipides.

Tableau I. — *Corps cétoniques du sang total, en milligrammes pour 100, déterminés chez des sujets normaux.*

ACÉTONE + acide acétylacétique	ACIDE β-hydroxybutyrique
4,60	14,40
4,42	14,24
6,20	15,90
5,10	17,80
2,25	6,05
2,08	8,12
1,95	10,05
1,12	3,25
5,52	16,87
4,10	11,80
3,95	12,50
4,90	11,75
Moyenne : 3,85	12,06

On voit que la proportion du bloc acétone (acétone préformée + acétone provenant de l'acide acétylacétique) varie entre 1 milligr. 12 et 6 milligr. 20 °/₀, et la proportion d'acide β-hydroxybutyrique, entre 5 milligr. 25 et 17 milligr. 80 °/₀.

Ces chiffres corroborent ceux de Van Slyke et Fitz, et ceux d'Engfeldt, mais s'éloignent sensiblement des résultats publiés par Valdiguié (1).

1. P. Valdiguié. *Thèse Doct. Méd.*, Toulouse, 1934.

©BIU Santé

Quatre sujets différents des précédents, mais également normaux, furent choisis pour nos essais. Ils reçurent le matin à jeun une dose de 20 gr. d'huile d'olive, de graisse de beurre ou d'huile de ricin ; dans ce dernier cas, l'huile était additionnée d'un peu d'eau aromatisée avec II à III gouttes d'alcool de menthe pour faciliter son ingestion. Un prélèvement de sang était pratiqué auparavant, puis de nouveaux prélèvements se succédaient toutes les demi-heures d'abord, puis toutes les heures, jusqu'à concurrence de quatre heures. (Voir tableau II).

TABLEAU II. — *Modifications observées dans la teneur en corps cétoniques du sang, chez l'homme, après ingestion de divers lipides.*

	ACÉTONE + ACIDE ACÉTYLACÉTIQUE en milligrammes °/₀						ACIDE β-HYDROXYBUTYRIQUE en milligrammes °/₀					
	Avant	1/2 heure	1 heure	2 heures	3 heures	4 heures	Avant	1/2 heure	1 heure	2 heures	3 heures	4 heures
Graisse de beurre.												
Sujet 1.	2,35	2,30	1,53	1,89	2,00	2,25	10,87	18,75	13,12	11,37	12,05	12,20
Sujet 2.	1,74	1,43	3,12	1,68	1,22	1,19	5,25	6,62	18,50	9,75	7,50	6,45
Sujet 3.	2,56	5,63	6,65	4,60	4,35	3,75	12,50	10,60	21,87	10,60	8,75	12,87
Sujet 4.	2,81	3,17	4,60	5,12	2,96	2,55	8,75	10,00	47,50	17,42	13,80	20,00
Moyenne. .	2,36	3,13	3,97	3,31	2,63	2,43	9,34	11,47	25,24	17,28	10,52	12,88
Huile d'olive.												
Sujet 1.	3,43	2,71	2,81	2,65	3,08	3,20	11,37	15,75	16,33	16,45	12,60	10,80
Sujet 2.	2,56	2,96	2,81	2,56	3,79	3,05	6,87	9,12	9,25	9,37	7,87	6,75
Sujet 3.	2,72	2,45	3,48	3,32	3,18	3,00	13,37	23,75	28,12	19,40	13,25	12,50
Sujet 4.	1,28	1,25	1,32	1,40	1,35	1,18	8,12	8,50	10,00	11,35	8,40	7,80
Moyenne. .	2,49	2,34	2,60	2,48	2,83	2,60	9,93	14,28	15,92	14,14	10,53	9,46
Huile de ricin.												
Sujet 1.	1,68	1,02	1,79	1,81	1,74	2,08	4,20	7,75	11,80	6,20	6,64	7,10
Sujet 2.	1,53	1,30	2,04	3,07	2,56	2,45	6,25	7,50	14,00	12,75	8,87	6,50
Sujet 3.	1,79	1,43	2,96	1,12	0,76	2,29	18,75	20,00	18,38	6,87	3,75	10,00
Sujet 4.	2,30	2,12	2,40	2,40	2,16	2,09	13,75	40,85	29,37	28,10	18,40	17,80
Moyenne. .	1,82	1,46	2,29	2,10	1,80	2,22	10,73	19,02	18,48	13,48	9,41	10,35

On constate, si l'on se reporte à ce tableau, que les chiffres trouvés chez nos sujets avant l'ingestion sont sensiblement du même ordre que les précédents, la proportion du bloc acétone variant entre 1 milligr. 28 et 3 milligr. 43 °/₀ et celle d'acide β-hydroxybutyrique, entre 5 milligr. 25 et 18 milligr. 75 °/₀.

Les modifications entraînées par l'ingestion des divers lipides ne sont bien nettes qu'en ce qui concerne l'acide β-hydroxybutyrique, cet acide étant d'ailleurs le premier et aussi le plus important des précurseurs de l'acétone. Les oscillations du bloc acétone sont beaucoup plus irré-

©BIU Santé

gulières, ce qui tient vraisemblablement au fait d'associer en un même résultat deux substances différentes : l'acétone préformée et l'acide acétylacétique.

Sous l'influence des divers lipides, nous notons une augmentation rapide du taux d'acide β-hydroxybutyrique, le maximum semblant assez régulièrement atteint au cours de la première heure, un peu plus tôt ou un peu plus tard selon les cas. Les chiffres enregistrés sont en moyenne plus forts pour le beurre et plus faibles pour l'huile d'olive, ceux qui furent obtenus pour l'huile de ricin prenant place entre ceux-ci. Il apparaît donc bien que l'huile de ricin est désintégrée et comburée dans l'organisme humain au même titre que les autres corps gras utilisés.

ESSAIS SUR LES ANIMAUX. — Nos expériences ont également porté, ainsi que nous l'avons mentionné plus haut, sur diverses espèces d'animaux. L'ingestion d'huile était alors réduite à 10 gr. pour les chiens, 5 gr. pour les lapins et 2 gr. pour les rats.

Les résultats obtenus au cours de ces recherches sont groupés dans les tableaux III, IV et V.

Dans l'ensemble, ces résultats sont très concordants et correspondent assez bien à ceux qui furent trouvés chez l'homme. Toutefois, si l'augmentation du taux d'acide β-hydroxybutyrique fut observé chez tous les

TABLEAU III. — *Modifications observées dans la teneur en corps cétoniques du sang, chez le chien, après ingestion de divers lipides.*

	ACÉTONE + ACIDE ACÉTYLACÉTIQUE en milligrammes °/₀						ACIDE β-HYDROXYBUTYRIQUE en milligrammes °/₀					
	Avant	1/2 heure	1 heure	2 heures	3 heures	4 heures	Avant	1/2 heure	1 heure	2 heures	3 heures	4 heures
Graisse de beurre.												
Sujet 1.	6,40	4,86	3,42	2,72	2,30	2,15	35,00	41,22	46,75	12,40	17,35	21,50
Sujet 2.	2,65	2,10	2,80	2,65	2,60	2,00	15,02	19,80	21,00	20,40	17,08	17,75
Moyenne. .	4,52	3,48	3,11	2,68	2,45	2,07	25,01	30,51	33,87	16,40	17,21	19,62
Huile d'olive.												
Sujet 1.	2,84	2,66	2,58	3,50	4,55	4,30	47,50	70,00	45,25	42,65	40,20	37,80
Sujet 2.	2,56	2,57	3,02	1,87	2,10	2,75	13,62	21,37	23,25	24,12	12,05	9,10
Moyenne. .	2,68	2,61	2,80	2,68	3,32	3,52	30,56	42,68	34,25	33,38	26,12	24,45
Huile de ricin.												
Sujet 1.	2,45	3,99	2,48	2,20	2,99	2,05	9,37	10,62	11,37	15,20	17,05	17,30
Sujet 2.	1,98	2,20	2,12	2,40	2,32	2,05	10,80	11,65	14,10	21,05	22,84	23,40
Moyenne.	2,21	3,09	2,30	2,30	2,65	2,05	10,08	10,83	12,73	18,12	19,94	20,35

©BIU Santé

TABLEAU IV. — *Modifications observées dans la teneur en corps cétoniques du sang, chez le lapin, après ingestion de divers lipides.*

	ACÉTONE + ACIDE ACÉTYLACÉTIQUE en milligrammes °/₀					ACIDE β-HYDROXYBUTYRIQUE en milligrammes °/₀				
	Avant	1 heure	2 heures	3 heures	4 heures	Avant	1 heure	2 heures	3 heures	4 heures
Graisse de beurre.										
Sujet 1. .	2,80	1,79	3,58	3,07	3,32	7,62	11,00	11,87	17,50	21,75
Sujet 2. .	2,30	1,02	2,80	2,30	2,25	7,50	11,25	28,00	35,00	15,10
Sujet 3. .	2,58	3,10	2,25	2,75	2,05	12,05	15,75	18,02	18,30	13,75
Moyenne .	2,56	1,97	2,87	2,70	2,54	9,05	12,66	19,29	33,60	16,86
Huile d'olive.										
Sujet 1. .	2,30	2,04	1,53	1,79	5,12	13,12	49,75	48,90	13,75	15,00
Sujet 2. .	2,04	2,15	2,00	2,15	2,81	16,20	23,08	32,50	43,75	23,00
Sujet 3. .	2,56	2,40	2,35	2,43	4,60	30,00	32,50	33,20	47,87	48,25
Moyenne .	2,30	2,19	1,96	2,12	4,17	19,77	35,77	38,20	35,12	28,75
Huile de ricin.										
Sujet 1. .	2,50	2,42	2,04	3,58	4,09	10,25	12,75	16,25	48,75	49,37
Sujet 2. .	2,56	2,50	2,40	2,60	»	10,75	18,50	25,00	38,00	»
Sujet 3. .	2,45	2,20	1,63	2,04	2,40	19,25	24,75	26,30	35,00	37,42
Moyenne .	2,50	2,37	2,02	2,74	3,24	13,65	18,66	22,51	40,58	43,39

TABLEAU V. — *Modifications apportées dans la teneur en corps cétoniques du sang, chez le rat, après ingestion de divers lipides.*

	ACÉTONE + ACIDE ACÉTYLACÉTIQUE en milligrammes °/₀						ACIDE β-HYDROXYBUTYRIQUE en milligrammes °/₀					
	Avant	1/2 heure	1 heure	2 heures	3 heures	4 heures	Avant	1/2 heure	1 heure	2 heures	3 heures	4 heures
Graisse de beurre.												
Moyenne (3 rats) .	5,68	4,14	3,99	3,36	3,27	4,41	17,80	22,00	21,05	15,70	15,37	11,37
Huile d'olive.												
Moyenne (3 rats) .	5,88	5,01	2,79	2,10	5,72	4,85	18,12	21,50	27,85	37,20	16,70	8,75
Huile de ricin.												
Moyenne (3 rats) .	4,70	2,62	2,54	2,50	3,68	3,75	15,00	16,02	17,70	9,50	10,02	8,75

©BIU Santé

animaux et avec les divers lipides (qu'il s'agisse d'huile de ricin, de graisse de beurre ou d'huile d'olive), nous notons des différences dans la rapidité d'apparition du maximum en rapport avec l'animal et aussi avec le corps gras utilisé.

Des chiffres initiaux un peu élevés furent observés çà et là dans les teneurs en acide β-hydroxybutyrique du sang des chiens ou des lapins, ces chiffres proviennent d'animaux préalablement soumis à des expériences et n'ayant pas attendu un temps suffisant (trois jours au lieu de six à huit) pour que le retour à la normale fût assuré. Il y a pour ces animaux un manque d'accommodation au régime gras qui mérite d'être signalé.

Une régularité moins grande s'observe dans la courbe des résultats obtenus avec les rats, du fait que ceux-ci sont à chaque fois sacrifiés et que les différences individuelles interviennent ainsi plus ou moins manifestement.

CONCLUSIONS

Il semble que les propriétés de l'huile de ricin (purgatif par déséquilibre alimentaire) doivent être attribuées davantage à l'action chimique du ricinoléide qu'elle renferme qu'à son action physique.

Les produits constitutifs de l'huile de ricin passent, en effet, dans l'organisme où ils donnent naissance, au même titre que les autres lipides provenant par exemple de la graisse de beurre et de l'huile d'olive, à des produits de désintégration dont l'acide β-hydroxybutyrique est le représentant le plus typique. Le fait a été constaté aussi bien chez l'homme que chez le chien, le lapin et le rat.

La rapidité de production d'acide β-hydroxybutyrique dans le sang aux dépens des lipides varie d'une espèce animale à l'autre; chez l'homme, elle atteint son maximum au cours de la première heure qui suit l'ingestion, aussi bien avec l'huile de ricin qu'avec les autres corps gras.

Le déséquilibre alimentaire de l'huile de ricin ne se trouve pas expliqué par la production de l'acide β-hydroxybutyrique, d'acide acétylacétique ou d'acétone, ces divers éléments se retrouvant dans le sang en proportions très comparables après l'ingestion d'huile de ricin, comme après l'ingestion d'huile d'olive ou de graisse de beurre.

RAOUL LECOQ. RENÉ CAREL.

(*Laboratoire de l'hôpital de Saint-Germain-en-Laye.*)

©BIU Santé

NOTICE BIOGRAPHIQUE

ERNEST GÉRARD

Professeur honoraire à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lille,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
et de la Société de Pharmacie de Paris.

(1863-1935)

Le professeur ERNEST GÉRARD est né à Mouy (Oise) le 23 février 1863, dans une famille d'industriel. Il était destiné par les siens à devenir filateur : après ses études secondaires au lycée de Beauvais, il entra à l'usine paternelle ; mais son penchant pour la chimie était tel que sa famille décida de ne pas entraver sa vocation et lui fit embrasser la carrière pharmaceutique. Après un stage dans une officine de Beauvais, il fit ses études à Paris où il fut préparateur de JUNGFLEISCH et interne de BOURQUELOT à l'hôpital LAËNNEC. L'influence simultanée de ces deux maîtres éminents fut décisive pour son avenir et l'orienta vers l'enseignement. A peine sa thèse de Pharmacopat supérieur sur les corps gras était-elle terminée qu'il fut chargé, en 1891, des fonctions d'agrégé à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse qui venait d'être créée. Il soutint sa thèse de Doctorat en médecine en 1895, et passa brillamment le concours d'agrégation en 1898. Son séjour à Toulouse fut marqué par sa collaboration avec le professeur L. BRÆMER et le futur doyen ABELOUS. A la mort prématurée de DEROIDE, qui, à Lille, venait à peine de succéder à LOTAR, il fut appelé à le remplacer d'abord, comme chargé de cours, puis comme professeur de pharmacie. Là, son influence s'exerça pendant trente-deux ans d'une manière très profonde, tant sur les nombreuses générations de praticiens qu'il a formés que dans les milieux syndicaux qui eurent souvent recours à ses conseils (1) et dans les milieux universitaires, comme assesseur du doyen et vice-président du Conseil de l'Université. Il eut pendant la guerre l'occasion de rendre de nombreux et éminents services en dirigeant le service de ravitaillement de produits pharmaceutiques des régions envahies : son dévouement lui valut la croix de Chevalier de la Légion d'honneur en

1. La Fédération des Syndicats pharmaceutiques du Nord de la France l'élut président d'honneur en témoignage de sa reconnaissance.

©BIU Santé

1920. Il présida le Comité des Plantes médicinales de la région du Nord dès sa création, ainsi que la section lilloise de la Société chimique de France et la Société de Biologie de Lille. Diverses associations pharmaceutiques belges et anglaises se l'associèrent au titre de Membre d'honneur ou de membre correspondant.

Le professeur E. GÉRARD est connu de nombreuses générations d'étudiants et de praticiens par ses ouvrages didactiques, reflets de son enseignement si clair et si méthodique : *Précis de Pharmacie galénique*, *Manipulations de Pharmacie*, *Technique de stérilisation*, *Traité des Urines* et *Traité des Matières alimentaires* (ce dernier, en collaboration avec G. BONN); il a écrit l'art de formuler et le formulaire d'un ouvrage qui a connu 11 éditions : *Formulaire, Consultations médicales et chirurgicales*, publié avec le professeur LEMOINE. En dehors de cette partie didactique, d'un important mémoire très fouillé sur la caractérisation des extraits qui lui valut un prix de la Société de Médecine de Toulouse, de recherches sur les intoxications par le sous-nitrate de bismuth, d'analyses de liquides pathologiques, de nombreux articles de mise au point, la majeure partie de son œuvre scientifique, consacrée à la chimie biologique, est d'une très grande homogénéité et porte sur les matières grasses, les lipoïdes et les ferments.

I. — RECHERCHES SUR LES CORPS GRAS.

L'étude pourtant si ardue des corps gras avait, dès sa jeunesse, passionné E. GÉRARD. Il aimait raconter que, lors de son passage à l'usine paternelle, il employait à des essais de saponification les huiles destinées au graissage des machines. Nul doute qu'en lui suggérant, parmi les sujets de thèse, l'étude des corps gras, ses maîtres n'aient tenu compte de ses préférences connues.

Le premier corps gras étudié par E. GÉRARD, l'huile de *Datura*, lui permit de faire une découverte intéressante. En soumettant les acides gras saturés de cette huile à la précipitation fractionnée par l'acétate de baryum, il obtint un composé fusible à 55°, résistant à de nouveaux fractionnements, de composition $C^{17}H^{34}O^{3}$, auquel il donna le nom d'*acide daturique*; il en prépara les sels de sodium, de potassium, d'argent, puis le daturate d'éthyle et la daturone.

La découverte de l'acide daturique donna lieu à de nombreuses polémiques. A l'époque, un seul acide gras à nombre impair d'atomes de carbone, avait été isolé des graisses naturelles; l'acide phocénique, en C^{13} retiré par CHEVREUL des huiles de dauphin et de marsouin. En Allemagne, HEINTZ, qui avait scindé le prétendu acide margarique en acides palmitique et stéarique, suggéra que l'acide phocénique et l'acide daturique pouvaient être également des mélanges de leurs homologues res-

©BIU Santé

pectifs, inférieurs et supérieurs. En France, ARNAUD partagea cette manière de voir et on en arrivait à poser comme règle que les produits naturels ne renferment que des acides gras à nombre pair d'atomes de carbone.

Le jeune chercheur procéda donc à de nouvelles tentatives de fractionnements sur l'acide qu'il avait isolé ; elles aboutirent à un résultat négatif. Il examine les produits régénérés des esters méthyliques et éthyliques spécialement purifiés ou ceux provenant de la dissociation des sels alcalins : la scission en deux autres acides ne put être davantage réalisée. Vingt ans plus tard, en étudiant les matières grasses du café, deux chimistes autrichiens, MEYER et BEER, y retrouvèrent l'acide daturique, refirent à cette occasion et confirmèrent les recherches d'E. GÉRARD sur l'huile de *Datura*. Enfin, sur le point d'achever sa carrière scientifique, celui-ci eut la joie de voir prouver d'une manière incontestable l'existence de ce corps par l'analyse spectrographique X, qu'en fit en 1925 J.-J. TRILLAT, mettant en évidence un spectre bien caractéristique qui se range exactement à sa place sur la droite des acides impairs, dans l'étude de la variation de la distance réticulaire en fonction du nombre d'atomes de carbone. Au cours de ces dernières années, la présence de cet acide a d'ailleurs été signalée dans de nombreuses substances.

En dehors de l'acide daturique, la thèse de Pharmacopat supérieur de E. GÉRARD comporte aussi l'étude d'un certain nombre de corps gras. BOURQUELOT avait mis à sa disposition ceux qu'il avait extraits de deux Champignons Hyménomycètes, le *Lactarius vellereus* Fries et le *Lactarius piperatus* Scop. La matière grasse de ces champignons est constituée par des combinaisons de l'acide stéarique, de l'acide butyrique, de l'acide acétique et de l'acide formique ; de l'acide oléique y existe à l'état libre. JUNGFLEISCH avait trouvé, en prenant possession de la chaire qu'occupait avant lui PÉLIGOT au Conservatoire des Arts et Métiers, une certaine quantité de la matière grasse de l'avoine extraite par ce savant; il en confia l'étude à E. GÉRARD qui y mit en évidence les acides oléique, caprique et palmitique.

Dès ce premier travail, E. GÉRARD avait rencontré, mélangées aux matières grasses qu'il étudiait, les substances auxquelles il devait consacrer par la suite de longues années de recherches : les stérols. Partout, il les avait caractérisés, et, dès ce moment, avait rattaché à l'ergostérol de TANRET les stérols des Cryptogames qu'il a étudiés.

Spécialiste de l'étude des corps gras, E. GÉRARD a été chargé par M. E. BOUVIER, professeur au Muséum, de l'analyse de la graisse du foie d'un Crustacé décapode : le *Birgus Latro*, dans laquelle il a mis en évidence les acides stéarique, palmitique, caprylique et caproïque et du cholestérol.

©BIU Santé

II. — RECHERCHES SUR LES STÉROLS.

Un chapitre connexe de celui des lipides a tenté le chercheur, celui des stérols, où régnait il y a quarante ans la plus grande confusion. Il envisagera aux points de vue les plus divers, en les sériant méthodiquement, les problèmes que soulèvent ces corps, dont il a, comme nous le disions plus haut, déjà effleuré l'étude dans sa thèse de Pharmacopat supérieur, à propos des corps gras qu'il a étudiés. D'abord dans sa thèse de doctorat en médecine et dans de nombreux mémoires, il en établit en quelque sorte le catalogue et en donne une classification qui est encore adoptée à ce jour. Il distingue : le cholestérol des animaux, le phytostérol des végétaux supérieurs (Lupin, Fenugrec, Datura, Olive, etc.), l'ergostérol qu'il met en évidence dans de nombreux Cryptogames : Mucorinées, Levure, Algues (Carragaheen), Bactéries (Staphylocoque blanc), et même un myxomycète (*Ætalium septicum*). En étudiant le stérol du *Penicillium glaucum*, il est amené à faire d'abondantes cultures pures de ce champignon, ce qui lui donne l'idée d'aborder l'étude de ses ferments et le conduit ainsi à des recherches qui, comme nous le verrons tout à l'heure, l'ont amené, elles aussi, à des résultats importants.

Puis, les stérols ayant été ainsi groupés avec netteté, il entreprend de les doser pour aborder le problème du métabolisme du cholestérol chez l'homme, à l'état normal et à l'état pathologique. Il le dose dans le sang et dans l'urine, dans les dépôts qu'il forme dans les artères, dans les ganglions ; il étudie sa précipitation lors de la formation des calculs biliaires et montre que le cholestérol, dans les conditions normales de vie, est maintenu dans la bile par les sels biliaires et les savons que contient ce liquide, mais que lorsque la teneur en ces éléments diminue par suite de l'apparition de colibacille ou de bacille d'Eberth, il se dépose, amorçant la formation d'un calcul. E. Gérard a suivi les variations de la teneur en cholestérol des liquides biologiques sous l'influence des régimes et de l'état pathologique (brightisme, hépatisme, tuberculose). Il l'a dosé dans les lésions caséeuses et dans les ganglions tuberculeux du bœuf, dans les crachats. Ses recherches ont été faites souvent en collaboration avec son collègue Georges Lemoine ; elles ont établi les modes si variés d'action du cholestérol, tantôt neutralisateur bienfaisant de toxines microbiennes, tantôt générateur malfaisant soit des plaques athéromateuses durcissant les artères, soit des calculs obturant les voies biliaires.

III. — RECHERCHES SUR LES FERMENTS

Nous avons vu que c'est au moment de ses recherches sur les matières

©BIU Santé

grasses et le cholestérol du *Penicillium glaucum*, qu'E. GÉRARD a été amené à entreprendre des travaux sur les ferments. Il a mis en évidence dans ce champignon, outre l'invertine et l'amylase déjà signalées avant lui, de l'émulsine susceptible de dédoubler les glucosides et une lipase que, contrairement à certains auteurs qui travaillaient à cette époque, il a bien distinguée de l'émulsine.

Il a minutieusement étudié la fermentation bactérienne de l'acide urique et observé deux stades dans cette fermentation, arrivant à isoler les micro-organismes qui y jouent successivement un rôle. Il a, en effet, obtenu des cultures pures qui transforment simplement l'acide urique en urée sans formation d'ammoniaque. C'est dans un deuxième stade que se trouve réalisée par les micro-organismes urophages la transformation de l'urée en carbonate d'ammoniaque.

Dans l'organisme animal, E. GÉRARD a étudié, en collaboration avec ABELOUS, l'action des ferments contenus dans les organes les plus divers (rein, foie, capsules surrénales, poumon, intestin, pancréas, rate, ovaire, testicule, etc...). Dans ces travaux se trouvent mises en évidence des actions réductrices assez énergiques pour transformer les nitrates en nitrites, le nitrobenzène en aniline, le bleu de méthylène en sa leucobase. Inversement, l'oxydation des nitrites en nitrates a été démontrée au cours de ses recherches. Plus tard, en collaboration avec RICQUIET, il a établi que la morphine est oxydée dans l'organisme et apporté ainsi une explication à la résistance des morphinomanes à des doses parfois très fortes de poison.

L'étude des phénomènes d'hydratation et de déshydratation réalisés dans les organes a également retenu l'attention de E. GÉRARD. Il a montré que le dédoublement de l'amygdaline est effectué dans l'intestin grêle, surtout dans la région moyenne, par l'organe lui-même ; dans l'estomac, il est l'œuvre des micro-organismes. La macération aqueuse de rein de cheval, préalablement lavé par une injection prolongée pratiquée par les vaisseaux de l'organe excisé de manière à le débarrasser de toute trace de sang est susceptible d'hydrolyser l'acétanilide, le gaïacol, le salol, le benzonaphtol ; certains de ces travaux ont été exécutés en collaboration avec LAMBERT, un de ses préparateurs. Par ces constatations, E. GÉRARD a aussi expliqué les albuminuries passagères provoquées par l'action de certains médicaments. Ajoutons qu'il a montré que l'extrait de rein décompose le glycogène en dextrose, dédouble le lactose, transforme l'acide oxalurique en acide oxalique et urée.

En regard de tous ces processus d'hydratation, il a mis en évidence les processus inverses de déshydratation, montrant la transformation de la créatine en créatinine, de même que nous avons vu plus haut qu'à côté des processus de réduction il avait montré l'existence de processus d'oxydation réalisée par les mêmes organes. Par là, il effleure le problème de la réversibilité des diastases.

©BIU Santé

Notons enfin les recherches qu'il a poursuivies en collaboration avec un de ses préparateurs J. LEROY, relatives à l'action des extraits entérique et pancréatique sur des corps appartenant aux diverses fonctions de la chimie organique.

IV. — RECHERCHES DIVERSES

Sans avoir la prétention d'être complet dans un aussi rapide exposé, nous mentionnerons les recherches d'E. GÉRARD, montrant que le sous-nitrate de bismuth peut dans certaines circonstances pathologiques entrer en dissolution et déterminer des phénomènes d'intoxication lente. Ensuite, en collaboration avec DAUNIC, il a réalisé expérimentalement sur l'animal ces phénomènes d'intoxication. Il a étudié, en collaboration avec G. LEMOINE, l'action thérapeutique de l'extrait pétroléique de bile ; en collaboration avec BRÆMER, la composition chimique de l'*Erythroxylum hypericifolium* ; en collaboration avec R. DELABY, il a dosé le fer engagé dans des combinaisons organiques que renferment certaines parties du corps des animaux ; en collaboration avec G. CARRIÈRE, l'action anti-rhumatismale de l'acide acétyl-orthocrésotinique dont il a étudié la dissociation par l'eau, en collaboration avec M^lle^ NOTREDAME. Enfin, tout dernièrement, il avait étudié, en collaboration avec G. CARRIÈRE, l'action hypotensive du cholalate de sodium, employé par voie rectale.

Nous espérons avoir donné une idée d'ensemble sur l'œuvre scientifique du Professeur E. GÉRARD, avoir marqué les acquisitions que lui doit, dès le début de sa carrière, la Chimie biologique, cette science qui n'en était encore qu'à sa période d'avant-garde. En terminant, mettons en relief l'activité du chef de Service dans le laboratoire duquel plusieurs maîtres de nos Facultés ont fait leurs débuts. Ils doivent beaucoup à l'exemple de travail passionné et méthodique qui leur a été donné ; tous honorent la mémoire de leur initiateur et gardent de lui un souvenir ému et reconnaissant.

F. MORVILLEZ. R. DELABY.

PUBLICATIONS DU PROFESSEUR E. GERARD

I. — TRAVAUX ORIGINAUX.

Sur un nouvel acide gras. *C. R.*, 1890, **111**, p. 305.

Sur les matières grasses de deux Champignons appartenant à la famille des Hyménomycètes. *Bull. Soc. mycol. de France*, 1890, **6**, p. 115.

Recherches sur quelques corps d'origine végétale. *Thèse pour le diplôme supérieur de Pharmacien*. Paris, H. JOUVE, 1891.

Sur quelques nouveaux composés de l'acide daturique. *J. Pharm. Chim.*, 1892, **25**, p. 8.

©BIU Santé

Transformation de l'albumine des urines en propeptones dans la maladie de Bright. Nécessité de certaines précautions à prendre pour l'analyse de ces urines. *C. R. Soc. Biol.*, 1892, **44**, p. 398 et *J. Pharm. Chim.*, 1892, **26**, p. 104.

Sur les cholestérines végétales. *C. R.*, 1892, **114**, p. 1544.

Présence dans le *Penicillium glaucum* d'un ferment soluble agissant comme l'émulsine. *C. R. Soc. Biol.*, 1893, **45**, p. 651 et *J. Pharm. Chim.*, 1893, **28**, p. 11.

Composition chimique de la graisse du foie d'un Crustacé décapode, le crabe des cocotiers. *J. Pharm. Chim.*, 1893, **28**, p. 443.

Sur l'acide daturique. *C. R.*, 1895, **120**, p. 565.

Sur les cholestérines des Cryptogames. *C. R.*, 1895, **121**, p. 723 et *J. Pharm. Chim.*, 1895, **1**, p. 601.

Contribution à l'étude des cholestérines animales et végétales. *Thèse pour le Doctorat en Médecine.* Toulouse, 1895, Marquès et Cie.

Analyse d'un liquide de kyste de l'épididyme. *C. R. Soc. Biol.*, 1895, **47**, p. 109.

Sur le dédoublement de l'amygdaline dans l'économie. *C. R. Soc. Biol.*, 1896, **48**, p. 44 et *J. Pharm. Chim.*, 1896, **3**, p. 233.

Fermentation de l'acide urique par les microorganismes. *C. R.*, 1896, **122**, p. 1019; 1896, **123**, p. 185 et *C. R. Soc. Biol.*, 1896, **48**, p. 516 et 828.

Sur la matière grasse de la levure de bière (avec P. Dareny). *J. Pharm. Chim.*, 1897, **5**, p. 275 et *Bull. Soc. mycol France*, 1897, **13**, p. 183.

Examen chimique de la salive dans un cas de sialorrhée chez un épileptique. *C. R. Soc. Biol.*, 1897, **49**, p. 1017 et *J. Pharm. Chim.*, 1998, **7**, p. 12.

Sur la possibilité d'une intoxication lente après ingestion de sous-nitrate de bismuth dans certains cas pathologiques de l'estomac. 1° note. *C. R. Soc. Biol.*, 1897, **49**, p. 369; 2° note (avec P. Daunic). *C. R. Soc. Biol.*, 1897, **49**, p. 457.

Présence de la lipase dans le *Penicillium glaucum*. *C. R.*, 1897, **124**, p. 370; *J. Pharm. Chim.*, 1897, **5**, p. 529.

Sur les cholestérines des Champignons. *Bull. Soc. mycol. France*, 1897, **13**, p. 19.

Sur les cholestérines des végétaux inférieurs. *C. R.*, 1898, **126**, p. 909 et *J. Pharm. Chim.*, 1897, **5**, p. 372.

Sur la lipase végétale extraite du *Penicillium glaucum*. *Bull. Soc. mycol. France*, 1897, **13**, p. 182.

Sur les poudres de pyrèthre et leurs origines botaniques. *J. Pharm. Chim.*, 1898, **8**, p. 383.

Etudes des caractères d'identité spécifique et de contrôle des extraits pharmaceutiques. Mémoire couronné par la Société de Médecine de Toulouse (prix Gaussail, 1898). Toulouse, imprimerie Villavelle et Perry, 1898; *J. Pharm. Chim.*, 1899, **10**, p. 119 et 173.

De la série aromatique au point de vue médical et pharmaceutique. Mémoire couronné par la Société de Médecine de Toulouse (prix Naudin, 1899).

Recherches sur la composition chimique de l'*Erythroxylum hypericifolium* (avec Bremer). Association française pour l'avancement des Sciences. Boulogne, 1899.

Dédoublement de quelques glucosides par les microbes de l'estomac et par l'émulsine. *C. R. des Sociétés Savantes*, Toulouse, 1899, p. 26.

Sur l'albumosurie (avec Mossé). Société de Médecine de Toulouse, 1899.

Influence de certains éléments de l'urine sur la solubilité de l'oxalate de chaux. Société de Médecine de Toulouse, 1899.

Recherches sur les altérations de la peau, du sang et des urines, dans un cas de pemphigus chronique vrai (avec Audry et Dalous). *Ann. de dermatologie et de syphiligraphie* (4), 2, p. 113.

©BIU Santé

Sur la présence dans l'organisme animal d'un ferment soluble réduisant les nitrates (avec ABELOUS). *C. R.*, 1899, **129**, p. 56 et 164; *J. Pharm. Chim.*, 1899, **10**, p. 103 et 169.

Sur la coexistence d'une diastase réductrice et d'une diastase oxydante dans les organes animaux (avec ABELOUS). *C. R.*, 1899, **129**, p. 1023.

Transformation de la nitrobenzine en phénylamine ou aniline par un ferment soluble réducteur hydrogénant (avec ABELOUS). *C. R.*, 1900, **130**, p. 420.

Transformation de la créatine en créatinine par un ferment soluble déshydratant de l'organisme. *C. R.*, 1901, **132**, p. 153 et *J. Pharm. Chim.*, 1901, **13**, p 361.

Sur le dédoublement des glucosides par l'extrait aqueux d'organes animaux. *C. R. Soc. Biol.*, 1901, **53**, p. 99.

Nouvelles expériences sur l'action biochimique du rein. Explication possible de certaines néphrites toxiques. *Echo médical du Nord*, 8 juin 1902.

Nouvelles expériences sur l'action biochimique du rein. Dédoublement de quelques substances médicamenteuses par la pulpe rénale. *J. Pharm. Chim.*, 1902, **15**, p. 512.

Action biochimique de l'extrait de rein lavé sur certains composés organiques. *C. R.*, 1902, **134**, p. 1248.

Sur la présence d'oxyde de carbone dans l'atmosphère des ateliers de gazage des filatures de coton (avec SURMONT). *Echo médical du Nord*, 1903.

Dosage de l'ammoniaque dans les urines. *Echo médical du Nord*, 1903.

Oxydation de la morphine et réduction de l'oxymorphine par la pulpe rénale (avec RICQUIET). *C. R. Soc. Biol.*, 1904, **56**, p. 904.

Solubilité de la cholestérine dans quelques éléments de la bile, contribution aux théories de la formation des calculs biliaires. *Bull. Acad. Méd.*, 1905, **53**, p. 148; *C. R. Soc. Biol.*, 1905, **58**, p. 348 et *J. Pharm. Chim.*, 1905, **21**, p. 345.

Sur la recherche toxicologique de la morphine (avec DELÉARDE et RICQUIET). *J. Pharm. Chim.*, 1905, **22**, p. 49; *Annales d'Hygiène et de Médecine légale*, octobre 1905.

Conceptions diverses de l'action antitoxique du foie, vis-à-vis des poisons tuberculeux. *Bull. Acad. Méd.*, 1907, **58**, p. 398.

Traitement de la tuberculose basé sur l'action antitoxique du foie par la paratoxine (avec LEMOINE). Congrès de Médecine, 1907; *Bull. Acad. Méd.*, 1907, **58**, p. 212; *Bull. Thérap.*, 1907, **154**, p. 819.

Préparation et caractères de l'extrait pétroléique de bile (ou paratoxine). *Bull. Thérap.*, 1908, **155**, p. 253.

Présence de lithium dans les substances alimentaires (avec MEURIN). *Bull. Soc. Chim. France*, 1908, **3**, p. 184.

La nouvelle Pharmacopée française; modifications importantes pour la posologie et l'art de formuler. *Echo médical du Nord*, 25 octobre 1908.

Les substances lipoïdes de l'organisme; leur teneur en composés cholestériques, leur rôle en pathologie générale (avec LEMOINE et LEULIER). *Bull. Acad. Méd.*, 1908, **60**, p. 162.

De l'atténuation de la tuberculine par l'extrait éthéré de bile (avec LEMOINE). *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1909, p. 304.

Notes d'urologie. *Echo médical du Nord*, 17 octobre 1909.

Recherches sur la lactosurie pendant la grossesse (avec OUI). *Echo médical du Nord*, 12 janvier 1908; *Société obstétricale de France*, octobre 1909 et *Echo médical du Nord*, 12 décembre 1909.

Contribution à l'étude chimique des lipoïdes avec organes animaux (avec VERHAEGHE). *J. Pharm. Chim.*, 1911, **3**, p. 385.

Sur la présence de traces de cholestérine dans les urines normales. *C. R. Soc. Biol.*, 1911, **70**, p. 998.

©BIU Santé

La question de l'urobilinurie au point de vue séméiologique. *Echo médical du Nord*, 26 février 1911.

Sur la composition chimique des lipoïdes en rapport avec leur mode de préparation. *C. R. Soc. Biol.*, 1911, **71**, p. 543.

Sur la présence de traces de cholestérine dans les urines normales. *C. R. Soc. Biol.*, 1911, **70**, p. 998.

Sur le dosage des lipoïdes dans les tissus et les organes animaux. *C. R. Soc. Biol.*, 1911, **71**, p. 590 et 1912, **72**, p. 17.

Action des extraits entérique et pancréatique sur certains corps définis appartenant à différentes fonctions de la chimie organique (avec J. Leroy). *J. Pharm. Chim.*, 1912, **5**, p. 329.

Sur le dosage précis de la cholestérine dans le sérum du sang normal. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **72**, p. 168.

Dosage exact de la cholestérine dans le sérum (avec Lemoine). *Soc. méd. des Hôp.*, 16 février 1912.

De l'existence de la cholestérine dans l'urine des tuberculeux (avec Lemoine). *Congrès de la Tuberculose*, Rome, 1912.

Variation du taux de la cholestérine par rapport à l'alimentation (avec Lemoine). *Soc. méd. des Hôp.*, 21 juin 1912.

Sur l'élimination de la cholestérine dans les crachats tuberculeux (avec Lemoine). *Soc. méd. des Hôp.*, juillet 1912.

Contribution à la composition chimique des lipoïdes ; ferrométrie des lipoïdes (avec R. Delaby). *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **74**, p. 94.

Des conditions d'expérimentation nécessaires à l'étude des substances susceptibles d'agir comme antitoxiques dans la tuberculose (avec Lemoine). *Soc. méd. des Hôp.*, 13 décembre 1913, p. 816.

Analyse de la substance crétacée tuberculeuse de ganglion médiastinal et de la substance caséeuse du poumon chez le bœuf. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, **76**, p. 790.

Applications thérapeutiques de l'acide acétyl-ortho-crésotinique (avec Carrière). *Soc. Thérap.*, 10 mars 1926.

Traitement du rhumatisme articulaire aigu par l'acide acétyl-ortho-crésotinique [crésopirine] (avec Carrière). *Soc. Thérap.*, 12 mai 1926.

Un nouvel analgésique antirhumatismal (avec Carrière). *Gaz. des Hôp.*, 1926, **46**.

De l'action antirhumatismale de la crésopirine (avec Carrière). *Société médico-chirurgicale de Lille*, 21 juin 1926.

Étude comparative sur la dissociation par l'eau de l'aspirine et de la crésopirine (avec Mlle Notredame). *Société médico-chirurgicale de Lille*, 22 novembre 1926.

Nouvelles preuves de l'existence de l'acide en C^{17} dans la série des acides gras saturés. *Bull. Soc. Chim. France*, 1926, **39**, p. 143.

De l'action hypotensive du cholalate de soude (avec G. Carrière). *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **107**, p. 443.

Administration par la voie rectale du cholalate de soude, médicament hypotenseur (avec G. Carrière). *Bull. Soc. Thérap.*, 1934, **39**, p. 97.

II. — Revues.

Revue des travaux publiés sur les alcaloïdes de la jusquiane et du *Scopolia* (avec L. Merck). *J. Pharm. Chim.*, 1897, **6**, p. 518.

Revues d'urologie. *J. Pharm. Chim.*, 1903, **18**, 515 et 557 ; 1904, **20**, 433 et 505 ; 1905, **22**, p. 438 et 494 ; 1906, **24**, p. 501 et 542 ; 1908, **27**, p. 155 et 237.

©BIU Santé

Revues sur le chimisme stomacal. *J. Pharm. Chim.*, 1904, **19**, p. 347; 1905, **21**, p. 302.

Revue des travaux parus sur la stovaïne. *J. Pharm. Chim.*, 1904, **20**, p. 263.

Les métaux colloïdaux, leurs propriétés, leur action physiologique et leur emploi en thérapeutique. *Echo médical du Nord*, 11 octobre 1908.

Les hypnotiques. *Echo médical du Nord*, 18 décembre 1920.

III. — Ouvrages didactiques.

Précis de pharmacie galénique, 3e édit. en 1922. 1 vol. in-8°, 550 pages. Maloine, édit.

Précis de manipulations de Pharmacie, 2e édit. en 1912. 1 vol. in-8°, 372 pages. Maloine, édit.

Traité des Urines. L'analyse des urines considérée comme un des éléments de diagnostic, 3e édit. en 1913. 1 vol. in-8°, 568 pages. Vigot frères, édit.

Technique de stérilisation, 2e édit. en 1911. 1 vol. in-8°, 352 pages. Vigot frères, édit.

Traité pratique d'analyse des denrées alimentaires (avec M. Bonn). 1 vol. in-4°, 598 pages. Vigot frères, édit.

Formulaire. Consultations médicales et chirurgicales (avec Lemoine), 10e édit., 1 vol. in-16°, 1072 pages. Vigot frères, édit.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

BROCQ-ROUSSEU (D.) et ROUSSEL (G.). **Le sérum normal. Récolte et caractères physiques.** 1 vol., in-8°, 364 pages. Prix : 75 francs, Masson et Cie, édit., Paris, 1934. — La préparation aseptique du sérum sanguin paraissait, il y a quelques années encore, une délicate opération de laboratoire. Elle se fait aujourd'hui sur le plan industriel et rien ne montre mieux l'importance prise par cette substance en thérapeutique.

Cet ouvrage, écrit par deux auteurs dont la compétence est indiscutée, est destiné à rendre les plus grands services à tous ceux, physiologistes, bactériologistes, biologistes, médecins, qui, à des titres divers, s'intéressent à la question. C'est pour nous, pharmaciens, une bonne mise au point de matière médicale. Il n'y a là d'ailleurs que le premier tome d'une véritable encyclopédie, qui traitera la question sous ses divers aspects technique, physique, chimique, biologique.

Ce premier tome est consacré à la production du sérum et à ses propriétés physiques. Chaque chapitre forme un tout complet : les techniques d'étude y sont d'abord exposées avec toute l'ampleur voulue, puis les données fournies par la bibliographie (il n'y a pas moins, au total, de 132 références) sont exposées et passées au crible de la critique d'auteurs, qui ont une parfaite connaissance théorique, et mieux encore, pratique de la question.

©BIU Santé

Je ne saurais mieux faire que de reproduire ici les titres des principaux chapitres : on verra avec quelle richesse le sujet est traité.

Production, récolte du sérum. — Rendement en sérum. — Conservation, vieillissement, altérations microbiennes. — Densité osmotique, Conductibilité électrique. — Dialyse, ultra-filtration, électrodialyse. — Tension superficielle. — Viscosité. — Indice réfractométrique. — Pouvoir rotatoire. — Néphélémétrie. — Coloration, spectroscopie. — Activité des ions hydrogène, pouvoir-tampon. — Etat physique du sérum. — Rupture de l'équilibre colloïdal. — Action de la température. — Action des radiations. — Diverses constantes physiques. D. BACH.

Trois siècles de l'Académie française (par les Quarante), in-8°, 527 pages. FIRMIN-DIDOT et Cie, édit., Paris, 1935. — Superbe volume qu'on ne saurait résumer, renfermant 35 articles des titulaires actuels, qui rendent ainsi hommage à leurs aînés.

Chacun des Immortels a écrit un chapitre en accord avec ses travaux habituels, ce qui donne à l'ensemble une image aussi vivante que possible, de son esprit et de son action comme aussi des divers talents qu'elle réunit.

Toute bibliothèque doit le posséder. EM. P.

BRARD (D.). **Contribution à l'étude toxicologique du chrome.** *Thèse Doct. Univ.* (*Pharm.*), *Paris*, 1 vol. in-8°, 180 pages. Imp. HERMANN et Cie, Paris, 1935. — Le travail de M. BRARD débute par une partie analytique assez étendue. Comme les méthodes de recherche et de dosage du chrome dans les viscères, utilisées jusqu'alors, n'étaient pas assez sensibles, l'auteur s'est attaché tout d'abord à étudier un microdosage simple et rapide. Cela l'a conduit à faire une étude approfondie de plusieurs techniques de destruction des matières organiques et notamment de la méthode nitrosulfoperchlorique.

D'autre part, il a mis au point deux procédés de recherche et de dosage du chrome l'un volumétrique, l'autre colorimétrique. Ce dernier permet de retrouver des quantités de chrome de l'ordre du 1/10 de milligramme.

Grâce à la précision de ces techniques, M. BRARD a pu poursuivre un grand nombre de recherches de toxicologie expérimentale. Il a envisagé les cas les plus variés d'intoxications aiguës par le bichromate de potassium, ingéré par voie buccale, intraveineuse ou hypodermique. Il a étudié, en outre, les intoxications chroniques par injection hypodermique ou par voie buccale.

Ces observations lui ont permis de déterminer les symptômes de l'empoisonnement et la toxicité du chrome.

De très nombreuses analyses d'organes effectuées par M. BRARD, sont rapportées dans cet ouvrage. Elles permettent de tirer des conclusions fort intéressantes sur la localisation du chrome dans l'organisme.

Ainsi, en raison du large emploi, qui est fait maintenant, du chrome et de ses composés, cette thèse constitue un chapitre de toxicologie industrielle d'une réelle actualité. C. BEDEL.

DIESNIS (M.). **Contribution à l'étude de la déliquescence et de l'efflorescence (Détermination des états hygrométriques critiques).** *Thèse Doct. Univ.* (*Pharm.*), *Paris*, 1 vol. in-8°, 155 pages. Imp. JEAN, Gap, 1935. — Les expressions « déliquescence » et « efflorescence », employées couramment dans les ouvrages n'ont pas le sens précis qu'on leur attribue habituellement.

Ce manque de netteté présente de sérieux inconvénients, en particulier au point de vue des produits pharmaceutiques, car la propriété d'absorber

©BIU Santé

de l'eau ou d'en perdre correspond à des changements de composition, et, par conséquent, à des variations du titre en produits actifs.

C'est pour y remédier que M. Damiens a proposé de préciser le sens de ces termes en définissant les états hygrométriques critiques, qui limitent les domaines de la déliquescence, de l'efflorescence et de la stabilité.

Pour tirer parti de ce principe, la bibliographie manquait de déterminations numériques pour un grand nombre de substances.

M. Diesnis s'est chargé d'apporter, dans un travail important et délicat, une documentation expérimentale qui rendra de très grands services dans des domaines variés.

A cet effet, il a déterminé les tensions de vapeur de solutions saturées des substances expérimentées et les tensions de dissociation d'hydrates salins pour des températures peu élevées auxquelles les précédents auteurs n'avaient généralement pas opéré.

Un ingénieux dispositif de thermostat lui a permis d'effectuer plusieurs mesures à la fois, tout en obtenant une régulation au 1/20 de degré. Bien que les équilibres de température s'établissent lentement, M. Diesnis a pu ainsi étendre ses recherches à 32 corps différents, opérant même pour chacun d'eux à diverses températures. Il présente l'ensemble de ses résultats dans un tableau d'une consultation facile, où il a cru devoir reporter les chiffres obtenus avant lui par les autres expérimentateurs. On y trouve donc toutes les données actuelles sur la question.

Ce sont là de véritables constantes physiques d'une utilisation très facile au laboratoire et dans l'industrie. Elles s'appliquent non seulement aux produits chimiques, mais encore aux préparations galéniques, ce que M. Diesnis a voulu montrer par deux exemples : l'extrait d'opium et le catgut. Mais il est facile de comprendre que la méthode peut s'étendre aux substances les plus diverses et qu'elle ne manquera pas d'ailleurs d'être utilisée très largement.

C. Bedel.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Microbiologie. — Parasitologie. — Hygiène.

Signification de la forme inapparente dans la naissance et dans le déclin des maladies infectieuses. Nicolle (Charles). *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, 1935, **24**, n° 1, p. 1 à 7. — L'infection inapparente est « la maladie infectieuse sans symptômes ».

On la met en évidence par des méthodes directes (inoculation, etc.) ou par des méthodes sérologiques. La forme inapparente se révèle souvent comme la phase d'extinction de la maladie. Sans doute, certaines infections ont commencé et d'autres pourront commencer par la forme inapparente. Malheureusement, cette conception logique semble bien difficile à prouver.

R. Wz.

Etude des rapports du typhus exanthématique historique et du typhus murin en Tunisie. Recherches des cas inapparents dans les foyers typhiques épars et mobiles en 1934. Non identité actuelle du virus typhique murin et du virus historique.

©BIU Santé

NICOLLE (CH.) et GIROUD (PAUL). *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, 1935, **24**, n° 1, p. 8 à 28, 29 à 46, 47 à 55. R. Wz.

Essais négatifs d'atténuation des virus du typhus de Tunisie par le vieillissement. LAIGRET (JEAN) et DURAND (ROGER). *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, 1935, **24**, n° 1, p. 77 à 83. R. Wz.

A propos de 6 cas de typhus murin contractés au cours de recherches. NICOLLE (CH.). *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, 1935, **24**, n° 1, p. 99-113. — Description de 6 cas d'infection au laboratoire par le typhus murin (souches du Mexique, de Toulon et de Tunis), chez quatre médecins européens et chez deux indigènes tunisiens. La maladie est généralement courte et bénigne, mais on peut redouter des complications lors de la convalescence. R. Wz.

Technique simple de culture des microbes anaérobies. LAIGRET (J.) et DURAND (R.). *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, 1935, **24**, n° 1, p. 122-123 (1 figure). — Dispositif utilisant deux tubes de taille inégale, placés l'un dans l'autre ; emploi du vide ; la moindre rentrée d'air ferme le bouchon de caoutchouc du tube intérieur. Eviter l'eau de condensation, en desséchant légèrement les tubes, à l'étuve, avant leur emploi. R. Wz.

De l'utilisation de la glycérine pour la conservation et la purification des virus. DURAND (ROGER). *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, 1935, **24**, n° 1, p. 124-129. — A 37°, la glycérine détruit les bactéries en un à quatre jours (sauf les bacilles sporulés) ; à 20°, la vitalité des bactéries est beaucoup plus longue ; à la glacière, la glycérine ne montre pratiquement plus d'action destructrice sur les souches bactériennes. R. Wz.

Pharmacologie. — Chimie végétale.

Etude comparative des graines et des épis de quelques espèces caulescentes du genre « Plantago ». YOUNGKEN (H. W.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 5, p. 157-165 (avec 6 figures). — Caractères et différenciation des *Plantago Psyllium* L., *P. arenaria* Waldst. et Kit., *Pl. Cynops* L. On doit considérer comme une adultération l'addition de graines de *P. lanceolata*. R. Wz.

La légende et l'histoire de la passiflore. HOCH (J. H.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 5, p. 166-170 (Bibliographie à la fin). R. Wz.

Les applications pharmaceutiques de l'alcool laurylique sulfoné et des produits analogues. GRIFFITH (I.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 5, p. 176. — Produit très recommandable pour émulsionner et pour nettoyer ; il est dans bien des cas préférable au savon. R. Wz.

La standardisation de la digitale. SCHWARZ (A. J.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 6, p. 196-210 (Bibliographie à la fin). — Importante revue des méthodes d'essai de la digitale : méthodes chimiques (gravimétriques, colorimétriques), méthodes sur l'animal (grenouille, chat, chien, cobaye, lapin, pigeon, etc.), méthode phytochimique (lupin blanc). L'auteur recommande la méthode sur la grenouille (détermination de la dose minimum mortelle) et la méthode de MAGNUS-HATCHER-BRODY sur le chat. R. Wz.

©BIU Santé

Concentration relative de l'estérase et de la lipase dans le tissu adipeux. Hepburn (J. S.) et Mc Duffy Moore (H.). *Amer. Journ. of Pharm.*. 1934, **106**, p. 14-15. — Méthode pour obtenir l'estérase et la lipase avec un prélèvement de 50 gr. Chez le poulet, la dinde, l'oie, l'agneau et l'homme, on trouve constamment les deux enzymes; il n'y a pas parallélisme entre les proportions de ces ferments, mais cependant c'est la graisse d'agneau qui renferme le plus de l'un et de l'autre. R. Wz.

Contribution à la photochimie de l'huile de foie de morue. Graham (J. H.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 2, p. 44-56. — L'auteur étudie l'influence de l'air, de l'humidité, de la lumière et de la température sur l'huile de foie de morue. Il lui semble, pour déterminer le degré de rancidité, que l'indice de Hager-Salkowski est préférable à l'indice de Kreis. Les précautions prises au moment de la préparation de l'huile ont une grande importance. R. Wz.

Solubilité de la cinchonine. Hatcher (R. A.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 7, p. 244-249. — Dans l'eau, la solubilité de la cinchonine (base) est voisine de 1 pour 20.000, à froid; le sulfate de cinchonine est environ cinq fois moins soluble : la base, dissoute dans le chloroforme, reprise dans beaucoup d'eau est soluble de 1/15.000 à 1/13.000; sous un état physique différent, cette solubilité n'est plus que de 1 pour 26.000. Quant au sulfate, sa solubilité dans le chloroforme varie beaucoup, selon que ce chloroforme contient plus ou moins d'alcool. R. Wz.

Le sort de la nicotine chez les fumeurs. (Trail of nicotine during the smoking process). Graham (J. H.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 7, p. 256-261. — Toujours la fumée du tabac (même dénicotinisé) contient de la nicotine et une partie de celle-ci est absorbée par le fumeur, qui l'élimine plus ou moins vite selon les sujets. Copieuse bibliographie.

Recherches sur l'essence de térébenthine. Le camphre obtenu à partir du chlorhydrate de pinène. Hanford (W. E.) et Perkins (G. W.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 8, p. 287-294. — On peut préparer, à partir de pinène purifié et d'HCl anhydre, à la température de +5°, le chlorhydrate de pinène avec un bon rendement. Caractères et capacités réactionnelles de ce produit. Les méthodes habituellement employées pour éliminer l'halogène laissent des résidus goudronneux; on l'élimine mieux par la chaux ou par un hydrate de carbone, sous pression. R. Wz.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Les succédanés de la cocaïne sensibilisent-t-ils les muscles lisses à l'adrénaline? Bacq (Z. M.) et Lefèbvre (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 342-344. — La scurocaïne sensibilise nettement la membrane nictitante du chat à l'adrénaline, sensibilisation à l'adrénaline par contre très faible par la percaïne. P. B.

Les phénomènes de sensibilisation et de désensibilisation aux substances sympathomimétiques provoqués par les succédanés de la cocaïne. Bacq (Z. M.) et Lefèbvre (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 75-76. — La cocaïne et la stovaïne désensibilisent à la tyramine; la

©BIU Santé

tutocaïne, la pentocaïne et la scurocaïne sensibilisent par contre aussi bien à la tyramine qu'aux dérivés du catchol. P. B.

Anesthésiques locaux avec activité vasopressive. I. Esters des aryléthanolamines. ALLES (G. A.) et KNOEFEL (P. K.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **47**, p. 96-110. — L'estérification benzoïque de la β-hydroxy-β-phényléthylamine, corps à activité vasopressive, développe nettement l'activité anesthésique en diminuant l'activité pressive. La β-benzoyloxy-β-phényléthyl-diméthylamine est un anesthésique local actif, égal ou supérieur à l'amine primaire correspondante au point de vue activité pressive. Ainsi, dans le cas des benzoates, la diméthylation n'altère pas l'activité pressive, bien que pour les aminoalcools correspondants, l'effet de la même modification dans la structure soit marqué. La β-benzoyloxy-β-phényléthyl diéthylamine et la pipéridine sont moins actifs comme anesthésiques et corps presseurs que le dérivé diméthylamine. Les esters aliphatiques de la β-hydroxy-β-phényléthyl-diméthylamine sont moins anesthésiques que l'ester benzoïque et sans action vasopressive appréciable. Les esters benzoïque, cinnamique, phénylacétique, acétylmandélique, β-phénylpropionique et mandélique du même aminoalcool présentent une activité anesthésique décroissante dans l'ordre donné, les trois premiers seuls ont un effet presseur évident. La série des composés résultant de la substitution d'un chaînon benzène de la β-benzoyl-β phényléthyl-diméthylamine avec des groupements méthylène dioxy, méthoxy ou diméthoxy présente une activité anesthésique et pressive décroissante, et une augmentation croissante de toxicité dans l'ordre donné. Comparé à l'ester benzoïque, l'ester 4-aminobenzoïque de la β-hydroxy-β-phényléthyl-diméthylamine a une activité anesthésique plus grande, une activité pressive égale, il est mydriatique, mais extrêmement toxique. Même relation entre les esters benzoïque et acétylsalicylique. P. B.

Effet des états pathologiques sur la dose minima mortelle de procaïne intracisternale. COTUI (F. W.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 51-60. — Étude des effets de différents états pathologiques sur la dose minima mortelle de chlorhydrate de procaïne injecté dans la *cisterna magna* des chiens. La pneumonie, une infection post-opératoire marquée et certains états d'hypotension déterminés par une hémorragie, le nitrite d'amyle et l'histamine diminuent tous la dose mortelle de procaïne suffisante pour provoquer la paralysie du centre respiratoire. P. B.

Toxicité et efficacité anesthésique d'un nouvel anesthésique local. FOSDICK (L. S.) et HANSEN (H. L.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 323-327. — Détermination de la toxicité et de l'activité anesthésique du chlorhydrate de thiocaïne La substitution du soufre pour l'oxygène dans le chaînon ester de la procaïne donne un corps plus toxique et présentant une activité anesthésique plus grande. P. B.

Recherches chronaximétriques sur l'action des anesthésiques locaux sur le nerf sensitif. LAUBENDER (W.) et RAUFENBARTH (C.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 113-127. — Etude de l'action des anesthésiques locaux : cocaïne, novocaïne, percaïne et pantocaïne sur les fibres nerveuses sensitives par la méthode de la chronaxie en déterminant le comportement du réflexe d'extension de la grenouille médullaire. La cocaïne et la novocaïne déterminent, suivant le temps d'application et la concentration, des élévations graduelles de la rhéobase et des abaissements

©BIU Santé

de la chronaxie. Pour une même concentration de cocaïne, la rapidité de l'abaissement de la chronaxie et la valeur de l'abaissement maximum sont nettement plus élevées sur le nerf sensitif que sur le nerf moteur. Par contre, la percaïne et la pantocaïne déterminent d'abord des élévations concomitantes de la rhéobase et de la chronaxie suivies d'un abaissement de la chronaxie secondairement. La rapidité d'action de la pantocaïne est plus grande que celle de la percaïne. Pour les auteurs, la méthode chronaximétrique ne présente aucun avantage supérieur à ceux donnés par les autres méthodes pour la détermination quantitative de la puissance relative d'action des anesthésiques locaux. Par contre, cette méthode convient parfaitement pour la détermination des différences d'action des anesthésiques locaux. P. B.

Influence de la substitution dans le noyau benzolique sur l'action d'un anesthésique de surface. Boedecker (Fr.) et Ludwig (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 307-312.

Raccourcissement et suppression de l'anesthésie cocaïnique de l'œil par accoutumance à l'héroïne. Smilga (J.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 339-342.

Sur un nouvel anesthésique local du groupe des phénoxy-aminoalcools. Hesse (E.) et Swoboda (O). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 509-517. — L'éther 1-diéthyl-amino-β-oxypropylique du 2-oxy n-butyl-5-isopropylbenzol est un poison convulsivant et vasculaire. Sa toxicité chez le lapin, en administration sous-cutanée et intraveineuse, est environ deux fois et demie plus élevée que celle de la cocaïne. Sur le cœur isolé de grenouille, altérations de la conduction qui disparaissent après lavage. Suppression de la toxicité de ce corps chez le lapin par respiration artificielle ou par narcose au pernoctone. Comme anesthésique de surface, activité vingt-cinq à trente fois plus grande que celle de la cocaïne. Comme anesthésique lombaire, même activité que la pantocaïne. P. B.

Rétablissement par le lait de l'anesthésie cocaïnique de la cornée supprimée par l'accoutumance à l'alcool. Balodis (K.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 456-459. — L'injection parentérale de lait bouilli rétablit l'action anesthésique cornéenne de la cocaïne supprimée chez le cobaye par l'accoutumance à l'alcool. P. B.

Action comparée des agents pyrétogènes chez le lapin normal et chez le lapin accoutumé à la morphine. Cahen (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 817-818. — Chez le lapin accoutumé à la morphine et présentant vis-à-vis de ce poison une hyposensibilité marquée, on constate vis à-vis des agents pyrétogènes (levure de bière, β. tétrahydronaphtylamine), une hypersensibilité se manifestant par une élévation plus grande de la température pouvant parfois causer la mort de l'animal. P. B.

Action comparée des hypnotiques chez le chien normal et chez le chien accoutumé à la morphine. Cahen (R.). *C R. Soc Biol.*, 1934, **115**, p. 819-820. — Le chien accoutumé à la morphine présente une hypersensibilité vis-à-vis d'un hypnotique cortical comme le chloralose, par contre, pas de modifications de l'action des hypnotiques basilaires. P. B.

©BIU Santé

Action de la morphine sur les chronaxies motrices des antagonismes des pattes antérieures chez le chien. Bonvallet (M.) et Le Beau (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 970-973. — La morphine, en injection intraveineuse chez le chien à dose suffisante pour produire l'égalisation des chronaxies des antagonismes des pattes postérieures, augmente au contraire l'écart préexistant des chronaxies des pattes antérieures, par élévation uniquement de la chronaxie de l'extenseur, celle du fléchisseur restant inchangée. P. B.

Intoxication aiguë par le chlorhydrate de morphine chez le lapin normal. Recherche de la dose mortelle correspondant à l'injection du produit par différentes voies. Creyx (M.) et Lassalle-Saint-Jean (V.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 372-373. — Chez le lapin, dose minima mortelle du chlorhydrate de morphine, par la voie sous-cutanée, 335 milligr. par kilogramme par la voie intraveineuse, 320 milligr. par kilogramme, par voie intrapéritonéale 650 milligr. par kilogramme. Différence minime séparant la dose mortelle de la dose immédiatement inférieure non mortelle; survenue, assez peu fréquente d'ailleurs, de la mort subite au début de l'injection intraveineuse (phénomène de choc); abaissement marqué de la dose mortelle chez les animaux surmenés, mal nourris, injectés dès leur arrivée au laboratoire ou soumis à des conditions de température ambiante défavorable (au-dessus de + 30° notamment).
P. B.

Glycurogenèse et morphinisme expérimental. Giordano (G. B.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **46**, p. 446-449. — La fonction glycurogénétique, comme la fonction hépatique relative au métabolisme des protéides est altérée dans le morphinisme expérimental. P. B.

L'octavérine, un nouveau spasmolytique. Ellinger (Ph.), Koschara (W.) et Seeger (H.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **48**, p. 50-62. — Étude d'un nouveau spasmolytique, l'octavérine, qui, à l'inverse des spasmolytiques déjà connus du groupe de la papavérine, ne dérive pas d'une benzyl-isoquinoléine, mais d'une phényl-isoquinoléine. Ce corps est trois à quatre fois moins toxique que la papavérine. Il est résorbé par le tube gastro-intestinal et par le tissu cellulaire sous-cutané très lentement, plus lentement que la papavérine, mais il est inactivé moins rapidement que la papavérine; de sorte que, par les voies buccale et sous-cutanée, une concentration suffisante pour son activité thérapeutique dans le corps est atteinte pour longtemps. L'octavérine paralyse les mouvements pendulaires et le tonus de l'intestin et de l'utérus à une concentration trois fois plus faible que la papavérine. Pas d'action à ces doses sur le cœur et la circulation *in vivo*. P. B.

Études sur l'intoxication morphinique chronique chez le chien. V. Récupération de la morphine des tissus des animaux tolérants et non tolérants. Plant (O. H.) et Pierce (I. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **49**, p. 432-449. — Description d'une méthode d'extraction et de dosage de faibles quantités de morphine dans les tissus. Application de cette méthode à la récupération de la morphine dans le foie, le muscle, le système nerveux central, le cœur, les poumons, le sang, les organes d'excrétions et les excrétions de 24 chiens, la moitié d'entre eux ayant reçu une seule dose de morphine et l'autre moitié une dose quotidienne de même valeur pendant une période de un an à quatre ans et plus. Les tissus

©BIU Santé

d'un nombre égal de chiens accoutumés et non accoutumés ont été analysés quatre heures et vingt-quatre heures après l'injection. La récupération moyenne totale des six tissus examinés quatre heures après l'injection a été plus grande (42,8 °/₀) chez les chiens non accoutumés, tandis que dans les mêmes tissus examinés vingt-quatre heures après l'injection, la récupération moyenne totale a été plus élevée (46,2 °/₀) chez les animaux accoutumés. Des tissus étudiés, le muscle contient les plus grandes quantités de morphine, mais la concentration reste du même ordre que celle des autres tissus. Le système nerveux central du chien accoutumé contient moins de morphine que celui de l'animal non accoutumé. Le sang de l'animal accoutumé contient davantage de morphine que celui de l'animal non accoutumé, la concentration dans le foie est plus grande que dans les autres tissus. La quantité de morphine dans les reins et l'urine est pratiquement la même chez les chiens accoutumés et non accoutumés au bout de quatre heures, mais elle est plus grande chez les chiens accoutumés au bout de vingt-quatre heures. Le tube digestif et son contenu contiennent beaucoup plus de morphine chez l'animal accoutumé que chez l'animal non accoutumé au bout de quatre heures et de vingt-quatre heures. Le pourcentage de la dose récupérée dans les tissus et les organes d'excrétion des animaux non accoutumés est nettement plus faible au bout de vingt-quatre heures qu'au bout de quatre heures, tandis que chez les chiens accoutumés, c'est l'inverse qui se produit. P. B.

Effets de la morphine et ses dérivés sur les contractions intestinales. I. Morphine et isomères de la codéine. KRUEGER (H. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 254-276. — La morphine, la codéine, l'isocodéine, la pseudocodéine et l'allopseudocodéine, à doses convenables, déterminent une diminution de la fréquence rythmique, une augmentation de l'amplitude rythmique, une augmentation du péristaltisme et une augmentation du tonus de l'iléon du chien. Avec les doses employées, une quantité suffisante de la drogue pour produire un effet est habituellement absorbée en deux à dix minutes après l'injection sous-cutanée. L'activité de ces corps au point de vue de la diminution de la fréquence rythmique est la suivante : morphine, isocodéine, codéine, pseudocodéine, allocodéine = 100, 25, 8, 3, 1. Pour les doses minima nécessaires pour élever le tonus, rapports suivants : M. I. C. P. A. = 100, 19 + 58, 8-15, 4-5, 2. Un oxhydryle phénolique en position 3, un oxhydryle alcoolique en position 6 et une double liaison en position 7-8 ne sont pas nécessaires pour obtenir les effets morphiniques sur les contractions de l'intestin. Cependant, la méthylation de l'oxhydryle phénolique et la position de l'oxhydryle alcoolique modifient profondément les rapports entre la dose et l'effet. P. B.

Action de la mescaline et de quelques dérivés. GRACE (G. S.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 359-372. — Comparaison des effets de la 3.5-diméthoxy-4 éthoxy-phényléthylamine (préparation 1950), et de la 3.4-diéthoxy-5 méthoxy-phényléthylamine (préparation 1952), avec ceux de la 3.4.5.triméthoxy-phényléthylamine (mescaline). Les deux premiers corps sont deux fois plus toxiques que la mescaline. Ils produisent tous une paralysie due à une dépression du système nerveux central et la mort par défaillance respiratoire. Ils déterminent une chute de la pression sanguine empêchée par la vagotomie ou l'atropine. La mescaline et la préparation 1950 déterminent une élévation de la pression sanguine chez le chat décapité, probablement due à l'excitation des ganglions sympathiques. Les solutions fortes arrêtent le cœur perfusé en diastole, par action directe sur le muscle

©BIU Santé

cardiaque. Ces corps stimulent les contractions de l'intestin et de l'utérus, *in situ*, mais non celles de ces organes isolés. Les préparations 1950 et 1952 paralysent le muscle volontaire de grenouille aux concentrations d'environ 1 : 4.000. Les solutions plus fortes (1.500) des trois corps déterminent de la contracture avec perte de l'excitabilité. P. B.

Études sur la morphine, la codéine et leurs dérivés. IV. Isomères hydrogénés de la codéine. Préparation et propriétés de la codéine, de la dihydrocodéine et de leurs isomères. EDDY (N.B.). et SMALL (L. F.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 35-44. — L'enlèvement de la double liaison dans le chaînon III de la codéine et de ses isomères diminue habituellement la toxicité, l'effet d'augmentation des réflexes et l'action convulsivante, il augmente les effets analgésiques et respiratoires. L'effet quantitatif de l'hydrogénation n'est pas le même dans tous les cas, de sorte que l'ordre d'activité des isomères hydrogénés n'est pas le même que celui de la codéine et de ses isomères. Sur les 8 corps étudiés dans ce travail, la dihydroisocodéine semble le plus important au point de vue pratique. Ce corps est beaucoup moins toxique que la codéine et son activité, en particulier au point de vue de l'analgésie, est beaucoup plus grande. P. B.

Études sur les dérivés du phénanthrène. II. Produits de monosubstitution. Premières variations : effet du blocage du groupe oxhydryle du 2- ou du 3-hydroxyphénanthrène. EDDY (N. B.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, 51, p. 75-84. — Étude de l'effet du blocage d'un oxhydryle dans la série du phénanthrène par la formation d'un groupe méthoxy-, éthoxy- ou acétoxy- à la place du groupe oxhydryle libre du 2 ou du 3-hydroxyphénanthrène. Le blocage de l'oxhydryle dans la série du phénanthrène diminue uniformément l'activité du composé qui en résulte, cet effet est le même que celui qui suit le blocage de l'oxhydryle phénolique dans la série de la morphine, dans la formation de la codéine, par exemple. La diminution de l'activité est maxima quand le substituant est fixé en position 3 dans le noyau phénanthrène au point de vue de l'action analgésique et dépressive générale du 3-hydroxyphénanthrène. Pas de différences notables quand le blocage de l'hydroxyphénanthrène est effectué par un groupe méthyl, éthyl ou acétyl. P. B.

Effet de la morphine et de ses dérivés sur les contractions de l'intestin. II. Effet de la morphine sur les pressions développées par la musculature intestinale. KRUEGER (H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 85-96. — L'injection sous-cutanée de morphine est suivie d'une augmentation d'amplitude des contractions, des pressions développées et du travail accompli par le muscle intestinal d'une anse iléale chez le chien La morphine semble donc augmenter la consommation d'oxygène du muscle lisse. Les pressions élevées développées après morphine semblent être un facteur en jeu dans l'action constipante de ce corps. P. B.

Effet de la codéine, de la dihydrocodéine et de leurs isomères sur la pression sanguine chez les chiens non anesthésiés. FOSTER (R. H. K.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 153-169. — Ces corps déterminent une diminution des pressions systolique ou diastolique, ou des deux, une diminution de la pression du pouls et une augmentation de la fréquence cardiaque. Les doses minima actives varient légèrement pour les trois effets étudiés, mais l'ordre général d'activité reste le même, par ordre d'activité

©BIU Santé

décroissante, codéine, dihydroallopseudocodéine, dihydrocodéine, dihydroisocodéine, allopseudocodéine, isocodéine, pseudocodéine et dihydropseudocodéine. Le renversement diastéréomérique de la position de l'oxhydryle alcoolique de la codéine diminue son activité d'environ 1/12. L'hydrogénation (élimination de la double liaison 7-8) la diminue de 1/2. L'isomérisme structural, c'est-à-dire le transport de l'oxhydryle à la position 8 diminue l'activité de 1/3 pour l'allopseudocodéine et de 1/13 pour la pseudocodéine. La pseudocodéine, le diastéréomère de l'allopseudocodéine, présente une activité de 1/10 de celle de cette dernière. L'hydrogénisation avec élimination de la double liaison 6-7 au 7-8, augmente nettement l'activité de l'isocodéine d'environ quatre fois, mais est sans effets appréciables sur la pseudocodéine. L'hydrogénation de l'allopseudocodéine semble augmenter son activité. L'allopseudocodéine semble analogue à la codéine au point de vue du diastéréomérisme et la pseudocodéine est l'analogue diastéréomérique de l'isocodéine. L'ordre décroissant d'influence dans la production des modifications de l'activité circulatoire par changements dans la structure de la molécule est le suivant : diastéréomérisme, isomérisme structural et hydrogénation Dans le cas de l'isocodéine, l'hydrogénation semble déterminer une modification d'activité plus grande que la modification d'isomérisme structural. Mais pour les trois autres corps, codéine, pseudocodéine et allopseudocodéine, l'hydrogénation a moins d'influence sur l'activité que l'isomérisation structurale. P. B.

Effet de la codéine, de la dihydrocodéine et de leurs isomères sur la pression sanguine des chats anesthésiés. Foster (R. H. K.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 170-199. — La morphine et la codéine déterminent seulement une chute de la pression sanguine. Tous les autres dérivés étudiés déterminent une élévation initiale de la pression, mais cette élévation initiale pour la dihydroisocodéine et l'allopseudocodéine n'est pas significative. Par ordre d'activité hypertensive décroissante : pseudocodéine, dihydropseudocodéine, dihydroallopseudocodéine, dihydrocodéine, isocodéine, allopseudocodéine et dihydroisocodéine. Étude du diastéréomérisme et de l'hydrogénation sur l'activité de ces corps.
P. B.

Action de la morphine, de la papavérine, de l'atropine, de la pilocarpine, de la pituitrine, de la pitocine et de la pitressine sur l'activité propulsive intestinale déterminée chez le chien non anesthésié par la méthode du bol. Quigley (J. P.), Highstone (William H.) et Ivy (A. C.). *J. Pharm. exp Ther.*, 1934, **51**, p. 308-320. — Une brève augmentation de l'activité propulsive intestinale se produit initialement après morphine, suivie d'une dépression nettement plus marquée et prolongée. La diminution de la propulsion est aussi prononcée et persistante après papavérine et atropine. L'action de la pilocarpine est légère et inconstante. La pituitrine, la pitressine et la pitocine déterminent habituellement de l'inhibition. P. B.

Le Gérant : Louis Pactat.

Paris. — A. Maretheux et L. Pactat, imp., 1, rue Cassette.

©BIU Santé

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

A. FANDRE. Le catgut et le tétanos. 65

H. LESTRA, A. MASSOT et H. ARBASSIER. Dosage des chlorures sanguins. Méthodes originales. 85

P. DODEL et G. DASTUGUE. Sur quelques propriétés pharmacodynamiques du tétrachlorure de carbone. 93

W. J. STRAZEWICZ. La valériane comme matière première et certaines de ses préparations galéniques 100

A. GUILLAUME et Mlle G. DUVAL. Etude comparative des méthodes de dosage de l'aldéhyde benzoïque dans l'eau distillée de laurier-cerise. 105

R. P. JACQUEMAIN et Mlle H. MISTROFF. Sur le dosage du méthylarsinate disodique (arrhénal). 115

Notice biographique :

A. GORIS. HENRI-CHARLES COUSIN (1863-1936) 117

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux. 121

2° Journaux, Revues, Sociétés savantes 126

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Le catgut et le tétanos.

Dans une publication antérieure « Le problème du catgut » (*), nous avions pu conclure que la question était ou pouvait être résolue définitivement par l'application des méthodes scientifiques, industrielles et économiques, que nous venions de décrire.

Devait-on penser qu'il n'y aurait plus rien à dire et que l'étude du catgut était épuisée... Telle n'était pas notre intention et il reste encore plusieurs points de vue à examiner et à reprendre, questions de détails sans doute, mais en matière de catgut, même un détail a son importance, et, négligé, peut amener des catastrophes.

I. — Poursuivant nos recherches, nous avions annoncé à MM. les chirurgiens notre intention de situer la question « le catgut et le tétanos ».

D'une part, nous avons prié MM. les chirurgiens de nous communiquer leurs observations en nous signalant les cas de tétanos post-

1. Reproduction interdite sans indication de source.
2. *Bulletin des Docteurs en Pharmacie*, 1934, nos 4 et 5.

©BIU Santé

opératoires qu'ils avaient pu relever, et susceptibles d'être attribués au catgut.

D'autre part, nous avons sollicité la compétence de MM. les professeurs des Écoles vétérinaires les plus réputées, tant en France qu'à l'Étranger, pour connaître leur opinion sur la présence possible, normale ou accidentelle, du bacille de NICOLAÏER dans l'intestin de l'espèce ovine.

D'aucuns trouveront peut-être nos recherches superflues après l'étude magistrale de MM. KAUFMANN et GALÉA intitulée « du tétanos post-opératoire » (1), travail repris et commenté par MM. LEFEBVRE et CANTEGRIL.

Toutefois une phrase de M. SAUVÉ, chargé du rapport, sur les travaux cités ci-dessus et disant textuellement « la grosse cause du tétanos post-opératoire réside dans le catgut » (2) nous a particulièrement impressionné et, en notre qualité de fabricant de catguts, nous avons donc pensé, non seulement de notre pouvoir, mais de notre devoir, de reprendre la question du tétanos post-opératoire, mais en la resserrant exclusivement dans son rapport avec le catgut.

Nos appels à MM. les chirurgiens n'ont trouvé qu'un écho très faible ; le désintéressement paraît presque total, sans doute du fait de la rareté des cas de tétanos post-opératoire en général, et de ceux pouvant être attribués au catgut en particulier. Toutefois, lorsqu'un accident se présente, le chirurgien se trouve empressé pour « ne laisser en cause qu'un bouc émissaire : le catgut ». Ainsi s'expriment MM. KAUFMANN et GALÉA (3), et leur appréciation offre une valeur d'autant plus sérieuse qu'ils sont désintéressés et ne s'occupent pas de catguts.

Nous avons en tout cas, entre autres réponses intéressantes de MM. les chirurgiens, enregistré avec une satisfaction marquée, l'opinion de M. le professeur PATEL, de Lyon, qui nous écrit : « Sur un nombre déjà très considérable d'opérations qui se chiffrent peut-être par 15 ou 20 milliers, je n'ai jamais vu (fort heureusement) de cas de tétanos post-opératoire imputable au catgut. »

Un plus jeune chirurgien, le Dr JEAN HOCHE, de Sarreguemines, qui a déjà quelques années de pratique, dit également : « Je n'ai encore jusqu'ici pu observer aucun cas de tétanos dû au catgut. »

Il était intéressant d'enregistrer à la fois l'opinion d'un chirurgien ayant déjà une longue expérience, et celle d'un jeune praticien qui aurait pu, à ses débuts, par une malchance, observer un accident tétanique.

Toutefois, nous en tenant toujours au « catgut », nous ne saurions nier *a priori* des cas de tétanos attribués à cette ligature, car si de fait 20.000 opérations n'ont pas produit 1 cas de tétanos, rien ne permet-

1. *J. de Chir.*, février 1932, **39**, n° 2, p. 194.
2. *Bull. et Mém. de la Soc. nat. de Chir.*, mai 1932, **58**, n° 15, p. 732.
3. Tétanos post-opératoire, *J. de Chir.*, février 1932, p. 196.

©BIU Santé

trait de dire que la 20.001e intervention ne soit faite avec un catgut tétanigène. De fait, MM. KAUFMANN et GALÉA affirment qu'il est indéniable que si la rareté du tétanos post-opératoire est certaine, on en trouve bon an mal an 5 à 6 dans la bibliographie, et de ce nombre il faut en retenir certains imputables au catgut; et la conclusion reste sévère : « Si la rareté de l'infection est l'argument éternel, il ne faut pas méconnaître combien terribles sont les moyens dont le rare tétanos dispose pour frapper le souvenir. »

En effet, rappelons le cas de tétanos imputable au catgut signalé et décrit dans le *Bulletin de l'Académie de Médecine* par M. CHARLES NICOLLE en collaboration avec M. BOUQUET [de Tunis] (1); nous ne saurions contester ce cas, vérifié conformément à toute la technique du contrôle bactériologique.

Les 2 cas de tétanos signalés par M. PAUL THIERRY à la séance du 4 mai 1932 de la Société nationale de Chirurgie, paraissent aussi ne pouvoir être mis en doute (2).

M. le professeur LENORMANT et M. BAZY signalent à leur tour des cas, très rares il est vrai, de tétanos attribuables au catgut, et que nous n'avons aucun droit, vu leurs précisions, de contredire.

M. le Dr BRIDOUX, de Condé-sur-Escaut, nous adresse la relation « d'un cas de tétanos classique ayant entraîné la mort, et dont les détails opératoires et post-opératoires ne lui laissent aucune hésitation sur la cause qu'il attribue au catgut employé ».

Nous pensons inutile de décrire à nouveau des cas suffisamment exposés dans la bibliographie française concernant cette question. Mais nous sommes surpris que MM. KAUFMANN et GALÉA semblent ignorer les cas décrits par MM. W. BULLOCH, L. H. LAMPITT et J. H. BUSHILL, dans leur publication « The preparation of catgut for surgical use » (1929).

Nous en extrayons plusieurs que nous croyons devoir décrire, et ainsi, on ne saurait nous taxer de prendre à tout prix la défense du catgut.

« DIKE, en 1926, a publié l'histoire d'un cas de tétanos post-opératoire dont le catgut fut rendu responsable; une opération césarienne avait été pratiquée sur une femme enceinte âgée de trente-huit ans, qui souffrait d'un rétrécissement du bassin. La plaie utérine fut refermée au moyen de catgut et se cicatrisa. Tout alla bien jusqu'au seizième jour; la malade se plaignit alors d'enflure de la langue et de contraction de la mâchoire; le lendemain, on constatait l'apparition du rire sardonique, du trismus et d'une certaine rétraction de la nuque. Une injection de sérum antitétanique amena quelque amélioration et le diagnostic du tétanos devint sujet à caution. Néanmoins, la malade mourut subite-

1. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 3e série, 1916, **35**, n° 25.
2. *Bull. de la Soc. de Chir.*, voir description mai 1932, n° 15, p. 730.

©BIU Santé

ment trois jours après l'apparition de la complication tétanique. A l'autopsie, on découvrit du pus dans la plaie utérine qui avait été refermée au moyen d'une longue ligature de catgut. Dans les cultures anaérobiques préparées à partir de cette ligature, on trouva des bacilles tétanomorphiques en même temps que d'autres anaérobies à l'état de spores. Injectés à des cobayes en même temps que du sérum antitétanique, ces cultures restèrent sans effet. Injectées seules, elles ne causèrent aucun dommage, si bien que l'on put douter de leur nature tétanique. Cette culture fut inoculée en même temps que de la silice : elle provoqua un tétanos violent et, après la mort de l'animal, l'œdème apparut au siège de l'inoculation, et fournit des cultures qui permirent de découvrir un certain nombre de bacilles tétaniques. »

Les mêmes auteurs anglais relatent également l'attention considérable prêtée récemment à une série de 9 cas de tétanos post-opératoires survenus dans une Institution d'Édimbourg. Ils furent étudiés par MACKIE (1928). Les 9 cas se produisirent dans la clientèle de différents chirurgiens, et 5 d'entre eux survinrent dans la même salle d'opération.

Le tétanos apparut après des opérations gynécologiques (6 cas), une cholécystectomie, une néphrectomie et une gastro-entérostomie. 7 de ces cas furent soumis à un examen bactériologique. Dans 2 des cas, on démontra l'existence de bacilles tétaniques. Dans 2 autres, on découvrit la présence de bacilles tétaniformes associés à d'autres anaérobies à l'état de spores. Dans les 2 autres, on ne trouva aucun microbe. Une enquête approfondie permit d'incriminer le catgut qui, dans les sept cas, avait été fabriqué par la même maison, bien que par des procédés différents.

Toujours d'après ces mêmes auteurs, KUHN et RÖSSLER, dans un article paru dans la *Deutsche klin. therap. Wochenschrift*, établissent qu'il se produisit 6 cas où l'on put démontrer que le tétanos avait été transmis par le catgut. Un de ces cas était, paraît-il, dû à l'emploi de « catgut stérilisé au cumol. »

Ajoutons même que KLEINERTZ (en 1919) réunit 33 cas de tétanos post-opératoires qu'il attribua au catgut, et dont un certain nombre au « catgut au cumol ». Mais les auteurs anglais s'empressent d'ajouter : « KLEINERTZ n'apporte aucune donnée susceptible de confirmer l'opinion qu'il expose et selon laquelle le tétanos aurait été transmis par le catgut ». Il existe donc un certain nombre de cas de tétanos post-opératoires dont on a attribué, sans aucune espèce de preuve, la responsabilité au catgut.

Les bibliographies anglaise, allemande et américaine mentionnent bien d'autres cas qui nous ont impressionné et qui pour notre charge accusent le catgut.

Mais pour notre décharge, il est également réconfortant et indispensable de citer (extrait du même ouvrage de MM. BULLOCH, LAMPITT et

©BIU Santé

BUSHILL) les nombreux cas de tétanos post-opératoires attribués au catgut, et que les auteurs non suspects de partialité récusent nettement.

W. G. RICHARDSON (1909) diagnostique un cas de tétanos six jours après une cholécystotomie. Le catgut employé fut reconnu stérile. Un cas semblable se produisit chez un de ses clients après une opération de hernie étranglée. Là encore, l'examen du catgut donna un résultat négatif ; et RICHARDSON réunit les notes suivantes à propos de 21 cas de tétanos :

Kystes ovariens	4 cas.
Hystérectomie	4 —
Hernie	4 —
Calculs biliaires	3 —
Pancréatite	1 —
Appendicite	1 —
Ventrifixatio uteri	1 —
Carcinoma recti	1 —
Varicocèle	1 —
Carcinoma mammæ	1 —

18 de ces cas furent suivis de décès. Pour tous, on s'était servi du catgut. Dans 14 de ces cas, on examina le catgut, et dans 4 on découvrit un bacille qui ressemblait à celui du tétanos, mais qui n'était pas du tout tétanigène. Aussi RICHARDSON émit-il une théorie d'après laquelle le prétendu « tétanos » n'était pas du tout transmis par le catgut, et qu'au moment de l'opération le malade était habité par quelque organisme dont les manifestations ressemblaient à celles du tétanos.

KNOBLAUCH (1923) eut un cas de tétanos très aigu chez une jeune fille de dix-neuf ans qui souffrait d'une obstruction de l'iléon accompagnée de gangrène. Les excréments sortaient par une ouverture située au dessus de l'obstruction. Une anastomose bout à bout fut pratiquée et la plaie abdominale refermée à l'aide du catgut de KUHN qui fut incriminé. On fit sur la plaie et les pansements des prélèvements qui, soumis à un examen microscopique, donnèrent des résultats négatifs. Un examen ultérieur de la muqueuse de l'intestin gangréné montra entre autres certaines bactéries qui ressemblaient aux bacilles tétaniques. Néanmoins, les cultures n'apportèrent aucun résultat et l'auteur conclut en considérant l'intestin comme la source de l'infection, et non le catgut.

Et, de fait, ajoutons encore à titre bibliographique l'opinion autorisée de TULLACH (1919-1920) qui examina en Angleterre 21 spécimens d'excréments d'hommes appartenant à diverses nationalités, et isola dans 7 cas des micro-organismes que le sérum antitétanique agglutinait.

TEN BROECK et BAUER (1922) de même examinèrent les selles de 78 êtres humains et découvrirent 34,7 % de bacilles semblables au point de vue morphologique et toxique à ceux du tétanos B.

©BIU Santé

Ainsi, le doute est encore plus profond, et l'on peut admettre plus volontiers que dans le cas de catgut trouvé tétanigène après un prélèvement, on peut considérer que dans ces conditions ce n'est pas le catgut qui a provoqué l'infection, mais l'infection intestinale qui a contaminé le catgut.

Enfin, signalons encore comme décharge, l'importante contribution à l'étude du tétanos post-opératoire apportée par WOHLGEMUTH (1923) qui analysa les rapports publiés au cours des 25 dernières années sur 27 cas de tétanos post-opératoire, dont la répartition est la suivante :

Cure radicale de la hernie	7 cas.
Hystérectomie abdominale	5 —
Ovariotomie	3 —
Cholécystectomie	1 —
Avortement	1 —
Appendicectomie	1 —
Néphrectomie	1 —
Castration	1 —
Colpopérinéoplastie	1 —

La série de WOHLGEMUTH comportait également 6 cas de tétanos publiés par K. SPEED (1916) et consécutifs à l'herniotomie (3 cas), à la cholécystectomie (2 cas) et à l'hystérectomie abdominale (1 cas). WOHLGEMUTH attira l'attention sur le fait que tous les cas s'étaient produits après des opérations de l'abdomen. Aucun cas de tétanos post-opératoire ne survint après des opérations pratiquées sur la poitrine, la tête ou les membres, et cela malgré l'énorme quantité de catgut employé. Il estimait que le catgut n'était pas une source d'infection, et qu'on n'avait jamais pu prouver qu'il renfermait des bacilles tétaniques. Il prétendait ainsi que l'auto-infection joue un rôle important dans le tétanos post-opératoire.

Nous limiterons ici la description des cas relevés dans la bibliographie anglaise, allemande et américaine, et si nous admettons, pour ne pas être suspects de partialité ou de vouloir sauver à tout prix le « catgut bouc émissaire », que le catgut tétanigène a existé et existe encore, il faut quand même reconnaître qu'il est très difficile d'attribuer une cause définie à ce terrible mal qu'est le tétanos.

II. — Cette possibilité du catgut tétanigène, bien que très rare, étant admise, nous avons cru devoir à présent, avant toute étude préalable, remonter à la cause d'infection première. Cette origine peut provenir, en effet, si l'on s'en tient toujours exclusivement au catgut, de l'intestin du mouton lui-même, porteur de spores, ou de cet intestin recueilli septiquement et souillé après coup par du bacille de NICOLAÏER, étant donné le contact des abats à l'abattoir avec les détritus répandus par terre. N'est ce pas déjà pour éviter cette contamination possible que la « Commission pour l'étude du catgut », nommée en 1916, a recommandé que

©BIU Santé

les boyaux de mouton soient recueillis aseptiquement (1)? Et de fait, personnellement, bien souvent, nous avons, dans les abattoirs, constaté des amas de boyaux abandonnés sur le sol où bovidés, ovidés et chevaux ayant piétiné, laissaient incontestablement des germes du tétanos en quantité.

M. le Dr Rinjard, directeur du Laboratoire national des Recherches des Services vétérinaires à Alfort, nous renvoie au travail de MM. Kaufmann et Galéa, au sujet de la flore intestinale du mouton; or, l'expérience de ces deux auteurs, ayant porté sur un millier de boyaux environ, et sans aucun résultat positif sur la présence de germes du tétanos, on pourrait conclure que la flore intestinale du mouton est toujours exempte de germe tétanique.

M. le professeur Leclainche diffère d'opinion et nous écrit en réponse à notre question : « La spore tétanique se rencontre dans l'intestin du mouton comme dans celui de tous les herbivores : apportée avec les aliments, elle est évacuée avec et ne se fixe pas sur le trajet du tube digestif. Elle y sera relativement fréquente dans les régions et dans les terrains à tétanos alors que les animaux ingèrent de la terre avec les aliments. Elle y sera rare ou absente partout ailleurs. C'est tout ce que l'on peut dire en l'absence de recherches expérimentales, et c'est bien peu de chose. »

Dans sa modestie de grand savant, M. le professeur Leclainche nous apporte en quelques mots une lumière : si la spore tétanique existe dans l'intestin du mouton, ce n'est qu'accidentellement.

Réponse également fort intéressante de M. le professeur Panisset, de l'École nationale vétérinaire d'Alfort : « La présence de la spore tétanique dans l'intestin des herbivores est une notion classique; est-ce un fait général ou exceptionnel : on était embarrassé pour répondre à cette question jusqu'à présent. Ramon et Lemétayer, en 1933, nous ont apporté une réponse : la fréquence avec laquelle on trouve l'antitoxine tétanique chez le bœuf et chez le *mouton*, et comme, d'autre part, l'antitoxine ne se forme pas spontanément, sa présence ne peut être liée qu'à la présence de la spore dans les réservoirs digestifs ».

M. le professeur Lesbouyries également consulté, nous a fait la même réponse, s'en tenant aux constatations et aux conclusions de MM. Ramon et Lemétayer.

Par ailleurs, M. le professeur Cuillé, de l'École nationale vétérinaire de Toulouse, nous donne des renseignements précieux : « Je n'ai jamais observé de cas de tétanos, écrit-il, sur les animaux domestiques, imputables au catgut utilisé pour les sutures ou les ligatures.

1. Vœu adopté par l'Académie de Médecine, séance du 16 mai 1916, M. le professeur Quénu, rapporteur : « Qu'à l'abattoir, les perfectionnements soient apportés dans la façon de *recueillir* et de traiter les viscères intestinaux. »

©BIU Santé

« En ce qui concerne le mouton, j'ai observé le tétanos à la suite de l'amputation de la queue et de la castration par les méthodes sanglantes.

« L'infection se produit alors par le milieu extérieur et les moutons de certaines régions, de certains villages, sont plus particulièrement affectés, à tel point que nous pratiquons systématiquement une injection de sérum antitétanique, quant nous opérons un animal provenant de certaines régions. Je ne connais pas l'existence du bacille du tétanos dans l'intestin du mouton. »

Il ressort nettement, d'après M. le professeur CUILLÉ, que les cas de tétanos observés chez le mouton étaient donc d'origine externe, accidentelle et non normale.

Enfin, M. le professeur BASSET, de l'École nationale vétérinaire de Lyon, nous dit à son tour « qu'il n'a jamais recherché les spores tétaniques dans le contenu intestinal du mouton, mais qu'il n'y a aucune raison de penser que le mouton ne se comporte pas, à ce sujet, comme les autres Ruminants ».

La solution nous est donnée à nouveau par RAMON et LEMÉTEYER, par leur note (mars 1933-mai 1934) sur l'immunité antitétanique naturellement acquise chez les espèces bovine, ovine et caprine.

Après l'opinion des membres de l'École vétérinaire française, nous nous sommes adressés à M. le professeur KITT, de la Faculté vétérinaire de l'Université de Munich, dont les travaux ont une réputation mondiale; nous ne citerons que la conclusion de sa longue réponse : « Il n'est pas douteux que les spores du tétanos se trouvent dans l'intestin du mouton, au même titre que dans l'intestin de l'espèce chevaline et bovine (1). »

Citons enfin l'avis de quelques éminents vétérinaires, praticiens, basé sur une longue expérience, que n'infirme d'ailleurs nullement la théorie.

M. le docteur-vétérinaire BERNARD, de Nice, consomme des centaines de catguts par an, en opérations sur les animaux, et nous affirme n'avoir jamais observé un seul cas de tétanos, ce qui met hors de cause et l'animal opéré, et le matériel-ligature employé.

M. G. POMMIER, docteur-vétérinaire, à Dijon, écrit textuellement : « Il est à peu près certain que dans les régions à tétanos, le mouton doit être, comme tous les herbivores, porteur de spores tétaniques. Le tétanos du mouton est essentiellement infectieux des plaies, et surtout celles de castration, d'amputation de la queue; on a constaté de véritables épizooties sur des femelles venant d'accoucher. Naturellement,

1. M. le professeur KITT, faisant abstraction de sa nationalité allemande et plaçant, comme PASTEUR, la Science au-dessus de la Patrie, nous a adressé une magnifique lettre pleine d'enseignements utiles et de considérations d'une noble élévation de pensée.

©BIU Santé

ceci ne se produit généralement que dans les régions à tétanos, où celui-ci est beaucoup plus fréquent qu'ailleurs, mais il n'y a pas de prairies tétanigènes, comme il y a des champs maudits pour le charbon. C'est alors toute la région qui est ensemencée de spores tétaniques (environ des villes). BISSAUGE, d'Orléans, a observé de nombreux cas de tétanos du mouton, et il a remarqué que la maladie se développe surtout au moment où il y a un abaissement de la température.

« Le tétanos spontané est rare, et il est à peu près certain qu'il n'y a jamais eu d'observations vraiment sérieuses de ces cas (c'est mon opinion personnelle); aussi, les germes qui sont dans l'intestin, ne jouent-ils pas de rôle sérieux dans l'étiologie, sauf quand ils éliminent les spores, et que celles-ci contaminent les plaies ou les muqueuses rendues sensibles au moment de la parturition ».

M. le docteur-vétérinaire GEORGES, de Nancy, nous a déclaré à son tour n'avoir, depuis vingt-trois ans qu'il exerce la médecine vétérinaire, jamais rencontré un seul cas de tétanos d'origine *intestinale* chez le mouton, mais en avoir observé de nombreux, tous d'origine puerpérale ou suite de castration, et ayant tous entraîné la mort de l'animal.

Enfin, M. le Dr VITU, vétérinaire municipal et directeur des abattoirs de la ville de Nancy nous donne volontiers son opinion, fruit d'une longue expérience : « On rencontre, écrit-il, quelquefois du tétanos chez le mouton, en milieu tétanigène, à la suite de plaies opératoires.

« Il est probable que la spore tétanique doit se trouver dans l'intestin du mouton comme dans le tube digestif des autres herbivores; ce doit être cependant exceptionnel, car chez le mouton comme chez les autres ruminants, il ne m'est jamais arrivé de découvrir un seul cas de tétanos d'origine interne, comme cela se produit chez le cheval. C'est surtout chez ce dernier animal que le vétérinaire peut avoir à poser le diagnostic de tétanos (1) ».

Comme premières conclusions de cet exposé bibliographique et de nos enquêtes aussi variées et complètes que possible, il y a lieu de retenir que :

1° De l'avis de certains chirurgiens dont les observations ne sauraient être contestées *a priori*, il y a eu des cas de tétanos post-opératoire, imputables au catgut;

2° Que ces cas étant tellement rares, il semble, malgré la gravité du fait lorsqu'il se présente, marquer un désintéressement général;

3° Que de l'avis unanime des plus éminents professeurs des Écoles vétérinaires et d'éminents vétérinaires praticiens, le bacille est pré-

1. Nous adressons à MM. les professeurs-vétérinaires et à MM. les docteurs-vétérinaires dont nous citons textuellement les exposés, l'expression de tous nos remerciements et de notre très vive reconnaissance.

©BIU Santé

sent dans l'intestin des herbivores et par conséquent dans celui du mouton;

4° Que, d'après les uns, le bacille y est constamment et normalement, et d'après d'autres accidentellement et apporté par l'ingestion de terre avec les aliments.

III. Désirant, à présent, limiter le problème, notre travail comprend :

1° Contrôle de la matière première, telle que nous la recueillons et l'utilisons, c'est-à-dire examen des intestins grêles de moutons;

D'une part, recueillis aseptiquement;

D'autre part, ramassés par terre et par conséquent nettement souillés.

2° Essais et recherches du tétanos dans les cordes à catgut non stérilisées, provenant de différentes origines commerciales en dehors de celles fabriquées dans notre propre « catguterie ».

3° Examen approfondi de la valeur de stérilisation du catgut par la méthode de tyndallisation, méthode la plus généralement admise et adoptée.

4° Procédés de désinfection des lanières d'intestins grêles, en cours de fabrication, mais préalablement infectés volontairement.

5° Méthodes de désinfection du catgut terminé, également infecté volontairement.

Bien que certaines de ces recherches aient déjà été effectuées par MM. KAUFMANN et GALÉA, une simple variante et certaines circonstances peuvent laisser supposer, *a priori*, que des résultats différents peuvent être enregistrés; la chance et la malchance sont des facteurs déterminants pour des études, où 20.000 cas négatifs et un seul cas positif, infirment l'absolu.

I. — CONTROLE DE LA MATIÈRE PREMIÈRE, TELLE QUE NOUS LA RECUEILLONS ET L'UTILISONS, C'EST-A-DIRE, EXAMEN DES INTESTINS GRÊLES DE MOUTON ET DE LA FLORE MICROBIENNE

a) *Recueillis aseptiquement* :

Nos expériences ont porté sur des intestins de mouton que nous avons prélevés aseptiquement à l'abattoir de Nancy, aux dates ci-après : les 8 janvier 1935, 15 janvier, 22 janvier, 29 janvier; 5 février, 12 février, 19 février, 26 février; 5 mars, 12 mars, 19 mars, 26 mars; 2 avril, 9 avril, 23 avril, 30 avril, soit un total de 16 examens (1).

Nous avons commencé par la recherche de la flore microbienne de

1. Travaux exécutés entièrement dans les laboratoires FANDRE (laboratoire du contrôle bactériologique des catguts), avec le concours du Dr GADOL, diplômé d'Hygiène et de Bactériologie, ancien préparateur d'hygiène à la Faculté de Médecine de Nancy, ancien collaborateur des professeurs VINCENT et PORTIER.

©BIU Santé

l'intestin du mouton. Celle-ci est composée de microbes aérobies sans aucun doute, et il est possible qu'il y ait des anaérobies.

Les milieux que nous avons employés sont : 1° la gélose de VEILLON; 2° le milieu de TAROZZI.

Dans le fond d'un tube de gélose VEILLON incliné, on dépose une certaine quantité du contenu intestinal du liquide à examiner. On porte les tubes à 37°; après vingt-quatre heures se développent à la surface de la gélose inclinée les aérobies et les anaérobies facultatifs; quant aux anaérobies stricts, on remarque après trois ou quatre jours que ceux-ci poussent sur la face postérieure de la gélose; ainsi, nous avons déterminé les aérobies et ceux-ci diffèrent probablement peu de ceux des autres herbivores.

En premier lieu et prédominant toutes les autres espèces, nous avons rencontré et déterminé :

1° Le *Bacterium coli*;

2° L'entérocoque;

3° Un streptocoque.

A côté de ces espèces prédominantes, nous avons trouvé d'autres microbes en forme de bâtonnets, qui prennent le GRAM, de taille et de forme variables et souvent sporulés.

Ce sont :

1° Le *Bacillus mesentericus*;

2° Le *Bacillus proteus vulgaris*.

Puis nous nous sommes consacré avec plus d'attention à la recherche des anaérobies, but de notre étude.

Pour la recherche de ces espèces, nous avons employé deux méthodes :

1° Comme dans la première expérience, nous avons déposé, dans des tubes de gélose inclinée, une certaine quantité du contenu intestinal; nous avons observé qu'au bout de cinq à dix jours d'étuve à 37°, les anaérobies en se développant atteignent presque le tiers de la hauteur de la gélose inclinée. En prélevant les colonies qui se trouvent à la face postérieure de la gélose et en les ensemençant dans une série de tubes de gélose de VEILLON chauffé à 90°, nous sommes parvenu à séparer les aérobies des anaérobies stricts.

2° Nous avons employé soit de la gélose de VEILLON, soit le milieu de TAROZZI. Les tubes ensemencés sont placés dans un large bocal en verre; quand tout est prêt, on fait absorber l'oxygène par un mélange d'une solution à 20 % d'acide pyrogallique et saturée de carbonate de soude; on ferme immédiatement et hermétiquement le bocal au moyen de son couvercle et on lute le joint avec une cire plastique [Plastilline du commerce (1)].

1. Technique proposée par DORNER et RITTER. *Revue de Microbiologie*, mai 1935 Cette technique n'enlève pas le CO^2, mais au contraire provoque une libération de ce gaz dont les anaérobies ont besoin pour vivre.

©BIU Santé

Avant la fermeture, nous avons eu soin d'y placer un test ainsi composé :

Solution de glucose à 10 °/₀	4 cm³ 2
Solution normale de soude	0 cm³ 1
Solution alcoolique de bleu de méthylène à 1 °/₀	0 cm³ 1

Ce test montre pratiquement l'absence complète de l'oxygène à l'intérieur de l'appareil.

Par cette méthode et par la méthode précédente, nous avons isolé et déterminé des anaérobies stricts qui sont surtout des microbes de la putréfaction :

1° En tout premier lieu le *Bacillus putrificus*;
2° Le *Bacillus sporogenes*;
3° Le *Bacillus sporogenes fœtidus*;
4° Le *Bacillus hastiformis*.

Nous avons déterminé plus rarement .

5° Le *Bacillus mycoides*;
6° Le *Bacillus amylobacter*;

Enfin, nous avons isolé quelquefois un *Coccus* à GRAM négatif.

Dans toutes nos recherches, nous n'avons pu trouver de bacilles du tétanos. Il est donc à présumer que ce bacille ne se rencontre pas, ou très exceptionnellement, dans l'intestin du mouton et que, dans cette dernière hypothèse, il n'y séjourne pas, ne fait que le traverser ou bien peut y périr, car la nature a doté l'intestin du mouton, comme toutes les espèces animales, des microbes qui lui sont surtout utiles, ceux qui font fermenter la cellulose et l'amidon, substances qui forment la majeure partie de la nourriture des herbivores. Cette flore est pour ainsi dire normale dans l'organisme, elle en forme une partie et est soumise aux lois générales qui assurent la conservation de l'espèce.

b) Dès lors, il nous paraissait presque superflu de chercher le bacille tétanique plus longuement dans la matière première qui sert à faire le catgut, c'est-à-dire dans les tuniques de l'intestin. Cependant, étant donné que le prélèvement de cette matière première faite à l'abattoir n'est pas toujours effectué dans des conditions parfaites et que des souillures secondaires peuvent intervenir et infecter les boyaux; que, d'autre part, ces boyaux sont souvent ramassés par terre sur un sol sans doute lavé, mais souillé de terre, et... que, d'autre part encore, les boyaux sont transportés dans des charrettes plus ou moins malpropres, enfin bref, ces boyaux, disons-nous, sont sujets, depuis leur sortir de l'animal jusqu'à leur arrivée au laboratoire, à être infectés par du bacille tétanique, celui qui nous intéresse dans cette étude; pour ces raisons, nous avons pensé devoir faire plusieurs prélèvements dans ces conditions, c'est-à-dire rechercher le bacille tétanique sur des boyaux

©BIU Santé

de mouton ramassés sur le sol de l'abattoir. Nous avons exécuté les prélèvements aux dates ci-après :

7 mai, 14 mai, 21 mai, 28 mai.

Nous avons ensemencé comme précédemment de très petites particules de tuniques de l'intestin du mouton, sans aucun traitement ni aucune précaution préalable pour la recherche des anaérobies.

Dans ces quatre prélèvements, nous n'avons pas pu mettre une seule fois en évidence la présence du bacille tétanique après vingt jours de culture. Il résulte donc de ce qui précède que le bacille tétanique n'a pas été présent dans la matière première employée pour la fabrication du catgut.

Si donc, comme il est possible, le bacille tétanique ou les spores peuvent se trouver sur le boyau du mouton, tout comme celles-ci peuvent venir souiller une plaie chez un blessé, le fait ne pourrait être qu'accidentel et rare.

D'autre part, il est vraisemblable que si le bacille du tétanos ou sa spore venaient à s'introduire dans la muqueuse ou dans la tunique musculeuse du boyau, le mouton lui-même ne tarderait pas à succomber bientôt du tétanos puisqu'il y est sensible. En effet, quand on lit « le tétanos chez le mouton », les auteurs ne le révèlent que lors de la castration ou lors de la coupe de la queue, et ces faits sont également rares.

c) Ayant pensé qu'il était toujours possible, nos expériences précédentes ayant été négatives vis-à-vis du bacille tétanique, d'échapper à la vérité, nous avons essayé un autre mode d'expérience pour arriver à mettre en évidence le bacille tétanique dans les boyaux du mouton.

Dans ce but, nous avons recueilli aseptiquement un fragment d'intestin chez un mouton qui venait d'être sacrifié; nous l'avons vidé complètement des matières fécales. Ensuite nous avons dissocié des particules de boyau, en nous rapprochant le plus possible de la séparation de la muqueuse et de la musculeuse, puis nous avons fait plusieurs inoculations de ces différentes particules à des cobayes et à des souris blanches.

a) Les animaux inoculés avec des particules de la musculeuse ont présenté pour la plupart des abcès au lieu d'inoculation avec température de 38°5 au troisième jour.

L'état général ne paraissait pas profondément atteint; l'abcès s'ouvrait dans la plupart des cas, de lui-même, donnant lieu à un écoulement de pus jaunâtre renfermant du colibacille, du staphylocoque et du *B. subtilis*.

b) Les animaux inoculés avec des particules de la muqueuse intestinale étaient plus profondément infectés ; plusieurs d'entre eux sont morts après le huitième jour d'infection généralisée avec symptôme de gangrène. Nous avons trouvé en abondance dans le pus un bacille à bouts arrondis, mobile, sporulé, prenant le GRAM. Ce bacille pousse en milieu sur gélose de VEILLON en anaérobiose en vingt-quatre heures,

©BIU Santé

ainsi que sur milieu de Tarozzi. Le bouillon trouble abondamment, puis il se forme un dépôt. Le sérum coagulé est liquéfié, ainsi que la gélatine. Nous avons identifié ce microbe au *Bacillus putrificus*.

Conclusion. — Il semble donc que ces particules de boyau de mouton inoculés directement aux animaux de laboratoire, ne renfermaient pas de spores tétaniques, aucun d'eux n'ayant succombé à un tétanos.

II. — ESSAIS ET RECHERCHES DU TÉTANOS DANS LES CORDES A CATGUT NON STÉRILISÉES PROVENANT DE DIFFÉRENTES ORIGINES COMMERCIALES EN DEHORS DE CELLES FABRIQUEES DANS NOTRE PROPRE CATGUTERIE

Les expériences dans ce chapitre se réduisent à peu de chose.

Nous avons prélevé divers échantillons de cordes que nous avons divisées en trois lots :

1° Un premier lot a été mis en culture dans des tubes de bouillon peptoné glucosé (milieu de Tarozzi) et dans des tubes de bouillon ordinaire. Le tout a été mis à l'étuve pour la recherche des aérobies qui pouvaient être restés fixés sur les cordes ou ceux que pouvaient apporter les manipulations. Sans doute ce genre de recherche n'a pas ici l'importance du sujet; néanmoins, il nous a paru intéressant, et c'est pourquoi nous l'avons exécuté.

Or, après vingt-quatre heures, quarante-huit heures et cinq jours à l'étuve à 37°, nous avons isolé et identifié les espèces microbiennes suivantes :

Sur 10 échantillons, nous avons trouvé :

Bacillus subtilis	9 fois.
Colibacille	2 —
B. mesentericus	2 —
Staphylocoque	6 —
B. prodigiosus	4 —

2° Un deuxième lot de 10 échantillons de cordes a été mis en culture anaérobie sur gélose de Veillon. Sur 4 échantillons, nous n'avons pas eu de développement de microbe anaérobie. Dans 6 tubes, nous avons eu des colonies qui étaient des anaérobies facultatifs, surtout vers la couche supérieure de la gélose; ces tubes sont restés quinze jours à l'étuve.

Nous rapportant à la magistrale étude sur le tétanos faite par les éminents savants Vaillard et Vincent (*Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1891), nous apprenons que les spores du bacille tétanique comptent parmi les plus résistantes à l'action de la chaleur. Ces auteurs ont montré que, chauffées en vase clos et en milieu humide au bain-marie, elles supportaient pendant six heures la température de 80°, et n'étaient pas tuées par un séjour d'une heure à 90°; qu'elles résistaient sans rien perdre

©BIU Santé

de leurs aptitudes à la température de l'ébullition pendant trois ou quatre minutes, mais qu'elles étaient détruites après cinq minutes.

Selon KITASATO, les spores desséchées conservent pendant des mois leur vitalité et leur virulence à l'air libre dans la terre abritée contre la lumière. On peut imaginer que dans le sol, les spores du tétanos pourront trouver aisément des conditions très propices à une longue conservation, mais il n'en saurait être de même pour celles qui résident à la superficie. Les auteurs ont extrait des terres de surface, par la culture, des bacilles absolument identiques au bacille du tétanos par leurs caractères morphologiques, produisant comme lui des spores rondes et terminales, mais dépourvues de pouvoir pathogène. L'inoculation restait sans effet lorsqu'elle était faite par la voie digestive. VINCENT et VAILLARD ajoutent que le bacille du tétanos ne végète pas dans le sang et les viscères. Ils ont constaté que 1 cm³ d'une culture ne contenant plus que des bacilles sporulés pouvait être injecté sans dommage au cobaye lorsque la culture avait été au préalable chauffée à 65° pendant vingt minutes.

Nous avons donc chauffé pendant vingt minutes à 80° dans des tubes d'eau distillée stérilisée, 10 échantillons de cordes. Ce traitement nous a permis de nous débarrasser de la plupart des aérobies sans risquer de tuer le bacille, ni la spore du tétanos.

Mis ensuite en culture anaérobie sur gélose VEILLON, nous n'avons observé aucun développement microbien après quinze jours.

Ceci prouve donc que nos échantillons de corde ne portaient aucune spore tétanique dans leurs éléments.

3° Enfin un troisième lot de 10 échantillons de cordes ont été inoculés à des souris blanches, et cela de la façon suivante : 1 cm. environ de corde prêt à subir les procédés de stérilisation a été introduit à la naissance de la queue de la souris après une petite incision de la peau. Nous introduisions d'une façon convenable (les mains étant bien lavées et passées à l'alcool stérile) le centimètre de corde dans la lumière d'une grosse aiguille à injections intramusculaires que nous avions stérilisée, et, avec le mandrin de l'aiguille, nous poussions le petit tronçon sous la peau de la souris (1).

Nous avons observé chez ces souris pendant les premiers jours un peu de température et une légère inflammation au niveau du point inoculé. Trois d'entre elles ont péri le septième et huitième jour d'un abcès dont le pus renfermait du streptocoque et du staphylocoque; toutes les autres souris ont guéri; mais ce qui est remarquable, c'est qu'aucune d'entre elles n'est morte du tétanos.

1. Nous tenons à exprimer ici tous nos remerciements à M. le Dr ZINGLÉ, directeur vétérinaire des abattoirs de Strasbourg, que nous avons également consulté et qui nous a donné ces différents tours de mains qu'il a souvent eu l'occasion de pratiquer avec succès.

©BIU Santé

III. — EXAMEN APPROFONDI DE LA VALEUR DE STÉRILISATION DU CATGUT PAR LA MÉTHODE DE TYNDALLISATION.

Avant d'infecter des catguts avec des cultures de bacille tétanique, nous avons cru intéressant de voir ce que devient le bacille tétanique virulent (souches qui nous ont été données aimablement par le professeur BORREL, de Strasbourg) dans les liquides utilisés pour la conservation et la stérilisation du catgut, dans notre propre catguterie.

Nous avons donc introduit une culture (1 cm³) de bacille tétanique sur milieu de TAROZZI âgée de dix jours :

1° Dans 5 tubes d'alcool à 90°;

2° Dans 5 tubes de stéricool (1).

Ces tubes ont été ensuite scellés et placés suivant notre méthode au bain-marie à 60° pendant dix heures par jour et pendant cinq jours consécutifs.

Après ce temps, nous avons ensemencé, au moyen d'un prélèvement fait dans chacun de ces tubes (alcool et stéricool), deux tubes, l'un de bouillon TAROZZI, l'autre de gélose VEILLON. Nous avons ainsi ensemencé 20 tubes que nous avons mis à l'étuve en anaérobiose pour voir si le bacille tétanique était resté vivant.

Après vingt jours à l'étuve, nous n'avons constaté aucun développement microbien. Il est donc indiscutable que le bacille tétanique avec ses spores ne résiste pas à l'action combinée de l'alcool à 90° et de la chaleur de 60°, ni surtout à l'action d'un alcool additionné d'un dérivé chloré et de la même température.

Il nous a paru intéressant de faire figurer ici les observations presque analogues que d'autres bactériologistes ont faites à ce sujet.

Le premier des savants que la question parut intéresser fut KITASATO qui, dans un article sur le bacille du tétanos paru, en 1889, dans la *Zeitschrift für Hygiene*, nous dit : « en cultivant du pus tétanique sur du sérum coagulé ou sur de la gélose à une température de 38°, j'ai obtenu en vingt-quatre heures une culture mélangée contenant en outre le bacille tétanique sporifère ». Il l'a exposé alors pendant trois quarts d'heure dans un bain-marie chauffé à une température de 80°. En inoculant les cultures ainsi traitées à des souris, il les faisait mourir du tétanos, ce qui prouvait que les spores qui, seules, avaient pu résister au chauffage, étaient celles du bacille tétanique.

Continuant ses investigations, il a observé que les spores suppor-

1. Nous appelons stéricool, de l'alcool éthylique à 90° rendu stérile par l'addition d'un dérivé chloré du thymol; ce produit est d'autant plus intéressant qu'il renferme un radical « chlore » auquel le microbe de NICOLAÏER est tout particulièrement sensible.

©BIU Santé

taient une température de 80° pendant une heure, mais qu'elles étaient tuées par un chauffage dans la vapeur d'eau à 100° pendant cinq minutes. Ces spores se montrent assez résistantes envers les divers agents chimiques :

a) L'acide phénique à 5 °/₀ ne les tue qu'après quinze heures;

b) Si l'on y ajoute de l'acide chlorhydrique à 5 °/₀, elles sont tuées après deux heures;

c) Le sublimé à 1 °/₀ les tue en trois heures et en trente minutes si l'on y ajoute de l'acide chlorhydrique à 5 °/₀.

Vaillard et Vincent (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1891) ont remarqué dans leurs recherches que les spores tétaniques desséchées sont très sensibles à l'action de la lumière diffuse ou de la radiation solaire, lorsque celles-ci s'exercent en présence de l'air. Elles subissent, en effet, disent ces auteurs, des modifications plus ou moins profondes qui, pour se produire, n'exigent pas un temps très long. Leur germination devient d'abord moins rapide et leur culture moins active, puis elles donnent naissance à des bacilles dénués de tout pouvoir pathogène, incapables de produire des spores et d'en former ultérieurement dans les cultures successives. Enfin, elles périssent après un délai qui n'excède pas un mois.

Nous croyons inutile de nous étendre sur toutes les expériences faites par d'autres auteurs dont nous citerons les noms, tels que Sanchez, Toledo, Veillon, Rouget, Klirstein, Roucali, Moriac, Marie et Triollet qui, tous, sont d'accord, tout en admettant que la spore tétanique est très résistante, n'en est pas moins tuée, et la toxine rendue inactive par la chaleur, les antiseptiques, l'exposition à la lumière et le vieillissement.

IV. — DÉSINFECTION DES LANIÈRES D'INTESTINS GRÊLES EN COURS DE FABRICATION VOLONTAIREMENT INFECTÉS PAR DU BACILLE TÉTANIQUE.

Dans des cultures jeunes de bacille tétanique, nous avons introduit des tubes porte-lanières d'intestins grêles de mouton. Nos expériences ont porté sur 15 échantillons.

Après un contact d'une heure dans le milieu de culture de bacille tétanique, nous les avons retirées et mises à dessécher dans des tubes stériles à l'étuve à 37°.

Après vingt-quatre heures à quarante-huit heures, nous les avons réparties dans des tubes renfermant les uns de l'alcool, les autres du stéricool. Puis ils ont subi l'action de la chaleur, c'est-à-dire qu'ils ont été placés au bain-marie à 60° pendant dix heures par jour et pendant cinq jours. Nous avions conservé 2 échantillons infectés et non tyndallisés, afin de faire l'étude comparative.

©BIU Santé

Les tubes de gélose VEILLON et de milieu de TAROZZI ensemencés avec les 2 échantillons infectés, mais non stérilisés, ont donné une abondante culture de bacille du tétanos. Les autres n'ont donné aucune culture après quinze jours à l'étuve dans les conditions d'anaérobiose.

Une fois de plus, il est donc permis d'affirmer que la tyndallisation dans l'alcool à 90° et à plus forte raison dans l'alcool à 90° additionné d'un antiseptique puissant, et pendant cinq jours à 60°, détruit les cultures de bacille tétanique, aussi bien pures que sporulées.

Une fois de plus également, il y a corroboration entre une méthode de stérilisation qui peut nécessiter 170° à sec pour détruire les spores du tétanos en une demi-heure et un procédé différent dont la durée très prolongée et le milieu humide aboutissent au même résultat. Comme parallèle et proportions équivalentes, on pourrait établir, en quelque sorte, des données mathématiques.

V. — MÉTHODES DE DÉSINFECTION DU CATGUT TERMINÉ, ÉGALEMENT INFECTÉ VOLONTAIREMENT.

Comme importance de notre étude, ce chapitre peut être considéré comme le plus décisif.

En effet, n'ayant absolument pas décelé le microbe de NICOLAÏER dans aucune des expériences précédentes, et devant toutefois arriver à détruire ce bacille dans le catgut terminé, avant sa mise à la disposition du chirurgien et en supposant qu'il puisse contenir du tétanos, il importait donc de prouver et d'affirmer la destruction possible de ce bacille, c'est-à-dire la stérilisation finale du catgut.

Nous avons donc infecté volontairement, comme précédemment, du catgut terminé, c'est-à-dire prêt à être stérilisé, avec les cultures pures et sporulées que nous avions à notre disposition, et avec lesquelles nous avons déjà fait les essais sur les lanières d'intestin comme dit au paragraphe 4.

Après avoir renouvelé toutes les expériences décrites antérieurement, et nous être assuré que ces catguts étaient bien infectés et riches en bacilles, nous leurs avons appliqué trois procédés de stérilisation.

Pour chacune de ces méthodes, nous avons utilisé 8 catguts n° 0, 8 catguts n° 2 et 8 catguts n° 3.

Nous avons tenu à appuyer nos expériences de préférence sur de gros numéros de catguts, MM. les chirurgiens pensant généralement qu'un gros catgut est plus difficile à stériliser qu'un catgut fin ou moyen.

Un premier lot de 24 catguts ainsi infectés a été traité, comme précédemment les lanières, par l'alcool à 90°, toujours à la température de 60°, dix heures par jour et pendant cinq jours.

Tous les 24 catguts ont été ensuite placés individuellement dans les

©BIU Santé

tubes à bouillon, milieu de TAROZZI, formule du professeur GORIS, et tous les catguts se sont montrés parfaitement stériles.

Le procédé de tyndallisation est cette fois encore apparu comme définitivement concluant, puisque nous pouvions affirmer être partis de catguts tétanigènes.

Un second lot de 24 catguts absolument identiques a été traité par notre procédé à l'iode [1], c'est-à-dire par une solution de :

Iode, en grammes	10
Iodure de potassium, en grammes	10
Bicarbonate de soude, en grammes	2
Alcool à 90°, en cm³	300
Eau distillée, en cm³	700

Ces 24 catguts ont été mis ensemble dans un même bocal et à l'étuve à 37° durant quatre heures.

Après ce délai, la solution iodée a été soutirée et remplacée par une solution stérile d'hyposulfite de soude pour enlever l'excès d'iode.

Puis ces catguts ont été transportés un à un, et aseptiquement, dans des tubes à bouillon de culture TAROZZI, et mis à l'étuve, par conséquent dans les conditions d'anaérobiose.

Une fois de plus, nous pouvons affirmer que toutes les cultures sont restées totalement négatives.

Il est donc ainsi démontré que la solution iodée en milieu alcalin [2], et dans un délai de quatre heures, donne un résultat absolument identique à celui de la tyndallisation pendant cinq jours à 60°, et dans l'alcool simple ; il ressort donc que ce procédé à l'iode est plus rapide et plus décisif.

Enfin, le troisième lot de 24 catguts infectés a subi un traitement en quelque sorte analogue, mais avec une variante [3].

Les catguts ont été traités par une solution d'iode et d'iodate de potassium en présence d'un acide en quantité strictement nécessaire ; on les laisse en contact pendant quatre heures avec les deux sels, de façon à ce que la pénétration se fasse complètement. On ajoute ensuite l'acide, et le contact en présence de l'iode naissant est maintenu quarante-huit heures. On enlève ensuite l'excès d'iode par l'hyposulfite de soude, et l'excès d'acide par le carbonate de soude.

Or, ces mêmes catguts, placés à leur tour en bouillon TAROZZI, et à l'étuve le temps convenable, se sont montrés également tous stériles, et n'ont donné aucune culture après quinze jours.

1. *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, mai-juin 1918, nos 5 et 6.
2. Le bicarbonate de soude évite ou neutralise la formation d'acide iodhydrique libre si nuisible à la solidité du catgut, et maintient constamment l'alcalinité du milieu très favorable au contraire à la solidité.
3. *Bulletin des Docteurs en Pharmacie*, 1934, nos 4 et 5 (détails complets).

©BIU Santé

On est en droit de conclure : *in iodo stat salus.*

Une légère conséquence fâcheuse de cette méthode en découle : Tout traitement chimique, si faiblement « agressif » qu'il puisse être, donne une garantie de plus au point de vue de la stérilité, mais en sacrifiant un peu de la solidité ; or, il appartient au laboratoire de fixer la limite optima et compensatrice de la *stérilité*, c'est-à-dire de la sécurité et de la *solidité*.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1° Les bibliographies française et étrangères traitant du tétanos post-opératoire, mentionnent, avec preuve à l'appui, des cas de tétanos imputables au catgut.

Les adversaires du catgut prétendent que les cas de tétanos post-opératoires dus à cette ligature sont fréquents, alors que les partisans affirment qu'en tant que complication d'une opération chirurgicale, le tétanos attribuable au catgut est très rare et peut difficilement être prouvé, d'où le doute.

Nous ne contestons pas ces cas, mais nous pouvons affirmer à présent qu'il s'agit sûrement de catguts non stérilisés par les méthodes de tyndallisation dans l'alcool, ni par les procédés à l'iode [1].

Pour les cas signalés avant 1916-1918, l'excuse est valable ; pour les cas relatés surtout entre 1918 et 1931 ces accidents auraient dû ne pas se produire.

A la décharge des fabricants de catguts, il y a lieu de signaler que les méthodes de tyndallisation n'ont parfois pas été employées, certains chirurgiens ayant déclaré qu'ils n'avaient aucune confiance en ce procédé, et qu'ils ne considéraient pas comme stérile, un catgut tyndallisé.

2° En ce qui concerne notre consultation directe auprès de MM. les chirurgiens et MM. les vétérinaires, professeurs et praticiens, sur l'origine probable du tétanos ou sur sa présence réelle, nous avons déjà répondu.

3° Nos expériences ne nous ont pas révélé une seule fois la présence du bacille du tétanos, ni dans le contenu intestinal du mouton, ni dans les tuniques intestinales telles qu'elles sont employées pour la fabrication du catgut, soit que ces intestins aient été recueillis aseptiquement ou non.

4° Le même résultat négatif a été enregistré avec des cordes à catgut de notre fabrication et de diverses marques commerciales.

5° Nous rappelons succinctement les caractères principaux du bacille de NICOLAÏER d'après les études des Maîtres éminents ayant traité cette question, et nous les complétons par les données de nos expériences

1. Et pourtant ces méthodes ont été déjà signalées en 1916 par le professeur GORIS : *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, mars, avril, mai et juin 1916, et par nous-même : *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, mai et juin 1918.

©BIU Santé

personnelles sur des cultures pures et sporulées ; nous avons déterminé que les procédés de tyndallisation par l'alcool à 90°, l'alcool additionné d'un antiseptique et une solution définie d'iode, détruisent nettement ces cultures à une température inférieure à celle indiquée jusqu'à ce jour.

6° Nos recherches ayant eu obligatoirement un caractère limitatif, nous avons nous-mêmes infecté, et des tuniques intestinales amenées à l'état de lanières pour la préparation de la corde à catgut, et des catguts terminés, avec des cultures pures et sporulées de tétanos.

Les diverses méthodes de tyndallisation décrites, appliquées et aux lanières et aux catguts infectés du bacille du tétanos, ont donné les mêmes résultats, c'est-à-dire la stérilisation complète de ces lanières et de ces catguts.

Et la conclusion finale peut se traduire en ces termes :

Qu'il suffise de pouvoir constater que toute culture en milieu de Tarozzi (formule Goris) est négative, ce qui élimine non seulement les aérobies mais les anaérobies, donc tétanos (et même gangrène gazeuse), pour pouvoir affirmer que tout tétanos post-opératoire ne saurait plus être attribué au catgut;

Que, par préférence, le catgut iodé soit introduit dans la pratique courante tant il est vrai que l'action de l'iode est décisive, et que peu importe la couleur si l'on a la sécurité.

Et ainsi se dissiperont à jamais ce doute et ce cauchemar de l'emploi d'un catgut susceptible de provoquer ce mal entre tous les maux, dont le seul nom évoque l'horreur : le tétanos.

A. Fandre,

Docteur en Pharmacie.

Dosage des chlorures sanguins. Méthodes originales.

La nécessité d'obtenir, dans les dosages de chlore, des résultats rapides et précis, pour l'étude des variations de taux de chlore sanguin, nous a amenés à expérimenter les méthodes déjà décrites, à les améliorer parfois pour obtenir plus d'exactitude, à en instituer de nouvelles pour joindre la rapidité à la précision.

Nous avons naturellement essayé d'abord d'utiliser la méthode classique par destruction permanganique.

Or cette méthode détruit assez péniblement les matières albuminoïdes, et cette critique s'adresse particulièrement à la minéralisation des globules.

©BIU Santé

D'autre part, l'ordre dans lequel on introduit les réactifs a une importance particulière, puisque les oxydants (MnO^4K) peuvent entraîner des pertes de chlore gazeux, si on ne se trouve pas en présence d'azotate d'argent. Enfin, l'addition d'acide nitrique dès le début des opérations coagule les albuminoïdes en rendant leur destruction beaucoup plus laborieuse.

MÉTHODE DE LAUDAT MODIFIÉE

C'est pour échapper à ces critiques que, tout en conservant le principe de la méthode de LAUDAT, nous en avons précisé ou modifié la technique opératoire.

Cette technique modifiée doit être minutieusement suivie pour obtenir des résultats précis. Comme on le verra, nous avons déterminé les quantités respectives de MnO^4K, et d'acide nitrique nécessaires pour détruire rapidement les matières organiques du plasma d'une part, des globules d'autre part.

DOSAGE DU CHLORE PLASMATIQUE.

Nous recommandons d'opérer sur 5 cm^3 de plasma afin de conserver une précision suffisante.

Introduire dans l'ordre dans un ballon.

Plasma.	5 cm^3
Solution N/10 d'AzO^3Ag	10 —
Solution *saturée* de MnO^4K	10 —

agiter, porter à l'ébullition en agitant.

Introduire dans le mélange encore chaud 20 cm^3 d'acide nitrique, porter à l'ébullition jusqu'à obtention d'un liquide clair.

Laisser refroidir.

Ajouter de l'alun de fer et de la solution N/10 de sulfocyanate jusqu'à virage au rouge.

Soit n cm^3 de sulfocyanate N/10 utilisés.

$$\frac{(10 - n) \times 0{,}00355}{5} \times 1.000 = \text{chlore plasmatique } ‰.$$

DOSAGE DU CHLORE GLOBULAIRE.

A une prise d'essai de 5 cm^3 de globules, ajouter 15 cm^3 d'eau distillée pour obtenir une hémolyse totale des globules.

A la solution ainsi obtenue, ajouter 5 cm^3 de solution N/10 d'AzO^3Ag, puis 25 cm^3 de *solution saturée* de MnO^4K. Porter à l'ébullition ; au liquide encore chaud, ajouter 50 cm^3 d'acide nitrique, porter à l'ébullition jusqu'à obtention d'un liquide clair.

©BIU Santé

Terminer comme pour le dosage du chlore plasmatique. Calculer avec la formule indiquée pour le chlore plasmatique.

$$\frac{(10 - n) \times 0{,}00355}{5} \times 1.000 = \text{chlore globulaire } ^{o}/_{oo}.$$

En résumé :

1° Si on introduit l'AzO^3Ag en premier lieu, on évite toutes les pertes de chlore ;

2° L'attaque par MnO^4K en absence d'acide nitrique rend la minéralisation ultérieure par cet acide beaucoup plus rapide ;

3° L'hémolyse préalable des globules concourt au même but ;

4° Les doses respectives de globules, plasma, acide nitrique, permanganate, conviennent à une destruction qui est effectuée en cinq minutes ;

5° Pour la netteté du virage de l'alun de fer nous insistons sur la nécessité d'effectuer les additions de sulfocyanate sur des liqueurs *refroidies*.

Cette méthode donne le chore total du sang, puisqu'on minéralise toute la matière organique, soit des globules, soit du plasma. Or nous avions eu l'idée de rechercher si tout le chlore trouvé par la méthode de LAUDAT était intégralement ionisé.

Les expériences de B. DREVON sur les pertes possibles de chlore par un excès d'acide nitrique et permanganate de potasse, ont été reprises dans un appareil semblable au sien ; en utilisant notre mode opératoire nous n'avons constaté aucune perte de chlore soit avec les globules, soit avec le plasma.

Pour tenter de mettre en évidence par différence le chlore organique qui pouvait se trouver dans le sang (globules ou plasma), nous avons songé à nous adresser à des méthodes utilisant des défécations à froid, où l'absence de l'intervention de la chaleur ne nous faisait pas craindre l'hydrolyse des composés chlorés plus ou moins labiles.

Nous avons utilisé la méthode de RAQUET par défécation au ferrocyanure de zinc qui donne un filtrat limpide et incolore et des résultats exacts à *condition de suivre la technique originale de l'auteur* en ce qui concerne la défécation ; mais il n'est pas douteux que l'addition d'éther ou mieux de toluène donne de la netteté au virage de sulfocyanate. Nous n'avons pas tardé à reprocher à cette méthode la lenteur de sa filtration pour la défécation des globules. Aussi, nous sommes-nous adressés à un autre déféquant et conformément à ce que nous avions fait pour le lait, nous avons appliqué aux globules, au plasma et au sang total la défécation par le métaphosphate de soude.

DÉFÉCATION AU MÉTAPHOSPHATE DE SOUDE

Nous avons d'une part établi les quantités de déféquant nécessaire pour obtenir un filtrat limpide et d'autre part nous avons vérifié qu'on pouvait opérer sur une partie aliquote du filtrat.

©BIU Santé

En effet, on pouvait craindre :

1° Soit une erreur par défaut par adsorption de Cl par le précipité;

2° Soit une erreur par excès puisqu'on néglige de tenir compte du précipité.

Des dosages effectués comparativement :

1° Par la méthode de LAUDAT;

2° Par la méthode de défécation au métaphosphate en opérant sur l'ensemble des liquides obtenus par filtration à la trompe à vide sur entonnoir de GOOCH et sur les eaux de lavage du précipité;

3° Par la méthode de défécation au métaphosphate en opérant sur une partie aliquote du filtrat, nous ont montré que les erreurs relatives ne dépassaient pas 1,5 p. 100.

Dans la pratique nous pouvons donc, pour augmenter la rapidité du dosage sans nuire à sa précision, opérer sur une partie aliquote du filtrat, pourvu que l'on ait soin, au moment de la défécation, de compléter les volumes à 100 cm³ lorsque les prises d'essai sont de l'ordre de 5 cm³.

Nous rappelons que nous avons démontré précédemment la nécessité de détruire le métaphosphate par ébullition dans le liquide clair afin de conserver au virage de l'alun de fer la netteté qui conditionne la précision.

Voici le mode opératoire que nous proposons.

TECHNIQUE DE DOSAGE DU CHLORE PLASMATIQUE.

Mettre dans un matras jaugé de 100 cm³ :

Plasma	5	cm³
Eau	60 à 70	—
Solution de métaphosphate de soude à 5 °/₀	1,5	—

agiter, ajouter :

Solution SO^4H^2 N/10	5 cm³

compléter à 100 cm³ avec H^2O distillée; filtrer.

Recueillir 75 cm³ de liquide filtré; ajouter 10 cm³ d'NO^3Ag N/20, 5 cm³ d'NO^3H. Ajouter quelques billes de verre pour éviter les pertes par projection de liquide au cours de l'ébullition.

Porter à l'*ébullition cinq minutes* en évitant une lumière trop vive (réduction de NO^3Ag).

Laisser refroidir.

Ajouter l'alun de fer et faire des affusions de sulfocyanate N/20 jusqu'à virage au rose.

©BIU Santé

Calcul.

Soit n cm³ de sulfocyanate N/20 utilisés :

$$\frac{(10-n)}{2} \times \frac{0{,}00355}{3{,}75} \times 1.000 = \text{chlore plasmatique } ‰$$

ou en simplifiant :

$$\frac{10-n \times 3{,}55}{7{,}50} = \text{chlore plasmatique } ‰.$$

TECHNIQUE DE DOSAGE DU CHLORE GLOBULAIRE.

Dans un matras jaugé de 100 cm³, introduire :

Globules.	4 cm³
Eau distillée.	50 —

laisser l'hémolyse se produire,
ajouter :

Solution de métaphosphate de soude à 5 %.	3 cm³

agiter, ajouter :

SO^4H^2 N/10	12 cm³

agiter, compléter :

Eau distillée	100 cm³

filtrer, recueillir 75 cm³.
Continuer le dosage comme pour le plasma.

Calcul.

Soit n cm³ de sulfocyanate de N/20 utilisés :

$$\frac{10-n}{2} \times \frac{0{,}00355}{5} \times 1.000 = \text{chlore globulaire } ‰$$

ou en simplifiant :

$$\frac{(10-n) \times 3{,}55}{6} = \text{chlore globulaire } ‰.$$

Pour le dosage du chlore dans le sang total il suffit d'opérer comme pour des globules.

Cette méthode offrait sur la méthode au ferrocyanure de RAQUET

©BIU Santé

l'avantage d'une filtration rapide tant pour le plasma que pour les globules. Toutefois, l'ébullition suivie de refroidissement étant indispensable à la réussite de l'opération, il en résultait une perte de temps que nous cherchions à éviter pour des dosages en série.

Pour joindre la rapidité à la précision, nous avons cherché des déféquants donnant une filtration rapide et ne nécessitant pas l'intervention de la chaleur pour la fin des opérations.

DÉFÉCATION PAR LES SOLVANTS ORGANIQUES

Choix du déféquant.

Nous avons constaté d'abord que les alcools dénaturés du commerce ne contenaient pas de chlore ionisé ou des composés chlorés. L'expérience nous a montré ensuite que l'alcool dénaturé précipitait intégralement les albumines du plasma tout en donnant très rapidement un liquide de filtration très limpide.

Ce déféquant s'est révélé insuffisant pour les globules, puisque le liquide obtenu par filtration était bien limpide, mais restait coloré en rose.

Nous avons alors essayé l'acétone qui s'est révélée un excellent déféquant.

La question qui se posait ensuite était de savoir si le chlorure de sodium ne pouvait pas être précipité en même temps que les albumines par les déféquants que nous songions à employer.

Dans ce but, nous avons mis en contact un excès de ClNa avec de l'acétone pure.

L'alcool dénaturé pur dissout 1 gr. 76 de ClNa °/₀₀.

L'acétone pure ne dissout pas le chlorure de sodium.

Cette insolubilité du ClNa dans ce dernier déféquant allait-elle nous empêcher de l'utiliser?

Puisque la défécation s'obtient par addition de 20 cm³ de solution aqueuse de globules à 80 cm³ d'acétone, c'est la solubilité du ClNa dans l'acétone contenant 20 °/₀ d'eau qu'il faut rechercher et non la solubilité dans le solvant pur. Or, l'acétone additionnée de 20 °/₀ d'eau dissout 8 gr. 70 de ClNa °/₀₀, l'alcool dénaturé additionné de 20 °/₀₀ d'eau dissout 17 gr. de ClNa °/₀₀.

On voit donc par les chiffres ci-dessus que les doses de chlore contenues dans les prises d'essai de plasma et de globules n'atteignent jamais les doses que les déféquants sont capables de dissoudre.

Ajoutons que le virage de l'alun de fer par le sulfocyanate se produit avec une netteté remarquable aussi bien dans l'alcool que dans l'acétone.

©BIU Santé

Toutes ces raisons nous ont donc fait préférer pour nos dosages la technique que nous avons mise au point et dont nous donnons ci-après le manuel opératoire, pour le dosage du chlore plasmatique, du chlore globulaire et du sang total.

Technique pour le dosage du chlore plasmatique.

Dans une fiole jaugée de 100 cm³ introduire :

60 cm³ d'alcool à brûler (exempt de chlore minéral et organique).

4 cm³ de plasma *préalablement dilué* dans 20 cm³ d'eau, agiter, et compléter à 100 cm³ avec de l'alcool à brûler.

Agiter, filtrer sur un filtre plissé. Recueillir :

Liquide clair	75 cm³

Ajouter :

NO^3Ag N/20	10 cm³
NO^3H	5 —
Gouttes de solution saturée d'alun de fer	X

et faire des affusions de sulfocyanate N/20 jusqu'à coloration rose.

soit n cm³ de solution de sulfocyanate N/20 utilisés :

$$\frac{10-n}{2} \times \frac{0{,}00355}{3} \times 1.000 = \text{chlore plamastique } ‰$$

ou :

$$\frac{(10-n) \times 3{,}55}{6} = \text{chlore plasmatique } ‰.$$

Technique de dosage du chlore globulaire.

Hémolyser 4 cm³ de globules dans 16 cm³ d'eau.

Introduire dans une fiole jaugée de 100 cm³ :

60 cm³ d'acétone, ajouter la solution aqueuse de globules, compléter à 100 cm³ avec de l'acétone et continuer comme pour le plasma. Les calculs sont identiques.

Pour le chlore du sang total, opérer comme pour les globules en ayant soin d'hémolyser les globules.

CONCLUSION

En résumé, après avoir précisé la technique à respecter dans la méthode de Laudat, nous apportons deux procédés originaux de dosage des chlores globulaires et plasmatiques dont la précision égale celle qu'on obtient par la destruction nitro-permanganique. En raison de sa rapidité, de la netteté et de la résistance du virage de l'indicateur, la

©BIU Santé

préférence doit aller à la dernière méthode qui utilise l'alcool dénaturé pour la défécation du plasma et l'acétone pour la défécation des globules ou du sang total.

Le tableau suivant donne une idée de la précision des diverses méthodes utilisées.

Nous nous réservons de faire connaître dans un travail ultérieur les enseignements qui se dégagent de ces dosages, tant au point de vue de l'interprétation clinique des chiffres, que de l'inexistence du chlore organique.

Les résultats expriment en milligrammes le chlore contenu dans la prise d'essai.

	DESTRUCTION permanganique en milligrammes	DÉFÉCATION au métaphosphate en milligrammes	DÉFÉCATION à l'alcool dénaturé en milligrammes	DÉFÉCATION à l'acétone globules ou sang total en milligrammes
Plasma :				
N° 1.	13,4	13,6	13,3	
N° 2.	14	13,9	14,2	
N° 3.	13,3	13	13,4	
N° 4.	13,4	13,3	13,4	
N° 5.	12,4	12,5	12,4	
Globules :				
N° 6.	5,5	5,4	»	5,7
N° 7.	5,6	5,8	»	5.8
N° 8.	5,8	5,9	»	5,9
N° 9.	5,5	5.6	»	5,5
N° 10.	5,6	5,7	»	5,7
Sang total :				
N° 11.	7,2	7	»	7,4
N° 12.	7	7,1	»	7
N° 13.	8,8	8,9	»	8
N° 14.	9	9,2	»	9,2

H. LESTRA,
Pharmacien supérieur.
Professeur suppléant
à l'Ecole de Médecine
et de Pharmacie de Grenoble.

A. MASSOT,
Pharmacien
Interne des Hôpitaux
de Lyon.

Dr ARBASSIER.
Chirurgien urologiste
des Hôpitaux
de Grenoble.

BIBLIOGRAPHIE

[1] LACDAT. Le dosage du chlore dans le sérum sanguin et dans les liquides albumineux de l'organisme. *Journ. Ph. et Ch.* (7), septembre 1917, **16**, p. 168-171.

[2] WHITEHORM (J.-C.). Méthode simplifiée pour la détermination du chlore du sang. *Journ of biol. Chem.*, 1921, **45**, p. 449-453.

©BIU Santé

[3] Van Slyke. Dosage des chlorures dans le sang et les tissus. *Journ. biol. Chi.*, décembre 1923, **58**, p. 523 529.
[4] Benguerel. Dosage des chlorures dans le sang *Répert. Pharm.*, 1925, p. 67.
[5] Wilson (D. W.) et Ball (E. G.). Etude sur le dosage du chlore du sang et du sérum. *Journ. of biol. Chem.*, **79**, p. 221-227.
[6] Raquet (D.). Dosage des chlorures dans le sérum sanguin. *Journ. Ph. et Ch.* (8), **7**, p. 487-489, mai 1928.
[7] Baudoin (A.) et Lewin (J.). Une nouvelle méthode de dosage des chlorures dans les liquides biologiques. *C. R. Soc. Biol.*, 5 mai 1920, p. 485.
[8] Feldt-Kok (J.-A.). Microdosage des chlorures sanguins. *Arch. néer. de Physiol.*, 1931, **24**, p. 132-135.
[9] Stochigol (M.-B.). Dosage du chlore d'après Volhard. *Z. anal. Chem.*, **91**, p. 182-185.
[10] Raszeja (Mme S.). *Bull. Soc. Ch. Biol.*, 1932, **14**, p. 873.
[11] Foucry (F.). Dosage volumétrique des chlorures à l'aide de la réaction de Ionescu-Matiu et Popesco. *Bull. Sc. Pharm.*, 1932, **39**, p. 172.
[12] Faithfull (L.-T.) et Heim (J.-W.). *J. Amer. Chem. Soc.*, 1933, p. 978-980.
[13] Noris (J.-H.) et Ampt (G.). Dosage des chlorures dans le sang. *Bioch. Journ.*, mars 1933, **27**, p. 321-325.
[14] Lestra (H.) et Massot (A.). Le dosage des chlorures dans les laits. *Bull. Sc. Pharm.*, 1935, **42**, n° 10, p. 523-526.
[15] Arbassier, Lestra et Massot. *Azotémie et chloropénie.* Mémoire présenté à la Soc. nat. de Chirurgie, octobre 1935. Rapporteur M. Fey.
[16] Drevon (B.). Recherches sur le dosage volumétrique du chlore dans les milieux biologiques riches en lipides. *Bull. Soc. Ch. Biol.*, 1935, **17**, n° 1, p. 136-155.

Sur quelques propriétés pharmacodynamiques du tétrachlorure de carbone.

L'emploi de plus en plus répandu du tétrachlorure de carbone en thérapeutique et plus encore dans l'industrie, les intoxications qui en ont été parfois la conséquence ont attiré l'attention des biologistes sur l'action pharmacodynamique de ce médicament. Aussi, avons-nous jugé intéressant de rapporter ici les observations que nous avons faites à ce sujet, après un rappel rapide des propriétés physico-chimiques du tétrachlorure et de ses usages les plus importants.

* * *

Propriétés physicochimiques. — Le tétrachlorure de carbone CCl^4 est un liquide clair, incolore, d'odeur éthérée, ininflammable. Densité : 1,629. Volatil à la température ordinaire (P. F., — 30°; P. E., 76°7).

Il est à peine soluble dans l'eau (1 p. 2.000 environ). Il est miscible à l'alcool, au chloroforme, au benzène, au pétrole et aux huiles. Il dissout

©BIU Santé

l'iode, le camphre, les gommes, les graisses, les huiles essentielles.

On le prépare par plusieurs procédés. Action du chlore sur le sulfure de carbone à l'ébullition en présence d'un catalyseur comme l'iode. Décomposition du sulfure de carbone par le chlorure de soufre en présence de limaille de fer. Passage de vapeurs de chlorure de soufre et de chlore sur une colonne de coke chauffé au rouge. Chloruration directe de l'éthylène.

Le produit brut obtenu est lavé à la soude, dilué, séché, puis soumis à la rectification.

Les impuretés sont représentées par le sulfure de carbone et l'éthylène perchloré, moins coûteux et plus toxiques.

La potasse alcoolique le transforme par ébullition prolongée, en presque totalité, en chlorure et en carbonate.

L'action coujuguée de la lumière et de l'humidité le transforme en oxyde de carbone, oxychlorure de carbone et acide chlorhydrique. D'où le conseil de le conserver en flacons jaunes, à l'abri de la lumière et en présence de chaux.

USAGES THÉRAPEUTIQUES. — *Voie externe* : Le tétrachlorure de carbone est un antiseptique employé pour la désinfection du champ opératoire, le tamponnement des fistules osseuses, etc. On se sert habituellement d'une solution à 3 °/₀ d'iode.

C'est un parasiticide excellent qui détruit les insectes et imprègne les lentes.

En dermatologie, on le mélange souvent au sulfure de carbone qui lui permet de dissoudre le soufre, dans le traitement des hyperséborrhées, eczéma séborrhéique, acné comédon, érythrasma.

Voie interne : Il a été proposé comme anesthésique, car les inhalations de vapeurs de CCl^4 amènent une narcose rapide et profonde. Mais la fréquence des collapsus respiratoires et cardiaques avec issue fatale en interdit l'emploi.

C'est surtout comme anthelminthique, dans l'ankylostomiase (HALL 1921), que le tétrachlorure a été utilisé. On l'administre sous forme de capsules préparées le jour même à 0,50. Les doses sont de 3 cm^3 chez l'adulte, 0,10 à 0,20 par année d'âge chez l'enfant jusqu'à quinze ans. Il est nécessaire de formuler le tétrachlorure médical, chimiquement pur. CCl^4 est très lentement absorbé par la muqueuse intestinale. Il irrite l'intestin et a par lui-même une légère action purgative. Il faut l'ordonner à jeun et éviter l'emploi des purgatifs huileux car les graisses favorisent l'absorption de ce vermifuge, ce qui a pour conséquence des phénomènes toxiques. Quand CCl^4 est absorbé, il tend à amener un certain degré de narcose et peut provoquer des lésions du foie analogues à celles occasionnées par le chloroforme. On observe souvent de la céphalalgie, qui existe parfois pendant quelques jours et une tendance au sommeil, il survient généralement des nausées et des vomissements. On

©BIU Santé

doit renoncer à l'emploi de CCl^4 chez les alcooliques et chez les personnes atteintes d'affections hépatiques, car on signale, dans ces cas, de la bilirubinémie, une diminution de la coagulabilité sanguine, des symptômes nerveux graves et même la mort au bout de plusieurs jours.

Usages industriels. — En industrie, c'est surtout aux propriétés dissolvantes du tétrachlorure que l'on fait généralement appel. Dans la préparation des vernis pour avions comme dissolvant de l'acétate de cellulose. Comme dissolvant des graisses dans la teinturerie pour dessécher les cheveux après un schampoing. Enfin, le tétrachlorure de carbone est employé comme extincteur (formation d'une couche protectrice de vapeurs lourdes et incombustibles autour d'un foyer limité).

*
* *

Nos expériences ont porté sur l'animal entier et sur les organes isolés.

Sur l'animal. — Chien mâle de 20 K^{os}, endormi au numal. La pression artérielle enregistrée à la carotide par le kymographe de Ludwig est de 10 à 12 cm. de Hg. Les mouvements respiratoires transmis par le pneumographe de Marey sont au nombre de 20 à la minute. On injecte à l'animal 1/50 de milligramme de chlorhydrate d'adrénaline par kilogramme, la pression augmente de plus de 13 cm. et échappe au contrôle. La fréquence respiratoire tombe à 14 par minute.

Quand l'animal a repris une tension normale, qui est de 9 à 11 cm. depuis plusieurs minutes et une fréquence respiratoire de 19, on lui fait respirer, à l'aide d'un masque de Tissot, de l'air saturé de vapeurs de CCl^4, à la température du laboratoire (20°).

Au bout d'une demi-minute, la pression artérielle commence à fléchir et diminue de 5 centimètres en une minute et demie. Respiration : 21. A ce moment, on injecte dans la saphène, comme précédemment, 1/50 de milligramme de chlorhydrate d'adrénaline par kilogramme. La pression augmente de 15 et devient égale à 21 cm. de mercure. Fréquence respiratoire : 15.

En trois minutes, la pression a repris sa valeur primitive et l'on cesse l'inhalation de vapeurs de CCl^4.

La bradypnée adrénalinique n'a donc pas été modifiée par l'action du tétrachlorure. L'augmentation de tension ne l'a pas été non plus d'une manière très sensible. Par contre, l'augmentation d'amplitude des battements, « le grand cœur adrénalinique », ont été fort diminués.

L'injection intraveineuse de 10 cm^3 de sérum saturé de CCl^4 ne donne lieu à aucun phénomène appréciable. Le fait avait déjà été signalé par quelques auteurs. Il s'explique par la très faible solubilité du tétrachlorure.

La pression artérielle du chien est à ce moment de 10,5 à 11,5. On

©BIU Santé

injecte dans la saphène 9 cm³ de CCl^4 pur. En quelques secondes, on observe une chute de pression qui tombe à 1 cm. en deux minutes. Les battements quasi-imperceptibles durent encore sept à huit minutes. Les mouvements respiratoires cessent au moment de la chute de la pression. Ce premier intervalle dure environ quarante secondes. Il est suivi d'une reprise respiratoire accélérée. Cette tachypnée à 100 persiste une minute. Lui fait suite une seconde pause en expiration de trois minutes. Puis

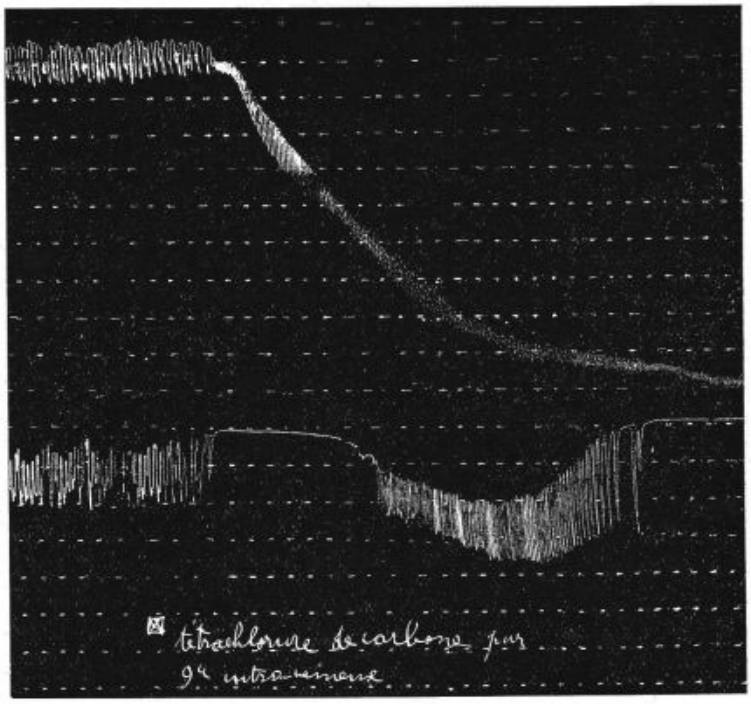


Fig. 1. — En haut, pression artérielle prise à la carotide.
En bas, mouvements respiratoires (chien de 20 Kos endormi au numal).

surviennent onze mouvements respiratoires espacés en une minute, d'abord très amples, puis de plus en plus faibles. Enfin, un arrêt expiratoire définitif.

Lapin mâle de 3 Kos 400 endormi au numal. Pression artérielle à la carotide 10 à 11 cm. de Hg. Injection dans la veine marginale de l'oreille de 1/100 de milligramme de chlorhydrate d'acétylcholine pour l'animal entier. Chute de pression de 11 cm. à 4 cm. 5. Vingt-cinq secondes après l'injection, la pression a repris sa valeur initiale. A ce moment, on commence à faire respirer à l'animal un air saturé de vapeurs de CCl^4

©BIU Santé

pendant une minute et demie. La pression monte brusquement à 16 cm. 5, redescend à 10, remonte à 14, redescend à 8 et remonte à 12. A ce moment, injection d'une dose d'acétylcholine identique à la première. La pression diminue de 5 cm. au lieu de 7 cm. 5 la première fois. Mais l'inhalation de CCl^4 persistant, la pression ne remonte que de 1 cm.,

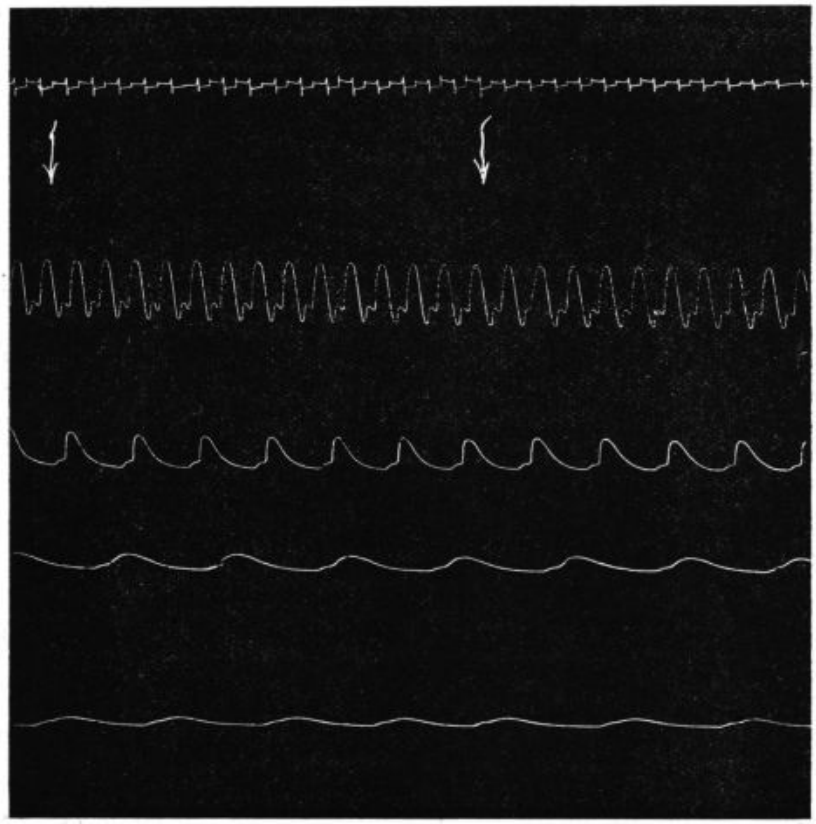


Fig. 2. — Action d'un Ringer saturé de CCl^4 sur le cœur isolé de grenouille. Ligne supérieure, enregistrement du temps : 100 battements à la minute. Puis de haut en bas, addition progressive de 11 centicubes de Ringer saturé de CCl^4 à 30 centicubes de Ringer normal.

puis descend par paliers successifs jusqu'à 4 cm. 5. L'on supprime alors le tétrachlorure. La pression remonte d'une ascension faible, mais continue et atteint 10 cm en un peu plus de deux miuutes.

La mort par injection intraveineuse de CCl^4 pur s'obtient d'une manière plus rapide encore que chez le chien. Effondrement brutal de la tension en moins d'une minute et c'est la fin.

©BIU Santé

En résumé, l'inhalation de vapeurs de CCl^4 à 20°, chez deux animaux à comportement vago-sympathique très dissemblable (chien et lapin), produit une baisse importante de la tension artérielle.

Par contre, les réactions de l'animal à l'adrénaline et à l'acétylcholine ne paraissent pas sensiblement modifiées par le tétrachlorure. Il n'en est pas de même avec d'autres solvants volatils industriels. C'est ainsi que le benzol et l'éther de pétrole (à la température ordinaire), l'acétate d'amyle (à 30°) paralysent le système vaso-moteur périphérique, de telle sorte que toute réaction hypertensive à l'injection d'adrénaline, même à doses considérables (1/20 de milligramme) est entièrement supprimée (DAUTREBANDE).

***

Sur les organes isolés. — Le tétrachlorure est employé sous forme d'une solution de RINGER saturé.

Cœur de grenouille. — Cœur se contractant dans 30 cm^3 de RINGER approprié. Rythme régulier de 40 à la minute. L'addition de 3 cm^3 de sérum saturé de CCl^4 suffit pour provoquer une diminution notable d'amplitude. Au 6e cm^3, cette amplitude n'est plus que la moitié de sa valeur initiale. On poursuit l'addition ménagée de 5 nouveaux centimètres cubes. Féquence 24, puis 16, et les contractions s'espacent de plus en plus, tandis que leur hauteur tend à s'annuler.

Les phénomènes sont analogues avec le cœur isolé de *Helix pomatia* et celui de *Vipera Aspis*, en ajoutant à 15 cm^3 de sérum normal 15 cm^3 de sérum saturé de CCl^4. La diminution d'amplitude paraît cependant plus rapide et le ralentissement moins marqué.

L'intestin grêle isolé de lapin paraît être également un réactif biologique fort sensible de CCl^4. 5 cm^3 de RINGER saturé de tétrachlorure, ajoutés à la solution où baigne l'intestin (250 cm^3) suffisent pour supprimer à peu près complètement ses contractions. Celles-ci reprennent d'ailleurs par la suite. Par contre, le tétrachlorure n'empêche pas, à cette dose, l'action de l'acétylcholine à 3×10^{-4}.

L'addition de quelques centimètres cubes de RINGER saturé de tétrachlorure à 150 cm^3 de RINGER normal arrêtent les contractions de l'intestin isolé de cobaye. Mais 50 cm^3 sont nécessaires pour supprimer la réponse à l'acétylcholine à la concentration de 10^{-6}.

L'action du tétrachlorure paraît assez différente sur les muscles striés.

Un gastrocnémien de grenouille immergé dans un RINGER saturé de CCl^4 répond pendant un temps relativement long à l'excitation électrique.

Avec un autre muscle strié (muscle dorsal de vipère), la réponse au

©BIU Santé

courant galvanique est encore perceptible au bout de plusieurs heures. L'influence de la température, 15° ou 30°, ne paraît pas augmenter la toxicité du tétrachlorure.

Par ailleurs, des expériences encore inédites nous ont permis de déterminer que certains anesthésiques, éther, chloral, héroïne et surtout chloroforme, produisaient une baisse marquée du tonus sur le muscle dorsal antérieur de la sangsue même énervé, éseriné ou non. Dans des circonstances identiques, le tétrachlorure ne donne rien.

En résumé, l'action pharmacodynamique du tétrachlorure de carbone, aussi bien sur l'animal *in toto* que sur les organes isolés, se rapproche beaucoup de celle des autres solvants volatils précédemment étudiés (benzol, éther de pétrole, acétate d'amyle), mais s'en différencie aussi sur de nombreux points. C'est ainsi que, d'après DAUTREBANDE, l'action inhibante d'un RINGER benzolé s'exerce aussi bien sur le cœur de grenouille isolé que sur le gastrocnémien de grenouille qui voit ses

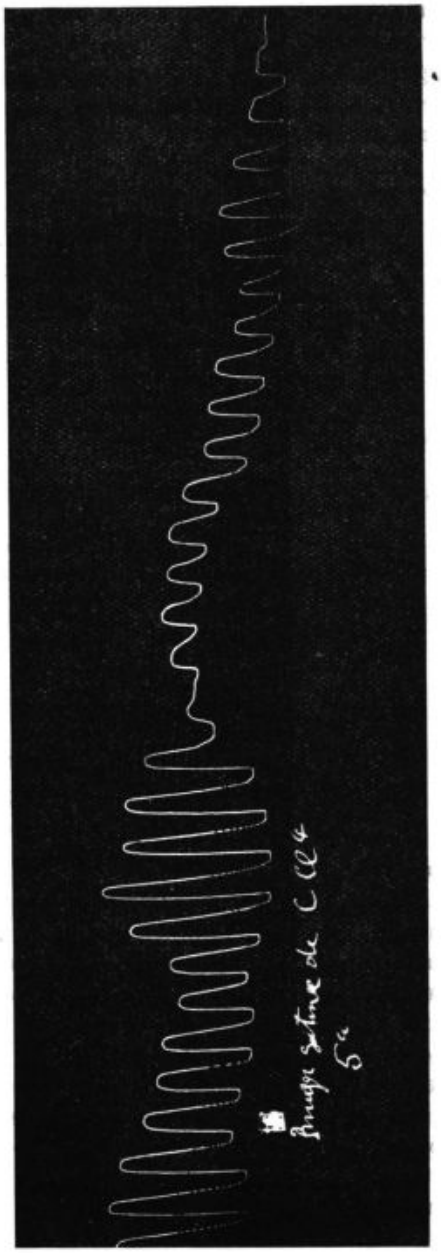


FIG. 3. — Contractions d'un fragment d'intestin isolé de lapin immergé dans 250 cm³ de RINGER. Addition de 5 cm³ de RINGER saturé de CCl^4.

©BIU Santé

réponses à l'excitation électrique disparaître en quelques minutes.

Le RINGER tétrachloré possède lui aussi cette action inhibante sur tous les organes isolés pourvus d'automatisme (intestins de lapin et de cobaye, cœurs d'escargot, de grenouille et de vipère). Au contraire, sur les organes musculaires dépourvus de cellules nerveuses (gastrocnémien de grenouille, muscle dorsal de vipère ou de sangsue) son action toxique est singulièrement moins marquée.

Professeur PIERRE DODEL Dr GASTON DASTUGUE.

(*Laboratoire de physiologie de l'École de plein exercice de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Ferrand.*)

BIBLIOGRAPHIE

ZUNZ. *Pharmacodynamie*. MASSON, édit.

LEBEAU et COURTOIS. *Pharmacie chimique*. MASSON, édit.

DAUTREBANDE. La paralysie du système vaso-moteur par les solvants volatils industriels. *La Presse médicale*, 1935, n° 54, p. 1081.

JEULAIN. Contribution à l'étude de l'intoxication par le tétrachlorure de carbone. *Thèse Doct. méd. Paris*. LE FRANÇOIS, édit., 1933. (Pour une bibliographie plus complète se reporter à cet ouvrage.)



La valériane comme matière première et certaines de ses préparations galéniques (1).

De nombreuses expériences ont été effectuées avec de différentes espèces de valériane, d'origine polonaise ou étrangère, sauvage ou cultivée, dans le but de déterminer, d'une part, l'influence de la grosseur des rhizomes et des racines sur le rendement en essence, d'autre part, les variations considérables de ce rendement, selon qu'on emploie les rhizomes, les racines ou les radicelles. La culture, surtout du *Valeriana officinalis* L. var. *latifolia* Vahl au Jardin des Plantes médicinales de l'Université de Wilno a permis d'étudier les différentes causes qui peuvent influencer cette culture au point de vue du rendement et de la composition de la drogue.

Les trois tableaux ci-après résument les résultats obtenus. En outre, les conclusions suivantes se dégagent de ce travail.

1. Extrait d'une *Thèse de Doctorat*, 150 p., Université de Wilno, 1932.

©BIU Santé

Tableau général des valeurs extrêmes obtenues avec les rhizomes et les racines de valériane.

ORIGINE	RENDEMENT en essence °/₀	ACIDES volatils à la vapeur d'eau d'un gr. de drogue	HUMIDITÉ et perte en substances volatiles à 105°	CENDRES	
				avec silice	sans silice
Drogue importée de l'étranger, en 1927-1928	0,394 à 0,575	2,15 à 2,98	7,23 à 9,70	7,46 à 21,38	3,52 à 4,65
Plantes sauvages du pays	0,787 (1) à 2,893	2,03 à 5,83	7,54 à 20,55	3,82 à 10,89	3,24 à 6,33
Plantes cultivées en Pologne	0,627 à 1,736	1,46 à 4,64	7,85 à 15,70	5,46 à 10,85	2,96 à 9,03
Différentes parties des plantes cultivées en Pologne :					
a) Rhizomes	0,748 (2) à 1,860	4,96 à 6,47	9,63 à 14,00	6,26 à 9,15	3,90 à 4,22
b) Grosses racines	1,125 (3) à 2,520	2,58 à 3,70	9,83 à 12,35	5,00 à 6,85	3,75 à 5,02
c) Radicelles	0,780 à 0,847	2,58 à 2,78	8,11 à 10,81	6,19 à 6,48	4,01 à 4,16

1. Le *Valeriana sambucifolia* possède 0,787 °/₀ d'essence.
2. Les rhizomes avec les restes des tiges ont une teneur anormale : rendement en essence 0,274-0,454 °/₀, acidité volatile à la vapeur d'eau 1,44-2,10; acidité volatile à l'air 0,39.
3. Les racines lignifiées possèdent 0,508 °/₀ d'essence; l'acidité volatile à la vapeur d'eau est de 1,27; l'acidité volatile à l'air, 0,38.

Tableau général des teneurs extrêmes en essence de la valériane, cultivée en Pologne.

ESSENCE	$d_{15°}$	$d_{20°}$	INDICE d'acidité	INDICE d'éthérification	INDICE de saponification	SOLUBILITÉ dans l'alcool à 70°C
Rhizomes et racines	0,9472-0,9388	— 17°,52 à — 32°,97	6,78-17,87	89,76-115,51	99,00-130,90	1 : 7,8-1 : 19,2
Rhizomes	0,9520-0,9530	— 23°,78 à — 28°,40	13,76-24,27	122,21-126,79	139,37-151,06	1 : 12,8-1 : 15,4
Grosses racines	0,9542-0,9574	— 22°,34 à — 24°,10	7,28-10,32	113,50-118,49	121,81-128,81	1 : 15,1-1 : 16,3
Radicelles	0,9535-0,9567	— 17°,60 à — 22°,12	7,34- 9,75	104,21-109,12	111,55-118,87	1 : 14,3-1 : 14,6

©BIU Santé

Tableau général des teneurs extrêmes des teintures de valériane.

ORIGINE DE LA TEINTURE	$D_{20°}$	EXTRAIT SEC °/₀	CENDRES °/₀
Drogue importée de l'étranger en 1927-1928.	0,8915 à 0,9019	1,07 à 4,15	0,043 à 0,062
Plantes sauvages du pays	0,8949 à 0,9033	1,73 à 4,50	0,034 à 0,193
Plantes cultivées en Pologne. . .	0,8941 à 0,9145	2,90 à 6,82	0,091 à 0,205
Différentes parties des plantes cultivées en Pologne :			
1° Rhizomes.	0,9035 à 0,9117	4,53 à 6,53	0,107 à 0,139
2° Grosses racines	0,9062 à 0,9099	4,96 à 5,62	0,109 à 0,149
3° Racines minces.	0,9038 à 0,9077	4,36 à 4,82	0,120 a 0,128
4° Radicelles.	0,8982	3,58	0,239

1° Le rendement en essence de la drogue étrangère, trouvée sur le marché polonais, était assez faible (0,39 à 0,57 °/₀), ce qui peut être expliqué par une longue conservation de la drogue concassée dans les pharmacies et les drogueries.

2° La valériane polonaise, cultivée ou sauvage, conservée entière même pendant un an dans des sacs, donnait un rendement supérieur à celui de la drogue importée (0,63 à 2,89 °/₀).

3° Il n'y a pas de différences sensibles dans le rendement en essence entre la plante sauvage ou cultivée; cependant le rhizome, avec les racines, d'une plante sauvage pèse en moyenne 1 à 2 gr., tandis que le poids d'une plante cultivée est de 20 gr. environ.

4° La quantité d'essence dépend du temps de la récolte. Au printemps, elle atteint quelquefois 2,89 °/₀, mais le résidu sec de drogue diminue de moitié (12 à 15 °/₀). En automne, au contraire, la quantité d'essence diminue jusqu'à 1,5 °/₀, mais le résidu sec augmente deux fois plus (25 à 30 °/₀).

5° Le rendement en essence est presque égal chez la même espèce dans les rhizomes et les radicelles. Les grosses racines donnent le meilleur rendement, tandis que les rhizomes et les radicelles donnent un rendement inférieur de 30 °/₀. Toutefois, si les plantes possédent des tiges, le rendement en essence des rhizomes est de 70 à 75 °/₀ inférieur à celui des racines.

6° Les plantes semées au mois d'août sur couches, et repiquées au printemps en place donnent en automne, à l'âge de quatorze mois, une drogue plus riche (1,19 °/₀ de l'essence) que les plantes semées en pépinière où elles restent un an et sont repiquées ensuite en place à un âge dépassant vingt-quatre mois; le rendement en essence est de 1,01 °/₀. Toutefois, le rendement des racines desséchées des plantes de douze mois est inférieur de 24 °/₀ à celui des plantes de deux ans. Ce

©BIU Santé

rendement a été pour les premières de 1249 K^{os}, pour les secondes de 1642 K^{os} à l'hectare.

7° La quantité d'essence diminue pendant la conservation : plus lentement dans la drogue entière, plus vite dans la drogue concassée. Toutefois, la drogue entière ne perd pas d'une façon analogue son essence dans les rhizomes et les racines. Conservés pendant deux ans dans un grenier dans des sacs fermés, les rhizomes offrent un rendement en essence de 0,77 °/₀, les racines un rendement de 0,43 °/₀. Conservée dans des bocaux bien fermés, les pertes en essence sont peu considérables (Rendement avant expérience 1,18 °/₀, après 1,14 °/₀).

La même drogue conservée dans une boîte ouverte offre, au bout de trois mois, 60 °/₀ de perte en essence.

8° L'acidité volatile à la vapeur d'eau est très variable, 1,46 à 5,38; sa valeur dépend :

a) De la partie de la plante : elle est supérieure pour les rhizomes (5,02 à 6,47), pour les rhizomes avec les restes des tiges (1,44 à 2,10); elle est inférieure pour les racines (2,58 à 2,85).

b) Du temps de la récolte : la drogue récoltée au mois de mai ou juin possède une acidité volatile plus élevée (4,64 à 5,22) que la drogue récoltée en automne ou au début du printemps (2,63 à 3,75).

c) De l'âge et du mode de conservation; dans la drogue desséchée entière, conservée dans des greniers, cette acidité passe de 2,84 à 3,88. De même dans la drogue concassée, conservée dans des bocaux bien bouchés, cette acidité varie au bout de dix mois de 2,61 à 3,11. La drogue non enveloppée, donne des variations inférieures; conservée entière dans des sacs en toile, elle donne au bout de trois mois des variations allant de 3,71 à 3,27; conservée concassée dans une boîte, elle diminue de 3,71 à 1,69.

9° La perte en acides volatils dépend la volatilité à l'air de l'acide formique, de l'acide acétique, butyrique et de deux isovalérianiques, ainsi que de leurs éthers-sels. Elle permet de se rendre compte immédiatement si la marchandise a été conservée d'une façon convenable et de la durée de cette conservation.

10° Les teintures alcooliques préparées avec différentes sortes de valérianes présentent des variations considérables dans la teneur en extrait sec et en cendres. Les teintures faites avec la drogue importée sont assez pauvres en extrait sec et en cendres. Les teintures préparées avec la plante polonaise sauvage avaient, pour l'année 1927, une teneur en extrait sec de 1,73 à 2,80 °/₀, en cendres de 0,034 à 0,05 °/₀; la récolte en automne a donné 4,50 en extrait sec et 0,128 °/₀ en cendres; la récolte du printemps, 3,43 à 4,14 d'extrait sec et 0,107 à 0,193 °/₀ de cendres. La teinture des rhizomes et des racines de *Valeriana sambucifolia* Mik. récoltée le 17 avril avait 5,48 °/₀ d'extrait sec et 0,198 de cendres.

©BIU Santé

Pour les plantes sauvages et cultivées les valeurs de l'extrait sec et des cendres dans les teintures sont les suivantes :

	PLANTES sauvages °/₀	PLANTES cultivées °/₀
Extrait sec	4,50	5,12
Cendres	0,128	0,155

Cette augmentation a été constatée en 1928, année plus humide que l'année 1927.

	1927 °/₀	1928 °/₀
Extrait sec	5,48	6,01
Cendres	0,125	0,154

Les plantes possédant des tiges donnent un extrait sec inférieur à celles qui en sont dépourvues; la différence en teneur de cendres n'est pas aussi nette :

	PLANTES avec tiges	PLANTES sans tiges
Extrait sec	2,90 -2,94	4,43 -6,82
Cendres	0,091-0,192	0,091-0,205

Enfin les teintures préparées avec les différentes parties de la plante présentent également des variations :

	EXTRAIT SEC °/₀	CENDRES °/₀
Rhizomes	4,53-8,53	0,107-0,139
Racines grosses	4,96-5,62	0,109-0,149
Racines minces	4,36-4,82	0,120-0,128
Radicelles	3,58	0,239

11° Les couleurs des teintures comparées au colorimètre de Duboscq, dépendent :

a) De l'âge de la teinture : la teinture fraîchement préparée devient avec le temps de plus en plus foncée. Comme unité de teinte, on prend une teinture préparée le jour même, en partant d'une plante récoltée avant la fin de l'année. Cette teinte était au bout de douze jours : 1,29; après cinquante jours : 2,42; après quatre-vingt dix jours : 2,5, c'est-à-dire deux fois et demie, plus foncée que le jour de la préparation.

Au bout d'un an, on n'a pas constaté de variation de la teinte.

b) De la partie de la drogue employée : les rhizomes donnent une teinture très foncée (1 à 4,21); les racines grosses (0,85 à 2,66); les racines plus claires (0,88 à 2,30).

c) Du temps de la récolte : au printemps, avant la floraison, la teinture est plus foncée (1,63 à 5); en automne, plus claire (0,75 à 2,50).

d) De l'âge de la plante : les plantes plus jeunes, de quatorze mois

©BIU Santé

donnent des teintures plus claires (0,52 à 2,96); les plantes plus âgées, de vingt-quatre mois, des teintures plus foncées (1 à 4).

e) Des engrais artificiels influencent la teinte.

f) Du terrain : les plantes cultivées sur un terrain humide donnent une teinture plus foncées (2.10) que les plantes des lieux plus secs (1,90).

g) La teinture obtenue avec les plantes qui possèdent les tiges est plus claire que la teinture préparée des plantes qui n'ont pas poussées des tiges.

h) De la variété de la plante : le *Valeriana sambucifolia* Mik. donne une teinture plus claire que le *Valeriana officinalis* L. var. *latifolia* Vahl.

W. J. Strazewicz,

Professeur agrégé à la Faculté mixte
de Médecine et de Pharmacie de Wilno.

Étude comparative des méthodes de dosage de l'aldéhyde benzoïque dans l'eau distillée de laurier-cerise.

Actuellement, trois méthodes peuvent être employées pour titrer l'aldéhyde benzoïque dans cette forme galénique : la plus ancienne, celle de C. Denner [1], 1887, qui a été très légèrement modifiée depuis son apparition ; la méthode de M. Tiffeneau [8], 1914, à la mélubrine, dans laquelle nous avons proposé récemment de substituer à cette substance, l'amino-antipyrine [9]; la méthode par le mélange chromique de F. Morvillez et M^lle^ Desfossez, 1927 [10].

Nous avons voulu nous rendre compte, en vue d'étudier les variations de teneur en acide cyanhydrique et en aldéhyde, d'une part, dans les feuilles au cours de la végétation, de l'autre, dans l'eau de laurier-cerise pendant sa conservation, de la valeur comparative de ces trois méthodes, et, pour cela, nous les avons utilisées pour doser l'aldéhyde dans une solution aqueuse de titre connu, puis dans deux eaux de laurier-cerise, l'une d'origine commerciale, l'autre préparée par distillation des feuilles au laboratoire.

I. — Rappelons brièvement le principe de chacune de ces trois méthodes:

1° La méthode proposée par C. Denner [1] en 1887 pour doser la benzaldéhyde dans l'eau d'amandes amères consistait à traiter 10 gr. de cette eau, à chaud, par 10 gr. d'une solution préparée avec 10 gr. de phénylhydrazine dans 1 litre d'acide acétique dilué; deux modalités:

©BIU Santé

a) Le précipité formé après douze heures était décanté sur un filtre et pesé;

b) Ou bien, on titrait dans la solution l'excès de phénylhydrazine non combinée, à l'aide d'une solution N/10 d'iode (1).

Depuis lors, la méthode pondérale a été préconisée sans modification appréciable :

a) D'abord par L. Cuniasse et S. de Raczkowski [2], en 1894, dans l'analyse de kirchs de fantaisie que l'on trouvait à cette époque dans le commerce, confectionnés de toutes pièces avec des alcools d'industrie rectifiés, et parfumés à l'aide d'essences dont le principe aromatique est l'aldéhyde benzoïque. Les auteurs préfèrent utiliser, à d'autres méthodes (telles que celle volumétrique de Bénédickt et Strache), la méthode de Denner (dont ils ne citent pas le nom) qui consiste à transformer l'aldéhyde, à l'aide d'un excès de réactif de E. Fischer (chlorhydrate de phénylhydrazine 2, acétate de soude 3, eau distillée 20), en benzylidène-phénylhydrazine, composé cristallisé bien défini, du poids duquel on déduit la quantité d'aldéhyde correspondant, d'après la réaction suivante :

$$\underset{108}{(C^6H^5.NH^2)^2} + \underset{106}{C^6H^5CHO} = \underset{196}{C^6H^5.HN - N.CH.C^6H^5} + H^2O$$

si 196 de benzylidène correspondent à 106 d'aldéhyde, P trouvé correspond à : $x = P \times \frac{106}{196} = P \times 0{,}54$.

La précipitation est immédiate et totale dans les solutions d'aldéhyde, quels qu'en soient les degrés de concentration, après agitation avec un excès de réactif de E. Fischer. La méthode a été vérifiée par les auteurs en effectuant un certain nombre de dosages sur des solutions titrées d'aldéhyde benzoïque : les résultats ont été reconnus satisfaisants avec des teneurs trouvées de 0 gr. 045, 0 gr. 048 pour des solutions à 0 gr. 050; des solutions à titres plus faibles ou plus forts ont donné des résultats aussi approchants. Le réactif de Fischer, récemment préparé avec un chlorhydrate de phénylhydrazine non altéré (dont les auteurs donnent le procédé de purification et de conservation, sans altération en flacon bouché), permet donc de doser facilement l'essence dans le kirsch; mais ce réactif est de conservation assez difficile : deux à trois jours après sa préparation, les auteurs faisaient observer qu'il se recouvrait, même dans un flacon bien bouché, d'une pellicule brune et finissait par s'altérer complètement. Il était donc préférable, vu la simplicité de sa préparation, de l'obtenir rapidement, au moment du besoin.

1. C'est ce procédé volumétrique légèrement modifié (titrage préalable de la phénylhydrazine avec HCl N/2 que l'on titre avec soude N/2), qui figure à la Pharmacopée des États-Unis d'Amérique, 1926, pour le titrage de l'aldéhyde benzoïque dans l'essence d'amandes amères.

©BIU Santé

b) DUYK [3], en 1899, dans l'essai de l'eau de laurier-cerise, disait qu'à cette époque, aucune méthode de dosage de l'essence (dosage qui a son importance puisque l'essence fait partie intégrante de l'eau distillée) n'était mentionnée et que l'on pouvait l'effectuer avec la plus grande facilité à l'aide de l'acétate de phénylhydrazine.

c) H. HÉRISSEY [4], en 1906, au cours de recherches sur certains glucosides hydrolysables par l'émulsine et fournissant dans leur dédoublement CNH et aldéhyde benzoïque : *prulaurasine*, *sambunigrine*, a été amené à rechercher une méthode permettant de doser d'une façon suffisamment précise de faibles quantités d'aldéhyde et il a employé la méthode de DENNER :

1) Des essais préliminaires ont porté sur le dosage de solutions aqueuses titrées d'aldéhyde benzoïque obtenues, soit par agitation de l'essence avec l'eau distillée, soit à l'aide d'un composé bien défini, l'*amygdaline*, susceptible de fournir un poids d'aldéhyde benzoïque facile à déterminer par le calcul. L'auteur employait comme réactif en excès et à volume égal une solution de phénylhydrazine fraîchement redistillée 1 cm³, acide acétique 0 cm³ 5, eau distillée quantité suffisante pour 100 cm³. Il perfectionna ainsi l'emploi de la méthode: activer la précipitation totale de l'hydrazine en portant au bain-marie bouillant de vingt à trente minutes, puis, laisser en contact douze heures et recueillir, dans un creuset de GOOCH, la phénylhydrazone formée, laver avec 20 cm³ d'eau froide et peser après dessiccation complète dans le vide sulfurique (car l'auteur avait constaté une légère altération du précipité dans l'étuve à l'eau bouillante). Les résultats obtenus furent très satisfaisants ;

2) Cette méthode fut appliquée par HÉRISSEY au dosage de l'aldéhyde benzoïque produit par le dédoublement de la prulaurasine et de la sambunigrine.

d) Après cette première application de la méthode de DENNER au dosage dans l'eau de laurier-cerise, L. HENRARD [5], en 1909, s'est servi du procédé pour établir qu'il existe une relation constante dans une eau distillée de laurier-cerise entre les poids des deux éléments constitutifs de l'eau, formés au cours de la réaction biologique et qui, étant volatils tous les deux, passent à la distillation. Le rapport normal $\frac{\text{aldéhyde benzoïque}}{\text{CNH}} = 3{,}93$, lorsque la teneur en aldéhyde diminue et, par suite, que le rapport devient inférieur à 3,93, c'est l'indice qu'il y a falsification, soit par soustraction d'essence, soit par dilution par l'eau et renforcement avec la solution aqueuse de CNH.

D'après l'auteur, l'essai de l'eau de laurier-cerise devrait porter à la fois sur le titre en CNH par litre et sur l'établissement du rapport précédent.

e) DENIGÈS [6], en 1912, rappelant la très rapide altération des réactifs

©BIU Santé

phénylhydraziniques, par suite de leur très grande oxydabilité, proposait d'ajouter 1 goutte de solution de bisulfite de soude (33°-36° B) pour 1-2 cm³ de réactif pour permettre d'assurer une conservation prolongée, avec la formule suivante :

Acide acétique	3 cm³
Solution acéto-acétique (10 gr. acétate de soude, 100 cm³ d'eau, 5 cm³ acide acétique)	20 —
Phénylhydrazine	1 —

Agiter, filtrer, ajouter 1 cm³ de bisulfite de soude. Agiter, filtrer ; le réactif ne souille pas le verre en contact (flacons, tubes, pipettes) tandis que, sans addition de bisulfite, si l'oxydation se produit, il faut faire intervenir l'acétone et l'alcool pour se débarrasser, et encore, péniblement, des produits d'oxydation qui tachent les parois.

f) A. ASTRUC et A. JUILLET [7], en 1913, dans le but de savoir s'il y avait variations correspondantes de teneur en aldéhyde benzoïque et en CNH dans l'eau de laurier-cerise ont utilisé la méthode de DENNER, modifiée par HÉRISSEY et légèrement complétée par eux, pour préciser les différences de solubilité de l'aldéhyde dans une solution à titre variable de CNH. Les auteurs ont augmenté la proportion de réactif de DENNER (qui leur paraissait trop faible) par rapport à l'eau ; le réactif était additionné de 11 gouttes de SO^3NaH par 10 cm³.

La technique indiquée par eux était la suivante : dans un erlenmayer : 10 cm³ de soluté cyanhydrique (à titre variable voisin de 1-2-2,5 par litre et additionné de 1 cm³ 4 °/₀ d'aldéhyde), 50 cm³ d'eau distillée, 25 cm³ de réactif de DENNER (1) : l'addition de l'eau doit précéder celle du réactif pour éviter la formation trop brusque de l'hydrazone. Recouvrir le vase d'une lame de verre et porter au bain-marie bouillant pendant trente minutes : repos vingt-quatre heures à l'abri de la lumière et à la température du laboratoire. Recueillir les cristaux sur un filtre préalablement séché et taré, laver avec 20 cm³ d'eau distillée. Dessiccation de quarante-huit heures sous la cloche à vide sulfurique, puis vingt minutes à l'étuve à 80° ; peser le filtre dans un pèse-filtre.

Il semblait résulter des chiffres obtenus que la solubilité de l'aldéhyde augmentait avec la teneur de la solution en CNH.

C'est cette technique (qui figure dans le *Précis de Pharmacie galénique* d'ASTRUC, 1935), que nous avons utilisée en y apportant les modifications suivantes :

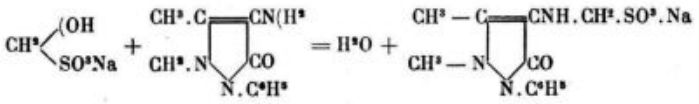
1° Nous avons favorisé la précipitation en plaçant l'erlenmayer à la glacière, ce qui permet de réduire à douze heures (une nuit) le temps de repos ;

1. Phénylhydrazine, 1 gr. ; acide acétique, 10 ; eau distillée, 100 ; un peu de bisulfite.

©BIU Santé

2° Pour faciliter la filtration du précipité et la dessiccation, nous nous sommes servis, au lieu de filtres en papier comme l'indiquent ASTRUC et JUILLET, de filtres à plaques de verre poreux 1 G_{11}, remplaçant les creusets de GOOCH dont se servait HÉRISSEY, avec emploi de la trompe à vide. De cette façon, on obtenait plus rapidement un précipité plus facile à sécher.

2. En 1914, M. TIFFENEAU [8] montrait que la mélubrine — dérivé sodique de l'amino-antipyrine-méthane sulfonique $(C^{11}H^{11}N^{3}O)\backslash H.CH^{2}SO^{3}Na + H^{2}O$, résultant de l'action de la solution de formaldéhyde-bisulfite de sodium sur l'amino-antipyrine,



et poudre cristalline blanche soluble dans son poids d'eau — possède la propriété de donner avec certaines aldéhydes aromatiques, des combinaisons insolubles.

Exemple : avec l'aldéhyde benzoïque, on obtient des paillettes cristallines jaunâtres de benzylidène-amino-antipyrine. Or, cette réaction est totale et se produit même en présence de sirops.

L'auteur donnait la technique suivante de dosage de l'aldéhyde benzoïque dans l'eau de laurier-cerise : 30 cm^3 d'eau sont additionnés de 1 gr. de mélubrine dissous dans 3 cm^3 d'eau. Après deux jours, la réaction est complètement terminée ; filtrer, laver, sécher, peser : du poids obtenu, on déduit le poids d'aldéhyde en sachant qu'à 0,291 de benzylidène amino-antipyrine correspond 0,106 d'aldéhyde benzoïque, à 1 gr. trouvé correspond x d'aldhyde : $\frac{106}{291} = 0{,}364$.

Mais, actuellement, devant la difficulté de pouvoir se procurer de la mélubrine en France (1), nous avons essayé de voir si on ne pourrait remplacer ce corps, fabriqué à l'étranger (Allemagne), par un produit plus simple, que l'on trouve couramment dans notre pays, puisqu'il sert d'intermédiaire dans la préparation du pyramidon : *l'amino-antipyrine*.

a) Dans un premier essai [9], nous avons comparé le dosage de l'aldéhyde benzoïque avec l'amino-antipyrine et avec la mélubrine. Pour avoir un chiffre précis de contrôle, nous avons utilisé la méthode de DENNER en appliquant pour les trois dosages, les mêmes modifications que plus haut. Pour cela, nous avions préparé une solution aqueuse d'essence d'amandes amères à un titre voisin de celui

1. Ce produit a été utilisé pendant quelque temps en thérapeutique comme antipyrétique et antinévralgique aux doses de 0,50 à 1 gr. par jour, mais il est complètement abandonné actuellement.

©BIU Santé

que nous avions l'habitude de trouver dans l'eau distillée de laurier-cerise préparée au laboratoire (procédé Codex) :

PRISE D'ESSAI °/₀	TROUVÉ	MÉTHODE DENNER	AMINO-ANTIPYRINE	MÉLUBRINE (1)
—	—	—	—	—
0,342.	°/₀	0,313	0,332	0,324

b) Puis nous avons employé l'amino-antipyrine et la mélubrine dans l'essai comparatif des trois méthodes.

3° Méthode de F. MORVILLEZ et Mlle DESFOSSEZ [10], 1927.

a) *Essai approximatif au MnO⁴K* :

1. *Principe* basé sur la propriété que possède l'aldéhyde d'absorber de notables quantités de MnO^4K, alors que CNH n'en absorbe que des quantités très faibles; d'où, en opérant dans certaines conditions, la quantité d'aldéhyde benzoïque est proportionnelle à la quantité de MnO^4K détruit ;

2. *Technique*. — 1 cm³ d'eau de laurier-cerise, 5 cm³ de SO^4H^2 à 1/5 en volume, 10 cm³ de MnO^4K N/10. Agiter. Contact une heure. Ajouter 10 cm³ de solution de sulfate ferroso-ammonique correspondant volume à volume à la solution de MnO^4K N/10. Revenir à la coloration rose avec MnO^4K N/100. Soit 11 cm³. C'est la quantité de MnO^4K absorbée par l'eau.

Résultat : une eau de laurier-cerise de bonne qualité absorbera 29 cm³ de solution de MnO^4K N/100.

b) *Dosage par le mélange chromique* :

1. *Principe*. — Oxyder l'aldéhyde par un mélange chromique ($Cr^2O^7K^2 + SO^4H^2$), puis enlever l'acide benzoïque par épuisement avec le chloroforme, laver ce dernier pour enlever l'excès de SO^4H^2. Ici, deux méthodes :

α) *Pondérale*. — Distillation du chloroforme. Pesée du résidu : $p \times 0{,}8688$ donne la quantité d'aldéhyde.

Calcul du coefficient : une molécule d'aldéhyde (106) donne par oxydation une molécule d'acide benzoïque (122) : à 1 gr. d'acide trouvé correspond x d'aldéhyde : $\frac{106}{122} = 0{,}8688$.

Dans la distillation du chloroforme, nous nous sommes servis du vide et en adoptant le dispositif que l'un de nous, avec Mme ADNOT (2), avait utilisé antérieurement pour le dosage du principe aromatique de l'eau distillée de feuilles de cassis, et qui nous a donné toute satis-

1. L'échantillon qui nous a servi pour ce dosage nous a été fourni très obligeamment par M. le professeur MORVILLEZ, de Lille, que nous sommes très heureux de remercier ici.

2. A. GUILLAUME et Mme J. ADNOT. Obtention d'eaux aromatiques par distillation à la vapeur, en vue du dosage du principe volatil. *Documentation scientifique*, mars 1934, n° 23, p. 84.

©BIU Santé

faction : il permet, en effet, de distiller le chloroforme à une température voisine de 40° sans à-coups et rapidement.

β) *Volumétrique.* — Épuiser la solution chloroformique ci-dessus, bien lavée, avec 20 cm³ de soude N/10, contact vingt minutes. Titrer l'excès d'alcali avec SO^4H^2 N/10 en présence de phtaléine. Soit n:$(20 - n) \times 106$ donne la quantité d'aldéhyde.

Un essai comparatif avec la méthode à la mélubrine avait été fait par les auteurs : l'essai au MnO^4K permet d'éliminer d'emblée les eaux défectueuses. Le dosage au mélange chromique est plus précis.

II. — RÉSULTATS : les titrages ont porté, d'une part, sur une eau de laurier-cerise achetée dans le commerce de la droguerie et, d'autre part, sur une eau préparée au laboratoire avec des feuilles provenant du jardin de l'Orangerie de Strasbourg. Ces eaux, d'origine différente, ont été conservées : certains lots dans des flacons non protégés de la lumière, d'autres lots dans des flacons dont le liquide était surmonté d'une couche d'huile de paraffine de 2 à 3 cm. d'épaisseur pour préserver de l'action de l'oxygène de l'air ; le troisième lot était protégé à la fois de la lumière et des variations de température par conservation à la glacière.

III. — INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS :

a) *Dans l'essai préliminaire* [9] qui avait pour but de connaître si, avec l'amino-antipyrine, on pouvait obtenir, en partant d'un poids déterminé d'essence, des résultats de même ordre qu'avec la mélubrine et avec la méthode de DENNER, nous constatons que c'est avec l'amino-antipyrine que l'on se rapproche le plus de la dose d'aldéhyde benzoïque à titrer.

b) *Dans le second essai comparatif des trois méthodes* (tableau ci-après).

1° Une remarque importante est à faire tout d'abord : la différence des résultats obtenus avec les deux eaux suivant leur origine. En effet, par les trois méthodes, l'eau du commerce a un titre inférieur au 1/3 de celui de l'eau du laboratoire. Si l'on prend le rapport $\frac{\text{aldéhyde benzoïque}}{\text{CNH total}}$ on trouve, en prenant la moyenne des chiffres de DENNER : eau du commerce : 1,13 ; eau du laboratoire : 3,66, voisin du chiffre 3,93 admis couramment. On est donc en droit de conclure que l'eau achetée dans le commerce, bien qu'elle ait un titre en CNH total : 0,092 °/₀, voisin du chiffre prescrit par le Codex : 0 gr. 10 °/₀ (avec la tolérance de 1/10 demandée par A. ASTRUC, cette eau serait donc reconnue normale), n'est pas une eau naturelle préparée par distillation des feuilles de laurier-cerise, mais probablement une eau distillée d'amandes amères dont on aurait enlevé l'essence et ajustée ensuite au titre requis en CNH total (1).

1. C'est une constatation qui ne nous a pas surpris, puisque déjà, en 1928, E. LÉGER [11] avait signalé un échantillon d'eau de laurier-cerise à odeur peu mar-

©BIU Santé

Teneur en aldéhyde benzoïque °/₀ obtenue par les méthodes.

ORIGINE	DENNER modifié	TIFFENEAU		MORVILLEZ ET Mlle DESFOSSEZ		
		amino-antipyrine (1)	mélubrine (1)	MnO^4K	volumétrique	pondéral
I. *Eau du commerce* : Teneur en CNH total : 0,092 °/₀; teneur en CNH libre : 0,014 °/₀.						
1° Non protégé	0,115	0,138	0,112	0,168	0,184	0,116
	0,114	0,126	0,126	0,189	0,216	0,104
2° AH.	0,110	0,120	0,052	0,162	0,144	0,117
	0,115	0,133	0,066	0,189	0,135	0,124
3° Glacière	0,118	0,123	0,117	0,156	0,162	0,116
	0,113	0,125	0,113	0,145	0,160	0,114
Moyenne	0,113	0,128	0,076	0,168	0,167	0,115
II. *Eau du laboratoire* : Teneur en CNH total : 0,099 °/₀ sensiblement 0,10°/₀; teneur en CNH libre : 0,026.						
1° Non protégé	0,367	0,386	0,260	0,400	0,360	0,368
	0,355	0,383	0,269	0,467	0,376	0,304
2° AH.	0,328	0,310	0,113	0,364	0,336	0,312
	0,362	0,316	0,180	0,375	0,340	0,312
3° Glacière	0,378	0,400	0,197	0,418	0,398	8,392
	0,405	0,405	0,260	0,459	0,400	0,376
Moyenne	0,336	0,375	0,211	0,414	0,355	0,354

1. Nous remercions très sincèrement M. le Directeur des Etablissements Rhône-Poulenc de l'amabilité qu'il a eue en nous procurant les quantités suffisantes de ces deux produits (amino-antipyrine et mélubrine) pour nos expériences.
2. AH = avec huile de paraffine.

2° Résultats obtenus avec *l'eau du commerce* : comparaison des chiffres en titrant par les trois méthodes et en tenant compte des moyennes : avec les méthodes de Denner, de Morvillez (pondéral), on obtient les mêmes résultats : 0 gr. 113 et 0 gr. 115 °/₀; avec la méthode de Tiffeneau (amino-antipyrine), un résultat légèrement supérieur mais très voisin : 0,128 °/₀. La méthode de Morvillez (MnO^4K, volumétrique) donne les

quée, dont le titre en HCN était voisin de 0,10 °/₀, mais qui ne renfermait pas d'aldéhyde benzoïque puisqu'elle ne donnait pas, avec l'ammoniaque, l'opalescence due à la production d'hydrobenzamide que l'on observe avec l'eau convenablement préparée. Plus récemment, Lormand, au nom de Mlle Longuevalle, présentait une note à la Société de Pharmacie de Paris sur le dosage de l'essence dans l'eau de laurier-cerise, dosage qui devrait être inscrit à la Pharmacopée. L'auteur avait, en effet, trouvé dans le commerce des eaux de laurier-cerise frelatées qui n'étaient que des eaux distillées d'amandes d· barrassées de leur essence.

©BIU Santé

mêmes chiffres : 0,168-0,167 °/₀, mais bien supérieurs à ceux des trois dosages précédents. Quant à la mélubrine, la moyenne est au-dessous des moyennes précédentes : 0,097 °/₀. Cela est dû aux deux chiffres très fortement inférieurs obtenus avec l'échantillon à l'huile de paraffine. En exceptant cet échantillon et en prenant la moyenne des deux autres, on trouve 0,117, donc voisin des teneurs obtenues avec le DENNER, le MORVILLEZ (pondéral).

3° Résultats obtenus avec *l'eau du laboratoire* (comparaison de même que plus haut); les moyennes des DENNER, TIFFENEAU (amino-antipyrine), MORVILLEZ (volumétrique et pondéral) se valent très sensiblement puisque nous avons les chiffres 0,366, 0,375, 0,355, 0,354 °/₀. Le MORVILLEZ (MnO^4K) est plus élevé : 0,414, et ceci n'est pas pour nous surprendre puisqu'il ne s'agit ici que d'un dosage approximatif : il est cependant encore assez précis, car l'écart n'est pas très considérable. Quant à la mélubrine, tous les résultats (et nous avons recommencé les deux premiers titrages en augmentant la dose de réactif) ont été nettement inférieurs à ceux obtenus par les autres méthodes : 0,211 comme moyenne. Est-ce que l'échantillon de mélubrine qui nous a servi pour les dosages et qui pouvait dater d'une vingtaine d'années, était altéré plus ou moins? On pourrait le supposer puisque MORVILLEZ et M^lle^ DESFOSSEZ, dans l'étude comparative de leur méthode, en 1927, avec celle à la mélubrine, avaient obtenu des résultats beaucoup plus concordants.

IV. — CONCLUSIONS :

On peut donc tirer de cette étude les conclusions suivantes :

1° L'amino-antipyrine qui nous a donné de bons résultats partout, par comparaison avec les DENNER et MORVILLEZ, peut donc être utilisée avec avantage, de préférence à la mélubrine (en supposant l'emploi d'un échantillon récent de cette dernière) parce que :

a) Le dosage se fait plus facilement avec l'amino-antipyrine : en effet, le précipité obtenu est beaucoup plus facile à filtrer que celui avec la mélubrine;

b) On peut se procurer facilement de l'amino-antipyrine qui se trouve chez tous les industriels fabriquant du pyramidon, tandis que la mélubrine, qui n'est plus employée actuellement comme médicament en thérapeutique, ne se prépare pas en France et il faut avoir recours à l'Allemagne pour en obtenir;

2° Les trois méthodes : DENNER, TIFFENEAU [amino-antipyrine] (1) et MORVILLEZ (volumétrique et pondéral) peuvent être mises toutes les trois

1. Un avantage de l'emploi de la méthode à l'amino-antipyrine sur celui de la méthode DENNER, c'est que le précipité du benzylidène-amino-antipyrine est très facilement soluble dans la lessive de soude diluée : ce qui permet la récupération rapide des filtres en verre poreux employés pour le dosage, alors que le précipité de benzylidène-phénylhydrazine y est très peu soluble et que l'on est obligé d'utiliser un contact prolongé avec le réactif sulfo-chromique pour l'enlever.

©BIU Santé

sur le même rang, puisqu'elles nous ont donné des résultats sensiblement identiques et, si la Commission du nouveau Codex fixait une teneur minimum en aldéhyde benzoïque, de 0 gr. 35 °/₀ par exemple, à introduire dans la prochaine Pharmacopée pour l'eau distillée de laurier-cerise, elle pourrait laisser le choix sur l'emploi de la méthode de dosage puisque ces méthodes se valent au point de vue manipulations et résultats.

Professeur A. GUILLAUME. Mlle G. DUVAL.

(*Travail effectué au Laboratoire de Pharmacie galénique de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.*)

BIBLIOGRAPHIE

[1] C. DENNER. Bestimmung des Benzaldehyde im Bittermandelwasser. *Tagblatt der 60. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerste, Wiesbaden*, 1887, n° 4.

[2] L. CUNIASSE et SIG. DE RACZKOWSKI. Nouvelle méthode de dosage de l'aldéhyde benzoïque dans les kirschs. *Moniteur scientifique*, décembre 1894, p. 915-917.

[3] DUYK. Revision de la Pharmacopée. Rapport présenté au nom de la Société royale de Pharmacie de Bruxelles, décembre 1901. *L'essai des médicaments : Eau de laurier-cerise*, p. 22.

[4] H. HÉRISSEY. Sur le dosage de petites quantités d'aldéhyde benzoïque. *Journ. Pharm. et Chim.*, (7), 1906, **23**. p. 60.

[5] L. HENRARD. Recherches sur l'eau distillée de laurier-cerise. *Annales de Pharmacie* (F. RANWEZ), 1909, **15**, p. 529-544, Louvain.

[6] DENIGÈS. Sur un procédé très simple pour la conservation des réactifs phénylhydraziniques et des osazones. *Bull. des travaux de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, 1912, p. 513.

[7] A. ASTRUC et A. JUILLET. Quelques observations sur la solubilité des constituants de l'eau de laurier-cerise. *Journ. Pharm. et Chim.*, (7), 1913, **8**, p. 164 166.

[8] M. TIFFENEAU. Incompatibilités de la mélubrine avec les préparations contenant des aldéhydes. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1914, **21**, p. 71.

[9] A. GUILLAUME et Mlle G. DUVAL. Sur l'emploi de l'amino-antipyrine au dosage de l'aldéhyde benzoïque dans l'eau distillée de laurier-cerise. *Communication. Congrès pour l'avancement des sciences*, Nantes, 1935. Section des sciences pharmacologiques.

[10] F. MORVILLEZ et Mlle DESFOSSEZ. Essai de l'eau de laurier-cerise, teneur en aldéhyde benzoïque. *Journ. Pharm. et Chim.*, (8), septembre 1927, **6**, p. 204-211.

[11] E. LÉGER. Sur quelques falsifications ou substitutions de medicaments. *Journ. de Pharm. et Chim.*, (8), 1928, **7**, p. 455. — Altérations et falsifications de l'eau de laurier-cerise. *Journ. de Pharm. et Chim.*, (8), 1935, **22**, p. 215. — Rectification, 1935, p. 431.

©BIU Santé

Sur le dosage du méthylarsinate disodique (arrhénal).

L'arrhénal est actuellement un produit très largement utilisé comme tonique excitant de l'appétit; on l'administre de plus en plus, à la place du cacodylate de soude.

Le dosage des échantillons de méthylarsinate disodique peut s'effectuer par plusieurs méthodes, BOUGAULT, SOULARD, etc.

Le Codex recommande la méthode mise au point par FALIÈRES d'une part, ADRIAN et TRILLAT d'autre part. Cette méthode ne présente aucune difficulté, mais il arrive cependant que des expérimentateurs non avertis obtiennent en l'appliquant des résultats surprenants.

L'explication de cette erreur est fort simple : la méthode du Codex exige une solution argentique rigoureusement neutre, et on ne peut que regretter que cette condition ne soit pas spécifiée dans le mode opératoire indiqué. Évidemment, le Codex ne peut être incriminé puisqu'il fait préparer les solutions titrées argentiques sans addition ultérieure d'acide nitrique, mais il n'en est pas moins vrai que les livres d'analyse quantitative recommandent presque tous, et avec juste raison, de préparer les solutions titrées de nitrate d'argent avec de l'eau acidulée par l'acide nitrique afin d'éviter le noircissement de la liqueur et d'assurer ainsi la constance de son titre.

Par exemple, le mode de préparation de la solution décinormale, le plus souvent indiqué, est le suivant :

Faire dissoudre, dans 500 cm³ d'eau, 17 gr. de nitrate d'argent pur et soigneusement desséché. Après dissolution, ajouter 1 cm³ d'acide nitrique pur et compléter à 1.000 cm³.

Il en résulte que les solutions acidulées de nitrate d'argent sont actuellement presque exclusivement utilisées dans les laboratoires par suite de leur meilleure conservation. De nombreux ouvrages de chimie analytique, très sérieusement rédigés, indiquent exclusivement la préparation et l'utilisation de solutions acidulées de nitrate d'argent, et cependant, donnent par ailleurs comme application argentimétrique le dosage de l'arrhénal par la méthode du Codex, sans aucune remarque concernant la nécessité d'utiliser dans ce cas spécial une solution argentique neutre.

Ces considérations nous ont amené à publier les quelques résultats expérimentaux suivants destinés à mettre en évidence la nécessité d'utiliser une solution argentique neutre pour doser l'arrhénal.

MODE EXPÉRIMENTAL :

On pèse exactement 0 gr. 3 de méthylarsinate disodique qu'on introduit dans un ballon jaugé de 100 cm³. On ajoute 20 cm³ d'eau. Après dissolution complète, on ajoute à la liqueur 50 cm³ de solution déci-

©BIU Santé

normale de nitrate d'argent. On agite, puis on laisse reposer un temps t, on complète alors à 100 cm³, puis on rend homogène. Après filtration, on prélève 50 cm³ de filtrat qu'on additionne de 2 cm³ de solution au 1/10 d'alun de fer ammoniacal, puis, après avoir acidulé par l'acide azotique, l'excès d'azotate d'argent est titré en ajoutant une solution décinormale de sulfocyanate d'ammonium jusqu'à coloration rouge persistante:

$$CH^3-As(=O)(ONa)^2.5H^2O + 2NO^3Ag = CH^3-As(=O)(OAg)^2 + 2NO^3Na + 5H^2O$$

Pour $t = 0$, la filtration était en réalité effectuée douze minutes après l'addition du nitrate d'argent.

Voici le résumé de nos essais :

A. — Solution argentique N/10 non acidulée, préparée sans précautions spéciales, pH = 6,8 :

$t = 0$	Trouvé	98,63 °/₀	du poids pesé.
$t = 1^h$	—	98,69 —	—
$t = 12^h$	—	98,70 —	—

B. — Solution argentique N/10 acidulée par 0 cm³ 5 d'acide nitrique par litre, pH = 2,8 :

$t = 0$	Trouvé	72,15 °/₀	du poids pesé.
$t = 1^h$	—	72,15 —	—
$t = 12^h$	—	72,15 —	—

C. — Solution argentique N/10 acidulée par 1 cm³ d'acide nitrique par litre, pH = 2,3 :

$t = 0$	Trouvé	49,78 °/₀	du poids pesé.
$t = 1^h$	—	49,78 —	—
$t = 12^h$	—	49,72 —	—

D. — Solution argentique N/10 acidulée par 2 cm³ d'acide nitrique par litre, pH = 2 :

$t = 0$	Trouvé	19,10 °/₀	du poids pesé.
$t = 1^h$	—	19,10 —	—
$t = 12^h$	—	14,38 —	—

Il résulte manifestement de ces essais que la précipitation du méthylarsinate di-argentique est limitée en milieu nitrique. On a mis très facilement en évidence la solubilité du méthylarsinate d'argent dans une solution nitrique à 1 °/₀₀ en agitant le précipité de méthylarsinate di-argentique, recueilli sur le filtre après un essai, avec 100 cm³ d'eau acidulée par 1°/₀₀ d'acide nitrique. Après filtration et nouveau dosage, on a constaté que 42 °/₀ du méthylarsinate d'argent était décomposé.

Pour conclure, le dosage de l'arrhénal par la méthode de Falières, Adrian et Trillat ne donne des résultats satisfaisants que lorsque la

©BIU Santé

solution argentique est rigoureusement neutre, et il serait bon que cette condition nécessaire soit indiquée par le Codex et par les livres d'analyse chimique quantitative qui par ailleurs recommandent la préparation de liqueurs argentiques acides.

R. P. JACQUEMAIN. Mlle H. MISTROFF.

(*Laboratoire de Chimie. École de Médecine et de Pharmacie de Besançon.*)

NOTICE BIOGRAPHIQUE

HENRI-CHARLES COUSIN

(1863-1936)

Un brave homme qui disparaît .. telle était la réponse de tous nos collègues et confrères à qui j'annonçais la nouvelle inattendue de la mort d'HENRI COUSIN, décédé brusquement le 17 janvier 1936.

Oui, un homme, excellent entre tous, qui, par l'aménité du caractère, la bienveillance de l'esprit, l'indulgence du cœur, ne comptait que des amis.

HENRI-CHARLES COUSIN, né à Chaumont (Haute-Marne), le 3 juin 1863, fit ses études dans sa ville natale. Bachelier ès sciences, en 1880, il commença son stage à Chaumont et vint le terminer à Paris près de notre confrère PETIT, le très distingué pharmacien de la rue Favart.

Ce fut un brillant élève de l'École supérieure de Pharmacie et des Hôpitaux. Nommé interne en 1885, le premier de la promotion, il fut lauréat en 1886 (médaille d'argent de la 1re division) et en 1888 (médaille d'argent de la 2e division). En 1886, il reçut la Médaille d'or de l'École supérieure de Pharmacie après avoir été lauréat de tous les concours de fin d'année.

En 1889, à vingt-six ans, après un brillant concours, il fut nommé pharmacien-chef des Hôpitaux, l'année suivante pharmacien de 1re classe et docteur ès sciences physiques en 1898, avec une thèse très remarquée sur la pyrocatéchine et l'homopyrocatéchine.

Successivement pharmacien-chef de l'Hospice d'Ivry (1er mai 1889-1er octobre 1897), de la Clinique d'accouchement TARNIER (1er octobre 1897-30 mai 1901), d'HÉROLD (30 mai 1901-7 octobre 1902), de BROUSSAIS (7 octobre 1902-31 décembre 1906), COCHIN (1er janvier 1907-1er juillet 1928).

©BIU Santé

Il était nommé pharmacien-chef honoraire des Hôpitaux en 1928.

A l'École supérieure de Pharmacie, successivement préparateur, sous-chef des travaux de chimie de 1887 à 1904, il était alors nommé chef des travaux de chimie analytique, poste qu'il occupa jusqu'à sa retraite en 1928. Pendant vingt-quatre ans, il initia toute une génération d'élèves aux difficultés de l'analyse et tous ont gardé de leur ancien maître, avec le respect le plus grand, un souvenir très précis de ses conférences sur la titrimétrie.

Membre de la Société de Pharmacie depuis 1900, il en fut le président en 1916; officier de l'Instruction publique, H. Cousin fut nommé chevalier de la Légion d'honneur en 1923.

Tous les travaux scientifiques d'Henri Cousin sont du domaine de la chimie organique et plus particulièrement orientés vers l'étude des dérivés diphénoliques et des éthers des phénols.

Sa thèse de doctorat ès sciences est une importante contribution à l'étude de la pyrocatéchine et de l'homopyrocatéchine dont il décrivit les éthers et les dérivés halogénés nitrés et sulfonés.

Il poursuivit ses recherches sur ce chapitre et notamment étudia l'action de l'acide nitrique sur le gaïacol et le vératrol. Après avoir obtenu les dérivés nitrés du gaïacol (4 nitrogaïacol, 4-6 dinitrogaïacol), ainsi que les éthers acétiques correspondants, il montre que l'acide nitrique réagit sur les gaïacols et vératrols tétrahalogénés en donnant des orthoquinones tétrahalogénées correspondantes, que les gaïacols trihalogénés conduisent à des quinones complexes dérivant du diphényle. Avec le vératrol trihalogéné, il obtient, par la même méthode, des dérivés mononitrés trihalogénés. Après avoir obtenu deux vératrols mononitrés dichlorés, il établit la formule de constitution d'un certain nombre de dérivés trisubstitués de la pyrocatéchine et de ses éthers méthyliques.

Dans l'action de l'acide azotique sur l'iodol, il montre la formation de pyrrol mononitré triiodé, et de pyrrol dinitré diiodé.

En collaboration avec Hérissey, il étudie l'oxydation des composés phénoliques par le perchlorure de fer et par le ferment oxydant des Champignons. Il obtient de cette façon le dithymol, le déhydrodieugénol, le déhydrodiisoeugénol, le déhydrodiparathymol. Le carvacrol, qui donne un déhydrodicarvacrol par le perchlorure de fer, ne réagit pas sous l'action de l'oxydase du *Russula*.

Avec Volmar, après avoir identifié à la disalicylamide un pseudonitrile salicylique, il démontre l'existence d'un seul nitrile salicylique, l'O-cyanophénol et complète son étude par la préparation du dérivé nitré et aminé de ce nitrile.

L'étude des composés phénoliques n'attira pas seule la curiosité du chercheur méticuleux que fut H. Cousin. Il aborda l'étude des lécithines, question délicate entre toutes. Il rechercha la nature des acides gras de la lécithine de l'œuf, de la lécithine du cerveau et étudia plus spéciale-

©BIU Santé

ment la céphaline et la nature des produits azotés formés par décomposition de ce lipide.

Enfin H. Cousin publia trois importantes monographies : Le pyrrol et ses dérivés; les composés oxygénés de carbone (chimie et toxicologie), les composés diazoïques de la série grasse.

Collaborateur pendant de longues années à la rédaction du *Journal de Pharmacie et de Chimie*, H. Cousin a apporté à ce périodique de très nombreux extraits de travaux étrangers que sa connaissance de plusieurs langues lui permettait de résumer avec clarté. De temps en temps, la rédaction du Journal faisait appel à sa compétence pour la mise au point de questions nouvelles intéressant la Pharmacie, qu'il exposait dans des revues très appréciées dont on trouvera la liste à la fin de l'exposé de ses travaux scientifiques.

LISTE DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES DE H. COUSIN

C. R. (Comptes rendus de l'Académie des Sciences); *J. P. C.* (Journal de Pharmacie et de Chimie); *B. S. P.* (Bulletin des Sciences pharmacologiques); *S. B.* (Société de Biologie); *A. P. C.* (Annales de Physique et de Chimie); *B. S. C.* (Bull. de la Société chimique de France).

Sur l'homopyrocatéchine et ses dérivés nitrés. *C. R.*, 1892, **115**, p. 234; *J. P. C.*, (5), 1892, **26**, p. 302.

Sur les éthers de l'homopyrocatéchine. *C. R.*, 1893, **116**, p. 104; *J. P. C.*, (5), 1893, **28**, p. 202.

Sur les dérivés sulfonés de la pyrocatéchine et de l'homopyrocatéchine. *C. R.*, 1893, **117**, p. 113.

Dérivés halogénés de l'homopyrocatéchine. *C. R.*, 1894, **118**, p. 809.

Dérivés halogénés de la pyrocatéchine. *C. R.*, 1895, **120**, p. 840.

Dérivés halogénés nouveaux du gaïacol et du vératrol. *C. R.*, 1898, **127**, p. 759.

Sur les gaïacols nitrés. *J. P. C.*, (6), 1899, **9**, p. 276.

Préparation des orthoquinones tétrachlorées et tétrabromées en partant des gaïacols et vératrols tétrachlorés et tétrabromés correspondants. *C. R.*, 1898, **129**, p. 967.

Action de l'acide azotique sur le gaïacol trichloré. *C. R.*, 1900, **131**, p. 53; *J. P. C.*, (6), 1900, **12**, p. 97.

Action de l'acide azotique sur le gaïacol tribromé. *C. R.*, 1899, **131**, p. 901; *J. P. C.*, (6), 1900, **12**, p. 520.

Action de l'acide azotique sur le vératrol trichloré et sur le vératrol tribromé. *C. R.*, 1902, **134**, p. 290; *J. P. C.*, (6), 1902, **15**, p. 167.

Action du chlore et du brome sur les vératrols mononitrés. *C. R.*, 1902, **135**, p. 967; *J. P. C.*, (6), 1903, **17**, p. 7.

Contribution à l'étude des dérivés chlorés et bromés des éthers méthyliques de la pyrocatéchine. *A. C. P.*, (7), 1903, **29**, p. 58.

Action de l'acide nitrique sur l'iodol. *J. P. C.*, (6), 1901, **13**, p. 269.

Sur la présence des dérivés chlorés dans les dithymols diiodés du commerce. *J. P. C.*, (6), 1902, **15**, p. 274.

Contribution à l'étude des aristols. *J. P. C.*, (6), 1902, **16**, p. 378.

Action du chlore sur le dithymol. Dérivés chlorés du dithymol. *C. R.*, 1908, **146**, p. 636; *J. P. C.*, (6), 1908, **27**, p. 465; *B. S. C.*, (3), 1908, **3**, p. 582.

Sur les acides gras de la lécithine de l'œuf. *C. R.*, 1903, **137**, p. 68; *J. P. C.*, (6), 1983, **18**, p. 102; *S. B.*, 1903, **55**, p. 913.

©BIU Santé

Sur les acides gras de la céphaline. *J. P. C.*, (6), 1906, **24**, p. 101; *S. B.*, 1906, **61**, p. 23.
Sur la nature des produits azotés fournis dans la décomposition de la céphaline. *J. P. C.*, (6), 1907, **25**, p. 177; *S. B.*, 1907, **62**, p. 238.
Oxydation du thymol par le ferment oxydant des Champignons (avec HÉRISSEY). *J. P. C.*, (6), 1907, **26**, p. 487; *S. B.*, 1907, **63**, p. 471.
Sur la préparation du dithymol. Action du brome sur le dithymol (avec HÉRISSEY). *C. R.*, 1908, **146**, p. 292; *B. S. C.*, (3), 1908, **3**, p. 586; *J. P. C.*, (6), 1908, **27**, p. 226.
Oxydation de l'eugénol par le ferment oxydant des Champignons et par le perchlorure de fer. Obtention du déhydrodieugénol (avec HÉRISSEY). *C. R.*, 1908, **146**, p. 1413; *J. P. C.*, (6), 1908, **28**, p. 49; *B. S. C.*, (3), 1908, **3**, p. 1066.
Sur la pyroiodone (examen). *J. P. C.*, (6), 1908, **28**, p. 158.
Action de l'acide iodhydrique et de l'iode sur la diméthylaminoantipyrine. *J. P. C.*, (6), 1909, **29**, p. 49.
Sur l'iodhydrate de pyramidon. *J. P. C.*, (6), 1909, **29**, p. 383.
Oxydation de l'isoeugénol. Sur le déhydrodiisoeugénol (avec HÉRISSEY). *C. R.*, 1908, **147**, p. 247; *J. P. C.*, (6), 1908, **28**, p. 193; *B. S. C.*, (3), 1908, **3**, p. 1070.
Sur le déhydrodicarvacrol (avec HÉRISSEY). *C. R.*, 1910, **150**, p. 1333; *B. S. C.*, (3), 1910, **7**, p. 661; *J. P. C.*, (7), 1910, **2**, p. 49.
Oxydation du parathymol. Sur le déhydroparathymol (avec HÉRISSEY). *J. P. C.*, (7), 1912, **6**, p. 147; *B. S. C.*, (3), 1912, **11**, p. 853.
Action du chlore et du brome sur le déhydrodicarvacrol. *C. R.*, 1912, **154**, p. 441; *B. S. C.*, (3), 1912, **11**, p. 332; *J. P. C.*, (7), 1912, **5**, p. 236.
Sur les nitriles salicyliques (avec VOLMAR). *C. R.*, 1914, **158**, p. 950; *B. S. C.*, (3), 1914, **15**, p. 414; *J. P. C.*, (7), 1914, **9**, p. 274.
Sur quelques dérivés nitrés et aminés du nitrile salicylique (o. cyanophénol). *C. R.*, 1914, **159**, p. 239; *J. P. C.*, (7), 1914, **10**. p. 231.
Dosage de l'amino-oxyphényl-arsénoxyde dans le dichlorhydrate de diamino-dioxy-arsénobenzol. *J. P. C.*, (7), 1920, **22**, p. 390.
Sur le bismuth réduit par le glucose. *J. P. C.*, (7), 1923, **28**, p. 179.

REVUES.

Revue des travaux sur les albuminoïdes, nucléo-albumine, nucléine, acides nucléiniques et produits de décomposition. *J. P. C.*, (6), 1900, **12**, p. 125, 224; 1902, **16**, p. 262; 1905, **21**, p. 72.'
Les lécithines. *J. P. C.*, (6), 1902, **16**, p. 554, 606.
État actuel de la question de l'analyse du beurre, d'après M. MAX VOGTHERR. *J. P. C.*, (6), 1906, **23**, p. 225.
Sur les acides gras de la céphaline. *J. P. C.*, (6), 1906, **24**, p. 101.
Sur les acides gras de la lécithine du cerveau, *J. P. C.*, (6), 1906, **23**, p. 381.
Sur la nature des produits azotés formés dans la décomposition de la céphaline. *J. P. C.*, (6), 1907, **25**, p. 177.

THÈSES.

Pyrrol et ses dérivés. *Th. A. P.* Paris, 1899.
Composés diazoïques de la série grasse. *Th. A. P.* Paris 1904.
Composés oxygénés du carbone. Toxicologie. *Th. A. P.* Paris, 1909.
Contribution à l'étude des dérivés de la pyrocatéchine et de l'homopyrocatéchine. *Th. D. Sc. Phys.*, Paris, 1898; *A. C. P.*, 1898, **13**, p. 480.

Professeur A. GORIS,
Directeur de la Pharmacie centrale
des Hôpitaux de Paris.

©BIU Santé

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

FLÜCK (H.), SCHLUMPF (E.), SIEGFRIED (K.). **Pharmakognostischer Atlas zur Pharmacopoea helvetica** (Edit. quinta) [*Atlas de micrographie des drogues de la 5e édition de la Pharmacopée suisse*]. 1 vol. grand in-8°, 446 pages et 435 figures. WEPT et Cie, éd., Bâle, 1935. — Sous la direction du professeur Dr HANS FLÜCK, de l'École polytechnique fédérale de Zurich, les auteurs publient les caractères histologiques des drogues de la nouvelle Pharmacopée suisse et leur ouvrage est un document de valeur par la conscience apportée à la technique et à la reproduction en simili-gravure de leurs coupes.

Pour la plupart, comme dans l'ouvrage de BRÆMER et SUIS, ils ont eu recours à la microphotograhie.

Évidemment, on évite ainsi les infidélités inhérentes au dessin les plus consciencieux, mais en revanche aussi, il n'est pas toujours facile de ne pas tomber sur l'écueil que présente pour le lecteur insuffisamment instruit, une lecture pas toujours aisée.

Ce que le document gagne en vérité absolue, il le perd parfois dans la lecture des caractères; c'est qu'en effet, si mince que soit la coupe, elle intéresse, non pas une surface, mais un volume, d'où perte de précision dans le détail et surtout dans l'aspect général; il est vrai que le lecteur intéressé par le contrôle de l'examen au microscope de coupes qu'il aura pratiquées peut sans difficultés interpréter ces reproductions, la mise au point des plans successifs que ne permet pas la photographie étant faite avec la vis micrométrique de l'appareil.

Pour les poudres et certaines sections longitudinales et transversales plus particulièrement difficiles, les auteurs ont d'ailleurs adopté, et avec juste raison, le dessin interprétatif, et ils ont apporté à leur travail un soin extrême. A vrai dire, dans ce dernier cas, leurs dessins sont des meilleurs qui existent actuellement dans les ouvrages de ce genre.

Les coupes microphotographiques sont également aussi près de la perfection que le permet la structure des végétaux; les rapports de grandeur des éléments constitutifs et du contenu figuré des cellules, amidons, cristaux, inuline sont absolus, puisque la photographie les a fixés sans interprétation possible et même sans une déformation qu'il n'est pas toujours possible d'éviter par le dessin à la chambre claire, quelle que soit la conscience de l'observateur.

On doit donc louer sans réserve le professeur FLÜCK, qui n'est pas un inconnu pour nos lecteurs et dont il m'a été possible d'apprécier la conscience scientifique au cours de son passage dans nos laboratoires; ses collaborateurs et lui ont fourni un travail considérable et des plus utiles; leur ouvrage sera consulté, avec fruit, par les étudiants en pharmacie et tous ceux qui, droguistes et experts, auront à connaître de la structure des drogues végétales pharmaceutiques pour leur identification. EM. PERROT.

©BIU Santé

WASICKY (R.). **Leitfaden für die pharmakognostichen Untersuchungen im Unterricht und in der Praxis** (Guide pour les recherches pharmacognostiques dans l'enseignement et dans la pratique), grand in-8°, 420 pages, avec 2 planches en couleur et 280 dessins. Fr. Deuticke, éd., Leipzig et Wien, 1936. — Cet ouvrage est le plus important qui soit paru sur l'étude des drogues végétales et animales, depuis celui de Frerichs, mais condensé, maniable et d'un prix non prohibitif.

Il est abondamment illustré et plus de la moitié des figures sont originales; la plupart des autres figures d'histologie végétale ont été reproduites de l'ouvrage de Möller et cela avec juste raison, car on ne saurait guère faire de meilleur choix, sauf dans des cas particuliers.

En outre, l'éditeur mérite des compliments, car le volume est fort bien présenté.

Le professeur R. Wasicky, avec le concours de collaborateurs émérites : L. Kofler et R. Fischer, d'Insbruck; L. Fuchs, Ad. Mayrhofer, de Vienne, R. Jaretsky, de Brunschweig; H. Leonhardt, de Francfort-sur-Mein, a groupé un nombre énorme de documents et mis au point de multiples questions, notamment en phytochimie.

Il a pensé que, destiné à l'enseignement, cet ouvrage devait débuter par de multiples renseignements techniques dont la connaissance est indispensable pour la compréhension des descriptions scientifiques aboutissant à la diagnose des drogues.

C'est pourquoi, pour ma part, je ne saurais qu'approuver entièrement les auteurs, d'avoir réservé toute la première partie de ce guide à la technologie.

L'emploi de la loupe et du microscope, et l'organograhie végétale sont traités par le professeur Kopfler. M. Wasicky s'est réservé le coup d'œil sur la structure des organes usités en opothérapie, chez le bœuf, le cheval, le porc et la brebis; l'emploi des méthodes histochimiques a été rédigé par M. Mayrhofer, les méthodes d'investigations physico-chimiques et chimiques, par M. H. Leonhardt, les méthodes biologiques, par M. Jaretzky.

Chaque ligne est à lire dans cette partie qui comprend seulement 257 pages.

Passant à l'application, dans la partie spéciale, les mêmes auteurs, suivant leur spécialisation, ont étudié successivement les drogues les plus usitées et l'étude systématique est basée sur les affinités : amidon, lupulin, Thallophytes, feuilles, fleurs, graines, fruits, bois, herbes, écorces, sucs végétaux concrets (aloès, manne, opium, gommes, résines, etc.). L'ouvrage se termine par l'étude des drogues animales, présentée par M. Wasicky : cantharides, cochenille, sangsue et surtout drogues organo-thérapeutiques (thymus, hypophyse, thyroïde, glandes surrénales, pancréas, testicules). De nombreux dessins et deux belles planches en couleur illustrent la publication.

Je pense avoir montré le grand intérêt de ce bel ouvrage du savant professeur de pharmacodynamie de l'Université de Vienne, docteur *honoris causa* de l'Université de Paris.

Il ne peut manquer de se trouver dans toutes les bibliothèques de matière médicale, dénomination dont le sens, parfois limité aux drogues végétales, s'étend à nouveau aux drogues fournies par les animaux.

Em. Perrot.

PLANCHON (L.) et BRETIN (Ph.). **Précis de matière médicale** (nouvelle édition entièrement revisée par P. Mancau. I, 790 pages, avec 129 figures, Maloine, éditeur, Paris, 1936). — Depuis plusieurs années, la troisième édition de ce « Précis » était épuisée, ce qui atteste la juste vogue que nous avions prédite à cet ouvrage dès son apparition au lendemain de la guerre,

©BIU Santé

quand le professeur Ph. Bretin avait remanié avec tant de soin et de compétence l'ouvrage de L. Planchon.

La mort prématurée de cet excellent collègue ne lui a pas permis de mettre sur pied la quatrième édition dont son successeur, M. Pierre Manceau s'est chargé; il s'est heureusement tiré de cette besogne délicate. Tout en introduisant dans le tome I, seul paru, quelques nouvelles drogues comme l'Ephedra, il a mis au point des notions récentes et indipensables, que la marche incessante de la science phytochimique et biologique a fait acquérir et utiliser.

Pour notre part, nous approuvons pleinement l'extension des indications bibliographiques utiles aux chercheurs et aux étudiants en vue de la préparation des concours; peut-être seulement pourrait-on discuter sur l'introduction de formules chimiques développées; l'enseignement de l'étude des drogues simples d'origine végétale — dénommée encore, matière médicale, ce qui est pour le moins exagéré — ne nécessite pas la compréhension théorique de la constitution des substances actives; ce côté de la question doit être réservé aux enseignements supérieurs de la chimie pharmaceutique.

C'est plutôt dans le domaine de la pharmacodynamie que s'étendra chaque jour, de plus en plus, cet enseignement d'application professionnelle; mais cette manière de voir n'est pas un reproche, et nous ne pouvons que féliciter M. P. Manceau, et nous n'avons rien à dire qui puisse diminuer l'appréciation élogieuse que nous avons faite, aussi bien dans la préface de la deuxième édition que devant les élèves nombreux qui suivent assidûment les cours.

Il me sera permis toutefois de regretter une omission qui sera réparée, nous a-t-on dit, celle de la disparition du nom de Ph. Bretin sur le cartonnage de volume, comme aussi celle de la reproduction de l'introduction de cet auteur dans les éditions précédentes. Souhaitons, au deuxième volume de voir le jour le plus tôt possible. Em. Perrot.

Gain (Fr. J.). **Sur la saignée de l'Hévéa**, 1 fasc. in-8°, 162 pages avec 38 figures dans le texte, G. Thomas, imp., Nancy, 1935. — Le Dr Fr. J. Gain, attaché au service technique de la Société financière des caoutchoucs de Kuala Lampur, en Malaisie britannique, présente un petit ouvrage fort documenté et qui constitue, la meilleure mise au point actuelle de la question de l'Hévéa, et surtout des recherches récentes sur la saignée.

Le problème de la surproduction, on le sait, s'est récemment posé avec acuité; il s'agit de produire plus et mieux à un prix réduit, tout en supprimant les arbres à rendement médiocre, pour ne pas augmenter la quantité, le marché étant plus que saturé. L'industrie s'est emparée du latex liquide pour le manufacturer directement, et le transport commencé en 1923 est arrivé à 11 millions de litres en 1930, pour atteindre actuellement une trentaine de millions de litres; c'est-à-dire qu'une véritable industrie s'est créée dont on ne saurait prédire l'avenir.

Les Hévéas plantés s'étendent sur une surface de plus de 3.500.000 hectares, et les rendements s'élèvent de façon vraiment extraordinaire par suite de soins culturaux meilleurs, de triage et greffage de bons individus, de la création de peuplements homogènes, de pollinisation artificielle et croisements choisis.

De 325 K^{os} de caoutchouc sec en 1910 obtenus par hectare, on est passé en 1920, à 450 K^{os}, en 1926 à 725-775 K^{os}, et actuellement on arrive à produire 1.350 à 1.500 K^{os} par hectare, chiffre qu'on compte dépasser encore, puisque l'on prévoit 2.000 K^{os} pour 1940.

Aucune culture industrielle ne démontre, d'une façon plus péremptoire,

©BIU Santé

l'utilité de la recherche scientifique, agronomique et chimique; car il faut ajouter que le prix de revient a été heureusement affecté et qu'il est sans doute réduit à son minimum.

Non seulement on a amélioré les rendements, mais encore on s'est appliqué avec succès à la tâche de l'amélioration professionnelle des saigneurs, à la technique de la saignée et à sa taylorisation.

A notre époque, où le caoutchouc est une matière première indispensable, dont on peut prévoir encore des utilisations nouvelles, il est intéressant de signaler des livres comme celui de M. GAIN, là encore, la collaboration technique a fait preuve de sa grande utilité.

Les chiffres obtenus par le système SOCFIN, qu'il préconise, c'est-à-dire la saignée en *spirale complète*, paraissent probants et l'arbre n'en souffre pas; ce système entraîne une réduction du nombre des ouvriers et un meilleur rendement, d'où réduction très sensible du prix de revient. L'ouvrage est sur ce point à consulter intégralement. EM. PERROT.

STANER (P.). **Plantes congolaises à fruits comestibles**, 1 fascicule, in-8°, 56 pages, Bruxelles, 1936. — Cette notice qui fait partie des des publications de l'*Institut national pour l'étude agronomique du Congo belge* est un document intéressant, non seulement pour cette colonie, mais aussi pour l'Afrique Equatoriale Française et le Cameroun. Il est bon de connaître les fruits servant à l'alimentation indigène, provenant des espèces spontanées ou introduites.

En dehors de la nomenclature établie par ordre botanique, on y trouve des noms indigènes et une table synoptique, très utile pour la détermination d'un fruit apporté en Europe, sans autre indication, comme il nous arrive souvent d'en recevoir dans nos laboratoires.

L'utilité de cette publication n'est pas douteuse. EM. PERROT.

RIVALS (PAUL), MARGAILLAN (L.) et PADOVA (R.). **Matières grasses et industries dérivées. Cires** (*Premier volume*). 1 vol. in-8° raisin, 494 pages, 83 figures. Prix : broché, 80 francs; relié, 95 francs. J.-B. BAILLIÈRE, éditeur, Paris, 1934. — Nous ne possédons pas en France d'ouvrage technologique complet, spécialement consacré à l'étude des matières grasses, de leur chimie, de leurs utilisations. M. le professeur RIVALS et ses collaborateurs ont entrepris de combler cette lacune, par la publication de trois volumes, dont le premier seul se trouve jusqu'à présent en librairie.

Tandis que les deux suivants traiteront plus spécialement des industries des matières grasses : extraction, raffinage, hydrogénation, stéarinerie, fabrication des savons, de la glycérine, etc., avec les statistiques correspondantes, ce premier volume expose surtout, dans sa première partie, des généralités : constitution chimique des corps gras et des cires, synthèse et propriétés des glycérides, altérations des matières grasses; un chapitre spécial est consacré aux lipochromes, lécithides, stérols, résines, etc., qui accompagnent, si souvent, les matières grasses dans la nature.

Dans la deuxième partie : analyse technique des matières grasses et des cires, se trouvent les méthodes d'examen préliminaire, la détermination des constantes physiques et des principaux indices, ainsi que des graphiques comparant les caractères (densités, indices de saponification, indices d'iode) des principales matières grasses. Dans un but de simplification, certains détails ont été écartés, et, au lieu de laisser le lecteur embarrassé devant la multiplicité des techniques, les auteurs ont nettement choisi, à l'exclusion des autres, les procédés qui ont donné entre leurs mains les meilleurs résultats.

©BIU Santé

Dans la troisième partie, qui compte 220 pages, soit près de la moitié du volume, sont passées en revue les principales matières grasses, végétales et animales, ainsi que les principales cires; un certain nombre de photographies montrent l'aspect des graines oléagineuses d'une vingtaine d'espèces.

Ce premier volume se termine par une table alphabétique, une table des auteurs et une table méthodique très détaillées et très utiles, mais qui font regretter davantage encore que les indications bibliographiques aient été volontairement réduites à de courtes listes insérées en tête de chacune des trois parties, ce qui fait que plusieurs ouvrages français et quelques travaux, de valeur incontestable, ne se trouvent pas mentionnés, ou que ceux qui sont cités restent souvent difficiles à consulter. R. WEITZ.

GUILLOT (C.) et GUILLOT (M.). **Manuel de stage en pharmacie.** (**Ancien manuel Jacob**), 8e éd., 1 vol., in-16°, 593 pages. Prix : 40 francs. VIGOT frères, édit., Paris, 1936. — La rapidité avec laquelle s'épuisent les éditions successives du « Manuel de stage en pharmacie » de MM. GUILLOT père et fils est une preuve certaine de la valeur incomparable de ce petit livre.

Cette *huitième édition* a été minutieusement revue et enrichie des acquisitions récentes et importantes de la chimie végétale. Elle tient compte des additions et modifications apportées au Codex de 1908 par les Suppléments de 1920 et 1926, et par les arrêtés de 1928 et 1933.

L'ouvrage est divisé en quatre parties : Pharmacie chimique, Pharmacie galénique, Reconnaissance des médicaments composés et produits chimiques, Notes de matière médicale. Le candidat à la validation de stage y trouvera un guide sûr le conduisant, sans digression, au but à atteindre. A la vérité, ce manuel a depuis longtemps franchi la porte de l'officine pour entrer à la Faculté. Il est un excellent aide-mémoire pour les examens de fin d'année et pour l'internat.

Fait d'une manière simple, claire, objective, ce manuel est assuré de son grand et habituel succès. H.-M. JANOT.

GOIFFON (R.). **Manuel de coprologie clinique.** 3e édition. Préface du Dr J.-CH. ROUX, 1 vol., 274 pages, avec 42 figures et 3 planches. Prix : 28 fr., MASSON et Cie, éditeurs, Paris, 1935. — L'exploration intestinale a réalisé de très notables progrès ces dernières années, le problème est cependant des plus complexes; des facteurs multiples intervenant pour modifier les résidus excrétés par le côlon : nature des aliments, variations du travail chimique ou moteur de l'estomac et de l'intestin, influence du foie, du pancréas, du système nerveux autonome et des glandes endocrines, sans compter les parasites et la flore microbienne. Malgré cette complexité, l'examen coprologique bien conduit, permet de connaître la nature d'une affection intestinale, d'en établir le diagnostic et d'en diriger le traitement. On trouvera, dans ce manuel, un exposé précis de nos connaissances dans ce domaine. Sur bien des points, les techniques ont été modifiées, améliorées ou inventées par l'auteur. Il convient de le féliciter de son patient labeur et de souhaiter à son travail le succès des éditions précédentes. R. LECOQ.

©BIU Santé

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie analytique.

Contribution à l'étude de l'eupitton. I. L'eupitton comme indicateur. Brand (K.) et Peruche (Ed.). *Pharm. Zentralhalle*, Dresden, 1934, **75**, n° 1, p. 8 à 13. — L'eupitton est un composé orangé obtenu à partir des fractions à point d'ébullition élevé du goudron de hêtre. Le « pittakal » est un composé bleu, sel de baryum correspondant au précédent.

L'eupitton est formé de l'union du 4-oxy-3-5-diméthoxy-1-méthylbenzol avec l'éther 1-3-diméthylique du pyrogallol. Il est insoluble dans l'eau, difficilement soluble dans l'alcool et fond avec décomposition vers 200°.

Pour les titrages acidimétriques, la solution alcoolique saturée d'eupitton (0 cm³ 5 à 1 cm³) donne des résultats bien plus nets que l'acide rosolique, dont la zone de virage s'étend de pH = 6,9 à 8. Quand on titre les acides par la potasse, l'eupitton vire aux mêmes points précis que la phtaléine du phénol ; la liqueur passe de l'orangé au bleu franc ; dans le cas de l'acide picrique, on a un virage très net du jaune au vert avec I à II gouttes de la microburette. Pour le titrage des alcalis, l'opération est aussi facile ; dans le cas des carbonates ou des bicarbonates, il faut opérer à chaud. L'eupitton convient pour le dosage de l'ammoniaque et de certaines amines (diéthylamine, etc.) dans les deux sens. Pour les alcaloïdes, il est en général moins bon que le rouge de méthyle ; il convient surtout pour la morphine et l'arécoline. En somme, l'eupitton est d'un emploi très large, mais, pris, dans chaque cas particulier, il n'offre pas grand avantage sur l'indicateur approprié habituel. R. Wz.

Réactions de quelques phénols avec le pentachlorure d'antimoine. Ekkert (L.). *Pharm. Zentralhalle*, 1934, **75**, n° 3, p. 49. — Le réactif est une solution de 5 gr. de $SbCl^5$ dans 100 cm³ de chloroforme ; le phénol à essayer est également dissous dans du chloroforme. Avec le phénol, les crésols, le thymol, le carvacrol, la créosote de hêtre, le pyrogallol, les naphtols, la morphine, on obtient en général des colorations rouges ou rouille ; le carbonate de gaïacol, la résorcine, l'hydroquinone donnent plus ou moins jaune ; le pyrocatéchine, bleu ; le gaïacol, vert passant au bleu ; le thiocol et la phloroglucine ne donnent aucune coloration.

Réactions de quelques phénols avec le réactif sulfo-arsénique. Ekkert (L.). *Pharm. Zentralhalle*, 1934, **75**, n° 3, p. 50. — On obtient le plus souvent des colorations roses, rouges ou violettes. Avec le gaïacol, la morphine, on a des colorations bleues variables selon la proportion de réactif employée ; en chauffant modérément, la codéine, l'éthylmorphine et l'apomorphine donnent également une coloration bleu foncé. R. Wz.

Sur les méthodes de dosage des lipoïdes animaux et de leurs constituants. Patzsch (Herbert). *Pharm. Zentralhalle*, Dresden, 1934, **75**, n°s 6 et 7, p. 98 et 116. — Revue des procédés récents pouvant être mis en œuvre dans le laboratoire du pharmacien : dosage de la cholestérine (gravimétrique, volumétrique, colorimétrique) ; microdosage de la lécithine ; dosages de la choline, du phosphore lipoïdique, de la graisse dans le sang ou dans les matières fécales. R. Wz.

©BIU Santé

Identification des nouveaux remèdes. III. La « psicaïne nouvelle » (Psikain-Neu). ROSENTHALER (L.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, p. 59 (et 6 microphotogr. hors texte). — Cette nouvelle psicaïne est le chlorhydrate de l'ester propylique de la benzoyl-δ-ψ-ecgonine, tandis que la psicaïne primitive était un tartrate de l'ester méthylique correspondant.

Le produit nouveau est une poudre formée de prismes microcristallins, fondant vers 220-225° avec décomposition, soluble dans 3 parties d'eau ou 6 parties d'alcool, en donnant des solutions dextrogyres, légèrement acides.

En solution chlorhydrique, on obtient, avec le bichlorure de mercure, l'iodure de potassium, le bromure de sodium, le ferrocyanure de K (employés en poudre), la solution de chlorure d'or à 10 p. 100, etc..., des précipités cristallins qui permettent de distinguer la néo-psicaïne de la cocaïne ou de l'ancienne psicaïne. De plus, la cocaïne donne avec la trinitrorésorcine ou le MnO^4K des précipités cristallins, tandis que la psicaïne nouvelle donne avec ces réactifs des précipités amorphes. R. Wz.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Effets respiratoires de la morphine, de la codéine et des dérivés. I. Effet de la codéine, de l'isocodéine, de l'allopseudocodéine et de la pseudocodéine sur la respiration du lapin. WRIGHT (C. I.) *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 327-342. — Les doses minima (milligramme par kilogramme des bases), nécessaires pour diminuer la respiration sont : *a*) codéine, 1,6 à 2,4; *b*) isocodéine, 2,6 à 3,9; *c*) pseudocodéine. 76 à 98. L'allopseudocodéine (HCl) ne diminue pas l'activité respiratoire jusqu'à la dose convulsivante. Aux doses au-dessus de 10 milligr. par kilogramme, l'isocodéine est plus active que la codéine au point de vue de la dépression respiratoire par suite de l'action convulsivante de cette dernière. P. B.

Effets respiratoires de la morphine et de la codéine et de leurs dérivés. II. Effet de la dihydrocodéine, de la dihydroisocodéine, de la dihydroallopseudocodéine et de la dihydropseudocodéine. WRIGHT (CHARLE I.) *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 343-352. — Les doses minima (en milligrammes par kilogramme de base), nécessaires pour diminuer l'activité respiratoire chez le lapin sont : *a*) dihydroisocodéine, 0,6 à 1,3; *b*) dihydrocodéine, 2,5; *c*) dihydroallopseudocodéine, 3,1 à 6,2; *d*) dihydropseudocodéine, 73 à 127. L'hydrogénation de l'isocodéine et de l'allopseudocodéine augmente nettement l'activité déprimante de la respiration de ces drogues. L'hydrogénation de la pseudocodéine n'a que peu ou pas d'effet sur son action respiratoire. L'hydrogénation de la codéine a un effet plus grand sur la respiration à des doses plus grandes que 8 milligr. par kilogramme (base). Aux doses inférieures, les drogues sont également actives. P. B.

Contribution à la pharmacologie de la narcotine. COOPER (N.) et HATCHER (R. A.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 411 420. — La narcotine ne se décompose pas en solution aqueuse pendant des périodes allant jusqu'à six mois. Elle ne se décompose pas non plus en solution dans la soude à 10 °/₀ ou dans HCl à 2 °/₀, ni quand elle est chauffée dans un bain d eau bouillante pendant une heure. La toxicité de la narcotine pour le chat varie avec la vitesse de l'injection intraveineuse. Elle est éliminée rapide-

©BIU Santé

ment du courant sanguin après injection intraveineuse, en se fixant (au moins temporairement) dans divers tissus, poumons, foie et reins du chat. Des traces seulement de narcotine sont éliminées par l'urine du chat après injection de fortes doses par voie intramusculaire. P. B.

Effets de la morphine et de ses dérivés sur les mouvements de l'intestin. III. Péristaltisme. KRUEGER (H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 440-458. P. B.

Sur l'influence de l'apomorphine sur l'excrétion urinaire. BONSMANN (M. R.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **174**, p. 440-443. — La dose liminaire vomitive chez le chien à jeun est de 0 gr. 015 à 0 milligr. 03 par kilogramme. A ces doses, pas d'action sur la diurèse. Chez la souris, dose mortelle de l'apomorphine (HCl) de 0 gr. 2 à 0 milligr. 225 par kilogramme, pour la morphine (HCl) de 0 gr. 5 à 0 gr. 55 par kilogramme. P. B.

Sur l'emploi du phénomène de la queue chez la souris pour la détermination des préparations de morphine et de scopolamine. KEIL (W.) et KLUGE (A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **174**, p. 493-501. — Le phénomène de la queue de la souris de STRAUB permet de déterminer des quantités de morphine jusqu'à 1/80 de milligramme avec une précision de 5 °/₀. Par cette réaction, 10 milligr. de morphine correspondent à 10 milligr. 4 de narcophine, 15 milligr. 4 de laudanon, 11 milligr. 8 de génomorphine, 7 milligr. d'eucodal, 15 milligr. 6 de pantopon, 17 milligr. de dicodide, 3 milligr. 3 de dilaudide et 4 milligr. 3 d'héroïne. La génomorphine et la narcophine présentent une action sur la queue de la souris plus marquée que leur effet analgésique. La scopolamine et la génoscopolamine affaiblissent et même suppriment à dose convenable la réaction morphinique de la queue. L'atropine n'a pas d'action. A l'aide d'un mélange de scopolamino-morphine, on peut ainsi doser, avec une précision de 15 °/₀, jusqu'à 1/2.000 milligr. de scopolamine. La génoscopolamine se comporte comme la scopolamine. P. B.

La morphine, poison excitant. I. Action de la combinaison morphine-strychnine chez la souris blanche. STENDER (O.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 396-398. — Action synergique de la morphine et de la strychnine chez la souris blanche. L'augmentation de l'excitabilité déclanchée chez la souris par les faibles doses de morphine n'est pas la conséquence d'une désinhibition, mais un phénomène primaire. P. B.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

Paris. — A. MARETHEUX et L. PACTAT, imp., 1, rue Cassette.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (38e ANNÉE) N° 3. — MARS 1936

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

PAUL MEUNIER. Approximation obtenue dans le calcul des dosages. Quelques exemples 129

LOUIS REVOL. L'essence constitue-t-elle l'unique principe actif des *Juniperus* de la section *Sabina*? Action physiologique d'extraits de *J. sabina, J. phœnicea, J. thurifera*. 139

A. LESEURRE. Stérilisation des pansements en boîtes fermées . . . 145

J. BALANSARD. Sur quelques Labiées. 148

Revue de chimie générale :

CLÉMENT COURTY. Quelques considérations sur les « eaux lourdes ». 153

Pages.

Leçon inaugurale :

MARIE-THÉRÈSE FRANÇOIS. L'étude de la matière médicale d'après les conceptions modernes. 167

Conférence intergouvernementale de standardisation biologique (Genève, 1er-4 octobre 1935) 176

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux. 183

2° Journaux, Revues, Sociétés savantes 185

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Approximation obtenue dans le calcul des dosages. Quelques exemples.

« L'on peut dire que toute application du calcul est vague et incertaine si l'on ne parvient pas à estimer l'étendue de l'erreur dont le résultat peut être affecté. »

J. J. FOURIER.

Dans toute recherche quantitative, on ne peut aboutir à un nombre exact mais seulement approché.

L'imperfection des appareils, des méthodes, des sens, le manque d'habileté, de soin, de patience, les variations des conditions atmosphériques, etc., sont causes d'erreurs.

On connaît en général les limites supérieures des erreurs commises dans les mesures, mais on ignore bien souvent le sens de ces erreurs [2].

1. Reproduction interdite sans indication de source.

2. On suppose ici que l'on est parvenu à se défendre contre les erreurs systématiques (appareils défectueux, réactions secondaires, solubilité des précipités, terme de la réaction déplacée, etc.).

©BIU Santé

Quand la quantité cherchée est liée par une relation à des quantités mesurées dont on connaît les approximations, les mathématiques nous renseignent sur l'approximation du résultat (1).

Dans la plupart des dosages, nous ne rencontrons que des formules des formes suivantes :

$$R = k\frac{a}{b} \quad \text{et} \quad R = k\frac{a-b}{c} \ (2)$$

R, quantité recherchée,
k, constante,
a, b, c, quantités mesurées.

I. — APPROXIMATION OBTENUE DANS LE CALCUL D'UN DOSAGE VOLUMÉTRIQUE

Prenons pour exemple le dosage de l'acide acétique dans le vinaigre, après entraînement de l'acide par la vapeur d'eau.

On a, en grammes d'acide par litre :

$$p = 60\frac{n}{v},$$

où 60 est le poids moléculaire de l'acide acétique (3),
n le volume de NaOH normale, mesuré à la burette,
v le volume de vinaigre, mesuré à la pipette.
Une expérience a donné $n = 12{,}1$ cm³ et $v = 10$ cm³.
Alors $p = 60\,\frac{12{,}1}{10} = 72{,}6$.

Avec quelle approximation obtenons-nous le nombre 72,6?

Première méthode : détermination directe de l'erreur absolue.

L'erreur sur n est au plus :

Provenant de la double lecture de la burette (4)	0,10	cm³
Provenant de l'imprécision du virage de la phtaléine. .	0,05	—
Due à l'approximation du titre de la solution de NaOH.	0,03	—
	0,18	

et sur v :

Provenant de la pipette (lecture, couche adhérente) . .	0,025	cm³

1. Voir *Traité d'Arithmétique*. Chapitre des Approximations numériques.
2. La première formule correspond par exemple au dosage des chlorures par la méthode de Mohr, et la seconde au dosage des chlorures par la méthode de Charpentier-Volhard (dosage en retour).
3. On peut, dans ce dosage, le considérer sans inconvénient comme exact.
4. C'est l'expérience, le bon sens du chimiste qui lui dictent, dans les conditions particulières où il opère, les limites supérieures des erreurs de mesure.

©BIU Santé

J'attribue comme erreur absolue à $\frac{n}{v}$ (1)

$$\frac{0,18 \times 10 + 0,025 \times 12,1}{10^2} < 0,022.$$

et comme erreur absolue à p

$$60 \times 0,022 < 1,4$$

p est donc compris entre 71 et 74.

DEUXIÈME MÉTHODE : DÉTERMINATION DE L'ERREUR ABSOLUE EN PASSANT PAR L'ERREUR RELATIVE.

Prenons pour erreur relative :

pour n

$$\frac{0,18}{12,1} = 0,015...$$

pour v

$$\frac{0,025}{10} = 0,0025$$

Prenons alors pour l'erreur relative de p (2)

$$0,015 + 0,0035 = 0,0175$$

et pour erreur absolue de p (3).

$$0,0175 \times 72,6 < 1,4$$

p est donc compris entre 71 et 74.

1. Soient deux nombres exacts a et b, et α et β leurs approximations respectives, petites et négligeables par rapport à a et b. On peut adopter comme représentant suffisamment bien l'erreur absolue $\left(\frac{a \pm \alpha}{b \pm \beta} - \frac{a}{b}\right)$ l'expression $\frac{\alpha b + \beta a}{b^2}$. Dans cette expression, on arrondira, augmentera ou diminuera a, b, α, β, mais de manière à obtenir une limite supérieure.

2. Voir *Traité d'Arithmétique*. Rappelons que l'on obtient une limite supérieure de l'erreur relative d'un quotient en faisant la somme des valeurs absolues des limites supérieures des erreurs relatives du numérateur et du dénominateur.

Le lecteur initié au calcul différentiel traitera les erreurs comme des infiniment petits, et en présence d'une expression telle que $R = K \frac{a\, b^m}{c\sqrt{d}}$ prendra le logarithme $\log R = \log K + \log a + m \log b - \log c - \frac{1}{2} \log d$, différentiera pour obtenir $\frac{d R}{R} = \frac{da}{a} + m \frac{db}{b} - \frac{dc}{c} - \frac{1}{2} \frac{dd}{d}$ et pourra, selon le cas, ne considérer que les valeurs absolues ou au contraire tenir compte du sens des erreurs.

3. Par définition, l'erreur absolue s'obtient en multipliant l'erreur relative par p.

©BIU Santé

II. — APPROXIMATION OBTENUE LORSQUE L'ON RÉPÈTE LES MESURES n FOIS

Reprenons l'exemple précédent du dosage de l'acide acétique, dans le vinaigre.

A. — n est petit, égal à 2,3...

Trois expériences ont donné successivement 72,6 (exemple déjà étudié), 71,4 et 72,0 en grammes d'acide acétique par litre.

Suivant l'usage, on conservera la moyenne, soit 72,0.

Et l'on attribuera à celle-ci la même approximation que celle que nous avons calculée précédemment, soit 1 gr. 4 (1).

B. — n est un peu grand.

On continue les mesures et on trouve les nouveaux résultats :

72,9 73,5 73,2 et 73,2.

Prenons la moyenne des sept résultats obtenus, soit 72,7.

Avec quelle approximation connaissons-nous 72,7 ?

Dans chacune des expériences, on a fait une erreur qui sur le résultat peut atteindre 1 gr. 4 (calcul précédent).

Mais l'erreur commise sur la moyenne 72,7, ne dépassera pas *très probablement* $\frac{1,4}{\sqrt{7}}$, soit 0,6 (2).

III. — APPROXIMATION OBTENUE DANS LE CALCUL DES DOSAGES DITS INDIRECTS

Soit dans un mélange n espèces chimiques, A, B, C, etc., dont les teneurs sont respectivement x, y, z.

La mesure de propriétés physiques ou chimiques communes à A, B, C, donne des résultats P, P′, P″ qui sont des fonctions de x, y, z.

1. De l'examen des trois nombres obtenus, on peut seulement conclure que l'on n'a pas fait d'erreur grossière dans aucune des expériences (fuite d'acide acétique, faute d'inattention dans la lecture de la burette, etc.). Mais on ne peut rien dire de plus.

2. Si l'on fait la somme de n nombres dont chacun est entaché d'une erreur au plus égale à α en valeur absolue et de signe variable, au lieu de prendre $n\alpha$ comme limite supérieure de l'erreur absolue commise sur la somme, on pourra adopter $\sqrt{n}\,\alpha$, dès que n est un peu grand. Cela conduit à prendre comme limite de l'erreur commise sur la moyenne, c'est à-dire sur le quotient de la somme précédente par n la valeur $\frac{\sqrt{n}\,\alpha}{n} = \frac{\alpha}{\sqrt{n}}$. Avec 9 mesures, l'erreur ne dépassera pas très probablement $\frac{\alpha}{3}$ et avec 16 mesures $\frac{\alpha}{4}$, etc. C'est ce qu'enseigne le calcul des probabilités. Le chimiste ne peut pas légitimement en poursuivre plus loin l'application.

©BIU Santé

Faire le dosage indirect de A, B, C, c'est mesurer P, P′ P″, puis résoudre en x, y, z, le système d'équations obtenu.

Dans quel cas un dosage indirect est-il possible? Quelles sont ses limites d'application? Avec quelle approximation les résultats sont-ils obtenus? Entre plusieurs méthodes d'analyse indirecte à laquelle donner la préférence?

Telles sont les principales questions que posent ces sortes d'analyse au chimiste vigilant.

Nous y répondrons aisément dans les exemples suivants qui sont classiques par application de notions simples de mathématiques et par le calcul des erreurs commises.

A. — *Dosage indirect d'un mélange de* n *métaux par pesées de divers sels de ces métaux* (1).

Soit M_1, M_2, M_3 les poids atomiques des métaux; p, q, r, leurs valences respectives et x, y, z, le nombre d'atomes-g de ces métaux dans la prise d'essai.

Soit, d'autre part, R_1, R_2, R_3 les quotients des valeurs en g des radicaux par leur valence respective.

On combine successivement chaque radical à tous les métaux, et on pèse les divers sels ainsi obtenus.

Les résultats P, P′, P″ des pesées sont donnés par :

$$\begin{aligned} P &= (M_1 + pR_1)x + (M_2 + qR_1)y + (M_3 + rR_3)z + \dots \\ P' &= (M_1 + pR_2)x + (M_2 + qR_2)y + (M_3 + rR_3)z + \dots \\ P'' &= (M_1 + pR_3)x + (M_2 + qR_3)y +)M_3 + rR_3)z + \dots, \text{ etc.} \end{aligned}$$

Au lieu d'effectuer une des pesées précédentes, on peut encore, conservant le même radical R_1 par exemple, substituer quantitativement un métal étranger, de poids atomique Ma et de valence v, à l'ensemble des métaux analysés.

La nouvelle pesée P_a sera alors donnée par :

$$\begin{aligned} P_a &= (M_a + vR_1)\left(\frac{p}{v}x + \frac{q}{v}y + \frac{r}{v}z + \dots\right) \\ &= \left(\frac{M_a + vR_1}{v}\right)(px + qy + rz + \dots). \end{aligned}$$

Toute la discussion qui suit s'applique également à ces pesées, dont on verra des exemples plus loin.

a) *Combien de métaux différents peut-on doser par cette méthode?* — Il

1. Exemple déjà étudié par Rinck. *Bull. Soc. Chim.*, **49**, 1931, p. 1465, puis par Kahane. Mais la discussion peut sans perdre de sa rigueur être conduite à l'aide de moyens plus simples.

©BIU Santé

semblerait qu'il suffise de faire n pesées avec n radicaux différents pour obtenir x, y, z. Il n'en est rien dans le cas général.

Les termes des seconds membres des équations précédentes peuvent être groupés ainsi :

$$\begin{aligned} P &= (M_1x + M_2y + M_3z) + R_1(px + qy + rz) \\ P' &= (M_1x + M_2y + M_3z) + R_2(px + qy + rz) \\ P'' &= (M_1x + M_2y + M_3z) + R_3(px + qy + rz). \end{aligned}$$

Sous cette forme, il apparaît clairement que ces trois équations, et d'autres que nous pourrions écrire ne peuvent nous faire connaître que les deux quantités inconnues mises entre parenthèses. La première représente le poids total en g des métaux de la prise d'essai $(M_1x + M_2y + M_3z)$. Si $n = 2$, nous pourrons tirer x et y des valeurs des deux inconnues précédentes. Mais si $n > 2$, nous ne pourrons jamais connaître *séparément* x, y, z par la méthode précédente.

b) *Approximation et limites d'application de ce dosage.* — Effectuons comme dans le cas précédent le calcul des erreurs commises sur les équations résolues en x et y.

Le système d'équations est de la forme

$$\begin{aligned} P &= K_1x + K_2y \\ P' &= K'_1x + K'_2y \end{aligned}$$

où x et y sont toujours les nombres d'atomes-g des deux métaux de la prise d'essai et K_1, K'_1, K_2, K'_2 les coefficients relatifs à chaque sel et définis comme plus haut $K_1 = (M_1 + R_1p)$, etc.

Résolvons en x, y :

$$x = \frac{K_2P' - K'_2P}{K} \qquad y = \frac{K'_1P - K_1P'}{K}$$

avec

$$K = K_2K'_1 - K_1K'_2.$$

Si ΔP et $\Delta P'$ sont des limites supérieures des erreurs commises respectivement sur P et P', les limites supérieures des erreurs commises sur x et y seront données par :

$$\begin{aligned} \Delta x &< \frac{1}{K}(K_2\Delta P' + K'_2\Delta P) \\ \Delta y &< \frac{1}{K}(K'_1\Delta P + K_1\Delta P'). \end{aligned}$$

Il est évident que si l'une des quantités cherchées x ou y est inférieure à Δx ou Δy, la méthode est inapplicable sur la prise d'essai considérée.

c) *Quels sels faut-il choisir pour avoir la meilleure approximation?* — On donnera la préférence à ceux qui font Δx et Δy minima.

Exemple : dosage indirect de Na et K.

©BIU Santé

Le chimiste peut déterminer soit : 1° le poids des chlorures P, puis celui des sulfates P′; soit 2° le poids des chlorures P, puis celui de AgCl P′, correspondant à la substitution quantitative de Ag à K + Na; soit 3° le poids des sulfates P, puis celui de SO^4Ba P′ obtenu par substitution quantitative de Ba à K + Na; soit enfin 4° le poids des chlorures P, puis celui des perchlorates P′ (1).

Pour évaluer Δx et Δy, au lieu des formules précédentes, nous prendrons plus simplement :

$$\Delta x < \frac{K'_2 + K_2}{K} \Delta P \text{ et } \Delta y < \frac{K_1 + K'_1}{K} \Delta P$$

en attribuant à ce dernier ΔP la valeur la moins favorable de ΔP et ΔP (pratiquement ils sont égaux).

Calculs. — 1re *Méthode* : pesée des chlorures puis des sulfates :

$$K_1 = (NaCl) = 58,5 \qquad K'_1 = \left(\frac{SO^4Na^2}{2}\right) = 71$$
$$K_2 = (KCl) = 74,6. \qquad K'_2 = \left(\frac{SO^4K^2}{2}\right) = 87.$$

Alors :

$$K = K'_1K_2 - K_1K'_2$$
$$= (74,6)\ (71) - (87)\ (58,5)$$

prenons

$$K = 200$$

$$\Delta x < \frac{K'_2 + K_2}{K} \Delta P < \frac{74,6 + 87}{200} \Delta P < \frac{85}{100} \Delta P$$

et

$$\Delta y < \frac{K_1 + K'_1}{K} \Delta P < \frac{58,5 + 71}{200} \Delta P < \frac{65}{100} \Delta P.$$

2e *Méthode* : pesée des chlorures, puis de AgCl correspondant :

$$K_1 = (NaCl) = 58,5 \qquad K'_1 = K'_2 = (AgCl) = 143,5$$
$$K_2 = (KCl) = 74,6$$

Alors :

$$K = 143,5\,(74,6 - 58,5) = 143,5\,(16,1)$$

$$\Delta x < \frac{K_2 + K'_2}{K} \Delta P < \frac{1 + \frac{75}{143}}{16,1} \Delta P < \frac{13}{100} \Delta P$$

et

$$\Delta x < \frac{K_1 + K'_1}{K} \Delta P < \frac{1 + \frac{58,5}{143}}{16,1} \Delta P < \frac{10}{100} \Delta P.$$

1. Exemple emprunté à Kahane (*loc. cit.*), voir bibliographie.

©BIU Santé

3e *Méthode* : pesée des sulfates, puis de SO^4Ba correspondant :

$$K_1 = \left(\frac{SO^4Na^2}{2}\right) = 71 \qquad K_2 = \left(\frac{SO^4K^2}{2}\right) = 87$$

$$K'_1 = K'_2 \frac{SO^4Ba}{2} = 116{,}7.$$

Alors :

$$K = 116{,}7\ (87 - 71) = 116{,}7\ (16)$$

$$\Delta x < \frac{K_2 + K'_2}{K} \Delta P < \frac{1 + \frac{87}{116}}{16} \Delta P < \frac{13}{100} \Delta P$$

et

$$\Delta y < \frac{K_1 + K'_1}{K} \Delta P < \frac{1 + \frac{71}{116}}{16} \Delta P < \frac{11}{100} \Delta P.$$

4e *Méthode* : pesée des chlorures, puis des perchlorates.

$$K_1 = (NaCl) = 58{,}5 \qquad K_2 = (KCl) = 74{,}6$$

$$K'_1 = (ClO^4Na) = 122{,}5 \qquad K'_2 = (ClO^4K) = 138{,}6.$$

Alors :

$$K = (74{,}6)\ (122{,}5) - (58{,}5)\ (138{,}6) > 1.000$$

$$\Delta x < \frac{K_2 + K'_2}{K} \Delta P < \frac{74{,}6 + 138{,}6}{1.000} \Delta P < \frac{25}{100} \Delta P$$

et

$$\Delta y < \frac{K'_1 + K_1}{K} \Delta P < \frac{122{,}5 + 58{,}5}{1.000} \Delta P < \frac{20}{100} \Delta P.$$

En admettant que l'on fasse dans les pesées des erreurs de même importance dans les 4 cas, autrement dit que ΔP conserve la même valeur, on voit que la méthode 2° est la plus précise des quatre méthodes proposées (pesée des chlorures, puis de AgCl).

Presque aussi bonne est la méthode 3° (pesée des sulfates, puis de SO^4Ba).

Viennent ensuite la méthode des chlorures-persulfates et enfin la méthode des chlorures-sulfates.

d) *Autres applications immédiates des calculs précédents.* — Dans certains cas, les quantités qui intéressent le plus le chimiste sont $(x + y)$ et et $\frac{x}{y}$.

Là encore, s'il y avait un choix à faire, il serait dicté par nos résultats précédents, car :

$$\Delta\ (x + y) < \Delta x + \Delta y$$

et

$$\Delta\ \left(\frac{x}{y}\right) < \frac{x\Delta y + y\Delta x}{y^2}.$$

©BIU Santé

x et y *étant donnés*, la meilleure méthode est celle qui fait Δx et Δy minima.

Enfin, la même conclusion s'applique à l'erreur relative commise sur $\frac{x}{y}$, car :

$$\frac{\Delta\left(\frac{x}{y}\right)}{\frac{x}{y}} < \frac{\Delta x}{x} + \frac{\Delta y}{y}.$$

B. — *Le problème des trois sucres. Approximation obtenue.*

On appelle ainsi le dosage du glucose, fructose et saccharose dans des produits complexes, tels que les confitures, le miel, les sirops.

C'est là un problème d'analyse indirecte que l'on peut résoudre principalement par deux méthodes différentes. On opère sur une solution aqueuse du mélange sucré (à 5 p. 100 par exemple dans le cas du miel) et on peut déterminer :

Soit : 1re *méthode*, les sucres réducteurs p en g pour 100 cm³ de solution après interversion,

D le pouvoir rotatoire de la solution avant interversion à $t°$,

et les sucres réducteurs q en g pour 100 cm³ de solution après interversion.

Soit : 2e *méthode*, les sucres réducteurs p avant interversion,

D, le pouvoir rotatoire avant interversion et D′, le pouvoir rotatoire après interversion.

Appelons x, y, z, les poids respectifs en g pour 100 cm³ de solution du glucose, du fructose et du saccharose.

On peut écrire, les mesures polarimétriques étant faites à 20° et dans un tube de 2 dm,

1re *Méthode* :

$$p = x + y$$

$$q = x + y + \frac{z}{0,95}$$

$$D = 2\frac{52,5}{100}x - 2\frac{92}{100}y + 2\frac{66,4}{100}z.$$

2e *Méthode* :

$$p = x + y$$

$$D = 2\frac{52,5}{100}x - 2\frac{92}{100}y + 2\frac{66,4}{100}z$$

$$D' = 2\frac{52,5}{100}x - 2\frac{92}{100}y - \frac{41,6}{100}z.$$

Ce dernier terme est calculé ainsi : z de saccharose fournit par interversion $\frac{z}{2(0,95)}$ de glucose dont le pouvoir rotatoire spécifique est $+52°5$ et $\frac{z}{2(0,95)}$ de fructose dont le pouvoir rotatoire spécifique est $-92°$, le pouvoir rotatoire résultant sera donc :

$$2\left(\frac{52,5}{100} - \frac{92}{100}\right)\frac{z}{2(0,95)} = -\frac{41,6}{100}z.$$

©BIU Santé

On peut effectuer le calcul des inconnues dans l'ordre suivant :

1re *Méthode* :

$$z = 0{,}95\,(q - p)$$
$$x = \frac{D - 1{,}33\,z + 1{,}84\,p}{2{,}89}$$
$$y = p - x.$$

2e *Méthode* :

$$z = \frac{D - D'}{1{,}33 + 0{,}416}$$
$$x = \frac{D - 1{,}33\,z + 1{,}84\,p}{2{,}89}$$
$$y = p - x.$$

Les formules donnant x et y en fonction de z sont les mêmes dans les deux méthodes. La précision ne dépend donc que de l'erreur Δz commise sur z.

Evaluons-la dans les deux cas.

1re *Méthode* :

$$\Delta z < 0{,}95(\Delta p + \Delta q).$$

Si p et q sont déterminés par la méthode de G. BERTRAND, on peut attribuer à Δp et Δq la valeur de 25 milligr. dans le cas le plus défavorable. (Cela correspond à une erreur relative variant de 0,5 °/₀ à 2 °/₀.)

Alors :

$$\Delta z < 0{,}95(0{,}025 + 0{,}025)$$
$$< 0\text{ g, }050.$$

2e *Méthode* :

$$\Delta z < \frac{\Delta D + \Delta D'}{1{,}74}.$$

D et D′ peuvent être connus à quatre minutes près, c'est-à-dire à 0°066 près. Mais à cette erreur doit s'ajouter celles qui résultent des variations de température et des différences de concentrations.

Ainsi pour une différence de 1/2 degré D ou D′ peuvent varier de 0,02, si la concentration en fructose est par exemple de 3 °/₀ dans la solution.

Alors :

$$\Delta z < \frac{0{,}066 + 0{,}066 + 0{,}02}{1{,}74}$$
$$< 0\text{ g, }090.$$

La méthode aux deux dosages de G. BERTRAND a, on le voit, un net avantage sur la seconde méthode.

Enfin, il faut faire remarquer ici que cet avantage est bien plus grand encore si la méthode s'applique à des mélanges naturels, tels que le miel, les sucs de fruits, dans lesquels il peut exister de petites quantités de sucres étrangers. Le pouvoir réducteur apprécié suivant la méthode de G. BERTRAND varie peu en général, tandis que D et D′ présentent toujours dans ce cas des variations importantes.

(*Laboratoire de Chimie biologique de la Faculté des Sciences de Paris.*)

PAUL MEUNIER,
Assistant.

©BIU Santé

Bibliographie sommaire relative aux approximations obtenues dans les dosages.

AUTEURS	RÉFÉRENCES DE L'ARTICLE OU DE L'OUVRAGE	PRINCIPAUX RENSEIGNEMENTS qu'on y trouvera
G. Chesneau.	Principes théoriques et pratiques des méthodes d'analyse minérale. Paris, 1912, p. 106, § 34.	Degré d'exactitude des dosages volumétriques.
H. Le Chatelier. . . .	*Science et Industrie*, Paris, 1925, chap. V	Distinction entre les erreurs accidentelles et systématiques.
Vigneron.	*Manuel des calculs du laboratoire*, 1931.	Tableaux des précisions des appareils de mesures.
Zotier.	*Bull. Sc. pharm.*, **24**, 1917, p. 298, et **25**, 1918, p. 357.	Exposé complet de l'évaluation des erreurs commises dans un dosage volumétrique et dans un dosage pondéral.
E. Kahane.	Remarques sur l'analyse indirecte. *Act. Sc. et Ind.*, Hermann, n° 169, 1934.	Relatifs aux dosages dits indirects.

L'essence constitue t-elle l'unique principe actif des « Juniperus » de la section « Sabina »? Action physiologique d'extraits de « J. sabina », « J. phœnicea », « J. thurifera ».

On attribue généralement à la sabine (*Juniperus sabina* L.) et au genévrier à encens ou sabine en arbre (*Juniperus thurifera* L.) une activité physiologique réelle, une toxicité manifeste, qu'on refuse au genévrier de Phénicie ou fausse sabine [*Juniperus phœnicea* L.] (1). Le Codex classe d'ailleurs la sabine entière et pulvérisée parmi les produits du tableau A et les auteurs admettent communément que cette toxicité serait due à l'essence.

Or, avec M. Manceau et Mlle Vernet (2), nous avons montré que, chez le cobaye, l'essence de sabine présentait certes une toxicité, mais relative, partagée d'ailleurs par l'essence de genévrier de Phénicie. Au contraire, l'essence de genévrier à encens en paraît démunie (3).

Nous nous proposons, dans ce travail qui ne constitue qu'une note préliminaire, d'étudier expérimentalement l'intoxication du cobaye et

1. Perrot et Mongin, *Bull. Sc. pharm.*, 1902, **5**, p. 38.
2. Manceau, Revol et Mlle Vernet, *Bull. Sc. pharm.*, 1936, **43**, p. 14-24.
3. Revol, *Bull. Sc. pharm.*, 1935, **42**, p. 583-588.

©BIU Santé

du lapin par la drogue feuillée elle-même, ou plus exactement par des extraits de feuilles des trois espèces de genévriers cités plus haut.

De cette manière, il nous sera loisible :

a) De comparer entre elles l'action de ces trois drogues et de déterminer leur dose toxique chez le cobaye;

b) De distinguer, pour chacune, entre l'activité de la drogue totale et celle de l'essence ;

c) Enfin, en l'absence d'une toxicité notable de l'essence, de rechercher de quel ordre est le principe toxique et d'ouvrir une voie à son identification.

I

Tout d'abord, expliquons *pourquoi nous avons choisi l'administration d'extraits liquides*, au lieu de poudre ou d'infusion. Une première raison est d'ordre pratique, en relation avec la facilité d'administration d'un extrait liquide chez les petits animaux. D'autre part, l'emploi d'un extrait donne plus d'assise à l'expérimentation : un extrait, obtenu selon des règles définies, représente une entité homogène et relativement stable, et permet dès lors une étude comparative. Enfin, il nous était possible, en faisant varier le solvant d'extraction, de localiser le produit toxique.

Tous *ces extraits représentent leur propre poids de la plante* utilisée, c'est-à-dire de poudre de feuilles cueillies depuis quelques semaines, et dont l'humidité à 100°-105°, est de 10 à 12 °/₀.

Les extraits préparés et essayés sont les suivants :

1° *Un extrait fluide*, obtenu comme l'extrait fluide de bourdaine du Codex 1908, avec de l'alcool à 30° ;

2° *Un extrait éthéré*, obtenu comme l'extrait de fougère mâle du Codex, mais en reprenant le résidu de la lente évaporation de l'éther, par de l'huile d'olive;

3° *Un extrait aqueux*, préparé en épuisant longuement par l'eau, au percolateur, *le résidu de l'extraction par l'éther* ;

4° *Un extrait fluide*, obtenu comme l'extrait 1°, mais *sur la poudre chauffée à 100-105° pendant dix jours*. A ce moment, la poudre, rouge-brune, a perdu toute son essence et est devenue inodore, même en masse.

L'essai de ces préparations a été effectué sur un lot assez important de cobayes et sur quelques lapins. Les extraits ont été donnés par ingestion, avec une seringue sans embout, à des doses variant de 1 à 10 cm³ pour le cobaye, et de 5 à 20 cm³ pour le lapin. Nous notions soigneusement le poids et le comportement du sujet au cours de ce traitement, de même que la température (1). La marche de l'intoxication

1. Mlle Aicardi, attachée au laboratoire de Matière médicale, a été pour nous une aimable collaboratrice. Nous l'en remercions ici vivement.

©BIU Santé

était suivie par des analyses de sang (dosage d'urée) et d'urine (examen sommaire). Enfin, l'autopsie était effectuée régulièrement.

II

Il ne nous est pas possible de donner ici le détail de chaque expérimentation. Nous nous limiterons à un résumé succinct, groupant en tableaux l'ensemble de nos résultats concernant *les cobayes*.

Action toxique comparée de divers extraits de « Juniperus » sur le cobaye.

	EXTRAIT fluide	EXTRAIT éthéré	EXTRAIT aqueux sur le résidu de l'extrait éthéré	EXTRAIT fluide sur la drogue chauffée
	—	—	—	—
J. sabina :				
Nombre d'expériences.	4 (2 ♀).	4 (1 ♀).	1	3 (3 ♀).
Décès.	2 (1 ♀).	4	0	4 (1 ♀ gr. sans av.).
Avortement	0	0	0	»
Doses mortelles . . .	5 et 10 cm³.	2,5 à 5 cm³.	»	5 à 10 cm³.
Durée du traitement .	18 à 28 jours.	1 j. (5 cm³) à 8 j.	6 jours.	24 heures.
Dose totale	10 à 33 cm³ 5.	2,5 à 7 cm³.	30 cm³.	5 à 10 cm³.
J. phœnicea :				
Nombre d'expériences.	2 ♀	1 ♀.	1 ♀.	1 ♀.
Décès.	0	0	0	0
Avortement	0	0	0	0
Durée du traitement .	5 jours.	9 jours.	1 jour.	2 jours.
Doses totales	15 et 30 cm³.	38 cm³.	10 cm³.	20 cm³.
J. thurifera :				
Nombre d'expériences.	10 (6 ♀, 1 grav.).	5 (2 ♀),	2	6 (5 ♀).
Décès	7 (5 ♀).	2	0	3 (2 ♀).
Avortement	0	1	0	0
Doses mortelles. . . .	2 à 10 cm³.	3 à 5 cm³.	»	10 cm³.
— abortives. . . .	»	2 cm³.	»	»
Durée du traitement .	1 à 15 jours.	1 à 15 jours.	8 jours.	2 à 10 jours.
Doses totales.	2 à 15 cm³.	3 à 9 cm³.	9 et 15 cm³.	5 à 15 cm³.

A. — ETUDE DE L'INTOXICATION

Ce qui frappe d'emblée dans ces tableaux est que, au point de vue de la toxicité, *Juniperus sabina* et *Juniperus thurifera* se comportent sensiblement de la même façon. *L'un et l'autre sont des poisons pour le cobaye.* Au contraire, les extraits de *Juniperus phœnicea sont inoffensifs*, même à des doses élevées.

Nous confirmons ici, expérimentalement, une opinion admise quoique sans preuve en ce qui concerne *Juniperus thurifera*.

L'empoisonnement mortel peut être brutal ou chronique

©BIU Santé

L'intoxication brutale, qu'on observe avec une particulière netteté après ingestion de petites doses d'extrait éthéré de sabine ou d'extrait fluide de genévrier à encens, se traduit par les signes suivants :

Dès après l'ingestion, l'animal cesse de manger. Il est abattu, tête pendante, rapetissé en boule ; si on l'oblige à marcher, il traîne péniblement son train arrière. Sa température passe en quelques minutes de 39° à 37 ou 36° ; en moins d'une heure, elle atteint 35°. La mort survient quelquefois rapidement ; le plus souvent, l'animal résiste quelques heures. Lorsqu'on le touche, il pousse quelques cris plaintifs. Il émet fréquemment des selles diarrhéiques et sanguinolentes. Son urine est albumineuse, quelquefois sanglante. L'urée sanguine augmente rapidement, passant de 0 g. 20, 0 g. 30, à 0 gr. 70, 0 gr. 90, 1 gr. 20, 1 gr. 50 et même 1 gr. 60 par litre.

Le cadavre accuse une perte de poids importante : il n'est pas rare de voir l'animal perdre en vingt-quatre heures 25 °/₀ de son poids. A l'autopsie, on remarque surtout une congestion intense de l'appareil digestif et des organes génito-urinaires. L'estomac et l'intestin grêle présentent des parois transparentes, semées de taches hémorragiques. L'utérus qui *peut cependant être gravide*, les trompes, les reins sont gorgés de sang. Par contre, les poumons sont normaux (alors que l'intoxication par l'essence de sabine se traduit par des signes de congestion pulmonaire).

Nous avons également pu étudier l'intoxication *chronique* du cobaye ; pour ce faire nous multiplions les ingestions d'extrait à des doses très inférieures aux doses mortelles.

L'extrait fluide de sabine qui s'est montré d'une toxicité relative nous a permis de réaliser cette sorte d'intoxication. Un des animaux en expérience a pris en quatre semaines 33 cm³ 5 d'extrait, avant de succomber (1).

Les signes de l'intoxication lente sont les suivants : à une première ingestion ne succèdent que des troubles passagers, analogues à ceux décrits plus haut, mais d'intensité réduite. L'animal continue à manger, mais sa température tombe à 37°, pour remonter, rapidement d'ailleurs, à la normale. Si on répète les doses, à un ou deux jours d'intervalle, et surtout si on les augmente, les troubles s'accusent. La chute thermique est plus intense, le thermomètre tombe à 36° et s'y maintient quelques heures. L'animal perd ses poils (2) et maigrit. Son urine devient albumi-

1. Certains cobayes, bien que de même origine et de même poids que ceux dont nous parlions à propos de l'intoxication brutale, résistaient aux doses mortelles et ne subissaient que progressivement l'action du poison. C'est ainsi que, tandis que plusieurs animaux avaient succombé en moins de douze heures, après l'ingestion de 2 à 5 cm³ d'extrait fluide de *Juniperus thurifera*, un autre n'a succombé qu'à 10 cm³ donnés en deux fois, à quarante-huit heures d'intervalle.

2. A côté de cette action générale sur l'appareil pileux, les extraits, et en particulier les extraits éthérés, présentent une grande causticité qui se traduit par une véritable épilation et une mise à nu du derme autour de la bouche, sur le cou, partout où l'animal en se débattant avait répandu de l'extrait.

©BIU Santé

neuse ; son urée sanguine passe à 0,60 et même à 0,90 °/₀₀. Il continue à manger, mais une diarrhée continuelle le fait dépérir. Il peut perdre jusqu'à 50 °/₀ de son poids en quelques jours.

L'autopsie révèle des signes analogues à ceux de l'intoxication brutale, mais la congestion des organes est moins intense.

En résumé, qu'il s'agisse de la sabine ou du *Juniperus thurifera*, l'un et l'autre sont *toxiques* pour le cobaye, mais seulement à la dose de 5 à 10 gr. par kilogramme d'animal (en ne tenant compte que de l'extrait le plus actif). L'empoisonnement se traduit par des *signes d'irritation extrême du tube digestif et de l'appareil génito-urinaire* ; mais s'il est de règle qu'il se termine par la mort, cependant *la congestion utérine peut ne pas déterminer l'avortement*.

Aux mêmes doses, et à des doses bien plus élevées et quelle que soit la forme médicamenteuse donnée, le *Juniperus phœnicea* demeure sans action ; 20 cm³ en deux jours, 30 cm³ en cinq jours n'ont amené aucun trouble dans la vie de l'animal. La température ne subit qu'une chute très réduite (37°6 au minimum), l'urine demeure sans albumine, l'urée du sang reste normale (le chiffre le plus élevé que nous ayons trouvé est 0,36 °/₀₀). Enfin, au cours du traitement, l'animal gagne du poids.

B. — ACTION COMPARATIVE DES DIVERS EXTRAITS

En ce qui concerne la *sabine*, l'extrait le plus toxique est l'extrait éthéré. Les quatre cobayes intoxiqués par des doses variant de 2 cm³ à 5 cm³ sont morts en quelques heures.

Vient ensuite l'extrait fluide privé de substances volatiles, environ deux fois moins toxique ; puis l'extrait fluide sur la drogue entière. L'action restreinte de ce dernier est peut-être explicable par le fait que nous n'en avons donné des doses notables qu'après une série de petites doses au même animal. Il semble qu'une certaine accoutumance se manifeste.

Quant à l'extrait aqueux, il est dénué de toute action toxique.

Pour le *genévrier à encens*, les extraits toxiques agissent d'une façon moins régulière. Cependant, on peut admettre que l'extrait fluide total et l'extrait éthéré ont une action comparable entre elles et comparable à l'extrait éthéré de sabine. L'extrait fluide sans essence est moitié moins toxique, comme pour la sabine. L'extrait aqueux est sans action nocive. L'animal qui le reçoit ne présente aucune chute de température, ni aucun signe urinaire ou sanguin. Il prend du poids normalement.

Nous avons vu que pour le *genévrier de Phénicie*, aucun des extraits ne s'était montré toxique. C'est là une confirmation de l'opinion admise sur l'innocuité de cette drogue. C'est pour nous une réponse à l'objection qui attribuerait une partie des signes toxiques précédemment décrits à la présence d'alcool dans nos extraits.

©BIU Santé

III

Nous avons également tenté l'intoxication du *lapin*, en nous adressant seulement à l'extrait huileux de *Juniperus thurifera*, et aux extraits fluides de *Juniperus thurifera* et de sabine.

Tous nos essais ont été négatifs.

Un lapin de 2 K^{os} a reçu 55 cm^3 d'extrait fluide de *Juniperus thurifera* (dont 20 cm^3 en une seule prise) sans présenter d'autres signes que la chute des poils.

Une lapine de même poids, gravide, a normalement mis bas, malgré une prise de 15 cm^3 d'extrait fluide en deux fois.

L'extrait huileux a été bien toléré.

20 cm^3 d'extrait fluide de sabine, à un autre lapin, n'ont pas eu plus de résultats.

CONCLUSIONS

1° Chez le cobaye, le genévrier à encens partage les propriétés toxiques de la sabine. L'un et l'autre tuent par congestion intense des organes génito-urinaires. Le genévrier de Phénicie est sans action. Le lapin résiste au contraire à des doses élevées des préparations de ces trois genévriers.

2° Si l'on compare chez le cobaye l'action des extraits les plus actifs à celle de l'essence, en trouvera que :

a) Pour la sabine, l'essence est un peu plus toxique, mais elle ne représente que 1 à 3 °/$_o$ de la drogue ;

b) Pour le genévrier de Phénicie, seule l'essence est toxique ;

c) Pour le genévrier à encens, alors que l'essence est inactive, les extraits sont doués d'une action notable.

3° Si l'on compare, chez *Juniperus sabina* et *Juniperus thurifera* l'action des divers extraits, on voit que les extraits privés d'essence sont presque aussi actifs que les extraits éthérés.

Les extraits aqueux, obtenus sur le résidu de l'extraction éthérée sont totalement inactifs,

Il résulte de tout ceci qu'on ne peut admettre l'essence comme unique principe actif de la sabine et du *Juniperus thurifera*. D'autres composants existent, qui sont solubles dans l'éther et dans l'alcool faible et qui communiquent à la drogue la plus grande partie de son action physiologique. Ce sont ces principes que nous recherchons.

LOUIS REVOL.

(*Travail du Laboratoire de Matière médicale et Botanique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon.*)

©BIU Santé

Stérilisation des pansements en boîtes fermées.

Notamment, au point de vue commercial, la conservation stérile des pansements importe non moins que leur stérilisation proprement dite et ces deux objectifs seraient incontestablement réalisés, s'il était possible d'autoclaver coton et compresses en boîtes hermétiquement closes, soudées par exemple.

Fig. 1. — Soit une boîte métallique qui, remplie de coton et parfaitement fermée, contient en outre :

a) 3 tampons de toile d'un poids connu et disposés au bas, au centre et en haut du cylindre.

b) Le réservoir d'un thermographe qui, enfoui au centre, permet l'enregistrement à distance des échauffements successivement réalisés.

Fig. 2. — La susdite boîte étant introduite dans un autoclave, portons en abcisses les durées de l'opération et en ordonnées les pressions et températures correspondantes.

Le trait plein 1, donné par le thermographe, se réfère aux températures successivement transmises au coton. Le trait plein 2 se réfère aux pressions intérieures de la boîte, pressions qui, déduites par le calcul, totalisent celles de la vapeur et celles de l'air. En effet, s'échauffant au travers des parois de la boîte, l'eau que contient naturellement le coton s'évapore et sature l'air initialement inclus dans le récipient. Enfin le trait pointillé 3, donné par le manomètre de l'autoclave, indique à la fois les températures et pressions de la vapeur admise dans le stérilisateur.

L'autoclavage terminé, ouvrons la boîte de coton présumé stérile et pesons les tampons de toile. Tous accusent une perte de poids, c'est-à-dire d'humidité, savoir : — 4,08 °/₀ en bas, — 0,42 °/₀ au centre, — 1,12 °/₀ en haut.

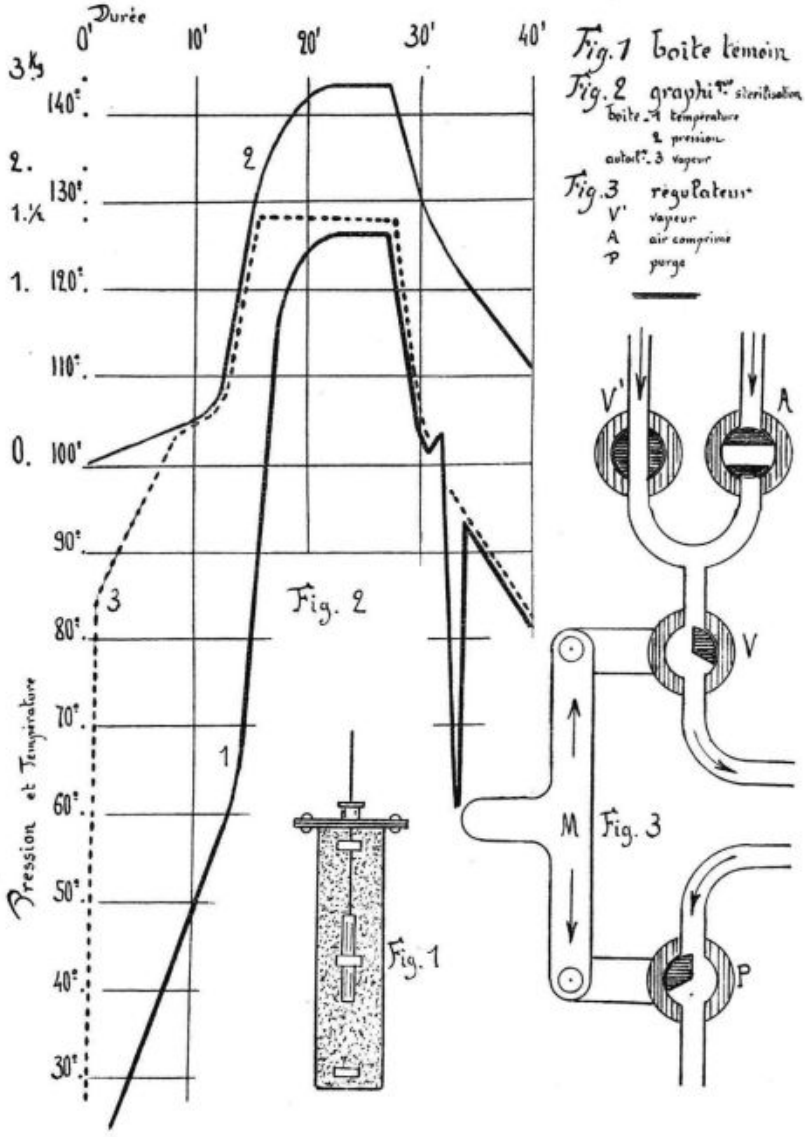
Autrement dit, il y a eu dessèchement du coton au cours des échauffements comme dans une étuve sèche et la stérilisation ne saurait en conséquence être garantie, l'humidité des microbes, nécessaire à leur destruction, participant de celle des pansements qui les supportent et non de celle de la vapeur qui les enveloppe.

Sans rien changer à la précédente expérience, répétons-la après avoir étalé sur le fond intérieur de la boîte un linge mouillé, par 20 gr. d'eau par exemple.

Le graphique ainsi obtenu est sensiblement identique au précédent,

©BIU Santé

mais l'humidité des tests totalement différente. Au fond, elle a augmenté de + 0,19 °/₀ au centre de + 0,47 °/₀, en haut elle est encore inférieure



à la normale de — 0,37 °/₀. Quant au linge mouillé couvrant le fond de la boîte, il a perdu 6 gr. d'eau par vaporisation.

©BIU Santé

Le mouillage préalable, limité aux fonds de la boîte, permet donc seul de garantir la stérilisation en boîtes initialement fermées. L'efficacité de ce procédé, déjà connue lorsqu'il s'agit d'autoclavage en boîtes ouvertes, est due ici à des causes toutes différentes que l'étude du graphique va nous permettre d'analyser.

Corrélative à la température de la vapeur qui l'enveloppe (trait 3), la température de la boîte (trait 1) ne peut lui être qu'inférieure ou égale, la transmission exclusivement produite par conductibilité ne pouvant d'ailleurs s'effectuer qu'avec un retard d'autant plus grand que le point considéré dans le récipient sera plus éloigné de sa paroi.

Or, bien que sec au point de vue hygrométrique, le coton naturellement humide à 9 °/₀ s'échauffe d'abord à la périphérie, s'y dessèche progressivement, l'eau ainsi vaporisée distillant vers le centre autant qu'il reste relativement froid. Vient-on à refroidir la boîte, en ouvrant par exemple l'autoclave, ainsi qu'en l'espèce il a été fait au temps trente-deux minutes; l'eau condensée au centre du coton distille aussitôt vers la paroi du récipient, maintenant la moins chaude, brutalement le thermomètre descend à 60° en raison du refroidissement produit par la vaporisation spontanée, puis finalement remonte, la température environnante du coton resté sec n'ayant pu subir le même refroidissement.

Ainsi s'explique, non seulement le dessèchement hétérogène des pansements au cours de leur échauffement en boîtes closes, mais encore le mouillage pariétal que l'on constate finalement en ouvrant la boîte encore chaude. Or, l'humidité nécessaire à la destruction des microbes étant définie par la présence d'eau vésiculaire uniformément répartie, il serait absurde de qualifier humide le milieu constitué par des pansements qui, à ce point de vue, déjà secs à l'origine, ont encore perdu partie de leur humidité naturelle.

La destruction des foyers septiques et plus spécialement celle des germes sporulés, n'est donc réalisable qu'après mouillage initial, d'autant plus efficace que la boîte, plus large et moins haute, offrira à l'échauffement de l'eau ajoutée une plus grande surface.

La question de principe ainsi établie, faut-il encore éviter la déformation des boîtes, faites de métal mince. Des diagrammes 2 et 3, il résulte en effet que l'échauffement étant atteint (128°), la pression intérieure des boîtes excède de 1 K° 300 par centimètre carré la contre-pression opposée par la vapeur qui les enveloppe.

Tel est l'objet du dispositif schématisé figure 3, où se trouvent connexés par la manivelle articulée M les robinets qui, branchés sur l'autoclave, commandent l'entrée de la vapeur en V et son échappement au purgeur P. Suivant qu'on lèvera ou abaissera la manivelle, la pression du stérilisateur montera ou descendra, l'orientation des robinets faisant que l'un s'ouvre quand l'autre se ferme.

Ceci dit, nous nous proposons de réaliser au cours de la stérilisation

©BIU Santé

le parfait ajustage des pressions de l'autoclave à celles des boîtes qu'il contient, les pressions de ces dernières étant données par un témoin, analogue à celui de la figure 1, un manomètre y étant substitué au thermographe.

Procédons maintenant à une stérilisation.

Autoclave et tous robinets fermés, admettre la vapeur par V′ et V puis, élevant ou abaissant la manivelle M, ajuster au manomètre des boîtes celui de l'autoclave.

La pression de 2 atm. 5 (128°) atteinte, fermer l'entrée de vapeur V′ et ouvrir le robinet d'air comprimé A aux fins d'équilibre des pressions.

La stérilisation ainsi obtenue et l'ajustage des manomètres toujours maintenu, abaisser graduellement la manivelle M jusqu'à chute des pressions, chute rapidement obtenue en raison du refroidissement que produit le courant d'air comprimé.

Telles sont les données qui, permettant de stériliser les pansements en boîtes hermétiquement closes dès l'origine, assurent leur conservation stérile illimitée.

A. LESEURRE,

Chimiste,
Ancien expert de la Ville de Paris,
Pharmacien, ex-interne des Hôpitaux.

Sur quelques Labiées.

Faisant appel à quelques Labiées choisies parmi les plus communes, nous avons voulu vérifier si ces plantes remarquables par l'homogénéité de leurs caractères botaniques possédaient une composition chimique pouvant les rapprocher encore.

Dans un travail précédent, nous avons signalé que les drogues de cette famille, très riches en choline, renfermaient en outre une saponine neutre (1). Il était intéressant de savoir si c'était là le seul principe de nature glucosidique existant chez elle.

Pour le vérifier, nous avons opéré sur des drogues sèches, échantillons commerciaux.

Isolement des principes glucosidiques. — Après avoir vérifié l'absence de tout principe de nature glucosidique insoluble dans l'eau, on a préparé, à partir de chaque espèce étudiée, un extrait aqueux de consis-

1. J. BALANSARD. La ballote fétide. Comparaison avec quelques Labiées provençales (*Thèse Pharm. sup.*, Marseille, 1934).

©BIU Santé

tance fluide, en employant 1 K° de drogue sèche, et de manière à avoir 500 cm³ d'extrait.

On ajoute alors à celui-ci 200 cm³ d'un lait de chaux à 20 gr. par litre. On obtient ainsi un précipité retenant le tanin, les matières pectiques, etc. On filtre, lave deux fois le précipité avec chaque fois 250 cm³ d'eau distillée, et ajoute ces eaux de lavage au filtrat.

On traite alors ces liqueurs par le noir diamant en employant 25 gr. de celui-ci. On laisse en contact une demi-heure en agitant fréquemment.

On filtre, recueille le noir diamant qu'on lave avec 500 cm³ d'eau distillée.

On épuise alors ce charbon par trois fois avec de l'alcool à 60° en utilisant chaque fois 1 litre d'alcool. Cette manipulation s'opère dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant. La durée en est d'une heure pour chaque épuisement.

Les liqueurs alcooliques sont recueillies. On distille pour récupérer l'alcool, puis concentre à feu nu d'abord, au bain-marie ensuite, jusqu'à siccité.

On obtient ainsi un magma de couleur brune qu'on reprend par l'acétone. Une fraction est soluble dans ce solvant.

Une autre partie y est insoluble.

Fraction soluble dans l'acétone. — On distille de manière à récupérer l'acétone, jusqu'à ce qu'on obtienne environ 20 cm³ de liquide. On évapore alors à sec au bain-marie et sèche au vide sulfurique. On pulvérise le produit obtenu qui se présente sous la forme d'une poudre blanc jaune, inodore, ayant une saveur amère à peine marquée.

Solubilité. — Ce corps est soluble dans l'eau, l'alcool, l'ester acétique, l'acétone. Il est insoluble dans l'éther, l'éther de pétrole, etc. Il ne précipite pas par l'acétate de plomb.

Son P. F. au bain de mercure est de 104-106°.

Fraction insoluble dans l'acétone. — Cette fraction est lavée deux fois avec 5 cm³ d'acétone chaque fois, puis desséchée au vide sulfurique. On obtient une poudre jaune brun, très hygroscopique, collant aux doigts, inodore, insipide.

Solubilité. — Ce corps est soluble dans l'eau avec laquelle il donne des solutions moussant fortement par agitation, et émulsionnant le mercure. Ces solutions sont très fortement colorées. Il est également soluble dans l'alcool. Il est insoluble dans l'ester acétique, l'acétone, l'éther, etc.

En solution dans le sérum physiologique, il donne une liqueur hémolytique. Par le réactif de MECKE (acide sulfurique sélénieux), il donne une coloration rouge cerise. Ces caractères et réactions permettent d'avancer que l'on a affaire à une saponine. De plus, ce corps étant précipitable par les sels neutres et l'acétate neutre de plomb, on peut admettre que c'est une saponine acide.

©BIU Santé

Détermination de la nature glucosidique de ces deux substances. — Avant hydrolyse, en solution aqueuse, ces corps ne réduisent pas la liqueur de FEHLING. Après hydrolyse chlorhydrique, on obtient au contraire une réduction très marquée.

Hydrolyse. — On dissout 0 gr. 50 de chacun de ces corps dans 50 cm³ d'une liqueur chlorhydrique à 5 %. On effectue l'hydrolyse dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, au bain-marie. La durée de l'opération est d'une heure.

Au bout de ce temps, on filtre de manière à éliminer la partie aglyconique insoluble; on achève de décolorer le filtrat au noir diamant.

On neutralise alors avec du carbonate de baryum qui retient les acides uroniques lorsqu'ils existent. Nous avons vérifié leur absence. La liqueur neutralisée est évaporée à sec. On reprend le résidu par 10 cm³ d'alcool à 95° bouillant, on évapore celui-ci sur un grand verre de montre au préalable taré. On dissout le résidu dans l'eau de manière à obtenir une solution à 1/200 approximativement.

Sur cette solution, on effectue les réactions suivantes (voir tableau).

L'ensemble de ces réactions nous permet d'avancer que :

a) La saponine renferme uniquement du glucose;

b) Le glucoside donne deux sucres par hydrolyse : un hexose, glucose, un pentose, arabinose.

Tous les corps retirés des drogues que nous avons étudiées présentent les mêmes caractères.

Voici quels sont les résultats quantitatifs obtenus en opérant par le procédé décrit :

	GLUCOSIDE par kilogramme	SAPONINE ACIDE par kilogramme
Ajuga reptans	0 gr. 40	1 gr. 70
Ballota fœtida	1 gr. 10	2 gr. 10
Betonica officinalis	1 gr. 10	1 gr. 20
Brunella vulgaris	0 gr. 70	1 gr. 10
Lamium album	0 gr. 50	1 gr. 40
Lavandula Spica	0 gr. 70	1 gr. »
— *Stœchas*	0 gr. 40	1 gr. 40
— *vera*	1 gr. 20	0 gr. 90
Leonurus Cardiaca	1 gr. 70	2 gr. 10
Marrubium vulgare	1 gr. 20	1 gr. 80
Melissa officinalis	0 gr. 40	0 gr. 90
Mentha aquatica	0 gr. 60	1 gr. 80
— *crispa*	0 gr. 50	1 gr. 70
— *Pulegium*	0 gr. 80	1 gr. 40
— *sylvestris*	0 gr. 70	1 gr. 50
Ocimum Basilicum	0 gr. 60	1 gr. 30
Origanum vulgare	0 gr. 50	1 gr. 20
Rosmarinus officinalis	0 gr. 40	1 gr. 50
Salvia officinalis	0 gr. 60	1 gr. »
— *pratensis*	0 gr. 50	2 gr. 10
— *Sclarea*	0 gr. 50	1 gr. 40

©BIU Santé

	AVANT ACTION DE LA LEVURE DE BIÈRE		APRÈS ACTION DE LA LEVURE DE BIÈRE (1)	
	Glycoside	Saponine	Glycoside	Saponine
Liqueur de FEHLING . .	Réduction.	Réduction.	Réduction.	0
R. de BIAL	Coloration verte.	Coloration jaune-rougeâtre.	Coloration verte.	Coloration jaune-rougeâtre.
R. α-naphtol (2) . . .	Coloration lie de vin puis *après ajout* d'acide acétique coloration bleue.	Coloration jaune passant lentement au rouge.	Coloration violette, lie de vin puis *après ajout* d'acide acétique coloration bleue.	0
R. SELIVANOFF	0	0	0	0
Hydrazones	0	0	0	0
Osazones (3)	Grands cristaux : aiguilles; gerbes; épis. Petits cristaux organisés en oursins.	Grands cristaux : aiguilles; gerbes; épis.	Petits cristaux : aiguilles organisées en oursins.	«

1. A 10 gr. de levure de bière fraîche on ajoute 5 cm³ d'eau physiologique de manière à obtenir une purée. On prélève 2 cm³ de la solution à 1/200 de sucre auxquels on ajoute 0 cm³ 5 de la purée de levure. Dans un tube témoin, on place 2 cm³ d'une solution de glucose à 1/200 et également 0 cm³ 5 de la purée de levure. On laisse à l'étuve à 37° durant une heure. Au bout de ce temps on filtre et opère les réactions sur le filtrat.

2. A II gouttes de la solution de sucre, on ajoute X gouttes de la solution alcoolique d'α-naphtol à 1 °/₀ et XX gouttes d'acide sulfurique concentré. On examine la coloration. Au bout de deux minutes on prélève X gouttes du mélange auquel on ajoute XX gouttes d'acide acétique. On porte deux secondes à l'ébullition et examine la coloration.

3. On met dans un petit tube à hémolyse III gouttes de la solution sucrée auxquelles on ajoute IV gouttes de phénylhydrazine et VIII gouttes d'acide acétique. On abandonne cinq minutes au bain-marie bouillant. Au bout de ce temps on prélève I goutte du mélange qu'on place sur une lame et ajoute de l'eau jusqu'à ce qu'on observe un louche. L'osazone cristallise rapidement sur la lame.

©BIU Santé

	GLUCOSIDE par kilogramme	SAPONINE ACIDE par kilogramme
Teucrium Chamædrys	3 gr. 40	1 gr. 90
— *flavum*	3 gr. 20	2 gr. 10
— *fruticans*	2 gr. 10	2 gr. 30
— *marum*	1 gr. 30	2 gr. 60
— *Scordium*	0 gr. 70	2 gr. 20
Thymus Serpyllum	0 gr. 60	0 gr. 90
— *vulgaris*	1 gr. 80	1 gr. »

CONCLUSION

En résumé, on peut admettre, pour les plantes de la famille des Labiées, les constituants suivants :

1° Une essence;

2° Des principes glucosidiques au nombre de trois : un glucoside soluble dans l'eau; deux saponines que leurs caractères de précipitation par le plomb permettent de distinguer en : une saponine acide, une saponine neutre;

3° Des proportions assez considérables de choline;

4° Parmi les sels minéraux, une prédominance de nitrate de potassium.

Une remarque à faire et qui ressort des résultats numériques exposés, est qu'en général les drogues riches en principes glucosidiques paraissent être les moins aromatiques.

Ces quelques considérations permettent de faire un rapprochement entre la composition chimique et les caractères botaniques des Labiées. Elles plaident en faveur de l'homogénéité très grande de cette famille.

J. BALANSARD,

Chargé du cours de Matière médicale
à la Faculté de Médecine et Pharmacie de Marseille.

©BIU Santé

REVUE DE CHIMIE GÉNÉRALE

Quelques considérations sur les « eaux lourdes ».

On sait qu'on appelle « eaux lourdes » des eaux différant de l'eau ordinaire OH^2 par leur plus grande densité, et par le fait que les deux constituants O^{16} et H^1 sont remplacés en tout ou en partie par leurs isotopes.

Un article sur l'eau lourde est déjà paru dans ce Bulletin en 1934 [1].

Considérons l'hydrogène. Sa masse atomique étant voisine de l'unité, et son isotope, appelé *deuterium* [2], ayant une masse atomique 2, cet écart du simple au double doit évidemment entraîner quelques différences dans les propriétés. S'il est vrai, d'autre part, qu'existe un troisième isotope $H = 3$, celui-ci doit également être distingué des deux précédents.

L'oxygène offrant lui-même trois isotopes : O^{16}, O^{17}, O^{18}, on peut se représenter, en ne faisant intervenir que H^1 et H^2, que neuf eaux sont possibles, se répartissant en trois familles, dont la troisième comprend les composés les plus éloignés de l'eau ordinaire.

FAMILLE des hydrures	FAMILLE des deutérohydrures	FAMILLE des deutérures
HHO^{16}	HDO^{16}	DDO^{16}
HHO^{17}	HDO^{17}	DDO^{17}
HHO^{18}	HDO^{18}	DDO^{18}

En raison de la plus grande abondance des atomes O^{16}, on désigne actuellement sous le nom d' « eau lourde » le composé formé par leur union avec l'hydrogène H^2.

ÉCHANGE DES CONSTITUANTS DE MOLÉCULES DIFFÉRENTES

L'une des observations les plus curieuses qui aient été faites récemment sur les propriétés de l'eau lourde, est relative à l'échange des atomes d'hydrogène différents, aux dépens des molécules qui les contiennent.

PREMIER EXEMPLE. — Considérons un ester R — COO R' que nous saponifions par la soude, il est possible d'écrire la réaction de deux manières :

(1) $$R - COO\boxed{R' - HO} - Na \rightarrow R - COONa + R'OH.$$

(2) $$R - CO\boxed{OR' + H}O - Na \rightarrow R - COONa + R'OH.$$

©BIU Santé

On sait que la deuxième manière est la bonne, l'oxhydrile de l'alcool R'OH formé provenant de l'ester.

L'eau lourde a permis de le vérifier [3].

On prend de l'eau contenant l'isotope O^{18} et on la traite par le sodium métallique, on obtient ainsi (?) une soude $NaO^{18}H$ ou $NaO^{18}D$ (les auteurs ne précisent pas). On saponifie avec cet alcali de l'acétate d'amyle. L'alcool amylique est déshydraté et on détermine la densité de l'eau obtenue. Elle est normale. Donc l'oxygène de cette eau ne vient pas de l'alcali mais de l'ester.

Bien entendu, il n'est pas prouvé que la soude obtenue contenait O^{18}, mais l'idée n'en est pas moins originale.

Deuxième exemple. — On immerge dans de l'eau contenant de l'eau lourde des poissons. Cela permet à Hevezy et Hofer [4] de voir que ces animaux échangent continuellement l'eau de leurs tissus et celle du milieu dans lequel ils vivent. Chez les sujets de grande taille, naturellement, l'équilibre entre l'eau extérieure et l'eau des tissus, s'établit beaucoup plus lentement que chez les petits, mais ce qui surprend au premier abord, c'est qu'après la mort l'échange d'eaux se ralentit mais ne s'arrête pas.

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DES EAUX LOURDES

On a beaucoup publié sur la question; et il est difficile, malgré cela, de tirer des conclusions sûres car le problème comporte plusieurs difficultés.

Première difficulté. — Les êtres vivants ont en général une forte proportion d'eau dans leur organisme et cette proportion n'a rien à voir avec la consistance plus ou moins ferme de l'être, comme le montre M. G. Bertrand dans son cours de Chimie biologique à la Faculté des Sciences de Paris. L'holoturie, animal ferme, contient 95 °/₀ d'eau, le têtard de grenouille 99 °/₀, l'huître, animal mou, n'en contient que 86 °/₀. Il est probable que la vie d'un de ces animaux dans une eau contenant une certaine proportion d'eau lourde peut se trouver modifiée du tout au tout s'il y a échange continu d'eau entre le tissu et le milieu ambiant (comme le montre le deuxième exemple ci-dessus), si vraiment l'eau lourde est toxique ou simplement abiotique. Cependant, si l'échange de liquide entre tissu et milieu ambiant est lent, l'eau lourde même toxique peut ne pas avoir d'effet immédiat, étant donnée la forte proportion d'eau de l'organisme.

Deuxième difficulté. — Dans une étude qu'ont commencée MM. René Dujarric de la Rivière et Etienne Roux [5], il est montré que l'eau étudiée

©BIU Santé

à 0,46 molécule d'eau lourde pour 100 contenait déjà, avant toute étude, le pneumobacille, une sarcine jaune non liquéfiante (sur gélatine) et quelques colonies d'une sarcine blanche liquéfiante. Comme il est à craindre que les différentes eaux lourdes expérimentées par des chimistes sur des animaux ou des plantes aient contenu des microbes pathogènes, le résultat de certaines expériences était peut-être dû, tout simplement, à l'effet de microbes que l'eau avait apportés.

Ces deux difficultés peuvent être surmontées en étudiant d'abord l'action des différentes eaux lourdes *stérilisées* sur des animaux ou des plantes à très faible teneur en eau, puis en faisant précéder toute étude biologique de l'eau lourde d'une étude de l'échange d'eau entre l'être vivant et le milieu qui l'entoure. A ce sujet, la variation du rapport lipocytique doit être d'un secours très sérieux, les dosages biologiques de cholestérol et d'acides gras étant somme toute assez faciles.

On sait en effet que ce rapport : $\frac{\text{cholestérol}}{\text{acides gras}}$ croît quand la teneur en eau du tissu étudié croît.

Quelques résultats intéressants. — Deux auteurs français, MM. L. Plantefol et G. Champetier ont vu la première difficulté que je signale et c'est la raison pour laquelle ils ont étudié l'action de l'eau lourde sur les grains de pollen de *Narcissus papyraceus* [6] et sur les animaux reviviscents : *Macrobiotus Macronyx* (Tardigrades) et *Rotifer vulgaris*, *Philodina roseola* (Rotifères) [7].

Les grains de pollen sont très pauvres en eau et, pour l'espèce étudiée par les auteurs, on sait qu'un tiers au minimum des grains germe dans l'eau pure alors que presque tous les grains germent dans l'eau sucrée à 10 °/₀. Les auteurs constatent que ces grains de pollen dans l'eau pure donnent de nombreux éclatements (43 °/₀ des grains) par excès de pression osmotique dans le grain amenant un excessif appel d'eau, cause de l'éclatement. Avec l'eau lourde, les éclatements sont rares (6 °/₀). Une teneur en eau lourde de 18 °/₀ a donné un développement des tubes polliniques plus grand que dans l'eau ordinaire.

Dans l'eau sucrée à 10 °/₀, concentration optimum pour la germination les auteurs constatent :

Concentration en eau lourde.	0	18	57	98
Pourcentage de germinations	86	64	87	18

L'optimum d'allongement des tubes polliniques a été fourni à 57 °/₀ d'eau lourde, les tubes étant demeurés courts dans l'eau lourde à 98 °/₀.

Si on compare ces résultats à ceux fournis par le sulfate de cuivre, qui empêche toute germination à la concentration de $5{,}10^{-5}$ en l'absence de sucre et à 10^{-4} en présence de sucre, il en résulte que l'eau lourde ne paraît pas toxique et les auteurs concluent, pour le cas du pollen,

©BIU Santé

que l'eau dense est susceptible d'imbiber un protoplasme partiellement déshydraté sans le désorganiser et sa présence à des concentrations même très élevées, n'empêche pas, au moins dans les cas favorables, la réalisation des phénomènes d'hydrolyse, de synthèse et d'organisation qui manifestent la vie du grain de pollen.

Cependant l'eau dense semble rendre moins rapides les réactions physiologiques auxquelles l'eau participe, le départ de la germination étant plus lent dans l'eau lourde que dans l'eau ordinaire mais n'étant pas affecté dans l'eau à 57 °/₀ d'eau lourde. Ceci est logique, la masse *2* du deutérium étant plus difficile à déplacer que la masse *1* de l'hydrogène.

En ce qui concerne les animaux reviviscents (1) les auteurs trouvent des résultats intéressants.

Pour les *Tardigrades* le phénomène de reviviscence se produit avec des teneurs en eau lourde de 18 et 57 °/₀ dans le même temps qu'avec l'eau ordinaire. A 98 °/₀ d'eau dense, le réveil est plus lent, de trente minutes il passe à une heure et demie.

En goutte pendante, le temps de vie est évidemment assez court, aussi bien dans l'eau ordinaire (cinq jours) que dans l'eau à 18 °/₀ (cinq jours), les conditions de vie étant anormales pour l'individu. Néanmoins, cette durée décroît (trois jours pour 57 °/₀ et trente-six heures pour 98 °/₀) pour des teneurs plus fortes en eau lourde.

Les *Rotifères* sont plus intéressants à étudier que les Tardigrades. Chez ces derniers la reviviscence se manifeste par des mouvements généraux alors que chez les Rotifères le premier signe de reviviscence est très apparent : ondulation caractéristique de la flamme vibratile des cellules néphridiales.

Dans l'eau distillée, si l'animal est susceptible d'un réveil rapide, le mouvement de la flamme repart presque instantanément; il peut tarder jusqu'à une heure, mais, passé ce temps, la reviviscence devient improbable. Les temps les plus courts qui aient été constatés sont une heure quinze à 57 °/₀, deux heures à 98 °/₀, et des animaux se sont réveillés dont les cellules néphridiales ne manifestaient aucun mouvement quatre heures après mouillage à l'eau à 98 °/₀ d'eau dense.

Avec de l'eau à 18 °/₀ d'eau dense, les Rotifères vivent très normalement, nagent, pondent et leurs œufs éclosent;

A 57 °/₀ il y a déjà de la gêne et les œufs n'éclosent pas;

A 98 °/₀ gêne très marquée et pas de ponte.

Donc, la concentration a un gros intérêt et l'eau dense ne paraît pas être un milieu normal pour ces animaux.

Faits très importants : les phénomènes changent totalement si l'animal imbibé d'eau normale est transporté dans l'eau lourde, et un animal

1. On sait que ces animaux immobiles après dessiccation même très poussée reprennent leurs mouvements lorsqu'on les met dans l'eau (Loewenhoeck).

©BIU Santé

imbibé d'eau lourde puis desséché reprend sa vie quand on l'imbibe d'eau ordinaire.

Il y aurait beaucoup à dire sur ces expériences intéressantes, il en résulte néanmoins deux faits certains :

1° L'eau dense n'est pas toxique;

2° L'eau dense n'est cependant pas un milieu normal pour l'être vivant; elle semble gêner ses fonctions de reproduction et de croissance, mais n'est pas abiotique.

Cependant, elle ne s'écarte pas outre mesure (comme en font foi les travaux de J. ROSTAND [8] et DUJARRIC DE LA RIVIÈRE et ROUX [5]) de l'eau ordinaire. D'après ces auteurs, ses propriétés sont intermédiaires entre celles de l'eau de source et celles de l'eau distillée pour certaines concentrations.

Pour ROSTAND, dans 99 °/₀ d'eau lourde la survie des spermatozoïdes de grenouille (*Rana temporaria* et *Bufo vulgaris*) est intermédiaire entre celle qu'ils manifestent dans l'eau distillée et dans l'eau ordinaire.

Pour DUJARRIC DE LA RIVIÈRE et ROUX, l'eau à 0,46 molécule d'eau lourde pour 100 a des propriétés intermédiaires entre l'eau distillée et l'eau de source pour de nombreux microbes. Elle n'empêche pas l'action du bactériophage anti-Shiga; elle est hémolytique pour les globules rouges d'homme et de mouton et devient physiologique à 9 °/₀ de ClNa; son pouvoir bactéricide expérimenté sur le lapin est nul quelles que soient les voies d'injection.

Comme nous sommes loin des observations de TAYLOR, SINGLE, EYRING et FROST [9], d'après lesquels l'eau contenant 92 °/₀ de l'isope H^2 s'est montrée toxique pour les têtards de grenouille (*Rana clamitans*) pour les poissons d'aquarium (*Lebistes reticulatus*) pour les Planaires (*Planaria maculata*) et Protozoaires (*Paramæcium caudatum*). Ces organismes meurent, paraît-il, en des temps variant de une à trois heures.

Par contre, d'après HUGHES, YOUDKIN, KEMP et RIDEAL [10], les processus de respiration et de fermentation de la levure dans un milieu tamponné sont notablement inhibés (jusqu'à 20 °/₀) par la présence de l'eau lourde à 30 °/₀. Il ne s'agit pas ici, remarquons-le, de toxicité.

Enfin, CUNLIFF BARNES [43] constate que des cultures d'*Euglena gracilis* dans OD^2 à 1/2.000 ont montré en quarante-cinq jours un développement plus grand et des cellules plus actives que les mêmes cultures dans l'eau distillée ordinaire.

CONSTANTES PHYSIQUES DE L'EAU LOURDE

D'une manière générale, dans tous les travaux entrepris ces dernières années, les auteurs se sont occupés surtout du protoxyde de deutérium OD^2 parce que les procédés de préparation conduisent à ce composé.

©BIU Santé

DENSITÉ. — Les méthodes physiques de détermination des densités ne dépassaient pas, jusqu'à une époque très récente, le 1/10.000, on pouvait donc répondre de la quatrième décimale à une unité près. Mais cela exigeait un volume de liquide toujours assez appréciable. Or, les premiers travaux sur le protoxyde de deutérium ont conduit à des volumes très petits de ce composé. Il en est résulté des mesures de densité où l'on donnait la quatrième décimale sans aucune sûreté. Actuellement, on peut avoir assez d'eau lourde pour faire une mesure correcte et les nombreuses méthodes, anciennes et nouvelles conduisent à des résultats cohérents.

PERPEROT et SCHACHERL [11] donnent les densités de ce liquide aux différentes températures au 1/10.000 près. Nous avons indiqué, à côté de leurs résultats la densité de l'eau pure tirée de la table des constantes (1) et l'écart entre les deux densités (nous n'avons conservé que les cinq premières décimales pour OH^2).

TEMPÉRATURES	OD^2	OH^2	ÉCART
4°.	1,1059	1,00000	0,1059
5°.	1,1060	0,99999	0,10601
10°.	1,1065	0,99972	0,10678
15°.	1,1063	0,99912	0,10718
20°.	1,1057	0,99823	0,10744
25°.	1,1047	0,99707	0,10763
30°.	1,1032	0,99567	0,10757
35°.	1,1013	0,99405	0,10725
40°.	1,0992	0,99224	0,10696

On voit, du premier coup d'œil, que la différence des densités est largement dans les limites de précision de la méthode du flacon, on remarquera que cet écart est le plus grand aux environs de la température de 23°. C'est la raison pour laquelle, je le suppose tout au moins, la plupart des auteurs ont cité leurs mesures à 25°.

Le premier résultat publié fut celui de LEWIS et MACDONALD [13], un peu faible semble-t-il. Ces auteurs posent :

$$D_{25}^{25} = 1,1056.$$

TAYLOR et SELWOOD [14] écrivent ensuite :

$$D_{25}^{25} = 1,1079.$$

Et ce nombre parait bon, puisque ramené à la densité de l'eau à 4° il donnerait :

$$D_{4}^{25} = 1,1046.$$

Qui ne diffère que de 1/10.000 de celui de PERPEROT et SCHACHERL.

1. On donne 7 décimales dans cette table des constantes (Société de Physique, GAUTHIER-VILLARS, 1913).

©BIU Santé

DILATATION. — LEWIS et MACDONALD [13] ont étudié avec un petit dilatomètre les variations de volume de l'eau lourde. Nous indiquons dans le tableau qui suit leur résultat à côté de celui classique relatif à l'eau. On voit que le coefficient moyen de dilatation tend vers la même valeur au delà de 40°. Le volume unité est celui de l'eau à 4°.

TEMPÉRATURES	VOLUME OD^2	COEFFICIENT moyen entre 2 températures	VOLUME OH^2	COEFFICIENT moyen entre 2 températures	DIFFÉRENCE entre les 2 coefficients
4°	1		1		
5°	0,99987	-130.10^{-6}	1,000008	$+ 8.10^{-6}$	138.10^{-6}
10°	0,99948	$- 78.10^{-6}$	1,00027	$+ 52.10^{-6}$	130.10^{-6}
15°	0,99958	$+ 20.10^{-6}$	1,00087	$+120.10^{-6}$	100.10^{-6}
20°	1,00016	$+116.10^{-6}$	1,00177	$+170.10^{-6}$	54.10^{-6}
25°	1,00111	$+180.10^{-6}$	1,00293	$+230.10^{-6}$	50.10^{-6}
30°	1,00243	$+263.10^{-6}$	1,00434	$+281.10^{-6}$	18.10^{-6}
35°	1,00415	$+342.10^{-6}$	1,00597	$+324.10^{-6}$	18.10^{-6}
40°	1,00605	$+370.10^{-6}$	1,00782	$+360.10^{-6}$	10.10^{-6}

Il en résulte un maximum de densité à 11°6. Si on construit la courbe des densités, on voit que cette densité maximum rapportée à l'eau à 4° est : 1.106525.

La dernière colonne montre, en outre, que c'est entre 4° et 5° que les variations de volume des deux liquides présentent le plus gros écart, l'un se contracte alors que l'autre se dilate très légèrement; un mélange des deux liquides à 5,7 °/₀ de OD^2 ne se dilaterait pas du tout de 4° à 5°.

POINTS DE FUSION ET D'ÉBULLITION. — L'eau lourde OD^2 fond [14] à + 3°8 et bout à 101°42 [13]. La mesure de ces constantes n'offre rien de particulier.

INDICE DE RÉFRACTION. — SELWOOD et FROST [15] ont déterminé cette constante au moyen de l'interféromètre de ZEISS, qui donne largement la sixième décimale.

A 20°, les auteurs trouvent $n_D = 1,33293$ pour OH^2 et 1,32810 pour OD^2.

Cette différence n'est pas grande. Si on envoie un faisceau de rayons parallèles sur un prisme de 60° d'angle, et qu'on calcule la déviation que subirait ce faisceau au minimum de déviation, on trouve pour un prisme d'eau OH^2 une déviation de 23° 35′ 22″, et pour un prisme d'eau lourde une déviation de 23° 13′ 10″. Si le faisceau incident était très étroit, les faisceaux émergents ne seraient séparés que par 0 cm. 6 à 1 m. du prisme. L'eau lourde est donc un peu moins dispersive que l'eau ordinaire.

Cependant, à l'état de vapeur OD^2 et OH^2 ont sensiblement le même indice d'après CUTHBERTSON [16].

©BIU Santé

A remarquer que la différence des indices de réfraction est cependant suffisante pour distinguer les deux eaux à l'interféromètre de lord RAYLEIGHT, modèle ZEISS. Si la vitesse de la lumière du sodium est de 300.000 km. par seconde dans le vide, elle n'est que de 225.067 km. dans l'eau et 225.886 dans l'eau lourde, soit une différence de 0,36 °/₀, largement suffisante par un appareil sensible au 1/1.000.000.

VISCOSITÉ. — LEWIS et MACDONALD [13] donnent à 0,5 °/₀ près les valeurs qui suivent :

TEMPÉRATURES	η (OH^2) en millipoises	η (OD^2) en millipoises	ÉCART p. 100
5°	15,19	19,58	24,2
10°	13,10	16,85	28,6
15°	11,45	14,51	26,7
20°	10,09	12,60	24,8
25°	8,95	11,03	23,2
30°	8	9,72	21,5
35°	7,21	8,64	19,8

Nous y avons ajouté l'écart pour 100 entre les coefficients que nous avons calculés par rapport à l'eau OH^2 qui est, on le voit, très fort et présente un maximum comme il fallait s'y attendre au voisinage du maximum de densité. En se plaçant à ce maximum : 11°6, on aurait pour l'eau OH^2 $\eta = 12,5$ millipoises et pour l'eau lourde OD^2, $\eta = 16,1$ millipoises, soit un écart de 28,8 °/₀.

En extrapolant par courbes, on aurait de même à 60° environ un coefficient de viscosité identique de l'ordre de 6,6 millipoises. Voyons, au point de vue pratique, ce que signifie l'écart maximum à 11°6.

Si on fait s'écouler de l'eau à travers un tube de verre capillaire de 20 cm. de long et de 0 mm. 5 de rayon intérieur à la pression atmosphérique normale 760 mm de mercure et à 11°6 de température, on trouve par la formule de POISEUILLE que l'on obtiendrait un débit de 3 cm^3 97 par seconde avec l'eau ordinaire et 3 cm^3 08 avec l'eau lourde, c'est-à-dire qu'il faudrait environ quatre minutes douze secondes pour remplir une fiole d'un litre d'eau ordinaire et cinq minutes vingt-quatre secondes pour la remplir d'eau lourde avec le tube ci-dessus.

La différence est très nette et paraît la plus accessible aux expériences.

TENSION SUPERFICIELLE. — Elle est donnée par SELWOOD et FROST [15] sans préciser leur mode opératoire.

A 20°, cette tension est $\sigma_{20} = 72,75$ dynes pour l'eau ordinaire et 67,8 pour OD^2.

Si à 15° le rapport des tensions est le même, il en résulterait que

©BIU Santé

XX gouttes d'eau lourde péseraient 0 gr. 936, ce qui fait une différence de plus de 6 centigr. dépassant la limite (2 centigr.) admise par le Codex pour le compte-gouttes normal.

AUTRES CONSTANTES PHYSIQUES. — A l'heure actuelle, on connaît, outre les constantes déjà citées, la chaleur de fusion moléculaire [**17**], la chaleur de vaporisation [**13**], la pression de vapeur [**13**], le point critique [**18**], l'allotropie de la glace d'eau lourde [**19, 20**], la maille cristalline [**21**], la solubilité de ClNa et de Cl^2Ba [**22**], la constante diélectrique [**23**], la mobilité des ions [**24**], le coefficient d'aimantation [**15**], la constante de VERDET et les spectres infra-rouges et RAMAN [**25, 26, 27, 28, 29**].

Il nous reste à voir maintenant, non pas comment on prépare l'eau lourde (on en livre dans l'industrie à des prix abordables), mais comment on peut la déceler dans l'eau distillée ordinaire et au besoin la doser.

MISE EN ÉVIDENCE QUALITATIVE DE L'EAU LOURDE DANS L'EAU DISTILLÉE ORDINAIRE

La précision qu'on peut attendre des mesures d'indices de réfraction permet d'apprécier la présence de 0 gr. 02 °/₀ d'eau lourde dans l'eau ordinaire en admettant la précision du 1/1.000.000 dans les mesures d'indices.

En admettant le 1/10.000 dans les mesures de densités, on peut apprécier 0 gr. 1 °/₀ d'eau lourde dans l'eau ordinaire.

Or, dans les eaux distillées des laboratoires, il y a environ 1/5.000 d'eau lourde, c'est la limite de précision des mesures d'indice de réfraction. Il faut alors recourir à d'autres artifices.

Un procédé dû à LEWIS [**30**], peut, à la rigueur, conduire à un résultat positif.

Quand on dissout du gaz ammoniac dans de l'eau renfermant l'eau lourde OHD (premier terme de notre deuxième famille), le gaz prend le deutérium à l'eau lourde suivant la réaction :

$$NHHH + OHD \rightarrow NHHD + OHH.$$

Si alors on dégaze la solution, il reste une eau exempte d'eau lourde. Par ce procédé, après six opérations successives, l'auteur est passé d'une eau de densité 1,000182 à une eau de densité 1,000085. Reste à savoir si la sensibilité est suffisante. Pour les densités, cela paraît improbable, la moindre erreur dans l'appréciation des températures fausse les résultats.

Remarquons que l'écart des densités est de 9/100.000. Un semblable écart entraînerait pour l'indice de réfraction un écart 3/1.000 seulement, mais plus facilement appréciable que celui des densités.

©BIU Santé

D'ailleurs, dans la même communication, LEWIS indique par une méthode analogue avec SO^2 la mise en évidence de la présence de l'isotope O^{18} dans l'eau. Il s'agit là de l'eau lourde $O^{18}HH$ de notre première famille. On aurait :

$$O^{18}HH + SO^{16}O^{16} \rightarrow SO^{16}O^{18} + O^{16}HH$$

et l'eau originale de densité 1,000182 passerait après dégazage à la densité 1,000109 ; différence : 7/1.000.000. Ces écarts aussi faibles laissent rêveur? Que faut-il en penser? Remarquons que l'eau suspecte en question de densité 1,000182 (c'est la même dans les 2 cas), passe à 1,000085 après perte de OHD et à 1,000109, après perte de $O^{18}HH$. Or, dans l'eau lourde à 91-98 °/₀ d'après BLEAKNEY et GOULD [31], il y aurait le même rapport des masses des isotopes O^{17} et O^{16} que dans l'oxygène atmosphérique, c'est-à-dire 1/514 [32]. De telles traces de O^{18} ne peuvent pas entraîner une variation de densité qui n'est que douze fois plus faible que celle entraînée par OHD qui existe en une masse cinq cent quatorze fois plus forte.

Les chiffres de LEWIS sont donc certainement faux.

Les traces d'eau lourde dans l'eau distillée ne peuvent être appréciées qu'au spectrographe de masse par la même méthode que pour l'étude des isotopes [33].

DOSAGE. — Par les mesures d'indice au réfractomètre de lord RAYLEIGH (modèle ZEISS), on peut doser l'eau lourde dans l'eau ordinaire dès la concentration de 0,02 °/₀ et par les densités dès 0,1 °/₀.

Comment faire ces dosages?

PREMIÈRE MÉTHODE. — *Méthode réfractométrique* : D'après LEWIS et LUTEN [34], la variation de l'indice de réfraction est linéaire par rapport à la variation de la fraction moléculaire de OD^2 dans un mélange $OH^2 - OD^2$.

A 25°, on peut poser x étant la fraction moléculaire de OD^2 et Δn, la variation d'indice à la lumière blanche :

$$\Delta n = 0{,}00449\, x$$

à la lumière du sodium :

$$\Delta n_D = -0{,}00445\, x.$$

Mais il y a un inconvénient : si l'eau contient une fraction atomique y d'isotope O^{18}, alors la variation d'indice est entachée d'erreur, car elle est de sens contraire; on a en effet en lumière blanche :

$$\Delta n = +0{,}0008\, y.$$

L'isotope O^{17}, s'il y est, n'a pas d'influence (traces trop faibles).

©BIU Santé

En tenant compte de la présence de 1/514 de O^{18} dans O^{16}, il semble qu'on pourrait poser pour l'eau lourde OD^2 :

$$\Delta n = -0{,}004489\, x$$

qui donnerait la valeur la plus probable de OD^2 (sans O^{18}) en lumière blanche.

Deuxième méthode. — *Méthode densimétrique* : Les mêmes auteurs écrivent ΔD désignant la variation de densité à 20° :

$$x = 9{,}579\ \Delta D - 1{,}03\ (\Delta D)^2$$

c'est-à-dire que la variation de densité est une fonction du deuxième degré par rapport à la teneur en eau lourde.

Cette méthode est moins sensible que la précédente et moins commode à appliquer. Cependant, elle a donné de bons résultats à Goldfinger et Scheepers, sur des prises d'essai de 0 cm³ 1 à 0 cm³ 2 par la méthode du flotteur [39].

Troisième méthode. — *Méthode réfracto-densimétrique* : En combinant les deux méthodes précédentes x et y ayant les mêmes significations que dans la première, on peut poser à 20° [34].

$$\begin{cases} x = 1{,}370\ \Delta D - 190{,}5\ \Delta n \\ y = 7{,}692\ \Delta D - 180{,}9\ \Delta n \end{cases}$$

Quatrième méthode. — *Méthode cryoscopo-densimétrique* : Si on fait le rapport du point de fusion d'un mélange OD^2 — OH^2 à l'excédent de la densité sur l'unité, on trouve un nombre voisin de 38 [17]. La densité est celle du mélange à 25° par rapport à l'eau à la même température. Le tableau suivant donne une idée de la possibilité de dosage qui en résulte :

P. 100 en OD^2	Point de fusion P. F.	D_{25}^{25}	$\frac{\text{P. F.}}{D_{25}^{25-1}}$
1,23	0,033	1,001376	38,5
14,70	0,632	1,01644	38,5
19,10	0,824	1,02135	38,6
39,50	1,670	1,04411	37,9
39,90	1,679	1,04456	37,9
94,60	3,8	1,1056	36

Comme on peut apprécier les points de fusion au 1/100 et même au 1/1.000 de degré avec le thermomètre Beckmann, on peut obtenir des résultats intéressants; mais peut-on répondre de 6 chiffres pour la densité?

©BIU Santé

L'EAU LOURDE DANS LA NATURE

D'après BLEAKNEY et GOULD [35], dans l'eau de pluie, on constate au spectrographe de masse que le rapport de l'isotope H^2 (ou D) à H, est 1/5.000. Il y aurait 0 gr. 2 d'eau lourde par litre dans l'eau de pluie.

D'après WASHBURN et SMITH [36], l'eau des lacs possède une densité normale, mais l'eau provenant de l'Océan, de la Mer Morte et du grand lac d'Utah a une densité supérieure de 2.10^{-6} à celle de l'eau ordinaire. Cela entrainerait une teneur en eau lourde de 2.10^{-6} de molécule environ, soit par 100 gr. d'eau, 0 gr. 000002. C'est largement inférieur à la teneur de l'eau de pluie. D'après GILFILLAN [37], l'eau des grandes profondeurs serait plus riche en eau lourde que l'eau superficielle, mais comme dans son mémoire, il apprécie les densités à 10^{-6} et les températures à $2°.10^{-7}$ (!!) nous laissons de côté ses chiffres.

H. WIRTH, THOMAS, G. THOMSON et CLINTON, L. UTTERBACH [12] trouvent pour 31 échantillons d'eau de mer des écarts de densité sur l'eau du robinet de $1{,}37.10^{-6}$; des eaux de différentes profondeurs de l'Océan Indien, de la Mer Rouge, de la Méditerranée donnèrent le même résultat, sauf un échantillon à 4.000 m. de profondeur de l'Océan Indien, qui donna une différence de densités de $1{,}67.10^{-6}$ (au lieu de $1{,}37.10^{-6}$!!). Les eaux de la Baltique donnèrent de très petits écarts, 0,2 à $0{,}5.10^{-6}$, dus, semble-t-il, à la dilution de ces eaux par les eaux douces. Les eaux de l'Océan Antarctique donnèrent une différence moindre que celles de l'Océan Indien (1.10^{-6} en surface et $1{,}2.10^{-6}$ à 3.200 m.). A une station du Nord-Est du Pacifique où 13 échantillons furent recueillis à différentes profondeurs depuis la surface jusqu'à 2.000 m., les différences de densités variaient entre $1{,}2.10^{-6}$ et $1{,}67.10^{-6}$. Dans la région de l'Archipel Saint-Jean, notée pour avoir une abondante faune et flore, les eaux avaient un excédent de densité de $0{,}8.10^{-6}$ seulement.

Dans toutes ces expériences, les mesures de densité (disent les auteurs) ont été faites à 10^{-8} près.

Cependant, malgré toute leur précision (en l'admettant de cet ordre), comme les auteurs ont comparé leur eau à celle du robinet distillée, cela ne nous dit pas quelle teneur en eau lourde ils avaient.

Le fait remarqué dans la région de l'Archipel Saint-Jean attire cependant l'attention. D'après VERNADSKY [40], en raison de la volatilité plus faible de OD^1, les glaciers anciens doivent être plus riches en OD^1 que les contemporains; il doit en être de même pour les lacs anciens; de même les hydrates de sels qui se sont formés par suite de l'exsiccation complète des lacs salés anciens doivent être riches en eau lourde. Les vapeurs d'eau des éruptions volcaniques, fumerolles, geysers, soffioni, volcans de boue doivent avoir une forte teneur en eau lourde. Il doit en être de même des eaux métamorphiques accompagnant les chlo-

©BIU Santé

rites, les micas noirs et les chloritoïdes qui sont dans des profondeurs telles que la température y est voisine de la température critique de l'eau.

Enfin, et cela jette une vive lumière sur la teneur des eaux de mer, par suite de la gravitation les molécules lourdes de OD^2 doivent s'accumuler au-dessous de 6.000 mètres où l'*action du mouvement vertical océanique* se manifeste peut-être le moins.

Dans le monde vivant, d'après Washburn et Smith [**36**], l'eau provenant de lait de vache, du sang des abattoirs, de la transpiration des plantes serait normale. Orban [**41**] a mesuré le poids spécifique de l'eau séparée des cerveaux et des foies des hommes âgés et de la chair de vieux bœufs, afin de doser OD^2. Il n'a pas obtenu d'écarts supérieurs à 5 unités de la cinquième décimale. Il est probable, dit-il, que la fonction osmotique des reins empêche l'accumulation de OD^2.

Il est piquant de constater que cet auteur nie l'existence de OD^2 pour des écarts de 5.10^{-5}, alors que d'autres en affirment la présence et prétendent doser ce liquide avec des écarts de 10^{-6} et même 10^{-7} dans les densités pour les eaux de la mer par exemple!

La teneur en OD^2 de l'eau provenant du lait ou du jus d'orange ne différerait pas de celle de l'eau normale d'après Erlenmeyer et Gartner [**42**].

Steward et Holcomb [**38**] comparent l'eau provenant du lait et de l'urine d'une vache et l'eau qu'elle a absorbé. Aucune différence, donc aucune séparation biologique.

CONCLUSION

Dans une question aussi récente que celle-ci, il est difficile de tirer des conclusions définitives. Je dirai même que c'est imprudent.

Je crois cependant qu'étant donnée la difficulté d'obtenir de l'eau distillée pure, il serait sage de s'assurer d'abord qu'en distillant de l'eau de même origine, dans les mêmes conditions, on arrive toujours à la même densité, au même indice de réfraction, à la même viscosité.

Cela fait, connaissant la précision des mesures (c'est peut-être le point le plus difficile), il serait facile d'étudier l'eau lourde et de la comparer à l'eau ordinaire. Cependant une précaution s'impose : il faut opérer dans le vide ou bien dans l'air, mais alors il faut saturer d'air les liquides à comparer. Mais il ne faut pas oublier que OD^2 s'hydrate rapidement; d'après Taylor et Selwood [**14**] une eau de densité $D_4^{20} = 1{,}1038$ abandonnée à l'humidité de la nuit donna le lendemain $D_4^{20} = 1{,}1016$. Elle était donc passée de 99,6 p. 100 à 97,7 p. 100.

Quant à l'étude biologique de l'eau lourde, je crois que le problème tel que l'ont posé MM. Plantefol et Champetier [**6, 7**] est bien posé.

En ce qui concerne le monde pharmaceutique, il n'y a pas lieu de

©BIU Santé

s'inquiéter pour l'influence que OD² peut avoir au point de vue pharmacologique dans l'eau ordinaire qui n'en contient que 1/5.000. D'ailleurs DAVID I. MACHT et MARY E. DAVIS [44] ont étudié la question avec de l'eau contenant 1/2.000 de OD². Ils se sont occupés de la germination des graines de *Lupinus*, de la fermentation du sucre de canne avec la levure des boulangers, des solutions isotoniques au chlorure de sodium injectées aux souris, de la vie des poissons rouges, *Carassius auratus*, dans ce liquide, des réactions physiologiques de l'intestin de chat, du canal déférent de rats blancs, de l'utérus de cobaye; de son action sur la tension artérielle et la respiration des chats. En dehors d'une légère inhibition de la germination des graines du *Lupinus*, ils n'ont constaté aucune différence avec l'eau distillée ordinaire. *A fortiori* à la concentration de 1/5000. Les travaux déjà cités de J. ROSTAND [8], DUJARRIC DE LA RIVIÈRE et ROUX [5] ajoutent à tout cela une impression de sécurité qui, pour le pharmacien, est fort intéressante.

CLÉMENT COURTY.

(*Laboratoire de Chimie biologique, Faculté des Sciences de Paris.*)

BIBLIOGRAPHIE

[1] L. DOMANGE. L'eau lourde. *Bull. Sc. pharm.*, 1934, **41**, p. 144-148.
[2] UREY, MURPHY et BRICKWEDDE. *J. Chem. Phys.*, 1933, **1**, p. 512.
[3] POLANYI et SZABO. *Trans. Faraday Soc.*, 1934, **30**, p. 508.
[4] G. HEVEZY et E. HOFER. *Z. physiol. Chem.*, 1934, **225**, p. 28-34.
[5] R. DUJARRIC DE LA RIVIÈRE et ET. ROUX. *C. R.*, 1935, **200**, p. 984.
[6] L. PLANTEFOL et G. CHAMPETIER. *C. R.*, 1935, **200**, p. 423.
[7] L. PLANTEFOL et G. CHAMPETIER. *C. R.*, 1935, **200**, p. 587.
[8] J. ROSTAND. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **2**, **119**, p. 31.
[9] TAYLOR, SINGLE, EYRING et FROST. *J. Chem. Phys.*, 1933, p. 751.
[10] HUGHES, YOUDKIN, KEMP et RIDEAL. *J. Chem. Soc.*, 1934, p. 1105-1112.
[11] PERPEROT et SCHACHERL. *J. de Phys.*, 1935, **7**-6, p. 319.
[12] H. E. WIRTH, T. G. THOMSON et CLINTON, L. UTTERBACH. *J. Am. Chem. Soc.*, 1935, **56**, p. 400.
[13] LEWIS et MACDONALD. *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 3057.
[14] TAYLOR et SELWOOD. *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, **56**, p. 998.
[15] SELWOOD et FROST. *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 4335.
[16] CUTHBERTSON. *Nature*, 1934, **134**, p. 251.
[17] V. K. LA MER, W. C. EICHELBERGER, H. C. UREY. *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, **56**, p. 248.
[18] RIESENFELD et CHANG. *Z. Phys. Chem.*, 1935, **28**-B, p. 408.
[19] TAMMANN et BANDEL. *Z. anorg. Chem.*, 1935, **221**, p. 391-396.
[20] TAMMANN et BUCHNER. *Z. anorg. Chem.*, 1934, **222**, p. 12-16.
[21] MEGAW. *Nature*, 1934, **134**, p. 900-901.
[22] TAYLOR, CALEY, EYRING. *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 4334.
[23] LEWIS, OLSON et MARONEY. *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 4731.
24] LEWIS et DOODY. *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 3504.
[25] BANCK, LARSEN, BORDNER. *J. Chem. Phys.*, 1934, **2**, p. 464.

©BIU Santé

[26] Wood. *Phys. Rev.*, 1934, **45**-392. p. 732.
[27] Bartholome et Clusius. *Naturwiss.*, 1934, **22**, p. 420.
[28] Michel Magat. *J. de Phys.*, 1935, **7**-6, p. 655.
[29] Ellio et Gorge. *Phys. Rev.*, 1934, **45**, p. 757.
[30] Lewis. *J. Am. Chem. Soc.*, 1935, **55**, p. 3502.
[31] Bleakney et Gould. *Phys. Rev.*, 1934, **45**, p. 281-282.
[32] Darmois. *Bull. Soc. Chim.*, 1935, (5e série), **2**, p. 1513.
[33] Damiens. Les isotopes. Gauthier-Villars, édit., Paris, 1923.
[34] Lewis et Luten. *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, **55**, p. 5061.
[35] Bleakney et Gould. *Phys. Rev.*, 1933, **44**, p. 265.
[36] Washburn et Smith. *Bur. Stand. J. Research*, 1934, **12**, p. 305-311.
[37] Gilfillan. *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, **56**, p. 406.
[38] Steward et Holcomb. *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, **56**, p. 1422.
[39] Goldfinger et Scheepers. *C. R.*, 1934, **198**, p. 1916.
[40] Vernadsky. *C. R.*, 1934, **199**, p. 694.
[41] Orban. *Orvosi Hetilap*, 1935, **79**, p. 193-194.
[42] Erlenmeyer et Gartner. *Helv. chim. Acta*, 1934, **17**, p. 549-550.
[43] Cunliff Barnes. *Science*, 1934, **79**, p. 370.
[44] David J. Macht et Mary E. Davis. *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, **56**, p. 246.

LEÇON INAUGURALE [1]

L'étude de la matière médicale d'après les conceptions modernes.

Messieurs les Doyens,
Mes chers Collègues,
Mes chers amis,

Ma première parole sera une parole de reconnaissance envers M. le Recteur de l'Université de Nancy, envers M. le Doyen, M. le Doyen honoraire et envers MM. les Professeurs de la Faculté de Pharmacie, pour le cordial accueil qu'ils ont bien voulu me réserver parmi eux. Je dois remercier tout spécialement M. le doyen Pastureau qui a bien voulu, de plus, me présenter à vous, et je tiens à lui affirmer publiquement tout mon attachement à cette maison nouvelle pour moi et mon entier dévouement dans l'accomplissement de la tâche qui m'est confiée.

J'espère me montrer digne du grand honneur qui m'est fait et j'espère

1. Leçon d'ouverture du cours de matière médicale. Faculté de Pharmacie, Nancy, 4 décembre 1935.

©BIU Santé

aussi que l'on voudra bien m'accorder l'indulgence habituellement réservée à ceux qui débutent.

Permettez-moi aussi d'évoquer ici un geste qui m'a très vivement touchée. Lundi, peu après mon arrivée officielle à la Faculté, j'ai reçu des mains de l'un d'entre vous, mes chers amis, un petit carton vert qui m'institue membre honoraire de l'Association amicale des Étudiants en Pharmacie de Nancy. Vous m'avez ainsi donné immédiatement la sensation émouvante de compter déjà pour vous parmi vos Maîtres et vous m'avez ainsi prouvé que je suis déjà nancéenne. Merci.

Il n'est d'usage de retracer l'historique d'une chaire, et d'exposer la carrière et les travaux scientifiques de son prédécesseur que lorsqu'on est appelé à donner son cours inaugural. Je voudrais cependant, en commençant ma leçon d'ouverture, évoquer un instant la mémoire de M. le doyen GILLOT.

Après avoir fait ici même de très brillantes études de Pharmacie et conquis tous ses grades universitaires, M. GILLOT fut nommé professeur titulaire de la Chaire de Matière Médicale, le 1er octobre 1929 et élu doyen le 23 janvier dernier. Sa réputation ne se limitait pas à Nancy et je puis vous dire, puisque j'étais présente, avec quelle émotion et quelle chaleureuse estime, en juillet dernier, à Bruxelles, M. le professeur WATTIEZ, de l'Université libre de Bruxelles, évoquait M. GILLOT et présentait la communication qu'il avait envoyée au *XIIe Congrès international de Pharmacie*.

Il m'est très agréable aussi d'exprimer devant vous mes sentiments de profonde gratitude et de sincère affection à mon Maître, M. le professeur EM. PERROT, qui m'a fait le grand honneur, il y a plus de sept ans, de m'appeler à collaborer avec lui à la Faculté de Pharmacie de Paris. Avec patience, il m'a lui-même initiée à la Matière Médicale. Cette science, nouvelle alors pour moi, et qui exige la connaissance de disciplines très différentes qui ne m'étaient pas toujours très familières, nécessite de la part du débutant un effort soutenu et étendu et n'apparaît pas, au premier jour, nimbée de l'attrait d'une science théorique.

Mais, entraînée par l'activité inlassable et la conviction profonde de mon guide, j'ai très vite senti le réel intérêt que présente en elle-même une science appliquée comme la Matière Médicale, et je m'y suis attachée tout entière. Préoccupée uniquement par la recherche de laboratoire, je ne pensais guère, à cette époque, qu'il me serait donné un jour d'en faire un sujet d'enseignement.

La Matière Médicale, telle qu'elle est conçue aujourd'hui, n'a pas pour seul objectif l'étude des drogues végétales ; son cadre est plus large et s'étend aux matières alimentaires susceptibles d'entrer dans la composition des produits de diététique et aussi aux matières premières industrielles dont tout homme cultivé, comme doit l'être celui qui se destine à notre profession, ne peut ignorer les origines et les usages. Dans cet

©BIU Santé

ordre d'idées, bien entendu, il faut se limiter et l'on se bornera aux matières premières importantes : caoutchouc, oléagineux, textiles, etc., toutes utilisées d'ailleurs en pharmacie.

Dès l'abord, quand il s'agit de matières premières naturelles comme les espèces végétales qui entrent dans la thérapeutique ou qui sont traitées dans l'industrie, la question de la production se pose. Quelle est l'origine géographique de chacune d'elles, quelles sont les quantités récoltées, quelle variation celles-ci présentent-elles au cours du temps ? etc... Si, en période de stabilité économique, on peut négliger ce problème, en période de crise, au contraire, il est nécessaire de se préoccuper du ravitaillement de notre commerce et de notre industrie, non seulement du point de vue de l'acheteur, qui est en définitive le public par l'intermédiaire du spécialiste, du pharmacien ou de l'herboriste, mais encore du point de vue du producteur, auquel il peut apporter, dans certains cas, une aide appréciable.

Nous considérerons, d'une part, la production nationale, de l'autre les importations de l'étranger. Comme l'a fait remarquer si justement M. le professeur Em. Perrot dans diverses publications de l'Office national des matières premières végétales pour la droguerie et la parfumerie, la culture des plantes médicinales et des plantes aromatiques et à parfum doit être une culture secondaire associée à la grande culture. De même, la récolte des espèces spontanées et subspontanées doit être réservée aux familles, aux groupes scolaires, aux coopératives rurales, qui peuvent en tirer un profit réel en utilisant des heures de travail perdues ou une main-d'œuvre d'occasion. Elle ne pourrait être rémunératrice, le plus souvent, pour des entreprises importantes spécialisées : les tonnages à produire sont faibles et la récolte comme le séchage demandent des soins très particuliers qui ne peuvent qu'être difficilement réalisés sur de grandes quantités.

Nous nous efforcerons donc de déterminer l'évolution de la consommation française au cours des dernières années. Si, en effet, la consommation de certains médicaments naturels, l'huile de foie de morue, par exemple, est très stable et fixée à 3.000 tonnes environ par an, celle des plantes médicinales et des huiles essentielles est beaucoup plus variable. Une propagande, dont la vraie raison n'est pas toujours d'ordre très élevé, met temporairement en évidence tel ou tel produit dont on pousse alors la production ; plus tard, la vogue change. Il faut dire aussi que les restrictions imposées à chacun par les circonstances présentes limitent la vente au détail, ce qui finit par provoquer une véritable diminution des quantités écoulées. L'essor magnifique imprimé en 1919 par le professeur Perrot avait abouti à la création de centres régionaux très actifs que la crise a sévèrement touchés. De sorte qu'à l'heure actuelle, la cueillette et la culture des plantes médicinales ne peuvent plus être conseillées à de nouveaux adeptes et les exploitations exis-

©BIU Santé

tantes vivent au ralenti ou disparaissent temporairement (culture du safran en Gâtinais, par exemple).

Le pharmacien, dont le rôle social a été si bien évoqué tout dernièrement à Paris par M. le professeur R. FABRE, au cours des Journées pharmaceutiques, doit pouvoir être en mesure de renseigner, le cas échéant, ses concitoyens moins avertis quant à l'opportunité de se livrer à de nouvelles cultures ou à de nouvelles récoltes. Il doit ainsi connaître les besoins des officines et des usines françaises en plantes médicinales, d'où la nécessité pour lui d'être bien documenté à ce sujet.

Sur le terrain international, la question n'est pas différente et les nations européennes souffrent de la même difficulté. En juillet dernier, à Bruxelles, à l'occasion du *V*[e] *Congrès international des Plantes médicinales*, la Fédération internationale pour le développement de la production, de l'amélioration, de l'utilisation et du commerce des Plantes médicinales, aromatiques et similaires a proposé qu'une entente s'établisse entre les producteurs des différents pays, entente qui permettrait à chacun de se spécialiser dans la production de la drogue pour laquelle il est particulièrement apte.

Quant aux matières premières industrielles, dont le trafic intéresse des tonnages importants, le système actuel de protection douanière et de contingentement entrave considérablement la circulation et chacun tend à se suffire à lui-même ou à traiter avec ses voisins par voie d'échange : on revient au système primitif du troc.

* * *

Les études modernes sur la composition chimique des végétaux ont révélé que celle-ci est variable, qu'elle dépend d'un grand nombre de facteurs tels que le climat, l'altitude, la nature du sol où croissent les plantes, la période et les conditions de leur récolte, et le mode de leur dessiccation.

Est-il besoin de rappeler ici les belles recherches du professeur A. GORIS sur les variations de toxicité des racines d'aconit, montrant d'une manière évidente toutes les difficultés qui environnent ces questions ? Pour l'aconit, la culture ne semble pas influer sur la teneur en alcaloïdes des tubercules, mais elle intervient en augmentant le nombre des tubercules de remplacement et des radicelles. Suivant la contrée, il existe aussi de grandes différences dans la richesse alcaloïdique ; les tubercules florifères sont pauvres en automne, mais ils possèdent leur maximum d'activité physiologique un peu avant la floraison.

Autre exemple, celui du genêt à balai : *Sarothamnus scoparius* Koch. D'après J. CHEVALIER, la spartéine serait mise en réserve dans les graines. M. RIPERT a observé de grandes variations du titre en spartéine suivant les parties de la plante, les fleurs en contiennent, d'après ses

©BIU Santé

analyses de 0,60 à 3 °/₀₀ et les sommités fleuries de 0,50 à 6,30; enfin MM. P. Bourcet et G. Dugué ont constaté qu'en mars il est possible d'extraire 125 gr. de spartéine d'une tonne de matière première tandis qu'en août on en retire jusqu'à 9 K^os 500.

Mais il y a plus, et on a démontré que la composition chimique des végétaux n'est pas stable et qu'elle varie au cours de la conservation. Il en est de même aussi pour un certain nombre de formes galéniques : poudres, extraits, teintures, dont l'activité dépend essentiellement de l'âge. Devant la difficulté d'avoir à sa disposition un médicament défini et toujours identique à lui-même, les thérapeutes ont été conduits à préférer à la drogue végétale en nature ou aux préparations galéniques qui en dérivent, un principe extractif, considéré comme le « principe actif » du végétal, de constitution chimique bien établie, purifié et de conservation parfaite. La commodité de l'emploi de telles substances est si peu discutable que, pendant longtemps, l'industrie de la pharmacie chimique s'est développée aux dépens de celle de la pharmacie galénique.

On s'est aperçu cependant, à l'usage, que l'action du « principe actif » ne correspond pas toujours à celle de la drogue totale, et que, dans le complexe végétal, certaines substances possèdent même parfois une action antagoniste; d'où la nécessité d'administrer dans certains cas la plante elle-même, de préférence à une des espèces chimiques qu'elle contient. Le problème de la conservation s'est donc posé à nouveau.

A la suite des belles découvertes de G. Bertrand et de Bourquelot sur l'action des diastases hydrolysantes et oxydantes, les professeurs Em. Perrot et A. Goris eurent l'idée de « stabiliser » les plantes vivantes avant que le déséquilibre qui suit la mort des cellules ne mette en contact les ferments avec les complexes moléculaires qu'ils détruiront petit à petit en libérant des tanins, des glucosides, des sucres, etc. Pratiquement, on stabilise très facilement en soumettant le matériel à l'action de la vapeur d'eau ou de la vapeur d'alcool sous pression, pendant quelques minutes, dans un autoclave. Les plantes ainsi traitées sèchent beaucoup plus rapidement et gardent la composition chimique qu'elles possédaient à l'état frais. Celle-ci ne varie pas si la conservation a lieu à l'abri des actions extérieures.

On voit ainsi les applications nombreuses dont la méthode de stabilisation est susceptible au laboratoire et dans l'industrie : elle a permis d'élucider la constitution d'un très grand nombre de produits fragiles, qui sont détruits dès que les actions diastasiques entrent en scène.

Il convient de rappeler ici le travail si connu du professeur A. Goris, alors préparateur de la chaire de Matière médicale, sur les complexes de la noix de cola. Em. Bourquelot avait montré que l'extrait de cola obtenu en projetant les noix fraîches dans de l'alcool bouillant était très différent de celui qui résulte de l'épuisement des cotylédons secs par de

©BIU Santé

l'alcool. Du seul point de vue organoleptique, on peut constater que le premier est à peine coloré en jaune tandis que l'autre possède une couleur brun foncé. Mais l'analyse immédiate a montré que de l'extrait stabilisé on pouvait retirer un complexe colatine-caféine cristallisé, tandis que l'extrait ordinaire ne contient que les produits de dédoublement : la colatine et la caféine. Mais, là n'est pas encore le côté le plus intéressant de la question. Les essais physiologiques du complexe de A. Goris ont démontré que celui-ci est responsable de l'action stimulante de la drogue, action différente de celle que produit la caféine. Et ainsi se sont trouvées par là-même expliquées les pratiques des indigènes, qui n'estiment que les noix *fraîches* et qui prennent des précautions méticuleuses pour éviter leur dessiccation ou leur fermentation. Actuellement, l'industrie prépare des extraits stabilisés, « intraits » suivant certaines marques déposées.

Autres exemples du même ordre et tout aussi remarquables : si on stabilise des racines de valériane dès leur récolte, en prenant soin de ne pas briser des radicelles, on obtient un produit qui ne possède aucunement l'odeur désagréable dite valérianique. Les rhizomes frais d'iris ne sentent rien ; si on les stabilise aussitôt, ils peuvent se dessécher rapidement et ne possèdent aucun parfum ; l'odeur fine de l'iris ne se développe que par la fermentation qui s'établit au cours d'une dessiccation lente à l'air libre.

Il va sans dire que les phénomènes fermentaires qui accompagnent la mort des tissus végétaux ne s'établissent pas toujours d'une manière identique même chez une espèce définie. Les conditions extérieures jouent un grand rôle et le mode de destruction des édifices moléculaires peut être très variable.

Ce fait explique que souvent les résultats trouvés par les auteurs pour la composition d'un même végétal sont très différents. Il est impossible d'utiliser une matière première desséchée et conservée dans des conditions identiques et, malgré toute l'adresse opératoire des chimistes, ils ont été bien souvent impuissants à isoler des complexes fragiles déjà disparus dans la plante avant tout traitement extractif. Il montre aussi pourquoi les rendements en matières extractives obtenus dans l'industrie sont si largement variables.

Sans aller plus loin, vous saisissez déjà toute la complexité des problèmes de la chimie végétale et les résultats peu comparables qui peuvent être établis si l'on travaille sur un matériel quelconque, même s'il a été soigneusement identifié du point de vue de la botanique. Vous voyez aussi quelle simplification peut être apportée dans l'isolement et la caractérisation des principes immédiats si la matière première a été préalablement stabilisée.

Il y a deux années à peine, le professeur A. Stoll et W. Kreiss, de Zurich, reprenaient à leur tour l'étude de différentes digitales : la digi-

©BIU Santé

tale officinale (*Digitalis purpurea* L.) et la digitale laineuse (*Digitalis lanata* Ehrh.). Ils confirmèrent les résultats indiqués précédemment par M. PERROT en démontrant que la digitaline cristallisée n'existe pas dans la plante vivante et ils purent isoler un glucoside nouveau qu'ils baptisèrent purpurea-glucoside A. Celui-ci est constitué par la génine de la digitaline, par du digitoxose et par une molécule de glucose. Une enzyme particulière, la digipurpidase, dédouble le complexe en ses éléments et libère la digitaline cristallisée. Du *Digitalis lanata* les auteurs parvinrent à isoler trois glucosides nouveaux : les lanata-glucosides A, B, C, qui renferment une génine différente pour chacun d'eux, du digitoxose, une molécule de glucose et une molécule d'acide acétique. Les génines isolées sont connues, il s'agit de la digitoxigénine pour le lanata-glucoside A, de la gitoxigénine pour le glucoside B et de digoxigénine pour le glucoside C. On voit ainsi que le lanata-glucoside A se différencie du purpurea-glucoside A par la présence d'un groupe acétique; il a d'ailleurs été possible, par désacétylation du lanata-glucoside A, de retrouver le purpurea-glucoside A. Nous aurons plus tard à revenir sur cette question du programme et ce que j'en ai dit aujourd'hui vous aidera à retenir une leçon difficile.

* * *

Mais, l'étude botanique, agronomique et chimique des médicaments naturels n'est pas le but de la Matière Médicale, c'est en quelque sorte un « moyen » au sens philosophique du mot. Dans quelque domaine qu'il soit, il est nécessaire de bien connaître les armes dont on dispose, pour les utiliser à bon escient, et, pour en tirer le maximum de rendement, il faut apprendre l'art de les utiliser. Il est donc nécessaire de connaître les drogues en elles-mêmes et pour elles-mêmes, pourrait-on dire, mais il faut encore savoir avec précision l'action qu'elles provoquent sur l'organisme.

Pour les médicaments chimiques, espèces définies et toujours semblables à elles-mêmes, le Codex impose seulement des tests qui sont destinés à vérifier l'identité et la pureté des produits. Pour les médicaments végétaux utilisés en nature ou pour leurs formes galéniques, il est nécessaire, non seulement de posséder des moyens de les reconnaître et de s'assurer qu'ils ont une valeur commerciale honnête (essais morphologiques, caractères histologiques et chimiques), mais il faut encore déterminer leur activité thérapeutique.

On conçoit bien qu'un ensemble aussi complexe que l'est une plante vivante, même si on la récolte à une période déterminée du cycle évolutif, ne possède pas une composition chimique absolument fixée. On comprend aussi que, pour chaque lot d'une même drogue, il est impossible d'établir par l'analyse ladite composition.

©BIU Santé

Pour certains produits, d'ailleurs, a été étudiée une méthode de dosage d'un constituant particulier — celui auquel on attribue l'activité physiologique — et le Codex décrit un certain nombre de dosages chimiques pour les produits de la Matière Médicale.

Il y a plus : le constituant principal n'est pas toujours le seul responsable de l'action du médicament; d'autres espèces chimiques considérées comme secondaires pour des raisons diverses peuvent jouer, elles aussi, un rôle important et le dosage d'un seul élément ne renseigne que très incomplètement sur la drogue. Il est donc indispensable, dans la plupart des cas, de faire des essais *in vivo* et de pratiquer le titrage physiologique des médicaments végétaux.

Le Codex français, qui est très prudent et qui n'admet les nouveautés que lorsque des raisons sérieuses les imposent réellement, a parfaitement reconnu la nécessité de doser physiologiquement certaines drogues particulièrement actives. Ce cas a été bien étudié par Mme A. MALMANCHE qui a démontré fort nettement que le dosage chimique des alcaloïdes de la teinture d'aconit ne correspond pas à son action sur l'organisme.

Et, petit à petit, l'expérimentation sur l'animal conquiert droit de cité au Codex; les cas deviennent plus nombreux pour lesquels elle est prescrite dans notre formulaire officiel. Je vous décrirai donc, aussi souvent que l'occasion s'en présentera, l'action pharmacodynamique des médicaments et les recherches d'ordre physiologiques auxquelles ils ont donné lieu. Les connaissances que vous avez acquises au cours de zoologie et de physiologie vous aideront dans cette partie de notre étude.

* * *

Le tableau un peu chargé que vous représentent les divers aspects de la Matière Médicale et des disciplines qu'elle emprunte ne doit pas vous décourager et vous détourner d'une science d'application dont le champ d'action se développe de jour en jour. J'ai voulu vous parler des questions que son étude soulève — par ordre de complexité croissante — détermination botanique, analyse chimique, essais physiologiques — mais en vraie logique il eût fallu procéder en ordre inverse. Quelle est l'origine de la Matière Médicale? Les premiers hommes eurent pour ambition de vivre, d'échapper aux dangers de toutes sortes qui les guettaient à chacun de leur pas, de se vêtir, de se nourrir. Pour ce faire, ils utilisèrent non seulement le butin de la chasse et de la pêche, mais ils recueillirent encore les végétaux poussant spontanément dans les forêts. Ils se nourrirent de jeunes branches, de feuilles, de fruits, de rhizomes charnus, en choisissant les plus facilement accessibles, et aussi les plus tentants, les plus appétissants par leurs couleurs brillantes. Sans doute ne furent-ils pas longs à s'apercevoir que certains végétaux

©BIU Santé

provoquaient des malaises plus ou moins graves, allant parfois jusqu'à la mort, et très vite la notion de plante toxique est née.

Mais il faut supposer aussi, qu'étonnés par les propriétés extraordinaires de ces plantes, ils furent *invinciblement* attirés vers elles, et, comme l'espèce humaine est curieuse par nature, on commença très tôt une véritable expérimentation en n'absorbant plus que de petites quantités des végétaux dangereux. Comment alors ne pas remarquer leur action particulière sur l'organisme, comment alors ne pas inventer la Matière Médicale elle-méme?

Ce n'est qu'après, qu'il fallut examiner attentivement les différents organes utiles pour savoir les reconnaître et les récolter à volonté : la détermination botanique morphologique a suivi la découverte des propriétés thérapeutiques.

Et cette genèse de la Matière Médicale, telle que je vous la décris, n'est pas une pure hypothèse, une vue de l'esprit. Des exemples simples vous le montreront. Les remèdes de bonne femme sont-ils plus que le résultat d'un empirisme traditionnel? Certains possèdent cependant une valeur très réelle et la plupart ont été le point de départ de notre formulaire actuel. Et ceci d'une manière générale qui dépasse le domaine des plantes. Il est question dans les vieilles Pharmacopées de venin de serpent et de batraciens. Ne vient-on pas de s'intéresser à nouveau à ces produits, tombés pendant toute une époque sous le ridicule, de leur trouver une efficacité pour le traitement de certaines maladies et d'en faire des spécialités?

On peut aller encore plus loin : la récolte des simples ne s'effectue pas au hasard, elle exige certaines précautions. Mais si l'on fait abstraction des rites un peu enfantins dont on l'entoure parfois, on est frappé par la justesse et la précision des conditions imposées généralement : époque de la cueillette, heure de la journée, terrain où croît la plante. Il a fallu de bien longues études pour démontrer la raison profonde et le fondement réel de ces vieux usages, transmis jusqu'à nous par la seule tradition.

Mais il existe des faits très troublants dans les coutumes thérapeutiques de peuples restés très primitifs, comme les noirs de l'Afrique centrale. M. Perrot aime à citer l'exemple suivant, bien digne, en effet, d'attirer l'attention.

D'abord, aussi bien en Afrique qu'en Asie, les indigènes, pour soigner la lèpre, utilisent des espèces qui appartiennent toutes à la famille des Flacourtiacées. Ceci est déjà très remarquable. Mais il y a bien plus. L'organe végétal utilisé est la graine, dont la forme et la taille sont très variables : les espèces indochinoises sont comparables à une noisette ou à une petite amande, les espèces africaines à un grain de blé ou à un grain d'avoine. Ces graines sont oléagineuses : toutes donnent une huile possédant un *pouvoir rotatoire élevé*. Pour

©BIU Santé

être confondu par ce fait vraiment extraordinaire, il faut savoir que certaines espèces de la famille possèdent des graines dont l'huile est inactive sur la lumière polarisée ! On reste muet devant de pareils faits.

Ainsi nous apparaît provenir, le plus souvent, de l'expérience populaire et ancestrale, l'idée première de la thérapeutique par les simples. Récemment tirées de l'oubli par les brillants travaux de phytochimistes et de pharmacologues très distingués — on me permettra de citer, en particulier, le Dr H. Leclerc — les drogues végétales bénéficient d'un regain de faveur et, à juste titre, ont reconquis une place importante dans l'art moderne de guérir.

Marie-Thérèse François,
Chargée du Cours de Matière médicale
à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

CONFÉRENCE INTERGOUVERNEMENTALE

DE

STANDARDISATION BIOLOGIQUE

(GENÈVE, 1er-4 octobre 1935)

La conférence intergouvernementale sur la standardisation biologique de divers sérums ou vaccins et de produits médicamenteux titrables par des méthodes biologiques s'est tenue à Genève le 1er octobre 1935. Elle avait été réunie sous les auspices du Comité d'Hygiène de la Société des Nations à la suite d'une invitation envoyée en mars 1935 aux divers Gouvernements. Cette invitation était accompagnée d'un questionnaire concernant les organisations déjà existantes dans les divers pays en vue du contrôle biologique des sérums et des substances médicamenteuses.

Le but de cette conférence était de « prendre acte des résultats obtenus jusque-là dans le domaine de la standardisation biologique et d'envisager l'utilisation et, si possible, l'insertion dans les Pharmacopées des différents pays des étalons et unités préconisés par la Commission de standardisation biologique ». Cette conférence fut précédée et suivie d'une réunion de la Commission permanente de standardisation biologique. On trouvera ci-après le résumé des travaux de cette Commission et les travaux de la conférence intergouvernementale lui faisant suite.

©BIU Santé

I. — Commission permanente de standardisation biologique.

Séance du 30 septembre. — Cette Commission comprend les membres suivants : président, Madsen (Copenhague); membres, Bijlsma (Utrecht), Sir Henry Dale (Londres), Hirzfeld (Varsovie), Jonesco-Mihaiesti (Bucarest), Lim (Peiping), Louis Martin (Paris), Mc Coy (Washington), Pick (Vienne), Tiffeneau (Paris), Vœgtlin (Washington); secrétaire, Dr Gautier (Genève). Tous les membres, sauf Vœgtlin, étaient présents.

Cette Commission dont le travail avait été facilité par un magistral rapport du Dr Gautier (1), avait à s'occuper de deux groupes d'étalons les uns concernant les principaux sérums ainsi que l'anatoxine staphylococcique, les autres concernant divers médicaments : posthypophyse, arsénobenzols, insuline, digitale, hormones sexuelles. Une première question a été envisagée tout d'abord, celle des Instituts chargés de conserver et de distribuer ces étalons. Jusqu'ici l'Institut de Copenhague a accepté cette mission pour le premier groupe d'étalons et le « National Institute for medical research » de Hampstead pour les autres. Il a été proposé de maintenir cette attribution et de charger en outre l'Institut de Hampstead des étalons de posthypophyse et d'arsénobenzols. Enfin il a été décidé de proposer à la Conférence intergouvernementale que chaque pays soit doté d'un organisme compétent chargé d'assurer la conservation des étalons internationaux, ainsi que la préparation et la distribution d'étalons nationaux correspondants.

En ce qui concerne les étalons eux-mêmes, les diverses décisions préparées dans des commissions réunies antérieurement ci-après ont été prises; elles sont exposées ci-après.

1° *Posthypophyse.* — L'unité d'activité déjà adoptée antérieurement, aussi bien pour l'action hypertensive que pour l'action ocytocique est celle exercée par 0 milligr. 5 de poudre étalon. Un étalon sera préparé, conservé, distribué par l'Institut de Hampstead.

2° *Arsénobenzènes.* — L'Institut de Hampstead sera chargé de se procurer indirectement les échantillons d'arsénobenzènes se rapprochant le plus possible de l'ancien étalon et, avant de l'adopter définitivement, d'en envoyer des échantillons aux principaux instituts officiels qui en feront le contrôle.

3° *Insuline.* — Une nouvelle préparation, plus active a été fournie d'après les données du Dr Scott, de Toronto, sous la forme d'un sel de zinc cristallisé offrant toutes garanties de pureté et de stabilité. Après des études préalables effectuées par MM. Dale, Best et Krogh, il a été décidé que l'unité d'activité serait représentée par 1/22 de milligramme du nouvel étalon.

4° *Digitale.* — L'étalon de digitale étant à peu près épuisé, la confec-

1. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, p. 67-80.

©BIU Santé

tion d'un nouvel étalon a été envisagée. Toutefois, il n'a pas paru désirable de recourir, comme l'avait fait MAGNUS pour l'ancien étalon, à un mélange de poudres de digitale pourpre de provenances diverses. Il a semblé préférable de recourir à une digitale pourpre unique. Sir HENRY DALE a proposé d'adopter l'étalon de la Pharmacopée anglaise qui a été choisi parmi les meilleures sortes trouvées sur le marché et qui, de plus, a été amené au taux de dessiccation adopté dans les conférences précédentes, à savoir une teneur en eau de 3 °/₀, au lieu de 8 °/₀ que contenait l'ancien étalon. Cet étalon est 30 à 40 °/₀ plus actif que l'ancien étalon de MAGNUS. On a trouvé en effet que, par rapport à ce dernier représenté par 100, l'étalon britannique titre 130 (méthode du chat) à 140 (méthode de la grenouille).

La Commission permanente estimant qu'un étalon est un instrument de mesure et non un type commercial a accepté provisoirement l'étalon britannique. Avant son adoption définitive, des échantillons de cette poudre seront envoyés au préalable à quelques membres de la Commission pour en faire l'étude.

5° *Hormones sexuelles.* — Pour les hormones sexuelles, la Commission permanente a adopté les conclusions des conférences tenues à Londres en juin 1934 et en juillet 1935, mais en reconnaissant que certaines questions se trouvaient actuellement en pleine évolution et que notamment pour l'hormone mâle la découverte récente de la testostérone cristallisée, dont la nature chimique s'est trouvée confirmée par la synthèse, avait ouvert à nouveau la question et conduirait sans doute à l'adoption d'un nouvel étalon.

6° *Vitamines.* — Pour les vitamines A, C et D la question est plus avancée puisque des étalons cristallisés ont été proposés et adoptés (1). Pour la vitamine C, l'étalon est l'acide ascorbique lévogyre avec des constantes définies. Pour la vitamine A, le jus de citron a été abandonné et remplacé par le carotène β optiquement inactif qui est devenu l'étalon international; l'unité est restée identique; elle correspond à 0γ6 du nouvel étalon. La solution étalon distribuée par Hampstead est une solution huileuse contenant 500 unités internationales par gramme; soit 300 γ de carotène β pur. Quant à la vitamine D cristallisée elle a été décrite sous le nom de calciférol (vitamine D' $C^{28}H^{43}OH$) avec les constantes suivantes P. F. 114°5 — 117° en tube capillaire ouvert; son pouvoir rotatoire dans l'alcool est $(\sigma)\frac{20}{D} = +101°$ à $+102°5$; $(\alpha)\frac{20}{5461} = +119°$ à 122°; enfin son spectre d'absorption dans l'alcool est une courbe régulière avec un maximum à 265 mμ ($E\frac{1\ °/₀}{1\,cm.} = 470$ à 485). La Commission permanente a adopté les propositions de la conférence de Londres

1. Rappelons qu'en ce qui concerne la vitamine D des méthodes spectrographiques ont été proposées qui dans l'avenir pourront sans doute dispenser de l'essai biologique. CHEVALIER. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935.

©BIU Santé

(1934), à savoir le maintien de l'étalon international actuel jusqu'à épuisement et son remplacement ultérieur par une solution huileuse équivalente de calciférol, 1 milligr. de cette solution contiendrait 0γ025 de calciférol.

D'autre part, la création d'étalons subsidiaires de vitamines A et D, constitués par des huiles de foie de morue d'activité connue en vitamine A et D, a été acceptée, de façon à tenir compte des anomalies observées concernant des préparations d'ergostérol irradié et d'huile de foie de morue trouvées équivalentes sur le rat, mais non sur la poule. Le rapport du Dr GAUTIER (p. 44), signale à cet effet, qu'à la suite de démarches entreprises auprès du Comité de la Pharmacopée des États-Unis que préside le Dr E. FULLERTON COOK, ce Comité a bien voulu accepter de fournir à tous ceux qui lui en feraient la demande pour le prix de $ 2,50 un flacon contenant 30 cm³ d'huile de foie de morue étalon, dont l'activité en vitamines A et D est exprimée en unités internationales, à savoir par centimètre cube 600 unités de vitamines A et 85 unités de vitamine D.

7° *Sérum antihistolytique.* — Adoption du sérum étalon international (Copenhague) et de l'unité internationale proposée par WEINBERG.

8° *Sérum antidiphtérique.* — L'étalon international de sérum antidiphtérique (n° 188) pour la réaction de la floculation est adopté en tenant compte de l'importance qu'il y a pour celui-ci d'être d'une acidité moyenne.

9° *Sérum antitétanique.* — Continuation des recherches pour le contrôle de l'étalon international, les titrages étant pratiqués par rapport à 0,2 unité de cet étalon et la dose d'épreuve L + 50 étant :

a) 1 milligr. 1 pour des souris de 18 à 20 gr. (voie intraveineuse).

b) 1 milligr. 1 pour des cobayes de 350 gr. (voie sous-cutanée).

10° *Sérum de convalescent de poliomyélite.* — Adoption de l'étalon préparé à Copenhague, par MM. MADSEN et CLAUS JENSEN.

11° *Sérum antityphoïdique et anticolibacillaire.* — Les recherches pour l'étalonnage de ces deux sérums devront être poursuivies.

12° *Toxine staphylococcique.* — Le titrage de cette antitoxine est à l'étude.

SÉANCE DU 4 OCTOBRE. — La Commission renouvelle le vœu déjà exprimé dans la séance du 30 septembre pour que soient poursuivis les travaux relatifs au titrage des sérums anticolibacillaire, antistaphylococcique, antitétanique et antityphoïdique et aussi du sérum de convalescent de poliomyélite. Elle propose de mettre à l'étude le titrage du sérum anticharbonneux, du sérum contre le rouget du porc et éventuellement du sérum antivipère.

La question d'un étalon de *Digitalis lanata* sera mise à l'étude. En ce qui concerne l'étalon de lobe postérieur d'hypophyse, il est décidé que lors de la préparation d'un stock du nouvel étalon on déterminera la

©BIU Santé

relation entre les actions ocytocique, hypertensive et antidiurétique, et on spécifiera la valeur des unités par rapport à cet étalon. Pour ce qui concerne la préparation de vitamine B¹ cristallisée, présentée par le Dr Tsurumi, au nom du professeur Suzuki, cette préparation sera transmise à miss Shick, secrétaire de la IIe Conférence Internationale pour la standardisation des vitamines, qui a la charge de coordonner les travaux se rattachant à cette question.

II. — Conférence intergouvernementale (1er-4 octobre).

La Conférence intergouvernementale a tenu sa première séance le 1er octobre à 11 heures au Secrétariat de la S. D. N. et ses travaux s'y sont poursuivis les 2, 3 et 4 octobre. 23 Gouvernements avaient accepté de se faire représenter par un ou plusieurs délégués d'où un nombre total de 30 délégués (1) auxquels s'ajoutaient les trois experts désignés par le Comité d'Hygiène, sir Henry Dale (Hampstead), P. Hartley (Hampstead), Claus Jensen (Copenhague). Après l'élection du bureau constitué comme suit : président, Madsen (Copenhague); vice-présidents, Louis Martin (Paris); Mc Coy (Washington); Zunz (Bruxelles). Le président a tenu à préciser le but de la conférence : adoption universelle des 26 étalons internationaux jusqu'ici établis, et création de centres nationaux correspondants. Puis, le Dr Hartley et M. Claus Jensen ont fait chacun un exposé détaillé sur l'organisation, dans leurs services respectifs, de la préparation, la conservation et la distribution des étalons internationaux.

Il fut ensuite donné connaissance des résumés des notes adressées par 34 administrations sanitaires en réponse au questionnaire envoyé en mars aux divers Gouvernements. Puis, quelques délégués des pays dont les réponses n'étaient pas parvenues à Genève, notamment M. Tiffeneau pour la France, donnèrent des renseignements sur l'organisation du contrôle biologique dans leurs pays respectifs.

A la fin de cette première journée, la Conférence institua deux commissions techniques dont la première, présidée par le Dr Madsen, devait s'occuper des étalons concernant les sérums et les produits bactériens, et dont la seconde, présidée par sir Henry Dale, directeur du « National

1. Liste des délégués, les uns [1] faisant partie de la sous-commission des sérums: les autres [2] de la sous-commission des autres médicaments.

Banic (Yougoslavie) [1]; Busson (Autriche) [1]; Bijlsma (Pays-Bas) [2]; von Euler (Suède) [2]; Gastelu (Équateur) [1]; Hansen (Norvège) [2]; Hirzfeld (Pologne) [1]; Kalnins (Lettonie) [2]; Kling (Suède) [1]; Liljestrand (Suède) [2]; Lim (Chine) [2]; Madsen (Danemark) [1]; L. Martin (France) [1]; Mc Coy (États-Unis) [1]; Peterson (Estonie) [1]; Pick (Autriche) [2]; Russel (Inde) [1]; Schubert (Tchécoslovaquie) [1]; Stiner (Suisse) [1]; Tiffeneau (France) [2]; Timmermann (Pays-Bas) [1]; Tomcsik (Hongrie) [1]; Tsurumi (Japon) [1]; Wheatland (Australie) [1]; Willemin (Guatémala) [1]; Willems (Belgique) [1]; Zunz (Belgique) [2].

©BIU Santé

Institute for medical Research », était chargée de traiter les questions concernant les étalons établis pour certains médicaments (produits glandulaires, vitamines et hormones sexuelles).

Ces deux Commissions ont travaillé séparément, les 2 et 3 octobre, en examinant chacun des étalons internationaux adoptés ou proposés et en envisageant d'autres produits biologiques au sujet desquels les études sont en cours à la Commission permanente de standardisation biologique, mais sans avoir abouti jusqu'ici à établir un étalonnage définitif.

Dans les réunions plénières qui ont suivi, la Conférence intergouvernementale, après avoir passé en revue les travaux de ses sections, s'est trouvée complètement d'accord pour proposer aux divers Gouvernements représentés l'adoption des étalons internationaux établis par la Commission permanente de standardisation. Après quoi, la Conférence a abordé, d'une part les vœux particuliers émis par chaque section et, d'autre part, les vœux généraux communs aux deux sections.

1. *Vœux de la première section (sérums).*

a) « Que l'étude des principes à suivre pour le titrage du sérum antitétanique soit continuée;

b) « Que soit envisagée la possibilité de distribuer aux Instituts intéressés une toxine dysentérique (SHIGA) en même temps que leur serait envoyé le sérum-étalon antidysentérique, et cela en vue d'accroître l'exactitude des titrages et d'en faciliter l'exécution;

c) « Que l'étude de la standardisation du sérum anticharbonneux soit reprise;

d) « Que la standardisation du sérum contre le rouget du porc soit étudiée, de concert avec l'Office international des épizooties;

e) « Qu'une documentation soit recueillie sur les méthodes propres à assurer la stabilité, la stérilité et l'innocuité des sérums thérapeutiques en général;

f) « Que soient repris les travaux tendant à la standardisation du sérum antiméningococcique;

g) « Que les recherches sur les procédés de vaccination antidiphtérique et, en particulier, sur celui de RAMON, soit continuées;

h) « Que la possibilité de standardiser l'antigène de FREI soit envisagée;

i) « Que la standardisation de la technique de la réaction de WIDAL fasse l'objet d'études comparatives dans divers pays;

j) « Que la question de la prise de brevets concernant la préparation et le titrage des sérums (notamment au sujet d'un sérum antistreptococcique, antiscarlatineux aux Etats-Unis) soit examinée par le Comité d'hygiène afin d'éviter les graves inconvénients que peut entraîner une telle pratique. »

©BIU Santé

2. *Vœux de la deuxième section (médicaments titrables biologiquement).*

a) « Que l'utilité de l'établissement d'un étalon de feuilles de *Digitalis lanata* soit envisagée;

b) « Que soit adoptée pour la post-hypophyse une unité de pouvoir antidiurétique qui serait représentée par 0 milligr. 5 de la poudre étalon c'est-à-dire l'unité précédemment adoptée pour la mesure des actions ocytociques et hypertensives des préparations de post-hypophyse;

c) « Que la préparation de vitamine B_1 sous forme cristalline établie par le professeur SUZUKI, de Tokio, soit étudiée et que la question de son adoption éventuelle à titre d'étalon international de vitamine B_1 soit soumise à la prochaine conférence pour la standardisation des vitamines;

d) « Que soit étudiée la testostérone cristallisée en vue de son adoption comme étalon. »

3. *Vœux communs aux deux sections.*

a) « Que les étalons internationaux proposés par la Commission permanente de standardisation biologique de l'organisatton d'hygiène soient adoptés par tous les gouvernements et que l'emploi en soit ordonné par les autorités compétentes de tous les pays;

b) « Que chaque pays possède un ou plusieurs centres nationnaux reconnus par l'autorité compétente qui seraient chargés de conserver les étalons internationaux et nationaux correspondants destinés au titrage biologique;

« Que chacun de ces centres possède un personnel qualifié capable de surveiller l'utilisation des étalons internationaux dans son propre pays et qui représente réellement l'autorité scientifique nationale dans ce domaine;

c) « Que le Comité d'hygiène continue à assurer la gratuité de la distribution des étalons internationaux et que la Société des Nations mette à la disposition du Comité d'hygiène les moyens financiers nécessaires pour lui permettre de continuer à faire face aux frais qu'entraîne cette distribution gratuite;

d) « Que dans le but de suivre et de faciliter les progrès en matière de standardisation biologique, des conférences intergouvernementales soient convoquées périodiquement; l'intervalle les séparant ne devrait pas excéder trois ans. »

©BIU Santé

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

ROSENTHALER (L.). **Toxikologische Mikroanalyse (Qualitative Mikrochemie der Gifte und andere gerichtlich-chemisch wichtiger Stoffe** (Microchimie des poisons et autres substances intéressant la chimie légale). 1 vol. grand in-8°, VIII + 368 pages et 173 figures. Prix : broché, 25,50 R. M.; relié, 28 R. M. BORNTRAEGER frères, éditeurs, Berlin, 1935. — L'auteur, l'éminent professeur de l'Université de Berne, rappelle dans sa préface que, le mot « poison » désignant des substances qui sont souvent nuisibles à de très faibles doses, la microchimie est particulièrement apte à la recherche et l'identification de ces substances. Dans bien des cas, l'expert devra se limiter à des essais qualitatifs. Le présent ouvrage n'envisage donc pas les procédés quantitatifs.

Les méthodes générales de microsublimation, microdistillation, analyse capillaire, microélectro-analyse, point de fusion, point d'ébullition, analyse spectrale, microcristallographie, réactions colorées, réactions de précipitation, etc. sont rapidement passées en revue, puis l'auteur aborde l'étude méthodique des substances de la chimie minérale (76 pages) : halogènes, nitrites, phosphore, soufre, sélénium, antimoine, arsenic, métaux lourds et leurs composés. Des chapitres plus étendus embrassent, de même manière, les substances organiques, en allant du simple au plus compliqué : alcools, aldéhydes, phénols, acides et leurs éthers, composés azotés (uréides, antipyrine, pyramidon, etc.), saccharine, sulfonals, arsenicaux divers. 120 pages sont ensuite consacrées à l'étude des alcaloïdes et les 10 dernières pages aux glucosides toni-cardiaques, aux saponines, au sang et au sperme. Des figures nombreuses et bien exécutées illustrent abondamment les différents chapitres. Enfin, dans la liste des réactifs, les noms des chimistes français (G. BERTRAND, BOUGAULT, CAILLE et VIEL, DENIGÈS, AUBRY, FLORENCE, MILLON) n'ont pas été oubliés.

L'ouvrage du professeur ROSENTHALER est donc un guide précieux pour les pharmaciens et les experts en toxicologie et en chimie alimentaire. Les éditeurs doivent également être loués pour la bonne exécution des figures et la présentation de ce volume. R. WEITZ.

PHILIBERT (A.). **Précis de bactériologie médicale.** 3e édition revue, 1 volume, 564 pages, 21 planches en couleurs. Broché : 50 francs; cartonné toile : 65 francs. MASSON et Cie, éditeurs, Paris, 1936. — Les éditions de l'excellent *Précis de bactériologie médicale* du professeur agrégé PHILIBERT se succèdent avec rapidité : c'est la meilleure consécration que puisse recevoir un auteur. J'ai déjà rendu compte des précédentes éditions et loué sans réserves la conception originale de l'ouvrage, l'autorité scientifique et le sens didactique de l'auteur. M. PHILIBERT a su faire un choix judicieux dans la masse innombrable de faits qu'accumule tous les jours la science bactériologique : cela lui a permis de condenser dans 500 pages tout ce qui est vraiment utile au médecin, et cela sans nuire à la clarté de l'exposé et à la précision des descriptions.

©BIU Santé

La nouvelle édition, qui a conservé le plan original des précédentes, a su faire une large part aux récentes acquisitions de la science. Signalons les principales. La recherche du bacille tuberculeux, soit par culture directe à partir des crachats, soit par l'hémoculture, est maintenant possible grâce aux nouveaux milieux de PETROFF et surtout de LÖWENSTEIN. Les résultats de LÖWENSTEIN qui tendent à élargir singulièrement le champ d'action du bacille de KOCH sont très judicieusement discutés, de même que la conception de l'ultra-virus tuberculeux et avec des réserves qui me paraissent absolument nécessaires. Les toxines staphylococciques de BURNET, de NÉLIS, de RAMON et les anatoxines correspondantes semblent devoir faire entrer le traitement des affections staphylococciques dans une phase nouvelle pleine de promesses. Ces travaux, bien que datant d'un an à peine, sont très largement exposés. Les données nouvelles sur l'étiologie des diverses brucelloses, sur les méthodes de diagnostic par hémoculture en atmosphère de CO^2, sur l'identification de ces germes par l'action bactériostatique des colorants apportent des précisions utiles dans un chapitre particulièrement confus de la bactériologie. Signalons encore les nouvelles méthodes de vaccination par les anatoxines spécifiques contre la diphtérie, le tétanos, la réaction de SCHICK, la question des bacilles pseudo-diphtériques et de l'origine des bacilles diphtériques virulents avec les graves problèmes épidémiologiques que posent ces nouvelles conceptions. Au chapitre des ultra-virus, l'ouvrage fait une large part aux nouvelles méthodes de vaccination et notamment aux nouveaux vaccins contre la rage, type FERMI (tués par l'acide phénique) et qui permettent la vaccination à domicile par le médecin traitant, au vaccin de LAIGRET contre la fièvre jaune, obtenu par transformation du virus amaril en virus fixe par passage sur la souris et qui apporte enfin une contribution extrêmement importante à la lutte contre cette terrible épidémie.

Cet ouvrage, essentiellement médical, est certainement écrit sous un angle différent de celui des traités de bactériologie classiques. Pour l'auteur, en effet, le médecin praticien doit constamment envisager les germes pathogènes au point de vue de leur action sur l'organisme humain. Cette conception, qui transparaît à chaque ligne de l'ouvrage, lui confère une puissante originalité et c'est par là qu'il intéressera vivement les pharmaciens praticiens et nos étudiants à qui nous en recommandons vivement la lecture.

D. BACH.

Year Book of the American pharmaceutical Association 1933 (vol. XXII). 1 vol. cartonné in-8°, LXVI + 454 p., édité par l'*American pharmaceutical Association*, Washington, 1933. — Ce volume continue une longue série, — puisqu'elle a débuté, sous le titre de *Proceedings*, en 1852, — qui a été plusieurs fois modifiée, soit dans sa présentation, soit dans son titre. Il joue à la fois un rôle professionnel et scientifique, donnant tout d'abord des renseignements circonstanciés sur la constitution et l'historique de la grande Association pharmaceutique de l'Amérique du Nord, ainsi qu'un compte rendu financier très détaillé et une liste (qui compte 84 pages) des membres honoraires et des membres actifs de l'Association.

La documentation scientifique, rédigée sous la direction de A. G. DU MEZ, comprend, sous forme de très nombreux extraits bibliographiques, le résumé de tous les travaux marquants parus pendant l'année 1933, en pharmacie galénique, matière médicale, médicaments nouveaux et chimie pharmaceutique, et dans chacun de ces groupes principaux, les rédacteurs se sont efforcés d'apporter des subdivisions méthodiques, de façon à rapprocher, autant que faire se peut, tous les sujets ayant entre eux des analogies.

Une table alphabétique des matières et un index des auteurs cités ter-

©BIU Santé

minent le volume et rendent sa consultation aisée. Ainsi que les années précédentes, ce livre donne bien, comme l'indique M. DU MEZ dans une courte préface, « un portrait aussi complet et aussi exact que possible, des progrès accomplis pendant l'année, tant en pharmacie que dans les sciences ayant rapport avec elle ». R. WEITZ.

ALPHANDÉRY (E.). **Flore mellifère.** 1 vol. petit in-8°, 340 pages et 258 photographies. Prix : 20 francs. BAILLIÈRE et fils, Paris, 1936. — La vie symbiotique entre les fleurs et les abeilles, n'est plus à décrire; le rôle de l'abeille dans la fécondation est si grand qu'on a pu dire qu'il n'y aurait guère de végétaux sans les abeilles et que celles-ci seraient condamnées à disparaître sans les fleurs. M. ALPHANDÉRY a écrit un livre pour les amateurs et les apiculteurs. Les plantes nectarifères sont légion et la valeur et la quantité d'un miel produit dans une région est fonction des espèces mellifères qu'on y rencontre, soit en grandes cultures, luzerne, sarrasin, lavande, par exemple, soit à l'état spontané.

L'auteur a résumé simplement au début de son livre les notions générales et donné une série intéressante de figures représentant les grains de pollen de 78 espèces végétales; or, l'on sait que leur présence permet d'identifier les espèces mellifères environnantes sur lesquelles butinent les abeilles, ce qui n'est pas sans intérêt pour l'apiculteur averti.

En somme, cet ouvrage de vulgarisation est à recommander aux personnes non versées dans la science botanique. EM. PERROT.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Activité enzymatique dans les avitaminoses. I. Influence de la carence en vitamine B sur la digestion trypsique et érepsique de la caséine. Enzymatic efficiency in avitaminosis. I. Influence of vitamine B deficiency of tryptic and ereptic digestion of caseine. SURE (B.), KIK (M. C.) et BUCHANAN (K. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 1, p. 19. — Il n'a été observé aucun trouble de la digestion tryptique et érepsique de la caséine chez le rat soumis à une avitaminose B simple (B_1) ou totale (portant sur l'ensemble du complexe B). R. L.

Activité enzymatique dans les avitaminoses. II. Influence de la carence en vitamine B sur l'activité de la lipase et de l'estérase du pancréas. Enzymatic efficiency in avitaminosis. II. Influence of vitamine B deficiency on efficiency of pancreatic lipase and esterase. SURE (B.), KIK (M. C.) et BUCHANAN (K. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 1, p. 27. — Lipase et estérase pancréatique se montrent très nettement sous la dépendance du complexe B, l'activité de ces enzymes apparaissant très réduite dans l'avitaminose B totale. L'activité de la lipase est également réduite dans l'avitaminose B simple (ne portant que sur B_1), mais l'activité de l'estérase pancréatique l'est beaucoup moins. R. L.

Etudes sur le magnésium chez les veaux. I. Tétanie produite par une ration de lait additionné ou non de suppléments

©BIU Santé

variés. Magnesium studies in calves. I. Tetany produced by a ration of milk or milk with various supplements. DUNCAN (C. W.), HUFFMAN (C. F.) et ROBINSON (C. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 1, p. 35. — La tétanie a été observée chez des veaux recevant une alimentation lactée exclusive ou comportant diverses additions : huile de foie de morue, huile de lin, parathormone, mélanges salins. Dans tous les cas, les teneurs du sang en calcium et phosphore étaient normales. Il s'agissait d'une tétanie magnésienne, décelée par une faible teneur du sang en magnésium et tout à fait identique dans ses manifestations à la tétanie calciprive. La tétanie magnésienne s'observe aussi bien avec des rations riches et pauvres en lipides. R. L.

Etudes sur l'action des enzymes. XLIX. Actions lipasiques des tissus des rats rachitiques. Studies on enzyme action. XLIX. The lipase actions of tissues of rachitic rats. FALK (K. G.) et MC GUIRE (G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 1, p. 61. — Il n'a pas été observé de différence dans la teneur en lipase des reins, foies et poumons, de rats rachitiques, de rats guéris du rachitisme et de rats normaux. R. L.

Etude de la valeur physiologique de la pentocystine et de l'homométhionine. A study of the physiological availability of pentocystine and of homomethionine. DYER (H. M.) et DU VIGNEAUD (V.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 1, p. 73. — La pentocystine et l'homométhionine ne peuvent remplacer la cystine dans une ration uniquement privée de cette substance. L'action sur la croissance exercée par la *l*-cystine n'est donc pas une propriété générale des acides disulfurés, ni des méthylthiolaminoacides. R. L.

Répartition du phosphore dans le sérum sanguin des poules pondeuses. Phosphorus partition in the blood serum of laying hens. ROEPKE (R. R.) et HUGHES (J. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 1, p. 79. — Le phosphore total du sérum sanguin des poules pondeuses est sensiblement trois fois plus élevé que le phosphore des coqs ou des poules non pondeuses. Les phospholipides sont également trois fois plus élevés que chez les sujets normaux, mais le phosphore minéral ultrafiltrable est, au contraire, réduit de moitié environ. La présence d'une phosphoprotéine, analogue à la vitelline, est également à retenir, uniquement chez les poules pondeuses. R. L.

Une maladie de déficience de la croissance, curable par l'huile de germe de blé. A growth deficiency disease, curable by wheat germ oil. BLUMBERG (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 1, p. 227. — Des rats de 40 à 50 gr., soumis à un régime comportant 20 °/₀ de caséine purifiée par épuisement à l'alcool et à l'éther, 10 °/₀ de levure épuisée à l'éther, 4 °/₀ de mélange salin, 66 °/₀ de saccharose, complété par quelques gouttes d'une solution de carotène dans le laurate d'éthyle, d'une solution d'ergostérol irradié dans l'oléate d'éthyle et de linoléate d'éthyle, présentent une croissance subnormale de quarante à cinquante semaines; puis on note, en même temps qu'une perte de poids et de vigueur, des troubles musculaires et un état de mauvaise nutrition. Une amélioration est obtenue par administration quotidienne aux animaux de 1 gr. de blé ou de 2 gr. de jaune d'œuf. Une certaine action est également obtenue avec la laitue et, plus irrégulièrement, avec la graisse de beurre. Le facteur indispensable étant retrouvé dans l'huile de germe de blé, il s'agit ou du facteur de reproduction (vitamine E) ou d'un facteur l'accompagnant. R. L.

©BIU Santé

La concentration de la vitamine G par absorption à la terre à foulon, puis régénération. The concentration of vitamin G by adsorption and elution from fullers'earth. LEPKOVSKY (S.), POPPER (W.) et EVANS (H. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 1, p. 257. — Partant d'un concentré de foie, il est possible d'extraire la vitamine G par la terre à foulon, puis de libérer celle-ci ensuite par traitement à la diéthylamine ou à la soude. R. L.

Le dosage du glycocolle dans les protéines. The determination of glycine in proteins. PATTON (R. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 1, p. 267. — Modification de la méthode de KLEIN et LINSER permettant la détermination colorimétrique rapide du glycocolle dans les protéines. L'édestine et le blanc d'œuf sont les protéines les plus riches en glycocolle, parmi les substances analysées. R. L.

La teneur en nucléotide d'adénine du sang humain. I. Méthode et résultats. The adenine nucleotide content of human blood. I. Determination and content. BUELL (M. V.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 1, p. 273. — La teneur du sang entier en nucléotide d'adénine est plus forte chez les hommes que chez les femmes, mais le pourcentage de nucléotide dans les hématies est identique dans les deux cas. Ces déterminations ont été faites par la méthode néphélémétrique de BUELL et PERKINS. R. L.

L'action de l'ergostérol activé chez les poulets. III. Mise en évidence de l'existence d'une seule provitamine D dans l'ergostérol brut. The action of activated ergosterol in the chicken. III. Evidence of the existence of only one provitamin D in crude ergosterol. BILLS (C. E.), MASSENGALE (O. N.), MC DONALD (F. G.) et WIRICK (A. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 2, p. 323. — Des échantillons d'ergostérol d'origines diverses ont été irradiés et ont été trouvés d'activité antirachitique égale pour le rat, l'ergostérol paraissant être la seule source de provitamine D. Chez les poulets, l'ergostérol irradié s'est montré cinquante fois moins actif qu'une dose équivalente d'huile de foie de morue, le titrage ayant été préalablement effectué sur le rat. La vitamine D de l'ergostérol irradié semble surtout augmenter la teneur du sérum des poulets en calcium et phosphore, alors que la vitamine D de l'huile de foie de morue favorise plutôt la calcification osseuse. R. L.

Mise en évidence de la destruction enzymatique de la valeur en vitamine A de la luzerne pendant la dessiccation. Evidence of enzymatic destruction of the vitamin A value of alfalfa during the curing process. HAUGE (S. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 2, p. 331. — Au cours de la dessiccation, une forte proportion de vitamine A se trouve détruite dans la luzerne par action enzymatique. L'inactivation préalable des ferments permet au contraire l'obtention d'un produit desséché très riche en vitamine A. R. L.

Nouvelle méthode de dosage de la balance acide-base dans les substances alimentaires. A new method for the determination of the acid-base balance in food materials. DAVIDSON (J.) et LE CLERC (J. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 2, p. 337. — La méthode proposée repose sur un titrage direct sur les cendres, avec correction pour le soufre et le chlore, afin de tenir compte des pertes au cours de la combustion. Les

©BIU Santé

résultats obtenus varient avec l'indicateur utilisé, ils sont plus élevés avec le rouge de méthyle, moindres avec le rouge de phénol et moindres encore avec la phtaléine du phénol. R. L.

Action de l'hormone de croissance du lobe antérieur de l'hypophyse sur le métabolisme des protéines. The effect of the anterior pituitary growth hormone on protein metabolism. SCHAFFER (N. K.) et LEE (M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 2, p. 355. — La teneur en azote total de 5 rats hypophysectomisés s'est montrée inférieure de 22 °/₀ à celle de 5 rats de contrôle soumis à la même consommation de nourriture. Des modifications importantes furent observées également chez les animaux recevant l'hormone de croissance de l'hypophyse antérieure, spécialement sur la teneur en azote non protéique du foie, du muscle et de l'organisme entier. R. L.

Etudes sur la cétose. V. Action glycogénique et cétolytique du glucose et de quelques intermédiaires des hydrates de carbone. Studies on ketosis. V. The comparative glycogenic and ketolytic action of glucose and some carbohydrate intermediates. SHAPIRO (I.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 2, p. 373. — L'acide *l*-lactique, l'acide pyruvique et la glycérine se montrent, comme le glucose, bons producteurs de glycogène et exercent une action cétolytique chez les rats absorbant de l'acide diacétique. Au contraire, l'acide *d*-lactique, l'acétaldéhyde, l'alcool éthylique et l'éthylène-glycol ne permettent pas une formation appréciable de glycogène et ne diminuent pas la cétonurie des sujets absorbant de l'acide diacétique. La cétose n'est donc prévenue ou supprimée *in vivo* que par les métabolites glycogéniques. R. L.

Études sur le rachitisme incurable. II. Rôle du « facteur local » et du viostérol dans la pathogenèse du rachitisme produit par le glucinium. Studies of incurable rickets. II. Role of the « local factor » and of viosterol in the pathogenesis of rickets due to beryllium. SOBEL (A. E.). GOLDFARB (A. R.) et KRAMER (B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 2, p. 395. — Les rats recevant du glucinium au lieu de calcium dans le régime présentent un rachitisme que ne guérit pas l'addition d'ergostérol irradié à la ration. D'ailleurs, les os de ces animaux offrent, *in vitro*, une diminution marquée du pouvoir calcifiant. Malgré que le viostérol ne permette pas d'empêcher l'apparition du rachitisme au glucinium chez le rat, il résulte de son administration une élévation du produit Ca × P dans le sérum des animaux traités. R. L.

La concentration en ion hydrogène du contenu de l'intestin grêle. The hydrogen ion concentration of the contents of the small intestine. ROBINSON (C. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 2, p. 403. — Un contrôle physiologique de la concentration en ion hydrogène de l'intestin assure le passage régulier de pH 6,5 dans le duodénum à pH 7,5 ou 8,0 dans la valvule iléo-cæcale. R. L.

La valeur nutritive des acides gras du saindoux et de quelques uns de leurs esters. The nutritive value of the fatty acids of lard and some of their esters. LEPKOVSKY (S.), OUER (R. A.) et EVANS (H. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 2, p. 431. — Les acides gras du saindoux peuvent être saponifiés, puis estérifiés à nouveau par la glycérine. Le saindoux synthétique ainsi obtenu permet la croissance des jeunes rats de

©BIU Santé

même façon que le saindoux non traité, quand ceux-ci entrent pour 25 ou 60 °/₀ dans la ration. Les acides gras libres, additionnés ou non de glycérine, se montrent bonnes sources d'énergie quand ils sont donnés à raison de 25 °/₀ du régime, mais inférieurs aux glycérides naturels ou synthétiques s'ils entrent pour 60 °/₀ dans le régime (ce dernier ne comportant pas de sucre). Les esters méthyliques et éthyliques sont satisfaisants à la dose de 25 °/₀, alors qu'à la dose de 60 °/₀, ils entraînent une mortalité initiale assez élevée; par contre, les survivants ont une très bonne croissance. Les esters du propylène-glycol donnent de meilleurs résultats que les esters des éthylène- et diéthylène-glycol qui entraînent en outre des lésions rénales histologiques. R. L.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Combien de temps dure l'action de la morphine dans l'organisme accoutumé? Issekutz (B. von) et Varady (M.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 35-39. — Le centre du vomissement ne s'accoutume pas à la morphine, mais est paralysé après chaque injection de morphine, de sorte que l'apomorphine ne peut plus déclancher alors de vomissement. Ce test permet de déterminer combien de temps la morphine persiste dans l'organisme sous une forme active. Les auteurs ont ainsi constaté que la durée de l'action de la morphine au début d'une accoutumance est très courte, puis augmente avec l'accoutumance. La morphine est donc mise en réserve dans l'organisme sous une forme active. P. B.

Phénomènes protoplasmiques dans les mélanophores des écailles de poisson en relation avec leur chronaxie, sous l'action de divers poisons. Beauvallet (M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 824-826. — L'adrénaline et la pilocarpine contractent les mélanophores de *Carassius* et diminuent d'abord leur chronaxie, puis l'augmentent dans une deuxième phase. L'atropine par contre ne rétracte jamais les mélanophores et augmente uniquement leur chronaxie. L'ion K^+, la guanidine et la nicotine agissent comme l'adrénaline et la pilocarpine. L'ion Ca^{++} et le curare agissent comme l'atropine. P. B.

Rapports du rythme et du tonus dans les réactions provoquées par les substances adrénaliniques sur l'intestin isolé. Busquet (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 40-42. — L'adrénaline et le principe vasoconstricteur du genêt n'ont pas sur le rythme une action directe. Ils sont essentiellement antitoniques. Si le tonus initial est exagérément élévé, ils l'abaissent et le ramènent à une valeur où le rythme est possible. Si le tonus primitif est normal, l'abaissement provoqué par les substances adrénaliniques a pour effet l'arrêt des contractions. P. B.

Influence d'un succédané de la cocaïne sur l'hyperglycémie adrénalinique. Lefebvre (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 652-654. — L'injection intraveineuse de scurocaïne chez le chien sensibilise à l'action hyperglycémiante de l'adrénaline. P. B.

Action, sur la vasoconstriction adrénalinique rénale, de substances sympathicolytiques dérivées des phénoxyéthylamines, des aminocoumaranes et des aminométhylbenzodioxanes. Bovet (D.) et Simon (Mlle A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 842-844. — Les cou-

©BIU Santé

maranes qui ne provoquent une véritable inversion de l'hypertension adrénalinique qu'à très fortes doses et assez irrégulièrement, agissent beaucoup plus rapidement sur l'action vasoconstrictive rénale de cette hormone, contrairement à ce qui se passe pour la phénoxéthylamine et les dioxanes. P. B.

La noradrénaline et son action sur l'adrénalinosécrétion. Tournade (A.) et Rocchisani (L.). *C. R. Soc. Biol.*, **1934, 116**, p. 1080-1081. — La noradrénaline exerce la même action que l'adrénaline sur l'adrénalinosécrétion. P. B.

De l'influence de l'adrénaline sur les réactions des vaisseaux de l'oreille isolée du lapin à l'acétylcholine. Katz (G.) et Schwartz (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 1410-1412. — L'application préalable d'adrénaline sur les vaisseaux de l'oreille isolée du lapin renforce exclusivement les effets vasoconstricteurs de l'acétylcholine. P. B.

La paralysie du système vasomoteur périphérique par l'éther de pétrole. La syncope éther de pétrole-adrénaline. Dautrebande (L.), Martinetti (R.) et Maréchal (R.). *C. R. Soc. Biol.* 1934, **117**, 90-91. — Comme le benzol, l'éther de pétrole, en inhalations trachéales, provoque une paralysie du système vasomoteur périphérique par action directe sur la fibre musculaire lisse des vaisseaux et peut donner lieu à une syncope mortelle après adrénaline. P. B.

Syncope adrénalino-mono-chloro-éthanique. Hermann (H.) et Vial (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 439-440. — Existence d'une syncope adrénalino-mono-chloro-éthanique (association du chlorure d'éthyle et de l'adrénaline) exactement comparable à la syncope adrénalino-chloroformique. P. B.

Action de la phényléthylmalonylurée sur l'effet vasculaire périphérique de l'adrénaline. Ungar (G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 572-574. — Les doses relativement faibles d'adrénaline qui déterminent encore une légère hypertension générale et provoquent une vasodilatation au niveau des pattes, provoquent après injection intraveineuse de gardénal (3 centigr. par kilogramme) une hausse beaucoup plus importante de la pression carotidienne et surtout transforment l'hypotension périphérique en une hypertension particulièrement marquée au niveau de la patte énervée. L'injection intraveineuse de gardénal rétablit l'action hypertensive des doses moyennes d'adrénaline chez l'animal yohimbinisé et, lorsqu'il est administré avant la yohimbine, le gardénal empêche l'inversion adrénalinique. L'antidotisme de la strychnine s'étend sur cette action du gardénal : la dose d'adrénaline, qui est hypertensive chez l'animal soumis à l'action de la yohimbine et du gardénal, redevient hypotensive sous l'influence de la strychnine. Ces actions du gardénal semblent avoir leur point d'attaque au même niveau que l'adrénaline et la yohimbine, c'est-à-dire soit dans le muscle même, soit plus probablement au niveau d'un appareil récepteur périphérique de nature nerveuse ou chimique. P. B.

Antagonisme de l'ion potassium et de l'ion magnésium sur l'adrénalinosécrétion. Hazard (R.) et Wurmser (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 864-866. — Le KCl excite l'adrénalino-sécrétion, le $MgCl^2$ l'inhibe. P. B.

Influence de l'hydrastine sur les effets hypertenseurs et

©BIU Santé

vasoconstricteurs rénaux de l'adrénaline. Raymond-Hamet. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 980-983. — Aux doses fortes l'hydrastine diminue considérablement l'action hypertensive et les effets vasoconstricteurs rénaux des doses moyennes d'adrénaline, mais n'inverse pas cette action et n'abolit pas complètement ces effets. L'hydrastine possède donc une action adrénalinolytique, mais n'est pas un sympathicolytique vrai. P. B.

Sur l'antagonisme adrénaline-laudanosine. Delphaut (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 1011-1013. — L'adrénaline peut être, jusqu'à un certain point et à fortes doses, considérée comme un antagoniste partiel local de la laudanosine, puisque les seules propriétés convulsivantes de cet alcaloïde sont modifiées momentanément et cela grâce au mécanisme hypertenseur de l'adrénaline. Quant aux doses non convulsivantes de laudanosine elles diminuent l'hypertension adrénalinique, faiblement, mais d'une manière constante. P. B.

Recherches sur la physiologie du système nerveux autonome. IV. Réactions de la vésicule séminale et du canal déférent du cobaye à l'adrénaline, à l'acétylcholine et aux ions Ca et K. Bacq (Z. M.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **47**, p. 123-129. — Action excitante de l'adrénaline et de l'acéthylcholine, action nettement antagoniste des ions Ca et K. Le Ca est fortement inhibiteur des contractions et du tonus, le K au contraire est un excitant. P. B.

Comparaison des actions sur le muscle lisse de l'adrénaline et de ses dérivés. I. Épinine, dérivés du phénylaminopropanol, phénylaminoéthame, éphédrine, tyramine et isomères de la synéphrine Hoyt (E.), Patek (P.) et Thienes (C. H.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **47**, p. 227-240. — Etude des corps précédents sur l'intestin grêle isolé, le côlon et l'utérus de lapine, et l'utérus de cobaye. Le côlon est plus sensible, ses réponses plus uniformes que celles de l'intestin grêle. Corrélation étroite entre les résultats obtenus par les auteurs sur l'utérus de cobaye et l'utérus de lapine soumis à l'action de l'ergot avec ceux de Tainter sur la circulation des chats soumis à l'action de l'ergot et de la cocaïne. P. B.

Actions sur le muscle lisse des dérivés adrénaliniques. II. Phénylalkylamines primaires. Patek (P.) et Thienes (C. H.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **47**, p. 241-243. — Etude des effets de six arylalkylamines primaires sur les muscles lisses isolés du lapin et du cobaye par la technique de Magnus. Toutes ces substances contractent tous les muscles, indépendamment des effets de l'excitation sympathique. P. B.

Actions sur le muscle lisse des dérivés de l'adrénaline. III. Comparaison de l'éphédrine gauche naturelle et de l'adrénaline. Thienes (C. H.), Hockett (A. J.), Patek (P.) et Shutter (L.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **47**, p. 453-463. — Etude des actions de l'éphédrine gauche et de l'adrénaline sur les organes musculaires lisses isolés. Bien que la majorité des réponses à l'éphédrine gauche soit qualitativement semblable à celles de l'adrénaline, ses réponses sont en règle générale beaucoup plus faibles, et, dans un tiers des essais, ces deux substances agissent de façon opposée. La nicotine et l'atropine ne suppriment pas la contraction de l'intestin par la l-éphédrine. Les alcaloïdes de l'ergot diminuent ou suppriment, mais n'inversent pas l'action de la l-éphédrine sur les tissus dont la

©BIU Santé

réponse à l'adrénaline est inversée par ces deux substances; la contraction par la l-éphédrine de l'utérus et de l'intestin isolés est potentialisée par les faibles concentrations de cocaïne, pour les tissus frais et soumis à l'action des alcaloïdes de l'ergot. La cocaïne diminue, mais ne supprime pas les réponses inhibitrices habituelles à l'éphédrine. P. B.

Effets produits par les substances adrénaliniques sur quelques territoires vasculaires. PITZORNO (P.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **47**, p. 464-485. — L'adrénaline injectée dans la jugulaire provoque, au niveau du rein et de l'utérus gravide, une forte vasoconstriction, une constriction des vaisseaux mésentériques à laquelle fait suite une dilatation, coïncidant avec le début de la chute de l'hypertension artérielle. Chez les animaux en état de choc (opératoire, peptonique), l'adrénaline exerce sur les vaisseaux mésentériques seulement une vasoconstriction suivie de dilatation. L'épinine a sur la circulation fémorale, rénale, mésentérique, une action tout à fait superposable à celle de l'adrénaline. L'éphédrine détermine une vasoconstriction peu marquée sur la circulation mésentérique; sur la circulation rénale elle détermine seulement aux doses fortes une vasoconstriction fugace et peu intense. Elle ne modifie pas activement la circulation de l'utérus gravide. La tyramine exerce une action constrictive locale peu marquée; elle provoque sur la circulation générale une vasoconstriction du rein et de la circulation mésentérique. Sur la circulation fémorale elle détermine après une dilatation initiale, une vasoconstriction fugace et peu intense. P. B.

Recherches sur la physiologie du système nerveux autonome. V. Réactions du ventricule médian, des chromatophores et de divers organes isolés d'un Mollusque céphalopode (« Loligo pealii ») à l'adrénaline, à l'acétylcholine, l'ergotamine, l'atropine et aux ions K, Ca et Mg. BACQ (Z. M.). *Arch. internat. Physiol.*, 1934, **48**, p. 138-159. — L'adrénaline, l'ergotamine et l'ion K excitent les divers organes isolés de *Loligo pealii*, avec des modalités d'action identiques, tout particulièrement en ce qui concerne le rectum. L'acétylcholine inhibe le cœur et l'estomac, contracte le rectum et le pénis. Elle excite les pulsations rythmiques des chromatophores, mais seulement à très forte concentration; l'acétylcholine n'est donc pas régulièrement antagoniste de l'adrénaline. Chez *Loligo* la diminution du rapport Ca/K, par augmentation du dénominateur agit dans le même sens que l'adrénaline; l'augmentation de ce rapport par accroissement du numérateur (ions Ca) agit dans un sens inhibiteur qui n'est pas toujours celui de l'acétylcholine. L'ion Ca est indispensable au fonctionnement du ventricule médian sur lequel il exerce une action inhibitrice marquée. Il est peu actif sur les autres tissus et la contraction des muscles lisses des tractus, génital et digestif, paraît normale en l'absence de Ca; sa présence dans le bain où l'organe est isolé n'est pas nécessaire pour que l'action de l'adrénaline se manifeste. Le Ca est inhibiteur à des degrés variables, fortement sur le cœur, faiblement sur les autres organes. Il n'est excitateur de la musculature lisse des chromatophores qu'en solution pure. P. B.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

Paris. — A. MARETHEUX et L. PACTAT, imp., 1, rue Cassette.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (38e année) N° 4. — AVRIL 1936

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

M. Caron. Recherches sur l'action pharmacodynamique des alcaloïdes totaux et des préparations galéniques du *Lobelia inflata* L. et de quelques espèces voisines. 193

Robert Monnet. A propos de l'eau de chaux 204

A. Lévêque et J. Moulin. Oxydation chromique de l'acide urique. . . 213

Notes de laboratoire :

D. Bach. Sur la préparation des milieux nutritifs à base de gélose. 221

Pages.

Notice biographique :

Henri Bobichon. Un grand pharmacien, un grand colonial : le gouverneur général Victor Liotard. 224

Variétés :

X... La France en Afrique occidentale. Les gigantesques travaux de Sansanding 233

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux. 234

2° Journaux, Revues, Sociétés savantes 237

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Recherches sur l'action pharmacodynamique des alcaloïdes totaux et des préparations galéniques du « Lobelia inflata » L. et de quelques espèces voisines.

Depuis que Wieland et ses élèves ont obtenu la lobéline cristallisée, cet alcaloïde a été l'objet, surtout en Allemagne, de très nombreuses recherches au point de vue pharmacodynamique et thérapeutique.

Il agit comme hypertenseur (par action adrénalino-sécrétoire, semble-t-il), c'est également un stimulant respiratoire, par excitation des sinus carotidiens (Heymans, Bouckaert et Dautrebande) et un déprimant des cellules ganglionnaires du système nerveux autonome. Il semble que les préparations de lobélie aient été, par contre, peu étudiées à ce point de vue. C'est à cette étude que nous nous sommes attaché, nous bornant d'ailleurs, ici, à répondre aux deux questions suivantes :

1° Les alcaloïdes totaux du *Lobelia inflata* et de diverses lobélies

1. Reproduction interdite sans indication de source.

©BIU Santé

ont-ils une action pharmacodynamique comparable à celle de la lobéline pure? Dans une note publiée avec M. MASCRÉ, nous avons rapporté des expériences préliminaires qui nous ont permis d'établir que les alcaloïdes totaux du *Lobelia inflata* L. ont une action de même nature que celle de la lobéline et, comme celle-ci, provoquent chez le chien chloralosé une élévation rapide de la pression sanguine pouvant atteindre 8 à 10 cm. de mercure et persistant une à trois minutes, un *accroissement* (1) de l'amplitude et de la fréquence respiratoires durant de une minute à une minute et demie. Ce sont ces essais que nous avons poursuivis. Nous nous sommes spécialement proposé de rechercher si les alcaloïdes totaux ont une action supérieure, égale ou inférieure à celle d'une même dose de lobéline pure.

2° L'action physiologique de diverses préparations galéniques, est-elle proportionnelle à leur teneur en alcaloïdes, déterminée chimiquement d'autre part?

Les alcaloïdes totaux ont été préparés, à partir de diverses lobélies, de la façon suivante : après concentration de la teinture sous pression réduite à une température aussi basse que possible, le résidu est repris par l'eau chlorhydrique et les alcaloïdes précipités par l'acide silicotungstique. Les silicotungstates, lavés, sont mis en suspension dans l'eau, additionnés de carbonate de soude et repris par l'éther. La solution éthérée, renfermant les alcaloïdes, est évaporée et le résidu repris par l'acide sulfurique dilué, en quantité suffisante pour obtenir une solution neutre dont on détermine le titre alcaloïdique. C'est cette solution, convenablement diluée, qui est utilisée pour l'essai physiologique.

Le dosage des alcaloïdes, soit dans les solutions précédentes, soit dans les formes galéniques, est effectué suivant la méthode de MASCRÉ que nous avons appliquée, avec celui-ci, au dosage des préparations galéniques (2). Elle est fondée, suivant le principe de G. BERTRAND, sur la précipitation des alcaloïdes à l'état de silicotungstates et la calcination du précipité après dessiccation (3).

Nos essais physiologiques ont consisté essentiellement à comparer les variations de la pression sanguine, celles de l'amplitude et de la fréquence respiratoires (dans quelques cas les variations du volume du rein), que provoque une dose déterminée d'alcaloïdes totaux ou de préparation galénique titrée chimiquement, à celles que provoque, dans

1. M. MASCRÉ et M. CARON. Essai chimique et physiologique de quelques *Lobelia*. *Bull. Sc. Pharm.*, 1933, **40**, p. 519. Dans cette note une faute d'impression a fait écrire *décroissement* d'amplitude au lieu d'accroissement.

2. M. MASCRÉ. Sur le dosage des alcaloïdes totaux de *Lobelia inflata*. *Bull. Sc. Pharm.*, 1930, **37**, p. 309. — M. MASCRÉ et M. CARON. Sur le titre alcaloïdique des préparations galéniques de *Lobelia inflata*. *Bull. Sc. Pharm.*, 1930, **39**, p. 697.

3. L'exactitude de cette méthode a été vérifiée par W. PEYER et F. GSTIRNER. Die Bestimmung der Lobelia-Alkaloide. *Archiv der Pharm.*, 1932, **270**, p. 44.

©BIU Santé

les mêmes conditions, une dose déterminée de chlorhydrate de lobéline pur [chlorhydrate de lobéline INGELHEIM] (1).

Ces essais ont été faits sur des chiens chloralosés (0 gr. 10 par Kg). On enregistrait la pression carotidienne par le procédé habituel de l'abouchage d'une canule intracarotidienne à l'une des branches d'un manomètre à mercure dont l'autre branche porte un flotteur muni d'un stylet enregistreur. Les mouvements respiratoires étaient enregistrés au moyen d'un pneumographe à double tambour appliqué sur la poitrine de l'animal. On obtenait ainsi, sur un cylindre enregistreur, des courbes correspondant aux variations de la pression sanguine directement inscrite en centimètres, et des tracés correspondant aux mouvements respiratoires inscrits sous forme de clochers de plus ou moins grande hauteur (ou d'arcs de plus ou moins grande amplitude), se succédant avec une fréquence plus ou moins grande (temps enregistré au chronographe).

Après avoir enregistré pendant quelques instants un tracé initial de la pression et de la respiration de l'animal chloralosé, on injectait dans la veine saphène, en dilution convenable, une première dose d'un des produits. L'action du médicament sur la pression et sur la respiration se manifestait pendant quelques secondes ou quelques minutes; après quelques minutes de repos, une nouvelle injection du même produit ou d'une autre préparation pouvait être faite et ses effets, enregistrés de même, comparés à ceux de la précédente.

Il y a lieu de faire d'abord deux remarques sur cette technique. La première a trait au mode d'enregistrement lui-même, la seconde à la comparaison des doses successivement injectées.

1° Tandis que notre courbe de pression permet de chiffrer en centimètres de mercure les variations obtenues et de faire ainsi des comparaisons numériques directes, telle injection donnant, par exemple, une élévation double de celle produite par telle autre (et d'une durée *n* fois supérieure), notre tracé respiratoire ne se prêtait pas à des apprécations ayant une valeur de mesure rigoureuse.

L'accroissement de fréquence des mouvements respiratoires, donné par le nombre de clochers en un temps déterminé, pouvait, il est vrai être chiffré. Il faut cependant noter ici qu'on ne partait pas toujours d'une même fréquence initiale, le type respiratoire se modifiant au cours de chaque expérimentation : d'une part, par suite d'un retour insuffisant au type initial après chaque injection; d'autre part, par suite d'une modification progressive due à différents facteurs parmi lesquels l'effet du chloralose. De la sorte, la proportion des accroissements de fréquence

1. Nous avons trouvé pour nos premiers essais le meilleur accueil au laboratoire de M. le professeur TIFFENEAU à qui nous adressons nos remerciements respectueux. M. le professeur BUSQUET nous a permis de les continuer dans son laboratoire et a bien voulu nous aider de ses précieux conseils; nous lui exprimons notre particulière gratitude.

©BIU Santé

ne gardait pas la même signification. Mais, surtout, c'est l'enregistrement de l'amplitude respiratoire qui ne fournissait pas de termes de comparaison précis. Les clochers (ou arcs) inscrits sur le rouleau étaient d'autant plus grands que les mouvements respiratoires qu'ils traduisaient étaient plus amples, mais on ne pouvait dire qu'un clocher deux fois plus haut qu'un autre, ou quatre fois, représentait une amplitude respiratoire double ou quadruple. Il était donc impossible de chiffrer d'une façon absolument précise les effets respectifs de deux injections à comparer. Heureusement, comme nous le verrons plus loin, les différentes préparations que nous avons expérimentées ont montré des effets tout à fait semblables qualitativement, et, pour des doses respectives convenablement choisies, des effets souvent presque superposables, quantitativement autant que qualitativement. Nous pouvions ainsi obtenir, avec une dose x d'une solution donnée, des courbes de pression et de respiration quasi superposables à celles que donnait chez le même animal une dose y d'une autre préparation (d'une solution de chlorhydrate de lobéline, par exemple). Si 10 milligr. du principe expérimenté donnaient les mêmes effets que 1 milligr. de chlorhydrate de lobéline, on pouvait dire que l'activité de ce principe était d'un ordre de grandeur dix fois moindre que celle de la lobéline.

Dès lors, sans prétendre à des titrages physiologiques précis, nous pouvions atteindre le but limité que nous nous étions proposé, à savoir : rechercher dans quelle mesure les différentes formes médicamenteuses que nous expérimentions avaient une action qualitativement et quantitativement comparable à celle du chlorhydrate de lobéline considéré comme étalon.

2° Nous avons dit plus haut que les effets d'une injection donnée ayant duré une ou quelques minutes, on pouvait, après quelques minutes de repos, faire une autre injection quelconque et en comparer les effets avec ceux de la précédente. Ce n'est pas rigoureusement exact. Si, en effet, on injecte successivement, dans de telles conditions, des doses égales d'un même produit à l'animal en expérience, on s'aperçoit que les effets de ces doses égales s'atténuent à chaque injection, assez légèrement d'abord s'il s'agit de doses assez faibles, mais finalement d'une façon très appréciable. Dans la série des injections faites à un même animal, telle injection faite parmi les premières ne peut fournir une comparaison valable avec telle autre faite parmi les dernières. Même pour des injections faites immédiatement l'une après l'autre, il peut y avoir lieu à une petite correction. Pour échapper à cette cause d'erreur, nous avons, chaque fois que l'avons pu, répété successivement, en les alternant, les injections de doses à comparer, pour encadrer chaque tracé entre un tracé précédent et un tracé suivant de l'autre préparation (effet de A, effet de B, effet de A).

Dans quelques-unes des expériences, nous avons, d'autre part, enre-

©BIU Santé

gistré les variations de volume du rein, par le moyen d'un double tambour adapté au rein *in situ*.

En opérant dans ces conditions, nous avons obtenu un certain nombre de résultats, dont nous donnons l'essentiel, et que nous nous proposons de publier en détail, avec des tracés, dans un mémoire ultérieur.

I. — TYPE DES EFFETS OBTENUS. EFFET DU CHLORHYDRATE DE LOBÉLINE CRISTALLISÉ

Si l'on injecte, par exemple, une dose de 1/2 milligr. de chlorhydrate de lobéline (INGELHEIM) dans la saphène d'un chien de 10 K^os^, on observe les effets suivants :

a) *Effet sur la pression sanguine* : après avoir présenté dans la plupart des cas, une chute brusque et très transitoire de 1 ou plusieurs centimètres de Hg, la pression s'élève en 30 à 40 secondes de 4 à 15 cm. de Hg suivant les cas, se maintient élevée pendant une minute en moyenne, et redescend progressivement à son niveau initial.

b) *Effet sur la fréquence du pouls* : Une diminution accentuée de fréquence, se manifestant nettement à la fin de l'élévation de pression et à son décours, a été notée dans presque tous les cas.

c) *Effet sur la respiration* : On observe généralement deux phases : la première suit presque immédiatement l'injection, sauf dans de rares cas (injections brutales de fortes doses) où elle est précédée d'un temps d'arrêt de la respiration pouvant durer de deux à vingt secondes.
est caractérisée par un accroissement brusque de la fréquence respiratoire qui peut être triplée ou quadruplée et par une augmentation de l'amplitude, les clochers d'inscription prenant, par exemple, une hauteur double de celle des inscriptions initiales. Cet effet d'excitation respiratoire atteint presque tout de suite son maximum et, commençant bientôt à décroître, se manifeste pendant une durée de quarante-cinq secondes à deux minutes, pour être suivi progressivement d'une seconde phase, phase de dépression. Cette phase est très variable suivant les cas. Il y a généralement diminution de la fréquence et de l'amplitude au-dessous de leur valeur initiale, cet effet dépresseur étant habituellement nettement moins accentué que l'effet d'excitation de la première phase, mais souvent d'une durée un peu plus longue. Dans quelques cas, il y a un temps d'apnée au maximum de cet effet; dans d'autres, il s'établit une respiration de rythme couplé; le retour à la normale se fait progressivement.

d) *Effet sur le rein* : Dans les essais où les effets vasomoteurs étaient enregistrés on obtenait un effet vasoconstricteur transitoire suivi d'un effet vasodilatateur un peu moins marqué. Ces effets ne se sont pas montrés synchrones des variations de pression et en paraissent donc indépendants.

©BIU Santé

II. — ÉTUDE DES ALCALOÏDES TOTAUX DE LA LOBÉLIE ENFLÉE ET DES AUTRES ESPÈCES

A. — Action des alcaloïdes totaux du « Lobelia inflata ».

L'effet de l'injection intraveineuse d'une dose de 2 à 5 milligr. d'alcaloïdes totaux chez un chien de 10 à 12 K^os^ est exactement analogue à celui que produit l'injection d'une dose de chlorhydrate de lobéline de l'ordre de celles que nous avions en vue dans les paragraphes précédents :

L'effet sur la pression est analogue : élévation de plusieurs centimètres en trente à quarante secondes (souvent précédée d'une chute brusque et très transitoire) suivie, après trente secondes à une minute au niveau maximum, d'un retour progressif à la normale.

Les pulsations sont également ralenties.

L'effet respiratoire est tout à fait semblable; il est caractérisé essentiellement par une phase d'excitation respiratoire, avec vive accélération et grand accroissement d'amplitude des mouvements, suivis d'une phase de dépression généralement moins accentuée que la phase précédente, mais de durée souvent un peu plus longue.

Dans les cas où l'on a mesuré les effets vasomoteurs sur le rein, ils étaient du même ordre que ceux que donnait le chlorhydrate de lobéline.

Pour des doses convenablement choisies, on arrivait même à obtenir successivement, par l'injection sur le même animal d'une dose de chlorhydrate de lobéline et par celle d'une dose correspondante d'alcaloïdes totaux, des tracés tout à fait superposables aussi bien pour la pression que pour la respiration. Un premier essai avait montré des effets équivalents pour 1 milligr. de chlorhydrate de lobéline et 4 milligr. d'alcaloïdes totaux. Un autre essai a permis d'obtenir des tracés superposables avec 1/2 milligr. de chlorhydrate de lobéline et 2 milligr. 5 d'alcaloïdes totaux (injections non renouvelées; en raison de la diminution d'action des injections successives, le second chiffre peut être considéré comme un peu plus élevé que celui qui aurait été équivalent dans l'ordre inversé d'injections). Ajoutons que les doses minima ayant montré une action perceptible ont été de l'ordre de 0 milligr. 01 à 0 milligr. 02 par kilogramme pour le chlorhydrate cristallisé, et de 0 milligr. 05 à 0 milligr. 10 pour les alcaloïdes totaux.

Ces résultats, sans avoir la prétention de représenter un titrage rigoureux, montrent que les effets des alcaloïdes totaux de *Lobelia inflata* sont tout à fait analogues à ceux du chlorhydrate de lobéline cristallisé (Ingelheim), et, pour des doses d'un ordre quatre fois supérieur, sensiblement équivalents quantitativement à ceux-ci.

©BIU Santé

B. — Alcaloïdes totaux du « Lobelia urens ».

Nous avons obtenu avec les alcaloïdes totaux du *Lobelia urens* des résultats tout à fait comparables à ceux que fournissent les alcaloïdes du *Lobelia inflata* et le chlorhydrate de lobéline. Nous ne revenons pas sur le détail de ces effets, puisque nous venons de les décrire à propos de ces derniers alcaloïdes.

Dans une première expérimentation, nous avons obtenu, avec 0 milligr. 10 d'alcaloïdes du *Lobelia urens* par kilogramme, un effet hypertenseur et respiratoire supérieur à celui donné par une même dose d'alcaloïdes totaux du *Lobelia inflata*, l'effet sur la pression étant comparable à celui obtenu avec 0 milligr. 20 de ces derniers alcaloïdes, l'effet respiratoire inférieur à celui donné par cette dernière dose.

Chez le même animal, nous avons pu reproduire successivement des tracés superposables pour la pression sanguine et pour la respiration avec les doses suivantes:

1° 1/5 de milligramme par kilogramme d'alcaloïdes du *Lobelia inflata*.

2° 3/4 × 1/5 de milligramme par kilogramme d'alcaloïdes du *Lobelia urens*.

3° 1/5 de milligramme par kilogramme d'alcaloïdes du *Lobelia inflata*.

Les alcaloïdes du *Lobelia urens* seraient donc légèrement plus actifs que ceux de la lobélie enflée. Dans un autre essai, où la comparaison a été faite avec le chlorhydrate de lobéline, les alcaloïdes du *Lobelia urens* ont paru montrer vis-à-vis de ce dernier un rapport d'activité un peu inférieur à 1/5, légèrement inférieur à celui que donnent les essais d'alcaloïdes totaux du *Lobelia inflata*.

C. — Alcaloïdes totaux du « Lobelia cardinalis ».

Avec les alcaloïdes du *Lobelia cardinalis*, nous n'avons obtenu d'effets nettement perceptibles qu'à partir des doses de l'ordre de 0 milligr. 15 par kilogramme (soit une dose deux fois plus forte environ que la dose comparable d'alcaloïdes totaux du *Lobelia inflata*). A doses suffisantes, ces alcaloïdes ont montré encore des effets semblables à ceux du *Lobelia inflata* et du chlorhydrate de lobéline.

Une dose de 0 milligr. 72 par kilogramme a donné des résultats un peu inférieurs à ceux d'une dose de 0 milligr. 09 par kilogramme de chlorhydrate de lobéline. On peut tenir pour approximation moyenne un rapport de 1 à 10 avec l'activité de ce dernier alcaloïde (au lieu de 1/5 pour les alcaloïdes totaux du *Lobelia inflata*. Il semble donc que les alcaloïdes totaux du *Lobelia cardinalis* que nous avons expérimentés présentaient une activité inférieure à celle des alcaloïdes totaux du *Lobelia inflata*, suivant un ordre de grandeur qui peut avoisiner le rapport de 1 à 2.

©BIU Santé

D. — Alcaloïdes totaux du « Lobelia syphilitica ».

Un accident technique a rendu inutilisable les résultats du titrage qui avait été effectué. Nous ne pouvons donc fournir au point de vue quantitatif que des données très approximatives. Cependant, des doses d'un ordre de grandeur voisines de celles des alcaloïdes du *Lobelia urens* précédemment envisagées ont donné également des résultats très nets: augmentation de pression de plusieurs centimètres de Hg, accroissement d'amplitude et de fréquence respiratoires, la fréquence étant devenue, à une dose suffisante, cinq à six fois plus grande que la fréquence initiale pendant une demi-minute environ.

E. — Alcaloïdes totaux du « Lobelia erinus ».

La solution d'alcaloïdes totaux du *Lobelia erinus* que nous avons expérimentée a donné chez le chien :

Une élévation perceptible, mais peu accentuée, de la pression artérielle;

Un accroissement d'amplitude et de fréquence respiratoires relativement comparable à l'effet des alcaloïdes du *Lobelia inflata*, mais peu prolongé (sur trois à cinq mouvements seulement); l'accélération est peu marquée et suivie d'un ralentissement plus durable.

Cette solution, ultérieurement titrée en alcaloïdes totaux, s'est montrée n'en contenir que des traces, ce qui explique son action peu nette. Cette action est cependant relativement comparable à celles des préparations de *Lobelia inflata*.

III. — Étude de l'action de différentes formes galéniques

A. — Action de l'intrait du « Lobelia inflata ».

A dose convenable, une injection d'intrait de *Lobelia inflata* donne exactement les mêmes effets que les alcaloïdes totaux ou la lobéline sur la pression sanguine et sur la respiration. Dans les quelques expérimentations où nous avons enregistré l'effet vasomoteur sur le rein *in situ*, nous avons noté, pour l'intrait, un effet secondaire vasodilatateur aussi marqué que l'effet initial vasoconstricteur, ce qui n'était pas tout à fait le cas avec les alcaloïdes. De plus, en expérimentant un intrait conservé longtemps en solution, nous avons remarqué que l'effet vasoconstricteur initial était très affaibli et que demeurait presque seul l'effet vasodilatateur.

Par ailleurs, les effets sur la pression et la respiration se sont montrés si analogues à ceux des alcaloïdes, que nous avons pu reproduire par des doses alternées d'alcaloïdes totaux, d'intrait, et encore d'alcaloïdes, des tracés très comparables. L'effet de 1 milligr. d'alcaloïdes totaux

©BIU Santé

s'est montré un peu supérieur à celui de la dose d'intrait titrant 4 milligr. en alcaloïdes totaux, et un peu inférieur à celui de la dose titrant 7 milligr. Il semble donc qu'il faille, pour obtenir le même effet qu'avec une solution d'alcaloïdes totaux, une dose d'intrait titrant cinq à six fois plus en alcaloïdes.

De même en comparant chez le même animal les effets de l'intrait et ceux du chlorhydrate de lobéline, nous avons trouvé qu'une dose donnée de lobéline cristallisée se montrait un peu plus active qu'une dose d'intrait titrant douze à quatorze fois plus en alcaloïdes totaux. Nous avons vu plus haut que les alcaloïdes totaux montraient, vis-à-vis de la lobéline cristallisée, un rapport d'activité de l'ordre approximatif de 1 à 4. Si l'intrait (titré et exprimé en alcaloïdes totaux) se montre d'une activité inférieure aux alcaloïdes totaux, dans un rapport qui est de l'ordre de 1 à 5 environ, il est naturel que le rapport de son activité à celle de la lobéline cristallisée, corresponde sensiblement au produit de ces deux rapports, ce qui donnerait un chiffre de 1/20, qui reste d'un ordre assez voisin de ceux qui ressortent de notre expérimention.

B. — Teinture de « Lobelia inflata ».

Essai de la teinture diluée : La teinture de *Lobelia inflata*, en injections intraveineuses chez le chien (mélangée à partie égale de sérum physiologique), possède une action nette pour une dose de 0 cm³ 055 par kilogramme d'animal (peu franche sur la pression artérielle, augmentation nette de fréquence et d'amplitude respiratoires). Une dose de 0 cm³ 55 par kilogramme a donné une action très marquée : élévation de pression artérielle de plus de 15 cm. Hg; arrêt de la respiration ayant nécessité la respiration artificielle.

Les résultats pouvant être perturbés par le fait d'injecter une dilution hydro-alcoolique plus ou moins trouble, nous avons opéré une série d'essais avec un extrait préparé par concentration sous pression réduite à partir de la teinture et titré en alcaloïdes totaux.

Action de l'extrait préparé a partir de la teinture. — Nous avons disposé de deux produits : l'un lavé à l'éther, l'autre non lavé à l'éther. Nous n'avons pas observé de différence appréciable entre les effets de l'extrait lavé à l'éther et ceux de l'extrait non lavé.

La dose minima d'extrait préparé à partir de la teinture produisant un effet sensible est de l'ordre de 0 milligr. 003 à 0 milligr. 005 par kilogramme d'animal. Une dose de 0 milligr. 7 par kilogramme n'a pas été mortelle (apnée de deux minutes et demie, reprise spontanée de la respiration).

Essais comparatifs : de l'extrait préparé à partir de la teinture de « Lobelia inflata »; des alcaloïdes totaux; du chlorhydrate de lobéline cristallisé : Les injections (par kilogramme d'animal) d'extrait conte-

©BIU Santé

nant 15/100 à 25/100 de milligramme d'alcaloïdes, ont eu des effets de même ordre que ceux des injections de 3 à 5 milligr. par kilogramme d'alcaloïdes totaux et que ceux des injections de 1 à 2 milligr. de chlorhydrate de lobéline cristallisée (cette dernière un peu plus active).

L'action de l'extrait préparé à partir de la teinture serait donc, d'après ces essais, vingt fois plus marquée que celle de la quantité d'alcaloïdes totaux qu'il titre, soit encore six fois plus forte que celle du chlorhydrate de lobéline. Nous n'avons pas repris cette étude sur d'autres échantillons, aussi ne donnons-nous ces résultats qu'à titre indicatif. Il y aurait lieu de les vérifier. S'ils étaient confirmés, ils corroboreraient les données de la thérapeutique qui montrent l'action particulièrement remarquable de la teinture de lobélie à des doses inférieures à celles qui correspondraient, en titre alcaloïdique, aux doses usuelles d'alcaloïdes employées. Avec M. MASCRÉ, nous avions déjà fait remarquer cette singularité à propos du titrage de la teinture de lobélie (1).

C. — INTRAIT DE « LOBELIA CARDINALIS ».

Nous avons fait différents essais, l'un avec une solution d'intrait assez récemment préparée, plusieurs autres avec une solution d'intrait de préparation déjà ancienne.

ACTION QUALITATIVE. — L'action de l'intrait de *Lobelia cardinalis* est qualitativement assez comparable à celle de l'intrait de *Lobelia inflata*. Cependant, l'intrait de *Lobelia cardinalis* a produit une élévation de pression moins marquée et souvent suivie, pour la solution de préparation ancienne, d'une diminution au-dessous du niveau initial. L'action respiratoire a été irrégulière; la phase d'accroissement d'amplitude et de fréquence s'est montrée généralement brève. Dans un certain nombre de cas, on a observé des périodes d'apnée et des séries d'expirations incomplètes, le tracé ne redescendant que lentement.

DOSES ACTIVES ET DOSES TOXIQUES. — La dose minima ayant une action perceptible, la dose mortelle ont été du même ordre de grandeur pour la solution d'intrait de *Lobelia cardinalis* récemment préparée et l'intrait de *Lobelia inflata*. Avec la solution de préparation ancienne, on a observé la mort de l'animal pour des doses (1/3, 2/3 de centimètre cube par kilogramme) peu éloignées des doses minima d'action perceptible (1/10 de centimètre cube par kilogramme). Nous n'avons pas retrouvé de caractères semblables par l'expérimentation de la solution de *Lobelia inflata* vieillie, qui montre seulement une diminution d'activité. L'intrait de *Lobelia cardinalis* paraît donc, du moins dans certaines conditions, d'action plus irrégulière que l'intrait de *Lobelia inflata*.

1. M. MASCRÉ et M. CARON. Sur le titre alcaloïdique des préparations galéniques de *Lobelia inflata* L. *Bull. Sc. Pharm.*, 1930, **37**, p. 697.

©BIU Santé

CONCLUSIONS

1° De ces recherches, il résulte d'abord que les alcaloïdes de diverses Lobélies : *Lobelia urens*, *Lobelia cardinalis*, *Lobelia syphilitica*, et apparemment *Lobelia erinus* possèdent une action comparable à celle des alcaloïdes de *Lobelia inflata*, tant sur la pression sanguine que sur la respiration.

Par ailleurs, il n'y a pas de différence qualitative essentielle entre les effets du chlorhydrate de lobéline, ceux des alcaloïdes totaux, et ceux des différentes formes galéniques préparées à la partie de la lobélie enflée.

2° Si l'on compare l'action de ces différents principes au point de vue quantitatif, on voit que les alcaloïdes totaux sont nettement moins actifs, à dose égale, que le chlorhydrate de lobéline (il faut des doses quatre fois supérieures, ou de cet ordre de grandeur, pour obtenir les mêmes effets). La pharmacologie connaît de nombreux exemples semblables, tel celui de l'aconitine, qui se montre plus active que les alcaloïdes totaux de l'aconit. On sait, par contre, que les alcaloïdes comme la cicutine sont moins actifs que les alcaloïdes totaux correspondants. De même l'intrait de *Lobelia inflata* se montre, pour un titre correspondant en alcaloïdes, moins actif que les alcaloïdes totaux eux-mêmes, dans un ordre qui est approximativement de 1 à 5. Il y aurait donc, dans l'intrait, des substances antagonistes ou modératrices de la lobéline (?).

Le cas de la teinture est très particulier : ici, au contraire, nous avons obtenu une action plus forte que celle qui correspondrait au titre en alcaloïdes. Comme nous l'avons dit plus haut, ceci n'est pas en contradiction avec les données de la thérapeutique.

Quant aux alcaloïdes des autres lobélies, ils montrent une action quantitativement assez comparable à celle des alcaloïdes totaux de lobélie enflée.

La solution d'alcaloïdes du *Lobelia erinus* dont nous avons disposé était trop faible pour permettre des essais concluants, mais les alcaloïdes totaux du *Lobelia urens* ont montré, pour des doses un peu moindres, semble-t-il, des actions presque rigoureusement superposables à celle des alcaloïdes du *Lobelia inflata*. Ceux du *Lobelia syphilitica* ont une action d'un ordre approximativement comparable que nous n'avons pu mesurer que qualitativement; ceux du *Lobelia cardinalis* paraissent moins actifs, dans une proportion qui peut être d'environ 1 à 2. Cependant des expérimentations faites avec l'intrait de *Lobelia cardinalis* ont donné des effets assez irréguliers, notamment dans les cas d'une solution d'intrait de préparation ancienne.

A défaut de dosages précis, à établir avec des méthodes plus complexes, les résultats précédents répondent aux questions que nous nous étions posées. Il est intéressant de noter que le *Lobelia inflata* n'est pas

©BIU Santé

la seule espèce utilisable en thérapeutique et le problème reste ouvert du choix de l'espèce qui peut être la plus avantageuse par sa commodité de culture ou par sa richesse en principes actifs. De même, des formes galéniques, comme la teinture par exemple, un peu négligées dans ces derniers temps au profit de la lobéline cristallisée, posent des problèmes particuliers et méritent une étude plus approfondie.

M. CARON,

Ancien chef de clinique de la Faculté de Paris.

(*Travail du Laboratoire de Matière médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris*, professeur E. PERROT.)

A propos de l'eau de chaux.

L'eau de chaux, inscrite à toutes les Pharmacopées, est un médicament dont la préparation paraît si simple, que le pharmacien ne se rend certainement pas compte des causes qui peuvent en altérer la composition.

Au contact de l'air, l'eau de chaux se recouvre d'une pellicule blanche de carbonate de calcium; il s'ensuit que sa teneur en hydroxyde de calcium diminue rapidement si l'on ne prend pas quelques précautions pour sa conservation.

Ayant eu l'occasion d'analyser, au cours de l'été, divers échantillons d'eau de chaux, nous avons trouvé, pour certains, une alcalinité faible, parfois bien inférieure à celle exigée par le Codex. Dans un cas il a suffi de 1 cm³ 10 de HCl normal pour neutraliser 100 cm³; le plus souvent 3 cm³ 25 environ, au lieu de 4 cm³ 4. Les flacons étaient cependant bien bouchés, remplis; l'analyse fut faite peu après le prélèvement. On ne pouvait guère, dans ces conditions, soupçonner une perte importante par carbonatation au cours de la conservation de l'échantillon. Nous avons alors pensé que cette baisse du titre de l'eau de chaux, serait peut-être imputable à une diminution du coefficient de solubilité dans l'eau de l'hydroxyde de calcium, sous l'influence des températures élevées que l'on enregistre en Algérie pendant l'été. Toutefois il faut remarquer que quelques échantillons prélevés à la même époque, étaient parfaitement convenables.

Le problème nous est apparu assez complexe. Dans le but de le résoudre, au moins partiellement, nous avons fait sur l'eau de chaux, une étude critique que nous jugeons utile de faire connaître, car les publications sur ce sujet, ne sont pas très nombreuses.

©BIU Santé

Dans le présent travail, nous envisagerons : 1° la préparation; 2° la teneur en hydroxyde de calcium; 3° l'essai.

I. — LA PRÉPARATION DE L'EAU DE CHAUX

La préparation de l'eau de chaux consiste à faire, par simple agitation, une solution aqueuse saturée d'hydroxyde de calcium préalablement lavé à l'eau distillée. Les procédés de préparation indiqués par les diverses Pharmacopées diffèrent surtout par les proportions de chaux et d'eau distillée à employer, mais la chaux est toujours en grand excès.

1° La chaux employée. — La chaux employée doit être de la chaux éteinte obtenue par extinction d'une chaux vive pure (1) qui doit satisfaire aux essais suivants :

La perte de poids à la calcination ne doit pas dépasser 4 % (Codex), 10 % (Pharm. États-Unis).

Après extinction, la chaux doit se dissoudre dans l'acide nitrique dilué, sans effervescence (Codex, Pharm. brit.) ou tout au plus avec une faible effervescence (Pharm. ital., États-Unis), sans résidu sensible (Codex, Pharm. brit., ital., belge) et sans dégager d'odeur sulfhydrique (Formulaire du S. S. de l'Armée, 1930).

Dans la solution nitrique on doit rechercher les sulfates et les chlorures (absence ou traces légères selon les Pharmacopées), les métaux lourds (absence ou traces), le fer, le magnésium, les autres métaux alcalino-terreux et les métaux alcalins.

La Pharmacopée britannique (1932) prescrit les recherches de l'arsenic et du plomb; elle indique une technique de dosage de l'alcalinité en présence de saccharose qui augmente la solubilité dans l'eau de l'hydroxyde de calcium.

En résumé, nous pensons qu'une chaux convenant aux usages pharmaceutiques, ne doit pas perdre plus de 10 % de son poids à la calcination. Elle doit se dissoudre dans l'acide nitrique dilué sans effervescence nette, sans résidu sensible et sans dégager d'odeur sulfhydrique. On peut tolérer des traces de sulfates, de chlorures, d'hydroxydes alcalins que l'on éliminera par lavages à l'eau distillée. La présence d'arsenic, de métaux étrangers ne sera pas admise.

L'extinction de la chaux vive doit se faire au moment de l'emploi (Pharm. belge, esp., helv., ital., États-Unis) ou bien peu avant son utilisation (Codex, Pharm. brit.). La quantité d'eau distillée indiquée pour cette transformation varie beaucoup : depuis 1/2 partie d'eau (Pharm. belge) jusqu'à 5 parties (Pharm, helv., ital.), l'eau chaude étant recommandée par la Pharmacopée des États-Unis.

1. La chaux du marbre est recommandée par quelques Pharmacopées.

©BIU Santé

La rapidité d'extinction d'une chaux vive dépend de certains facteurs que nous n'envisagerons pas ici (origine, température de calcination, présence de certaines impuretés, etc.). Lorsqu'on emploie de l'eau froide il faut l'ajouter peu à peu, afin d'avoir une élévation de température suffisante pour vaporiser l'eau : dans ces conditions l'extinction est rapide (1). Ainsi que l'indique la Pharmacopée belge, nous estimons que 1/2 partie d'eau suffit.

La chaux éteinte, comme la chaux vive, absorbe l'humidité et le gaz carbonique de l'air; aussi doit-on la préparer au moment du besoin, ou bien la conserver dans des flacons soigneusement bouchés.

Quelques pharmaciens éprouvent des difficultés pour se procurer de la chaux vive, car ils s'adressent au commerce de la droguerie, qui ne leur fournit le plus souvent que des produits impurs et altérés. Nous leur conseillons de demander à leur fournisseur de produits chimiques, une chaux vive pure qui leur sera livrée en fragments ou en poudre, qu'ils pourront conserver fort longtemps sans altération dans de petits flacons bouchant émeri, ou même au liège paraffiné. Une chaux éteinte pure du commerce peut même être utilisée, si elle n'est pas trop carbonatée.

2° Lavage de la chaux. — Afin d'éliminer les hydroxydes alcalins et les sels solubles (chlorures en particulier) que la chaux peut contenir, la plupart des Pharmacopées indiquent un lavage par agitation avec 30 à 100 parties d'eau distillée. La Pharmacopée espagnole indique même plusieurs lavages avec 50 parties d'eau chaude, jusqu'à élimination complète des chlorures. Par contre, la Pharmacopée britannique ne prescrit aucun lavage; ceci est tout à fait logique si la chaux utilisée est bien pure, surtout exempte d'hydroxydes alcalins; il faut donc qu'elle ait été soumise à des essais sérieux.

Les résultats que nous indiquerons, par la suite, justifient la nécessité d'un lavage qui pourrait être fait avec 20 ou 25 parties d'eau distillée, par agitations fréquentes pendant une demi-heure, ceci afin d'enlever surtout les hydroxydes alcalins très solubles dans l'eau.

Si l'on devait utiliser une chaux renfermant des chlorures et des hydroxydes alcalins, mais satisfaisant aux autres essais, on pourrait procéder à plusieurs lavages à l'eau distillée chaude, non seulement jusqu'à élimination presque complète des chlorures, mais surtout jusqu'à ce que le soluté obtenu présente l'alcalinité normale de l'eau de chaux officinale, preuve de l'enlèvement des hydroxydes alcalins.

3° Préparation de l'eau de chaux. — La chaux ayant été lavée une fois avec de l'eau distillée, on prépare une deuxième solution saturée d'hydroxyde de calcium qui constituera le produit officinal, l'eau de chaux dite *seconde*.

1. L. Chassevent. Traité de chimie minérale de Pascal et Baud, 6, 2e partie.

©BIU Santé

La proportion d'eau distillée, à employer pour cette opération, est de 50 parties (Pharm. al.), de 100 parties (Codex, Formulaire Service de Santé militaire, Pharm. brit.) ou de 160 parties (Pharm. États-Unis) pour 1 partie de chaux éteinte. Étant donné qu'à la température de + 15°, 1 partie de $Ca(OH)^2$ se dissout dans 591 parties d'eau environ (calculé d'après la teneur de 1 gr. 69 de $Ca(OH^2)$ par litre dans une solution saturée à + 15°) il y aura toujours un excès de chaux, excès que l'on maintiendra au fond du flacon.

La dissolution de l'hydroxyde de calcium se fait par agitation prolongée. Le Codex ne donne pas de précisions à ce sujet. Si l'on effectue des agitations vigoureuses et répétées : 100 secousses énergiques toutes les dix minutes pendant une demi-heure à une heure, on aura un soluté de chaux immédiatement utilisable.

On doit laisser l'excès de chaux au fond du flacon, mais on aura soin d'agiter de temps en temps afin de saturer à nouveau la solution, dont le titre pourrait baisser par suite d'altération. Au moment de l'emploi, on décante et on filtre. L'eau prélevée peut être remplacée par de nouvelle eau distillée que l'on saturera par agitation, mais cette pratique ne saurait, en toute logique, être poursuivie indéfiniment.

II. — TENEUR EN HYDROXYDE DE CALCIUM

L'eau de chaux est une solution aqueuse d'hydroxyde de calcium, saturée à la température de sa préparation. Or, la solubilité dans l'eau de cet hydroxyde est variable. Indépendamment de quelques facteurs étrangers dont l'influence est assez mal connue (procédé d'obtention de la chaux vive, mode d'extinction), mais qui expliquerait les divergences des chiffres donnés par divers auteurs, le coefficient de solubilité dans l'eau s'abaisse lorsque la température s'élève (1).

TEMPÉRATURE	QUANTITÉ DE $Ca(OH^2)$ DANS 100 GR. DE SOLUTION		
	HERZFELD 1897	MOODY et LEYSON 1908	HASLAM 1924
2°	»	1,721	
10°	»	1,676	1,730
15°	1,704	1,639	
25°	1,540	1,518	
30°	1,491	1,453	1,321
40°	1,373	1,335	
80°	0,885	0,964	

1. Les chiffres du tableau ont été calculés d'après les chiffres donnés par L. CHASSEVENT, *loco citato*.

©BIU Santé

D'après les diverses Pharmacopées, la teneur de l'eau de chaux en hydroxyde de calcium est de :

1 gr. 69 par litre.	Codex, F. S. S. (1).	+ 15°
1 gr. 59 à 1 gr. 66. . . .	Pharm. helv.	+ 25°
1 gr. 70	Pharm. Etats-Unis.	+ 25°
1 gr. 50 à 1 gr. 70. . . .	Pharm. al., esp.	+ 25°

Mais il faut tenir compte d'une altération possible et toutes les Pharmacopées tolèrent des titres un peu plus faibles. Cette tolérance se traduit par la fixation du minimum d'une solution normale qui est nécessaire pour neutraliser 100 cm³ d'eau de chaux.

Codex français	pas moins de 4 cm³ d'HCl N.
Pharm. italienne, 1929. .	
Pharm. allemande, 1926.	4 à 4 cm³ 5 d'HCl N.
Pharm. belge, 1930 . . .	
Pharm. espagnole, 1930 .	
Pharm. américaine, 1926 .	3 cm³ 78 d'HCl N à + 25°.
Pharm. britannique, 1932 .	pas moins de 4 cm³ 05 d'HCl N.
Pharm. helvétique, 1934. .	4 cm³ 29 à 4 cm³ 48 d'HCl N.

Une alcalinité neutralisée par 4 cm³ d'HCl normal correspond à une teneur de 1 gr. 481 par litre de $Ca(OH)^2$, ce qui est déjà une assez grande tolérance. La Pharmacopée des États-Unis est moins sévère, mais la détermination de l'alcalinité doit se faire à + 25°. Par contre, la Pharmacopée helvétique est la plus exigeante.

Le titrage de l'alcalinité peut se faire directement ou par retour, en présence de phénolphtaléine comme réactif indicateur, sur une prise d'essai variable (25, 50 ou 100 cm³).

Titrage direct de l'alcalinité. — Nous recommandons le dosage sur 25 cm³ additionnés de II gouttes de solution alcoolique de phénolphtaléine (R), par l'acide chlorhydrique décinormal (burette graduée en vingtièmes de centimètre cube).

On devra ajouter au moins 10 cm³ d'acide titré.

L'emploi d'acide décinormal permet de réduire la prise d'essai sans nuire à la précision du résultat.

1 cm³ d'HCl N/10 correspond à 00037045 gr. de $Ca(OH)^2$.

Titrage en retour. — Afin de réduire au minimum les risques de carbonatation de l'eau de chaux pendant le titrage, Ekecrantz et Palme (2) ont proposé un titrage en retour, avec l'hydroxyde de sodium décinormal, de 50 cm³ d'eau de chaux additionnés de 25 cm³ d'HCl décinormal. L'eau de chaux doit être au préalable filtrée à l'abri de l'air.

1. Formulaire pharmaceutique du Service de Santé militaire, 1930.

2. Th. Ekecrantz et H Palme. Sur le dosage de la chaux dans l'eau de chaux (*Ap. Zeit.*, 1911, 978), d'après *J. Ph. et Ch.*, 1911, 2, p. 559.

©BIU Santé

TITRAGE DU CALCIUM. — D'après EKECRANTZ et PALME, les résultats obtenus seraient supérieurs à ceux fournis par le procédé alcalimétrique, mais celui-ci, plus rapide doit être employé dans la pratique.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Trois échantillons de chaux (1, 2 et 3) ont été traités selon trois techniques peu différentes : A, B et C (température + 16° à + 17°).

N° 1. *Chaux vive* pure pulvérisée, éteinte extemporanément avec 1/2 partie d'eau; perte de poids à la calcination : 7,11 °/₀, traces légères de chlorures et de sulfates.

N° 2 *Chaux éteinte*, au laboratoire depuis huit mois, conservée dans un flacon bouché au liège, présence de carbonates, traces légères de chlorures et de sulfates.

N° 3. *Chaux éteinte*, au laboratoire depuis dix ans, conservée en flacon bien bouché au liège, présence de carbonates, traces nettes de chlorures, de sulfate et de fer.

TECHNIQUE A. — Lavage par agitation prolongée avec 100 parties d'eau distillée. Repos douze heures. Décantation et filtration Résidu agité énergiquement à diverses reprises (100 secousses chaque fois) avec 50 parties d'eau pendant douze heures (technique qui rappelle celle de la Pharmacopée allemande)

	CHAUX N° 1 (extinction extemporanée)					CHAUX N° 2 (éteinte depuis 8 mois)		CHAUX N° 3 (éteinte depuis 10 ans)	
	Eau première	Eau deuxième	Eau troisième	Eau quatrième	Eau cinquième	Eau première	Eau deuxième	Eau première	Eau deuxième
	cm³	cm³	cm³	cm³	cm³	cm³	cm³	cm³	cm³
Technique A .	12,05	11,40	11,40	10,95	»	»	»	»	»
Technique B	12,20	11,35	11,35	10,45	»	»	»	»	»
Tech. C (Codex).	12,25	11,40	11,35	10,30	8,50	11,75	10,75	11,75	9,50

Les chiffres indiqués représentent le volume de HCl N/10 nécessaire pour neutraliser 25 cm³ de solution de chaux.

TECHNIQUE B. — Un lavage avec 40 parties d'eau distillée par agitation renouvelée de temps en temps pendant une demi heure (50 secousses toutes les cinq minutes). Épuisement par 160 parties d'eau (quatre agitations de 100 secousses toutes les dix minutes). Cette technique n'est autre que celle de la Pharmacopée des États-Unis, avec quelques précisions.

©BIU Santé

Technique C (technique précisée du Codex). — Un lavage avec 25 parties d'eau distillée par une seule agitation de 200 secousses environ. Épuisements ultérieurs par 100 parties d'eau et quatre agitations prolongées (100 secousses) à dix minutes d'intervalle.

Il faut conclure de ces résultats que :

1° La chaux vive pure répondant à l'essai de pureté que nous avons indiqué, donne des eaux seconde, troisième et quatrième, parfaitement convenables. Une chaux éteinte depuis huit mois donne une eau seconde acceptable; l'eau troisième a un titre inférieur à la limite de tolérance du Codex, mais qui est encore supérieur à celui que nous avons observé pour certaines eaux de chaux analysées. Une chaux éteinte sera donc utilisable en cas de nécessité, mais sous réserve que le soluté obtenu ait le titre voulu.

2° L'alcalinité des eaux de chaux première, supérieure à celle des eaux seconde et troisième, met en évidence l'existence dans les chaux employées des substances alcalines plus solubles que $Ca(OH)^2$, et cela démontre la nécessité du lavage de la chaux, qu'indiquent la plupart des Pharmacopées.

3° Le procédé d'obtention est sans influence sensible ainsi qu'on pouvait le prévoir. Il est à retenir, toutefois, de nos expériences qu'après quatre agitations (100 secousses énergiques) à dix minutes d'intervalle, le soluté de chaux est utilisable.

4° On ne saurait utiliser indéfiniment la même chaux. Il convient de la renouveler après quatre à cinq épuisements au maximum, le titrage de l'alcalinité renseignera d'ailleurs sur l'opportunité de ce renouvellement.

Influence de la température. — Quatre flacons d'eau de chaux, remplis et bouchés au liège, ont été maintenus à l'étuve à 37°-38°, pendant huit jours, à raison de huit heures par jour; aucune agitation n'a été effectuée au cours de cette période. Nous n'avons observé aucun dépôt sur le fond et sur les parois des flacons et le titre n'a pas varié. Cette sursaturation peut s'expliquer par le fait que l'élévation de température n'est pas très grande, mais nous ne pensons pas, qu'au cours de leur conservation, les eaux de chaux médicinales subissent des températures plus élevées. Même si ce fait se produisait, il suffirait lorsque la température serait redevenue normale d'agiter le flacon pour réaliser la saturation de l'eau.

Nous avons déterminé l'alcalinité de trois eaux de chaux ayant subi les fortes températures de l'été.

a) Eaux de chaux seconde préparée depuis huit mois, conservée en flacons pleins, bouchés émeri, non agitée depuis six mois : 11 cm^3 25 d'HCl N/10 pour 25 cm^3.

b) Eau de chaux seconde préparée depuis huit mois conservée dans un flacon non rempli, bouché au liège, en présence d'un excès de chaux éteinte, non agitée depuis le début de l'été. Une pellicule nette de CO^3Ca recouvre la surface : 10 cm^3 25 d'HCl N/10 pour 25 cm^3.

©BIU Santé

La même eau ayant été agitée avant infiltration se sature de $Ca(OH)^2$ et il faut alors 11 cm³ 30 d'HCl N/10 pour la neutralisation de 25 cm³.

c) Échantillon prélevé chez un pharmacien le 21 août 1935, dans un flacon plein, bouché au liège, analysé quinze jours après : 10 cm³ 75 d'HCl N/10 pour 25 cm³.

Ainsi il est possible d'avoir des eaux de chaux convenables sans que l'on ait pris pour les conserver d'autres précautions que celles indiquées par le Codex, même par de fortes chaleurs. Cela ne doit pas empêcher le pharmacien de conserver l'eau de chaux en lieu frais, ainsi que le prescrit la Pharmacopée des États-Unis.

La limite inférieure d'alcalinité fixée par le Codex ne nous paraît donc pas trop sévère. Ce n'est que dans des circonstances exceptionnelles (régions à températures estivales très élevées) que l'on pourrait être plus tolérant. Mais si l'on acceptait une teneur minima de 1 gr. 40 de $Ca(OH)^2$ par litre (correspondant à des températures de 35° à 40°), il faudrait encore 3 cm³ 78 d'HCl normal pour neutraliser 100 cm³ d'eau de chaux, chiffre bien supérieur à ceux de 3 cm³ 30 que nous avons observé pour divers échantillons.

Une limite supérieure d'alcalinité, correspondant à 4 cm³ 60 d'HCl normal pour 100 cm³, ne doit pas être dépassée à la température ordinaire. Le contraire indiquerait la présence d'hydroxydes alcalins due à l'emploi d'une chaux non lavée. Cette limite correspond à 1 gr. 70 de $Ca(OH)^2$ par litre.

III. — ESSAI DE L'EAU DE CHAUX

Le Codex indique seulement le titrage de l'alcalinité. Les Pharmacopées étrangères sont plus exigeantes.

La Pharmacopée britannique (1932) indique un test limite des chlorures, des sulfates, de l'arsenic et du plomb. La Pharmacopée helvétique prescrit la recherche des métaux lourds, du fer, des chlorures, des sulfates.

La nécessité de ces essais paraît s'imposer, car trop souvent les eaux officinales renferment des quantités abondantes de chlorures et de sulfates, indice de l'emploi pour leur préparation d'une chaux impure qu'un seul lavage n'aura pu purifier. N'est-il pas à redouter que de telles chaux commerciales puissent renfermer de l'arsenic? Aussi estimons-nous que le Codex, à l'exemple de la Pharmacopée britannique (1), devrait exiger la recherche de l'arsenic dans un médicament qui est surtout utilisé dans la thérapeutique infantile.

Dosage limite du calcium. — La teneur en calcium de l'eau de chaux

1. La technique indiquée par la Pharmacopée britannique, pour la recherche de l'arsenic dans les médicaments, est une modification de la méthode de Mayençon et Bergeret perfectionnée par Cribier.

©BIU Santé

est intéressante à connaître, afin de vérifier que l'alcalinité est due en totalité à l'hydroxyde de calcium. Les méthodes classiques de dosage de cet élément sont utilisables, mais elles sont d'une réalisation assez longue. Aussi, pour opérer plus simplement et plus rapidement, nous proposons un dosage limite du calcium, à l'aide d'une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium, que tout pharmacien peut préparer facilement, car ce sel se conserve bien.

D'après la réaction :

$$Ca(OH)^2 + C^2O^4(NH^4)^2 = C^2O^4Ca + 2NH^4OH$$

74 gr. 09 de $Ca(OH)^2$ seront précipités par 142 gr. 096 d'oxalate neutre d'ammonium : $C^2O^4(HN^4)^2 + 1H^2O$.

Nous préparons une solution aqueuse à 3 gr. 55 °/₀ de sel dont 2 cm³ précipitent le calcium contenu dans 25 cm³ d'eau de chaux ayant l'alcalinité minima tolérée par le Codex, neutralisable par 10 cm³ d'acide chlorhydrique décinormal.

Si l'on désigne par N, le nombre de centimètres cubes d'HCl décinormal nécessaire pour neutraliser 25 cm³ d'eau de chaux, il faudra N/5 cm³ de solution d'oxalate d'ammonium pour précipiter tout le calcium, d'une nouvelle prise d'essai de 25 cm³. Le mélange étant effectué, on laisse en repos quelques minutes et on filtre jusqu'à l'obtention d'un liquide limpide. L'addition d'eau de chaux au filtrat ne devrait pas provoquer de précipitation sensible, sinon il y aurait des hydroxydes alcalins.

IV. — CONCLUSIONS

1° La chaux éteinte employée pour la préparation de l'eau de chaux médicinale doit être d'extinction récente, pure, peu carbonatée, exempte d'arsenic, de métaux étrangers, de sulfures et de matières insolubles dans l'acide nitrique dilué. On peut tolérer tout au plus, des traces de chlorures, de sulfates et d'hydroxydes alcalins que l'on éliminera par un lavage avec 25 parties d'eau.

2° La préparation de l'eau de chaux seconde se fait rapidement d'après la technique du Codex, par quatre agitations énergiques et prolongées (100 secousses) répétées à dix minutes d'intervalle.

3° La conservation doit se faire dans des flacons bien remplis, bien bouchés, de petite capacité, tenus en lieu frais, en présence de l'excès de chaux non dissoute. On aura soin d'agiter de temps en temps les flacons.

4° Le dépôt de chaux restant dans le flacon, après décantation du soluté, peut être utilisé pour préparer de nouvelle eau de chaux, mais jamais plus de deux à trois fois (eau cinquième au maximum) si l'on emploie 100 parties d'eau chaque fois.

5° Le dosage de l'alcalinité se fera par 25 cm³, avec l'HCl décinormal, en présence de phénolphtaléine. On ne devra pas employer

©BIU Santé

moins de 10 cm³, ni plus de 11 cm³ 5, ce qui correspond à des teneurs limites en hydroxyde de calcium de 1 gr. 48 à 1 gr. 70 par litre.

6° L'eau de chaux neutralisée par l'acide nitrique, ne doit donner au plus qu'un louche faible par le nitrate d'argent (R) [*chlorures*], par le chlorure de baryum (R) [*sulfates*] et ne doit pas précipiter par l'hydrogène sulfuré. Un procédé de recherche de l'arsenic est à étudier.

7° Le dosage limite du calcium, effectué avec une solution titrée d'oxalate d'ammonium permet de vérifier que l'alcalinité de l'eau de chaux est due seulement à l'hydroxyde de calcium.

ROBERT MONNET,
Chargé des fonctions d'agrégé.

(*Travail du Laboratoire de Pharmacie de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie d'Alger.*)

Oxydation chromique de l'acide urique.

Lorsque l'on veut caractériser ou doser l'acide urique dans les substances qui en contiennent, on s'adresse généralement, en dernière analyse, à des réactions d'oxydation. C'est ainsi que l'on utilise l'oxydation nitrique, pour le caractériser dans la réaction de la murexide. Dans la réaction de RONCHÈSE (1) cet auteur, après l'avoir isolé à l'état d'urate d'ammoniaque, l'oxyde par l'iode, en milieu alcalin. De même la méthode de STANLEY, BENEDICT et BOGERT (2), appliquée au microdosage de l'acide urique dans le sang, utilise son oxydation par le mélange phosphotungstique (3). Il nous a paru intéressant d'étudier l'oxydation de ce produit par le mélange sulfochromique.

Tout d'abord, nous avons remarqué que, dans les nombreux dosages sur le mélange sulfochromique, effectués par divers auteurs sur des substances organiques variées, le coefficient d'oxydation pour une même substance variait notablement suivant les conditions expérimentales.

Nous avons constaté par exemple que, dans l'oxydation d'une substance aussi simple que l'alcool, l'oxydation d'une molécule de ce composé pouvait, en faisant varier les conditions expérimentales, s'accompagner de la perte, par le bichromate, d'une quantité d'oxygène très variable. Ainsi, à froid, l'oxydation donne tout d'abord de l'aldé-

1. « Méthode de dosage de quelques composés azotés ». *Thèse Doct. Univ.* (*Pharm.*). Paris, 1908.
2. *Journ. Ph. et Ch.*, 1919, (7e s.), **14**, p. 208.

©BIU Santé

hyde, réaction qui utilise un seul atome d'oxygène; à chaud, dans des conditions très nettement délimitées, il y a utilisation de deux atomes d'oxygène par molécule d'alcool, pour obtenir l'acide acétique (1). Or, si l'on emploie des mélanges chromiques plus riches en acide sulfurique, et si l'on chauffe à l'ébullition, on constate que la quantité d'oxygène, cédée par l'anhydride chromique, dépasse de beaucoup deux atomes par molécule d'alcool, et arrive même à être supérieure à celle qu'exigerait l'oxydation totale de l'alcool en eau et gaz carbonique.

C'est que l'anhydride chromique s'est, dans ces conditions, décomposé en oxygène et oxyde chromique O^3Cr^2. Nous avons d'ailleurs constaté que certains mélanges sulfochromiques pouvaient, sans addition de substances réductrices, se décomposer totalement en oxygène et sulfate de chrome, par simple ébullition prolongée. Aussi nous avons pensé que, pour faciliter l'étude de l'action oxydante de l'anhydride chromique, il était indispensable d'obtenir un mélange stable dans les conditions de son utilisation, afin de permettre une action aussi prolongée que l'on pouvait le désirer.

Nous avons constaté que l'addition de sulfate de potassium pouvait nous conduire au résultat cherché. Après de nombreux tâtonnements nous nous sommes arrêtés à la solution suivante :

Solution de bichromate à 1 °/₀	1 volume.
— saturée de sulfate de potassium	5 volumes.
Acide sulfurique pur	1 volume.

Cette solution est stable à l'ébullition, et le dosage du CrO^3 contenu nous a donné des chiffres identiques, soit avant chauffage, soit après des temps d'ébullition que nous avons prolongés jusqu'à vingt-quatre heures.

Nous avons utilisé dans nos expériences de l'acide urique pur, avec lequel nous avons fait une solution, en présence de borate de sodium et de bicarbonate de sodium, et renfermant 0 gr. 21 °/₀ d'acide urique. Chaque expérience a porté sur le mélange suivant :

Solution d'acide urique	1 cm³.
— saturée de sulfate de potassium	10 cm³.
Acide sulfurique pur	2 cm³.
Solution de bichromate à 1 °/₀	2 cm³.

On a soumis le mélange à l'ébullition, qui a été prolongée pendant des durées variables. L'appareil était constitué par une fiole d'Erlenmeyer de 150 cm³, en pyrex, réunie par un rodage émeri à un réfrigérant ascendant, de façon à maintenir constante la concentration du mélange. La quantité de $Cr^2O^7K^2$ présente dans la solution a été déterminée, avant l'addition d'acide urique, en y ajoutant un excès d'iodure de potassium

1. Nicloux. *Journ. Ph. et Ch.*, 1931, **11**, n° 4, p. 189; *C. R. Ac. Sc.*, 1931, **192**, p. 985.

©BIU Santé

et titrant par l'hyposulfite de sodium N/10, en présence d'empois d'amidon, l'iode libéré. La même détermination a été faite après chaque expérience, ce qui permet de calculer la quantité de bichromate qui a disparu dans l'oxydation de l'acide urique. Le mélange sulfochromique, sans addition d'acide urique, déplaçait une quantité d'iode qui exigeait pour sa saturation un volume d'hyposulfite titré égal à 4 cm³ 05. Le mélange a été soumis à une ébullition d'une durée de quinze minutes. Après les quinze minutes d'ébullition en présence d'acide urique, on a laissé refroidir, traité comme précédemment par 5 cm³ de solution de IK à 10 °/₀; l'iode mis en liberté était alors décoloré par 5 cm³ 25 de $S^2O^3Na^2$ titré. La différence est donc de 0 cm³ 80 $S^2O^3Na^2$ titré. La solution de $S^2O^3Na^2$ avait une normalité égale à N/9,85. Or une molécule de $Cr^2O^7K^2$ (294 gr.) libère, en présence de IK, 6 atomes d'iode. Un atome d'iode correspondra donc à 49 gr. de $Cr^2O^7K^2$ et par suite 0 cm³ 80 de $S^2O^3Na^2$ correspondront à : $\frac{4,9 \times 0,80}{0,985 \times 1.000} = 0$ gr. 00398 de $Cr^2O^7K^2$.

Cette quantité de bichromate a oxydé 0 gr. 0021 d'acide urique. Par suite une molécule de bichromate oxydera : $\frac{0,0021 \times 294}{0,00398} = 155$ gr. 10 d'acide urique, soit : $\frac{155,1}{168} = 0$, molécule 923 d'acide urique. Une molécule d'acide urique consomme donc, dans son oxydation, un nombre d'atomes d'oxygène égal à : $\frac{3}{0,923} = 3$ atomes 24.

En opérant sur un mélange identique mais en maintenant l'ébullition pendant trente minutes nous trouvons après addition d'iodure de potassium la même quantité d'hyposulfite : 3 cm³ 25. Le résultat est encore le même lorsqu'on prolonge l'ébullition une heure. Ceci nous montre que l'oxydation est terminée après quinze minutes d'ébullition.

Une autre série d'expériences a été faite en modifiant la quantité d'acide urique mis en jeu. On a opéré sur 2 cm³ de la même solution d'acide urique, les quantités des autres liquides étant les mêmes; on a prolongé l'ébullition quinze minutes, trente minutes, une heure, deux heures, vingt-quatre heures. Les quantités de CrO^3 consommées correspondent pour quinze minutes à 1 cm³ 15 d'hyposulfite; pour trente minutes à 1 cm³ 45; pour une heure 1 cm³ 60; pour deux heures 1 cm³ 60 et pour vingt-quatre heures 1 cm³ 60 également. Dans ce cas, il a donc fallu une heure pour arriver à l'oxydation complète de l'acide urique introduit. Nous remarquons que la quantité de bichromate utilisée est, pour 2 cm³ de la solution d'acide urique, exactement double de celle qui a été nécessaire pour 1 cm³.

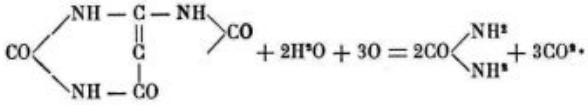
Une autre série d'expériences a été faite en prenant 5 cm³ de la même solution d'acide urique. Le mélange a été porté à l'ébullition dans une

©BIU Santé

expérience pendant deux heures et dans l'autre pendant douze heures. Les deux ont donné le même résultat, le bichromate réduit correspond à 3 cm³ 70 d'hyposulfite, alors que l'oxydation complète de l'acide urique introduit aurait exigé une quantité supérieure, correspondant à 4 cm³ d'hyposulfite. L'oxydation est donc incomplète. Il est à noter que les 2 cm³ de bichromate introduits correspondent à 4 cm³ 05 d'hyposulfite. Comme l'acide urique introduit nécessite, pour être totalement oxydé, une quantité de bichromate à peine inférieure (4 cm³), l'oxydation totale aurait donc correspondu à l'utilisation totale du bichromate. Ceci nous montre que la présence d'un excès notable de bichromate est indispensable pour arriver à l'oxydation complète de l'acide urique.

ÉTUDE DE LA RÉACTION D'OXYDATION

Nous avons vu que, dans les conditions où nous nous sommes placés, une molécule d'acide urique utilise pour son oxydation un peu plus de trois atomes d'oxygène. La réaction d'oxydation semble être la suivante :



Pour vérifier le bien-fondé de cette hypothèse, nous avons cherché à caractériser et à doser les produits de la réaction.

La présence de l'urée a été démontrée par l'action, en liqueur acétique, du xanthydrol en solution méthylique. Nous avons obtenu, en abandonnant le mélange à 0°, la formation d'aiguilles cristallines qui, examinées au microscope, présentent exactement la forme des aiguilles de dixanthylurée. Fines aiguilles brillantes, groupées en faisceaux, gerbes ou buissons.

D'autre part, le gaz carbonique a été caractérisé en faisant barboter dans de l'eau de chaux les gaz qui se dégagent de la réaction ; on a constaté qu'il y avait formation d'un précipité de carbonate de calcium.

Dosage de l'urée. — L'urée a été dosée par oxydation à l'aide de l'hypobromite et détermination du volume d'azote dégagé. Nos expériences précédentes, ayant montré que l'acide urique est totalement détruit après quinze minutes d'ébullition dans certains cas, et une heure dans les autres, nous avons fait bouillir tous les mélanges une heure avant de doser l'urée. De cette façon, l'azote dégagé ne pouvait provenir de l'acide urique, mais seulement de ses produits d'oxydation.

Le liquide d'oxydation chromique a été neutralisé par la soude et porté à 25 cm³. On prélève 10 cm³ de ce liquide que l'on introduit dans un uréomètre d'Yvon, gradué en 1/20 de centimètre cube, et l'on traite

©BIU Santé

par l'hypobromite, en suivant le mode opératoire employé habituellement pour le dosage de l'urée dans le sang. Quatre dosages effectués sur des liquides provenant de l'oxydation de 1 cm³ de solution d'acide urique, ont donné des dégagements d'azote compris entre 0 cm³ 30 et 0 cm³ 35, soit une moyenne de 0 cm³ 325 d'azote, et pour 25 cm³ $0{,}325 \times 2{,}50 = 0{,}812$. On a opéré dans les mêmes conditions de température et de pression sur une solution titrée d'urée renfermant 0 gr. 183 d'urée pour 100 cm³. 10 cm³ de la solution d'urée dégagent 7 cm³ 25 d'azote, soit 3 cm³ 95 pour 1 centigr. d'urée. L'azote dégagé correspond donc à : $\frac{0{,}01 \times 0{,}8125}{0{,}95} = 0$ gr. 00205 d'urée.

Or, d'après la réaction ci-dessus, 168 gr. d'acide urique donnent 120 gr. d'urée, par suite les 0 gr. 00285 d'acide urique mis en réaction, doivent donner : $\frac{120 \times 0{,}00285}{168} = 0$ gr. 00203 d'urée.

La concordance est donc tout à fait satisfaisante.

Dosage du gaz carbonique. — Pour faire ce dosage, nous avons opéré sur des quantités de matières plus importantes que pour les opérations précédentes.

Solution saturée de sulfate de potassium.	100 cm³.
Acide sulfurique pur	20 cm³.
Solution de bichromate à 1 °/.	20 cm³.

Dans ce mélange, on introduit l'acide urique finement pulvérisé et desséché en quantités exactement pesées. L'appareil est le suivant : Les substances sont introduites dans un ballon de 500 cm³ bouché soigneusement à l'aide d'un bouchon à deux trous. Dans l'un des trous passe un tube coudé qui plonge dans le liquide, et qui d'autre part, communique avec deux flacons laveurs contenant de la soude. Dans le second, passe le tube central d'un réfrigérant, dont l'extrémité supérieure communique avec un laveur de Maquenne, relié lui-même avec un second laveur identique. Ce deuxième laveur est réuni à une trompe à vide par l'intermédiaire d'un régulateur de pression. Dans chacun des laveurs de Maquenne, on introduit un volume donné de soude titrée N/10.

Le liquide contenu dans le ballon est porté à l'ébullition que l'on maintient le temps voulu. Pendant toute la durée de l'ébullition on fait, au moyen de la trompe à vide, une légère aspiration qui fait barboter dans le liquide de l'air privé de gaz carbonique. On entraîne ainsi l'anhydride carbonique au fur et à mesure de sa formation. En fin d'opération le CO^2 absorbé par la liqueur alcaline est titré de la façon suivante. Le contenu des tubes de Maquenne est réuni, ainsi que les eaux de lavage. Puis on y ajoute un excès de chlorure de baryum. Le liquide est privé, par filtration, du carbonate de baryum formé. Le filtre est rincé à l'eau distillée privée de CO^2, et la soude restante

©BIU Santé

est titrée par une solution N/10 de SO^4H^2 en présence de phtaléine.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Première expérience. — Acide urique : 0 gr. 0275, ébullition une heure, NaOH neutralisée par CO^2 10 cm³ 15 N/10 correspondant à : $\frac{10{,}15 \times 0{,}0044}{2} = 0$ gr. 0223 de CO^2.

A une molécule d'acide urique correspond donc : $\frac{0{,}0223 \times 168}{0{,}0275} =$ 136 gr. 20 de CO^2.

Or, si l'on admet la formation de $3\,CO^2$ pour une molécule d'acide urique le poids de CO^2 ainsi formé est de 132 gr. Nous trouvons donc une quantité légèrement supérieure à la quantité théorique.

Une deuxième expérience portant sur 0 gr. 0280 d'acide urique, dans les mêmes conditions (une heure d'ébullition) a donné une quantité de CO^2 correspondant à 10 cm³ 75 de NaOH N/10. Ce qui donne 141 gr. de CO^2 par molécule.

Dans une troisième expérience, faite toujours dans des conditions identiques, mais portant sur 0 gr. 0350 d'acide urique, le gaz carbonique correspond à 13 cm³ 05 de NaOH N/10. La quantité de CO^2 est donc de 137 gr. 80 pour une molécule d'acide urique.

Nous constatons que la quantité de gaz carbonique dégagé est toujours supérieure à celle que comporte la réaction écrite plus haut. Pour chercher l'explication de ce fait, nous avons modifié les conditions expérimentales, en portant la durée d'ébullition à douze heures. Les résultats ont été les suivants :

Acide urique : 0 gr. 0299. NaOH transformée en carbonate 15 cm³ 4. CO^2 correspondant à 0 gr. 0339, soit pour une molécule d'acide urique : $\frac{0{,}0339 \times 168}{0{,}0299} = 190$ gr. de CO^2. L'écart est ici beaucoup plus grand, et ce fait nous a amenés à envisager la possibilité d'une formation secondaire de CO^2 aux dépens de l'urée. Pour voir s'il en est bien ainsi, nous avons effectué des dosages d'ammoniaque dans le produit de la réaction, en faisant varier dans de larges proportions la durée d'ébullition.

La solution sulfurique, résultant de l'attaque chromique, a été alcalinisée, dans le ballon même où s'était faite la réaction. L'appareil était complété par un tube de DELATTRE muni d'un réfrigérant descendant. L'opération était conduite comme dans le dosage d'azote, par le procédé KJELDAHL, et on recueille le produit distillé dans SO^4H^2 N/10 en présence d'alizarine sulfonate de sodium.

Dans chaque opération le mélange employé était le suivant :

Solution saturée de sulfate de potassium	50 cm³.
Acide sulfurique pur	10 cm³.
Solution de bichromate de potassium à 1 °/₀	10 cm³.
Acide urique à 0 gr. 285 °/₀	5 cm³.

©BIU Santé

Après une heure d'ébullition le dosage d'ammoniaque nous a montré formation de 0 milligr. 54 d'NH^3.

Après trois heures trente d'ébullition, la quantité d'NH^3 dosée était 1 milligr. 19. Après six heures d'ébullition, 2 milligr. 21. Après douze heures, 3 milligr. 08. Après vingt-quatre heures, 5 milligr. 10. L'urée a donc été hydrolysée dans ce liquide acide, elle a été transformée en NH^3 d'après la réaction suivante :

$$CO\begin{matrix}NH^2\\NH^2\end{matrix} + SO^4H^2 + H^2O = SO^4(NH^4)^2 + CO^2.$$

Une molécule d'acide urique donnant 2 molécules d'urée, donnera donc 2 molécules de sulfate d'ammonium, soit 4 molécules d'ammoniaque.

D'après cette réaction, la quantité d'acide urique oxydée dans les différentes expériences doit donner naissance, si elle est transformée entièrement en CO^2 et NH^3, à 5 milligr. 76 d'NH^3. La proportion d'urée hydrolysée est donc :

Après 1 heure	9,3 °/₀
— 3 h. 30.	20,8 —
— 6 heures	38,3 —
— 12 heures	70,8 —
— 24 heures	84 —

Nous avons fait comparativement des expériences identiques, mais en remplaçant la solution d'acide urique par une solution d'urée à 0 gr. 183 °/₀, dont on a employé pour chaque expérience 1 cm^3. Les proportions d'acide sulfurique, de bichromate, de solution saturée de sulfate de potassium, restaient les mêmes.

Après une heure, la quantité de NH^3 libérée était de 2 milligr. 38. Après trois heures trente, 3 milligr. 06. Après six heures, 5 milligr. 10. Après douze heures, 7 milligr. 56. Après vingt-quatre heures, 8 milligr. 84.

Si l'hydrolyse de l'urée était complète, la quantité d'NH^3 formé serait de 10 milligr. 39. La proportion d'urée hydrolysée est donc :

Après 1 heure	16,3 °/₀
— 3 h. 30.	29,4 —
— 6 heures	49 —
— 12 heures	72,7 —
— 24 heures	85 —

Nous avons essayé d'obtenir une transformation complète en NH^3 et nous y sommes arrivés en ajoutant au mélange chromique une trace de sulfate d'argent. L'hydrolyse est alors totale après vingt-quatre heures d'ébullition, aussi bien en opérant sur la solution d'acide urique que sur la solution d'urée.

Il est à noter : 1° que les deux courbes représentant l'oxydation sont

©BIU Santé

très voisines, mais non identiques, l'écart étant plus important pour les réactions de faible durée. Cela tient à ce que, au début, l'acide urique n'est pas entièrement décomposé et, bien entendu, seule l'urée déjà libérée peut être transformée en NH^3.

2° Que cette transformation partielle de l'urée en CO^2 et NH^3, nous donne l'explication de l'excès de CO^2 dosé dans les réactions d'oxydation. En effet, nous avons trouvé que les quantités de CO^2 formé étaient toujours supérieures aux 3 molécules que doit donner 1 molécule d'acide urique. Cet excédent variait, dans les expériences de durée d'une heure, de 4 gr. 20 à 9 gr. 90. Or, l'hydrolyse de l'urée, qui est, pour une heure, de 10 °/₀ environ, nous aurait fourni 8 gr. 80 de CO^2 supplémentaire. De même en douze heures l'hydrolyse de l'urée atteint 71 °/₀, il faut donc ajouter aux 132 gr. de CO^2 théorique, 62 gr. 50 qui proviennent de l'urée. Soit au total 194 gr. 50, ce qui est très voisin du chiffre trouvé : 190 gr. L'excès de CO^2 que nous avons signalé provient donc bien de l'hydrolyse de l'urée avec une formation de sulfate d'ammonium et gaz carbonique.

CONCLUSIONS

Dans ce travail nous avons établi :

1° La composition d'un mélange chromique stable à l'ébullition.

2° L'action de ce mélange sur l'acide urique, ainsi que l'équation qui correspond à l'oxydation. Il est à remarquer que dans les conditions où nous opérons, 1 molécule d'acide urique utilise 3 atomes d'oxygène, ce qui se traduit par la disparition de 6 atomes d'iode, lorsqu'on fait agir le mélange chromique sur l'iodure de potassium. Dans l'oxydation directe de l'acide urique par l'iode en milieu alcalin, 2 atomes d'iode seulement disparaissent dans l'oxydation de 1 molécule d'acide urique, de sorte que notre procédé présente une sensibilité trois fois plus grande.

Nous étudions actuellement l'application de cette méthode au dosage de l'acide urique dans les liquides de l'organisme.

3° Nous avons montré que l'ébullition de l'urée avec le mélange chromique entraîne son hydrolyse partielle, et que cette hydrolyse peut devenir totale en ajoutant un catalyseur : ici, le sulfate d'argent.

A. LEVÊQUE,
Pharmacien en chef
de l'Asile Clinique.

J. MOULIN,
Interne en pharmacie
à l'Asile Clinique.

©BIU Santé

NOTES DE LABORATOIRE

Sur la préparation des milieux nutritifs à base de gélose.

La préparation des milieux de culture est une sujétion si lourde pour les petits laboratoires dépourvus de personnel que la plupart préfèrent acheter ces milieux dans le commerce, au détriment de leur budget. Tous ceux qui ont eu à préparer la gélose nutritive, notamment, connaissent la longueur fastidieuse des manipulations successives qui comportent : 1° la dialyse prolongée de la gélose ; 2° le gonflement et la dissolution du produit à l'autoclave à 100°, pendant quarante-cinq minutes ; 3° l'addition des éléments nutritifs, la neutralisation et le collage au blanc d'œuf ; 4° un deuxième chauffage à l'autoclave pour éliminer les phosphates terreux ; 5° la filtration qui, même pratiquée à l'autoclave en vapeur fluente, est très longue et s'accompagne généralement d'une perte importante ; 6° la répartition du milieu filtré et une dernière stérilisation à 115°.

Il faut une journée entière de travail, l'immobilisation de l'autoclave pendant plusieurs heures et l'obligation de recommencer ces opérations pour tout changement de formule. Enfin les chauffages répétés aboutissent à altérer gravement les constituants des milieux. Nous n'en donnerons comme preuve que l'hydrolyse des sucres en milieu légèrement acide et le brunissement des milieux neutres ou alcalins. Or, on peut gagner beaucoup de temps en s'inspirant des principes suivants : préparer et stériliser à part la solution de gélose et la solution nutritive et ne les mélanger qu'au moment du besoin. On peut ainsi avoir en stock de la gélose à 40 °/$_{oo}$ avec laquelle on obtiendra extemporanément les milieux les plus variés. De plus, la préparation de la gélose elle-même peut bénéficier de certains tours de main qui en facilitent l'obtention.

I. — PRÉPARATION DE LA GÉLOSE NUTRITIVE ORDINAIRE

Pour les milieux de « routine » et pour des raisons d'économie, beaucoup de laboratoires se contentent du bouillon à l'extrait Liebig. La formule suivante est recommandable :

Extrait de viande Liebig		5 gr.
Peptone (Chassaing, Chapoteaut, etc.)		10 gr.
NaCl		10 gr.
PO^4K^2H		1
Eau de source	Q. S.	500 cent.

©BIU Santé

On fait dissoudre les constituants dans 400 gr. d'eau environ, porte à l'ébullition, ce qui facilitera la filtration ultérieure, filtre et après refroidissement complète à 500 gr.

L'addition de phosphate bipotassique est à recommander, notamment pour les qualités tampon qu'il confère au milieu, dans la zone *p*H 6 *p*H 8.

La neutralisation mérite d'être effectuée suivant une technique minutieusement réglée qui fait gagner beaucoup de temps (1). Il convient de disposer de deux solutions de soude qui peuvent avoir un titre choisi arbitrairement, mais dont l'une sera exactement le cinquantième de l'autre. Par exemple si l'on utilise une solution 2 M, l'autre sera au titre M/25. On mesure très exactement 5 cm³ du milieu à titrer. On le dilue à 50 cm³ avec de l'eau distillée bouillie. A 10 cm³ de cette dilution, on ajoute X gouttes de rouge de phénol et, à l'aide d'une micro-burette, on ajoute la solution de soude N/25 jusqu'à ce que l'on ait amené la solution à *p*H 7,6 (mesuré avec les échelles de CLARK et LUBS, avec le comparateur de WALPOLE). Soit n le volume de soude M/25 trouvé. Avec l'extrait LIEBIG commercial, la peptone CHAPOTEAUT et le phosphate bipotassique, il faut très régulièrement 0,50 à 0,55 de soude M/25 pour obtenir ce résultat. Pour amener à ce pH l'ensemble du milieu, il suffira d'ajouter un volume de soude 2 M égal à dix fois le volume que l'on vient de trouver, c'est-à-dire autant de centimètres cubes de la solution forte qu'on a utilisé de dixièmes de centimètres cubes de la solution faible. En effet, l'opération est effectuée sur un volume cinq cents fois plus fort, mais avec une solution elle-même cinquante fois plus forte.

$$N = n \frac{500}{50} = 10\,n.$$

L'addition de soude 2 M effectuée, on vérifiera sur 1 cm³ dilué à 10 cm³ que le pH cherché a bien été obtenu.

II. — PRÉPARATION DE LA SOLUTION DE GÉLOSE

La gélose est répartie en nouets, par doses de 20 gr. qu'on laisse dialyser dans l'eau courante pendant vingt-quatre heures (et même une semaine suivant BEIJERINCK). Le contenu d'un nouet est essoré, introduit dans une marmite émaillée tarée et l'on complète à 500 gr. avec de l'eau de source. On fait dissoudre par digestion de quarante-cinq minutes à l'autoclave en vapeur fluente. La gélose est faiblement acide, mais pas assez généralement pour qu'au cours de la digestion il se produise une hydrolyse empêchant ensuite sa prise en masse. Cette légère acidité est d'ailleurs nécessaire pour obtenir un début d'hydrolyse sans lequel les

1. Ces détails sont empruntés aux auteurs américains.

©BIU Santé

solutions obtenues seraient tellement visqueuses que leur filtration serait impossible.

Au sortir de l'autoclave la gélose est additionnée de la solution nutritive ci-dessus, ce qui donne 1.000 cm³ de milieu. Grâce au pouvoir tampon conféré à la solution nutritive par le phosphate bipotassique, le *p*H du milieu final ne s'éloigne pas sensiblement de 7,6 à 7,4. On le contrôlera sur une prise d'essai de 1 cm³ dilué à 5 cm³.

Le mélange prend approximativement la température de 60°. On ajoute le blanc d'œuf battu dans quelques centimètres cubes d'eau et porte à l'autoclave à 120°, pendant vingt minutes, pour assurer la précipitation des phosphates.

Je n'utilise plus la filtration à l'autoclave qui est véritablement trop longue et qui s'accompagne de pertes importantes. La filtration à la trompe, sur entonnoir de BUCHNER, a été proposée de divers côtés. Je l'utilise avec le tour de main suivant qui en assure le succès. On se sert de filtres CHARDIN ou même de papier DURIEUX spécial pour ces filtrations. Mais si l'on verse directement la gélose sur le filtre, il se forme rapidement un dépôt glaireux d'albumine coagulée qui arrête bientôt toute filtration. Il suffit de recouvrir la rondelle de papier par une lame de coton hydrophile prélevée dans une nappe pour éviter cet inconvénient. Si l'on a pris soin d'ébouillanter soigneusement le filtre on arrive, avec une dépression modérée, à obtenir la filtration d'un litre de gélose en quelques minutes et sans pertes appréciables. Il ne reste plus qu'à répartir la gélose en flacons ou en tubes et à stériliser à 115° pendant quinze minutes.

III. — PRÉPARATION DE PETITES QUANTITÉS DE MILIEUX NUTRITIFS

On a souvent besoin, surtout dans les laboratoires de recherche, de préparer de petites quantités de milieux solides suivant des formules variant à l'infini. C'est ici que ma méthode rendra des services signalés.

Il suffit d'avoir en réserve des solutions de gélose à 40 °/₀₀ clarifiées, filtrées, réparties par quantités exactement connues : 50, 100, 250 cm³ et conservées stériles en flacons scellés ou à fermeture cannette. On prépare d'autre part, au moment du besoin, les milieux nutritifs de composition aussi variée qu'on peut l'imaginer, mais à la concentration double de la concentration finale.

Pour obtenir le milieu définitif, on mélangera les deux constituants : gélose à 40 °/₀₀ et solution nutritive, on répartira en tubes et stérilisera. S'il s'agit d'un bouillon nutritif, la précipitation des phosphates sera réalisée avant mélange à la gélose.

On peut même éviter la stérilisation du mélange qui peut être contre-indiquée dans certains cas, en opérant aseptiquement et en faisant la répartition dans des vases stérilisés. On conçoit que l'on puisse ainsi

©BIU Santé

obtenir instantanément des milieux gélosés de n'importe quelle formule. La préparation des milieux à base d'ascite, sérum, sang se fera suivant les mêmes directives.

Il est un autre cas où ce mode opératoire n'est pas remplaçable. C'est celui des milieux pour la mycologie. Les Champignons demandent le plus souvent des milieux relativement acides : par exemple le liquide de RAULIN à un *p*H inférieur à 3. Si l'on veut préparer de la gélose avec le liquide de RAULIN classique, la gélose est hydrolysée au cours des chauffages successifs à l'autoclave et ne fait plus prise par refroidissement. Cet accident survient d'ailleurs toutes les fois que le *p*H du milieu est plus faible que 5,5 environ. En mélangeant aseptiquement de la gélose à 40 °/₀₀ avec du liquide de RAULIN préparé à concentration double et en refroidissant immédiatement les tubes, on obtiendra des géloses conservant leur consistance habituelle.

Ces observations s'appliquent à la préparation des milieux gélatinés, qui sont justiciables des mêmes simplifications.

D. BACH,
Professeur Agrégé à la Faculté de Pharmacie de Paris,
Chargé du Cours de Microbiologie.

NOTICE BIOGRAPHIQUE

Un grand pharmacien, un grand colonial. Le gouverneur général Victor Liotard (1) (1858-1916).

Il a fallu bien longtemps pour que les pouvoirs publics comprennent tout l'intérêt que présente l'Afrique Équatoriale Française et jusqu'à ces dernières années ils la traitaient toujours un peu en parente pauvre, continuant d'ailleurs en cela une tradition lointaine.

C'est dès le XVᵉ siècle, en effet, que la côte de l'Afrique centrale commença d'être connue des navigateurs européens qui y pratiquaient

1. D'après *Revue des questions coloniales et maritimes*, Paris, 1935, **60**, p. 97-102. Nous remercions vivement le gouverneur BOBICHON, auteur de cette monographie, hommage mérité rendu à l'un des nôtres, ainsi que le Directeur de la Revue qui en a autorisé la reproduction intégrale. Il est encore des Pharmaciens de la Marine, aujourd'hui disparus, dont peut se glorifier notre profession, en matière coloniale comme en matière purement scientifique : HUARD, RAOUL; nous espérons qu'il nous sera donné de leur faire ici la même place. EM. PERROT.

©BIU Santé

divers commerces florissants. Poussés par le désir de s'enrichir, les Espagnols et les Portugais d'abord, puis les Hollandais, enfin les Français de Dieppe, de La Rochelle et de Bayonne s'y livraient à un trafic mystérieux d'or et de bois précieux et surtout pourvoyaient en esclaves les îles antillaises et les côtes d'Amérique.

Telle est l'origine des quelques comptoirs que nous possédâmes bientôt là-bas. La Révolution, puis l'Empire parurent en ignorer entièrement les intérêts que nous y avions, et il faut arriver à la croisade anglo-française contre la traite des noirs pour que l'on se souvînt d'une colonie appelée Gabon, dont les territoires nous avaient été acquis à la suite des traités passés de 1839 à 1843 par le capitaine de vaisseau Bouet-Willaumez. En effet, à l'occasion de la capture du bateau négrier *Élisa*, il fallut chercher une terre qui fût clémente à ceux que l'on avait délivrés. C'est là qu'on les fixa, et la petite ville qu'ils occupèrent alors prit le nom bien significatif de Libreville. Par la suite, notre domination s'étendit bien un peu le long des rivages de la mer, mais sans plus.

A cette même époque, d'ailleurs, si l'on remonte un peu plus haut sur la carte de l'Afrique et que l'on considère les territoires qui forment aujourd'hui l'A. O F., on ne rencontre guère, comme colonie importante qui nous appartînt, que le Sénégal, mal exploité, et dont l'intérieur nous était en partie un mystère.

Ainsi, on peut dire qu'en 1871 s'étendait au Sud du Sahara une Afrique encore à demi-inconnue et dans laquelle nous ne tenions guère de place. Moins de trente ans après, nous y possédions un empire de plus de 8 millions de kilomètres carrés.

Il avait fallu, pour en arriver là, tant dans la région du Niger que dans celle du Congo, vaincre de graves difficultés naturelles, l'hostilité des chefs indigènes, celle des nations européennes rivales, celle enfin des Français eux-mêmes qui ne voulaient pas qu'on agisse. Ici, ce fut l'œuvre d'un Jules Ferry, là, celle de nos pionniers africains.

Parmi ces derniers, certains ont la part de gloire qui leur est due, et la mémoire des Français ne les a point oubliés. Malheureusement, il est à côté d'eux de grandes figures qui sont presque tombées dans l'anonymat, non que leur œuvre ait été moindre, mais parce qu'elles n'ont pas été mêlées à quelque affaire retentissante, à un événement décisif, ou peut-être encore parce que la modestie est quelquefois un défaut. Il en est souvent ainsi dans les affaires humaines et c'est le cas de Victor Liotard.

Né à Chandernagor en 1858, il commença sa carrière comme *pharmacien de la Marine*. Quelques études scientifiques fort heureusement menées, avec méthode et ténacité, lui valurent au Soudan d'abord, puis au Congo, l'estime de Gallieni et de Savorgnan de Brazza. En 1891, il avait trois galons, lorsque de Brazza, qui s'y connaissait en hommes, reconnaissant en lui un chef et un organisateur, le nomma directeur du

©BIU Santé

Haut-Oubangui — territoire jusqu'alors à peine pénétré — avec mission d'organiser le pays et d'étendre notre domination.

C'est là le véritable début d'une carrière qui devait être si féconde et si nécessaire pour l'Afrique Équatoriale Française, et c'est son œuvre là-bas que je voudrais essayer d'esquisser ici, en toute objectivité, laissant à chacun le soin d'en juger.

***

Nous avons parcouru tout à l'heure, d'une façon sommaire, les grandes étapes qui ont marqué, depuis le XV[e] siècle jusqu'au début de la III[e] République, la colonisation française en Afrique et particulièrement en Afrique Équatoriale. Ainsi, considérant le peu qu'on avait obtenu de plusieurs siècles, on se trouve à même de mieux apprécier par contraste l'œuvre prodigieuse accomplie en quelques années par le noyau d'hommes auquel appartient VICTOR LIOTARD.

A nouveau, dans le seul but désormais de bien comprendre cette partie de l'histoire coloniale qui nous occupe, il nous faudra, d'une façon plus restreinte d'ailleurs, jeter un coup d'œil en arrière pour examiner ce qui s'était passé avant l'année 1891 — date de l'arrivée de LIOTARD — et pour fixer la situation que nous occupions dans le pays, vis-à-vis des autres nations européennes. L'opposition de celles-ci, en effet, se révèlera parfois plus violente que celle des indigènes eux-mêmes, nous obligeant à abandonner des points dont nous avions indiscutablement pris possession les premiers et, lorsque les conventions furent intervenues, à mener parfois une action vigoureuse pour qu'on les respectât.

***

C'est grâce à SAVORGNAN DE BRAZZA que nous avions vraiment pris pied en Afrique Centrale. Après avoir fondé, au cours d'une première mission, Franceville sur le Haut-Ogooué, il était parvenu, entre 1879 et 1882, à signer un traité de protectorat avec le roi des Batékés, MAKOKO. Enfin, il avait réussi à créer encore le poste de M'Foa, sur le lac Stanley.

Cette prise de possession consacrait politiquement notre domination sur un pays immense, mais rendait nécessaire une délimitation générale avec les régions soumises à d'autres États européens. Des accords furent donc passés avec l'Espagne, l'Allemagne, le Portugal et l'État Libre du Congo.

Ainsi constituée, notre colonie naissante du Congo affectait à peu près la forme d'un triangle non fermé au Nord-Est. L'idée venait alors tout naturellement de profiter de cette ouverture pour tenter d'atteindre le Centre-Africain et de créer une route qui mettrait ultérieurement en

©BIU Santé

relations nos possessions de l'Afrique du Nord et de la Mer Rouge, avec nos ports du Gabon.

La pénétration, puis l'organisation du Haut-Oubangui était la pierre



VICTOR LIOTARD

GOUVERNEUR DU DAHOMEY,
ANCIEN GOUVERNEUR DU HAUT-OUBANGUI.

angulaire de ce projet, et s'il ne devait malheureusement aboutir qu'en partie, du moins ne faut-il pas oublier qu'à la base de tout ce qui a été réussi et de tout ce qui a été tenté, on retrouve toujours l'action de VICTOR LIOTARD.

©BIU Santé

Pour mesurer toutes les difficultés qu'il eut à surmonter, il faut d'abord se faire une idée du pays qui fut le cadre de son action. On le connaît peu quand il y arrive, et jusqu'à Bangui la forêt vierge s'étend, inattaquée, avec ses gros arbres séculaires qui atteignent parfois des hauteurs de 30 et 40 m. Branche par branche, ils sont reliés étroitement les uns aux autres par des lianes de toutes espèces. Elles sortent des fourrés trapus, et s'entrelaçant à mesure qu'elles vont, achèvent de barricader une végétation extraordinairement drue et qui apparaît ainsi inviolable.

Après Bangui, le paysage change et ce ne sont plus que bouquets d'arbres et bois minuscules.

Enfin, passé la région des rapides aux collines dénudées, s'étendent à perte de vue d'immenses plaines herbeuses, semées seulement, çà et là, de marigots et coupées, de loin en loin, par de petits ruisselets qui se réunissent en rivière.

Le climat, un peu différent suivant que l'on passe d'une région à une autre, ici plus humide que là, n'en est pas moins généralement extrêmement pénible à supporter, quand il n'est pas meurtrier.

Diverses populations sont réparties sur tout le territoire et cela ne sera pas pour faciliter la tâche ingrate des représentants de la France que d'en grouper toutes les races sous notre autorité.

Le long de l'Oubangui et sur la rive droite de la Kotto, voici les Banziris, les Bourakas, les Sangos, les Boubous, les Yakomas. Ils vivent là, en villages indépendants. A leur tête, un chef dont l'autorité est médiocre. De temps en temps, ils décident une expédition, et alors c'est le massacre de tout ce qui s'oppose à eux et le pillage de tout ce qu'ils rencontrent.

Cantonnés dans les Sultanats proprement dits, — Sultanats de Rafaï, de Zemio, — les Zandés, quant à eux, sont tout entiers soumis à l'autorité despotique de leurs chefs. Heureusement, comme voici bien longtemps les Egyptiens sont passés par là, le peuple en a gardé un vernis qui le rend plus propre à l'action civilisatrice que l'on va mener près de lui.

L'affaire, hélas, ne se présente pas sous des auspices aussi favorables avec les N' Sakaras. Courbés sous l'absolutisme de Bangassou, ils sont indisciplinés et habitués à la razzia; féroces, ils pratiquent encore l'anthropophagie.

Telles sont les différentes populations que Victor Liotard aura à gagner. Ajoutez à leurs dispositions naturelles souvent fâcheuses que beaucoup d'entre elles sont en outre déjà prévenues contre nous par nos voisins de l'État Indépendant du Congo; que, pour accomplir le travail écrasant qui lui est imparti, le Gouvernement français ne met à la disposition de son représentant qu'une quarantaine de miliciens sénégalais. Et maintenant, appréciez la tâche que Victor Liotard entreprit

©BIU Santé

et qu'il mena si bien qu'en moins de quelques années, sur la terre hostile que nous avons parcourue tout à l'heure, il réussit à se faire des uns comme des autres des auxiliaires souvent tout dévoués.

C'est que cet homme vigoureux, que seuls parvinrent à affaiblir les trop longs séjours qu'il s'imposait à la colonie, affable toujours, bonhomme souvent, ignorant l'intrigue, avec une modestie dans l'attitude comme on en rencontre peu, avait une façon bien à lui de comprendre son rôle de colonisateur et la manière loyale dont il fallait en user avec les indigènes.

Voici, à ce sujet, ce qu'il fut un jour amené à dire, comme un journaliste le questionnait : « C'est que je ne sais rien de ce qui peut servir à une relation curieuse de voyage. J'ai vu des hommes et du pays en Afrique, comme on en voit partout ailleurs. D'incidents? Lesquels donc? J'entrais chez les tribus, les mains aux poches et je proposais simplement la paix. « Où sont tes armes? Je n'en ai point! Alors, tu ne veux pas faire la guerre? Mais non!... » Et tel est le dialogue uniforme dans lequel tiennent toutes mes aventures en Oubangui. »

Pour un peu, on serait presque tenté de réduire ainsi à des promenades quasi-agréables l'œuvre que ce grand modeste a accomplie sur la terre d'Afrique. Les faits, heureusement, sont là, qui permettent de l'apprécier comme il faut. Et, en le suivant au cours de ses missions, on va voir quelles qualités de ténacité, de courage et de tact il eut à déployer pour les mener à bien.

* * *

En 1893, il est en train d'explorer le bas et le moyen Oubangui, à la suite des Dolisie, Crampel, Dybowski, lorsque de graves difficultés surgissent entre la France et l'État Libre du Congo. Celui-ci, par une convention passée en 1887 avec notre Gouvernement, s'était engagé à n'exercer aucune action politique sur la rive droite de l'Oubangui, au nord du 4e parallèle. Mais on ignorait alors que le grand affluent du Congo, qui n'avait pas été remonté au delà du coude qu'il fait vers l'Est, devait son origine à deux rivières importantes, l'Ouellé et le M'Bomou, aujourd'hui limite septentrionale de la colonie belge.

Quand on eut établi cette précision géographique, l'État indépendant du Congo, qui craignait de voir limiter à l'Ouellé sa zone d'influence, prétendit que l'arrangement de 1887 concernait seulement la partie de l'Oubangui située en aval du confluent de ses deux grandes branches. Il fit, en conséquence, occuper des régions regardées par nous comme dépendant du Congo français.

C'est à ce moment-là que de Brazza charge Victor Liotard d'aller défendre sur place les intérêts de la France. Et le voilà parti pour gagner le poste qu'on lui a confié, sans appui financier et avec des moyens pour ainsi dire inexistants. Les premiers temps furent pénibles; les

©BIU Santé

officiers de l'État indépendant ne voulaient céder sur aucun point et par tous les moyens s'ingéniaient à nuire aux indigènes qui arboraient notre pavillon. LIOTARD passait par tous les degrés de l'exaspération, et la tension avec ses vis-à-vis devint parfois telle qu'on put craindre le pire. Témoin cet incident. S'étant un jour décidé, accompagné d'un seul Européen, à prendre contact avec le Sultan de Bangassou chez qui nos voisins s'étaient indûment installés, il était enfin parvenu au but qu'il s'était proposé après quelques dures journées de pirogue et de marche, lorsque, à l'entrée du village, il se vit soudain face à un véritable fortin où 300 hommes s'apprêtaient à tirer. Sommé par leur chef de rebrousser chemin, il s'arrêta alors — le temps de bourrer sa pipe — et, sans autre hésitation, saisissant notre drapeau de la main droite, continua d'avancer à la tête de sa petite troupe avec pour toute réponse : « Tirez maintenant, vous tirerez sur la France ! » Quelques heures après il était installé dans le village.

Le Gouvernement français avait tout de même fini par s'inquiéter d'une situation aussi pénible, et bientôt arrivait sur place, commandée par le capitaine de cavalerie DECAZE, une compagnie de tirailleurs sénégalais. C'était une marque d'énergie et elle atténua quelque peu le conflit. Quoi qu'il en soit, un accord intervenait en 1894, qui mettait fin aux vexations dont nous avions été l'objet et nous donnait satisfaction territorialement. Cela permit à VICTOR LIOTARD d'achever sa mission et poursuivant sa marche pacifique, d'occuper les sultanats de RAFAÏ et de SEMIO.

Un personnage bien curieux que ce sultan SEMIO qui, par le rôle qu'il devait jouer, mérite qu'on s'y attache un moment. Grand, un peu voûté par l'âge, mais le regard encore prompt, d'une politesse de bon ton, complimenteur sans jamais être excessif, il devait à ce premier aspect séduisant d'inspirer d'abord la sympathie. Il n'en fut que plus dangereux, car hypocrite, menteur invétéré, toujours prêt à promettre sans jamais tenir, il demeura pour VICTOR LIOTARD une source éternelle de soucis. Sa zériba était en territoire belge : on lui fit des représentations, lui indiquant qu'il serait préférable qu'il demeurât entièrement chez nous. Mais bien sûr ! comment donc ! c'était tout naturel ! Et de jurer ses grands dieux que la chose était faite. Mais il lui fallut trouver un terrain qui lui plût et cela traîna en longueur. Un jour tout de même on parvint à le décider. Mais derechef il se souvint qu'il ne pouvait déménager que quand sa récolte serait entièrement terminée ; et finalement, non seulement il ne bougea jamais d'un pouce, mais finit même par laisser presque complètement à l'abandon le poste français, obligeant ainsi VICTOR LIOTARD à chercher d'un autre côté vivres et porteurs. Il devait les trouver chez SASSA, ennemi personnel de SEMIO.

Ainsi, puisque nous nous sommes arrêtés sur celui qui, avec des gestes amicaux, nous élevait tous les obstacles possibles, accordons en passant

©BIU Santé

un souvenir reconnaissant à ceux qui, comme RAFAÏ, puis son fils ETMAN, fait, depuis, chevalier de la Légion d'honneur, se conduisirent toujours, lorsqu'ils eurent donné leur parole, en vrais amis pleins de loyauté et de droiture. C'est leur aide souvent nécessaire qui devait permettre en partie l'accomplissement de la célèbre et glorieuse mission MARCHAND ou plutôt, puisque, aussi bien, nous nous efforçons de faire ici, modestement, œuvre d'historien de la « Mission LIOTARD-MARCHAND », suivant l'appellation officielle qu'on lui avait donnée alors, de cette fameuse mission Congo-Nil où se distinguèrent BARATIER, GERMAIN, MANGIN, LARGEAU, LANDEROIN et le Dr ÉMILY dont le maréchal LYAUTEY aurait pu dire : « Un médecin vaut une division », car, en effet, le médecin major ÉMILY soigna avec un dévouement exemplaire, non seulement le personnel de la mission, mais tous les indigènes des contrées traversées de l'Atlantique à la Mer Rouge.

Les résultats décisifs obtenus par LIOTARD qui, en février 1886, avait atteint le bassin du Haut-Nil et signé avec le sultan de Tamboura un traité de protectorat, permettent désormais d'envisager avec plus de certitude et d'une façon plus actuelle le projet auquel on avait pu rêver, de relier notre colonie du Congo avec celle de la Côte des Somalis.

Mais les Anglais n'avaient pas perdu l'espoir d'étendre leur domination sur toute la vallée du Nil et ils agissaient en conséquence. Il fallait donc faire vite, et de France partait bientôt, à la tête d'un groupe d'hommes éprouvés, le capitaine MARCHAND. Adjoint à LIOTARD, il devait, suivant l'expression de BRAZZA, parfaire son œuvre là-bas. Les rapports épistolaires des deux hommes, puisque, chose étrange, ils ne devaient se rencontrer que deux ans après, et en France (LIOTARD étant à ce moment occupé d'un autre côté), furent d'abord assez difficiles. MARCHAND, en effet, après avoir étudié le parcours, s'était décidé à passer par la voie de Dem Ziber. LIOTARD, qui la jugeait à juste titre périlleuse, étant allé se renseigner sur place, après une randonnée pénible et dangereuse, n'y avait pas consenti. Et c'est ainsi que, de Rafaï, en date du 5 juin 1897, MARCHAND lui envoyait une lettre dans laquelle on relevait ces termes pleins d'amertume : « Vous ne me laissez pas le choix. Je ne veux pas discuter. Je m'incline et je vais occuper Gattas... Par obéissance, nous y allons... » Il devait d'ailleurs revenir sur cette opinion et, le 13 décembre 1932, il disait au professeur VERGNIOL, le consciencieux historien, qui l'interrogeait à ce sujet, qu'il avait reconnu depuis et continuait de penser que VICTOR LIOTARD avait raison. Par Dem Ziber il eut été sûrement attaqué par les Derviches ; il lui aurait fallu, en outre, traverser un pays désert où il n'aurait trouvé ni vivres, ni porteurs. Et alors fut-il seulement arrivé?

Au contraire, par la voie plus au sud de Semio, Tamboura, Fort-Hossinger, la rivière Soueh, LIOTARD savait pertinemment qu'on pourrait lui apporter une aide efficace et que ses chances d'arriver au but étaient

©BIU Santé

multipliées. Je m'étais trouvé dans la région avant que LIOTARD lui-même n'y vînt. Je connaissais bien le pays, les indigènes, j'avais su leur inspirer confiance ; tout cela me valut d'être délégué par le commissaire de la République auprès de MARCHAND, chef de la mission Congo-Nil. Chargé plus spécialement d'utiliser les populations qui avaient confiance en moi, de m'assurer le concours de porteurs, de pagaieurs pour le transport des pièces du *Faidherbe*, — ce bateau qui devait permettre à la mission d'arriver à temps à Fachoda, — je fus assez heureux pour mener à bien cette tâche, de l'Oubangui au Bahr-el-Ghazal. Pour cela, il m'avait fallu, avant d'arriver à la rivière Méré, remonter le M'Bomou et le M'Bokou, ce qui ne fut pas toujours simple. Je ne puis y penser sans revoir cette nuit de tempête où, leurs amarres s'étant brisées, les longues pirogues contenant notre précieuse cargaison s'en étaient allées à la dérive. Sortant à peine du lit, presque nu, il m'avait fallu alors donner l'exemple et me jeter à l'eau tout le premier pour sauver ce qui serait possible.

MARCHAND, foncièrement honnête, devait dire un jour à VICTOR LIOTARD tout le prix qu'il attachait à cette collaboration que nous lui avions accordée. Et sans doute n'est-ce pas sans une certaine émotion que les deux hommes se rencontrèrent ensuite pour la première fois à Toulon : l'un ayant accompli sa mission, l'autre ayant terminé son œuvre en Oubangui.

LIOTARD n'avait cependant pas achevé pour cela sa carrière d'Africain. En 1900, on le retrouve au Dahomey où il fait aboutir la question du chemin de fer vers le Niger et de celui vers Sakete et Pobi, le long de la frontière anglaise. Enfin, après un court séjour en Nouvelle-Calédonie, le voilà, pour une dernière fois, comme gouverneur de la Guinée Française, où il me demanda de le rejoindre, et ici encore il s'acquitte de sa charge avec la sagesse et l'activité qu'il avait toujours montrées.

*
* *

Une mise à la retraite prématurée, en 1910, fut la récompense de toute cette vie de dur labeur pendant laquelle, avec sa santé, il avait tout sacrifié à la France. On lui avait donné la rosette d'Officier de la Légion d'Honneur avec bien du mal, et M. ADOLPHE MESSIMY, alors ministre des Colonies, profondément équitable et reconnaissant les éminents services rendus à la France, lui avait fait conférer beaucoup plus tard, en 1911, le grade de Gouverneur général honoraire, par décret présidentiel.

Cependant, pour ceux qui se souviennent, le nom de VICTOR LIOTARD demeure le symbole des qualités les plus pures et les plus belles. Sa personnalité ennoblit cette partie de notre histoire coloniale. Si on la connaît mal, si la faveur populaire ne s'y est jamais attachée, c'est que, grâce à lui et aux quelques héros isolés qui sont restés là-bas, grâce à

©BIU Santé

sa loyauté, à son sang-froid, à sa politique sage et habile, il n'a pas été besoin d'entreprendre, sur son territoire, une vaste expédition militaire.

Ainsi, par là, si après avoir été vite méconnu, il a été plus vite oublié encore, c'est dans un mal le plus grand des biens. D'avoir su devenir un oublié dans de telles circonstances : voilà le suprême hommage qu'il faut lui rendre.

HENRI BOBICHON,

Gouverneur honoraire des Colonies,
membre de l'Académie des Sciences coloniales.

VARIÉTÉS

La France en Afrique occidentale.
Les gigantesques travaux de Sansanding (1).

Le barrage de Sansanding, entrepris pour relever le plan d'eau du fleuve (afin de diriger l'eau du Niger en toute saison et suivant les besoins, et irriguer ainsi le réseau de canaux de la région), a été commencé au début de l'année 1935 en vue surtout d'étendre les cultures de coton. Le programme prévoit que ces travaux, dignes de la Grande France, dureront plus de cinq années, leur ensemble représentant un cube total de terrassement de près de 8 millions de m^3.

Le puissant matériel mécanique utilisé a permis de réduire la main-d'œuvre au minimum : 4 excavateurs à benne traînante permettent l'enlèvement de 180 à 200 m^3 à l'heure, et travaillent sans arrêt.

Le barrage destiné à relever de 5 m. le plan d'eau du Niger est situé à 10 kilomètres en amont de Sansanding, exactement à Diamarabougou. Il aura 935 m. de longueur et comportera 560 hausses mobiles, réparties en 16 pertuis de 55 m., et qui seront manœuvrées par 3 chariots portiques mûs électriquement, circulant sur un pont de manœuvre surplombant la bouchure.

Ce pont sera métallique et comportera 16 travées indépendantes, chacune de 58 m. de portée. Il aura 6 m. de largeur et 6 m. de hauteur libre, de manière à pouvoir livrer passage non seulement aux chariots de manœuvre, mais également soit à deux files de véhicules routiers,

1. D'après *L'Informateur colonial*, Paris, 1935, n° 2.

©BIU Santé

soit à un chemin de fer à voie normale, la circulation routière étant interrompue au passage des trains.

Le pont a été calculé pour supporter le trafic des convois lourds composés de wagons de 80 tonnes remorqués par des locomotives Diesel électriques de 4.000 CV, pesant 230 tonnes.

Pour se rendre compte approximativement de l'importance des travaux du barrage, indiquons que le cube total des terrassements prévus est de l'ordre de 700.000 m³ ; celui des matériaux à extraire de 256.000 m³ ; celui du béton de 104.000 m³. Le poids total des aciers utilisés atteint 1.700 tonnes.

... Mais tout cela n'empêchera sans doute pas le Français moyen de s'extasier devant les travaux « titanesques » et « biggest in the world » des ingénieurs américains !

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

DÉRIBÉRÉ (M.). **Les applications industrielles du pH.** 1 vol., 419 pages et 98 figures. Prix : 90 fr. DUNOD, édit., Paris, 1935. — La notion d'acidité ionique, qui s'est imposée, depuis d'assez nombreuses années déjà, dans les laboratoires de recherches, trouve peu à peu sa place dans les fabrications industrielles. Elle apporte, en effet, la possibilité de régler de façon précise un des facteurs importants de variation de la qualité des produits préparés ou de leur quantité relative, c'est-à-dire du rendement. La mesure du *p*H, dans l'industrie, est donc devenue, dans beaucoup de cas, tout aussi importante que la détermination de la température ou que l'estimation de la durée d'une opération.

Pourtant, si de nombreux ouvrages ont présenté aux chercheurs de bons exposés théoriques de la mesure de la concentration des ions H, aucun traité n'avait réuni, en même temps, l'exposé didactique de la question et celui des applications, si fréquentes maintenant, que cette question trouve dans l'industrie. Il y avait là une véritable lacune que le livre de M. DÉRIBÉRÉ vient heureusement combler. Il faut donc remercier cet auteur de l'effort qu'il a fait pour exposer les applications du *p*H dans des domaines très éloignés les uns des autres, en tenant compte en même temps des conceptions théoriques les plus récentes et des dernières mises au point pratiques.

Nous ne pouvons mieux faire que citer les divers chapitres pour montrer l'ampleur des services qu'un tel livre ne manquera pas de rendre à toutes sortes de fabrications qui relèvent de disciplines fort diverses : chimie, physique, bactériologie, physiologie, etc. Ces chapitres sont : Théorie de l'acidité ionique, Mesures électrométriques, Les électrodes et leur emploi, Techniques particulières de mesures électrométriques, Les indicateurs colorés, Les méthodes de mesures colorimétriques. L'effet du *p*H sur l'état colloïdal et sur les

©BIU Santé

phénomènes osmotiques, Les micro-organismes et la microbiologie, Biologie et physiologie, Les eaux, Fabrication de la bière, Industries alimentaires, Industries du sucre, Industries du lait et de la caséine, Colles et gélatines, Papiers et celluloses, Industries textiles et teinture, Tanneries, La lutte contre la corrosion, Agriculture, Chimie et produits chimiques, Applications diverses, Le potentiel d'oxydo-réduction.

Ajoutons que l'auteur éclaire son texte de nombreuses figures et courbes et qu'il l'appuie des références bibliographiques nécessaires.

J. RÉGNIER.

KOLTZOFF (N. K.). **Physiologie du développement et génétique.** 1 vol., 56 pages. Prix : 12 fr. *Act. scientif. et industr.*, HERMANN et Cie, édit., Paris, 1935. — « La physiologie du développement est cette science qui tâche d'éclaircir, dans un ordre causal, la liaison entre les nouvelles particularités qualitatives de l'organisme qui apparaissent au cours du développement normal... » Elle se trouve actuellement dans un état chaotique; pour sortir de cet état, il lui faut renoncer à son isolement et prendre en considération les problèmes de la génétique, de la cytologie et de la chimie physique. L'auteur envisage comment, pour le moment, la génétique peut aider la physiologie du développement ; il passe en revue quelques-unes des interprétations récentes sur les processus de maturation et d'activation de l'œuf, la segmentation, la détermination des couches germinales, l'influence des gènes individuels. Il montre finalement comment la physiologie du développement et la génétique peuvent dissiper certaines erreurs qui sont à la base de la loi biogénétique. Dans la conclusion se trouve exprimée l'idée que les physiciens, trop stricts dans leurs lois, considèrent nécessairemant la vie comme un fait élémentaire, qui ne s'explique pas, tandis que les biologistes se l'expliquent très bien par des modifications du génotype sous l'action des conditions extérieures. Toute personne à l'esprit cultivé prendra plaisir à la lecture de cet opuscule où sont abordées des questions biologiques particulièrement importantes.

R. S.

PARIS (R.). **Action de diverses substances organiques volatiles sur quelques glucidases « in vivo » et « in vitro ».** *Thèse Doct. Sc. nat.*, Paris, 1935, in-8°, 225 pages. DECLUME, édit., Lons-le Saunier. — Depuis la note classique de L. GUIGNARD, en 1909, sur l'influence des vapeurs de chloroforme sur le dédoublement *in vivo* de glucosides chez les végétaux, de nombreux auteurs ont essayé de résoudre les problèmes posés par cette simple constatation. Aucun, cependant, n'avait encore abordé le sujet dans son ensemble. M. R. PARIS, sur les conseils de M. le professeur M. MASCRÉ, n'a pas reculé devant ce travail considérable et c'est l'ensemble de ces résultats qu'il vient de présenter comme thèse de doctorat ès-sciences naturelles.

L'auteur a donc recherché quel pouvait être le mécanisme de l'action de différentes substances organiques volatiles : chloroforme, éther, formol, acroléine sur l'émulsine, la sucrase, la rhamnodiastase, la myrosine et l'amylase, et ceci soit sur les ferments isolés, soit *in situ* dans les végétaux. Les modifications obtenues d'ordre chimique ont été examinées à la lumière des modifications d'ordre cytologique constatées par d'autres chercheurs. Les investigations ont porté *in vivo* sur le laurier-cerise, l'*Aucuba*, la rue, la moutarde noire, la banane... Dans ce cas, les vapeurs de chloroforme et d'éther seraient capables de provoquer non seulement une hydrolyse plus ou moins complète des osides (fait déjà connu), mais aussi sous certaines conditions et en particulier au début de l'action des vapeurs, une synthèse de ces mêmes osides. *In vitro*, le chloroforme et l'éther ne modifient ni la

©BIU Santé

vitesse de réaction, ni la position de l'équilibre des réactions d'hydrolyse et de synthèse dues aux glucidases envisagées.

Quant au mécanisme de l'action, des faits d'ordre chimique tels que l'obtention de produits fermentaires plus actifs que les témoins après action des anesthésiques, ou l'inactivité de ces derniers *in vitro*, rapprochés de faits cytologiques déjà connus : plasmolyse, dissociation de complexes lipido-protidiques conduisent M. R. Paris à supposer l'existence *in vivo* de complexes diastasiques localisés peut-être au niveau du chondriome et dissociables par les vapeurs anesthésiques. En dehors de cette action directe sur les diastases, il faut également tenir compte des modifications du milieu provoquées par ces anesthésiques, rompant l'équilibre et favorisant suivant le cas la synthèse ou l'hydrolyse diastasique. En ce qui concerne l'action des vapeurs de formol et d'acroléine *in vivo*, l'auteur fait remarquer que ce ne sont des inhibiteurs des actions fermentaires qu'à forte dose et seulement vis-à-vis de l'émulsine. A faible dose, au contraire, ce sont des accélérateurs et les phénomènes observés sont analogues à ceux constatés avec les anesthésiques gazeux; ils peuvent stimuler non seulement l'hydrolyse, mais aussi la synthèse glucidasiques (la sucrase en particulier).

In vitro, le formol et l'acroléine diminuent la vitesse de réaction, le pouvoir inhibiteur étant d'ailleurs plus ou moins marqué suivant le ferment étudié; dans ce cas, l'émulsine est la plus sensible. A la suite d'expériences de dialyse, d'ultrafiltration..., cette inhibition semblerait due plutôt à des transformations physiques qu'à des réactions chimiques, ce qui expliquerait le parallélisme de l'action inhibitrice *in vivo* et *in vitro*.

Cette thèse constitue sans aucun doute une remarquable contribution à l'étude du mécanisme des actions fermentaires d'hydrolyse et de synthèse. Au moment où les méthodes de « forçage » sont à l'ordre du jour dans toutes les branches de l'agriculture, ce travail bien écrit et documenté pourra servir de base solide pour de nouvelles recherches. L'auteur doit en être chaleureusement félicité et remercié. M.-M. Janot.

RUMPF (B.). **Recherches physicochimiques sur la réaction colorée des aldéhydes, dite « réaction de Schiff »**. *Thèse Doct. ès Sc.*, Paris, 1935. 1 vol. in-8°, 124 pages, 12 figures. Masson et Cie, édit., Paris, 1935. — Bien que l'on utilise très souvent la recoloration d'une solution aqueuse de fuchsine décolorée par l'acide sulfureux pour caractériser la fonction aldéhyde, le mécanisme de la réaction est très imparfaitement connu; et le développement des applications analytiques de ce phénomène dépend d'une interprétation qui permettrait de prévoir et d'expliquer le résultat obtenu.

Jusqu'ici les recherches publiées sur la réaction de Schiff appartiennent surtout au domaine de la chimie organique pure; celles qui font l'objet du présent travail sont d'ordre optique et électrométrique.

La fuchsine appartient en effet au groupe du triphénylméthane dont les composés sont des électrolytes; la réaction de coloration paraît ainsi liée à l'ionisation de la molécule (libération quantitative d'un ion carbonium coloré). De plus, tout se passe comme si l'apparition de la couleur était due à la formation d'une liaison hétéropolaire du carbone central.

Pour les sels de triarylméthyle, il existerait donc un ion monovalent du carbone tricoordonnée. Cette hypothèse rend compte des propriétés chimiques et électrolytiques des cations colorés et permet de distinguer, par un changement d'indice de coordination, les électrolytes colorés des composés voisins incolores.

©BIU Santé

La solution de fuchsine décolorée et contenant un grand excès de SO^2 se recolore très rapidement dès qu'on ajoute un aldéhyde et les composés formés présentent une large bande d'absorption dont la position est variable et le maximum habituellement situé vers 5.600 à 5850 Å.

Il y a substitution, dans les fonctions amine primaire de la fuchsine d'un nombre variable d'hydrogènes par des groupements alcoylsulfoniques (3 pour le formol, 2 pour l'éthanal et ses homologues). Dans le cas de dérivés monosubstitués il a été possible de revenir au leucodérivé, mais ce fait n'a pu être observé pour les dérivés disubstitués; il semble qu'alors la basicité du carbone central est trop forte, celle des fonctions amine trop faible, car les radicaux *sulfoniques* négatifs gênent l'ionisation des fonctions azotées voisines et n'exercent qu'une influence très faible sur le carbone central beaucoup plus éloigné. M.-Th. François.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

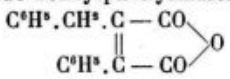
Chimie générale.

Déshydratation hydrobenzoïnique du phényléthénylglycol; formation d'aldéhyde α-phénylcrotonique. Tiffeneau (M.) et Weill (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 14, p. 1217. — La déshydratation acide, effectuée à chaud, du phényl-éthénylglycol $C^6H^5.CHOH.CHOH.CH=CH^2$, fournit l'aldéhyde α-phénylcrotonique $CH^3=CH.CH(C^6H^5)CHO$; il y a vraisemblablement formation intermédiaire d'aldéhyde α-phénylisocrotonique. P. C.

Sur quelques combinaisons argentiques de la thiosemicarbazide et des thiosemicarbazones. Harlay (V.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 14, p. 1220. — La thiosemicarbazide et les thiosemicarbazones donnent avec les sels d'argent des composés définis, cristallisés, non altérables à la lumière diffuse après dessiccation. P. C.

Mécanisme de l'action de l'ammoniac liquide sur le pentachlorure de phosphore. Moureu (H.) et Rocquet (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 16, p. 1407. — Dans l'action de l'ammoniac liquide sur le pentachlorure de phosphore, il se forme primitivement la phosphopentamide $P(NH^2)^5$, qui perd de l'ammoniac pour donner le composé intermédiaire PN^3H^4, constitué par un mélange de polymères. Le composé intermédiaire perd à son tour une molécule d'ammoniac pour donner du phospham $(PN^2H)n$. P. C.

Sur l'acide phénylpyruvique; étude de son produit de condensation avec le cyanure de benzyle. Cordier (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 16, p. 1412. — L'acide phénylpyruvique se condense avec le cyanure de benzyle, en milieu alcalin, pour donner le mononitrile benzylphénylmalique $C^6H^5.CH^2.C(OH)(CO^2H).CH(C^6H^5).CN$; ce composé est transformé en milieu acétique en anhydride benzylphénylmaléique.



P. C.

©BIU Santé

Oxydations de l'éthyl-1-cyclohexène-2 et du méthyl-2-butène-2 par l'anhydride sélénieux. GUILLEMONAT (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 16, p. 1416. — L'oxydation de l'éthyl-1-cyclohexène-1 par l'anhydride sélénieux en milieu acétique fournit l'éthyl-1-cyclohexénol-6 (qu'on obtient à l'état d'éther acétique). La même méthode, appliquée au méthyl-2-butène-2, conduit au méthyl-2-butène-2-ol-1. P. C.

Formation d'acide cyanhydrique et d'urée par oxydation du lévulose, en milieu ammoniacal, à la température du laboratoire. PARROD (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 22, p. 1884. P. C.

Dédoublement catalytique des dérivés monobromés forméniques. SENDERENS (J.-B.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 26, p. 2137. — Comme les dérivés chlorés correspondants, les dérivés monobromés des carbures forméniques sont dédoublés, par passage à l'état de vapeur sur différents catalyseurs (thorine, alumine, kaolin), en hydracide et carbure éthylénique. P. C.

Métanitrophénols iodés. BRENANS (P.) et LARIVAILLE (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 1, p. 81. — L'iodo-2-nitro-3-phénol fondant à 134° de différents auteurs est un mélange de l'iodo-6 nitro-3 phénol de MELDONA et EYRE (F. 147°) et d'un nitro-3-phénol triiodé (F. 135°), composé nouveau. P. C.

Transpositions moléculaires en série cyclanique. Extension et raccourcissement de cycles. TIFFENEAU (M.), WEILL (P.), GUTMANN (J.) et TCHOUBAR (B.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 4, p. 277. — Par isomérisation des époxydes, on peut passer, soit du noyau cyclohexanique au noyau cycloheptanique quand la fonction époxyde est juxtanucléaire, soit inversement du noyau cycloheptanique au noyau cyclohexanique quand la fonction époxyde est intranucléaire. P. C.

Chimie biologique.

L'action protectrice des lipides sur la vitamine B. VIII. Sur la perte en vitamine B des tissus des rats. The sparing action of fat on vitamin B. VIII. On the loss of vitamin B from the rat's tissues. EVANS (H. M.) et LEPKOVSKY (S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 2, p. 439. — Chez les rats en croissance, on observe une préservation de la vitamine B antinévritique dans les tissus des rats qui reçoivent une ration riche en lipides. C'est le foie qui paraît être la grande réserve de vitamine B antinévritique, aux dépens duquel les muscles ne présentent que de très faibles variations dans leur teneur normale en cette vitamine. R. L.

Préparation et propriétés des concentrés de vitamine E. Préparation and properties of vitamin E concentrates. EVANS (H. M.), MURPHY (E A.), ARCHIBALD (R. C.) et CORNISH (R. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 2, p. 515. — L'huile de germe de blé employée pour la préparation des concentrés doit être extraite de germes très frais et la saponification faite en solution dans le méthanol. Seul, l'éther éthylique convient ensuite pour l'extraction de la fraction insaponifiable. L'huile de germe de blé conservée dans le vide garde intacte sa teneur en vitamine E pendant plusieurs années à la température ordinaire. R. L.

©BIU Santé

L'hydrolyse du glycogène par l'extrait de muscle glycériné. The hydrolysis of glycogen by glycerol extract of muscle. CARRUTHERS (A.) et LEE (W. Y.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 2, p. 525. — L'extrait glycériné de muscle de lapin agissant, *in vitro*, sur le glycogène, entraîne, à côté du glucose, la formation d'un disaccharide (principal produit), qui paraît être le maltose et, en moindre proportion, d'un trisaccharide. R. L.

Une méthode pour la détermination quantitative de l'acide ascorbique (vitamine C). La teneur en vitamine C de tissus végétaux et animaux variés. A method for the quantitative determination of ascorbic acid (vitamin C). The vitamin C content of various plant and animal tissues. TAUBER (H.) et KLEINER (J. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 2, p. 563. — Une solution acide de ferricyanure est réduite aisément par l'acide ascorbique et la réaction est complète en trois minutes à 40°. La solution est ensuite traitée par le réactif ferrique de gomme « ghatti », selon la technique de FOLIN et MALMROS, et le bleu de Prusse formé apprécié colorimétriquement. Pour obtenir des résultats précis, on doit éliminer auparavant les substances telles que la cystéine, les tanins, le glutathion, les protéines et les pigments, par la méthode de EMMERIE et VAN EEKELEN. R. L.

Méthode efficace pour l'extraction de la vitamine B. An effective method of extracting vitamin B. ITTER (S.), ORENT (E. R.) et MC COLLUM (E. V.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 2, p. 571. — Un extrait très concentré de vitamine B est obtenu à partir de la levure par l'emploi d'une solution d'acide chlorhydrique gazeux dans de l'alcool méthylique absolu. Le résidu de l'extraction paraît dépourvu de tout facteur de croissance. L'extrait est pauvre en éléments alcalins, et, de fait, convient parfaitement pour l'étude des déficiences minérales. R. L.

Méthode simplifiée pour la préparation de la lactoflavine suivie d'une étude de son action sur la croissance. A simplified method for preparing lactoflavin and a study of its growth effect. ITTER (S.), ORENT (E. R.) et MC COLLUM (E. V.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 2, p. 579. — La lactoflavine peut être obtenue très simplement par épuisement de la poudre sèche de petit-lait par de l'alcool méthylique bouillant. Cinq K^{os} de matière première fournissent environ 20 milligr. de lactoflavine. Des doses de 100 microgrammes par jour permettent aux rats dont la ration est complétée par ailleurs en vitamines B_1 et B_2, par un adsorbat de terre à foulon, des croissances de 8 à 10 gr. par semaine. R. L.

Le rôle possible du groupe sulfhydryle dans la carence en vitamine B_1. The possible rôle of the sulfhydryl group in vitamin B_1 deficiency. ITTER (S.), ORENT (E. R.) et MC COLLUM (E. V.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 2, p. 585. — Les rats privés de vitamine B_1 présentent une dimition du taux de glutathion dans le sang et dans le foie ; l'addition de 5 % de levure au régime entraîne, par contre, une élévation du taux de ces substances ; l'addition de levure autoclavée, de cystéine ou de glutathion permet également une augmentation du taux de glutathion dans le foie, mais le taux de cette substance dans le sang ne paraît pas modifiée. Parallèlement à ces ingestions, le maintien du poids est obtenu pendant six semaines. La diminution du groupe sulfhydryle dans une ration carencée en vitamine B_1 ne serait pas sous la dépendance de la glande surrénale. R. L.

©BIU Santé

Les alcaloïdes de l'ergot de seigle. IV. Le clivage de l'ergotinine avec le sodium et l'alcool butylique. The ergot alkaloids. IV. The cleavage of ergotinine with sodium and butyl alcohol. JACOBS (W. A.) et CRAIG (L. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 2, p. 595. — Pour obtenir à partir de l'ergotinine des produits de clivage plus stables, il est conseillé d'utiliser l'action du sodium en présence d'alcool butylique. On a extrait par l'éther de la liqueur primitive du β-dihydrolysergol et un dérivé dipyrrolé ou dipyridiné qui fut désigné sous le nom de Base II. De la solution restante fut isolé l'acide α-hydroxyisovalérique. Le mélange de bases volatiles obtenu par sublimation fournit, par distillation entre 220 et 230°, une fraction composée d'une Base IV dont la formule serait $C^{10}H^{20}N^2(C^6H^9O^7N^3)^3$ et d'une Base V, dérivé dibromobenzoylé de l'hydroxyamine, $C^6H^{13}ON$. D'une autre fraction des bases volatiles, une Base V fut également extraite qui semble répondre à la formule $C^9H^{13}ON$. Ces bases diverses ne semblent pas provenir de l'acide lysergique, mais d'une autre fraction jointe à celui-ci dans l'ergotinine. R. L.

Sur la présence de particules siliceuses dans les tissus animaux. ANTOINE (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 11, p. 980. — Après destruction nitro-sulfo-perchlorique de tissus animaux, il reste de petites particules comparables à des grains de sable, attaquables par l'acide fluorhydrique, biréfringentes, qui seraient des particules compactes de silice d'interposition ; elles sont probablement d'origine exogène. P. C.

Peut-on, dans une ration équilibrée, substituer aux glycérides les acides gras qui leur correspondent ? LECOQ (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 23, p. 1979. — Il résulte des expériences de l'auteur qu'il n'est pas possible de substituer aux glycérides d'un régime équilibré les acides gras correspondants sans déséquilibrer ce régime. Les acides gras de l'huile de ricin ne sont pas modifiés dans leur action par l'adjonction de 10 % de glycérol ; au contraire, l'addition de glycérol aux acides gras de l'huile d'olive permet d'atténuer le déséquilibre de la ration. Il semble que l'administration simultanée d'acides gras et de glycérol ne puisse remplacer celle des glycérides résultant de leur combinaison. P. C.

Le transport des lipides dans l'organisme animal. CAHN (T.) et HOUGET (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 2, p. 166. — Les expériences des auteurs les conduisent à admettre que la mobilisation des lipides se fait sous forme d'éthers de la cholestérine qui, transportés au foie, sont ensuite distribués aux différents tissus sous forme de phosphatides. P. C.

Echinénone et pentaxanthine ; deux nouveaux caroténoïdes trouvée dans l'oursin (« Echinus esculentus »). LEDERER (E.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 4, p. 300. P. C.

A propos de l'intervention de l'hypophyse dans la régulation de la glycémie. ZUNZ (E.). *Bull. Acad. roy. de Méd. Belgique*, 1935, (5e s.), **15**, n° 8, p. 430-438. — Le rôle de l'hypophyse par rapport à la glycémie est très complexe. Du lobe *antérieur* proviennent : 1° une hormone diabétogène et une hormone contra-insulinienne favorisant la production du glucose ; 2° une substance thyréotrope augmentant indirectement la sécrétion d'adrénaline, d'où hyperglycémie, mais en même temps, il y a effet contraire, car la thyroxine peut exciter l'insulino-sécrétion et celle-ci diminue la glycémie ; 3° une hormone pancréatique qui augmente le nombre

©BIU Santé

et le volume des îlots de LANGERHANS, d'où production d'insuline et diminution du sucre sanguin; 4° une hormone qui fait baisser le taux du glycogène hépatique; 5° des hormones agissant sur la corticale surrénale, sur la portion médullaire des mêmes surrénales et sur les glandes parathyroïdes, d'où nouveaux retentissements sur la glycémie. A l'état normal, il doit exister un équilibre parfait entre les tendances de ces diverses hormones.

Le lobe *postérieur* de l'hypophyse renferme un principe hypertenseur et un principe ocytocique; le premier augmente l'adrénalino-sécrétion, donc la glycémie; les deux fractions à la fois stimulent l'insulino-sécrétion, donc tendent à l'hypoglycémie. Il reste à préciser les relations qui peuvent exister entre les diverses hormones du lobe antérieur et leurs synergiques du lobe postérieur; leur nature chimique est également loin d'être élucidée. On peut néanmoins admettre que de la glande pituitaire dépend, soit directement par ses hormones, soit indirectement par le corps thyroïde, les parathyroïdes ou les surrénales, la plus grande part du métabolisme des glucides. R. Wz.

De l'action inhibitrice de l'acide cyanhydrique et de l'oxyde de carbone sur les oxydations biologiques. BIGWOOD (E.) et THOMAS (J.). *Bull. Acad. roy. de Méd. Belgique*, 1935, (5e s.), **15**, n° 8, p. 439-462. — Les oxydations biologiques peuvent être produites par déshydrogénation simple, ou par déshydrogénation avec hydratation. Il y a des *accepteurs* d'hydrogène, comme O^2 atmosphérique, ou H^2O^2 et des *transporteurs*, comme la glutathion, le ferment jaune de WARBURG, l'orthoquinone, les leucodérivés (par exemple celui du bleu de méthylène), parfois les nitrates.

L'acide cyanhydrique et les cyanures peuvent inhiber les oxydations soit en formant des nitriles, soit en empêchant l'action de la catalase, ou le rôle catalytique des sels de fer et autres métaux.

En anaérobiose, CNH semble avoir, aux très faibles doses, un effet plutôt activant. En aérobiose, il faut, pour faire fonctionner les déhydrases du lait, une oxydase très sensible à CNH dilué, mais insensible à CO. Tandis que DIXON et KEILIN ne sont pas d'accord sur les propriétés de l'indophénol-oxydase du muscle, dans le lait le ferment correspondant est exempt d'hémine, reste insensible à l'action inhibitrice de CO et ne fonctionne pas par le système du cytochrome, bien qu'il soit capable d'oxyder ce ferment R. Wz.

La réaction de Takata-Ara, test d'insuffisance hépatique. Contribution à l'étude de l'exploration fonctionnelle du foie. HUGONOT (G.) et SOHIER (R.). *Revue médico-chir. des Maladies du foie*, Paris, 1934, **9**, n° 1, p. 5 à 38. — La réaction préconisée par les deux auteurs japonais est utilisée pour l'étude des liquides céphalo-rachidiens pathologiques. De plus, appliquée aux sérums, elle constitue un moyen de déceler l'inversion du rapport sérum/globuline, allant de pair avec certaines affections hépatiques graves ou certaines protozooses (kala-azar, infections sévères).

Pour effectuer la réaction, on fait dans huit tubes des dilutions successives du sérum ou de la sérosité à étudier et préalablement centrifugé (1/2, 1/4, 1/8, etc.) avec une solution de NaCl à 9 °/₀₀; dans chaque tube, on mélange 0 cm³ 25 d'une solution de CO^3Na^2 à 10 °/₀, puis 0 cm³ 3 du réactif de TAKATA fraîchement préparé, en mélangeant P. E. de solutions aqueuses de $HgCl^2$ à 0,50 °/₀ et de fuchsine à 0,02 °/₀. La coloration observée, passant du rouge au violet bleu, peut déjà donner des indications sur la teneur en albumines totales, mais la réaction est surtout une réaction de floculation : dans les cas positifs, le liquide se trouble presque aussitôt, puis laisse déposer de petits

©BIU Santé

flocons blanchâtres. On observe les tubes trois fois, par exemple immédiatement, puis après une demi-heure et après douze heures. Une réaction faiblement positive est celle où les deux premiers tubes seuls ont déposé. Un dépôt dans le quatrième et, *a fortiori*, dans le cinquième tube, indique une réaction nettement positive. On peut, d'après l'abondance du dépôt et les dilutions du sérum, établir un petit graphique pour chaque sérum observé. La mémoire comporte une discussion du mécanisme de la réaction et un copieux index bibliographique. R. Wz.

L'action des extraits hépatiques sur la cholestérinémie et l'élimination de la cholestérine par la bile. Maranon (J.-G.) et Collazo (J.-M.). *Revue médico-chir. des Maladies du foie*, Paris, 1934, **9**, n° 3, p. 167-186. — Le foie est un organe riche en cholestérine libre et estérifiée; il doit jouer le rôle de régulateur du métabolisme de cette substance. Des extraits hépatiques de provenances diverses, injectés par voie intramusculaire ou sous-cutanée, parfois même par voie intraveineuse, ont tous déterminé une augmentation du cholestérol sanguin; celle-ci est rapide, atteignant son maximum après quinze à trente minutes, mais elle ne dure que quelques heures. Chez les chiens, la quantité de cholestérine éliminée par la bile est proportionnelle au taux de la cholestérinémie. Les auteurs supposent qu'il existe dans le foie une substance, de nature probablement hormonale, qui mobilise la cholestérine. L'action anti-anémique et l'action hypercholestérinique des extraits de foie sont parallèles, mais il est impossible de dire si elles sont dues à une seule substance ou à des agents distincts. Le chauffage à 120° des extraits hépatiques annule leur action hypercholestérinique. R. Wz.

Syndromes hépato-ovariens. Parturier (Gaston). *Revue médico-chir. des Maladies du foie*. Paris, 1934, **9**, n° 4, p. 237-252. — Bien que n'ayant pas de rapport anatomique direct, le foie et l'ovaire possèdent des relations physiologiques indubitables; c'est ainsi que la grossesse favorise la lithiase, et même influence l'état de sensibilité de tout l'organisme, modifiant en particulier le métabolisme des graisses et celui des hydrates de carbone. La puberté, la ménopause, les troubles des fonctions ovariennes retentissent sur le foie, et inversement, les maladies du foie ou des voies biliaires de la femme provoquent des déviations fonctionnelles de l'ovaire. Les nouvelles méthodes de la clinique et du laboratoire, l'interférométrie entre autres, révèlent de telles associations. Ces faits sont d'ailleurs confirmés par les résultats de la thérapeutique. R. Wz.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Recherches sur la physiologie du système nerveux autonome. VI. Action de l'adrénaline sur la calcémie du chien en insuffisance parathyroïdienne chronique. Mathieu (F.) et Bacq (Z.M.). *Arch. internat. Physiol.*, 1934, **48**, p. 160-163. — La calcémie du chien en insuffisance parathyroïdienne chronique s'abaisse dix à quinze minutes après l'injection intraveineuse de doses d'adrénaline supérieures aux doses physiologiques. L'adrénaline ne peut jouer qu'un rôle très secondaire dans la régulation de la calcémie chez le chien normal. P. B.

Mécanisme neuro-humoral adrénalinique des surrénales et régulation vasomotrice de la circulation. Heymans (C.) et Bouc-

©BIU Santé

KAERT (J. J.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **48**, p. 191-195. — La part revenant aux modifications de la sécrétion adrénalinique par les surrénales dans la régulation réflexe de la circulation ne peut être considérée comme importante : les réflexes vasomoteurs, tant hypertenseurs qu'hypotenseurs, partant des zones vasosensibles sino-carotidiennes se présentent en effet encore avec leur intensité normale après exclusion fonctionnelle des surrénales. La régulation vasomotrice de la circulation et le maintien de la pression artérielle peuvent donc parfaitement s'accomplir en l'absence du mécanisme neuro-humoral adrénalinique des surrénales. Ces résultats correspondent avec ceux obtenus récemment par NOWAK, qui a observé que les réflexes vasomoteurs du sinus carotidien se présentent avec leur intensité normale chez des chats surrénalectomisés et maintenus en vie par l'administration de cortine. P. B.

La scurocaïne et l'hyperglycémie adrénalinique. LEFEBVRE (F.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **48**, p. 196-207. — La scurocaïne favorise l'action hyperglycémiante de l'adrénaline. Cette sensibilisation est accrue lorsque l'on fait agir la scurocaïne sur le foie principalement peut-être, même exclusivement, constatation qui constitue un argument en faveur de l'origine hépatique prépondérante de l'hyperglycémie adrénalinique. P. B.

Sur la pharmacologie des veines. Sur les contractions spontanées des veines. MALOFF (G. A.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **48**, p. 333-353. — La veine mésentérique isolée du chat possède la faculté de se contracter spontanément. Ces contractions peuvent être observées dans la solution pure de RINGER-LOCKE (sans addition de sérum sanguin ou de substances médicamenteuses). Il se produit 3 à 9 contractions par minute et l'amplitude oscille entre 1/4 et 5 mm. Les substances sympathicotropes (adrénaline) et vagotropes (arécoline, atropine) peuvent exercer une action plus ou moins marquée sur le tonus veineux et le caractère des contractions spontanées. Cependant les contractions spontanées peuvent se produire après blocage concomitant des terminaisons parasympathiques par l'atropine et des fibres excitantes sympathiques par l'ergotamine. La veine porte isolée de l'homme présente également des contractions spontanées dont l'apparition est hâtée par l'adrénaline et l'élévation de la température. P. B.

Facteurs contribuant aux modifications du pouls dues aux injections d'adrénaline chez les lapins. ALLEN (W. F). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 70-78. — La bradycardie adrénalinique est déterminée par des réflexes dépresseurs et l'arythmie en grande partie sinon entièrement par action directe sur le cœur; une élévation suffisante de la pression artérielle due à toute cause détermine des contractions ventriculaires ectopiques sur un cœur énervé. L'arythmie après adrénaline n'est pas associée à des troubles de l'action de l'adrénaline ni à un spasme dû à une diminution de l'apport coronaire. L'énervation et la modification de conditions nerveuses peuvent modifier l'équilibre habituel entre l'action directe de l'adrénaline et l'action de l'hypertension qui en résulte (réflexe ou directement). P. B.

Action des drogues sur l'intestin isolé de certains poissons téléostéens. BERNHEIM (F.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 216-222. — L'acétylcholine, la pilocarpine et le baryum provoquent des contractions soutenues de l'intestin isolé et de l'estomac des téléostéens, tandis que l'histamine et l'ésérine sont pratiquement sans action. L'atropine détermine

©BIU Santé

un relâchement immédiat de l'intestin contracté par l'acétylcholine ou la pilocarpine, mais l'adrénaline détermine une nouvelle contraction. L'adrénaline relâche l'intestin contracté par des excitations mécaniques. La nicotine, après acétylcholine ou pilocarpine provoque une nouvelle contraction soutenue. L'ion calcium est nécessaire pour la contraction. P. B.

Interaction de l'acétylcholine et de l'adrénaline sur l'intestin grêle isolé de divers animaux. Bernheim (F.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 59-67. — Excepté sur la partie supérieure de l'intestin du chat, l'acétylcholine détermine des contractions soutenues. Ces contractions ne sont pas relâchées d'une façon appréciable par l'adrénaline chez le chien, mais le sont chez la souris, le chat et le lapin. Chez le chat et le lapin, le relâchement est seulement passager. L'étendue du relâchement par une dose donnée d'adrénaline est seulement légèrement influencée en faisant varier la quantité d'acétylcholine employée pour déterminer la contraction. Chez la souris, l'adrénaline est moins active dans la partie supérieure de l'intestin qu'au niveau de la partie inférieure. Chez le chat et le lapin, ces deux parties de l'intestin réagissent semblablement à l'adrénaline. P. B.

Interaction de l'acétylcholine, de l'adrénaline et d'autres drogues sur l'intestin isolé du rat. Bernheim (F.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 68-74. — Antagonisme quantitatif réciproque entre acétylcholine et adrénaline sur l'intestin grêle isolé du rat. La partie supérieure de l'intestin grêle est moins sensible à l'adrénaline que la partie inférieure. D'autre part, la partie supérieure de l'intestin est plus sensible à la nicotine, à la cocaïne et au nitrite d'amyle. L'histamine est entièrement sans action sur l'intestin du rat, mais le baryum agit normalement indiquant que le muscle peut être excité directement. La pilocarpine n'agit pas très activement. L'adrénaline, la cocaïne et la nicotine provoquent un relâchement plus grand des lambeaux d'intestin contractés par la pilocarpine que ceux contractés par l'acétylcholine ou le baryum. P. B.

Actions comparées des composés sympathomimétiques : actions bronchodilatatrices sur les poumons perfusés du cobaye. Tainter (M. L.), Pedden (J. R.) et James (M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 371-386. — Etude de 17 amines sympathomimétiques au point de vue de leur activité bronchodilatatrice sur les poumons perfusés du cobaye, en employant l'histamine, le baryum et la pilocarpine comme agents constricteurs. L'adrénaline a été utilisée comme étalon pour la comparaison des activités bronchodilatatrices. Calcul des rapports bronchodilatateurs comparables aux rapports presseurs antérieurement établis pour ces corps. Les rapports bronchodilatateurs ont été de : adrénaline 1; artérénol 7.4; 3-4 dioxyéphédrine 14.7; 3-4 dioxyphényl-1-amino-2-propanol-1 14.9; 1-néosynéphrine 20.4; 1-méta-oxyéphédrine 21.7; épinine 50.5; néosynéphrine racémique 63.7; 3-4 éthylnoradrénaline 71.1; éphétonal 178; éphédrine 385; 3-méthyl-4-oxyphényl-1-amino-2-propanol-1 660; et 3-oxyphényl-1-amino-2-propanol-1 1062. Les corps suivants : 2-méthoxyphényl-1-amino-2-propanol-1, phénylisopropylamine, 3-méthylphényl-1-amino-2-propanol-1 et phénylpropanolamine agissent d'une façon prédominante comme bronchoconstricteurs. Pas de relation ferme entre les actions bronchodilatatrices et pressives des corps étudiés. P. B.

Effet de l'adrénaline sur les lambeaux sino-auriculaires et de l'apex auriculaire du Terrapin. Gruber (Ch. M.). *J. Pharm. exp.*

©BIU Santé

Ther., 1934, **52**, p. 23-29. — Les dilutions élevées d'adrénaline stimulent les terminaisons nerveuses sympathiques tonotropiques positives du sinus isolé et des lambeaux auriculaires. Les dilutions basses stimulent les terminaisons nerveuses sympathiques tonotropiques négatives et celles en jeu au point de vue de la fréquence des contractions fondamentales. P. B.

Observations sur l'oxydation et la stabilisation de l'adrénaline. WELCH (A. DE M.). *Amer. J. Physiol.*, 1934, **108**, p. 360-372. — L'étude de la consommation d'oxygène par l'adrénaline à un *p*H physiologique montre que la présence de composés sulfhydrylés, tels que le glutathion et la cystéine, empêche complètement l'oxydation irréversible de l'adrénaline. La présence de glutathion, d'acide ascorbique et d'autres substances réductrices dans les tissus explique les effets pharmacologiques obtenus à la suite de l'injection sous-cutanée d'adrénaline à des points distants du siège de l'action. La combinaison de l'adrénaline avec des acides aminés, empêchant ainsi l'oxydation (hypothèse de WILTSHIRE) n'a pu être vérifiée. De faibles quantités de fer accélèrent la vitesse d'oxydation de l'adrénaline pendant la première phase de l'oxydation et la diminuent nettement pendant la dernière phase. P. B.

Action vasodilatatrice de l'adrénaline. CLARK (G. A.). *J. Physiol.*, 1934, **80**, p. 429-440. — Etude de l'action de faibles doses d'adrénaline en injections intra-artérielles, sur la circulation sanguine à travers le muscle du squelette, l'intestin et la peau chez le chat. La réponse des vaisseaux musculaires à une seule injection est double, d'abord une dilatation, puis une constriction, bien que l'on enregistre des cas dans lesquels seule la constriction apparaît avec les doses les plus faibles d'adrénaline qui donnent une réponse. La dose minima active d'adrénaline détermine toujours une diminution de la circulation sanguine de l'intestin et de la peau. P. B.

Action de quelques amines voisines de l'adrénaline et des méthoxyphényl- et méthoxyéthylamines. ELPHICK (G. K.) et GUNN (J. A.). *J. Physiol.*, 1934, **81**, p. 422-433. — Etude des actions physiologiques de la (5) *p*-méthoxyphényl-β-méthoxyéthylamine, de la (6) 3-4 diméthoxyphényl-β-méthoxyéthylamine et (7) de la 3 : 4 : 5 triméthoxyphényl-β-méthoxyéthylamine et comparaison de l'action de ces corps avec celle des corps ne possédant pas le groupe méthoxyle sur la chaîne latérale. La dose minima mortelle approximative en injection intrapéritonéale chez la souris est de : (5) 0,35 ; (6) 0,5 et (7) 0,5 gr. par kilogramme. L'addition d'un groupe méthoxyle à la chaîne latérale diminue l'activité physiologique. Les corps (6) et (7) ont une action dépressive sur le système nerveux central et pas d'action sympathomimétique périphérique ; à ces deux égards ils ressemblent aux corps correspondants sans groupe méthoxyle dans la chaîne latérale. Le composé (5) diffère de la *p*-méthoxyphényléthylamine en ce qu'il ne présente que les 2/5 de la toxicité pour la souris et de l'action pressive chez le chat décapité ; il a perdu l'action sympathomimétique que le dernier corps présente chez le chat et a une action excitante plus faible sur le système nerveux central. Tous ces trois corps excitent le muscle lisse de l'intestin et de l'utérus. P. B.

Action de l'adrénaline sur le potassium du sérum. D'SILVA (J. L.). *J. Physiol.*, 1934, **82**, p. 393-398. — L'adrénaline augmente la concentration du K du sérum des chats anesthésiés au chloralose ou à l'éther ou des animaux décérébrés, ce qui indique que cet effet n'est pas particulier à

©BIU Santé

l'anesthésique et n'est pas dû aux modifications de la pression sanguine. Une augmentation du taux du K est suivie d'une chute au-dessous du taux initial. Les excitants sympathiques, éther, éphédrine, excitation des nerfs sensitifs et asphyxie augmentent également le taux du K. L'ergotoxine supprime cet effet de l'adrénaline. L'extrait post-hypophysaire, l'hémorragie et le $BaCl^2$ augmentent le taux du K du sérum. Le K du sérum est également augmenté par les injections intraveineuses de KCl ou de gluconate, mais le niveau initial est réatteint en six minutes. La section des vagues ou l'injection d'acétylcholine, seule ou après ésérine ou ergotoxine n'ont pas d'effet net sur le taux du K du sérum. L'atropine ne modifie pas l'effet de l'adrénaline. La chute consécutive du taux du K après adrénaline est presque supprimée après pancréatectomie. L'atropine supprime cette chute consécutive.
P. B.

Actions de l'insuline et de l'adrénaline chez les jeunes lapins surrénalectomisés. Cope (O.) et Corkill (A. B.). *J. Physiol.*, 1934, **82**, p. 407-413. — Etude de l'influence de l'adrénaline et de l'insuline dans la mise en réserve du glycogène dans le foie. P. B.

Régulation des grandes artères. I. Adrénaline et choline. Schretzenmayr (A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **175**, p. 284-292.

Allongement de l'action mydriatique de l'adrénaline par l'accoutumance à l'alcool. Balodis (K.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 1-7. — L'accoutumance à l'alcool augmente la durée de l'action mydriatique locale de l'adrénaline par prolongation de l'excitabilité des terminaisons nerveuses sympatiques dans le *dilatator pupillæ*. L'action myotique de l'ésérine et l'action mydriatique de l'eumydrine sont affaiblies ou allongées chez les animaux accoutumés à l'alcool, suivant l'état des appareils iriens parasympathique et sympathique. P. B.

Action de l'adrénaline sur les Paramécies. Contribution à la question de l'action colloïdo-chimique de l'adrénaline. Wense (T.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 49-58. — L'adrénaline détermine un ralentissement de l'activité des vacuoles pulsatiles des Paramécies et une augmentation de la viscosité de leur protoplasma. La présence de calcium est nécessaire pour cette action qui est spécifique et qui est due à une altération de l'état colloïdal du protoplasma. P. B.

Prolongation de l'action mydriatique de l'adrénaline par l'intoxication saturnine chronique. Bruwers (A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 217-220. — L'injection sous-cutanée quotidienne de plomb (CO^3Pb en solution dans NaCl à 0,9 °/₀) détermine au bout de quelques semaines chez le cobaye une intoxication saturnine chronique, qui provoque une altération latente de l'état de l'innervation sympathique de l'iris; celle-ci se manifeste par une prolongation de la mydriase maximale déterminée par l'instillation oculaire d'adrénaline. P. B.

Action de l'apocodéine sur l'intestin « in situ » et analogies de cette action avec celle de la spartéine. Raymond-Hamet. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 24-26. — Action intestinale tantôt motrice, tantôt inhibitrice exercée par l'apocodéine, analogue à celle de la spartéine. A ce point de vue, ces deux substances constituent parmi les substances nicotiniques un groupe très homogène. P. B.

©BIU Santé

Sinus carotidiens et action stimulante respiratoire de quelques drogues nicotiniques. MERCIER (F.), Mlle RIZZO (C.) et DELPHAUT (J.), *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 546-549. — Le mécanisme réflexe sinocarotidien de la stimulation respiratoire de la nicotine, de la lobéline et de l'hordénine se vérifie pour la triméthylamine et pour le « kinkelibah de Kita ». Comme d'autre part ZUNZ et TREMONTI ont montré que la stimulation respiratoire provoquée par les petites doses de spartéine, autre substance nicotinique, est essentiellement d'origine réflexe sinocarotidienne, on peut en conclure que l'effet stimulant respiratoire réflexe provoqué par une action excitante de la drogue sur la région sinocarotidienne est une propriété commune aux substances appartenant au groupe nicotinique. P. B.

Action des dérivés du catéchol, de l'éphédrine et de la tyramine sur la membrane nictitante. BACQ (Z. M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 338-341. — La cocaïne sensibilise l'action des dérivés aminés du catéchol : adrénaline, artérénol, adrénalone, épinine, dioxyéphédrine. Le degré de sensibilisation diffère, l'action de la dioxyéphédrine est en effet moins sensibilisée que celle de l'adrénaline, l'action de l'épinine par contre est puissamment sensibilisée. La membrane énervée est toujours plus sensible à ces dérivés du catéchol que la membrane normale. L'action de la tyramine est sensibilisée par l'énervation, mais elle est fortement diminuée par la cocaïne. L'éphédrine agit à peu près également sur la membrane normale ou énervée : jamais de sensibilisation, au contraire il arrive que la contraction de la membrane énervée soit plus faible que celle de la membrane normale. La cocaïnisation supprime presque entièrement l'action de l'éphédrine. P. B.

Action des amines sur la membrane nictitante. Sensibilisation et désensibilisation. BACQ (Z. M.). *C. R.Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 74-75. — Augmentation par la cocaïne de l'action contracturante sur la membrane nictitante du chat des amines aliphatiques (méthylamine, éthylamine, isoamylamine) et de l'hordénine. Diminution de l'action des amines aromatiques non phénoliques (éphétonal, phényléthylamine, phénylpropanolamine, phénylbutanolamine, phénylpentanolamine, phénylaminoéthanol), des naphtylamines (β-tétrahydronaphtylamine, β-naphtylaminopropanol et α-naphtylaminopropanol) et de la tyramine et du paraoxyphénylaminopropanol. P. B.

Effets vasculaires de la sempervirine, alcaloïde sans oxygène du « Gelsemium sempervirens » Ait. ROTHLIN (E.) et RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 754-756. — Action vasoconstrictrice de la sempervirine sur l'oreille perfusée du lapin, un peu plus de 2.000 fois plus faible que celle de l'adrénaline, mais de beaucoup supérieure à celle de la gelsémine. P. B.

Action de la sempervirine sur le système nerveux végétatif. ROTHLIN (E.) et RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 859-861. — Inhibition par la sempervirine du pouvoir moteur de l'adrénaline et de l'acétylcholine sur la vésicule séminale isolée du cobaye, action du reste rapidement réversible, due à une paresse globale des mécanismes récepteurs tant vagues que sympathiques. P. B.

Recherches sur la physiologie et la pharmacologie du centre cardio-régulateur vagal de la tortue. VAN DER LINDEN (P.). *Arch. int.*

©BIU Santé

Pharm. et Thér., 1934, **47**, p. 45-74. — L'asphyxie-anémie centrale détermine, après une longue période de latence, une bradycardie due à l'excitation du centre cardio-inhibiteur, chez la tortue. L'excès d'ions potassiques dans le liquide de perfusion de la tête isolée de la tortue provoque, après un temps plus ou moins long, une excitation intense du centre cardio-inhibiteur; l'absence d'ions calciques détermine des réactions analogues à celles produites par l'excès d'ions potassiques. La nicotine stimule le centre cardio-inhibiteur de la tortue à la dose minimale de 0 milligr. 04. La dose toxique moyenne varie entre 0 milligr. 3 et 0 milligr. 5. Le sulfate de lobéline stimule le centre cardio-inhibiteur de la tortue à la dose minimale de 0 milligr. 1. La dose paralysante moyenne dépasse 1 milligr. Le sulfate de vératrine stimule le centre cardio-inhibiteur aux doses minimales de 0 milligr. 1 à 0 milligr. 2, la dose paralysante moyenne varie entre 0 milligr. 5 à 1 milligr. Le sulfate d'hordénine stimule le centre cardio-inhibiteur à la dose minimale de 0 milligr. 2; la dose paralysante moyenne dépasse 1 milligr. La strophanthine stimule le centre à la dose minimale de 0 milligr. 3, dose paralysante moyenne de 0 milligr. 5 à 1 milligr. L'ouabaïne stimule le centre à la dose minimale de 0 milligr. 3, dose paralysante dépassant 1 milligr. La digitoxine soluble stimule le centre à la dose minimale de 0 milligr. 05 à 0 milligr. 1, dose paralysante dépassant 1 milligr. Le bromhydrate d'arécoline stimule le centre à la dose minimale de 0 milligr. 1, dose paralysante de 1 milligr. Le salicylate d'ésérine stimule le centre à la dose minimale de 0 milligr. 2, dose paralysante dépassant 1 milligr. Le nitrate de pilocarpine stimule le centre à la dose minimale de 0 milligr. 5, dose paralysante moyenne dépassant 2 milligr. L'acétylcholine stimule le centre à la dose minimale de 0 milligr. 5 dose paralysante moyenne variant entre 0 milligr. 3 et 0 milligr. 5. Le KCy stimule le centre à la dose minimale de 0 milligr. 3, dose paralysante variant entre 2 et 3 milligr. Le sulfate d'atropine aux faibles doses n'a aucune action stimulante ou paralysante sur le centre, il paralyse toutefois le centre à des doses variant entre 0 milligr. 5 et 1 milligr. P. B.

Sur quelques amines à fonction éther-oxyde phénolique inversant certaines actions pharmacodynamiques de l'adrénaline. Lévy (J.) et Ditz (E.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **47**, p. 138-208. — Les auteurs ont préparé dix amines à fonctions éthers-oxydes phénoliques dérivés soit de la phénoxyéthylamine, soit de l'*o*-méthoxyphénoxyéthylamine. Ces substances sont susceptibles de diminuer et même d'inverser les actions hypertensive, vasoconstrictrice, inhibitrice intestinale, respiratoire et hyperglycémique de l'adrénaline, alors qu'elles ne modifient que partiellement, sauf l'une d'elles, le n° 408, l'action hypertensive de l'éphédrine. La plupart d'entre elles paralysent les vasoconstricteurs rénaux qui ne sont plus sensibles ni à l'action de l'adrénaline, ni à celle de l'éphédrine. Certaines de ces substances, aux doses où elles inversent l'action vasoconstrictrice de l'adrénaline, sont susceptibles de diminuer, d'ailleurs à des degrés divers, l'action vasoconstrictrice de $BaCl^2$. La plupart de ces substances suppriment l'apnée adrénalinique, seuls les n^{os} 410 et 415 transforment cette apnée en polypnée. Ces substances semblent diminuer, supprimer ou inverser les actions pharmacodynamiques de l'adrénaline par un mécanisme qui se rapproche de celui de l'ergotamine et de l'yohimbine. Néanmoins, pour quelques-unes d'entre elles, il semble qu'il vient s'y adjoindre à des degrés divers une action musculaire sur les fibres lisses des vaisseaux. Ces amines semblent devoir ces propriétés à leurs fonctions oxydes phénoliques car les deux amines à fonction éther alcoolique préparées par les auteurs ont été sans

©BIU Santé

influence sur les propriétés pharmacodynamiques de l'adrénaline. Les deux séries homologues étudiées dérivées soit de la phénoxyéthylamine, soit de l'*o*-méthoxyphényléthylamine, ont sensiblement les mêmes actions et il n'existe pas entre elles de différences qualitatives bien marquées. Dans une même série d'homologues, le produit à chaîne éthylénique est beaucoup plus toxique que le dérivé de l'éthanolamine. P. B.

Etudes sur l'effet des rayons ultraviolets sur la nicotine. Gant (V. A). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, **49**, p. 408-427. — La nicotine et ses sels, exposés à la lumière ultraviolette ou solaire, en présence d'air, présentent une diminution de leur teneur en nicotine et brunissent. La coloration jaune ou brune déterminée par l'irradiation semble due à un produit d'oxydation de l'acide nicotinique et ce composé jaune est lui-même détruit par une nouvelle irradiation. Quand toute la basicité titrable de la nicotine est détruite par l'irradiation et que la solution est devenue acide, il existe encore un faible pourcentage de nicotine sous forme de nicotinate ou de malonate de nicotine. La présence de nicotine à ce stade est démontrée chimiquement et par une légère action pressive. La solution acide contient probablement les deux sels avec du nicotinate de méthyl-ammonium, du malonate de méthyl-ammonium et un léger excès des deux acides nicotinique et malonique. L'acidité d'abord produite peut être détruite par une nouvelle irradiation, donnant une solution neutre incolore ne contenant pas de nicotine chimiquement et pharmacologiquement. A ce stade, la solution contient seulement des traces de nitrate, de nitrite et d'ammoniaque en solution aqueuse. La décomposition de la nicotine par l'irradiation ultraviolette est un processus d'oxydation, l'agent oxydant est évidemment l'oxygène naissant ou actif produit par l'action des rayons sur l'air au contact immédiat avec la surface des molécules de nicotine. La nicotine perd son pouvoir vasoconstricteur par destruction de la chaîne pyrrolidine quand elle est irradiée par les rayons ultraviolets en présence d'air. Les produits qui en résultent n'ont pas d'action pharmacologique aux concentrations employées. P. B.

Actions pharmacologiques du chlorhydrate de l'éthyl-ester de la glycine. Weatherby (J. H.) et Hulpieu (H. R.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 61-69. — Sur les organes musculaires lisses, l'action de ce corps semble être indépendante du système nerveux autonome. Ce fait considéré seul indique que l'action est probablement directe sur le muscle sans qu'un autre mécanisme soit éliminé définitivement. L'action n'est pas la même sur tous les types de muscles lisses, même quand ces types proviennent du même animal. P. B.

Toxicité des α-, β- et nor-nicotines. Etude des relations chimio-pharmacodynamiques. Macht (D. I.) et Davis (M. E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 93-99. — La nicotine lévogyre est habituellement plus active que les nicotines droite et racémique, avec quelques exceptions suivant certaines classes d'animaux. Tous les composés β de cette série sont plus actifs que les composés α. Le groupement méthyle fixé au noyau pyrrolidine de la nicotine la rend plus toxique pour certains animaux et moins toxique pour d'autres que la nor-nicotine correspondante. P. B.

Observations sur les relations entre la constitution chimique et l'action physiologique. Effets comparés des benzyl-β-phényléthyl- et di- (β-phényléthyl) amines et de leurs dérivés. Hjort (A. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 131-150.

©BIU Santé

Quelques propriétés physiologiques de certaines β-phényléthylamines n-méthylées. HJORT (A. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **52**, p. 101-112. — En général, l'introduction de groupes méthoxy et méthylène-dioxy augmente la toxicité de la β-phényléthylméthylamine et diminue ses effets presseurs. La présence de groupes oxhydryles phénoliques exerce un effet variable sur la toxicité de l'amine dépendant largement de la position occupée. Dans la plupart des cas la toxicité est diminuée. Les dérivés 3-monohydroxy et 3,4-dihydroxy sont les moins toxiques et les plus actifs au point de vue presseur. Quand la substitution est faite en position 2,5, les corps résultants sont les plus toxiques des groupes. Le muscle lisse isolé est excité à des degrés variables par tous ces composés. Les corps 3- et 4-hydroxy et 2,5-diméthoxy sont les seuls corps purement presseurs de toute la série. Le groupement pyrocatéchinique dans les amines pressives ne détermine pas toujours l'activité sympathicotonique, ni n'est pas essentiel pour une telle activité, car le corps 2,3-hydroxy contient le groupe pyrocatéchinique et n'est pas sympathicotonique tandis que l'homologue 2,5-diméthoxy ne le contient pas et est néanmoins sympathicotonique. P. B.

Action paralysante du diéthylaminométhylbenzodioxane sur les réflexes vasomoteurs du sinus carotidien. VLEESCHHOUWER (G. DE). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 187-189. — L'action dépressive exercée par le F.883 sur les réflexes vasomoteurs sinocarotidiens porte avant tout sur la partie centrale de l'arc réflexe vasomoteur, tandis que pour l'ergotamine, cette action paralysante s'attaque avant tout à la périphérie vasomotrice. P. B.

Sur la rhynchophylline. RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 255-257. — Tant par son action physiologique que par ses réactions colorées, la rhynchophylline doit être rapprochée, non pas de la yohimbine, mais de la mitraphylline. P. B.

Action sur l'hyperglycémie adrénalinique du diéthylaminométhyl-3-benzodioxane (883 F) et de quelques éthers-oxydes phénoliques voisins. BLANCHER (M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 1185-1186. — Action faiblement hypoglycémiante de ces corps. Fort antagonisme vis-à-vis de l'adrénaline. P. C.

Action pharmacodynamique de nouveaux dérivés des aminocoumaranes. FOURNEAU (E.), BAVET (D.) et MADERNI (P.) *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 1215-1217. — Etude de 11 corps. Le 878 F. (diéthylaminométhyl-2-coumarane) est hypotenseur, vasodilatateur, il accroît le tonus et l'amplitude des contractions intestinales (même après atropine) et contracte les bronches du cobaye *in vivo*. Faible antagonisme sur l'effet hypertenseur de l'adrénaline, peu de modification de l'action intestinale adrénalinique, mais antagonisme très marqué vis-à-vis de l'hyperglycémie adrénalinique. Les propriétés pharmacodynamiques des autres coumaranes étudiés par les auteurs sont assez voisines de celles du 878 F. P. B.

Influence d'un nouveau dérivé de la dioxane sur les réflexes vasomoteurs et sur l'hypertension adrénalinique et nicotinique. VLEESCHHOUWER (G. DE). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 1247-1249. — L'injection intraveineuse de chlorhydrate de F 933 détermine une diminution très notable, et même une disparition des réflexes vasomoteurs, tant hypertenseurs qu'hypotenseurs, en même temps qu'une inversion de l'hyper-

©BIU Santé

tension adrénalinique; à ces mêmes doses le F 933 n'inverse pas l'hypertension nicotinique. Son action est donc différente de celle des substances sympathicolytiques (ergotamine et yohimbine). En outre, la nicotine fait disparaître l'inversion de l'hypotension adrénalinique obtenue sous l'influence du F 933 ou du F 883 et même, dans certains cas, rétablit les propriétés hypertensives de l'adrénaline. P. B.

Effets respiratoires et excito-sécréteurs du diéthylaminométhylbenzodioxane. Zunz (E.) et Jourdan (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 1378-1380. — Chez le coq, le chat et le chien, salivation abondante, accompagnée ou suivie bientôt d'une très notable polypnée, puis de faiblesse musculaire. L'injection d'atropine supprime la salivation. Chez le chien, sécrétion de suc pancréatique limpide ne digérant pas par lui-même l'albumine coagulée, mais bien après activation par l'entérokinase. P. B.

Action de l'ergotamine et de l'ergotaminine sur la membrane nictitante. Bacq (Z. M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 341-342. — A l'inverse de l'ergotamine son isomère l'ergotaminine ne provoque pas la contraction de la membrane nictivante. P. B.

Sur quelques propriétés pharmacodynamiques de l'« Ustilago maidis ». Lévy (J.) et Bogdanovic (S. B.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 590-592. — Après l'action de l'*Ustilago maidis*, l'action hypertensive de l'adrénaline est légèrement affaiblie, l'action vasoconstrictrice rénale est nettement diminuée, et l'action inhibitrice intestinale est le plus souvent inversée et transformée en action excitante. Il semble donc légitime de rapprocher dans une certaine mesure l'action de l'*Ustilago maidis* de celle de l'ergot de seigle, bien que l'*Ustilago* ne produise jamais d'hypertension. P. B.

Action du diéthylaminométhyl-3-benzodioxane sur la glycémie chez le chien. Zunz (E.) et Jourdan (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 638-641. — Le F 883, dont l'action sur la glycémie semble s'exercer surtout par l'intermédiaire de l'adrénaline, n'est nullement, en ce qui concerne ses effets sur le taux du sucre du sang, en tous points comparable à l'ergotamine. Sans doute, le F. 883 empêche, tout comme l'ergotamine, l'action hyperglycémiante de l'adrénaline, mais contrairement à l'ergotamine il ne paraît pas posséder d'action propre sur la glycémie et il n'accentue point l'hypoglycémie provoquée par l'injection d'insuline. P. B.

Action sur la musculature des bronches de substances sympathicolytiques dérivées des phénoxéthylamines, des aminocoumaranes et des aminométhylbenzodioxanes. Bovet (D.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 1020-1022. — Action broncho-constrictrice très forte de deux dérivés du dioxane : 933 F (pipéridinométhylbenzodioxane) et 883 F. (diéthylaminométhylbenzodioxane), plus intense pour le premier. Sur l'animal dont le vague a été rendu inexcitable par une forte dose d'adrénaline, la constriction des bronches par le dioxane se produit néanmoins. Par contre, comme pour l'ergotamine, l'action de l'adrénaline elle-même n'est que très difficilement paralysée. Parmi les phénoxéthylamines le 928 F (phénoxéthyldiéthylamine) est sous-activé, le 929 F (thymoxéthyldiéthylamine) au contraire, présente une très intense action constrictrice. Parmi les coumaranes, les termes les plus simples sont sans action, les termes supérieurs ont une action constrictrice. P. B.

©BIU Santé

Sur quelques effets physiologiques de l'échitamine. Raymond-Hamet. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 1022-1025. — Bien qu'on leur ait attribué la même formule centésimale, la corynanthéine et l'échitamine ont des effets physiologiques tout à fait différents. La corynanthéine inverse l'action hypertensive des doses moyennes d'adrénaline et supprime les effets vasoconstricteurs rénaux de cet alcaloïde, cet effet ne se retrouvant pas avec l'échitamine. P. B.

Sur l'action physiologique de la mitrinermine. Raymond-Hamet. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 1337-1339. — Action hypotensive et vasodilatatrice de la mitrinermine, mais faible diminution des effets hypertenseurs et vaso-constricteurs rénaux de l'adrénaline. Les effets physiologiques de la mitrinermine sont donc tout à fait différents de ceux de la corynanthéine et se rapprochent beaucoup de ceux de la rhynchophylline. De plus, les réactions colorées de la mitrinermine sont semblables à celles de la rhynchophylline et n'ont rien de commun avec celles de la corynanthéine. R. B.

Effets de l'ibogaïne sur la vésicule séminale isolée du cobaye. Rothlin (E.) et Raymond Hamet. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 1340-1342. — Etude de l'action inhibitrice de l'ibogaïne sur les effets moteurs exercés par l'adrénaline et l'acétylcholine sur la vésicule séminale isolée du cobaye. P. B.

Action adrénolytique d'un dérivé du dioxane (933 F). Bacq (Z. M.) et Fredericq (Henri). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 806-808. — Une dose faible de 933 F, 2 à 3 milligr. par kilogramme, en injection intraveineuse, diminue considérablement les contractions de la membrane nictitante du chat en réponse à l'adrénaline. La même dose diminue faiblement les réactions de la membrane à un petit nombre de stimuli (de 1 à 10 environ), mais augmente légèrement la contraction en réponse à 20 ou 30 stimuli. Les courbes se croisent. Le 933 F n'a par lui-même qu'une faible action inhibitrice sur le tonus de la membrane nictitante. Des doses fortes de 933 F (10 milligr. par kilogramme) font disparaître presque complètement l'action de l'adrénaline et diminuent relativement peu les contractions provoquées par la stimulation du nerf. Le 933 F n'empêche pas la cocaïne d'exercer normalement son action sensibilisante ; cette sensibilisation est la même pour l'adrénaline que pour l'influx nerveux. Le 933 F est donc essentiellement un paralysant des actions de l'adrénaline ; il ne paraît pas être un sympathicolytique, puisqu'il ne modifie que très peu les effets de l'excitation du système nerveux, c'est pourquoi les auteurs proposent de qualifier d' « adrénolytique » l'action particulière du 933 F. P. B.

Action du pipéridométhyl-3-benzodioxane (933 F) sur les caractéristiques électriques et chronologiques de la membrane nictitante du chat. Monnier (A. M.) et Bacq (Z. M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 873-875. — Le 933 F réduit notablement la durée et accroît l'amplitude du potentiel d'action de la membrane nictitante et réduit la chronaxie. P. B.

Prolongation de la narcose par le pipéridinométhylbenzodioxane (933 F) et les dérivés voisins, aminocoumaranes et phénoxyéthylamines. Bovet (D.) et Simon (Mlle A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 958-960. — L'addition de 883 F à la solution narcotique augmente la rapidité d'établissement du sommeil et le prolonge chez le lapin et l'épi-

©BIU Santé

noche. Cette action favorisante sur la narcose existe à des degrés divers dans les différents dérivés du benzodioxane ; le terme le plus actif à cet égard est le dérivé allylaminométhylbenzodioxane (993 F). Les aminocoumaranes et en particulier les dérivés o-méthoxylés des aminocoumaranes possèdent la même propriété. La phénoxyéthyldiéthylamine (928 F) est peu active à ce point de vue. Par contre, son dérivé, l'o-méthoxyphénoxyéthyldiéthylamine (930 F), qui ne diffère du 883 F que par l'ouverture du noyau dioxane, est nettement actif. P. B.

Action centrale analgésique et sédative des aminoéthylbenzodioxanes, des aminocoumaranes et des phénoxyéthylamines sympathicolytiques. Bovet (D.), Simon (Mlle A.) et Depierre (Mlle F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 961-963. — A côté d'une action périphérique musculaire, antagoniste de l'excitation sympathique, nerveuse et hormonale, existence chez ces corps d'un ensemble de propriétés analgésiques et sédatives d'origine centrale. P. B.

Sur l'action sympathicolytique de la corynanthine. Rothlin (E.) et Raymond-Hamet. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 978-979. — Activité sympathicolytique de la corynanthine deux fois plus forte que celle de la yohimbine, tout au moins sur l'utérus isolé de lapine. P. B.

Relation entre la propriété sympathicolytique et l'action sur les chronaxies musculaires. Lapicque (L. et M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 1045-1047. — Toutes les substances sympathicolytiques (ou adrénolytiques) connues diminuent considérablement et d'une manière durable la chronaxie des muscles lents, sans agir sur la chronaxie des muscles volontaires de la grenouille. P. B.

Recherches sur l'action pharmacodynamique du tartrate d'ergotamine sur l'estomac du lapin. Frommel (E.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **48**, p. 131-142. — A l'aide d'expériences sur le transit baryté de l'estomac du lapin, l'auteur constate que l'ergotamine produit une fermeture du pylore. Ce blocage ne peut être vaincu par la pression exercée sur le contenu gastrique, il est de nature spasmodique. L'atropine n'influe pas sur le spasme du pylore ergotaminique. Pour expliquer le spasme pylorique et l'absence d'antagonisme de l'atropine, il faut admettre, provisoirement du moins, soit que l'ergotamine possède une action directe sur les fibres musculaires lisses du pylore qu'elle fait contracter, soit qu'elle ne paralyse pas le sympathique *in toto*. P. B.

Sur les principales propriétés pharmacodynamiques de l'« Ustilago maidis ». Bogdanovitch (S. B.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **48**, p. 255-270. — L'hydrolé ou l'extrait fluide d'*Ustilago maidis* détermine chez le chien une hypotension prolongée, une action dépressive cardiaque fugace, une paralysie transitoire du vague, une paralysie durable des vasoconstricteurs rénaux, une courte apnée suivie d'une accélération du rythme respiratoire et, enfin, une action inhibitrice intestinale. Par perfusion d'une préparation de vaisseaux du train postérieur du cobaye, vasodilatation intense. Sur l'intestin isolé, augmentation du tonus (cobaye), augmentation de l'amplitude et du tonus (lapin). Sur la corne utérine de cobaye vierge, production de contractions intenses. L'action hypertensive de l'adrénaline chez le chien est légèrement diminuée et son action vasoconstrictrice rénale est presque complètement inhibée. L'action inhibitrice adrénalinique sur

©BIU Santé

l'intestin *in situ* chez le chien est le plus souvent inhibée et peut même quelquefois être transformée en une action excitante. L'action vasoconstrictrice adrénalinique sur les préparations de vaisseaux du train postérieur de cobaye est diminuée et son action inhibitrice sur l'intestin isolé de cobaye et de lapin est le plus souvent transformée en une action excitante, quelquefois elle est seulement diminuée. L'*Ustilago maidis* peut donc être rapproché de l'ergot de seigle en ce qui concerne certaines de ses actions pharmacodynamiques. P. B.

Recherches à propos de l'action du diéthylaminométhyl-3-benzodioxane et de composés voisins sur la diurèse par l'eau, par la solution chlorurée sodique et par l'urée. ZUNZ (E.) et JOURDAN (F.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **48**, p. 383-428. — Les injections intramusculaires de diéthylaminométhyl-3-benzodioxane (F 883), de pipéridométhyl-3-benzodioxane (F 933), de phénoxy-1-allylamino-2-éthane (413 J. L. ou F 928), de o-méthoxyphénoxy-1-éthanolamino-2-éthane (416 J. L.), de tartrate d'ergotamine diminuent ou empêchent la diurèse consécutive à l'ingestion d'eau. Le F 883 tend à entraver la diminution du taux en chlorures et du taux en urée de l'urine au cours de la diurèse par ingestion d'eau. La quantité d'urée éliminée augmente même quelquefois sous l'influence du F 883 pendant la diurèse aqueuse. Le F 933 et le 416 J. L. exercent quelquefois la même action vis-à-vis du taux en chlorures, mais dans une moindre mesure que le F 883. Les injections intramusculaires de F 883, de F 933 et de tartrate d'ergotamine tendent à diminuer la quantité d'urine émise à jeun. Le F 883 diminue le taux en chlorures et accroît le taux en urée de l'urine chez le chien à jeun. Le F 933 et le tartrate d'ergotamine ont le même effet vis-à-vis du taux en chlorures de l'urine à jeun. Le F 933, le F 883 et le tartrate d'ergotamine entravent la diurèse consécutive à l'ingestion soit de solution chlorurée sodique, soit de solution d'urée. Le F 883, le F 933 et le tartrate d'ergotamine n'entravent pas l'élimination des chlorures lors de la diurèse chlorurée sodique et tendent même parfois à l'accentuer. F 883 s'oppose parfois dans une certaine mesure à la diminution du taux en urée de l'urine déterminée par la diurèse chlorurée sodique. Le F 933 et le tartrate d'ergotamine peuvent même tendre à accroître quelque peu l'élimination d'urée dans ces conditions. Le F 883, le F 933 et le tartrate d'ergotamine tendent à exagérer l'augmentation du taux de l'urine en urée provoquée par l'ingestion de cette substance et rendent ce phénomène parfois plus précoce.
P. B.

Vomissement chez le pigeon et action des drogues. LIEB (C. C.) et MULINOS (M. G.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 321-326. — Les préparations d'ergot peuvent être standardisées par l'emploi de la méthode du vomissement chez le pigeon. Cette méthode donne une approximation de 10 à 20 % sur six cents injections. La méthode est applicable à la digitale.
P. B.

Sur l'antagonisme de la pilocarpine et de l'acétylcholine. RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 1076-1078. — Comme la sparteine, la pilocarpine diminue l'action cardiovasculaire inhibitrice de l'acétylcholine. P. B.

Note sur l'étude expérimentale d'un nouveau myotique. APPELMANS (M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 1259-1260. — Le doryl (chlorhydrate de carbaminocholine), malgré sa stabilité en solution aqueuse, se détruit

©BIU Santé

rapidement au contact des tissus intra-oculaires. Son activité est très grande, mais très transitoire. P. B.

Sur les effets choliniques des préparations d'hysope. BALANSARD (J.) et RIZZO (Mlle C.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 1293-1295. — L'infusion d'hysope, en injection intraveineuse chez le chien, détermine de l'hypotension artérielle et de la bradycardie dues à la présence dans la plante d'une forte proportion de choline. Par ses constituants chimiques et ses effets pharmacodynamiques, l'hysope peut donc être rangée dans le même groupe pharmacologique que les deux autres Labiées étudiées par les auteurs, le marrube blanc et la ballote. P. B.

Essais pharmacologiques sur la ballote fétide. BALANSARD (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 1295-1297. — Présence de choline dans cette plante, action cholinique de l'injection intraveineuse de son extrait aqueux chez le chien : hypotension artérielle, bradycardie, effet inotrope négatif. P. B.

Sur les effets de la choline chez l'animal bisurrénalectomisé. RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 142-144. — Si, à un chien chloralosé, soumis à la respiration artificielle, bivagotomisé au cou et bisurrénalectomisé, on injecte une dose forte de choline, on obtient d'ordinaire une forte hypotension s'accompagnant de bradycardie marquée et d'une vasoconstriction splénique très marquée et très durable. Après nicotinisation, au contraire, la choline, dans les mêmes conditions expérimentales, ne détermine plus qu'une chute considérable de la pression carotidienne avec bradycardie très peu marquée et faible diminution du volume du rein. L'action hypertensive des doses fortes de choline chez l'animal non atropinisé dépend donc non seulement de l'hypersécrétion adrénalinique, mais encore d'une vasoconstriction directe supprimée par la nicotine. P. B.

Notes pharmacologiques sur quelques Labiées des genres « Teucrium » et « Salvia ». BALANSARD (J.) et RIZZO (Mlle C.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 1041-1042. — Les *Teucrium* et les *Salvia* diffèrent par leur teneur en choline (plus forte chez les *Teucrium*) et de par l'absence de lactone amère chez les *Salvia*. P. B.

Action de l'acétylcholine sur les bronches. HOUSSAY (B. A.) et ORIAS (O.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 61-62. — L'acétylcholine, par son action parasympathicomimétique, fait contracter les bronches du chien chloralosé. Son action est somatique et non céphalique. Elle est renforcée par l'ésérine, plus ou moins entravée par l'adrénaline, prévenue ou supprimée par l'atropine. Chez l'animal atropinisé, l'acétylcholine produit une hypertension et une bronchodilatation essentiellement par décharge d'adrénaline surrénale ; cette action est renforcée par l'ésérine, supprimée (totalement ou presque) par exclusion des surrénales, entraînée ou même supprimée fugacement par des doses énormes d'atropine. P. B.

Etude d'une nouvelle propriété de certains dérivés de la choline. SIMONART (E. F.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **48**, p. 180-190. — Après administration d'une dose mortelle de certains dérivés de la choline, il se produit des contractions musculaires post-mortelles chez le chat, le chien, le lapin, le cobaye et la souris, contractions dues à une action nicotinique des dérivés de la choline. L'atropine n'a pas d'influence sur le phéno-

©BIU Santé

mène proprement dit. L'asphyxie ou la mort sont indispensables à la production de ces contractions musculaires post-mortelles. (Note de l'analyste : la pelletiérine, qui présente une action nicotinique, donne lieu à des contractions musculaires post-mortelles tout à fait analogues. BOYER, *Thèse Doct. méd.*, Paris, 1927.) P. B.

Contribution à l'étude des β-alkyl-cholines. SIMONART (A.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **48**, p. 328-332. — L'éther butylique de la β-butylcholine ne possède pas de propriétés muscariniques ni de propriétés nicotiniques stimulantes sur la tension sanguine. A haute dose, il paralyse les ganglions et exerce une action curarisante sur les muscles striés. Les esters acétiques des β-propyl et β-butyl-cholines ont une faible activité muscarinique comparée à celle de l'acétylcholine et de l'acétyl-β-méthylcholine. Leurs propriétés nicotiniques, tant stimulantes des ganglions que paralysantes des ganglions et des extrémités nerveuses, ont pratiquement disparu. P. B.

Action de certains éthers des dérivés de la β-alkyl-choline. SIMONART (A.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 1-14. — Etude des corps suivants : *β-méthylcholine* : forte action muscarinique de l'éther méthylique, pas d'action muscarinique de l'éther butylique, faible action nicotinique et actions curariformes de ces deux corps. *β-éthyl-choline* : l'ester acétylé est fortement muscarinique, faiblement nicotinique et détermine de la contracture ; les éthers méthylique et éthylique ont des effets muscariniques, les éthers propylique et butylique n'ont pas d'effet muscarinique, aucun de ces éthers n'a d'action nicotinique, les éthers propylique et butylique ont une action curariforme et paralysent les ganglions. *β-propylcholine* : les éthers méthylique et éthylique sont muscariniques, les éthers butylique et amylique ne le sont pas. Pas d'action nicotinique ; les éthers butylique et amylique ont une puissante action curariforme et paralysent les ganglions, l'éther butylique est fortement convulsivant. *β-butylcholine* : l'éther méthylique a à la fois une action muscarinique et nicotinique, l'éther éthylique ne présente pas ces actions. Parmi tous les corps étudiés, seuls les éthers éthyliques de la β-méthyl et de la β-propylcholine ressemblent à la muscarine naturelle au point de vue de leurs actions. P. B.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

Paris. — A. MARETHEUX et L. PACTAT, imp., 1, rue Cassette.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (38e année) N° 5. — MAI 1936

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

Ém. Perrot. Une plante nouvelle à colchicine, le *lofout*, Liliacée saharienne 257

J. Chevalier. Les plantes à roténone. Leur utilisation comme insecticides 259

A. Meunier. Sur la nature et la répartition de quelques glucides dans diverses espèces de Viciées indigènes 270

M. Mascré et René Paris. Recherches biochimiques et pharmacologiques sur le rutoside. 279

Raoul Lecoq. Analyse chimique et biologique comparée des dattes sèches Degla-Beida et des dattes molles Deglet-Nour, de provenance algérienne 284

Pages.

Guillaume Valette et Roger Salvanet. Le constituant purgatif de l'huile de ricin 289

B. Cahen. Principaux constituants actifs et méthodes de titrage biologique de l'extrait testiculaire (*à suivre*) 293

M.-Th. François. Sur l'origine et l'identification du kinkéliba. . . 301

Notice biographique :

Charonnat. Victor Grignard (1871-1935) 306

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux. 310

2° Journaux, Revues, Sociétés savantes 317

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Une plante nouvelle à colchicine, le « lofout », Liliacée saharienne [2].

En 1933, M. Aug. Chevalier signalait une plante prédésertique de la tribu des Colchicées, rencontrée par lui dans le Sahara central et méridional et que les indigènes regardent comme une espèce mortelle pour les chèvres et les chameaux.

Le chef de bataillon Lelong, commandant des troupes de la région de Zinder, lui ayant fait un envoi d'échantillons récoltés par le capitaine Couturier, elle fut identifiée à l'*Androcymbium gramineum* Mac Bridge : or, Aug. Chevalier s'aperçut qu'elle se trouvait déjà dans son herbier, comme envoi du Dr P. Ducellier, qui l'avait cueillie dans l'oasis de Bilma, en 1911. En effet, elle figure dans le livre de cet auteur [3] sous le

1. Reproduction interdite sans indication de source.
2. *C. R. Acad. Sc.*, Paris, 23 mars 1936, **202**, n° 12, p. 1088-1089.
3. Aug. Chevalier. Exploration botanique de l'A. O. F., Paris, 1920, p. 657.

©BIU Santé

nom de *Erythrostictus punctatus* Schlecht., qui est lui-même synonyme de *Melianthium gramineum* Cav.

La détermination botanique de cette espèce est donc aujourd'hui précisée; elle porte en langue toubou, le nom de *lofout* et, en kanouri, celui d'*El Bassal n'Gaboubè*, ce qui signifie « oignon de corbeau »; elle a toutes les apparences d'un colchique.

En dehors de l'oasis de Bilma, elle existe dans les palmeraies sahariennes où l'eau est à fleur de terre, au Timero, à Djado et Tedjéré et sans doute est-elle moins rare qu'on l'avait cru jusqu'à présent.

Désirant connaître la cause de la toxicité de cette espèce, nous avons pu, grâce au lieutenant-colonel MONTANGERAND, commandant du Cercle militaire de Zinder, obtenir un lot de graines, de tubercules et de feuilles, pour en faire la description et l'analyse chimique; il fut recueilli dans l'oasis de Bilma par le commandant LONDES.

Les bulbes, plus petits que chez le *Colchicum autumnale* et plus élargis que dans ce dernier, sont cordiformes. avec une gouttière profonde latérale, présentant à la partie inférieure un petit bulbe de remplacement; la structure anatomique est la même dans les deux espèces, qui renferment des grains d'amidon, toutefois légèrement plus volumineux dans la plante saharienne et groupés par deux ou trois, en forme de cloche, avec la face d'accolement aplatie et un hile en croix, très net, dans la partie arrondie.

Les graines sont sensiblement de même forme dans les deux espèces, mais de couleur un peu plus claire dans l'espèce saharienne et un peu plus petites; le poids moyen de 100 graines est de 0 gr. 36 à 0 gr. 37, tandis que dans l'espèce européenne, il est de 0 gr. 56 environ.

L'examen microscopique ne fournit aucune particularité saillante, ni dans le tégument, ni dans l'albumen.

Examen chimique. — Toutes les parties de la plante, feuilles, fleurs, bulbes et semences, renferment un alcaloïde identifié par ses réactions à la colchicine, ce qui les rend toxiques et confirme les dires des indigènes. L'extraction de l'alcaloïde a été faite au laboratoire par mon collaborateur, le Dr BOURCET, par la méthode de KREMEL et sa caractérisation par les réactions classiques de ZEISSL-FÜHNER.

Il a été obtenu 3 gr. 7 de colchicine au kilogramme pour les graines et 2 gr. 9 pour les bulbes.

D'autres analyses faites sur ma demande au laboratoire de contrôle des médicaments ont donné : pour les semences, 5,4 °/₀₀ en bases brutes, dont 3,75 de colchicine.

Quant aux feuilles et aux fleurs, elles sont également très toxiques, car l'analyse y décèle encore plus de 1 °/₀₀ de colchicine.

En résumé, l'*Androcymbium gramineum* Mac Br., ou *lofout*, est une Colchicée des oasis prédésertiques du Sahara méridional, de tous points comparable au *Colchicum autumnale* L. de l'Europe et qui renferme de

©BIU Santé

la colchicine en quantité voisine de la moyenne obtenue chez ce dernier dans les divers organes. Nonobstant les difficultés de transport, il pourrait servir à l'extraction industrielle de cet alcaloïde qui, cependant, paraît de conservation un peu difficile à l'air, surtout en solution, quand il provient de l'espèce saharienne.

ÉM. PERROT.

Les plantes à roténone. Leur utilisation comme insecticides.

En présence des invasions croissantes des insectes, de l'importance des dégats qu'ils commettent et de la nécessité pour les agriculteurs de défendre contre eux leurs récoltes, les études sur les substances pouvant agir comme insecticides sont à l'ordre du jour dans tous les pays, les professeurs d'agriculture dirigent et coordonnent les essais et finalement le paysan se rend compte que les traitements insecticides payent, lorsqu'ils sont appliqués avec méthode et persévérance.

Ces travaux, dans ces dernières années, sont devenus assez nombreux et assez cohérents pour qu'on ait pu envisager de rechercher les relations qui existent entre la constitution chimique et le pouvoir insecticide des nombreux corps que la chimie organique peut actuellement mettre à notre disposition.

Cette étude est encore peu avancée, mais elle permet déjà d'établir un certain nombre de lois qui orientent la continuation de ces recherches.

C'est ainsi que connaissant empiriquement le pouvoir insecticide du pétrole et de ses dérivés, on a reconnu que les hydrocarbures étaient tous plus ou moins toxiques pour les insectes et leurs larves et que cette toxicité croissait avec la grandeur de leur molécule et sa cyclisation. Dans la série des paraffines normales, chaque terme est trois fois plus toxique que son homologue inférieur. En ce qui concerne les dérivés halogénés de ces hydrocarbures, leur activité est en raison inverse de leur poids moléculaire et les dérivés chlorés sont toujours les plus actifs. En outre, les hydrocarbures sont d'autant plus efficaces que le noyau renferme plus de dérivés substitués; cependant le grand nombre de substitutions est limité par la diminution de la volatilité qui en résulte et qui agit en sens contraire.

D'autre part, on sait que les alcools saturés sont également plus ou moins insecticides; cette toxicité augmente avec leur poids moléculaire et également avec leur éthérification. Les alcools monovalents sont plus toxiques que les bi- et trivalents.

En ce qui concerne les acides organiques, on constate également la même influence des poids moléculaires; leurs sels de sodium et d'ammo-

©BIU Santé

nium sont plus toxiques que les acides eux-mêmes; l'activité insecticide des savons, sels d'acides gras, constatée empiriquement a été également étudiée et on a reconnu que les savons palmitiques et stéariques étaient actifs, alors que ceux de l'acide oléique ne l'étaient pas.

Enfin, on a démontré que les dérivés tétra-substitués de l'ammonium sont plus toxiques que ceux de l'ammonium trivalent.

Tous ces faits sont en concordance avec ce que nous savons d'après la pharmacodynamie.

Les principes actifs des insecticides végétaux : quassine, pyréthrines, roténone et leurs isomères ou homologues, présentent tous une constitution chimique complexe, un poids moléculaire fort élevé; ils ne sont pas en désaccord avec les lois précédentes; chez eux les fonctions lactone et cétone paraissent jouer un rôle important, mais il reste encore beaucoup d'inconnues à résoudre. Ruzicka a essayé de le faire pour la molécule des pyréthrines, mais ses essais de synthèse ont échoué.

L'activité toxique de ces insecticides végétaux vis-à-vis des animaux inférieurs est de beaucoup supérieure à celle des molécules plus simples réalisées de synthèse, mais malheureusement ils sont beaucoup plus fragiles et arrivent à perdre tout ou partie de leur activité par hydrolyse, saponification ou même simple oxydation au contact de l'air, de la lumière et de l'humidité.

L'insecticide idéal, actif, qui n'altère pas le tissu des plantes qu'il doit protéger contre les parasites, qui n'est pas toxique pour l'homme et le bétail, qui conserve son activité pendant un certain temps et qui serait d'un prix de revient modique, permettant une large utilisation, n'est malheureusement pas encore réalisé, mais ce sont les insecticides provenant des végétaux qui s'en rapprochent le plus.

Les récentes études poursuivies scientifiquement sur les plantes à roténone, sur ce produit lui-même et ses homologues ou dérivés et les résultats pratiques obtenus ont attiré l'attention de tous les agronomes étrangers qui préconisent de plus en plus l'emploi de préparations dont il constitue la base active.

En particulier, aux États-Unis, où la lutte contre les maladies parasitaires des plantes a besoin d'être encore plus poussée que chez nous et où le contrôle des fruits et des légumes en ce qui concerne leur état sanitaire et la présence de l'arsenic et du plomb s'exerce réellement et sévèrement, on tend de plus en plus à les utiliser. Ce sont leurs demandes qui ont incité la culture des *Derris* en Malaisie, des *Lonchocarpus* en Amérique centrale, des *Cracca* même en Floride (1). En France, il n'y a guère que deux ans qu'on en parle et que quelques timides essais satisfaisants ont attiré l'attention de nos agronomes. Nous ne

1. Certains botanistes rangent les *Cracca* parmi les *Tephrosia*.

©BIU Santé

devons plus ignorer cette question, d'autant que notre Guyane peut nous fournir de bons *Lonchocarpus Nicou*, spontanés, riches en roténone.

La famille des Légumineuses renferme un certain nombre de plantes à roténone utilisées actuellement comme insecticides agricoles, mais qui sont connues et décrites, car elles sont utilisées depuis de longues années par les indigènes comme « poisons de pêche » en raison de leur énorme toxicité vis-à-vis des poissons. Ce sont les *Derris*, en Malaisie, les *Lonchocarpus*, dans le Sud-Amérique, les *Cracca*, en Amérique Nord et Centre, les *Tephrosia* dans divers pays tropicaux. D'autres espèces voisines, les *Milletia*, *Ormocarpum*, *Spatholobus* sont également actives, utilisées dans leur pays d'origine, mais elles ne parviennent pas sur les marchés européens.

Les divers *Derris*, désignés sous le nom de *Tuba* ou *Touba*, sont les plus utilisés. Déjà en 1924, Mc Indoo et Sievers signalaient leur activité aux agriculteurs des États-Unis et préconisaient l'emploi des deux principaux : *Derris elliptica* et *D. uliginosa* Benth. D'autres espèces voisines telles que le *D. malacensis* sont également maintenant cultivées.

Commercialement, on trouve sur le marché les racines de *D. elliptica*, les tiges et les racines de *D. uliginosa*.

Ces drogues ont été bien décrites, avec détails micrographiques sur leur structure, par J. Maheu (*Bull. Sc. pharm.*, 1925, **32**, p. 144 et 281); on pourra s'y reporter.

Ces *Derris* doivent leurs propriétés toxiques pour les animaux à sang froid au *roténone* et à des corps voisins comme constitution tels que la *dégueline* isomère du roténone, le *toxicarol*, la dihydrodéguéline ou *téphrosine*. Nous retrouverons ces corps en mélange variable suivant les espèces dans toutes les plantes insecticides de cette série.

Antérieurement, Greshoff avait isolé en bloc, à l'état résineux, ces principes actifs sous le nom de *derride*; ce n'est que dans ces dernières années qu'ils ont été séparés et que leur constitution a pu être définie.

La teneur en principes actifs des racines de *Derris* qu'on trouve sur le marché est assez variable suivant les espèces cultivées, leur mode de culture, le terrain sur lequel elles ont poussé et l'âge de leur récolte.

Elles sont actuellement cultivées dans toute la Malaisie, le principal centre d'expédition sur les divers pays d'outre mer est Singapour; le Gouvernement des États fédérés malais y a établi un bureau d'essais, qui délivre des certificats d'analyse pour cette drogue.

Une racine de *Derris* normale doit fournir environ 15 à 16 °/₀ d'extrait éthéré et 5 p. 100 de roténone ; beaucoup de lots ne titrent que 4 °/₀ de roténone et même moins ; ils sont décotés. On a signalé des titres bien supérieurs, mais ils sont rares.

En Indochine française, quelques cultures de *Derris* ont été entreprises, mais les échantillons que nous avons reçus ne titrent guère que 3 °/₀ environ; cela peut provenir de l'espèce cultivée ou du terrain; il

©BIU Santé

serait désirable que des études soient poursuivies pour améliorer ces rendements inférieurs, car les *Derris* doivent prendre une place prépondérante parmi les insecticides agricoles et nous devrions pouvoir nous libérer des importations étrangères.

Les *Derris* sont des lianes qui sont propagées par boutures de tiges de 50 cm. de longueur en sol sablonneux. Après avoir pris racine en serre, environ après un mois, les boutures sont transférées en champ; on fait des billons de 1 m. de large et on plante sur les billons à écartement de 1 m. Les racines sont récoltées au bout de deux années, époque à laquelle l'extrait éthéré est au maximum. Les racines sont séchées à l'air pendant environ huit jours étendues sous des hangars couverts. Le rendement en racines sèches est d'environ 1.200 K^{os} à l'hectare.

Les racines sont emballées dans des balles de $6 \times 6 \times 4$ pieds et contenant environ 200 livres net.

Ces racines doivent être tenues à l'abri de l'humidité, elles sont facilement envahies par les moisissures et perdent alors beaucoup de leur toxicité.

A côté du *Tuba*, on trouve également dans le commerce en provenance du Sud-Amérique, sous le nom de « *Cubé du Pérou* » des racines de *Lonchocarpus* : *L. violaceus*, *L. rufescens* Benth. et quelques espèces voisines. Le premier, antérieurement dénommé *Robinia Nicou* Aublet, a été décrit et étudié par HECKEL et GEOFFROY (*Ann. Musée col. Marseille*, 1895, 2, p. 1-85). Ces auteurs ne l'étudiaient que comme poison de pêche de la Guyane; l'application comme insecticide n'était pas alors soupçonnée.

Le *L. chrysophyllus* est également actif d'après SPOON et ROWAAN, il fournit de 13 à 28 °/$_o$ d'extrait et 1 à 2 °/$_o$ de roténone.

Actuellement on cultive ces *Lonchocarpus* d'une manière analogue à celle des *Derris*, mais la racine n'est arrachée d'ordinaire qu'au bout de quatre ans. Cette racine est toujours plus grosse que celle de *Derris*; elle est moins facilement envahie par les moisissures; sa teneur en roténone est toujours plus élevée que celle des *Derris*; H. KRIEG signale des teneurs de 5 °/$_o$.

Les *Tephrosia* ont été surtout étudiés comme poisons de pêche et poisons de flèches; on les propose actuellement également comme insecticides; HANRIOT (*C. R. Ac. Sc.*, 1907, 144, p. 498) avait isolé du T. *Vogelii* un corps auquel cette plante devait sa toxicité et qu'il avait appelé *téphrosine*; on a reconnu, d'après les travaux de K. W. MERZ et G. SCHMIDT qu'elle n'est qu'un mélange de déguéline et de dihydrodéguéline et c'est cette dernière, moins active que la roténone, qui reçoit le nom de téphrosine. Ces *Thephrosia*, en raison de leur activité moindre que les *Tuba* et *Cubé* ne paraissent pas devoir être importées en Europe.

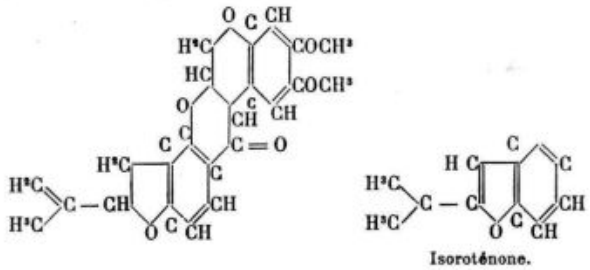
Ils se trouvent en quantité importante au Congo belge où ils sont utilisés.

©BIU Santé

Clark a dernièrement (*Science*, 1933, 77, p. 311) attiré l'attention des Américains sur une Légumineuse indigène, le *Cracca virginiana*, haricot de lapin, qui croît de l'Ontario au Manitoba et s'étend vers le sud jusqu'en Floride et le nord du Mexique et qui renferme dans sa racine une petite quantité de roténone (moins de 1 °/₀) Le *Bureau of Plant Industry* des États-Unis s'est fort intéressé à la propagation et à la culture de cette légumineuse, qui préfère un sol pauvre, sec et sablonneux et qui fournit un extrait qui, s'il ne concurrence pas ceux du *Derris*, est cependant actif; on espère par culture et sélection pouvoir augmenter cette teneur en roténone. De tels essais devraient être suivis et repris par nous.

Le roténone constitue le principal principe actif de tous ces végétaux insecticides. De formule brute $C^{23}H^{22}O^6$, sa constitution chimique fut récemment définitivement établie après de nombreux travaux de La Forge, Takei, Butenandt et Robretson.

Il est constitué par un noyau central de dihydropyrone, en liaison d'une part, avec une dihydrobenzopyrane et, d'autre part, avec une dihydrobenzofurane. Ce corps contient deux méthoxyles, dont on a voulu se servir pour son dosage.



Isoroténone.

Roténone d'après Butenandt et Mac Cartney.

A l'état pur, il se présente sous forme de cristaux orthorhombiques incolores et transparents, fondant à 163°.

Ses solutions sont fortement lévogyres α_D 20°-233 dans le benzène. Le roténone est soluble dans un grand nombre de solvants organiques ; très soluble dans le chloroforme (73 gr. 4 pour 100 cm³ + 20°), moins dans les divers dérivés chlorés de l'éthylène (trichloréthylène 19 °/₀), le benzène, 8,5 °/₀, et le toluène. Il est peu soluble dans les alcools aliphatiques, très peu soluble dans le kérozène et les dérivés du pétrole. Sa solubilité dans l'eau est de 1/1.000.000 (Jones et Smith, *J. am. Chem. Soc.*, 1930, p. 2534). Jones a montré qu'il formait une combinaison moléculaire cristalline avec le tétrachlorure de carbone qui contient 71,9 °/₀ de roténone et qu'il utilise pour le dosage de ce corps.

Au contact de l'air et de la lumière, surtout des rayons violets et ultraviolets, les solutions de roténone dans les solvants organiques, d'inco-

©BIU Santé

lores passent au jaune, puis à l'orange et au rouge foncé, avec dépôt de petits cristaux insolubles qui sont constitués par du déshydroroténone et du roténonone, qui sont presque inactifs comme insecticides.

Des poussières de roténone sèches, exposées à la lumière solaire changent également de couleur et perdent leur toxicité en dix jours environ; à la lumière diffuse la décomposition du roténone ne se fait pas sentir (ROACK).

Cette instabilité relative est à considérer au point de vue de l'emploi agricole de cette substance, cependant les poudres de *Derris* sont moins sensibles que les solutions.

Le roténone se décompose facilement en solution aqueuse; les extraits concentrés ne doivent être émulsionnés et dilués qu'au moment de l'emploi et ne peuvent être conservés. Il se décompose également rapidement en milieu alcalin. Les produits adhésifs, mouillants ou émulsifiants utilisés en agriculture sont le plus souvent à réaction alcaline et doivent être rejetés avec ce produit.

A côté du roténone, on trouve toujours dans ces plantes des corps cristallins de constitution chimique très voisine, mais qui présentent une toxicité beaucoup moindre sur les insectes.

Le roténone donne avec l'acide sulfurique concentré une coloration jaune orange, qui vire au rouge violet par addition de nitrite de soude. Cette réaction a été proposée pour son identification par DANCKWORTT W. BUDDE et BAUMGARTEN (*Arch. d. Pharm.*, 1934, **272**, p. 561).

JONES et SMITH donnent comme caractéristique la réaction ainsi faite: Le roténone est dissous dans l'acétone à environ 0,1 °/₀; cette solution est mélangée à un volume égal d'acide nitrique, après trente secondes de contact, on dilue avec de l'eau, on neutralise avec du bicarbonate de soude, puis on alcalinise avec de l'ammoniaque. Il se produit une coloration bleue; stable pendant un certain temps.

Avec HCl et HBr, le roténone fournit des produits d'addition qui sont très actifs.

Par oxydation avec les agents oxydants peu énergiques, on obtient de le déhydroroténone dont LA FORGE a fait la synthèse.

Par oxydation plus énergique, on obtient le roténonone. $C^{23}H^{18}O^7$ P. f. 298°.

Par hydrogénation catalytique, on obtient e dihydroroténone $C^{23}H^{24}O^6$, puis l'acide roténonique.

En milieu alcalin, il y a rupture du noyau furane avec production d'un OH phénolique.

Par ébullition avec la potasse alcoolique, la rupture de la molécule donne naissance à l'acide tubaïque, orthophénol, carboxylique $C^{12}H^{14}O^4$.

Ce sont la *déguéline*, isomère de la roténone, moins active, paillettes vertes P. f. 171°; puis la *téphrosine* $C^{23}H^{22}O^7$, prismes blancs P. f. 198°, qui en perdant une molécule d'eau fournit la déshydrodéguéline; hydro-

©BIU Santé

génée, au contraire, elle fournit de la dihydrodéguéline qui est beaucoup plus active et analogue à l'activité du dihydroroténone, qui est presque aussi actif que le roténone.

En 1935, R. S. Cahn a isolé un nouveau corps également très actif, le *sumatrol*, sur la constitution duquel il faut faire quelques réserves.

Enfin, le *toxicarol*, qui est le moins actif, $C^{23}H^{22}O^7$, prismes hexagonaux verts P. f. 218°. Il est à l'état combiné dans la résine dont on peut l'extraire par hydrolyse.

Tous ces corps ont une fonction lactonique et deux méthoxyles comme le roténone.

D'après Davidson, la déguéline est dix fois moins toxique que le roténone, la téphrosine quarante fois moins toxique et le toxicarol quatre cents fois moins toxique.

A côté de ces corps, qu'on a pu isoler à l'état cristallin de ces diverses racines et qui s'y présentent en quantités respectives variables selon les espèces, il existe dans les extraits résineux d'autres produits à fonction lactonique, amorphes, dont R. S. Cahn et J. J. Boam ont montré l'existence par hydrolyse soit alcaline, soit acide de la résine (l'ancien derride) et qui possèdent une activité non négligeable.

Gotze, Roark ont reconnu que la toxicité des racines de *Derris* vis-à-vis des insectes et des mouches ne correspondait pas à leur teneur en roténone et que le bloc des divers principes actifs agissait avec une activité bien supérieure; aussi, depuis quelque temps, on attache beaucoup plus d'importance à la teneur des racines en extrait éthéré qu'à la teneur en roténone. Roark indique que le *Derris malaccensis* contient beaucoup plus d'extrait éthéré que le *Derris elliptica*, mais moins de roténone en général des racines titrant 4 °/₀ de roténone donnent 16 à 17 °/₀ d'extrait; celles qui titrent 5 °/₀ donnent 20 à 22 °/₀ d'extrait.

Malgré tout l'intérêt qu'il y aurait à pouvoir titrer correctement le roténone dans les lots commerciaux de racines, il faut avouer que c'est actuellement fort difficile: d'abord à cause de la prise de l'échantillon, les petites racines renfermant toujours plus de roténone que les grosses; ensuite, en raison de la variabilité de la grosseur des particules de poudres qui s'épuisent plus ou moins à fond suivant les cas (Koolaas propose le tamis 80); enfin, parce qu'on n'est pas d'accord sur le titrage proprement dit du roténone lui-même : titrage par gravimétrie par la méthode de Jones (combinaison moléculaire avec le tétrachlorure) par la polarimétrie, par le dosage des méthoxyles. Wiebock et Schwappach, Rowaan (*Arch. de Pharm.*, 1935, **273**, p. 237) concluent qu'aucune détermination chimique n'est valable actuellement; il faudra donc attendre une méthode standard ou envisager une méthode physiologique en raison de la complexité des produits actifs et de l'influence de leur pourcentage respectif sur l'activité toxique totale. L'essai des poudres de *Derris* sur les vers à soie, d'après la technique de Shepard et Campbell,

©BIU Santé

pourrait donner des résultats pratiques suffisants. D'après eux, le roténone tue le gramme de poids vif à la dose de 0 milligr. 003 (*J. Eco. Entom.*, **25**, p. 142).

Les propriétés pharmacodynamiques et toxiques du roténone et des extraits des plantes qui en renferment, ont été d'autant mieux étudiées que, dès le début de leur emploi, on avait eu des craintes sérieuses de leur toxicité pour l'homme en raison du fait qu'ils étaient utilisés dans la confection du poison des flèches des chasseurs de Bornéo, et que leur toxicité pour les poissons était confirmée.

Les recherches récentes de Buckingham (*Eng. Chem.*, 1930, **22**, p. 1133) et celles de H. B. Haag (*J. Pharm. exper. Therap.*, 1931, **43**, p. 193) confirment pleinement les observations antérieures et ont montré qu'il n'y avait aucun danger pour l'homme et les animaux à sang chaud à utiliser ces substances qui étaient inoffensives ingérées. A la suite de ses expériences, Haag en fut tellement convaincu qu'il ingéra, sans inconvénient, 150 milligr. de roténone.

Ces auteurs ont opéré sur tous les animaux de laboratoire : chiens, chats, cobayes, rats blancs et également sur des poulets, des cochons, des moutons, des vaches, et ils concluent que le roténone administré par la bouche ne produit aucun effet visible. Chez le chien, on a donné jusqu'à 150 milligr. par kilogramme.

Il n'en est pas de même par voie d'injection intraveineuse : le roténone et les corps voisins se conduisent alors comme des poisons paralysants à action d'origine centrale, la mort étant déterminée par asphyxie. On voit d'abord se produire des troubles respiratoires, de la dyspnée et de la polypnée ainsi que les vomissements, de la paralysie progressive musculaire et enfin de l'asphyxie. Il ne se produit des troubles cardiaques que lorsque les doses sont suffisantes pour déterminer la paralysie respiratoire ; ils consistent d'abord en un ralentissement du pouls, puis en arythmie avec bloc partiel ou total du cœur et finalement en paralysie ventriculaire ; on constate une chute de la pression sanguine provoquée par de la vasodilatation périphérique en rapport avec la paralysie des muscles à fibres lisses et striées. Tous ces phénomènes sont d'origine centrale.

Par contre, les poissons sont extrêmement susceptibles à l'action du roténone et autres constituants des *Derris*. W. A. Gersdorff (*J. am. Chem. Soc.*, 1930, **52**, p. 3440) a trouvé que la concentration de 75 milligr. de roténone par 100 litres, soit 1/13.000.000 à 23° tue les poissons rouges en deux heures par arrêt respiratoire, après phénomènes d'excitation primitifs.

Les batraciens, les vers, les mollusques, les insectes, en général tous les animaux à sang froid sont intoxiqués, avec une intensité variable mais toujours forte, par voie gastrique et par contact prolongé ; l'action est moins générale et moins rapide qu'avec les pyréthrines.

©BIU Santé

RICHARDSON et L. HAAS ont constaté que les sauterelles résistaient à l'intoxication gastrique par le roténone; d'autre part, les larves de diptères sont également résistantes.

M. W. DAVIDSON (*J. Eco. Entom.*, 1931, **23**, p. 868) fit le premier des essais de toxicité méthodiques du roténone sur les insectes parasites des végétaux au moyen de pulvérisation d'une suspension de roténone obtenue par dilution dans l'eau d'une solution acétonique de ce corps (0 gr. 5 à 1 gr. de roténone dans 100 litres d'eau). Depuis, de nombreux expérimentateurs répétèrent et étendirent ces essais pour préciser les doses et les meilleures méthodes de traitement. F. L. CAMPBELL, en particulier, opéra sur 55 espèces d'insectes et il conclut en affirmant que le roténone est en général, comme poison ingéré plus toxique que les arséniates de plomb et que, comme poison de contact, elle est plus toxique que la nicotine.

SHEPARD et CAMPBELL (*J. Eco. Entom.*, 1932, **25**, p. 142; 1935, **28**, p. 285) sur des élevages de vers à soie, déclarent que le roténone est trente fois plus toxique que l'arséniate de plomb.

DAVIDSON a trouvé que sur les *Aphis* le roténone est quinze fois plus efficace que la nicotine.

GINSBOURG (*J. Eco. Entom.*, 1935, **28**, p. 292) a trouvé que le roténone et les extraits de *Derris* étaient plus toxiques sur les *Aphis* des pommes que le pyrèthre.

YOTHERS et KECK (*Soc. Flo. Nur.*, 1930, **29**, p. 7) expérimentant sur les araignées rouges des *Asparagus plumosus* déclarent que les pulvérisations contenant du pyrèthre comme principe actif sont plus efficaces que celles contenant 5 °/₀ d'extrait de *Derris*, qui présentent le maximum d'efficacité.

R. C. ROARK a publié pour le ministère de l'Agriculture des États-Unis la notice n° 120 dans laquelle il conclut que le roténone et les extraits de *Derris* sont supérieurs aux arséniates et à l'arséniate de plomb comme insecticide d'absorption et qu'il est également supérieur comme activité aux insecticides de contact la nicotine et le pyrèthre.

Le roténone et les préparations de *Derris* ont été appliqués avec succès spécialement contre les divers insectes suceurs, les pucerons des légumes et des arbres fruitiers, les altises, les criocères, les bruches, les anthonomes, les thrips, les psylles; les diverses chenilles, piérides, tenthrèdes, noctuelles, hyponomeutes sont également rapidement détruites. Il existe déjà une littérature importante spécialement aux États-Unis et en Angleterre.

Des essais, faits en Champagne, ont montré son efficacité contre les pyrales, l'eudémis et la cochylis.

Dans la lutte contre le *Doryphora* des poudrages se sont montrés très actifs et ont permis d'enrayer rapidement les invasions aussi bien au début par leur action sur les larves que sur les insectes parfaits. La

©BIU Santé

mortalité des larves ne s'observe qu'au bout de quelques heures.

Les professeurs Feytaud, Balachowky, Vuillaume, Raucourt, de Lapparent, F. Robin préconisent actuellement l'emploi de ces préparations qui donnent des résultats très satisfaisants sans aucune nocivité pour les plantes, pour les individus et pour les animaux domestiques. Il est à souhaiter que sous leur impulsion cette pratique se diffuse de plus en plus en France pour la défense de nos cultures.

Aux États-Unis le roténone est également utilisé en poudrages contre les insectes de nos habitations : puces, punaises, crancrelas et pour la désinsectisation des animaux domestiques, chiens, chats, volailles; les poux et leurs lentes sont détruits très facilement.

Des lavages avec des émulsions d'extraits ont été également pratiqués sur les moutons et sur les bœufs, contre le varon. Gaut a ainsi traité en Angleterre avec succès plus de 10.000 têtes de bétail.

Enfin, Mac Gil utilise le *Derris* pour la conservation des laines et des effets. Back et Cotton les font tremper dans une solution acétonique à 1 °/₀ de roténone.

Le *Derris* a été également utilisé en Amérique dans la lutte contre les mouches et les moustiques; Little a montré que le roténone ne tuait pas la mouche comme les pyréthrines. Touché avec une émulsion renfermant 5 milligr. de roténone par litre, l'animal est très rapidement paralysé des pattes, mais il vole encore pendant un certain temps, ne tombe qu'après et meurt au bout de quarante-huit heures environ.

Pour obvier à cet inconvénient, les Américains utilisent des émulsions contenant à la fois des pyréthrines et des extraits de *Derris*, qui procurent des morts rapides.

Les moustiques et les *Culex pipiens* sont tués avec des émulsions renfermant 8/10 de milligramme de roténone par litre. Les larves sont également détruites à cette dilution.

Les émulsions, faites avec une solution acétonique de roténone dans l'eau, se font assez facilement mais ont une tendance à floculer rapidement lorsque le milieu est acide ou neutre; elles sont plus stables mais perdent progressivement leur activité lorsque le milieu est alcalin. On peut ainsi expliquer les résultats contradictoires qui ont été obtenus.

Pour la destruction des insectes, les *Derris* et *Lonchocarpus* sont utilisés le plus souvent en poudrages. Ce mode de dispersion des insecticides se développe de plus en plus et il présente de nombreux avantages sur les pulvérisations qui nécessitent un charroi de liquide important et nécessitent une main-d'œuvre plus dispendieuse.

Il existe actuellement des poudreuses bien étudiées et faciles à manier qui donnent toute satisfaction et fournissent par turbulence un nuage poudreux homogène et continu, qui, si le temps est calme, se déposent régulièrement sur les feuilles.

©BIU Santé

Pendant les périodes humides, les poudrages agissent mieux et plus longtemps que les bouillies en pulvérisations.

Il faut utiliser des poudres impalpables, c'est de la plus grande importance, mais ce n'est pas une difficulté, car les racines de *Derris* et de *Lonchocarpus* se pulvérisent bien.

Au point de vue activité, il est indifférent d'utiliser l'une ou l'autre de ces plantes; il n'y a que le titre des poudres en roténone qui compte et elles sont toujours vendues titrées pour être diluées avant l'emploi.

Les poudres commerciales à répandre par poudrage sont diluées dans des matières inertes d'égale densité et de même grosseur de grains (talc, argiles, bentonite, etc.) pour rester homogènes. Il y a avantage à les additionner d'une substance adhésive qui fixe la poudre à la surface de la feuille.

La pulvérisation des *Derris* et *Lonchocarpus* doit fournir une poudre titrant de 4 à 5 °/₀ de roténone: elles renferment en outre les autres toxiques (déguéline, téphrosine, toxicarol), qui augmentent par leur présence l'effet toxique.

Les dilutions de ces poudres doivent se faire de telle sorte que la poudre à pulvériser contienne de 0,25 à 0,75 °/₀ de roténone.

Cette teneur doit être indiquée sur les emballages des fabricants.

La poudre impalpable de *Derris* peut également servir pour des pulvérisations après dilution et émulsion convenable dans l'eau additionnée d'un agent émulsif et mouillant (savon, bile, etc.).

On vend également pour pulvérisation des extraits liquides contenant d'ordinaire 5 gr. de roténone pour 100 cm³ ou des extraits solides titrant de 15 à 25 °/₀ de roténone.

Il serait désirable que l'usage de ces produits se propage en France, car les expérimentateurs sont unanimes pour constater l'activité toxique du roténone et de ses dérivés sur les animaux inférieurs et spécialement les insectes et son innocuité complète pour les animaux domestiques et pour l'homme de même que pour tous les organes des plantes.

Il agit à la fois par contact et par ingestion à des doses très faibles.

On a reconnu également que, dans la plupart des cas, les poudrages étaient plus actifs et plus avantageux que les pulvérisations d'émulsions et qu'ils étaient moins coûteux.

Dans ces dernières années, à l'étranger, l'utilisation de ces produits en agriculture s'est accrue dans des proportions insoupçonnées et ils paraissent devoir supplanter les pyréthrines trop chères et trop labiles, la nicotine moins active, chère et toxique, les arsenicaux et les dérivés fluorés moins actifs et toxiques.

Sous l'influence des demandes, les plantes à roténone sont devenues des plantes industrielles dont la culture se développe sans cesse, en Malaisie pour les *Derris*, en Amérique pour les *Lonchocarpus*.

©BIU Santé

FINKELSTEIN (*Pflanzenbau*, 1934, **10**, p. 271) rapporte qu'en 1934, il y avait en Malaisie, en culture de *Derris*, 5.000 hectares fournissant régulièrement, tous les deux ans, 2.500 tonnes de racines commerciales, le roténone s'accumulant au maximum dans la plante au bout de vingt et un à vingt-trois mois.

Les essais de culture faits dans nos colonies, Indochine et Guyane, sont très insuffisants et devraient être repris, développés et surtout dirigés scientifiquement par les Services Agricoles de ces colonies pour nous permettre de ne pas être tributaires de l'étranger et de produire des racines riches en roténone. Il ne faut pas se contenter de produire des racines à 5 % de roténone; on peut et il faut augmenter ce titre.

J'ai reçu dernièrement une racine de *Derris* qui titrait 16 % de roténone et 32 % d'extrait éthéré, et on en trouve assez souvent sur les marchés de Londres et de Hambourg.

Cette culture pourrait probablement être aménagée dans quelques-unes de nos colonies d'Afrique; les Belges travaillent dans ce sens au Congo.

Dr J. CHEVALIER.

Sur la nature et la répartition de quelques glucides dans diverses espèces de Viciées indigènes.

Dans un travail publié il y a quelques années [1], nous avons commencé l'étude de la composition glucidique des genres *Lathyrus* et *Orobus*, nous efforçant ensuite de suivre le métabolisme des principaux osides de ces plantes.

Ces Viciées-Papilionacées, dont certaines étaient employées autrefois dans des buts alimentaires ou thérapeutiques (1), sont plus connues sous le nom de gesses. Elles possèdent des fleurs pourvues d'un calice à cinq dents inégales. La réunion des étamines forme un tube. Le style droit, arqué ou tordu sur lui-même, est aplati d'avant en arrière et porte des poils sur sa face supérieure. Le fruit est ordinairement aplati sur les côtés, plus long que large, et s'ouvre par deux valves. Les fleurs sont de couleurs très variées. Les feuilles ont, en général, une vrille rameuse ou simple, plus rarement, elles sont terminées par un petit filet qui peut être très court. Comme il est courant de constater chez quelques gesses la transformation des vrilles en folioles, nous avons réuni, dans cette

1. Les tubercules du *Lathyrus tuberosus* L. appelés communément macussons possèdent un goût délicat et sont mangés crus ou cuits à l'eau ou sous la cendre. La semence d'orobe faisait partie des quatre farines résolutives.

©BIU Santé

étude, sous le nom général de *Lathyrus*, toutes les espèces y compris les orobes. Nous restons d'ailleurs, à ce point de vue, en parfait accord avec LAMARCK [2], G. BONNIER [3] et A. GODRON [4].

Depuis la publication de ces recherches limitées aux gesses indigènes, nous avons poursuivi notre inventaire et réussi l'isolement de quelques glucides nouveaux pour les espèces envisagées. Ce sont ces résultats que nous voudrions brièvement exposer ici.

Tous les biochimistes connaissent la répartition très vaste des oses, leur rôle dans la solubilisation, le transport et l'utilisation des produits élaborés à l'état d'osides. Ce sont des composés de grande valeur physiologique, tenant une place importante dans l'économie végétale.

Les osides, nous les trouvons dans les plantes sous deux formes bien distinctes :

D'une part, les holosides, qui sont des matières de réserve solubles, plus ou moins transitoires, s'accumulant parfois dans les tubercules et les racines, très souvent dans les graines. D'autre part, les hétérosides (glucosides), dont le rôle dans les végétaux est encore si discuté et qui, sous l'influence des acides ou des diastases, s'hydrolysent plus ou moins complètement pour donner principalement des oses, quelquefois des holosides, toujours accompagnés d'autres substances possédant des fonctions chimiques les plus diverses.

Nous nous sommes demandé, en étudiant les glucides solubles (holosides et hétérosides) isolés des gesses, s'il ne serait pas possible de trouver un ou plusieurs osides plus spécialement répandus chez les différentes espèces du genre *Lathyrus*, et permettant le groupement, par affinités chimiques, de ces plantes déjà voisines par les caractères botaniques.

HOLOSIDES

Les holosides, que nous avons décelés, isolés, puis étudiés, sont :

Le *saccharose*, diholoside non réducteur;

Le *maltose*, diholoside réducteur;

Le *stachyose*, tétraholoside non réducteur.

Ces sucres, qui constituent des éléments nutritifs importants, ne sont pas directement assimilables. Il faut, pour que la plante puisse les utiliser, qu'ils aient été préalablement hydrolysés, et ce sont les diastases qui interviennent pour effectuer cette sorte de digestion chez les végétaux.

Le *saccharose* existe en forte proportion dans les organes de réserve souterrains. Nous l'avons isolé des tubercules de la gesse tubéreuse (6 °/₀), des racines de la gesse sauvage (2,5 °/₀). Son extraction se réalise facilement par les procédés directs ou barytiques.

Cet oside a été décelé également dans les tiges foliées de ces mêmes gesses, puis dans celles de la gesse des prés. Quant aux graines, nos

©BIU Santé

essais sur ce point sont encore à leur début, nos travaux antérieurs ayant porté plus particulièrement sur l'obtention du stachyose.

Toutefois, il est probable que nous y trouverons le saccharose. G. TANRET [5] a montré, en effet, une association très constante dans les graines de Légumineuses du saccharose et du stachyose. Notons cependant que les recherches de H. HÉRISSEY et R. SIBASSIÉ [6] sont moins concluantes à cet égard.

Sans préjuger de nos travaux en cours, il est certain que le saccharose représente l'élément glucidique le plus répandu chez les *Lathyrus*. Cela n'a rien de surprenant, le sucre de canne pouvant être considéré comme un principe nécessaire aux échanges nutritifs dans toutes les plantes phanérogames.

L'étude de son métabolisme, au cours de la végétation annuelle, a confirmé les données acquises depuis longtemps sur les relations de ce sucre avec l'amidon dans les organes souterrains.

Prenons le cas de la gesse tubéreuse :

Le saccharose formé aux dépens des matières amylacées, pendant la période hivernale, tend à remplacer celles-ci comme élément de réserve plus facilement assimilable. Il ne paraît pas provenir du sucre réducteur, celui-ci restant à cette époque à un taux minimum.

Au cours de la période de végétation aérienne, le saccharose est employé d'une façon continue, pendant que l'amidon élaboré par les feuilles, s'accumule sans interruption dans les tubercules.

Le *maltose* ne permet pas des observations identiques. Ce diholoside réducteur est très difficile à obtenir cristallisé, lorsqu'il n'est pas abondant, en raison de l'imperfection des méthodes suivies jusqu'ici pour son extraction.

Nous l'avons caractérisé, puis isolé des tubercules de la gesse tubéreuse [7] et des racines de la gesse sauvage [8] où il accompagne, en très faible quantité, le saccharose. Nos recherches ont été négatives en ce qui concerne les tiges foliées de ces mêmes plantes.

Quant au métabolisme de ce sucre, nous n'avons pu le suivre d'une façon certaine que dans les parties souterraines du *Lathyrus tuberosus* L. Les oscillations à peine marquées autorisent difficilement les hypothèses. Notons simplement que c'est un glucide permanent comme le saccharose, à variations peu conséquentes, liées, semble-t-il, aux modifications amylifères. Il nous avait paru assez logique de considérer dans la gesse tubéreuse le maltose comme un véritable principe de réserve; après l'étude de cet oside chez la gesse sauvage, nous sommes beaucoup moins affirmatif et nous rejoignons en cela R. FRANQUET [9] qui se demande, dans ses conclusions sur la genèse de l'amidon, si l'on doit tenir le maltose comme le terme obligatoire de la condensation des hexoses en amidon ou comme un glucide indépendant de la matière amylacée.

©BIU Santé

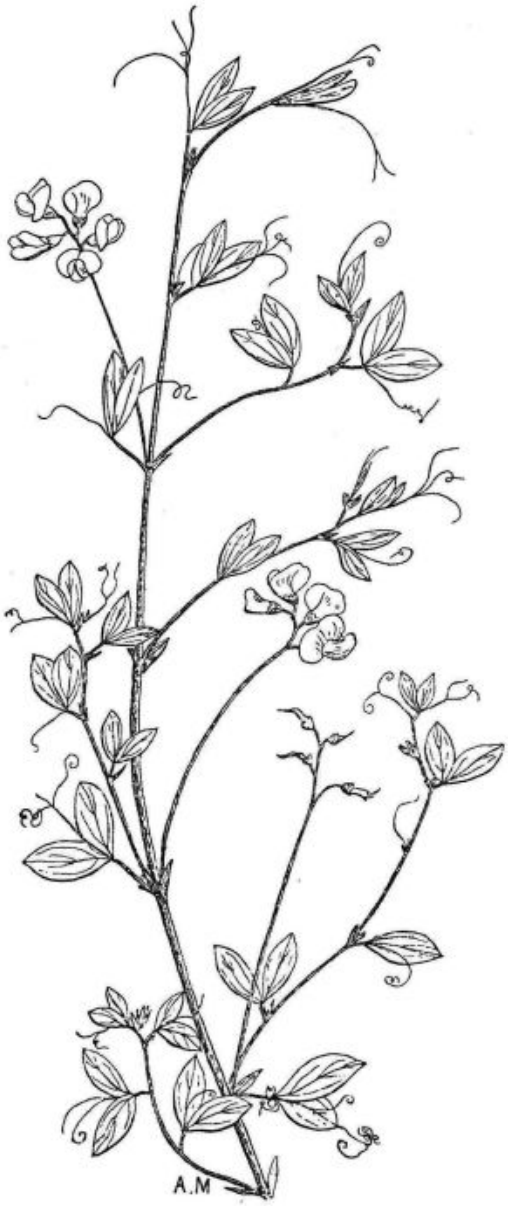


FIG. 1. — *Lathyrus tuberosus* L.

©BIU Santé

Le *stachyose*, tétraholoside non réducteur, autrefois fort rare, reste actuellement localisé dans quelques familles végétales où on le trouve plus spécialement dans les parties souterraines et les graines.

Isolé pour la première fois comme triholoside, en 1890, des tubercules de *Stachys tuberifera* L. (crosnes du Japon), par E. SCHULZE et A. VON PLANTA [10], il fut retrouvé par PIAULT [11] dans les racines de nombreuses Labiées (*Ballota*, *Stachys*, *Mentha*, *Clinopodium*, *Origanum*). puis par J. KHOURI dans l'*Eremostachys laciniata* L. [12].

C'est G. TANRET [5] qui, en l'isolant de diverses graines de Papilionacées (haricot, lentille, galèga, trèfle rouge, lupin jaune), l'identifia au mannéotétrose (tétraholoside) que CH. TANRET avait retiré antérieurement de la manne de frêne [13].

En dehors du jasmin blanc (VINTILESCO [14]) et des plantains (HÉRISSEY et GRAVOT [15]), la grande famille des Légumineuses est, par excellence, le lieu d'élection du stachyose. Non seulement ce sucre existe dans la graine de haricot, mais en 1927, R. SIBASSIÉ [16] l'a découvert dans plusieurs espèces voisines (luzerne de Provence, fenugrec, indigo des teinturiers, sophora du Japon, haricot dolique, févier d'Amérique). Plus récemment J. P. PIERRAERTS et G. TANRET l'ont isolé du *Tetrapleura Thonningii* Benth. [17]. Nous-même, en 1932, l'avons retiré des graines de gesse tubéreuse et de gesse sauvage [1].

Dès cette époque, nous soupçonnions sa présence dans les graines de quelques espèces voisines. C'est avec de très grandes difficultés et en suivant la méthode décrite par G. TANRET [19] que nous avons réussi à caractériser le stachyose chez les gesses aphaca et hérissée.

Entre temps, TANRET le retrouvait dans la coronille [18] et l'isolait du pois [13], d'où il n'avait jamais été extrait cristallisé.

Nous voyons, en résumé, que ce stachyose est connu actuellement dans quatre familles : Oléacées, Plantaginées et principalement Labiées et Légumineuses. Nous constatons qu'il existe dans quatre espèces de gesses où nous n'avons pas trouvé de raffinose et l'on peut se demander si, malgré l'extrême diversité des sucres dans les graines de Légumineuses [16], il n'y aurait pas, dans quelques genres comme les *Lathyrus*, une certaine homogénéité des glucides de réserve.

Le métabolisme de cet holoside est à peine connu ; nous ne l'avons jamais isolé ou même décelé dans les tiges foliées des gesses. A-t-il des relations avec les autres sucres?

Ce problème est particulièrement intéressant, et nous étudions actuellement les oscillations annuelles du stachyose comparativement à celles des autres glucides. FRANQUET, le seul auteur qui, à notre connaissance, ait travaillé la question, note l'apparition du glucide dans la graine de haricot, sans pouvoir établir de relation entre la présence du stachyose et celle du saccharose d'une part, et les processus de l'amylogenèse d'autre part. Le sucre n'existe dans aucune partie de la plante en dehors

©BIU Santé

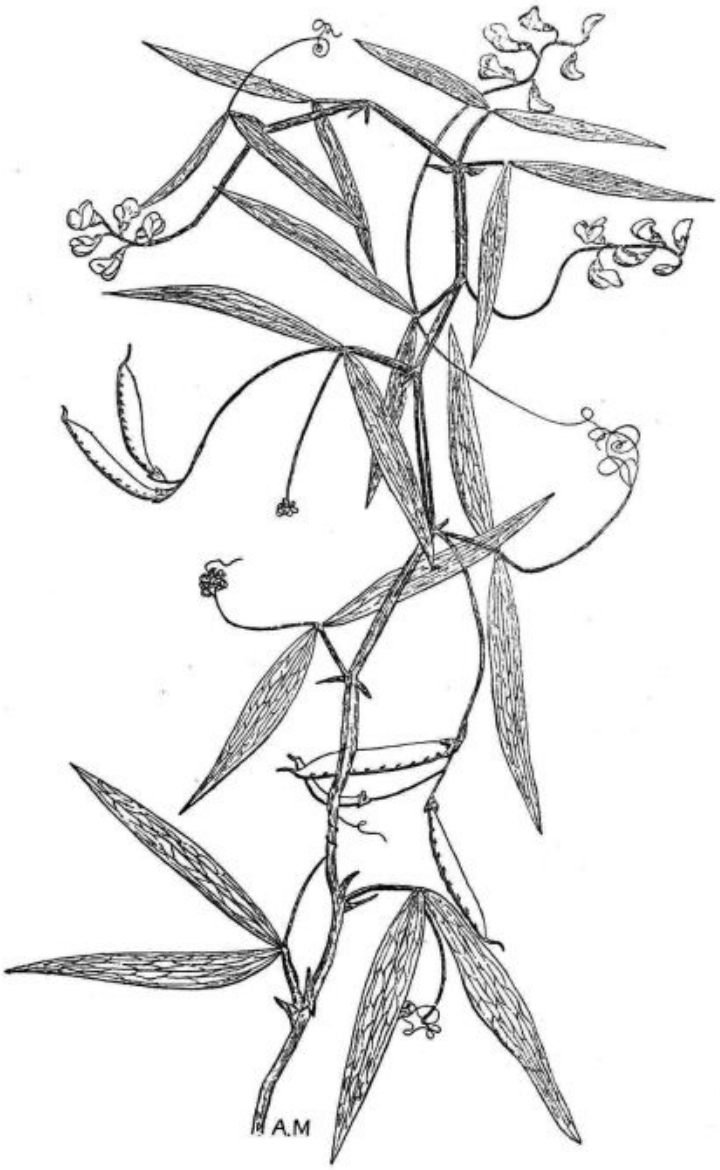


FIG. 2. — *Lathyrus silvestris* L.

©BIU Santé

des graines, il apparaît dans celles-ci juste au moment de la maturation, et constitue une réserve que la jeune graine utilise rapidement à la reprise de la végétation. Quant au saccharose et à l'amidon, ils disparaissent beaucoup plus lentement.

HÉTÉROSIDES

Dans la plupart des gesses, ces corps, contrairement aux holosides, se localisent dans les parties aériennes.

Les racines et les graines dans le genre *Lathyrus* proprement dit, ne renferment pas d'hétérosides dédoublables par les complexes fermentaires (invertine, émulsine, rhamnodiastase). D'après nos essais, toutes les tiges foliées contiennent un ou plusieurs de ces principes dont nous poursuivons systématiquement l'extraction. Le problème est particulièrement délicat du fait que ces glucides n'existent qu'à l'état de traces dans la majorité des espèces.

C'est ainsi que le *Lathyrus pratensis* L. renferme en petites quantités un hétéroside caractéristique. Sous l'action de l'émulsine, ses solutions extractives changent de teinte et prennent une odeur aromatique rappelant vaguement le parfum de la coumarine. Le produit de dédoublement aglyconique, formé sous l'action fermentaire, est soluble dans l'éther, dans le toluène ; on peut l'obtenir cristallisé par évaporation du solvant à l'air libre.

Les résultats les plus intéressants nous ont été fournis par les gesses appartenant au genre *Orobus*.

A ce point de vue, le *Lathyrus niger* Bernh. est très typique ; il renferme abondamment de l'arbutoside, sauf dans les racines (12 à 15 °/₀ dans les feuilles, 20 °/₀ dans les fleurs).

Rappelons, pour mémoire, que ce corps est le glucoside β de l'hydroquinol. Bien que nous soyons loin de connaître l'origine et la signification de ce principe, il semble que sa genèse, d'après nos recherches, soit en relation avec la fonction chlorophyllienne.

Au cours de cette étude, un problème important était resté irrésolu. Par suite du manque de matériel, nous n'avions pu rechercher l'hétéroside dans les graines. Dernièrement, un de nos élèves, utilisant un procédé indirect, la méthode de microsublimation, a réussi la caractérisation de l'hydroquinol non seulement dans des téguments, mais aussi dans des fragments de graines dépourvus de toute enveloppe. En opérant sur des poudres de cotylédons décortiqués, l'auteur n'obtint le sublimat phénolique qu'après hydrolyse de la poudre par addition d'acide chlorhydrique dilué au 1/10. Jamais l'hydroquinol libre ne fut décelé dans la graine ni dans les autres parties du végétal, ce qui confirme bien nos recherches et montre que l'apparition du diphénol est liée à la présence de l'arbutoside.

©BIU Santé



FIG. 3. — *Lathyrus niger* Bernh.

©BIU Santé

L'identification de l'hétéroside dans cette partie de la gesse noire mérite d'être mentionnée. Nous croyons, en effet, que c'est la première fois qu'on le signale dans cet organe de réserve et, vu son étude très facile, nous sommes persuadé que des expériences de germination pratiquées simultanément à l'obscurité et à la lumière sur une quantité suffisante de graines, apporteraient des renseignements particulièrement instructifs pour l'arbutoside, dans la question si controversée de l'hétéroside déchet et de l'hétéroside aliment. Nous n'insisterons pas, d'autre part, sur le grand intérêt thérapeutique et, par suite, pharmaceutique du *Lathyrus niger* Bernh.

Le principe de la gesse à grosses racines (*Lathyrus macrorhizus* Wimm.) que nous avions signalé, en 1928 [**20**], fut isolé, en 1930, par M. Bridel et C. Charaux [**21**] sous le nom d'oroboside. Ce corps, uniquement connu chez cette plante, existe dans tous les organes, sauf peut-être dans la graine pour laquelle nous n'avons pas trouvé de renseignement bibliographique.

Parmi les gesses indigènes étudiées, quatre espèces subissent, au cours de leur dessiccation, des changements de coloration, noircissement, bleuissement, etc... Le processus de ces phénomènes n'est pas identique comme nous l'avons déjà fait remarquer [**22**].

Nous connaissons maintenant la genèse du noircissement du *Lathyrus niger* Bernh., du *Lathyrus macrorhizus* Wimm. Le premier renferme l'arbutoside dont l'hydrolyse libère l'hydroquinol. C'est ce diphénol qui, par oxydation, provoque la coloration observée. Le second possède un chromogène, l'orobérol, directement oxydable.

Actuellement, nous étudions le bleuissement du *Lathyrus Aphaca* L., et nous recherchons l'origine des teintes brunâtres présentées, dans certaines circonstances, par le *Lathyrus pratensis* L.

Pour cette dernière gesse, la nature hétérosidique du principe hydrolysé ne semble plus faire de doute.

CONCLUSIONS

Les déductions, résultant de cet exposé consacré aux glucides des gesses indigènes, sont les suivantes :

1° Il ne semble pas possible d'établir, pour les plantes envisagées, de caractères particuliers provenant d'une composition holosidique analogue.

On remarquera seulement que les graines des gesses étudiées renferment systématiquement du stachyose.

2° Quant aux hétérosides connus (oroboside, arbutoside, hétéroside du *Lathyrus pratensis* L.), ils sont tous trois différents, contrairement à ce qui a lieu dans plusieurs familles végétales (gentiopicroside des Gentianées, loroglossoside des Orchidées, aspéruloside des Rubiacées, etc.).

©BIU Santé

En fait, le genre *Lathyrus*, malgré ses caractères homogènes au point de vue botanique, ne présente, par ses glucides, aucun caractère chimique remarquable, susceptible de l'individualiser parmi les Légumineuses.

A. MEUNIER.

(*Laboratoire de Pharmacie galénique de la Faculté de Pharmacie de Nancy.*)

BIBLIOGRAPHIE

[1] MEUNIER (A.). Contribution à l'étude des glucides dans quelques espèces indigènes du genre *Lathyrus* (Papilionacées). *Thèse Doct. Sc. Nat.*, Nancy, 1933.
[2] LAMARCK. *Encyclopédie botanique*, an IV de la République (1795), **4**, p. 624.
[3] BONNIER (G.). *Flore complète de France, Suisse et Belgique*, **3**, Paris, E. ORLHAC, p. 70-77.
[4] GODRON (A.). *Flore de Lorraine*, 1861, **1**, p. 208.
[5] TANRET (G.). *Bull. Soc. Chim.*, 1913 (4), **13**, p. 176.
[6] HÉRISSEY (H.) et SIBASSIÉ (R.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1924 (7), **30**, p. 345.
[7] MEUNIER (A.). *C. R. Acad. Sc.*, 1933, **197**, p. 98.
[8] MEUNIER (A.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1936 (8), **23**.
[9] FRANQUET (R.). La genèse de l'amidon dans quelques plantes à réserves amylacées. *Thèse Doct. Sc. Nat.*, Paris, 1932.
[10] SCHULZE (E.) et VON PLANTA (A.). *Ber. Chem. Ges.*, 1890, **23**, p. 1692; 1891, **24**, p. 2705.
[11] PIAULT (L.). Sur le stachyose. Sa recherche et sa présence dans la famille des Labiées. *Thèse Doct. Univ.* (*Pharm.*), Paris, 1910.
[12] KHOURI (J.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1910 (7), **2**, p. 211.
[13] TANRET (CH.). *Bull. Soc. Chim.*, 1902, **27**, p. 947.
[14] VINTILESCO (J.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1909 (6), **29**, p. 337.
[15] HÉRISSEY (H.) et GRAVOT (M.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1935 (8), **22**, p. 537.
[16] SIBASSIÉ (R.). Recherches sur les glucides contenus dans quelques graines de Légumineuses. *Thèse Doct. Univ.* (*Pharm.*), Paris, 1927.
[17] PIERRAERTS (J.) et TANRET (G.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, **12**, p. 457.
[18] TANRET (G.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1934, **16**, p. 941.
[19] TANRET (G.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1235.
[20] GILLOT (P.) et MEUNIER (A.). *Assoc. Franç. Avanc. Sc.*, La Rochelle, 1928.
[21] BRIDEL (M.) et CHARAUX (C.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, **12**, p. 615.
[22] MEUNIER (A.). *C. R. Acad. Sc.*, 1930, **191**, p. 1471.

Recherches biochimiques et pharmacologiques sur le rutoside.

Dans ce travail, les auteurs montrent que l'extraction du rutoside du Ruta graveolens *faite à l'aide de l'alcool est difficile; ils ont essayé diverses méthodes d'extraction, dont la meilleure consiste dans l'épuisement de la drogue, au Soxhlet, par l'éther aqueux. La purification du rutoside peut se faire avantageusement en utilisant sa solubilité dans la pyridine. Ils donnent, à titre documentaire, quelques résultats obtenus dans l'étude des variations de la teneur en rutoside au cours de*

©BIU Santé

la végétation de la rue. Les essais physiologiques ont montré que le rutoside, peu toxique, provoque, chez le chien, de l'hypotension sans bradycardie, accompagnée de diminution de volume du rein ; il ne semble pas doué de propriétés diurétiques.

Le rutoside (rutine) a été retiré par WEISS [14] en 1842, du *Ruta graveolens*. La formule exacte et l'équation de dédoublement n'ont été déterminées qu'en 1904 par SCHMIDT [13] : le rutoside se dédouble, par hydrolyse acide, en quercétol, rhamnose et glucose, d'après la formule :

$$C^{27}H^{30}O^{16} + 2H^2O = C^{15}H^{10}O^7 + C^6H^{12}O^5 + C^6H^{12}O^6.$$

CHARAUX [2], en 1924, a réalisé l'hydrolyse fermentaire du rutoside ; sous l'influence de la rhamnodiastase, il se dédouble en quercétol et rutinose ; ce dernier est un biose formé de l'union d'une molécule de rhamnose et d'une molécule de glucose.

Le rutoside est un des hétérosides les plus répandus chez les végétaux. CHARAUX, en 1924 [3], l'a extrait d'une douzaine d'espèces végétales chez lesquelles sa présence n'avait pas encore été signalée. Depuis, il a été rencontré chez d'autres espèces : chez *Salix triandra* L., par BRIDEL et BÉGUIN [1], chez *Forsythia pendula* L. par GOLLAN [6], chez *Bupleurum falcatum* par RABATÉ [11], chez *Sophora japonica* L. par RABATÉ et DUSSY [12].

En raison de la présence si fréquente du rutoside dans le règne végétal et chez les espèces les plus diverses, il nous a paru intéressant d'étudier les variations de la teneur en rutoside au cours de la végétation. Ces études ont porté sur *Ruta graveolens* L. ; elles ont été poursuivies pendant trois années consécutives ; malheureusement, les résultats obtenus ne peuvent être donnés qu'à titre d'indication, parce que la technique employée ne nous permettait pas d'extraire la totalité du glocuside présent dans la plante.

L'un de nous, ayant eu à préparer du rutoside en vue d'autres recherches, n'avait pu en obtenir que de très petites quantités à partir de rues commerciales [7]. D'autre part, au cours des recherches entreprises en commun, nous avons remarqué qu'un même lot, qui, traité peu de temps après la récolte, donnait un rendement notable en rutoside, ne cédait plus que des traces de ce principe après une conservation de deux à quatre mois. Nous avions donc pensé que, suivant la règle générale, il y avait destruction du glucoside au cours de la dessiccation et de la conservation de la plante. Cependant, les recherches de divers auteurs et, tout récemment encore, celles de l'un de nous [7], n'ont jamais permis de mettre en évidence la rhamnodiastase dans les organes de la rue et l'action des vapeurs d'éther ou de chloroforme, qui déclenche en général les phénomènes d'hydrolyse des osides ne provoque pas le dédoublement du rutoside chez la rue fraîche.

Nous avons alors été amenés à penser que, peut-être, pour des raisons

©BIU Santé

inconnues, la méthode préconisée par CHARAUX et que nous utilisions ne permettait pas toujours l'extraction *quantitative* du rutoside et nous avons tenté cette extraction par d'autres procédés.

Dans la méthode de CHARAUX [2], la plante sèche pulvérisée est épuisée par l'alcool bouillant. L'extrait alcoolique est repris par l'eau bouillante. On filtre à chaud. La liqueur refroidie est dégraissée à l'éther. Le rutoside se dépose dans la liqueur aqueuse.

Sur des lots de rue dont la méthode précédente ne nous avait permis d'extraire que de très petites quantités de rutoside, nous avons tenté d'extraire celui-ci, au Soxhlet, par épuisement à l'aide des solvants suivants : éther sulfurique, éther sulfurique + 10 p. 100 d'eau, éther sulfurique + 10 p. 100 d'alcool, éther acétique aqueux, acétone à 10 p. 100 d'eau. Dans tous les cas, sauf dans le cas de l'éther aqueux, nous n'avons obtenu qu'une très petite quantité de rutoside. Dans le cas de l'éther aqueux seulement, nous avons obtenu un rendement très supérieur. C'est ainsi que des lots de rue ne donnant que des traces de rutoside par les autres méthodes nous ont donné, par épuisement à l'éther aqueux, des rendements de 5 à 10 p. 1.000. Il est à noter que l'épuisement au Soxhlet à l'aide de l'eau permet aussi l'extraction de l'hétéroside, mais le produit obtenu est toujours très impur. Au contraire, dans le cas de l'épuisement par l'éther aqueux, le rutoside, qui se sépare, au cours même de l'opération, dans le ballon d'extraction, est, de premier jet, de bel aspect.

Ainsi donc, la méthode qui permet l'extraction la plus complète de la rue sèche est l'épuisement à l'éther aqueux, au Soxhlet. Ce procédé, s'il n'a pas été employé, à notre connaissance, pour l'extraction du rutoside, a d'ailleurs été employé, entre autres auteurs, par CHARAUX [4] pour l'extraction du phloridzoside, par RABATÉ [10], pour l'étude du *Salix purpurea*, par M^lle^ COLLOT [5] et par PLOUVIER [8,9] pour la séparation de l'amygdaloside et de l'amygdonitrile glucoside.

La purification du rutoside est obtenue, en général, en la dissolvant dans l'eau bouillante, qui l'abandonne par refroidissement. CHARAUX [2] utilise l'action successive de l'alcool méthylique et de l'eau bouillante. Nous avons obtenu de très bons résultats en utilisant la solubilité du rutoside dans la pyridine. On dissout le produit, en chauffant légèrement, dans cinq fois son poids de pyridine ; on filtre ; on verse enfin la liqueur dans vingt fois son volume d'eau distillée. Le glucoside se sépare lentement, à l'état cristallisé ; la séparation est complète en quarante-huit heures. On peut renouveler l'opération ou faire une reprise par l'eau bouillante. Le soluté aqueux se colorant parfois lorsque l'ébullition est prolongée, il est avantageux d'ajouter à la liqueur quelques gouttes de bisulfite de soude.

Nous avons dit plus haut que nous avions été conduits à ces expériences à l'occasion de recherches entreprises pour déterminer les

©BIU Santé

variations de la teneur en rutoside au cours de la végétation. L'expérience nous ayant montré que la méthode employée ne permettait pas l'extraction complète du rutoside, les résultats obtenus ne peuvent être retenus. Cependant, en ne tenant compte que des essais effectués sur la plante fraîche, il nous apparaît que les tiges feuillées sont plus riches en rutoside que les sommités fleuries ou fructifères, et que le meilleur rendement est obtenu en juin, au moment de la floraison.

A notre connaissance, aucun essai n'a été fait pour déterminer les propriétés pharmacologiques du rutoside.

La très faible solubilité du produit dans l'eau est une difficulté. La solution saturée à froid renferme moins de 1 p. 10.000 de rutoside et, comme il fallait s'y attendre, cette solution s'est montrée absolument inactive chez le chien.

Nous avons alors effectué quelques essais en introduisant par voie veineuse (saphène), chez le chien chloralosé, une solution de rutoside dans l'alcool à 30°. Le titre de la solution est sensiblement de 1 p. 1.000. Après avoir vérifié que l'alcool à 30° ne produisait aucune action chez l'animal, nous avons constaté que celui-ci réagissait à l'injection de la solution de rutoside par des phénomènes d'hypertension, sans bradycardie, action qui s'accompagne d'une diminution de volume du rein.

Afin d'étudier l'action de doses plus fortes, nous avons utilisé une solution pyridinique de rutoside préparée selon la formule :

Rutoside	1 gr.
Pyridine	1 gr.
Eau distillée	10 cm³.

L'injection à l'animal de la solution de pyridine à 1 p. 10 provoque, en raison des propriétés parasympathomimétiques de la pyridine, une hypotension fugace et peu marquée, avec bradycardie. L'injection de la solution de rutoside dans la pyridine provoque une hypotension plus marquée et plus durable, avec diminution de volume du rein.

L'hypotension provoquée par le rutoside correspond, pour des doses de produit variant de 1 à 5 milligr. par kilogramme d'animal, à une baisse de pression de 3 à 5 cm. de mercure, persistant de trois à cinq minutes.

Le rutoside ne paraît pas doué de propriétés diurétiques. Après injection intraveineuse, on constate, à l'aide de la sonde urétérale et par enregistrement du nombre de gouttes à l'uréographe, que, immédiatement après l'injection et pendant la période de diminution de volume du rein, le nombre de gouttes enregistré s'abaisse de moitié et peut même se réduire à zéro, puis revient à son taux antérieur.

Enfin, nous avons tenté de déterminer le degré de toxicité du rutoside. Nous avons opéré chez le cobaye, auquel nous avons injecté par voie

©BIU Santé

intrapéritonéale des doses de 0 gr. 25 à 0 gr. 50 par kilogramme. Nous n'avons pu dépasser ces doses à cause de la toxicité propre de la pyridine. Dans ces conditions, les animaux n'ont présenté aucun symptôme apparent d'intoxication.

M. MASCRÉ. RENÉ PARIS.

(*Travail du laboratoire de Matière médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris.*)

BIBLIOGRAPHIE

[1] BRIDEL (M.) et BÉGUIN (C.). Recherches biochimiques sur la composition du *Salix triandra* L. Obtention de rutoside, d'asparagine et d'un nouveau glucoside à essence dédoublable par l'émulsine. *Bull. Soc. Ch. biol.*, 1926, **8**, p. 901.

[2] CHABAUX (C.). Sur le dédoublement biochimique de la rutine. Rutinose, nouveau biose provenant de ce dédoublement. *Bull. Soc. Ch. biol.*, 1924, **6**, p. 631.

[3] CHABAUX (C.). Sur la présence de rutine dans certains végétaux. Préparation et identification de ce glucoside et de ses produits de dédoublement. *Bull. Soc. Ch. biol.*, 1924, **6**, p. 641.

[4] CHABAUX (C.). D'après Mlle KRAMER. Contribution à l'étude des hétérosides de *Kalmia latifolia*. L. et de *Phyllirea latifolia* L. *Thèse Doct. Sc. nat.*, Paris, 1933, p. 27.

[5] COLLOT (Mlle A. M.). Volume tricentenaire du Muséum. Paris, 1935.

[6] GOLLAN (J.). Sur la présence de rutoside dans les fleurs fraîches de *Forsythia pendula* L. *Bull. Soc. Ch. biol.*, 1929, **11**, p. 1154.

[7] PARIS (RENÉ). Action de diverses substances organiques volatiles sur quelques glucidases *in vivo* et *in vitro*. *Thèse Doct. Sc. nat.*, Paris, 1935.

[8] PLOUVIER (V.). Contribution à la recherche de l'amygdaloside et de l'amygdonitrile glucoside dans les plantes. *C. R. A. S.*, 1935, **200**, p. 2120.

[9] PLOUVIER (V.). Sur la présence d'amygdonitrile glucoside dans le genre *Cotoneaster* et dans les feuilles de *Cydonia vulgaris*. *C. R. A. S.*, 1936, **202**, p. 352.

[10] RABATÉ (J.). Contribution à l'étude biochimique des Salicacées. *Thèse Doct. Sc. nat.*, Paris, 1934.

[11] RABATÉ (J.). Sur la présence du rutoside dans les tiges foliées de *Bupleurum falcatum* L. *Bull. Soc. Ch. biol.*, 1930, **12**, p. 974.

[12] RABATÉ (J.) et DUSSY (J.). Contribution à l'étude des hétérosides flavonoliques des fruits de *Sophora japonica* L. *C. R. A. S.*, 1936, **202**, p. 1117.

[13] SCHMIDT (E.). Zur Kenntniss der Rhamnoside. *Archiv der Pharm.*, 1904, **242**, p. 210.

[14] WEISS (A.). Ueber das Rutin, vorgetragen beim Apotheker Grenium für Mittelfranken in Bayern. *Pharm. Zentralbl.*, 1842, **13**, p. 903.

©BIU Santé

Analyse chimique et biologique comparée des dattes sèches Degla-Beida et des dattes molles Deglet-Nour, de provenance algérienne (1).

Alors que l'Algérie compte — dans sa partie méridionale — environ 7 millions de dattiers, 400.000 seulement produisent des dattes molles Deglet-Nour (autour de 150.000 quintaux par an), dattes fines ou d'exportation, plus connues sous le nom de dattes-muscades. C'est à cette variété que nos travaux antérieurs se rapportaient (2).

A côté, d'autres dattiers produisent environ 850.000 quintaux de dattes communes (variété Ghars) et de dattes sèches Degla-Beida, lesquelles sont consommées sur place par les indigènes.

A maturité, les dattes Ghars laissent écouler un miel abondant et le résidu comprimé donne une sorte de tourteau, dit « pain de dattes », apprécié des caravanes. Un tel produit ne pourrait être assuré d'une plus grande dispersion. Il ne semble pas en être de même des dattes Degla-Beida, belles dattes sèches à saveur de noisette (3), dont l'avenir commercial, note le professeur PERROT, « n'est pas douteux, dans un délai peu éloigné » (4). Si l'on devait un jour — et ce ne serait pas sans intérêt, ajoute cet auteur — faire entrer la pulpe farineuse de dattes dans des mélanges alimentaires ou dans certains produis de régime, c'est évidemment à cette variété qu'il faudrait recourir. Un essai de mouture de ce genre fut d'ailleurs rapporté par HUSSON, aux *Journées du Dattier* de 1933 (5).

Les considérations précédentes et le manque de documents précis sur la valeur alimentaire des dattes sèches Degla-Beida, nous ont conduit à en poursuivre l'étude biologique comparativement à celle d'un nouvel arrivage de dattes Deglet-Nour ; l'un et l'autre échantillon provenaient du Sud-Algérien (région de Constantine).

A. — COMPOSITION

Les prélèvements effectués sur les différents lots reçus nous donnèrent en moyenne, pour l'une et l'autre variété, la composition suivante :

1. Note présentée à la Société de Pharmacie de Paris le 6 mai 1936.
2. R. LECOQ. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **112**, p. 293 ; 1935, **112**, p. 1661 et *Bull. Soc. Bol.*, 1932, **80**, p. 338. — E. PERROT et R. LECOQ. *Journées du Dattier, Compte rendu général*, Alger, 1935, p. 182.
3. D. BOIS. *Les plantes alimentaires. II. Phanérogames fruitières.* Paris, 1935, p. 583.
4. E. PERROT. *Le dattier dans les oasis des Zibans et de l'Oued Rhir.* Paris, 1934, p. 9 et 42.
5. M. HUSSON. *Journées du Dattier. Compte rendu général.* Alger, 1935, p. 173.

©BIU Santé

	DEGLA-BEIDA	DEGLET-NOUR
Poids total des 10 dattes	63 à 68 gr.	71 à 78 gr.
— des noyaux	11 à 13 gr.	8 à 11 gr.
— de la pulpe	51 à 55 gr.	63 à 68 gr.

On voit que les Degla-Beida offrent un poids total moins élevé que les Deglet-Nour et cependant ont un noyau plus lourd ; il en résulte un poids de pulpe moindre. Ces chiffres s'entendent évidemment pour les échantillons étudiés; toutefois, les chiffres obtenus précédemment avec d'autres Deglet-Nour ne font qu'accentuer encore la différence trouvée, puisque le poids total de 10 dattes était en moyenne de 81 à 87 gr., et le poids des noyaux de 6 gr. 5 à 8 gr.

L'analyse chimique centésimale de la partie charnue (pulpe), nous a fourni les résultats ci-après :

	DEGLA-BEIDA	DEGLET-NOUR
Humidité	15,93	22,49
Cendres	2,25	1,33
Matières grasses	0,11	0,09
— azotées	1,74	1,69
Sucres réducteurs	48,36	31,25
Saccharose	23,66	38,20
Cellulose et éléments divers	7,94	4,95

L'humidité contenue dans les Deigla-Beida est habituellement voisine de 15, celle des Deglet-Nour oscille entre 20 et 25 °/₀. C'est ce qui explique que les Degla-Beida peuvent servir à la préparation de « farines de dattes » (une dessiccation préalable en facilite encore la mouture), alors que les Deglet-Nour sont occasionnellement employés pour la préparation de « sirop de dattes ». Nous avons eu d'ailleurs, l'occasion d'analyser deux échantillons de chacun de ces produits :

	SIROPS DE DEGLET-NOUR	
	1	2
Humidité	31,66	26,93
Cendres	1,27	0,92
Sucres réducteurs	40,00	43,47
Saccharose	27,51	26,55

	FARINES DE DEGLA-BEIDA	
	1	2
Humidité	6,32	8,03
Cendres	2,46	2,33
Matières grasses	0,26	0,22
— azotées	2,25	2,18
Sucres rèducteurs	49,71	51,81
Saccharose	33,27	29,94
Cellulose et autres éléments	5,73	5,49

©BIU Santé

Contrairement à l'opinion généralement admise, nous n'avons pu caractériser de grains d'amidon (par examen microscopique en eau iodée) dans la pulpe des Degla-Beida *bien mûres* et dans les farines en résultant; par contre, les fruits moins mûrs et les farines correspondantes renferment plus ou moins de ces grains; la saveur de tels produits est d'autant moins fine et moins agréable qu'il y a plus d'amidon.

B. — RECHERCHE DES VITAMINES

La présence des vitamines A, B, C et D a été recherchée.

VITAMINE A. — La méthode *curative* a été appliquée en utilisant le régime A 5 dont nous nous servons couramment dans notre laboratoire. Ce régime, uniquement carencé en vitamine A de développement, répond à la formule ci-dessous :

Peptone de muscle	17 gr.
Levure de bière desséchée	3 gr.
Huile d'olive lavée à l'alcool	12 gr.
Saccharose	64 gr.
Mélange salin d'OSBORNE et MENDEL	4 gr.
Solution huileuse d'ergostérol irradié à 1/10.000	X gouttes.

Donné à titre exclusif (de l'eau étant fournie comme boisson et du papier filtre comme litière, l'un et l'autre *ad libitum*), à des rats blancs de 50 à 60 gr., ce régime permet quarante à soixante jours de développement, puis après un plateau de quelques jours, tandis que la xérophtalmie apparaît; on note ensuite une chute rapide de poids, entraînant la mort des animaux du cinquante-cinquième au quatre-vingt-dixième jour.

La substitution à ce régime d'une nouvelle ration, dans laquelle la pulpe de dattes (supposée sèche) remplace le saccharose, dès que la chute de poids commence, permet une reprise appréciable de croissance se continuant au delà de deux mois (limite de l'expérience), avec les Deglet-Nour, alors qu'avec les Degla-Beida, le plateau des poids se maintient assez difficilement et on enregistre, au bout d'un ou deux mois, la mort des animaux.

On doit en conclure que si les Deglet-Nour renferment une proportion appréciable de vitamine A (ou de provitamine A), les Degla-Beida en apportent beaucoup moins.

VITAMINE D. — La méthode *curative* a été également mise en œuvre pour la recherche de la vitamine D antirachitique. A cet effet, des lots de jeunes rats blanc de 35 à 45 gr. ont été préalablement rachitisés par nourriture

©BIU Santé

exclusive (dans l'obscurité) au régime RANDOIN-LECOQ, dont nous rappelons la formule :

Peptone de muscle	17
Levure de bière sèche pulvérisée	3
Graisse de beurre	5
Huile d'olive	5
Saccharose	65
Mélange salin Z 84	4
Lactate de calcium	1
Eau et papier filtre, donnés à part	*Ad libitum.*

Au bout de sept jours de cete ration, le rachitisme des animaux ayant été contrôlé radiographiquement, ceux-ci reçurent des régimes analogues au précédent dans lesquels une même quantité de pulpe de dattes (supposée sèche) était substituée au saccharose. Après dix jours de traitement, un nouveau contrôle radiographique permettait de constater l'exagération du rachitisme chez les animaux témoins, peu ou pas de calcification chez les sujets recevant le régime aux Deglet-Nour et, au contraire, une bonne calcification des jeunes rats ayant reçu le régime aux Degla-Beida. Ces résultats furent confirmés par examen histologique.

Alors que les Deglet-Nour n'ont que peu ou pas d'action antirachitique, ce qui est en accord avec nos précédentes observations et celles de A. F. MORGAN (1), les Deigla-Beida exercent donc une action antirachitique très nette.

VITAMINES B. — Les vitamines B ont été recherchées par la méthode *préventive*. Des lots de pigeons-témoins reçurent, à la dose de 20 gr. par jour et par gavage, les régimes R. S. et B. (de RANDOIN-SIMONNET et RANDOIN-LECOQ), tous deux privés de vitamines B, mais répondant à des équilibres nutritifs différents. Parallèlement, d'autres lots reçurent des régimes identiques dans lesquels le saccharose était remplacé par une égale proportion de pulpe de dattes (supposée sèche) de l'une ou l'autre des variétés essayées. Nous rappelons, ci-après, la composition centésimale des régimes de base :

	R. S.	B.
Caséine purifiée	6	8
Fibrine purifiée	5	8
Ovalbumine purifiée	5	8
Graisse de beurre	4	8
Saindoux	»	18
Saccharose	66	35
Mélange salin d'agar-agar d'OSBORNE et MENDEL	4	5
Agar-agar	8	8
Papier filtre	2	2

1. A. F. MORGAN. *Journ. Home Econ.*, 1933, **25**, p. 603.

©BIU Santé

Les survies observées dans ces conditions furent les suivantes :

	SURVIES
Régime R. S. au saccharose	15 à 26 jours.
— — aux Deglet-Nour	40 à 70 —
— — aux Degla-Beida	40 à 70 —
— B. au saccharose	20 à 30 —
— — aux Deglet-Nour	50 à 80 —
— — aux Degla-Beida	50 à 80 —

La prolongation des survies obtenue, dans tous les cas, par substitution de la pulpe de dattes au saccharose, montre que la proportion de vitamines B dans la partie comestible du fruit est loin d'être négligeable; elle est d'ailleurs sensiblement égale dans les Deglet-Nour et les Degla-Beida. Notons cependant que la quantité de vitamines B est insuffisante ici pour assurer l'utilisation des glucides de la pulpe, puisque les survies restent limitées et que la mort survient à la suite de crises polynévritiques qui ne sauraient être attribuées à un déséquilibre alimentaire.

Vitamine C. — La méthode *curative* a été appliquée pour la recherche de la vitamine C antiscorbutique. Des cobayes de 400 à 600 gr. ont reçu le régime scorbutigène de Mme Randoin, composé de :

Farine de haricots blancs	83
Levure de bière sèche pulvérisée	3
Graisse de beurre	5,5
Lactate de calcium	5
Chlorure de sodium	1,5
Papier filtre	2

Avec ce régime, les sujets meurent du vingt-huitième au trente et unième jour, après avoir présenté des manifestations scorbutiques typiques : friabilité osseuse, hématomes, hémorragies intestinales, etc.

Comparativement au lot de cobayes-témoins, deux autres lots d'animaux reçurent avec ce régime, à partir du vingt-cinquième jour, une addition de 50 p. 100 de pulpe de Deglet-Nour ou de Degla-Beida. Des survies supérieures de cinq à sept jours seulement furent ainsi observées.

Les deux variétés de dattes essayées ne renferment donc, en définitive, qu'une faible proportion de vitamine C antiscorbutique.

CONCLUSIONS

Les dattes sèches Degla-Beida, consommées uniquement dans les pays de production, nous paraissent susceptibles d'acquérir une aire plus grande d'utilisation.

©BIU Santé

Quand elles sont bien mûres, les dattes Degla-Beida ne renferment pas de grains d'amidon dans la fraction comestible dont la saveur sucrée est agréable.

Le faible taux d'humidité de la pulpe de ces fruits permet une bonne et longue conservation; après dessiccation complémentaire, il est possible d'obtenir par mouture une « farine » pouvant trouver un assez large emploi en biscuiterie et en diététique.

Pour satisfaire le goût de certains consommateurs, nous croyons qu'il serait possible de communiquer à la pulpe de ces dattes (dans un temps limité avant la vente) une humidité plus grande, par imprégnation de vapeur d'eau ou de sirop de dattes convenablement dilué.

Les dattes sèches Degla-Beida renferment moins de vitamine A, mais *plus de vitamine D* que les dattes molles Deglet-Nour, dites dattes muscades. La teneur en vitamines B et C de ces deux variétés reste, par contre, sensiblement égale.

RAOUL LECOQ.

(*Laboratoire de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye.*)

Le constituant purgatif de l'huile de ricin.

Les opinions les plus différentes ont tour à tour été soutenues pour expliquer l'action purgative de l'huile de ricin. On a d'abord invoqué les propriétés physiques de cette huile et en particulier sa viscosité et la difficulté avec laquelle elle est émulsionnée dans les liquides digestifs tels que le suc pancréatique et la bile. Par ailleurs, l'existence d'un principe actif a depuis longtemps retenu l'attention des chercheurs et l'on a supposé en premier lieu que la ricine, toxalbumine contenue dans les semences de ricin, était susceptible de passer en petite quantité dans l'huile et de lui communiquer son action drastique. On ne pouvait que difficilement admettre cette explication, car la ricine n'est pas soluble dans les huiles et cette hypothèse fut définitivement abandonnée quand on observa que l'huile chauffée à 300° en atmosphère d'anhydride carbonique avait conservé son action purgative (H. MEYER). Il est évident qu'une substance aussi thermolabile que la ricine n'aurait pu résister à ce traitement. Plus tard, BUCHHEIM [2] et H. MEYER [7] ont cru pouvoir identifier le principe actif de l'huile de ricin à l'acide ricinoléique libéré de son glycéride sous l'action de la lipase pancréatique.

©BIU Santé

H. MEYER a préparé l'acide ricinoléique à partir du ricinoléate de calcium purifié par cristallisations dans l'alcool. Cet acide s'est montré actif à la dose de 4 gr. 70 chez l'homme et de 0 gr. 50 chez le chat. En chauffant à 280-300° dans un courant d'anhydride carbonique l'acide ricinoléique avec de la glycérine, H. MEYER a obtenu une huile neutre également purgative. Le traitement par l'acide azotique nitreux de l'acide ricinoléique et de l'huile neutre a fourni l'acide ricinélaïdique et la ricinélaïdine (?) substances solides, dépourvues d'action sur le tube digestif ainsi que l'avaient précédemment constaté BUCHHEIM et KRICH [3]. D'après H. MEYER, cette inactivité physiologique est liée à la consistance solide des produits et l'on peut faire apparaître leur action purgative en les administrant à l'état de solution huileuse ou émulsionnés dans du lait ou du jaune d'œuf.

La question du principe actif de l'huile de ricin semblait donc résolue par les résultats de H. MEYER. Un seul point pouvait toutefois donner matière à discussion : BUCHHEIM et KRICH (*loc. cit.*) avaient remarqué en effet que l'ester éthylique de l'acide ricinoléique obtenu suivant les indications de ROCHLEDER [8] (traitement à chaud d'une solution d'huile de ricin dans l'alcool absolu par un excès de gaz chlorhydrique) ne possédait aucune action purgative, pas plus d'ailleurs que l'acide ricinoléique régénéré de cet ester.

A la suite des travaux de JUILLARD [4] ces conclusions ont été confirmées et élucidées en partie par H. MEYER : d'après cet auteur, l'acide ricinoléique soumis à l'action du gaz chlorhydrique même à température modérée est susceptible de se transformer chimiquement en différents produits plus condensés. Si l'on a recours, pour la préparation du ricinoléate d'éthyle, à la double décomposition entre l'iodure d'éthyle et le ricinoléate de sodium ou de baryum, on obtient, cette fois, un produit purgatif qui donne par saponification un acide également actif sur l'intestin.

Ces résultats qui auraient pu sembler définitivement acquis n'ont pas été confirmés par HEIDUSCHKA et KIRSTEN [6]. Ces auteurs n'ont pu observer d'action purgative avec l'acide ricinoléique obtenu à partir du ricinoléate de baryum en effectuant les traitements chimiques à température aussi basse que possible. Ils en concluent que l'acide ricinoléique n'exerce son action physiologique qu'à l'état naissant.

En présence de ces résultats contradictoires, nous avons étudié l'action physiologique de deux échantillons d'acide ricinoléique obtenus par deux méthodes différentes. L'acide gras a d'abord été préparé par le procédé de ANDRÉ et VERNIER [1] à partir du ricinoléate de lithium : l'huile de ricin est saponifiée pas une solution alcoolique de soude. Le produit, dissous dans l'eau, est privé de la fraction insaponifiable par épuisement à l'éther. Les acides gras, libérés par un excès d'acide chlorhydrique, sont dissous dans l'éther et les solutions éthérées,

©BIU Santé

séchées sur le sulfate de sodium anhydre, sont évaporées. Le résidu d'acides gras dissous dans l'alcool est traité à chaud par un excès de carbonate de lithium. La solution filtrée laisse déposer les savons de lithium que l'on purifie par quatre à cinq cristallisations dans l'alcool. L'acide gras finalement libéré de son sel par l'action de l'acide chlorhydrique est extrait par l'éther.

Le produit ainsi obtenu présentait les constantes suivantes :

Poids spécifique	$\delta = 0{,}940$ à 23° C.
Indice de réfraction (par rapport à l'air)	$n_D = +1{,}4721$ à 18° C.
Rotation du plan de polarisation (tube de 1 dm.) .	$\alpha_D = +6°50$ à 25° C.
Indice d'iode	85,30

L'acide ricinoléique a été préparé d'autre part en employant la méthode de l'alcoolyse décrite par HALLER [5] : 500 gr. d'huile de ricin sont traités à chaud par 1.000 gr. d'alcool absolu renfermant 1 °/₀ d'acide chlorhydrique sec : on chauffe pendant trois heures dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant. Après refroidissement, le produit est versé dans l'eau; la couche surnageante est agitée avec une solution diluée de carbonate de sodium, décantée et desséchée sur le sulfate de sodium anhydre. Le produit obtenu est fractionné dans le vide en atmosphère d'anhydride carbonique. On recueille les portions distillant entre 235 et 245° sous une pression de 15 mm. de mercure. La saponification de l'ester obtenu donne un acide qui, après purification à l'état de sel de lithium, présente les caractéristiques suivantes :

Poids spécifique	$\delta = 0{,}944$ à 23° C.
Indice de réfraction (par rapport à l'air)	$n_D = 1{,}4705$ à 22° C.
Rotation du plan de polarisation (tube de 1 dm.) .	$\alpha_D = +6°50$ à 25° C.

L'action physiologique des produits préparés par ces deux méthodes a été étudiée chez le chat, le rat et la souris. Nous nous sommes assurés tout d'abord que la fraction insaponifiable de l'huile, renfermant un stérol et une partie incristallisable dans l'alcool, ne possédait aucune action sur le tube digestif. Par contre, l'acide ricinoléique obtenu dans les deux cas s'est montré nettement purgatif. Les doses actives chez l'animal ne sont pas notablement inférieures aux doses actives de l'huile de ricin : 0 cm³ 1 chez la souris, 0 cm³ 5 chez le rat et 3 cm³ chez le chat. L'émission de selles liquides ou muqueuses se produit au bout d'un temps qui varie de trente minutes à quatre heures chez la souris ou le rat et qui peut, chez le chat, se prolonger au-delà de vingt-quatre heures. L'action physiologique de l'acide ricinoléique administré *per os* semble être beaucoup plus énergique que celle de l'huile de ricin. On constate souvent en effet que les animaux ayant reçu ce produit rejettent par la bouche un mucus sanguinolent

©BIU Santé

et, chez les souris notamment, la mort peut survenir au bout de quelques heures.

Nous apportons ainsi la confirmation des résultats de BUCHHEIM et de H. MEYER : *l'acide ricinoléique est le constituant purgatif de l'huile de ricin*. Le fait que l'acide obtenu par nous en suivant la méthode de HALLER s'est montré actif, contrairement à celui que H. MEYER avait préparé, résulte vraisemblablement de la faible concentration de la solution alcoolique d'acide chlorhydrique (1 °/₀) que nous avons employée lors de l'alcoolyse de l'huile. Dans ces conditions, nous avons pu éviter la transformation de l'acide ricinoléique, que H. MEYER avait mise en évidence par la disparition des propriétés purgatives du produit obtenu.

Nous aborderons dans un prochain article les causes de l'action purgative de cet acide gras qui découlent de ses propriétés physico-chimiques particulières.

GUILLAUME VALETTE. ROGER SALVANET.

(*Laboratoire national de contrôle des médicaments* [*Section de physiologie*], *et Laboratoire de la pharmacie de l'hôpital Beaujon-Clichy*.)

BIBLIOGRAPHIE

[1] E. ANDRÉ et CH. VERNIER. *Ann. off. nat. combust. liq.*, 1931, **6**, p. 1101.
[2] BUCHHEIM. *Arch. f. Heilkunde*, **14**, p. 1.
[3] BUCHHEIM et KRICH. *Exp. quaedam pharmacologica de oleis ricini*, etc., Dorpat., 1857.
[4] JUILLARD. *Bull. Soc. chim.*, 1893, **13**, p. 239.
[5] HALLER. *C. R. Ac. Sc.*, 1907, **144**, p. 462.
[6] HEIDUSCHKA et KIRSTEN. *Pharm. Zentralhalle*, 1930, **6**, p. 81.
[7] H. MEYER. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1890, **28**, p. 145; 1896, **38**, p. 336.
[8] F. ROCHLEDER. *Lieb. Ann.*, 1846, **59**, p. 260.

©BIU Santé

Principaux constituants actifs et méthodes de titrage biologique de l'extrait testiculaire.

Il n'est peut-être pas de problème biochimique qui ait évolué aussi rapidement que celui des constituants chimiques du testicule. Sans doute, les remarquables résultats obtenus par Doisy, Butenandt [7], Girard [31], dans l'étude chimique et physiologique de la folliculine, ont-ils guidé et stimulé les chercheurs, car il a fallu quatre années à peine, pour parvenir, non seulement à isoler une hormone sexuelle mâle pure, mais encore à en établir la constitution chimique et en effectuer la synthèse.

Nous limitant strictement à l'étude chimique et pharmacologique des constituants actifs du testicule, et sans prétendre être complet, nous analyserons uniquement les résultats les plus importants obtenus au cours des récentes études. Après avoir rappelé les premiers travaux qui ont permis d'isoler un produit plus ou moins actif, nous suivrons l'évolution des méthodes de recherche qui ont abouti à la préparation synthétique de l'hormone mâle. Nous exposerons ensuite l'état actuel de nos connaissances sur les méthodes d'essai et de titrage physiologique de ce produit (1).

I. — PRINCIPAUX CONSTITUANTS ACTIFS DU TESTICULE

C'est en 1927 que Mc Gee [49], de Chicago, démontrait l'action régénératrice de fractions lipoïdiques d'extrait testiculaire sur la crête atrophiée du chapon. Moore et Mc Gee [54], quelques mois plus tard, élargissaient ces premiers résultats en établissant l'action curative de tels extraits sur les troubles provoqués par la castration chez les rongeurs. Ces faits apportaient la confirmation expérimentale d'une théorie émise, en 1849, par Berthold [2], reprise en 1889 par Brown-Sequard [3], et, démontrée en 1928 par les expériences de greffe testiculaire du chapon (Pezard [57, 58]), d'une sécrétion endocrine du testicule réglant la croissance et l'activité des organes mâles. En 1930, Laqueur [43] obtenait, par distillation fractionnée d'extrait lipoïdique testiculaire un produit cristallisé en aiguilles, physiologiquement très actif, et Frattini et Maino [23], par précipitation d'un extrait aqueux,

1. On trouvera une étude chimique et biologique de l' « androstérone » dans la remarquable conférence du professeur Ruzicka (1935) [61].

Un exposé historique détaillé et une mise au point claire et documentée de la physiologie et des techniques d'essai biologique de l'hormone sexuelle mâle ont été faits au cours d'une récente conférence à l'Union thérapeutique, par le professeur Guy-Laroche (1935) [36], et dans une intéressante monographie par Cuny et Quivy (1932) [17].

©BIU Santé

au moyen de sels de métaux lourds, isolaient un produit qu'ils déclaraient très pur sans en donner les constantes physiques.

Peu de temps auparavant, LOEWE et ses collaborateurs [46], reconnaissaient une activité biologique analogue à des fractions lipoïdiques des extraits d'urine du sujet mâle. Cette découverte essentielle suggérait la possibilité de l'abondante élimination par l'urine de l'hormone testiculaire, ou tout au moins de quelque composé voisin, d'activité physiologique identique.

1° *L'androstérone.*

Partant de cette donnée, BUTENANDT [7], en 1931, tente d'utiliser comme matière première l'urine humaine; supposant une analogie entre l'hormone mâle et la folliculine, il essaie d'appliquer à la première la technique d'extraction de la seconde et réussit à préparer une petite quantité d'un corps cristallisé, de PF. : + 183° + 185°; produisant la réaction typique de croissance de la crête du chapon : l'androstérone (1).

Constitution chimique de l'androstérone. — Dans un travail ultérieur, BUTENANDT [7, 12, 13] (1934) détermine en partie la constitution de ce composé et ses relations avec les dérivés œstrogènes. Il attribue à l'androstérone la formule brute $C^{19}H^{30}O^2$, précise ses caractères physiques (solubilité voisine de celle la cétohydroxyfolliculine), sa stabilité à l'hydrolyse acide et alcaline, sa nature chimique, c'est-à-dire cétone-alcool saturée tétracyclique voisine des stérols, dont la constitution s'apparenterait à celle de la folliculine.

On ne possède pas à cette époque de plus amples renseignements en raison de la rareté du produit (25 milligr.) et du faible rendement de l'extraction : « Il faudrait 2 millions de litres d'urine pour préparer 1 gr. de produit », écrit à cette époque BUTENANDT.

C'est alors que se placent les belles recherches de RUZICKA (2).

Préparation synthétique de l'androstérone. — Songeant à utiliser un procédé « que peut-être la nature emploie », RUZICKA oxyde la longue chaîne latérale du cholestérol [59, 60, 62, 64]. Il part d'un stéréoisomère du cholestérol dont les doubles liaisons ont été au préalable saturées d'hydrogène : l'épidihydro-cholestérol ou épicholestanol obtenu par hydrogénation du cholestérol après son épimérisation; il soumet l'épicholestanol à l'oxydation chromique (3), après avoir eu soin

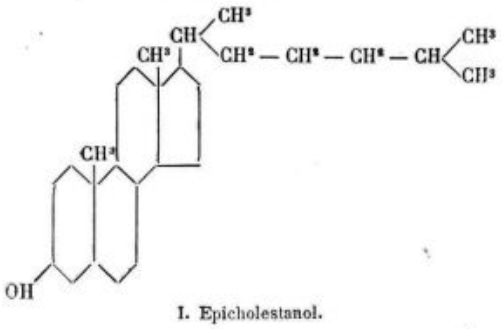
1. BUTENANDT retire ce principe d'une fraction huileuse, soumise à l'hydrolyse et à un fractionnement par des solvants organiques : la fraction hydroalcoolique traitée par l'hydroxylamine donne un produit qui est purifié par sublimation fractionnée dans le vide élevé.

2. La description détaillée de ces belles recherches est faite dans la conférence du professeur RUZICKA, à la Société chimique [61].

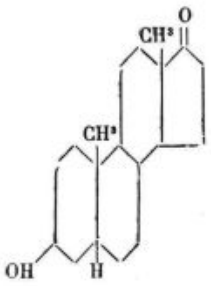
3. L'oxydant employé est l'anhydride chromique, agissant goutte à goutte, en milieu acétique à froid.

©BIU Santé

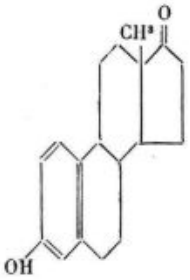
de bloquer l'oxhydrile de la fonction alcool secondaire, sous forme d'ester acétique ; il obtient ainsi un corps à fonction cétonique où le noyau du stérol est conservé, mais où la chaîne latérale à groupes isopropylés a disparu (II). Ce produit est obtenu dans des conditions de grande pureté par passage à l'état de semicarbazone.



I. Epicholestanol.



II. Androstérone



III. Folliculine.

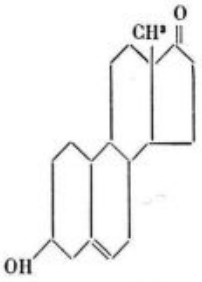
Ce corps présente une concordance parfaite avec l'androstérone isolée de l'urine par BUTENANDT ; il possède les mêmes constantes physiques : même pouvoir rotatoire $\alpha\ [_D] = +97{,}3$ (en solution dans l'alcool absolu), même point de fusion $= +183°5$, même point de fusion de divers dérivés (acétate, oxime).

Cette synthèse établit la constitution chimique de l'androstérone de BUTENANDT (II). C'est la 3 épi-oxy-ätio-allo-cholanone, c'est-à-dire un proche parent de la folliculine (III), dont elle diffère par la présence d'un groupement méthyle supplémentaire et par un caractère saturé, alors que la folliculine possède trois doubles liaisons. Cette découverte présente un intérêt chimique capital. C'est, en effet, comme l'écrit si justement RUZICKA [61], la première démonstration complète de la constitution d'une hormone sexuelle ; elle permet de plus de prévoir, avec vraisemblance, l'origine de cette hormone dans l'organisme : la dégradation du cholestérol. En outre, elle montre la dépendance de la configuration stéréochimique avec l'action physiologique spécifique (RUZICKA). En effet, parmi les quatre stéréo-isomères, seul, le dérivé

©BIU Santé

trans, c'est-à-dire celui qui provient de l'oxydation de l'épidihydrocholestérol, est actif physiologiquement.

Toutefois, malgré leur importance considérable, ces résultats ne permettaient pas d'établir définitivement la nature de l'hormone sexuelle mâle. *En effet, quatre séries de faits conduisaient à supposer que l'androstérone n'était pas l'hormone sexuelle mâle primitive produite par le testicule.* D'une part, jamais il n'était possible de retrouver l'androstérone dans le testicule; d'autre part, ce produit n'était pas seul présent dans l'urine; Butenandt et Dannenbaum [**9, 10**] pouvaient y retrouver la déhydroandrostérone ou 3-oxy-ätiocholanone [P.F. : +148°] (IV), dérivé non saturé dont la double liaison est, contrairement à l'androstérone, dans la même position que dans le cholestérol. Bien plus, Gallagher et Koch [**30**], Dingemanse, Freud et Laqueur [**22**], Ogata et Hirano [**56**], en 1934, montraient que l'extrait testiculaire est plus actif, sur les vésicules du rat castré, qu'un extrait urinaire ou que l'androstérone, employés les uns et les autres à des doses d'activité équivalentes sur la crête de coq. Enfin, Gallagher et Koch [**30**], confirmés par Matsuzaki [**52**] et Kwanji [**52** *bis*], observaient que les extraits testiculaires sont détruits par la potasse alcoolique à l'ébullition et le permanganate de potassium, alors que les extraits urinaires sont stables vis-à-vis des mêmes réactifs. Ces propriétés conduisaient Ruzicka et Wettstein [**66**], en juin 1935, à supposer la présence dans les testicules d'une substance autre que l'androstérone, de nature cétonique, soit la dicétone qu'ils venaient de préparer synthétiquement [androstendione] (V), soit une cétone-alcool (XI), dont ils envisageaient la préparation au moment de la correction des épreuves de leur mémoire.



IV. Déhydroandrostérone.

2° *La testostérone.*

En juin 1935, paraissait la publication de recherches d'une importance capitale. David, Dingemanse, Freud et Laqueur [**21**] étaient parvenus à isoler du testicule de taureau un produit cristallisé et plus actif que tous les produits isolés jusqu'alors : la testostérone (XI).

©BIU Santé

Technique d'extraction. — Les grandes lignes de la technique de préparation de la testostérone suivie par les auteurs hollandais sont, brièvement résumées, les suivantes :

Extraction du testicule du taureau par l'acétone; reprise par un mélange de 70 °/₀ alcool + éther de pétrole.

Purification par agitation de la solution benzénique par SO^4H^2 à 70 °/₀ qui entraîne le produit actif; séparation du produit, après dilution, par agitation à l'éther.

Concentration de l'extrait par distillation dans le vide (recueillant les produits de fractionnement distillant entre + 110° et + 130°). Une dernière purification par recristallisation dans la benzine et l'acétone diluée donne un produit toujours identique à lui-même.

Chaque stade de concentration et de purification est contrôlé par l'essai biologique.

Le rendement de l'opération est très faible puisque les expérimentateurs obtiennent 10 milligr. de produit pour 100 K^os de testicules.

Propriétés physiques et chimiques. — Le produit obtenu présente les constantes physiques suivantes :

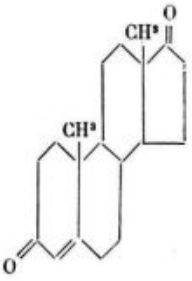
Point de fusion = + 154°5, $\alpha[_D]$ = + 109° (solution alcaline).

Il se caractérise en outre par des dérivés cristallisés : un acétate P.F. + 140° + 141° et une oxime P.F. + 221° + 222°5.

L'étude chimique du produit est encore peu avancée à cette époque. David, Dingemanse, Freud et Laqueur lui attribuent la formule $C^{19}H^{30}O^2$ ou $C^{19}H^{28}O^2$ et lui reconnaissent seulement une fonction alcool, une fonction cétone, et de par son spectre d'absorption dans l'ultraviolet, un caractère non saturé.

Dans deux notes ultérieures, David [18, 19] précise que, par oxydation ménagée, la testostérone se transforme en une dicétone de P.F. + 171° + 173° identifiable par ses constantes physiques à un produit préparé synthétiquement simultanément par Ruzicka et Wettstein [67], et Butenandt et Hanisch [11] : l'androstènedione; enfin, la dicétone et l'androstènedione mélangées ont même point de fusion (David [18], Butenandt [11]), ce qui est le meilleur critérium d'identité.

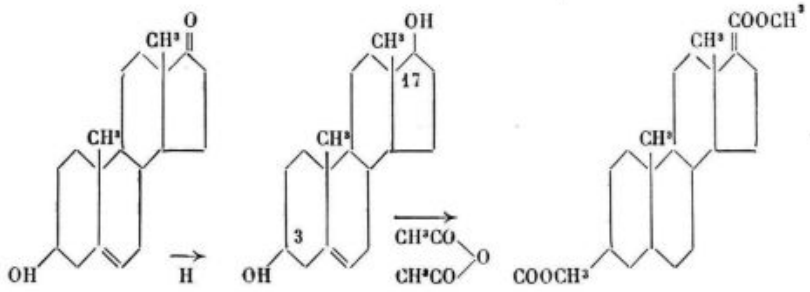
	P. F.		($\alpha_{[D]}$: solution alcaline)
	—		—
Dicétone	+ 171°	+ 173°	+ 189°
Androstènedione	+ 172°	+ 174°	+ 191°
Mélange dicétone + androstènedione.	+ 171°5	+ 174°	



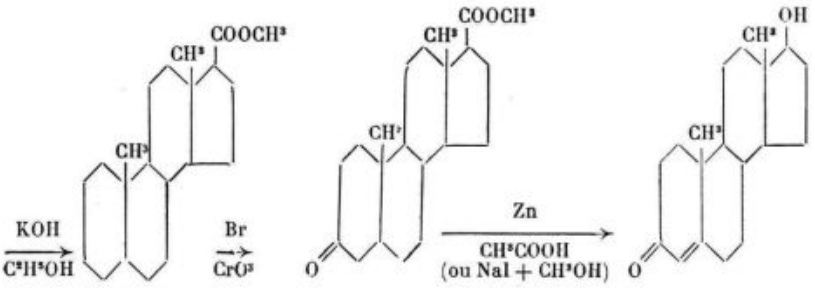
V. Androstènedione.

©BIU Santé

Synthèse de la testostérone. — Ces résultats présentent un grand intérêt parce qu'ils permettent d'établir la constitution chimique de l'androstérone qui put être préparée synthétiquement par RUZICKA et WETTSTEIN [**67**], et BUTENANDT et HANISCH [**11**]. Ces auteurs, partant de la transdehydroandrostérone (produit à la fois retiré de l'urine et préparé synthétiquement par oxydation du cholestérol), peuvent obtenir la testostérone par une série de réactions très simples, de même type que celles ayant servi à préparer l'androstérone (RUZICKA [**60**]) et la pregnanolone (BUTENANDT [**18**]).



VI. Transdéhydrostérone. VII. Δ 5 Androstenediol (3-17). VIII. Diacétate d'androstendiol (3-17)



IX. Mononacétate d'androstendiol. X. Monoacétate d'androstérol (17) one (3). XI. Δ 4-5 Androsten (17)-ol (3)-one Testostérone.

La transdehydroandrostérone (VI) par réduction (soit par hydrogénation catalytique, soit sous l'action du sodium et de l'alcool propylique) est transformée en un glycol correspondant, le Δ 5 transandrostendiol [**13, 17**] (VII) lequel donne, par oxydation d'une fonction alcoo (en 3), la cétone-alcool correspondante, la Δ 4-5 androsten 3-one 17-ol ou testostérone (XI).

Une telle transformation ne pourra être obtenue qu'après avoir, d'une part, bloqué une fonction alcool (en 17) par estérification, et, d'autre part, protégé la double liaison au moyen de brome qu'on éliminera ultérieurement. A cet effet, RUZICKA et WETTSTEIN [**67**] préparent d'abord

©BIU Santé

le diacétate 3-17 de transandrostendiol (VIII) qui, par saponification partielle en solution alcaline diluée à 0°, donne le monocétate en 17 (IX). Par oxydation chromique du dérivé bromé, ils passent à l'acétate d'androstérone 3-17 bromé et après débromuration de ce dérivé, par le zinc et l'acide acétique, à l'acétate d'androstérone 3 (X). Enfin, par simple saponification à la soude alcoolique, les auteurs obtiennent le Δ 4-5 androstène 3-one 17-ol (XI) qui cristallise à l'état pur dans le benzène. Ce produit est absolument identique à la testostérone de DAVID.

Ces expériences apportent la démonstration décisive de la nature chimique de la testostérone, produit très voisin de l'androstérone, n'en différant que par son caractère non saturé; la fonction cétonique non saturée α β explique la sensibilité des extraits testiculaires à la potasse et au permanganate, reconnue par GALLACHER et KOCH [30].

La présence de l'androstérone et de la déhydroandrostérone dans l'urine d'une part, de la testostérone dans le testicule d'autre part, permettent de supposer qu'il existe deux formes d'hormone sexuelle mâle : l'une, excrétée dans l'urine, et l'autre, plus active et présente dans les testicules, représentant l'hormone vraie.

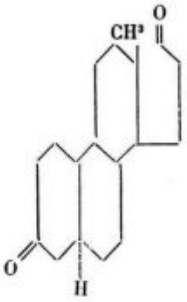
Cette synthèse, en dehors de son intérêt théorique, présente un intérêt pratique, car elle rend possible la préparation de la testostérone à partir du cholestérol ou de produits urinaires (androstérone, déhydroandrostérone) dans des conditions plus économiques que l'extraction du testicule.

3° *La testostérone est-elle l'unique hormone testiculaire?*

Tous ces travaux apportent une contribution capitale au problème de l'hormone sexuelle mâle. Toutefois, quelques points restent encore non résolus. D'une part, il n'est pas démontré que le testicule n'élabore pas d'autres hormones mâles (1). On a pu, en effet, préparer par synthèse divers produits actifs et plus ou moins voisins de corps isolés du testicule. Tel est le cas, notamment d'une dicétone non saturée, l'androstendione (V), aussi labile vis-à-vis des alcalis que la testostérone, préparée synthétiquement par l'oxydation de la déhydroandrostérone (RUZICKA et WETTSTEIN [66]) et très active physiologiquement; tel est, peut-être, également le cas d'un dérivé saturé comme l'androstandione (XII), préparée synthétiquement par BUTENANDT et TSCHERNING [15]), et très voisine, par ses constantes physiques (P.F. + 120°) d'un produit isolé des testicules de porc par OGATA et HIRANO [56] (P.F. + 129° + 130°).

1. On trouve, dans le testicule, de la folliculine, qui, d'ailleurs, peut n'être qu'un produit de conversion (ZONDEK [75]) de l'hormone mâle.

©BIU Santé



XII. Androstandione.

Au surplus, un fait important constaté par DAVID, DINGEMANSE, FREUD et LAQUEUR [20] montre la complexité du problème; l'action physiologique de la testostérone ne représente pas l'action totale du testicule. Il existe un produit de nature encore indéterminée « la substance X » inactive par elle-même, n'activant pas l'androstérone, mais potentialisant l'action de la testostérone (1), et retirée non seulement du testicule, mais encore de divers organes animaux ou de tissus végétaux. Cette substance, d'après les recherches récentes de FREUD [25], serait non œstrogène et sans influence sur l'hypophyse. Il s'agit donc là d'un corps « inerte », mais dont le rôle, à côté des hormones, est indéniable.

On peut, enfin, se demander si l'extrait plus ou moins fractionnaire de testicule, que les méthodes actuelles d'isolement permettent d'obtenir, n'est pas seulement une partie d'un édifice plus complexe qui existe dans l'organisme et détruit par nos méthodes d'extraction, et, s'il ne provient pas de « mollécules plus considérables et plus stables » ZUNZ [75].

La question de l'hormone mâle, « hérissée de difficultés et de causes d'erreurs » (professeur GUY-LAROCHE [36]), n'est donc pas encore totalement résolue. Aussi les chimistes, délaissant la méthode analytique pour la méthode synthétique, poursuivent-ils la recherche de dérivés de constitution voisine de celle de la testostérone et plus actifs physiologiquement. Les corps obtenus jusqu'ici par RUZICKA et toute son école (WETTSTEIN, GOLDBERG et MEYER [62, 63]), (KAGI [68]), ROSENBERG [64] et par BUTENANDT et ses collaborateurs (TSCHERNING [15, 69]), DANNENBAUM [10], HANISCH [11], KUDSUS [12], se montrent très actifs; toutefois, comme dans la série de l'adrénaline, il ne semble pas qu'il existe de produits aussi puissants que ceux fournis par l'organisme. Cette étude présente, cepen-

1. L'action de tels corps inertes, à la présence desquels il faut sans doute rapporter la différence d'action des produits opothérapiques avec les hormones pourrait s'expliquer, soit par une action synergique de l'hormone, soit par une modification de la vitesse de pénétration dans l'organisme ou de sa résorption.

©BIU Santé

dant un grand intérêt en ce qu'elle permet d'établir le rapport entre la constitution chimique et l'action pharmacologique ; en effet, de très faibles changements dans la molécule (1,2) [configuration stéréo-chimique, remplacement d'une fonction cétone par une fonction alcool ou ester] suffisent pour modifier complètement les propriétés physiologiques des dérivés à action masculinisante (3).

(*A suivre.*) R. CAHEN.

Sur l'origine et l'identification du kinkéliba (4).

Cette étude est destinée à essayer d'éclaircir une question de Matière Médicale assez délicate et qui tire son importance du fait qu'elle se rapporte à une drogue utilisée dans la thérapeutique indigène africaine de l'Ouest, mais dont l'efficacité a été reconnue de longue date dans le traitement des fièvres bilieuses hématuriques.

Si l'origine botanique du kinkéliba a été bien établie par ENGLER et DIELS (5) [études morphologiques] et par EM. PERROT et G.-R. LEFÈVRE (6), [études histologiques] — le kinkéliba est le *Combretum micranthum* Don —, il n'en reste pas moins certains points à élucider quant à la possibilité d'obtenir régulièrement en Europe un médicament authentique.

Tout d'abord, l'examen d'une collection d'échantillons (environ 15), réunis depuis plusieurs années au Laboratoire, et dont quelques-uns présentaient les éléments suffisants pour une identification certaine, a montré que parmi les envois baptisés « kinkéliba » certains ne correspondaient pas même à des Combrétacées. Parmi ceux-ci, le kinkéliba dit de « Kita », appelé encore kinkéliba des Pères, ou kinkéliba des roches, a été rapporté par M. AUG. CHEVALIER au genre *Teclea*, de la

1. On trouvera une étude détaillée de cette question dans le récent travail de RUZICKA, GOLDBERG et ROSENBERG [64] et de TCHOPP [69 *bis*].

2. Le Dr ROUSSEL vient de préparer synthétiquement l'acétate de testosterone, qui se montre très actif.

3. La testostérone est chimiquement très voisine de produits d'action physiologique très différente (vitamine A, glucosides cardiotoniques, substances cancérigènes).

4. Communication présentée au XIIe Congrès International de Pharmacie, Bruxelles, juillet 1935.

5. ENGLER et DIELS. Monographieen afrikanischer Pflanzen. Familien und Gattungen. III Combrétacées. *Combretum*, Leipzig, 1899, p. 17.

6. EM. PERROT et G.-R. LEFÈVRE. Le kinkéliba. *L'Agriculture Pratique des Pays chauds*, 1902-1903, **2**, p. 67-77.

©BIU Santé

famille des Rutacées ! Un autre colis, provenant de la région de Bamako, était constitué par des plantes fleuries de *Lippia adoensis* (1) [Verbénacées].

Une foule d'autres végétaux semblent avoir été apparentés de plus ou moins loin au kinkéliba : ainsi le café nègre, *Cassia occidentalis* Légumineuses, qui se présente comme une vraie panacée, porte dans certaines régions le nom de « faux kinkéliba » ; et même à Tombouctou, en 1927, on a apporté à M. PERROT, comme kinkéliba, des feuilles de *Cassia occidentalis* L.

Ces substitutions sont faciles à reconnaître, et par les caractères extérieurs et par l'étude histologique. Sans rechercher, pour le moment, si ces espèces ne possèdent aucune action qui légitimerait dans certains cas leur emploi (2), je me bornerai à examiner le cas le plus compliqué des Combrétacées voisines du *Combretum micranthum*.

On peut rappeler, tout d'abord, que la première expédition de la drogue en Europe a été faite par un missionnaire, le R. P. RAIMBAULT, en 1891. E. HECKEL (3) examina l'échantillon et en fit une espèce nouvelle : le *Combretum Raimbaultii* Heckel. Mais quelques années plus tard, les études de ENGLER et DIELS (*loc. cit.*) et de EM. PERROT et G.-R. LEFÈVRE (*loc. cit.*) concordaient pour rapporter le kinkéliba au *Combretum micranthum* Don.

La lecture des différents travaux consacrés à la description des espèces du genre *Combretum* et l'examen attentif des échantillons d'herbier conservés au Muséum d'Histoire naturelle, tant au Laboratoire de Botanique générale qu'au Laboratoire d'Agronomie coloniale (4), montrent qu'il existe une certaine obscurité quant à l'individualité d'espèces voisines du *C. micranthum*.

Un grand nombre d'entre elles ont été décrites, nombre variable, d'ailleurs, suivant les auteurs.

Ainsi ENGLER et DIELS (*loc. cit.*) classent les différents *Combretum* en

1. Ces déterminations ont été effectuées par M. AUG. CHEVALIER. Au cours de ce travail, j'ai toujours trouvé auprès du personnel du Muséum le meilleur accueil ; mais je dois exprimer mes meilleurs remerciements à MM. PELLEGRIN et TROCHAIN dont j'ai bien souvent mis à contribution la grande érudition et l'inépuisable complaisance pour l'examen morphologique des espèces.

2. M. F. MERCIER a publié récemment une étude pharmacodynamique du kinkéliba de Kita. Note préliminaire sur les effets pharmacodynamiques d'un pseudo-Kinkéliba, « le Kinkéliba de Kita ». *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 97-99.

3. E. HECKEL. De l'emploi des feuilles de *Combretum Raimbaultii*. Heckel contre la fièvre bilieuse hématurique des pays chauds. *Répertoire de Pharmacie*, juin 1891, (3e s.), **3**. p. 246-254.

4. MM. les Professeurs HUMBERT et CHEVALIER ont mis très gracieusement toutes les ressources de leurs collections à ma disposition et m'ont fait l'honneur de me confier des fragments d'échantillons rares. Je leur exprime l'assurance de ma très vive reconnaissance.

©BIU Santé

sections, parmi lesquelles les Paucinervées contiennent le kinkéliba vrai et comprennent :

Combretum paucinervum, Engler et Diels.
— *micranthum*, Don.
— *altum*, Perrottet.
— *floribundum*, Engler et Diels.
— *marginatum*, Engler et Diels.
— *nigricans*, Lefr.

Ces espèces ne se distinguent entre elles que par des caractères secondaires ; ainsi, les feuilles des trois premières ont des nervures glabres. Au total, pour l'Afrique, les auteurs décrivent 252 espèces, mais *l'Index de Kew* et ses Suppléments en mentionnent 350 environ, dont 241 pour l'Afrique tropicale, et 41 pour l'Afrique centrale et occidentale.

Plus tard, HUTCHINSON, qui se limite à l'Ouest Africain, retient 45 *Combretum* différents et ne conserve de la tribu des Paucinervées que *C. micranthum* et *C. nigricans* ; l'accord est donc loin d'être établi entre les botanistes descripteurs.

Il est aussi permis d'insister sur un point d'antériorité. La plupart des ouvrages (*Flora of tropical Africa* de OLIVER, *Index Kewensis*, etc.), proposent de conserver le *C. altum* de Perrottet,

Or, il ressort de la lecture des mémoires originaux, PERROTTET lui-même en convient, que la première description est due à DON ; il est donc légitime, comme l'a fait HUTCHINSON, de rapporter la synonymie au *C. micranthum*.

Il a ainsi paru utile de trier un peu tous ces faits et de voir, en particulier, s'il est possible de distinguer des feuilles d'origine géographique plus ou moins différente. Deux séries d'échantillons ont été examinées au laboratoire.

1° Des feuilles prélevées dans les herbiers du Muséum et dont la liste suit :

1. *C. floribundum* (étiqueté par DIELS), n° 2146 de l'herbier AUG. CHEV., à Sansanding, 1899.
2. *C. floribundum*, n° 2147, herbier AUG. CHEV., à Thiès (Sénégal).
C. micranthum, n° 43957, herbier AUG. CHEV., route de Mopti à Sansanding.
C. floribundum, n° 10, herbier ROGEON, à Bamako.
C. micranthum. n° 13117, herbier AUG. CHEV., à Kindia.
C. micranthum, n° 801, herbier AUG. CHEV.
C. micranthum, n° 42806, herbier AUG. CHEV., récolté entre Gao et Menaka par LECLERC, 1932.
C. altum, n° 284, herbier HEUDELOT, 1836.
C. micranthum, herbiers généraux du Muséum, récolté par M. ETESSE, en Casamance, 2 juillet 1923.
C. micranthum, herbiers généraux du Muséum, récoltés par AUG. CHEV., 6-14 octobre 1899.
C. micranthum, n° 1980, herbiers généraux du Muséum, récoltés par le service forestier de la Côte d'Ivoire, 25 octobre 1934.

©BIU Santé

2° Des kinkélibas d'origines botaniques diverses envoyés au Laboratoire des Matières premières végétales des Pays chauds, au Centre de Documentation des plantes médicinales, ou même soumis à mon examen par des pharmaciens ou des commerçants. Sans les énumérer, il suffit d'indiquer qu'il s'agissait d'une vingtaine d'échantillons, originaires pour la plupart du Soudan ou du Fouta-Djalon.

Les observations que j'ai pu faire se résument comme suit :

D'abord, sur la série des échantillons provenant des collections du Muséum et identifiés d'une manière certaine, il a été rigoureusement impossible de trouver un caractère histologique spécifique d'une espèce déterminée : *C. micranthum*, *C. altum* ou *C. floribundum*.

Seule, une notion de quantité, poils tecteurs et poils sécréteurs plus ou moins nombreux, macles d'oxalate plus ou moins abondantes, pourrait intervenir entre les échantillons examinés, et il n'apparaît pas qu'elle soit liée à l'espèce plutôt qu'à l'âge de la feuille.

Il semble donc que l'on puisse réunir ces espèces, en conservant seulement le *Combretum micranthum* Don et en donner la description définitive suivante, qui correspond au dessin ci-annexé :

Epiderme à cuticule épaisse; stomates à cellules annexes se différenciant difficilement. Poils tecteurs unicellulaires et situés surtout sur la face supérieure de la nervure, parfois très allongés, et d'aspect chevelu.

Poils sécréteurs pluricellulaires, à pied monocellulaire, en rosette sur le limbe, un peu invaginés dans l'épiderme; assez rares sur la face supérieure, mais plus nombreux sur la face inférieure, le plus souvent situés à l'angle des nervures.

Système conducteur constitué par un seul *arc libéro-ligneux, en forme de croissant aplati et dont les extrémités peuvent être légèrement recourbées, entouré de tissu criblé à la fois dans la région libérienne et dans la région médullaire.*

Le faisceau libéro-ligneux est entouré par des fibres péricycliques disposées en amas plus ou moins rapprochés, ou même parfois en ligne ininterrompue sur une certaine longueur du côté de la face inférieure et par des groupes de cellules scléreuses vers la face supérieure.

Le parenchyme cortical, le collenchyme et même le tissu criblé contiennent de nombreuses macles d'oxalate, ainsi que d'autres formes de ce sel plus finement cristallisées.

Le mésophylle est bifacial avec un tissu palissadique, constitué par une seule assise de cellules qui occupe environ le tiers de l'épaisseur du limbe; les deux autres tiers sont constitués par un tissu parenchymateux serré. Le mésophylle contient de très nombreuses macles d'oxalate de calcium, volumineuses, situées dans de grandes cellules hypertrophiées.

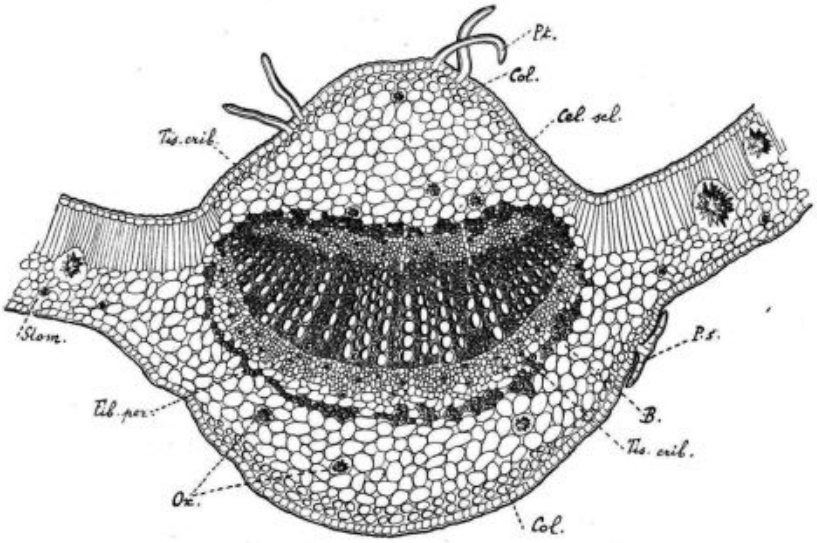
Cette description s'accorde avec celle qu'avaient donnée Em. Perrot et G.-R. Lefèvre (*loc. cit.*), qui n'avaient cependant pas constaté dans

©BIU Santé

leurs échantillons, constitués par des feuilles probablement très jeunes, de système de soutien aussi développé, ni de poils en rosette.

L'existence de ces poils avait été plus récemment signalée par DRABBLE (1), qui semble ignorer d'ailleurs les travaux français relatifs à l'identification de la drogue, comme le montre le titre même de sa publication.

Les études histologiques de G.-R. LEFÈVRE sur les espèces voisines du *Combretum micranthum*, en particulier sur le *C. glutinosum*, auquel le kinkéliba avait été rapporté par différents auteurs et sur des genres voi-



Coupe de la feuille de kinkéliba, *Combretum micranthum* Don.

sins (*Guiera*, etc...), ainsi que l'étude que j'ai moi-même eu l'occasion de pratiquer au laboratoire, démontrent l'identité de la structure anatomique. Cependant, il y a lieu de souligner une récente publication de MM. J. MAHEU et R. WEITZ (2) sur les *Quisqualis* malgaches dans laquelle les auteurs décrivent la coupe de la feuille; celle-ci ne présente qu'une seule différence notable avec celle de *C. micranthum* : les poils sécréteurs ont un pied pluricellulaire et paraissent moins exactement localisés à l'angle des nervures. Il faut observer aussi que les poils tecteurs existent sur le limbe et sont nombreux sur la face inférieure de la nervure.

1. DRABBLE. Anatomy of the kinkeliba, *Combretum Raimbaultii*. *Quart. Journal of Institute of Commercial Research in the Tropics*, 1907, **2**, p. 66-70.

2. J. MAHEU et R. WEITZ. A propos des graines de Combrétacées vermifuges de Madagascar. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1935, **42**, p. 202-210.

©BIU Santé

Conclusion. — Dans l'état actuel de nos connaissances, il paraît difficile de distinguer par l'examen histologique le *Combretum micranthum* des espèces très voisines qui ont été décrites par certains auteurs, et qui ne seraient, d'ailleurs, que des variétés de l'espèce type.

Un point d'interrogation important persiste quant à la valeur thérapeutique de la drogue : Quelle est la variété ou la forme du *C. micranthum* susceptible de fournir les feuilles les plus actives pour le traitement des malades? Il semble que la réponse appartienne aux essais pharmacodynamiques et à l'étude clinique. Un titrage physiologique seul pourrait donner des indications utiles, mais il ne faut pas attendre une grande précision de cette sorte de dosage. L'analyse chimique qui fixerait la nature des principes immédiats contenus dans l'extrait éclairerait sur ses propriétés ; malheureusement cette étude offre une très grande complexité et il serait téméraire d'espérer la réaliser dans un avenir prochain : elle a arrêté les chimistes les plus qualifiés.

Une dernière question se pose enfin : il y a longtemps que l'on connaît l'action de la lumière sur les feuilles de kinkéliba : celles qui sont exposées au soleil perdent leur couleur verte et deviennent rouge foncé (ce qui correspond probablement à une libération de tanins) et le même arbuste peut être bicolore. Quelle différence d'activité — et de composition — existe-t-il entre les deux séries de feuilles? Les indigènes paraissent admettre que les feuilles rouges sont peu actives et il faut tenir compte de cette observation transmise à travers les siècles.

Marie-Thérèse François.

(*Laboratoire des Matières premières végétales des Pays chauds. Faculté de Pharmacie de Paris.*)

NOTICE BIOGRAPHIQUE

VICTOR GRIGNARD

(1871-1935)

En Victor Grignard, qui s'est éteint le 12 décembre 1935 à Lyon, après une douloureuse maladie, disparaît l'une des cimes de la Chimie. Le grand public retiendra plus volontiers les noms de ceux qui ont révélé des éléments nouveaux, étranges, insoupçonnés, ou découvert des substances d'emploi quotidien, un explosif, un médicament; pour les

©BIU Santé

chimistes, l'œuvre de GRIGNARD est incomparable. Son nom ne s'attachera pas à une matière particulière; on peut affirmer qu'il n'est guère de produit organique un peu complexe dont la création ou la reproduction artificielle n'exige en quelque point une réaction de GRIGNARD. L'essentiel de l'œuvre du disparu est en effet une méthode de synthèse étonnamment féconde, à la fois fine, souple et générale.

Les esters halogénés employés depuis longtemps pour la synthèse organique sont plus ou moins rebelles aux diverses combinaisons qu'attend le chimiste; GRIGNARD a découvert qu'au sein de l'éther anhydre, après s'être associés au magnésium métallique, ils devenaient aptes aux combinaisons les plus diversifiées. A la suite d'une décomposition convenable, le radical mis en œuvre dans l'ester halogéné peut ainsi se retrouver dans un hydrocarbure, un alcool primaire, secondaire, tertiaire, saturé ou non, dans un glycol, une cétone, un acide, un nitrile, un acide-alcool. On peut également le fixer sur un élément minéral et former les dérivés organo-métalliques ou métalloïdiques les plus variés. Ces notions, devenues classiques, ne sauraient être développées ici. D'autres éléments que le magnésium, par exemple le mercure ou le zinc, jouent plus ou moins bien le même rôle; aucun ne rend les mêmes services que les dérivés organo-magnésiens mixtes proposés par GRIGNARD en 1901.

L'intérêt de cette méthode est tel que les laboratoires de chimie du monde entier l'adoptèrent rapidement sans que rien d'essentiel y soit changé. Le substantif « grignard », le verbe « grignarder », passés dans le dictionnaire, attestent la fréquence de son utilisation. GRIGNARD a découvert d'innombrables substances décrites en plus de 150 mémoires, mais c'est par milliers que se comptent aujourd'hui les publications qui font état d'une réaction de GRIGNARD. La chimie organique a subi de ce fait une expansion considérable dont le dynamisme est loin d'être épuisé.

Il ne faudrait pas jurer que la découverte de tous les corps obtenus par la méthode de GRIGNARD enrichit vraiment la science; il est possible que certains aient été créés sans souci de dégager un fait d'ordre général, de suivre les variations d'une propriété dans une série continue de combinaisons et même sans préoccupations d'ordre pratique. Le nombre des substances que les chimistes pourraient édifier surprend l'imagination; on a calculé que le simple groupe des carbures d'hydrogène saturés, à 20 atomes de carbone, a plus de 360.000 représentants; les alcools correspondants, avec tous leurs isomères, dépassent 82 millions et, s'il fallait tenir compte des différentes sortes d'atomes de carbone et d'hydrogène, on atteindrait des nombres astronomiques. Ne risque-t-on pas d'alourdir inutilement les publications scientifiques, les dictionnaires de chimie, en réalisant les plus simples de ces combinaisons? Toute observation bien faite dans une série profite à d'autres chercheurs dans d'autres séries. Qui peut soutenir que telle combinaison

©BIU Santé

synthétique sera toujours dépourvue d'intérêt, alors qu'on peut la retrouver demain dans un processus biologique ou s'en servir pour reproduire un parfum végétal, un facteur de croissance, un médicament spécifique?

Les réactions de GRIGNARD servent non seulement à la synthèse, mais aussi à la dégradation de produits naturels en molécules plus simples. Pour ne mentionner que des exemples intéressant la pharmacie, nous citerons l'emploi de réactions de GRIGNARD dans la synthèse d'un anesthésique artificiel, la stovaïne de FOURNEAU, dans celle d'alcaloïdes naturels, l'éphédrine et la pseudo-éphédrine, par SPÄTH; la dégradation du stigmastérol, produit végétal, en hormone du corps jaune, selon BUTENANDT, fait aussi appel à une réaction de GRIGNARD.

La propriété qu'ont les combinaisons organo-magnésiennes mixtes de libérer un hydrocarbure sous l'influence de l'eau, et plus généralement d'un atome d'hydrogène mobile, a fourni à TSCHUGAEFF et ZEREWITINOFF une excellente méthode de dosage de l'hydrogène mobile de nombreuses molécules (fonction phénol libre par exemple).

La reconstitution des molécules naturelles n'achève pas l'œuvre du chimiste biologiste. Il y a aujourd'hui assez d'exemples du contraire pour qu'on ne considère plus les produits naturels comme présentant le maximum de perfection dans les qualités que l'homme en attend. Le chercheur peut essayer, sans présomption, d'améliorer l'œuvre de la nature; ainsi l'hydrogénation, la substitution dans une hormone, l'isomérisation d'un alcaloïde, ont exalté leurs effets biologiques; dans ce but, les réactions de GRIGNARD peuvent jouer un rôle : elles apportent dans les molécules la ramification de la chaîne carbonée et l'on sait le rôle que joue cette ramification dans l'action pharmacodynamique.

La synthèse à l'aide des organo-magnésiens évoque les moyens mis en œuvre par la cellule vivante où toutes les réactions s'effectuent, de même, à température peu élevée; on ne saurait pousser bien loin la comparaison; le milieu aqueux, qui est celui de la vie, est déjà incompatible avec nos organo-magnésiens. GRIGNARD n'a pas manqué de faire le rapprochement entre le magnésium de ses combinaisons et celui de la chlorophylle qui est doué d'une activité catalytique considérable, base de toute la synthèse végétale. MAQUENNE, dans la belle conférence qu'il donnait en 1924, à la fin de sa carrière, a développé cette idée, mais le secret de cette activité catalytique reste à percer.

***

VICTOR GRIGNARD naquit le 6 mai 1871 à Cherbourg où il fit ses premières études. Après être passé par l'École normale d'enseignement secondaire de Cluny, il devint, à la Faculté des Sciences de Lyon, préparateur de chimie générale (1894), puis chef de travaux (1898). Il y fut

©BIU Santé

l'élève de deux organiciens éminents, PHILIPPE BARBIER et LOUIS BOUVEAULT.

Sa thèse de doctorat ès sciences, en 1901, révélait les « Combinaisons organomagnésiennes mixtes et leur application à des synthèses d'acides, d'alcools et d'hydrocarbures ». Il fut nommé en 1905 maître de conférences à Besançon, puis à Lyon, enfin professeur de chimie organique à Nancy (1908). Pendant la guerre, il mit ses connaissances à la disposition de la défense nationale; son laboratoire fut consacré au contrôle des produits agressifs employés par l'ennemi; il dirigea des recherches sur le phosgène, le chlorosulfate de méthyle, le formiate de méthyle chloré, l'ypérite. Après la guerre, il revint à Lyon (1919) comme professeur de chimie générale, y devint ensuite directeur de l'École de Chimie industrielle et doyen de la Faculté des Sciences. L'activité de son laboratoire, groupant des élèves de tous les pays, ne se borna pas à poursuivre l'étude des combinaisons organo-magnésiennes; il effectua des travaux variés qui suffiraient à établir sa notoriété. Citons entre autres ses recherches sur les dérivés de l'essence de térébenthine, sur les alcools tertiaires, sur l'emploi de l'ozone pour établir les constitutions, sur le cracking par le chlorure d'aluminium, sur l'hydrogénation catalytique sélective sous pression réduite.

Les derniers moments de sa vie furent consacrés à une grande œuvre qui exige un labeur considérable; il dirigeait la publication d'un Traité de chimie organique et sa direction était particulièrement effective, éclairée, minutieuse; une bonne partie de cette œuvre est achevée et les premiers tomes publiés font honneur à celui qui l'animait et à ses collaborateurs.

GRIGNARD a connu de bonne heure la gloire scientifique sanctionnée en 1912 par l'attribution du Prix NOBEL de chimie, qu'il partagea avec un autre Français, M. SABATIER. Lauréat, puis membre de l'Académie des Sciences, de nombreuses Sociétés savantes, GRIGNARD reçut les honneurs sans les solliciter et resta un homme simple, bienveillant, laborieux. Notre pays doit garder pieusement la mémoire de ce savant qui a montré que la Chimie française d'aujourd'hui restait digne de ses plus grandes figures, LAVOISIER, BERTHELOT.

CHARONNAT.

©BIU Santé

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

WEESE (H.). **Digitalis.** 1 vol., 296 pages et 72 figures. Prix : broché, 26 mark; relié, 28 mark. THIEME, édit. Leipzig, 1936. — L'auteur remarquant combien les cliniciens ignorent souvent les résultats obtenus par les pharmacologues et réciproquement, a écrit son livre daus le but d'éclairer les uns et les autres, et de faire la synthèse des résultats pharmacologiques et chimiques d'une part, des acquisitions cliniques, d'autre part.

Après un exposé historique de l'emploi de la digitale et de la strophanthine, il expose les méthodes d'essai chimique et physiologique de la digitale, puis la composition chimique de la digitale et la préparation de ses formes galéniques. Il passe en revue les principales drogues cardiotoniques (*Strophanthus*, Scille, *Adonis*, Muguet, etc.), même les moins connues et les moins utilisées. Un chapitre spécial est consacré à l'étude de la constitution chimique des glucosides digitaliques. Puis, vient l'étude de leurs actions sur l'organisme et celle du traitement digitalique chez l'homme. Une bibliographie extrêmement abondante accompagne chacun des chapitres. A tous les points de vue, chimique, pharmacologique ou thérapeutique, ce livre est riche de faits et constitue un excellent exposé de tout ce que l'on sait sur la digitale et sur les drogues du même groupe pharmacologique.

M. MASCRÉ.

TIAN (A.). **Notions fondamentales de chimie générale et de physico-chimie**, 1 vol. in-8°, 316 pages. Prix : 35 fr. MASSON et C^ie^, Paris, 1935. — Sous une forme parfaitement concrète et accessible à tous, le professeur A. TIAN précise les connaissances qu'il faut posséder pour aborder l'étude de la chimie moderne.

Pour la commodité du lecteur, l'ouvrage est divisé en 26 chapitres, mais les questions s'enchaînent dans un ordre si logique que cette présentation paraît superflue et qu'il est difficile, à la lecture, de s'arrêter avant la dernière page ! Il est cependant permis d'avoir quelque préférence quant au sujet traité : il me semble que tout ce qui a trait au pH et à l'effet tampon retienne particulièrement l'attention. Ces choses, bien difficiles à présenter, sont ici particulièrement assimilables pour un esprit qui doit y être initié ; un étudiant plus averti en appréciera mieux la clarté et la simplicité qui président à leur exposé.

Ce manuel, modestement destiné aux élèves qui débutent dans les études supérieures, s'adresse cependant à tous les travailleurs de laboratoire qui y trouveront un rappel de toutes les notions classiques que beaucoup appliquent aujourd'hui systématiquement en perdant parfois de vue leur base et leur signification théoriques.

M.-TH. FRANÇOIS.

SPRECHER VON BERNEGG (D^r^ ANDRÉAS). **Tropische und subtropische Welwirtschaftspflanzen.** *II^e^ Teil. Olpflanzen*, 1 vol. in-8°, 339 pages, 3 pl.

©BIU Santé

hors texte et 82 fig. Prix : broché, 22 M. 50; relié, 25 M. 50. FERDINAND ENKE, édit., Stuttgart, 1929. — Nous avons précédemment analysé (1934, p. 623) le premier volume de cette série, consacrée aux plantes de grande culture des régions tropicales et subtropicales; il traitait des plantes amylacées et sucrées.

Ce second volume étudie les plantes oléagineuses, leur histoire, leur culture et leur valeur dans l'alimentation. L'ouvrage comprend une série de monographies détaillées : l'olivier, le souchet comestible, le sésame, l'arachide, le soja, le cocotier, le palmier à huile.

Le plan et les idées directrices sont les mêmes que dans le premier volume, ce qui assure à l'ensemble une grande homogénéité.

Il y a lieu d'insister tout particulièrement sur les préoccupations économiques de l'auteur, qui ne manque pas d'indiquer quelles ont été les quantités produites, leur origine, leur destination, et souvent aussi leur valeur marchande.

On trouve, sous une forme claire (tableaux), la composition chimique (humidité, matière grasse, protéines, hydrates de carbone, cendres) et la correspondance en calories des différents fruits et graines considérés, ainsi que les caractères analytiques des lipides que l'on en retire.

Enfin, des clichés excellents et assez nombreux, ainsi que trois planches en couleurs (germination de cocotier, germination d'*Elæis*, fruits de palme), illustrent ce livre, en augmentent la valeur documentaire et en rendent la lecture attrayante. M.-TH. FRANÇOIS.

SENNEN (Frère). **Campagnes botaniques du Maroc oriental, de 1930 à 1935, des frères Sennen et Mauricio**. 1 fasc., 167 pages, avec une carte. J. BRAVO, imp., Madrid, 1936. — Le F. SENNEN, vice-président de la Société botanique de France, vient de réunir en une notice très importante les observations faites par lui avec le M. F. MAURICIO dans le Maroc espagnol; elle continue le « Catalogo de la flora del Rif oriental » dont l'édition est épuisée.

Avec les belles explorations botaniques de M. RENÉ MAIRE, doyen de la Faculté des Sciences d'Alger, et celles d'autres botanistes comme JAHANDIEZ, EMBERGER, la flore du Maroc est de mieux en mieux connue. Puisse-t-on voir bientôt publier la « Flore de l'Afrique du Nord », c'est sans doute une affaire de budget, mais elle est attendue, car il n'existe pas de travail d'ensemble depuis l'ouvrage de BATTANDIER et TRABUT; la contribution des botanistes espagnols est précieuse. EM. PERROT.

EPHRUSSI (B.). **Phénomènes d intégration dans les cultures de tissus**, 1 vol. in-4°, 24 pages, 5 figures. Prix : 8 fr. *Act. scientif. et industr.*, HERMANN et Cie, édit., Paris, 1935. — Le problème de l'unité biologique d'une culture de tissu envisagé en tenant compte du rythme des mitoses observées a été différemment interprété par FISCHER et OLIVO, le premier de ces auteurs percevant dans une culture tous les caractères d'un « Teilorganismus », le second l'identifiant à une population de cellules libres. On observe, en effet, chez les cultures, certains caractères qui les rapprochent des organismes : 1° *la tendance vers une forme définie*; la régénération compensatrice qui suit un traumatisme aboutit le plus souvent à une forme circulaire, l'activité de chaque cellule étant conditionnée par l'état du tissu avoisinant; 2° *la limite de taille*; cette propriété ne peut être attribuée à l'épuisement des substances nutritives ni à l'accumulation des déchets, mais résulte de la coexistence d'un certain nombre d'éléments non indépendants et de la présence d'une réserve initiale d'une substance indis-

©BIU Santé

pensable qui fait penser à la « génétine » de Brachet ; 3° *le pouvoir de régénération*, c'est-à-dire la régulation de la forme : phénomène analogue à la réparation tissulaire d'un organisme traumatisé ; 4° *l'hétérogénéité orientée* de la culture résultant d'une différenciation des cellules centrales, les cellules périphériques se multipliant sans se différencier. Il semble donc qu'on puisse attribuer une certaine unité fonctionnelle à une culture de tissu qui présenterait, suivant l'expression prudente de l'auteur, les caractères d'une « population organisée ».

G. VALETTE.

PAULIAN (R.). **Le polymorphisme des mâles de Coléoptères,** 1 vol. in-4°, 33 pages, 11 figures. Prix : 10 francs. *Act. sc. et industr.*, HERMANN et Cie, édit., Paris, 1935. — La notion de « dysharmonie » établie par CHAMPY pour caractériser le développement particulier des « variants » sexuels a été généralisé par HUXLEY et TEISSIER sous la forme de l'expression mathématique $y = Kx^{\alpha}$ où y représente la taille du corps ou de l'organe de référence, x la taille de l'organe étudié, K et α des constantes, α étant le coefficient de dysharmonie. Chez les Coléoptères lamellicornes et pectinicornes ce coefficient est extrêmement variable (1.1 à 7.0). Chez certains genres de Lucanides, la formule précédente n'est plus valable si l'on envisage les variations des mandibules en fonction de la longueur de l'élytre et l'auteur propose l'équation $y = Kx^{\alpha} - \lambda$. D'autres genres de Lucanides présentent parfois deux ou trois types principaux de dysharmonie mandibulaire correspondant à des types génétiques séparés, les courbes représentatives de ces différents types pouvant être entièrement distinctes ou présenter au début une partie commune.

Les variations observées chez les différentes espèces, d'un même genre suivent parfois la formule de HUXLEY, ce phénomène (LAMEERE-SMITH) a pu être vérifié pour quelques Lucanides, les résultats peuvent alors se répartir en plusieurs courbes correspondant à des lignées distinctes.

G. VALETTE.

VOLTERRA (V.) et D'ANCONA (U.). **L'association biologique au point de vue mathématique,** 1 vol., 97 pages, 28 figures. Prix : 20 francs. *Act. sc. et industr.*, HERMANN et Cie, édit., Paris, 1935. — Les recherches qui font l'objet de cet ouvrage constituent une application des méthodes mathématiques à l'étude des associations animales. Dans le cas théorique d'une espèce animale isolée, vivant dans un milieu invariable, le nombre des individus au temps t est exprimé par la fonction exponentielle $N = N_0 e^{\varepsilon (t - t_0)}$ où N_0 est le nombre des individus au temps t_0 et ε le coefficient d'accroissement, positif ou négatif, de l'espèce. En pratique, l'accroissement du nombre des individus est toujours limité par les conditions du milieu; le coefficient d'accroissement se modifie et la courbe que l'on observe, au lieu d'être exponentielle, présente une forme en S (courbe logistique de PEARL). L'accroissement est encore modifié lorsque interviennent des processus d'intoxication comme dans le cas des cultures microbiennes étudiées par J. REGNIER et S. LAMBIN. Le nombre des individus décroît alors rapidement et la partie terminale de la courbe en S s'infléchit progressivement pour atteindre l'axe des abscisses. Si l'on envisage maintenant la coexistence de deux espèces, deux cas sont à considérer : 1° les deux espèces se disputent la même nourriture : l'espèce présentant le coefficient d'accroissement le plus faible disparaît progressivement alors que l'autre augmente jusqu'à une certaine limite. 2° une espèce se nourrit de l'autre : les fluctuations sont périodiques et les moyennes des nombres d'individus des deux espèces sont constantes quelles que soient les valeurs initiales des nombres d'individus des deux

©BIU Santé

espèces, les coefficients d'accroissement étant constants. Les mêmes conclusions s'appliquent, à quelques réserves près, aux cas des associations d'un nombre pair quelconque d'espèce.

Les auteurs envisagent ensuite le cas où les coefficients d'accroissement dépendent des nombres d'individus des différentes espèces et en tirent la notion d'association « conservative » théorique et celle d'association « dissipative » plus conforme à la réalité, où les actions réciproques entre individus tendent à réduire la valeur de l'association tout entière.

Après quelques chapitres traitant de l'influence qu'exercent les phénomènes héréditaires, les courants d'immigration et l'âge des individus sur l'évolution des associations biologiques, les auteurs citent en confirmation de l'étude mathématique qu'ils ont exposée, les résultats statistiques tirés en particulier des pêches faites dans la Haute-Adriatique de 1910 à 1923. Les recherches expérimentales entreprises d'autre part sur deux espèces de levures et deux espèces d'infusoires aboutissent à des conclusions concordant également avec les données théoriques. La vérification expérimentale des théories énoncées souligne l'importance que prennent de jour en jour les méthodes mathématiques dans l'étude des phénomènes biologiques.

G. VALETTE.

CROZIER (W. J.). **Déterminisme et variabilité dans le comportement des organismes**, 1 vol., 57 pages. Prix : 15 fr. *Act. scientif. et industr.*, HERMANN et Cie, édit., Paris, 1935. — Deux lois relatives à la performance, c'est-à-dire aux activités mécaniques, chimiques, physiques, des organismes, sont discutées dans cet ouvrage : 1° « Il existe une relation mathématique, physiquement significative, entre les intensités d'un facteur externe convenable et les grandeurs moyennes de la performance qui en résulte » ; 2° « Il existe une relation définie entre les fluctuations de la performance et les intensités du facteur contrôlé qui en détermine les conditions ». Ces lois pouvant être exprimées par des équations, le mysticisme biologique, avec la part de libre arbitre qu'il implique, tend à à s'écrouler et à faire place une biologie toute mathématique. L'auteur cherche à établir ces équations mathématiques en analysant les mouvements et les orientations tropiques des animaux et des plantes. Les constantes des équations, toutes théoriques, prennent un sens réel ; elles sont fixes et héréditaires comme des unités mendéliennes. En somme, toutes conditions d'un déterminisme mécanique sont effectivement remplies dans ces rapports constants entre la performance et l'agent extérieur, et paraissent nettement prévaloir dans le comportement des organismes. R. S.

DE LOUREIRO (J. A.). **L'ivresse (Physiologie de l'aliment excitant)**, 1 vol., 38 pages. Prix : 10 fr. *Act. scientif. et industr.*, HERMANN et Cie, édit., Paris, 1935. — Une étude serrée de la physiologie permet de trouver, à l'emploi des excitants, des raisons autrement puissantes que les petites excuses (tradition, besoin naturel, propriétés curatives, etc.) produites jusqu'ici. A travers l'histoire et la géographie, la nourriture en général apparaît comme un facteur complémentaire agissant dans le sens des facteurs intrinsèques qui entrent en jeu dans les processus embryologiques. Ce facteur, spécial à l'homme, lui aurait conféré des particularités qui témoignent de la génialité de son espèce. On en voit les manifestations dans la lenteur du développement, le peu de temps consacré aux repas et aux digestions, surtout dans l'usage des aliments cuisinés, c'est-à-dire cuits et assaisonnés, et dans celui des excitants de toute nature. Étant donné l'action des excitants sur les cellules nerveuses, l'auteur se demande dans

©BIU Santé

quelle mesure leur usage a pu contribuer à l'apparition et au perfectionnement des fonctions supérieures du système nerveux central. Il procède ensuite à une analyse pharmacodynamique des substances stimulantes le plus souvent employées (tabac, alcaloïdes de la série purique, alcool, morphine et stupéfiants); il en tire la conséquence que rien ne justifie l'emploi des excitants; en leur faveur, deux arguments subsistent toutefois : l'amoindrissement de la sensation de fatigue, surtout la soif du plaisir et l'ivresse qui en résulte. Celle-ci a ses raisons et ses vertus; elle s'associe au rite des religions, au culte mystique de certains peuples pour certaines drogues, telles que la coca, le peyotl, le kawa-kawa; elle suscite des extases génératrices de visions, de toutes sensations conditionnant la production artistique. Pas de prohibition générale, conclut l'auteur, laissons se continuer l'évolution des caractères les plus nobles de l'espèce humaine. Si les effets foudroyants des alcools concentrés sont à craindre, suivons, pour le vin, l'esprit du précepte de SOLON : « Accordons aux hommes les joies de l'ivresse, mais versons dans l'alcool les eaux aux cent saveurs et aux mille parfums délicieux, que la nature y ajoute pour composer le jus de la vigne ».

R. S.

RAVINA (A.). **L'année thérapeutique. Médicaments et procédés nouveaux. Année 1935**, 1 vol., 195 pages. Prix : 18 fr. MASSON, édit., Paris, 1936. — L'année thérapeutique du Dr RAVINA comprend déjà quatre tomes allant de l'année 1931 à l'année 1934. Le tome 5 correspond à l'année 1935. Conçu comme les précédents, il traite successivement : 1° des maladies et symptômes; 2° des méthodes et techniques thérapeutiques; 3° des médications nouvelles. Au nombre des articles qui peuvent intéresser tout particulièrement nos confrères, citons les traitements de la cirrhose par le vin d'oignon, de l'eczéma par l'extrait de rate, de l'encéphalite par l'extrait de belladone, de l'énurésie par les hormones sexuelles, de la gale par le benzoate de benzyle, de l'érysipèle par le rubiazol ou chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, de la morphinomanie par les émulsions de lipides, de l'intoxication due au CyK par l'hyposulfite de soude, de l'intoxication fongique par le sérum antiphalloïdique, etc. Au chapitre des médications sont discutés les effets des huîtres sur-iodées, la valeur thérapeutique du venin de cobra, les propriétés de l'acide ascorbutique seul ou associé aux chlorures de fer (ferroscorbone et ferriscorbone). Beaucoup d'autres questions sont examinées, dans des articles courts et clairs, qui donnent, dans leur ensemble, une idée très exacte du mouvement et des progrès de la thérapeutique au cours de l'année 1935. R. S.

LEULIER (A.). **Étude sur les camphocarbonates d'alcaloïdes usuels divers**. *Th. Pharm. sup. (section des Sc. phys.-chim.)*, Nancy, 1936, 1 vol., in-8°, 107 pages; imp. du Nord-Est, Reims, 1936. — L'acide camphocarbonique est susceptible de se combiner directement à un certain nombre de bases organiques, en particulier avec certains alcaloïdes tels que la strychnine, la brucine, l'atropine, la quinine, la morphine, la codéine, la caféine, l'yohimbine. Pour certains autres la combinaison peut être obtenue par double décomposition du sel soluble d'alcaloïde avec le camphocarbonate de baryum; il faut, évidemment, que le sel de baryum formé soit insoluble. D'autres alcaloïdes, enfin — la cocaïne, la cinchonine, l'ésérine — et des bases comme l'antipyrine et le pyramidon ne paraissent pas donner de combinaison cristalline bien définie. Les sels obtenus sont altérables à la lumière et à la chaleur.

L'auteur a déterminé pour chaque nouveau composé le point de fusion, la

©BIU Santé

solubilité dans divers solvants, le pouvoir rotatoire, l'eau de cristallisation, la teneur en alcaloïde. A cette occasion il passe une revue critique, utile à tous, de la valeur des différentes méthodes de dosage en usage pour ceux-ci et indique le choix qu'il faut en faire pour chaque cas particulier.

L'arsenal thérapeutique se trouve ainsi doté d'une nouvelle série de produits dont la molécule allie les propriétés du camphre à celle d'alcaloïdes, nul doute qu'il n'en tire un excellent parti quand l'étude physiologique aura réglé les conditions optima de leur emploi. M.-Th. François.

TABONE (J.). **Application de l'électrodialyse à la recherche toxicologique.** *Thèse Dipl. Pharm. Sup.*, 1 vol., in-8°, 143 pages, Jouve, édit., Paris, 1936. — L'isolement des substances se trouve à la base même de l'analyse toxicologique. Or on sait combien cette séparation est délicate dans bien des cas. L'électrodialyse qui a déjà été utilisée avec succès en biologie n'avait pas encore été appliquée dans ce but. M. Tabone a fait une étude très complète des conditions dans lesquelles l'électrodialyse doit être réalisée en toxicologie. Il montre qu'en réalité elle est la résultante de plusieurs phénomènes : l'électrophorèse et la dialyse qui dépendent d'ailleurs du facteur de dissociation du toxique d'une part et d'effets retardateurs d'autre part. L'un de ces derniers notamment provoque le colmatage des membranes. En tenant compte de ces remarques, l'auteur est parvenu à mettre au point deux techniques qui fournissent aisément les substances dans un état de pureté suffisant pour en permettre la caractérisation directe.

On conçoit les services que le travail de M. Tabone est appelé à rendre aux toxicologues. D'ailleurs, à titre d'exemple, cet auteur a appliqué sa méthode à la recherche de l'arséniate de sodium, du véronal, du sulfate de strychnine et même des organo-arsénicaux qu'on peut extraire ainsi sans les détruire. Il en a étendu aussi l'emploi dans le domaine de la pharmacie pure à l'extraction des alcaloïdes de la noix vomique. C. Bedel.

GAUTIER (E. F.). **L'Afrique noire occidentale; esquisse des cadres géographiques.** 1 vol., in-8°, 187 pages avec cartes et 8 planches hors texte. Larose, édit., Paris 1935. — L'éminent professeur honoraire de l'Université d'Alger, tente dans ce livre un essai général de géographie africaine dans lequel notre Afrique noire tient la plus grande place. Le fossé de la Bénoué, les reliefs du Fouta Djallon, les frontières saharienne et océanique, etc., sont autant de chapitres passionnants qui composent la première partie. Dans la seconde, il traite de l'humanité noire, et expose les principes de la division en pays.

Tout esprit cultivé, qui s'intéresse à la France africaine, doit lire avec attention ce livre dans lequel les hypothèses sont fortement étayées par le travail consciencieux de son auteur, dont la haute valeur scientifique est indiscutée.

La publication de semblables mémoires fait honneur au Comité d'Études historiques et scientifiques de Dakar. Em. Perrot.

— **Annuaire de la défense des cultures.** 1 vol., 222 pages. Edition Publisil, Paris, 1936. — Cette publication était attendue et elle est justement honorée d'une souscription du ministre de l'Agriculture; l'éditeur mérite toutes félicitations d'avoir groupé un certain nombre de savants agronomes spécialisés pour cet ouvrage de large vulgarisation qu'on promet à périodicité annuelle.

Jusqu'alors, malgré des articles de revues, sociétés scientifiques ou de

©BIU Santé

publications industrielles intéressées, on ne pouvait trouver, en résumé, ni les documents techniques sur les ennemis des cultures, ni les traitements appropriés, ni les documents administratifs et législatifs.

Dorénavant cette lacune est comblée, et l'Annuaire contient en plus un exposé sincère des questions d'actualité, doryphora, pou-de-San-José, etc., comme aussi des renseignements précieux sur les traitements.

Au moment où, dans le monde pharmaceutique, on semble enfin concevoir que le pharmacien, instruit par la diversité de son large enseignement des sciences chimiques et naturelles, doit jouer un rôle dans l'application des traitements, qui nécessite le maniement de substances dangereuses ou toxiques pour l'homme, ce livre vient tout à fait à point.

Le phytopharmacien y trouvera de suite son orientation et chacun jugera qu'il doit devenir le meilleur auxiliaire des services agricoles à qui incombe la lutte contre tous les ravageurs et les parasites des végétaux et même des animaux.

On peut prédire un gros succès à cet Annuaire en félicitant à nouveau l'éditeur et les collaborateurs. EM. PERROT.

RICHARD (G.). **Contribution à l'étude des cétones chlorées.** *Thèse Doct. ès Sc.*, Nancy, 1936. 1 vol. in-8°, 111 pages, Société d'impressions typographiques, Nancy, 1936. — Le travail récemment présenté par M. G. RICHARD comme thèse de doctorat ès sciences est une illustration des théories construites depuis plusieurs années par M. CH. PRÉVOST seul ou en collaboration avec M. KIRMANN. Celles-ci ont été exposées à maintes reprises dans le *Bulletin de la Société chimique de France* et on en trouvera, à la fin du volume, une bibliographie complète ainsi que les références des travaux des autres auteurs sur cet important sujet.

Au cours de cette étude, un grand nombre de composés nouveaux ont été systématiquement obtenus et étudiés, tout particulièrement en série aromatique.

Les cétones α-chlorées proviennent de l'action d'un léger excès de chlorure de sulfuryle sur les cétones non halogénées correspondantes suivant la méthode de HENRY. Des améliorations de détail ont permis d'élever le rendement à 70-85 %.

Puis, les cétones ainsi préparées ont été soumises successivement à l'action de la potasse sèche, du méthylate de sodium, du cyanure de potassium, du chlorure d'aluminium anhydre en présence de benzène (méthode de FRIEDEL et CRAFT) d'une solution de carbonate de sodium, de l'acétate de sodium, du phénol sodé, des dérivés magnésiens.

Ces résultats obtenus permettent de conclure que l'action des réactifs alcalins sur les cétones halogénées ne conduit pas généralement à des doubles décompositions normales; en particulier la présence d'une double liaison conjuguée provoque l'anomalie des substitutions.

En raison même de ces anomalies dans leurs réactions, les cétones α-halogénées se révèlent comme des agents de synthèse actifs et puissants susceptibles de conduire à la préparation de composés difficiles à atteindre par les « voies normales ». M. TH.-FRANÇOIS.

CAHN (TH.). **Analyse des mécanismes chimiques chez les êtres vivants.** 1 fasc., 26 pages. Prix : 8 francs. *Actualités scientif. et industr.*, HERMANN et Cie, édit., Paris, 1934. — L'action fermentaire présente de grandes analogies avec les réactions de la chimie des complexes; dans cette action interviennent, outre le ferment lui-même, les co-ferments. Pour que les réactions cellulaires s'effectuent avec une grande vitesse, il faut une forte

©BIU Santé

concentration des co-ferments. L'identification et le dosage de ceux-ci doivent constituer dans l'avenir le problème auquel il faut s'attacher pour connaître les mécanismes des réactions chimiques dans les organismes supérieurs. L'analyse des tissus permettra de connaître leur nature et, la connaissant, on pourra, par l'étude de leur concentration, savoir l'importance plus ou moins grande de la réaction à laquelle ils collaborent dans les différents tissus. M. MASCRÉ.

Nutrition, tome V, n° 3, DOIN, édit., Paris, 1935. — Ce numéro se rapporte à l' « Alimentation et constitution individuelle ». On y trouve les articles suivants : **Alimentation et biotype individuel** (professeur PENDE) ; **Les aliments et le système régulateur endocrino-sympathique** (professeur DE CANDIA) ; **Notes pratiques de diétothérapie du diabète sucré** (professeur DE CANDIA) ; **Les quatres biotypes humains selon Pende** (Dr MARTINY). M. MASCRÉ.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Microbiologie. — Parasitologie. — Hygiène

Action du ricinoléate de sodium sur divers microorganismes. VIOLLE (H.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 13, p. 1152. — Les bacilles tuberculeux normaux, les bacilles tuberculeux atypiques (BCG), les bacilles paratuberculeux sont sensibles à l'action du ricinoléate de sodium. Les spirochètes sont très sensibles à l'action du ricinoléate ; les spirochètes de la syphilis, provenant d'une émulsion de suc testiculaire de lapin infecté, deviennent immobiles après un contact de quelques minutes avec une solution à 1 °/₀₀. Par contre, les streptophages et les staphyphages sont insensibles à l'action prolongée du ricinoléate. P. C.

Recherches sur le mécanisme de la sensibilisation anaphylactique. MAIGNON (F.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 13, p. 1154. — On peut, par une méthode d'extraction des diastases (précipitation par l'alcool-éther), retirer une substance sensibilisante du sang des animaux en état de sensibilisation anaphylactique. Il est possible également d'extraire du sang des animaux en état de présensibilisation une substance préservatrice. P. C.

Gélification sérique par les agents cancérigènes. KOPACZEWSKI (W.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 11, p. 974. — Les substances cancérigènes actuellement connues gélifient le sérum sanguin, ou bien accélèrent sa gélification par les corps gélifiants. Comme la gélification du sérum est plus rapide au cours des néoformations qu'à l'état normal, il semble qu'on doive attribuer à ce phénomène un rôle important dans la genèse des tumeurs. P. C.

Sur le renforcement de l'action immunisante des toxines et des antitoxines. RAMON (G.) et LEMÉTAYER (E.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 19, p. 1638. — Considérations sur l'augmentation considérable du pouvoir antitoxique des sérums provoquée par l'addition à l'antigène de substances non spécifiques (tapioca, lanoline). P. C.

©BIU Santé

L'action de l'ultrapression sur l'activité pathologique de quelques virus. Basset (J.), Nicolau (S.) et Machebœuf (M.-A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 22, p. 1882. — Tous les virus examinés par les auteurs ont résisté à une pression de 2.000 atmosphères pendant trente minutes. Mais certains virus (herpétique, de la fièvre aphteuse, rabique fixe) sont inactivés à des pressions plus élevées. P. C.

Etudes chimiques sur le bacille diphtérique. Extraction fractionnée des lipides du bacille; séparation de la fraction haptène; présence de savon dans les corps bacillaires. Machebœuf (M.-A.) et Cassagne (H.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 23, p. 1988. — Les auteurs ont soumis le bacille diphtérique à l'épuisement fractionné par différents solvants (acétone, éther, alcool méthylique, alcool éthylique, benzène). L'activité *haptène* se trouve dans la fraction méthylique. Cette fraction renferme, d'autre part, du palmitate de sodium. P. C.

Action des ondes courtes sur les sérums antivenimeux ainsi que sur leurs mélanges neutres avec les venins correspondants. Phisalix (Mme M.) et Pasteur (F.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 2, p. 163. — L'action des ondes courtes sur les venins et antivenins est comparable à celle des rayons ultraviolets; elle fait disparaître en premier lieu les antigènes des uns et des autres, et rend ainsi venins et sérums irradiés impropres à la vaccination et à la guérison de l'envenimation déclarée. L'action des ondes courtes, plus rapide que celle des autres radiations, est d'autant plus marquée que la dilution des venins et des sérums est plus grande; elle est aussi une question d'espèce. P. C.

Action comparée de l'immersion en glycérine et de la congélation sur la conservation de la virulence des moelles rabiques. Lépine (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 2, p. 172. — On utilise actuellement, pour la conservation des moelles rabiques, l'immersion en glycérine neutre à la température de la glacière; or, ce moyen de conservation amène un affaiblissement de la virulence. L'auteur montre que la congélation de la moelle à — 10° permet de conserver intacte la virulence. P. C.

Formation d'hydroxylamine dans les cultures de « Sterigmatocystis nigra » en milieu enrichi en nitrate d'ammonium. Lemoigne (M.) et Desveaux (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 3, p. 239. — Le *Sterigmatocystis nigra* donne aux dépens du nitrate d'ammonium des traces de nitrites qui disparaissent rapidement, et de l'hydroxylamine qui subsiste beaucoup plus longtemps. P. C.

Sur la vaccination charbonneuse. Ramon (G.) et Staub (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 3, p. 241. — L'incorporation à la lanoline augmente considérablement l'activité du vaccin anticharbonneux. P. C.

Pouvoir bactéricide de l'eau soumise à l'action combinée de l'argent métallique et du courant continu électrique. Metalnikoff (N.) *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 6, p. 411. — Si l'on immerge dans de l'eau deux lames d'argent et qu'on fasse passer un courant électrique continu, l'eau acquiert un pouvoir bactéricide qui peut être très élevé. P. C.

Utilisation des hydrates de carbone et des sels organiques par le bacille diphtérique pour la production d'une toxine

©BIU Santé

douée d'un fort pouvoir floculant. LEONARD (G. F.) et HOLM (A.). *Amer. Journ. of Pkarm.*, 1934, **106**, n° 3, p. 97-101. — On obtient le pouvoir floculant le plus élevé et le plus constant en ajoutant, au milieu habituellement utilisé en Amérique, 0,45 °/₀ de maltose et 0,75 °/₀ d'acétate de sodium.

R. Wz.

La réaction de Vernes, à la résorcine, dans le diagnostic de la tuberculose du cobaye. FARJOT (A.). *Arch. Institut prophylactique.* Paris, 1935, **7**, n° 3, p. 202-207. — A la suite de recherches poursuivies sur 500 animaux, dans les laboratoires de Lille, l'auteur conclut que la réaction de VERNES à la résorcine peut faciliter le diagnostic de tuberculose chez les cobayes inoculés avec des produits suspects.

Il y a intérêt à pratiquer, pour chaque animal, plus de deux prélèvements de sang, en vue de l'examen du sérum. Quand l'indice optique reste inférieur à 44, après quatre déterminations, on peut exclure le diagnostic de tuberculose. Quand il est largement supérieur, on ne trouve pas toujours des lésions à l'autopsie; on peut alors soupçonner la tuberculose type CALMETTE-VALTIS, que l'on devra tenter de mettre en évidence par des réinoculations.

R. Wz.

Technique de la séroflocculation palustre par la mélanine choroïdienne purifiée, rendue soluble dans l'eau distillée. TRENSZ (F.). *Arch. Institut prophylactique*, Paris, 1935, **7**, n° 3, p. 208-234. — Comme l'a montré A. F. HENRY, le sérum des paludéens donne une mélano-floculation et une ferro-floculation particulières. La préparation du réactif mélanique est assez délicate. En modifiant cette préparation, F. TAENSZ a obtenu une mélanine soluble, plus stable et de meilleure conservation que la mélanine brute. Pour la lecture, on emploie le photomètre de VERNES et on trace, de semaine en semaine, la courbe sérologique. La mélano-floculation traduit des modifications du sérum qui portent surtout sur les euglobulines.

R. Wz.

Pharmacologie. — Chimie végétale.

Propriétés des carotènes de certaines racines et feuilles à différentes périodes de leur développement. Properties of carotenes from certain roots and leaves at various stages of development. MACKINNEY (G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 1, p. 45. — Le carotène peut se trouver à la fois sous les formes α et β dans la même racine (carotte) ou feuille (lierre anglais); il ne semble pas qu'il y ait de changement significatif dans le rapport de ces deux formes à différentes périodes du développement.

R. L.

Une saponine extraite de la fève de soja. A saponin from the soy bean. BURREL (R. C.) et WALTER (E. D.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 1, p. 55. — La saponine du soja donne, par hydrolyse prolongée : un groupe terpène, du galactose et vraisemblablement aussi du rhamnose.

R. L.

Action de la folliculine et de l'équilénine sur le développement de la jacinthe. JANOT (M.-M). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 14, p. 1238. — L'action des hormones étudiées est en réalité faible. Dans les expériences de l'auteur, l'équilénine seule a hâté l'apparition de l'inflorescence.

P. C.

©BIU Santé

La constitution de la corynanthine. Scholz (C. R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 19, p. 1624. — La corynanthine est un diastéréoisomère de la yohimbine. P. C.

L'ergobasine, nouvel alcaloïde de l'ergot de seigle, soluble dans l'eau. Stoll (A.) et Burckhardt (E.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 20, p. 1680. — Dans les solutions chloroformiques des alcaloïdes totaux de l'ergot, il se dépose un alcaloïde nouveau, en très faible quantité (0 gr. 06 par kilogramme d'ergot). Ce nouvel alcaloïde, l'*ergobasine*, est soluble dans l'eau (1 p. 200 ou 300), la solution étant basique au tournesol. La solution est sensible à la lumière et à l'air. P. C.

Sur le persicoside. Charaux (C.) et Rabaté (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 20, p. 1689. — L'écorce de pêcher renferme un glucoside, le *persicoside*, dédoublable par hydrolyse en glucose et hespérétol. P. C.

Sur la présence de la 2-oxy-5-méthoxyacétophénone dans l'essence de rhizomes de « Primula acaulis » Jacq. Goris (A.) et Canal (H.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 23, p. 1990. — L'essence de rhizome de *Primula acaulis* renferme une cétone fondant à 49°, qui est la 2-oxy-5-méthoxyacétophénone ; cette cétone est accompagnée de méthoxy-hydroquinone carbonate de méthyle, provenant de l'hydrolyse du primulavéroside. P. C.

Contribution à la recherche de l'amygdonitrileglucoside et de l'amygdaloside dans les plantes. Plouvier (V.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 25, p. 2120. P. C.

Un nouvel extrait d'aconit. Freudweiler (R.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, n° 4, p. 49-57. — La nouvelle Pharmacopée helvétique décrit plusieurs extraits secs. L'auteur s'est efforcé de réaliser un extrait sec d'aconit analogue aux précédents et qui puisse être également proposé pour une Pharmacopée internationale.

Une poudre d'aconit, de finesse déterminée, est humectée avec de l'alcool à 70°, laissée en contact pendant deux heures, tamisée à nouveau, puis traitée par percolation. Après passage de 6 parties d'alcool à 70° pour une partie de poudre, l'extraction est à peu près totale ; on concentre ensuite sous pression réduite ; on détermine le résidu sec et sa teneur en alcaloïdes solubles dans l'éther, puis, par addition de saccharose, on ajuste l'extrait pour qu'il renferme 0 gr. 50 d'alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait.

Cet extrait aurait ainsi la même teneur en alcaloïdes que la poudre officinale ; dissous dans 9 parties d'alcool à 25°, il donnerait une teinture titrée ; 5 gr. de celle-ci mêlée à 95 gr. de sirop simple donneraient le sirop d'aconit. R. Wz.

L'identification des préparations homéopathiques d'aloès. Neugebauer (H.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, p. 57. — En homéopathie, on utilise des dilutions et des triturations d'aloès, à diverses concentrations.

L'auteur indique les réactions de coloration qu'elles fournissent, tant en lumière naturelle qu'en lumière ultra-violette. R. Wz.

Études sur la préparation des teintures. Jermstad (A.) et Otsby (O.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, n° 8, p. 129-140. — Bien qne la Convention internationale de 1906 recommande la percolation comme mode de prépa-

©BIU Santé

ration des teintures héroïques, la Pharmacopée allemande et celle du Danemark font encore préparer toutes les teintures par macération.

Dans certains pays (France, Suisse), quelques teintures sont obtenues par dissolution d'un extrait dans l'alcool. Enfin, on peut encore opérer par digestion de la drogue pulvérisée dans l'alcool, au bain-marie, avec un réfrigérant à reflux.

Les auteurs ont préparé comparativement, par plusieurs procédés, les cinq teintures suivantes, avec des drogues dont ils avaient déterminé la teneur en alcaloïdes. La percolation convient bien pour la belladone, le quinquina, le colchique et la noix vomique ; une digestion de trois heures convient pour la belladone ; une macération de dix jours convient pour la belladone, l'opium et la noix vomique. Ils examinent, en outre, la relation qui existe entre la viscosité, la densité et la teneur en extrait sec des teintures. R. Wz.

L'opothérapie dans la pratique pharmaceutique. Freudweiler (R.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, p. 216-224. — Texte d'une conférence où est définie l'opothérapie, et où l'auteur expose les principes de la préparation des poudres d'organes. R. Wz.

Sur le dosage et la stabilité de l' « esprit de fourmi » de la nouvelle Pharmacopée suisse. Büchi (J.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, p. 169. — Dans un mélange d'acide formique et d'alcool, avec un peu d'eau, il se forme, par estérification, du formiate d'éthyle. La préparation officinale renferme 1,20 à 1,25 % d'acide formique, en partie libre et en partie combiné, et l'équilibre est atteint plus ou moins vite, selon la température, la concentration, etc. L'essai inscrit à la Pharmacopée suisse doit être modifié. Le formiate d'éthyle n'a pas la même action sur la peau que l'acide formique. Pour avoir un liquide de composition constante, il faut le faire bouillir pendant quatre heures avec un réfrigérant à reflux, ou bien ne l'utiliser qu'au moins un mois après sa préparation ; dans ces conditions, il y a environ moitié de l'acide formique à l'état libre et moitié éthérifié. R. Wz.

Analyses de sels reconstituants. Collard (E.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, p. 175. — Examinant des produits commerciaux du type « phytine » (renfermant à la fois du phosphore, du calcium, du magnésium et un radical organique), il a été constaté que les teneurs en Ca et en Mg sont très variables, et que la solubilité dans 100 parties d'eau peut aller de 1,10 à 0,14. R. Wz.

Sur une nouvelle masse pour suppositoires. Gfeller (H.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, n° 1, p. 13. — De même que la Pharmacopée suisse prescrit, pour la préparation des onguents, une huile d'arachide hydrogénée fondant vers 38°-41°, il est possible d'avoir, pour la préparation des suppositoires, une huile partiellement hydrogénée (le mieux serait fusible de 33° à 35°). Cette masse rancit beaucoup moins vite que le beurre de cacao et donne des suppositoires blancs et inodores. La transformation de l'oléine en stéarine permet à l'huile hydrogénée de mieux émulsionner les solutions aqueuses salines. R. Wz.

Sur la préparation, dans la pratique pharmaceutique, de solutions injectables exemptes de germes. Thomann (J.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, p. 2 à 9 et p. 183.

©BIU Santé

Sur la préparation, dans la pratique pharmaceutique, de solutions injectables exemptes de germes. ESCHENBRENNER (H.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, p. 178-182. — Examen critique des filtres à membrane de cellulose, d'amiante ou autres (types SEITZ et BUWA) ; un diamètre de 4 centimètres avec des pores de 0 μ 75 convient bien pour la stérilisation en pharmacie.

Pour stériliser les membranes filtrantes, il faut les maintenir trois jours dans une solution contenant 0 gr. 40 de nipagine et 0 gr. 40 de nipasol (éthers de l'acide para-oxybenzoïque) par litre d'eau distillée. On peut aussi stériliser tout l'appareil par chauffage de quinze minutes à 110° dans un autoclave. Cependant, il faut prendre garde que la dessiccation après stérilisation, ou que plusieurs stérilisations à chaud abîment et rendent inutilisable la membrane filtrante.

H. ESCHENBRENNER donne un tableau des doses de dérivés chlorés ou de certaines matières colorantes qui arrêtent la croissance des bactéries ou qui les tuent en quarante-huit heures. R. Wz.

A propos du dosage des alcaloïdes et de l'extraction de la racine d'ipéca. BÜCHI (J.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, p. 184-202. — L'auteur reprend les procédés de dosage de la somme émétine + céphéline, selon la Pharmacopée allemande et la Pharmacopée suisse, ainsi que les modifications proposées par divers auteurs au cours des dernières années. Il n'est pas nécessaire d'ajouter HCl au liquide servant à épuiser la racine, mais celle-ci doit être réduite en poudre suffisamment fine (tamis VI de la Pharmacopée suisse).

Il est possible d'avoir une méthode pratique pour doser séparément l'émétine et la céphéline ; il paraît même nécessaire d'ajouter une telle méthode dans la Pharmacopée, afin de pouvoir reconnaître avec certitude la substitution de l'ipéca de Carthagène à l'ipéca de Rio. Il est inexact de croire que le mode d'épuisement (macération ou percolation) influe sur la proportion relative des deux alcaloïdes considérés ; on retrouve dans les préparations d'ipéca les proportions d'alcaloïdes existant dans la drogue utilisée. R. Wz.

La réaction de Bellier et la Pharmacopée suisse. SIEGFRIED (K.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, n° 12, p. 211-216. — Cette réaction est positive, dit la Pharmacopée suisse, avec diverses huiles de graines : amande, arachide, lin, ricin, sésame, avec l'huile d'arachide hydrogénée. L'auteur ajoute qu'elle est fortement positive avec le beurre de cacao.

Une huile d'amande ou une huile d'arachide traitée par le charbon, par l'argile, ou même chauffée à 120° donne encore la réaction de BELLIER. Jusqu'à présent, on ignore quelle est, dans les huiles, la substance qui provoque cette réaction colorée. R. Wz.

A propos d'une falsification fréquente du poivre. LENDNER (A.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, **9**, n° 12, p. 224-229. — Précautions à prendre pour déceler la poudre de maniguette dans celle de poivre, quand elle est finement porphyrisée. La lumière ultra-violette donne, en présence de soude caustique à 4 °/₀, une fluorescence jaune avec la maniguette, bleue intense avec le poivre. En raison de la présence de tanin, le perchlorure de fer donne avec une teinture de maniguette une coloration brune, avec une teinture de poivre, un jaune brunâtre clair. Au point de vue micrographique, les meilleurs réactifs sont la soude diluée à 4 °/₀₀, le réactif de MILLON ou l'acide azotique dilué de son volume d'eau distillée. R. Wz.

©BIU Santé

Considérations anciennes et nouvelles sur la stabilité et la stérilisation des préparations médicamenteuses. Eschenbrenner (H.). *Pharm. Zentralhalle*, Dresden, 1934, **75**, n° 1, p. 17. — On emploie souvent, sous les noms de *nipasol* et de *nipagine M*, des éthers de l'acide paraoxybenzoïque. Ce traitement peut être combiné avec l'emploi de la chaleur à 100°, mais certaines préparations magistrales ne supportent pas celle-ci sans se décomposer. Il sera préférable de les filtrer aseptiquement.

R. Wz.

Fondements de la préparation des désinfectants liquides. Mann (D.). *Pharm. Zentralhalle*, Dresden, 1934, **75**, n° 4, p. 65. — L'auteur passe en revue divers produits du groupe des phénols et crésols, ainsi que certains savons. Il conclut qu'un désinfectant liquide doit : 1° ne déterminer aucune irritation de la peau ; 2° par usage prolongé, ne pas sensibiliser celle-ci vis-à-vis des phénols ; 3° donner avec l'eau une émulsion stable ; 4° ne pas attaquer les instruments de chirurgie ; 5° tuer certainement et rapidement, en solution de 1 à 3 °/₀, le *Bacterium coli* et le staphylocoque doré ; 6° tuer certainement, en solution à 5 °/₀, le bacille tuberculeux ; 7° être d'une odeur agréable. R. Wz.

Microsublimation de la racine de bugrane. Jaretzky (R.) et Sievers (A.). *Pharm. Zentralhalle*, Dresden, 1934, **75**, n° 1, p. 17. — Dans l'essai de la racine d'*Ononis spinosa*, on utilise la microsublimation, qui donne des cristaux très fins d'onocol incolore, se dissolvant en se colorant en rouge dans une gouttelette d'acide sulfurique.

L'auteur observe que, dans ces conditions, l'onocol pur donne une solution incolore, passant seulement au jaune après un temps prolongé. Mais, si l'on chauffe la drogue à 210°, on obtient un sublimat soluble dans l'alcool et se colorant par SO^4H^2 ; plus on élève la température, plus la coloration tend au brun foncé.

Méthode proposée : le sublimat obtenu est traité (à froid) par une goutte d'acide sulfurique : on ajoute 1 goutte de solution alcoolique de vanilline, la solution prend aussitôt une teinte violet bleu, qui s'intensifie avec le temps. Si l'on emploie une solution de vanilline dans l'alcool méthylique, la coloration est d'un violet rouge. Avec une solution de vanilline dans l'alcool amylique, elle est d'un violet bleu plus foncé. R. Wz.

Différenciation de l'huile de millepertuis et d'une huile d'olive colorée en rouge par l'orcanette. Reber (K.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1936, **9**, p. 1. — Agitée avec de l'éther, puis avec de la soude à 5 °/₀, l'huile a abandonné sa matière colorante, qui vire au bleu en milieu alcalin et redevient rouge en milieu acide. Ce résidu rouge donne les réactions de l'alkannine. Une huile d'*Hypericum* authentique donne à peu près les mêmes réactions colorées.

Mais cette dernière, examinée avec la lampe de quartz, donne une intense fluorescence bleu clair, que ne donne pas l'huile d'olive colorée par l'orcanette ; par contre, celle-ci colore en rouge le papier à filtrer. R. Wz.

Sur la constitution de l'aloïne. Rosenthaler (L.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, p. 9. — L'auteur admet les formules de E. Léger pour l'aloïne, $C^{20}H^{18}O^9$ et pour l'aloë-émodine, $C^{15}H^{10}O^5$, plutôt que la formule de Cahn et Simonsen, mais si l'on prépare le glucoside et ses composés par une autre technique, on peut obtenir des corps différents. R. Wz.

©BIU Santé

A propos des sangsues employées médicalement. LEHMANN (H.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, p. 14-18 et 37-41. — Historique; biologie; commerce; conservation; emploi; généralités sur l'hirudine. R. Wz.

Recherches biochimiques sur les glucides de la fleur de camomille. II. Essai biochimique des organes de la plante fraîche. BÉGUIN (CH.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, n° 8, p. 140-143. — L'auteur a précédemment caractérisé, dans la fleur *sèche* de camomille matricaire (*Matricaria Chamomilla* L.), du lévulose non accompagné de glucose et un hétéroside hydrolysable par l'émulsine. Reprenant ces essais sur des plantes *fraîches*, il a constaté que cet hétéroside n'existe que dans la fleur. Les sucres s'accumulent surtout dans les tiges feuillées, qui représentent 88,71 °/₀ du poids de la plante entière, tandis que les fleurs représentent 7,43 °/₀ et les racines seulement 3,86 °/₀. R. Wz.

Sur les glucosides de la scille et de la digitale. STOLL (A.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, p. 145-168. — Résumé synthétique des travaux de l'auteur (1) et de ceux de W. JACOBS, HOFMANN, A. HELFENSTEIN, etc., sur la constitution du scillarène, des digilanides (A, B et C) et des lactones provenant du dédoublement des glucosides agissant sur le cœur. R. Wz.

Sur le dosage du vioforme dans les objets de pansement. THOMANN (J.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, n° 12, p. 229. — Le dosage de la gaze à l'iodochloroxyquinoléine figure à la Pharmacopée suisse : on épuise 2 à 3 gr. du tissu avec la potasse alcoolique demi-normale; on dilue, puis on précipite le vioforme en neutralisant avec de l'acide azotique dilué; on sèche et on pèse ce précipité.

Etant donné que le vioforme renferme en moyenne 38,5 °/₀ d'iode, on peut aussi faire un dosage par iodométrie, à l'aide de la liqueur centinormale d'hyposulfite de Na. R. Wz.

Recherches biochimiques sur quelque espèces de chèvrefeuille. BÉGUIN (CH.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, n° 12, p. 233-241. — Dans les divers organes de trois espèces de *Lonicera* : *L. nigra* L., *L. Xylosteum* L. et *L. alpigena* L., il a été caractérisé des sucres réducteurs, des glucides hydrolysables par l'invertine et des glucides hydrolysables par l'émulsine; les proportions de ces glucides et les indices enzymolytiques sont variables selon les espèces et selon les organes étudiés. L'auteur tentera d'obtenir les glucides et éventuellement les hétérosides à l'état pur. R. Wz.

Sur la pulpe de cynorrhodon (Ueber Buttenmost). PRITZKER (J.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, n° 32, p. 241-245. — On vend sur les marchés, en Suisse (surtout canton de Bâle) et en Alsace, de la pulpe fraîchement préparée de cynorrhodon; en faisant bouillir pendant dix minutes des poids égaux de cette pulpe et de sucre, on obtient la confiture de cynorrhodon. La première contient évidemment plus d'eau (85 à 87 °/₀) que la seconde (33 °/₀), plus de sels minéraux (1,08 °/₀) et plus d'acide malique (1,60 °/₀); la confiture renferme 55,4 °/₀ de sucre calculé en saccharose. Enfin, le fruit de l'églantier est particulièrement riche en vitamine C; on peut en obtenir de l'acide ascorbique cristallisé, identique à celui extrait des surrénales

1. Voir entre autres : A. STOLL et W. KREIS. Sur les glucosides digitaliques initiaux. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1933, **40**, p. 321-326.

©BIU Santé

et capable, à la dose de 1/2 milligr. par jour, d'empêcher le scorbut du cobaye.

(Il est à noter que la pulpe de cynorrhodon a jadis figuré au Codex français). R. Wz.

Sur les résènes du mastic et de l'élémi de Manille. Casparis (P.) et Naef (P.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, p. 19. — Le mastic de Chio renferme l'α- et le β- masticorésène; le premier des deux est un éther qui donne, par saponification, un acide et un alcool particuliers.

Le résène de l'élémi de Manille est un mélange dans lequel il entre de l'α-amyrine et de la β-amyrine. R. Wz.

Sur une falsification des feuilles de muguet. Schönmann (P.). *Pharm. Acta Helvetiæ*, 1934, **9**, p. 23. — On falsifie parfois les feuilles de muguet par celles du sceau-de-Salomon, *Polygonatum officinale* All.; celles-ci contiennent en abondance, dans leur parenchyme foliaire, plusieurs sortes de cristaux prismatiques d'oxalate de calcium, atteignant 30 μ de longueur et parfois réunis dans la même cellule.

Dans le muguet, les cristaux sont très rares. L'une et l'autre espèce renferment des raphides, mais celles du *Convallaria* mesurent environ 40 μ, tandis que celles du *Polygonatum* atteignent 70 à 100 μ. R. Wz

Recherche de la cire de Carnauba mélangée à la cire d'abeilles. Baughman et Keenan. *Les Matières grasses*, 1933, n° 306, p. 9962. — De l'examen des températures de dissolution et de cristallisation, il résulte qu'en général l'addition de cire de Carnauba, élève la température de cristallisation de la cire (soit de 1 à 3° pour 2 % de cire de Carnauba). Elle devient caractéristique au-dessus de 42°. Pour la cire pure, la température de dissolution varie de 36°9 à 41°5.

L'apparence du contenu des tubes est peut-être plus importante. Les cires d'abeilles donnent, plus ou moins rapidement, de gros cristaux isolés et brillants qui nagent dans le liquide, ou se déposent peu à peu. La cire de Carnauba donne une poudre amorphe, qui dépose lentement, de sorte qu'après une nuit, le liquide est translucide. Dans les mélanges très riches en cire de Carnauba, le liquide reste laiteux et le précipité non cristallin. R. Wz.

Terpènes volatils comme produits d'hydrolyse acide des saponines. Flüchtige Terpene als Säure-hydrolysenprodukte aus Saponinen. Leupin (K.). *Schweiz. Apoth.-Ztg*, 1934, **72**, p. 755. — Traitement à chaud de la saponine de tilleul par l'acide sulfurique dilué au 1/10. Par distillation ultérieure, on obtient un terpène volatil, soluble dans l'éther, cristallisable, à odeur nettement camphrée.

Avec la saponine de *Sapindus*, l'auteur a obtenu, par le même procédé, une huile odorante, soluble dans l'éther et donnant, par l'acide cristallisable et 1/2 goutte d'acide sulfurique, une intense coloration violette. Il semble que le dédoublement de cette saponine donne aussi de l'acide butyrique, etc. R. Wz.

L'importance des opérations préliminaires dans la fabrication des comprimés pharmaceutiques. Passalacqua (N.). *Il Farmacista italiano*, 1933, n° 5, par : *Journ. suisse de Pharm.*, 1934, **72**, p. 86. — L'auteur distingue trois cas dans la fabrication des comprimés : 1° ceux qui sont obtenus sans aucune addition (exemple : bromure de potassium conve-

©BIU Santé

nablement pulvérisé, sec); 2° ceux qui nécessitent l'addition de lubrifiants (talc, acide borique, lycopode, acide stéarique, paraffine, graisse de coco, beurre de cacao; exemple : antipyrine + talc); 3° ceux dans lesquels on doit introduire plusieurs excipients à la fois (exemple : comprimés de salol).

En général, il faut établir une formule judicieusement choisie, puis, mettre la drogue ou le mélange sous forme « granulaire »; pour la confection de ce granulé, on opère tantôt par voie sèche, mais plus souvent par aspersion, puis dessiccation à 40-50°, avec une bonne ventilation. Le granulé est alors soumis à la compression par les machines. Parfois, on ajoute un « désintégrant », c'est-à-dire un composant qui facilitera la dissolution du comprimé au moment de l'emploi. R. Wz.

Sur l'essence de carvi de Norvège. Ueber norwegisches Kummelöl. Jermstad (A.) et Ostby (O,). *Pharm. Zentralhalle*, Dresden, 1934, **75**, n° 2, p. 33. — Si l'on compare le résultat de diverses analyses, le carvi cultivé en 1931 (année froide) a des teneurs moindres en essence (1.97 à 3,29 °/₀) que celui cultivé en 1932 (année chaude et sèche) : 2,85 à 3,53 °/₀. Dans cette essence, la teneur en carvone est de 69 °/₀.

Jadis, des échantillons de carvi sauvage avaient donné 5 à 6,5 °/₀ d'essence contenant 47,1 à 48,9 °/₀ de carvone. La Pharmacopée allemande de 1926 exige, pour la teneur du carvi en huile essentielle, un minimum de 4 °/₀. R. Wz.

Compléments à l'étude des huiles essentielles. Ruemele (Th.). *Pharm. Zentralhalle*, 1934, **75**, n° 11, p. 173. — Dans trois tableaux différents sont donnés : 1° les rendements, en poids, d'essence pour 100 K^os de plante, depuis les plus pauvres (violette, arnica, basilic) jusqu'aux plus riches (fenouil, 5 à 6; carvi, 5,5 à 6,5; muscade, 9 °/₀; girofle, 17 à 19 °/₀, etc.), et ceci, pour une centaine d'espèces; 2° les densités, points d'ébullition ou points de solidification pour une quarantaine d'huiles essentielles; 3° la différence des densités entre une dizaine d'essences contenant des terpènes et les mêmes essences déterpénées (fenouil, coriandre, lavande, menthe poivrée, orange, genièvre, girofle, romarin, citron, etc.); en général, sauf dans le cas de la cannelle de Chine, l'essence déterpénée est plus dense que l'essence terpénée correspondante. R. Wz.

Nouvelle formule de solution stable de bleu de méthylène, pour instillations vésicales. Secrétan (Michel). *Journ. suisse de Pharm.*, 1934, **72**, p. 200. — La solution aqueuse de bleu de méthylène à 1 °/₀, avec 0,70 de NaCl, précipite tôt ou tard (cas de précipitation d'un colloïde au contact d'un électrolyte). Le professeur Golaz a donc remplacé le NaCl par du glucose à la concentration de 5 °/₀. Employer du bleu de méthylène rigoureusement pur, dissoudre à chaud, stériliser, filtrer et ajouter, comme anesthésique, 0 gr. 20 °/₀ de percaïne. R. Wz.

Un intéressant agent de fermentation. Ein interessanter Gärungserreger. Grogg (O.). *Schweiz. Apoth. Ztg*, 1934, **72**, p. 231. — Il s'agit des préparations de levures couramment vendues en Suisse sous les noms de « ferments de raisins », et qui servent à préparer des boissons de ménage. L'auteur insiste sur les fermentations secondaires, parfois nuisibles ou dangereuses, qui peuvent accompagner la fermentation principale et donner une boisson pernicieuse. Il estime préférable pour le public d'acheter des préparations de levures pures pharmaceutiques. R. Wz.

©BIU Santé

Nouvelles conditions requises par la Pharmacopée américaine pour l'huile de foie de morue. (New pharmacopoeial standards for cod liver oil). Cook (E. F.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 5, p. 178-180. — On exige désormais un minimum de 600 unités (internationales) vitaminiques A et de 85 unités vitaminiques D (internationales) ; ces dispositions deviennent officielles au 1er janvier 1935. Rapports des unités vitaminiques 1934 avec les unités (U. S. 1926, Steenbock, Oslo, etc.) précédemment définies. R. Wz.

L'essai de la pommade boriquée. Lingle (R. M.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 11, p. 421. — La méthode consiste à dissoudre environ 1 gr. de pommade dans un mélange de chloroforme et glycérine neutralisé en présence de phtaléine. On ajoute un excès de soude N/10 et on titre l'excès restant par l'acide sulfurique N/10. L'opération doit être terminée en moins de deux heures, sans quoi on aurait des erreurs par excès.
R. Wz.

L'α-dinitrophénol, sa purification, son essai qualitatif et quantitatif. Bird (J. C.), Panciera (Z.) et Shafer (E. G. E.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, p. 462-466. — Ce produit est employé en médecine depuis quelque temps. Le sel de sodium est mis en solution, décoloré par le charbon et reprécipité par un acide faible. Essai; dosage de l'eau; dosage du sodium (théorie 10,27 °/₀ pour le sel à 1 molécule d'eau). R. Wz.

Sur une méthode de purification des eaux résiduaires de distilleries. Nouvel emploi du pH dans cette méthode. Lenormand (C.). Rennes, 1935. *Bull. Soc. sc. de Bretagne*, **12**, p. 104-113. — Le rôle que sont appelés à jouer certains pharmaciens dans les Conseils d'hygiène les oblige souvent à des recherches intéressantes et l'article du professeur Lenormand en est une preuve. Appelé à donner son avis sur les causes d'asphyxie des poissons dans un cours d'eau pollué par des eaux résiduaires de distillerie, il formule des conclusions aboutissant à des mesures générales à imposer aux industriels. Il établit le rôle de la chaux avec précision et l'emploi du pH qu'il compare avec celui du stockage des eaux résiduaires sous réserve d'établir dans le voisinage de l'usine des bassins de grandeur suffisante. Bien entendu, il insiste pour que ces recommandations soient exécutées avec le plus grand soin et surveillées rigoureusement.
Em. P.

Nouvelles réactions colorées des hétéro-glucosides cardiotoniques et de l'acide l-ascorbique. Morel (A.) et Marthoud (R.). *Lyon pharmaceutique*, 1935, **11**, n° 102, p. 70-71. — Plusieurs glucosides cardiotoniques : digitaline cristallisée, strophanthine, ouabaïne, adonidine, convallamarine, donnent une coloration *bleu foncé* en présence d'une solution alcoolique de *méta*-dinitrobenzène, puis addition de quelques gouttes de lessive de soude. A froid, cette réaction est sensible à 1/10 de milligramme. La coloration produite est immédiatement détruite par chauffage.

L'acide *l*-ascorbique (vitamine C) donne une coloration *violette* quand on ajoute à sa solution aqueuse quelques gouttes d'une solution alcoolique d'*ortho*-dinitrobenzène et un peu de lessive de soude ou de potasse.

A la suite de ces constatations, les auteurs ont étudié systématiquement les diverses réactions colorées produites par les trois dinitrobenzènes isomères sur de nombreuses substances réductrices. Il est nécessaire d'employer un réactif très pur, la présence du dérivé *ortho*, par exemple,

©BIU Santé

même en quantité extrêmement faible, dans le dérivé *méta*, pouvant faire attribuer à tort à ce dernier la coloration violette fournie par l'acide *l*-ascorbique, ou, avec moins d'intensité et de rapidité, par certains glucides réducteurs, par l'acide urique, la cryogénine, la phénylhydrazine, l'hydroxylamine, l'arsénobenzol, etc. R. Wz.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Réponses circulatoires à l'acétylcholine chez les chiens normaux et chez les chiens avec régurgitation aortique. Brotman (I.), Brewer (G.) et Hamilton (W. F.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 354-358. — Chez le chien normal non anesthésié, 2 milligr. d'acétyl-β-méthylcholine (HCl) déterminent une chute légère de la pression sanguine, une cardio-accélération réflexe marquée, une accélération nette de la vitesse de la circulation sanguine et une grande augmentation du volume sanguin circulant. Chez les chiens avec régurgitation aortique chronique expérimentale, la cardio-accélération ne se produit habituellement pas et l'augmentation du volume circulatoire est produite par une augmentation du volume par contraction. Le fait que le temps de la circulation totale est réduite à 1/2 ou à 1/3 de la normale chez le chien non anesthésié rend douteuse l'application des techniques antérieurement utilisées pour l'étude du débit cardiaque humain sous-acétylcholine et explique pourquoi de tels travaux indiquent que ce corps ne produit pas de changements dans le débit cardiaque même en présence d'effets symptomatiques marqués.

P. B.

Rôle de l'acétylcholine sur le mécanisme contractile de la vessie et les ganglions parasympathiques. Henderson (V. E.) et Roepke (M. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 97-111. — La vessie présente à la fois un mécanisme contractile et tonique. L'excitation des fibres nerveuses du tonus se fait par l'intermédiaire de la production d'acétylcholine dans la vessie et l'excitation des fibres nerveuses contractiles par un autre mécanisme. L'atropine déprime le mécanisme du tonus, mais non le mécanisme contractile. L'acétylcholine semble la substance intermédiaire entre les fibres pré- et post-ganglionnaire dans les ganglions nerveux parasympathiques. L'atropine ne modifie pas l'action de l'acétylcholine sur les ganglions autonomes. P. B.

Nouvelles études sur les méthylcholines et les composés analogues. Hunt (R.) et Renshaw (R. R.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 237-262. — Action hypotensive marquée en injection sous-cutanée de l'acétyl ester du chlorhydrate de triméthyl-β-oxypropylammonium (acétyl-β-méthylcholine). Les doses qui déterminent une chute marquée de la pression sanguine ne provoquent que peu d'autres effets. C'est le premier dérivé de la choline obtenu qui n'élève pas la pression artérielle, et sans action nicotinique, il diffère à cet égard de la choline, de l'acétylcholine et de beaucoup d'autres dérivés de la choline. L'action muscarinique (abaissement de la pression sanguine) des faibles doses est diminuée ou supprimée par l'atropine, mais il est impossible de supprimer la chute de la pression provoquée par les fortes doses par l'injection de doses même très élevée d'atropine. Ce corps est très actif pour contrebalancer l'hypertension provoquée par l'adrénaline, l'éphédrine, l'extrait pituitaire, la méthylguanidine, la syné-

©BIU Santé

phrine, $BaCl^2$ et le phényl éther de la choline. Nouvelle étude du chlorhydrate de triméthyl-β-oxypropyl-ammonium (β-méthylcholine), activité moindre que celle de la choline à la fois sur la chute et l'élévation de la pression sanguine. La propionyl-β-méthylcholine est nettement moins active au point de vue hypotensif que l'acétyl-β-méthylcholine, elle ne provoque pas d'élévation de la pression après atropine. La propionylcholine est encore moins active que la choline au point de vue hypotensif, mais elle est presque aussi active que la choline au point de vue hypertensif après atropine. La n-butyrylcholine est environ deux cents fois moins active que l'acétylcholine au point de vue hypotension ; elle est plus active que la propionylcholine au point de vue hypertension et cinq fois plus active à ce point de vue que l'acétylcholine. La n-butyrylcholine est plus active que son isomère au point de vue hypertension, ce dernier est par contre plus actif au point de vue hypotension. L'iso-butyl-éther de la choline est aussi actif au point de vue hypotension, il élève la pression après atropine. Description d'une modification du procédé employé par MENGE pour la préparation de son acétyl-α-méthylcholine Le produit ainsi obtenu est une acétyl-β-méthylcholine. P. B.

Note sur l'acétyl-β-méthylcholine. HUNT (R.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **52**, p. 61-69. — Confirmation du travail ancien de HUNT et TAVEAU (1911) sur l'action pharmacologique de l'acétyl-β-méthylcholine avec d'autres préparations de ce corps. La première préparation utilisée en 1911 n'était donc pas impure. P. B.

Effets comparés de l'administration intraveineuse à l'homme de l'acétylcholine et de l'acétyl-méthylcholine. WEISS (S.) et ELLIS (L. B.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **52**, p. 113-120. — Les réponses générales et cardiovasculaires chez l'homme normal à l'injection intraveineuse continue d'acétylcholine et d'acétyl-β-méthylcholine sont semblables, mais le dernier corps est environ deux cents fois aussi actif que le premier. Pas d'action cumulative. La rapidité de la circulation sanguine reste inchangée pendant l'administration intraveineuse de diverses quantités de chaque substance pour produire des effets variant du minimum à des effets marqués. Le débit cardiaque peut être mesuré par la méthode à l'acétylène sous les conditions données. P. B.

Extraction et dosage de la choline libre. KAHLSON (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 189-197. — Présentation d'une méthode de dosage de la choline libre dans les tissus. P. B.

Caractérisation et présence de l'acétylcholine préformée dans le sang et les tissus. KAHLSON (G.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 198-222. P. B.

Le sang normal contient-il de l'acétylcholine caractérisable chimiquement ? KAHLSON (G.) et RÖMER (R.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **165**, p. 223-232. — Caractérisation dans le sang de choline, mais jamais d'acétylcholine. P. B.

L'acétylcholine dans la rate et le sang frais. GOLLWITZER-MEYER (KL.) et KRUEGER (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 642-646. — Dans la bouillie de rate fraîche de vache et de bœuf on peut caractériser biologiquement la présence d'acétylcholine, le taux de celle-ci peut être enrichi par congélation et décongélation de la bouillie et est encore plus

©BIU Santé

élevé dans l'extrait de rate. Dans la bouillie de rate fraîche de chien et de chat, l'acétylcholine fait défaut, de même que dans l'extrait de rate et dans le sang de ces animaux. Dans le sang de l'homme, on ne peut déceler avec certitude la présence de substances acétylcholiniques, par les méthodes biologiques. P. B.

Rôle curateur de l'atropine dans les syncopes cardiaques chloroformiques secondaires. GARRELON (L.), THUILLANT (R.) et MALEYRIE (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 801-802. P. B.

Sur l'action hypertensive de l'atropine et de la pilocarpine. PAPILIAN (V.), SPATARU (T.) et PREDA (V.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 892-893. — Après excitation préalable du sympathique par l'adrénaline, puis excitation du parasympathique par la pilocarpine, l'injection d'atropine faite trois à dix minutes après ne produit plus une diminution, ni une augmentation de la pression artérielle. Si on excite le sympathique par l'adrénaline et si on paralyse le parasympathique par l'atropine, l'injection de pilocarpine produit une augmentation et non une diminution de la pression artérielle. P. B.

Action de l'atropine sur la sécrétion d'adrénaline, produite par l'excitation du nerf splanchnique, la nicotine et les ammoniums quaternaires. LEWIS (J. T.) et LUDUENA (F. P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 1085-1088. — L'action adrénalinosécrétrice de la nicotine et des ammoniums quaternaires n'est pas modifiée par l'atropine, ces substances portent donc leur action au delà de la terminaison nerveuse. P. B.

Action de la tropine sur la vessie « in situ ». RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 609-612. — La tropine peut produire une forte hypertonie intestinale sans provoquer en même temps d'augmentation de la pression intravésicale. P. B.

Recherches sur l'action pharmacodynamique d'un ester de l'acide tropique et d'un amino-alcool. JUNG (L.), PIERRE (M.) et MADELENAT (P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 929-931. — A faibles doses, le syntropan peut être considéré comme un sédatif du parasympathique, avec très grande prédominance de l'action inhibitrice intestinale; les glandes salivaires, le cœur et le sphincter irien ne sont atteints qu'à un bien moindre degré. Aux doses toxiques, action convulsivante. P. B.

Action du tropanol sur l'intestin isolé du cobaye. HAZARD (R.) et GAUDIN (O.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **48**, p. 112-116. — Le tropanol exerce sur l'intestin isolé du cobaye deux actions qui sont primitives ou secondaires, prédominantes ou accessoires suivant les concentrations mises en œuvre : une action excitante d'origine vagale, une action inhibitrice d'origine nerveuse ou musculaire. C'est le double jeu d'une action nerveuse dont le sens peut être inversé par la dilution et d'une action musculaire qui, lorsqu'elle s'exerce, le fait dans le sens de l'inhibition, qui règle les phases diverses de l'action du tropanol. P. B.

Comparaison de l'action pharmacologique de l'atropine et de ses isomères optiques, les hyoscyamines droite et gauche. OETTINGEN (W. F. VON) et MARSHALL (I. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 15-20. — L'opinion de CUSHNY que l'atropine et ses isomères optiques, les hyoscyamines gauche et droite se rangent au point de vue de leur activité dans

©BIU Santé

l'ordre 1 : 2 : 1/20 est seulement vraie pour certaines espèces animales et pour certains tissus. Le sérum de lapin peut détruire le composé lévogyre plus rapidement que le dextrogyre, le racémique étant situé à cet égard entre les deux précédents. P. B.

La tolérance à l'atropine chez les enfants : l'action négative du sérum des sujets tolérants. PILCHER (J. D). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **52**, p. 196-205. — Le sérum sanguin des enfants tolérants à l'atropine ne neutralise pas les actions physiologiques de l'atropine, mais de faibles quantités d'atropine peuvent être récupérées de l'urine d'un sujet tolérant après injection sous-cutanée de fortes doses d'atropine. Les fortes doses d'atropine ou de ses constituants, *l* et *d*-hyoscyamine, déterminent un sommeil profond chez les sujets tolérants avec pratiquement absence ou légère apparition des signes habituels de l'action de l'atropine et pas de période préliminaire d'excitation qui est habituellement observée dans l'intoxication atropinique. P. B.

Actions comparées de l'atropine et de ses constituants chez les nourrissons et les très jeunes enfants. PILCHER (J. D.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **52**, p. 206-210. — Chez les enfants, la *l*-hyoscyamine est environ deux fois plus active que l'atropine, tandis que la *d*-hyoscyamine est à peu près inactive (1/20 à 1/50 d'activité). Ce rapport d'activité est vrai pour les actions centrales et périphériques. P. B.

Recherches sur l'action de la tropine sur la circulation. OBERDISSE (K.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 1-7. — Sur la circulation intacte du chien, abaissement marqué de la pression artérielle déterminé par les injections intraveineuses de tropine dû à une dilatation de la couche vasculaire périphérique. Pas de lésions cardiaques aux doses thérapeutiques. Sur les préparations cardiopulmonaires suffisantes et insuffisantes, à côté d'une augmentation de la fréquence, augmentation du volume sanguin par pulsation et total. Possibilité d'un emploi thérapeutique. P. B.

Sur l'antagonisme de la pilocarpine et de l'apocodéine et son analogie avec celui de la pilocarpine et de la tropine et celui de la pilocarpine et de la spartéine. RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 121-124. — Mécanisme nicotinique de l'antagonisme, de l'apocodéine et de la pilocarpine, comme celui de l'antagonisme tropine-pilocarpine et spartéine-pilocarpine. P. B.

Action vagotonisante de l'essence de marjolaine. GARRELON (L.) et THUILLANT (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 230-232. P. B.

Sur l'antagonisme du curare et de la pilocarpine. RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 602-604. — Antagonisme du curare et de la pilocarpine analogue à celui de la spartéine et de l'apocodéine vis-à-vis de la pilocarpine. Interprétation du mécanisme de cette action. P. B.

Mode d'action de la pilocarpine. LAPICQUE (L. et M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 827-830. — La pilocarpine, comme la muscarine et la nicotine, diminue dans une première phase d'action la chronaxie musculaire et augmente l'hydrophilie ; l'atropine, le curare et la spartéine tendent à exercer une action inverse, les deux actions s'annulant réciproquement. Il s'agit là d'un antagonisme simple et direct, physico-chimique. P. B.

©BIU Santé

Importance régulatrice des grosses artères. II. Acide adénosine phosphorique, histamine, padutine et tonéphine. SCHRETZENMAYR (A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1934, **176**, p. 160-170.

Influence de quelques alcaloïdes du groupe isoquinoléique sur les réflexes vasomoteurs sinocarotidiens. MERCIER (F.) et DELPHAUT (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 15-16. — Parmi les alcaloïdes du groupe isoquinoléique étudiés par les auteurs, seule l'hydrastine paraît sensibiliser les réflexes vasomoteurs sinocarotidiens, alors que la papavérine, la laudanosine et la narcotine au contraire semblent les affaiblir. P. B.

Influence opposée des ions H et OH sur les actions pharmacodynamiques concernant les appareils autonomes. Renforcement des effets inhibiteurs par les ions H et des effets accélérateurs par les ions OH. Action sur le tonus intestinal, TIFFENEAU (M.) et BROUN (D.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 1002-1004. — Sur l'intestin isolé du cobaye en survie dans le liquide de TYRODE, les effets inhibiteurs de l'adrénaline et de l'atropine peuvent être renforcés ou affaiblis suivant qu'on augmente ou qu'on diminue dans le liquide le nombre des ions H. Inversement, les effets accélérateurs des poisons parasympathomimétiques (acétylcholine et pilocarpine), ainsi que ceux des poisons stimulants des fibres lisses (histamine, post-hypophyse, $BaCl^2$), sont affaiblis, ou parfois même inversés, lorsque le nombre des ions OH diminue et sont accrus dans le cas contraire. P. B.

Recherches sur la régulation de la circulation cérébrale. II. Action de différentes drogues sur la circulation cérébrale. SCHNEIDER (M.) et SCHNEIDER (D.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 640-664. — Etude de l'action de diverses substances : nitrite d'amyle, nitro-glycérine, papavérine, histamine, hypophysine, solutions hypertoniques de glucose, ergotamine, strychnine, caféine, CO^2, coramine, pernoctone et chloroforme, nicotine, lobéline, acétylcholine. P. B.

Activité sur la tension superficielle et action spasmolytique. ISSEKUTZ (B. v.), LEINZINGER (M.) et ISSEKUTZ (B. v.) jun. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 8-23. — L'action spasmolytique des alcaloïdes sur l'intestin isolé de lapin est en rapport étroit avec leur effet sur la tension superficielle déterminée dans la solution de TYRODE. Cette règle est valable non seulement pour la papavérine et ses dérivés, mais aussi pour tous les autres alcaloïdes qui ne présentent pas l'action pour ainsi dire spécifique de la papavérine sur l'intestin, conditionnée par la structure chimique. C'est ainsi que les dérivés de la quinine actifs sur la tension superficielle, les anesthésiques locaux, les esters de l'acide tropique, etc., exercent une forte action spasmolytique. Cette action spasmolytique est indépendante de la structure chimique et est complètement réversible. P. B.

Action de la digitaline sur l'utérus isolé de lapine. ROTHLIN (E.) et RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 504-506. — Action excito-utérine de la digitaline et suppression par la digitaline des effets moteurs de l'adrénaline sur l'utérus de lapine non gravide par fatigue de la préparation. P. B.

Contribution à l'étude des variations de la toxicité du lanadigoside sous l'influence des modifications du système nerveux

©BIU Santé

autonome. Zunz (E.) et Sanchez de la Cuesta (G.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **47**, p. 430-452. — La toxicité du lanadigoside, déterminée par la voie intraveineuse, correspond en moyenne à 0 milligr. 288 par unité-chat (c'est-à-dire par kilogramme de poids corporel) et à 0 milligr. 076 par unité-cœur (c'est-à-dire par gramme de cœur). Chez le chat, le lanadigoside est beaucoup plus toxique par voie intraveineuse et beaucoup moins toxique par voie buccale que le digitoxoside. La toxicité du lanadigoside est accrue par la section des vagues et par l'injection sous-cutanée préalable d'atropine ou d'adrénaline. Elle est diminuée par l'injection préalable de pilocarpine ou d'ergotamine.

P. B.

Action pharmacologique comparée de « Digitalis lanata » et de « D. purpurea ». Rabbeno (A.) et Marini (O.). *Arch. int. Pharm. Thér.*, 1934, **48**, p. 297-321. — Application de la méthode de la mortalité pour cent de Shackell-Trevan chez *Rana esculenta* à l'étude de l'activité comparée de *Digitalis lanata* et de *D. purpurea*. *D. lanata* est 25 % plus active que *D. purpurea* et son activité reste inaltérée après une année de conservation dans un flacon en présence d'anhydride carbonique. L'activité de *D. lanata*, traitée avec le chloroforme et desséchée dans un courant d'air chaud (50-60°) est moindre que celle de *D. lanata* desséchée à la température ordinaire (15-16°) sans aucun traitement stabilisant. P. B.

Nouvelles observations expérimentales sur les effets combinés de la digitaline et de la quinidine sur le cœur. Kwit (N. T.) et Gold (H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 180-197. — Chez le chien chez lequel la digitaline a provoqué un ralentissement sinusal marqué et des degrés véritable de bloc A-V, l'injection intraveineuse de quinidine supprime le bloc et accélère l'oreillette. Les doses plus faibles de quinidine sont moins actives chez l'animal digitalisé que chez l'animal normal. La réponse à la quinidine, à savoir l'accélération de l'oreillette normale et de l'oreillette ralentie par la digitale est différente de celle de la tachycardie auriculaire produite par la digitale, en quel cas la quinidine cause fréquemment un arrêt auriculaire complet. Le ralentissement cardiaque et l'amélioration de la conduction par dépression directe du cœur sont inhabituels après injection intraveineuse de quinidine, à des doses jusqu'à celles qui provoquent des convulsions chez le chien normal non anesthésié. L'injection intraveineuse de quinidine à des doses jusqu'à 10 milligr. par kilogramme ne produit pas de dépression directe appréciable du vague. L'accélération cardiaque dans ces conditions est due à une inhibition réflexe du vague. Les fortes doses déterminent une dépression directe telle que les excitations électriques maxima n'arrêtent plus le cœur. Cependant on ne peut pas déterminer de paralysie complète, car un certain ralentissement apparaît après les fortes excitations, après fortes doses convulsivantes de quinidine. Pas de synergisme entre le ralentissement sinusal et la dépression de la conduction A-V, déterminée par la digitale (effets vagaux) et la tendance de la quinidine à produire des effets semblables par dépression cardiaque directe. L'effet de la quinidine, prolongement du temps QRS, reste non influencé par l'administration antérieure de digitale. P. B.

Emploi des pigeons dans l'estimation de l'activité de la digitaline. Haag (H. B.) et Woodley (J. D.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 360-369. — Fréquemment discordances appréciables au point de vue de l'activité relative d'une préparation de digitale dosée par les méthodes du pigeon et du chat. Si l'on emploie la méthode du vomissement chez le pigeon il faut

©BIU Santé

avoir soin d'utiliser un nombre suffisant d'oiseaux. Les auteurs décrivent une nouvelle méthode de dosage des préparations de digitale dans laquelle la préparation diluée est lentement injectée dans les veines du pigeon jusqu'à ce que mort s'ensuive. Ce procédé offre des avantages très nets. Les résultats obtenus peuvent être comparés favorablement avec les valeurs similaires obtenues par la méthode du chat. P. B.

Action pharmacologique et toxique de la digoxine. White (A. C.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **52**, p. 1-22. — La digoxine, glucoside isolé des feuilles de *Digitalis lanata*, possède les caractéristiques générales du groupe digitalique des glucosides cardiaques. Son action sur la pression sanguine et le cœur est semblable à celle de la teinture de digitale, ainsi que ses effets sur la respiration, l'intestin et les artères. Chez le chat et la grenouille, toxicité quatre fois plus faible que celle de l'ouabaïne et activité vomitive chez le pigeon deux fois plus faible que celle de l'ouabaïne. Chez le cobaye, nécessité de doses de digoxine trois fois plus élevées par la voie buccale que par la voie intramusculaire pour déterminer la mort dans 50 % des cas. Son activité par voie buccale chez le cobaye est beaucoup plus grande que celle de la teinture de digitale. Chez la grenouille, l'ouabaïne, la digoxine et la digitoxine déterminent toutes les trois des effets cumulatifs. P. B.

Sur la digitalisation prophylactique chez les animaux à sang chaud. Schaefer (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **174**, p. 286-304. — L'auteur a recherché si par digitalisation prophylactique de l'animal normal le travail du cœur isolé est augmenté par rapport à celui du cœur de l'animal témoin. Chez le cobaye, la résistance du cœur isolé vis-à-vis de l'action paralysante de l'alcool est améliorée dans la plupart des cas ; chez le chat la pression du cœur est augmentée. Le débit est augmenté. P. B.

Effet du sérum sur l'action de la digitoxine. Brücke (F. Th.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **173**, p. 92-96. — Le sérum de lapin inhibe l'activité de la digitoxine sur le cœur de la grenouille. Même action du sérum de grenouille, mais plus faible que celle du sérum de lapin.
P. B.

Sur la dépendance de l'activité de la digitale et du processus temporel de la fixation cardiaque et de la répartition sur les tissus extracardiaques suivant les différents modes d'injections. Haferkorn (M.) et Lendle (L.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 248-264. — Les auteurs n'ont pu confirmer l'opinion suivant laquelle la disparition rapide des glucosides digitaliques des vaisseaux sanguins serait due à leur fixation immédiate dans les tissus extra-cardiaques. Pas de différences entre les doses mortelles chez le chat par les voies intra-artérielle et intraveineuse, en injection rapide et en injection lente, pour la digitoxine.
P. B.

Action de la strophanthine sur le métabolisme gazeux du cœur insuffisant. Rühl (A.) et Wiehler (A.). *Arch. f. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 665-680. — Etude de l'action de la strophanthine sur l'hémodynamique et le métabolisme gazeux du cœur insuffisant (insuffisance spontanée, lésions histaminiques ou barbituriques). La strophanthine détermine une amélioration du travail du cœur avec élévation du seuil de la suffisance et diminution de la circulation coronaire, et augmentation de la consommation d'oxygène.
P. B.

©BIU Santé

Sur la tendance de la cumulation et sur la faculté d'élimination des digitaliques chez les animaux à sang froid. LENDLE (L.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 719-726. — La grenouille peut éliminer quotidiennement 50 à 70 °/₀ de la dose mortelle de digitoxine, son coefficient d'élimination est d'environ 0 milligr. 083 par kilogramme et par heure; la digitoxine, chez la grenouille, devient inactive environ quatre-vingts fois plus vite que chez les animaux à sang chaud et douze à quarante fois plus vite que la strophanthine chez les animaux à sang chaud. Après injection de 0 milligr. 003 de digitoxine par gramme à la grenouille, élimination rénale de 40 à 50 °/₀ de la dose administrée en vingt-quatre heures et principalement sous forme de glucoside et seulement une partie sous forme de génine. Dans les vingt-quatre heures suivantes, seulement traces de substances actives sur le cœur dans l'urine. L'élimination digitalique plus rapide chez la grenouille paraît expliquer la sensibilité plus faible de cet animal à ce glucoside. La fixation de la digitale sur le cœur de grenouille est moins intense que sur le cœur des animaux à sang chaud. P. B.

Pharmacologie expérimentale de la digitale, réponse au travail de Haferkorn et Lendle. WEESE (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 754-758.

A propos des effets respiratoires du diéthylaminométhyl-3-benzodioxane et de son action sur l'apnée adrénalinique. ZUNZ (E.) et JOURDAN (F.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **48**, p. 287-296. — Le diéthylaminométhyl-3-benzodioxane ou F. 883 présente des effets analogues à ceux de l'ergotamine sur la respiration. L'injection intraveineuse de ce corps provoque, chez le chien, de l'apnée suivie d'une accélération intense des mouvements respiratoires. Cette accélération résulte sans doute de la stimulation des centres de la respiration. Après injection intraveineuse de F. 883, l'introduction d'adrénaline dans la circulation détermine souvent une profonde hypotension qui a pour conséquence une exagération de la fréquence respiratoire, déjà accélérée sous l'influence du F. 883. L'apnée adrénalinique manque dans ces circonstances. Les effets du diéthylaminométhyl-3-benzodioxane ne sont pas entièrement superposables à ceux de l'ergotamine pour ce qui concerne la pression artérielle et d'autres domaines. P. B.

Nécrose du muscle cardiaque par les doses élevées de glucosides digitaliques. BÜCHNER (F.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 59-64. P. B.

Causes des phénomènes de cumulation des glucosides digitaliques. II. Actions digitaliques réversibles et irréversibles. BAUER (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 65-73. — Dans l'intoxication digitalique du chat, on peut distinguer deux sortes d'intoxications, l'une réversible et l'autre irréversible. La dernière est caractérisée par une augmentation de la fréquence et des altérations du rythme et conduit à la mort spontanée ou nécessite une faible dose additive. Au bout de deux à quatre jours, on voit dans quel sens se fait l'intoxication. P. B.

Causes de phénomènes de cumulation des glucosides digitaliques. III. Lésions secondaires du muscle cardiaque. BAUER (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 74-77. P. B.

Action des glucosides digitaliques chez les pigeons atteints

©BIU Santé

de béribéri. MEHES (J.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 141-159. — La sensibilité chez les pigeons atteints de béribéri vis-à-vis de l'action vomitive des glucosides digitaliques (digitoxine cristallisée de MERCK, *digitalinum* cristallisé de MERCK, strophanthine cristallisée de THOMS et teinture de digitale) est beaucoup plus faible que celle des témoins, ainsi que la toxicité de ces glucosides, à l'exception de celle de la strophanthine qui est augmentée. P. B.

Action de la digitoxine sur l'électrocardiogramme des pigeons normaux ou atteints de béribéri expérimental. MEHES (J.) et PETER (F.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 226-237. — Pas de différences très marquées entre les électrocardiogrammes des pigeons normaux et atteints de béribéri expérimental. Si l'on injecte 0 milligr. 2 par kilogramme de digitoxine au pigeon normal dans la veine de l'aile, l'excitabilité est diminuée, la conductibilité inhibée et la fréquence des pulsations diminuée; 0 milligr. 25 par kilogramme de digitoxine déterminent de grosses altérations cardiaques (arythmie, bloc A-V et automatie ventriculaire). Chez les pigeons atteints de béribéri, 0 milligr. 2 par kilogramme de digitoxine déterminent une accélération du pouls et des symptômes de paralysie du vague ou d'augmentation du tonus sympathique. 0 milligr. 25 par kilogramme déterminent, comme chez l'animal normal, de graves altérations cardiaques. P. B.

Sur la cumulation des glucosides digitaliques. WEESE (H.) et DIECKHOFF (J.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 274-282. — HATCHER explique la cumulation de la digitale par une cumulation du glucoside dans le cœur. FROMHERZ et BAUER démentent, dans les expériences d'intoxication, l'accumulation de la substance et la font reposer sur des lésions secondaires tardives découvertes histologiquement par BUCHNER. Les auteurs, sur les préparations cardio-pulmonaires du chat, ont constaté que les doses thérapeutiques augmentent l'activité cardiaque jusqu'au troisième jour après l'injection, elles diminuent sa fatigabilité et allongent la durée de survie, sans aucune lésion tardive ; histologiquement, ces cœurs ne présentent aucune altération. Les grosses doses de digitoxine diminuent bientôt l'activité du cœur, mais continuent à diminuer la fatigabilité du cœur et allonger la durée de survie pendant une semaine. Puis des altérations cardiaques apparaissent, dégénérescence et infiltration du muscle cardiaque. La cumulation de la digitoxine est donc la conséquence d'une accumulation et d'une action toxique tardive éventuelle. Les chiens et les lapins ne présentent pas de cumulation et aucune lésion morphologique. P. B.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

Paris. — A. MARETHEUX et L. PACTAT, imp., 1, rue Cassette.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (38e ANNÉE) N° 6. — JUIN 1936

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

M. JAVILLIER. La constitution chimique des vitamines 337

CH. DEHAY. Remarques sur un essai de culture expérimentale de guimauve et les problèmes qui en découlent. 356

RAYMOND-HAMET. Sur un nouveau paralysant électif des vasoconstricteurs adrénalino-sensibles : l'*ajmalinine*, alcaloïde cristallisé de l'*Ophioxylum serpentinum* Willd. 364

A. LESEURRE. Principes de la stérilisation 370

Pages.

Revue de chimie industrielle :

A. GUILLAUME et B. DAON. L'industrie française du pétrole (*à suivre*). 376

Variétés :

EM. PERROT. Le balata et la gomme de balata en Guyane française. . 388

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux. 391

2° Journaux, Revues, Sociétés savantes 395

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

La constitution chimique des vitamines.

La notion de vitamines résulte, d'une part, d'un ensemble d'observations médicales, d'après lesquelles certaines maladies, dont l'origine restait jusqu'alors obscure, devaient être rapportées à une déficience alimentaire; il en fut ainsi pour le béribéri et le scorbut, pour le rachitisme et la pellagre, etc. (EIJKMAN, N. VENETTE, BARLOW, GOLDBERGER, WEILL et MOURIQUAND, et bien d'autres). Elle résulte, d'autre part, d'observations physiologiques, d'après lesquelles des régimes alimentaires définis, renfermant, semblait-il, tous principes utiles, peuvent être incapables d'assurer la croissance normale de jeunes êtres ou de maintenir en équilibre des adultes. A côté des principes alimentaires fondamentaux, l'on mit en évidence l'existence de « facteurs accessoires de la nutrition » (LUNIN, BUNGE, STEPP, HOPKINS, OSBORNE et MENDEL MC COLLUM et DAVIS, etc.).

Le nom même de « vitamines « fut créé par FUNK pour désigner la substance qu'il isola du son de riz et qui est capable de prévenir ou de guérir la polynévrite aviaire. Le mot fut, depuis lors, généralisé et il recouvre en somme, aujourd'hui, toute une série de composés organiques, les uns dès maintenant connus, les autres encore insuffisamment définis, qui, actifs à de très faibles doses, sont indispensables à la nutrition.

1. Reproduction interdite sans indication de source.

©BIU Santé

Sauf exceptions [1], les animaux sont incapables de réaliser la synthèse de ces principes et sont, à ce point de vue comme à tant d'autres, dans une étroite dépendance du monde végétal.

Si le mot « vitamine » s'applique à toutes ces substances que rapprochent leur grande activité physiologique et les circonstances de leur découverte, il importe de dire dès maintenant qu'elles sont très différentes les unes des autres au point de vue de la constitution chimique *et cet exposé a pour but de dire quel est, en cette fin de* 1935, *l'état de nos connaissances sur leur structure.*

L'on sait que l'on classe les vitamines en :

Vitamines solubles dans les matières grasses (liposolubles) et vitamines solubles dans l'eau (hydrosolubles).

Dans le premier groupe comptent :

La *vitamine A* (vitamine liposoluble de croissance ou vitamine antixérophtalmique) ;

La *vitamine D* (vitamine antirachitique) ;

La *vitamine E* (vitamine de la reproduction).

Dans le second, s'inscrivent :

La *vitamine B* que l'on a progressivement fragmentée en *vitamines* B_1, B_2, B_3, B_4 et même deux autres encore. La vitamine B_1 est la vitamine antibéribérique ou antinévritique, la vitamine B_2 est une vitamine d'utilisation des glucides et se confond peut-être avec la vitamine antipellagreuse. Nous n'aurons pas ci-après à nous occuper des autres vitamines B, qui, du point de vue chimique, sont à peu près inconnues, comme d'ailleurs la vitamine E.

La *vitamine C* est le facteur antiscorbutique.

Cette liste est volontairement incomplète. Il existe d'autres agents vitaminiques, mais l'individualité de ceux-ci reste, pour l'instant, mal dégagée et le chimiste ne peut encore rien dire sur leur compte.

I. — LA VITAMINE ANTISCORBUTIQUE (VITAMINE C).

Nous commencerons cette revue, limitée, je l'ai dit, à un point de vue très déterminé, par la vitamine C, en raison de la relative simplicité de sa structure.

Les premières recherches relatives à la nature chimique de la vitamine C ont été publiées en France par un savant russe, M. Bezssonoff. La substance cristallisée qu'il a isolée (1924) du suc de chou, se comportait au point de vue de certaines réactions colorées comme un orthodiphénol.

En 1932, O. Rygh crut pouvoir rapporter au moins une part de l'activité vitaminique à une méthyl-nornarcotine qu'il avait isolée du suc d'oranges, mais l'observation de Rygh ne tarda pas à s'avérer inexacte.

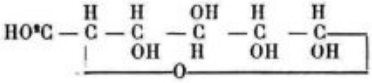
1. Le rat, par exemple, réalise la synthèse de la vitamine antiscorbutique.

©BIU Santé

La même année, le professeur Szent-Gyorgyi, de l'Université de Szeged, publia la découverte qu'il avait faite, l'année précédente, de la véritable vitamine.

Szent-Gyorgyi ne cherchait pas directement la vitamine; il étudiait l'activité peroxydasique des tissus végétaux. C'est une observation faite au cours de cette étude qui le mit sur la voie de la présence dans ces tissus d'une substance éminemment réductrice qu'il isola.

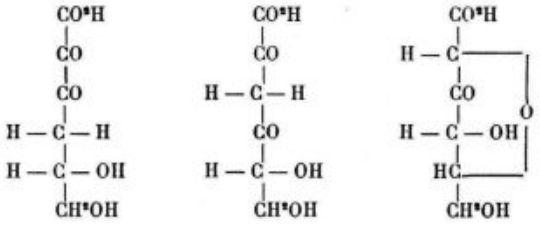
Cette substance répondait à la formule brute $C^6H^8O^6$. Il la considéra comme un acide hexuronique, c'est-à-dire comme une substance du type de l'acide glycuronique $C^6H^{10}O^7$, lequel répond à la formule :



Il retrouva le même acide hexuronique dans le cortex de la glande surrénale; il était donc présent dans les tissus animaux comme dans les tissus végétaux.

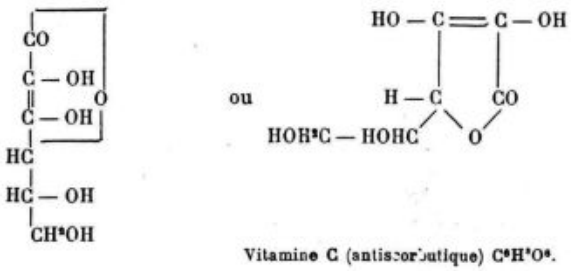
C'est avec Svirbely qu'il découvrit que son acide hexuronique s'identifie avec la vitamine C, dont on savait déjà et la large répartition dans les cellules vivantes et l'importance physiologique. De ce jour, l'acide hexuronique devint l'acide ascorbique et l'identification du nouveau corps avec la vitamine reçut de divers côtés confirmation.

Mais en quoi la formule de la vitamine se différenciait-elle de celle des acides uroniques ? On lui attribua les formules suivantes :



(Hawort et collab., Karrer et collab., Micheel et Kraft).

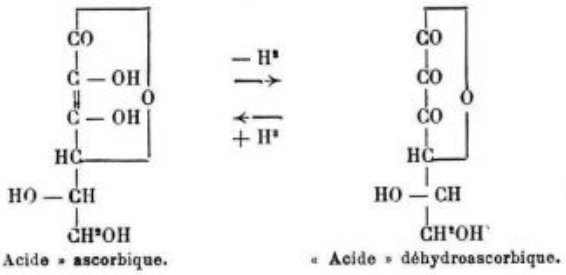
Mais l'on est maintenant d'accord (Micheel et Kraft, Euler et Martins, Cox, Hirst et Reynolds) pour la représenter comme il suit :



Vitamine C (antiscorbutique) $C^6H^8O^6$.

©BIU Santé

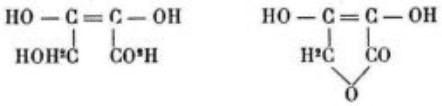
Ce n'est donc pas précisément un acide, mais une lactone. Celle-ci présente en outre, un groupement ène-diol qui lui confère une activité réductrice particulièrement intense. L'acide ascorbique, par déshydrogénation, donne de l'acide déhydroascorbique; cette réaction :



« Acide » ascorbique. « Acide » déhydroascorbique.

est réversible et c'est sur elle que repose précisément l'activité biologique de la vitamine qui constitue un oxydo-réducteur.

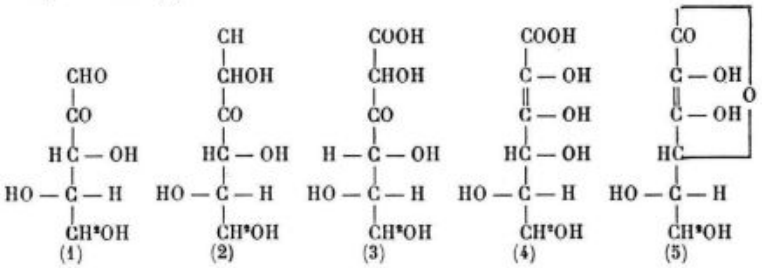
La structure ci-dessus figurée de la vitamine C, structure qui en fait un dérivé de la lactone de l'acide tétronique,



Acide tétronique. Lactone tétronique.

se trouve confirmée par la synthèse qui en a été réalisée (REICHSTEIN et ses collaborateurs).

Cette synthèse s'effectue par deux voies. Dans la première, l'on part de la l-xylosone [1] (1); la fixation de HCN conduit au cétonitrile (2), d'où l'on passe au céto-acide (3), qui, sous sa forme énolique, s'écrira comme il est mentionné en (4). L'acide ascorbique est la lactone 1-4 correspondante (5).

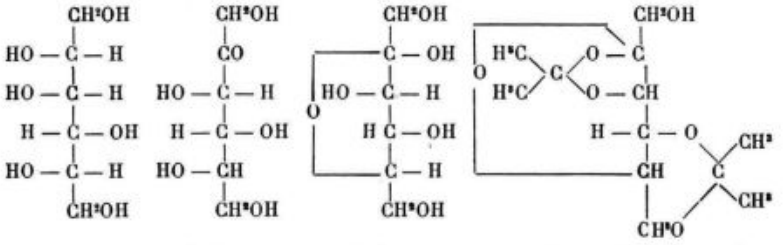


1. La *l*-xylosone est déjà l'aboutissement d'une série de réactions qu'il suffira d'indiquer ici brièvement; le point de départ est le *d*-galactose :

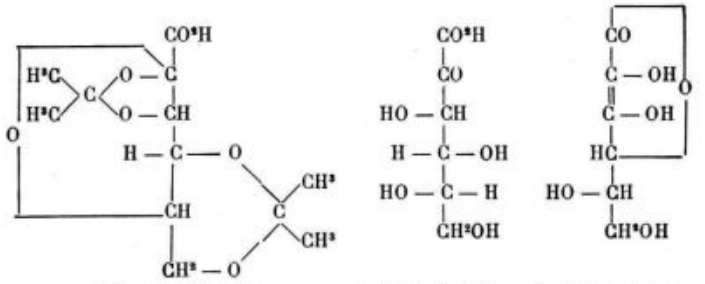
d-galactose → acide diacétone *d*-galacturonique → acide *d*-galacturonique → *l*-galacturonolactone → *l*-galactonamide → *l*-lyxose → lyxose-phénylosazone → *l*-lyxosone → *l*-xylosone.

©BIU Santé

Mais la meilleure synthèse technique est celle qui part du *d*-sorbose. L'on obtient facilement ce sucre par la bactérie dite « bactérie du sorbose » (*Bacterium xylinum* Brown) suivant la méthode de GABRIEL BERTRAND. L'on prépare le dérivé diacétonique du sorbose, d'où, par une série de réactions faciles à comprendre, l'on aboutit à l'acide *l*-ascorbique.

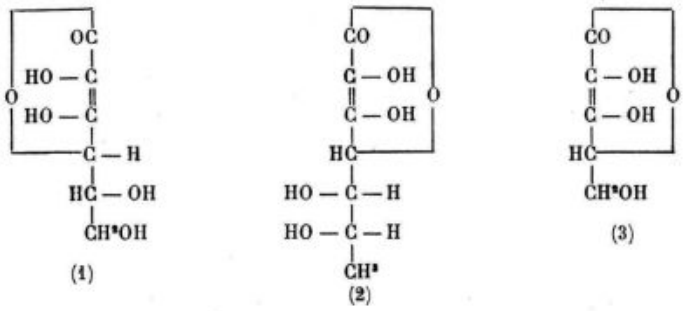


Sorbitol. → Sorbose. → Sorbose (formule oxydique). → Dérivé diacétonique du sorbose.



Acide correspondant. → Acide 2-céto-gulonique (ou 2-céto-idonique). → « Acide » l-ascorbique (lactone de la forme énediol du précédent, vitamine C).

L'inverse optique de l'acide *l*-ascorbique, l'acide droit (1), possède une certaine activité antiscorbutique; de même l'homologue supérieur (2) et l'homologue inférieur (3).

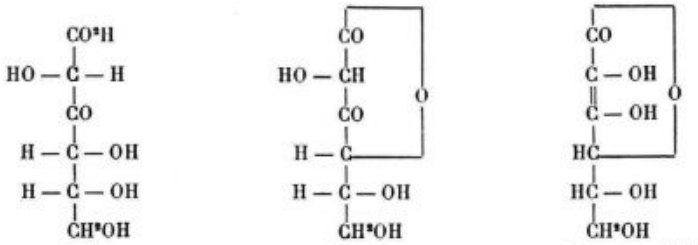


(1) (2) (3)

La lactone de l'acide 3-céto-mannonique (ou 3-céto-altronique) se

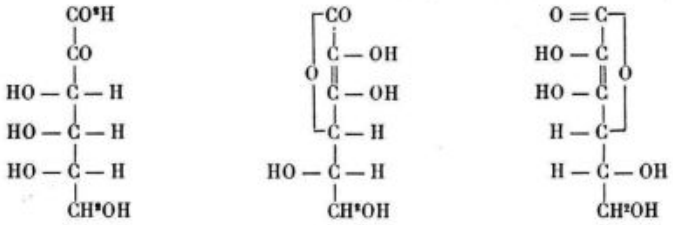
©BIU Santé

différenciant de la vitamine proprement dite par l'arrangement stérique du groupement carboné 5 a été préparée; elle possède une certaine activité vitaminique C (environ 1/10 de l'activité de la vitamine).



Acide 3-céto-mannonique. Lactone correspondante. Forme ène-diol de cette lactone.

Par contre, les corps ci-après, formes énantiomorphes d'un « acide » isoascorbique ne différant de l'acide ascorbique que par l'orientation de l'hydrogène fixé sur le carbone 4 et se rattachant par conséquent à un acide 2-céto-allonique (ou 2-céto-altronique), ne possèdent aucune activité antiscorbutique. L'on a là l'un de ces exemples, si nombreux, des relations très étroites entre l'activité physiologique et la structure.



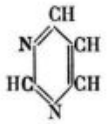
II. — LA VITAMINE ANTIBÉRIBÉRIQUE (VITAMINE B_1).

La vitamine antinévritique ou antibéribérique (vitamine B_1) est la première qui ait été l'objet de tentatives systématiques d'isolement. Dès 1912, Suzuki, Shimamura et Odake isolent du son de riz à l'état de picrate une substance douée d'une certaine activité qu'ils appellent oryzanine. Funk obtient, un peu après, à partir des polissures de riz et à partir de levure, des corps cristallisés, actifs à la dose de quelques milligrammes; il s'agissait de bases azotées que Funk rattacha aux bases pyrimidiques.

Seidell, de Washington, réalise sur la levure un laborieux travail d'où la vitamine pure n'est pas d'emblée sortie, mais qui apprend beaucoup de faits utiles pour les recherches ultérieures : par exemple, l'adsorption de la vitamine par la terre à foulon, l'emploi de toute une gamme de réactifs pour la séparer des impuretés qui l'accompagnent dans les extraits, la présence vraisemblable de soufre dans sa constitution, etc. Seidell obtient un produit amorphe qui guérit la polynévrite

©BIU Santé

expérimentale à la dose de 2/100 de milligramme. De leur côté, à Batavia, JANSEN et DONATH extraient des polissures de riz un corps cristallisé actif auquel ils attribuent (1933) la formule $C^{12}H^{17}O^3N^4S$ et dont ils pensent qu'il possède un noyau de pyrimidine ou d'imidazol :



Pyrimidine $C^4H^4N^2$ (métadiazine).

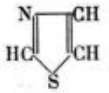


Imidazol $C^3H^4N^2$ (glyoxaline).

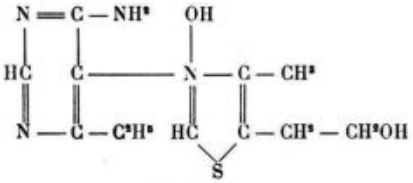
Le corps de JANSEN-DONATH a une activité double de celui de SEIDELL (0 milligr. 01 pour le pigeon).

En 1932, WINDAUS, partant de la levure comme matière première, isole le picrolonate de la vitamine à laquelle il confère la formule $C^{18}H^{17}ON^3S$. L'activité chez le pigeon est de 2/1.000 de milligramme ou même un peu moins, 0,0016 (KIMMERSLEY). VAN VEEN (1932), JANSEN et ses collaborateurs (1933) se rattachent à une formule comportant du soufre et très proche de la précédente : $C^{12}H^{18}O^3N^4S$ (JANSEN), $C^{13}H^{20}O^3N^4S$ (VAN VEEN).

Enfin, WILLIAMS, ayant scindé la vitamine B_1 en deux fractions, dont l'une serait un dérivé de la pyrimidine et l'autre un dérivé de thiazol, l'on met en avant (1935) la formule ci-après qui ne saurait être considérée comme définitivement établie :



Thiazol.



Vitamine B_1.

III. — LA VITAMINE D'UTILISATION NUTRITIVE (VITAMINE B_2).

La vitamine B_2, qui est une vitamine d'utilisation nutritive, jouant un rôle dans le métabolisme des substances hydrocarbonées, a vu son identité rapidement dégagée par les récents travaux de R. KUHN et ses collaborateurs.

Le lait et le petit-lait comptent parmi les milieux naturels riches en vitamines B. Cherchant à extraire du petit-lait (obtenu par action de la présure) la vitamine B_2, R. KUHN, P. GYORGYI et TH. WAGNER-JAUREGG observent que plus leurs préparations se purifient et acquièrent de l'activité, plus la coloration jaune de ces préparations s'accentue et plus leur fluorescence verte s'intensifie.

Au début de 1934, ils obtiennent le pigment jaune du petit lait, 1 gr. provenant de 10.000 litres de lait. Ils l'appellent lactoflavine; son activité

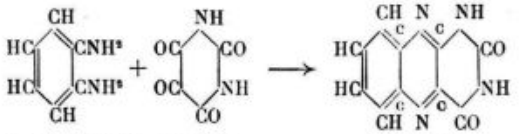
©BIU Santé

physiologique est telle que 5 à 10/1.000 de milligramme rétablissent la croissance normale chez des rats soumis à un régime privé de vitamine B_2.

La lactoflavine cristallise sous forme d'aiguilles jaune orange en minces bâtonnets qui se décomposent à 293°. Les solutions aqueuses présentent une fluorescence vert jaune qui disparaît par addition d'un acide minéral ou d'un alcali dilués.

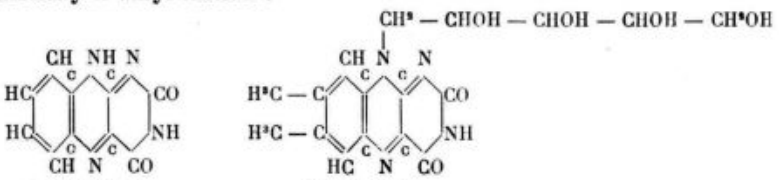
C'est un composé azoté de formule $C^{17}H^{20}N^4O^6$ dont 4 atomes d'oxygène sur 10 appartiennent à des hydroxyles comme le prouve la formation d'une lactoflavine tétra-acétylée. L'hydrosulfite de sodium réduit la lactoflavine en un leuco-dérivé qui, par agitation en présence d'air, régénère le pigment.

Les flavines, car ces pigments jaunes à fluorescence verte sont très répandus dans le monde végétal et animal, sont des dérivés de l'alloxazine, dont il est facile de se représenter la genèse :



o-diamino-benzène. Alloxane. Alloxazine.

La flavine est une iso-alloxazine et la lactoflavine est une 6-7-diméthyl-9-tétraoxy-n-amyl-flavine :



Isoalloxazine. Lactoflavine.

Par irradiation en solution alcaline, la lactoflavine perd sa chaîne polyalcoolique pour donner la lumilactoflavine que Warburg et Christian avaient obtenue à partir du « ferment jaune » de la levure (ferment oxydo-réducteur). La dégradation de la lumilactoflavine (par les alcalis et la chaleur) établit que sa constitution est bien celle que représente la formule ci-dessus.

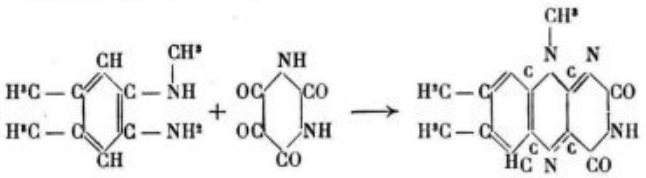
Par irradiation en solution neutre, la lactoflavine fournit le lumichrome :



Lumilactoflavine (6.7.9-triméthylisoalloxazine). Lumichrome (6.7-diméthyl-alloxazine).

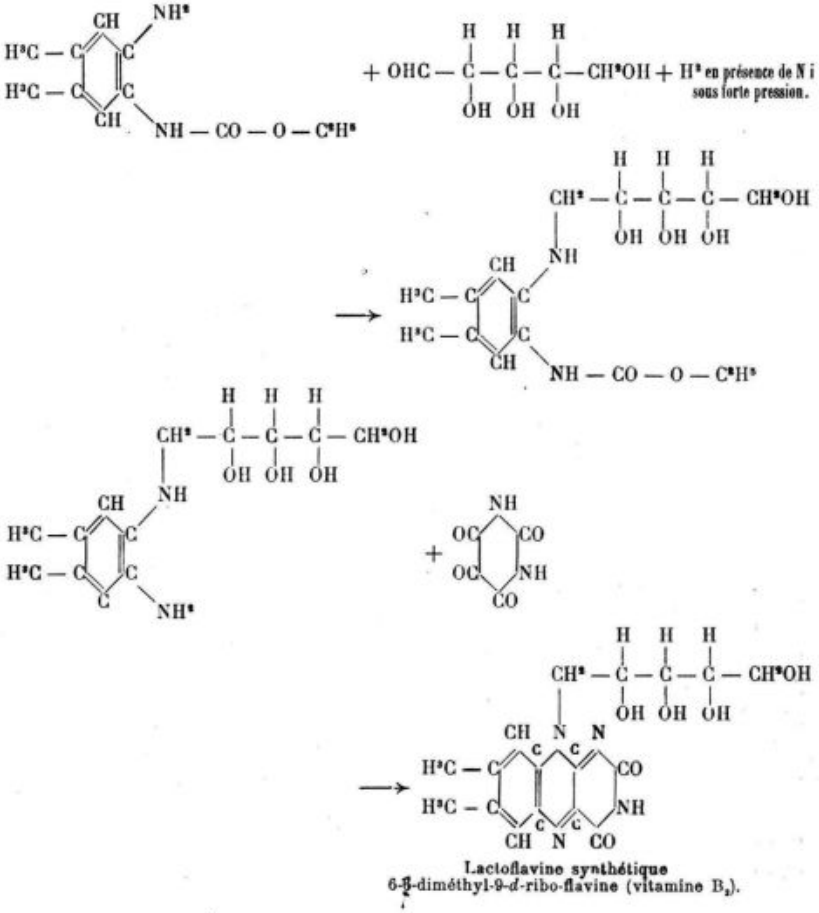
©BIU Santé

La synthèse de la lumilactoflavine a été réalisée, synthèse que schématise suffisamment la formule ci-dessous :



Diméthyl-phénylène-diamine mono-méthyl-substituée à l'azote — Alloxane. — Lumilactoflavine.

et enfin la synthèse de flavines à chaîne latérale pentacarbonée a été de même réalisée (KUHN et ses collaborateurs). Dans la vitamine B_2, cette chaîne pentacarbonée est celle du *d*-ribose. Le schéma ci-dessous résume la méthode synthétique mise en œuvre par P. KARRER :

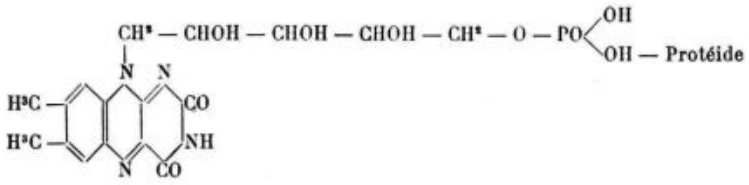


Lactoflavine synthétique
6-7-diméthyl-9-*d*-ribo-flavine (vitamine B_2).

©BIU Santé

Les propriétés physiques, chimiques et biologiques du principe artificiel sont identiques aux propriétés de la vitamine naturelle.

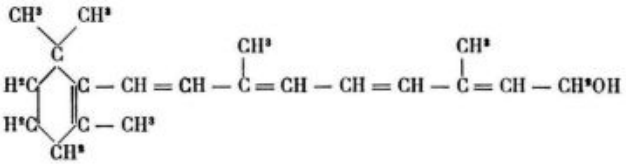
Nous avons dit précédemment que la lumiflavine avait été obtenue à partir du ferment jaune de la levure. Ce ferment d'oxydo-réduction apparaît comme un hétéroprotéide phosphoré dont le groupement prosthétique serait un ester phosphorique de la lactoflavine. Le schéma que voici serait celui du ferment jaune :



Un pont se trouvait ainsi jeté entre diastases et vitamines. Dans ce cas particulier, la vitamine serait un élément de construction d'un agent catalytique d'oxydo-réduction.

IV. — LA VITAMINE LIPOSOLUBLE DE CROISSANCE (VITAMINE A).

La vitamine A extraite de l'huile provenant du foie de certains poissons (voir plus loin) répond à la formule brute $C^{20}H^{30}O$ et à la formule développée ci-dessous (P. KARRER) :



Il est intéressant de rappeler, au moins brièvement, par quelles voies l'on a été conduit à cette identification.

L'origine de cette découverte réside dans celle de l'activité vitaminique du carotène.

L'on se rappelle ce qu'est ce carotène. C'est la matière colorante à laquelle la racine de carotte doit sa couleur jaune. Cette racine renferme de 2 à 3 milligr. de carotène dans 100 gr., ce qui représente de 2 à 3 décigr. par kilogramme de matière sèche.

WACKENRODER, chimiste et pharmacien, l'avait isolée en 1826 et nommée carotine. VAUQUELIN l'avait mentionnée en 1829. ZEISE, en 1847, l'avait décrite comme un corps cristallisé, rouge rubis, dont il avait donné la composition élémentaire. C'était un carbure qui, d'après lui, s'apparentait aux carbures terpéniques.

©BIU Santé

Mais ce corps, quelques années plus tard, prenait une place plus importante comme principe immédiat. FRÉMY, BOUGAREL isolaient de feuilles vertes de Phanérogames une « érythrophylle » et ARNAUD, en 1885, identifiait ce pigment foliaire à la carotine de la racine de carotte et en montrait la diffusion dans les organes chlorophylliens des plantes.

C'est donc un pigment très répandu dans le monde végétal et associé à la chlorophylle dans les organes verts. Il se trouve aussi dans certains pollens jaunes et orangés (GAB. BERTRAND et G. POIRAULT); on l'a également rencontré chez les végétaux inférieurs [Urédinées (GAB. BERTRAND et G. POIRAULT); cultures de *Fusarium Orobanchus* (BESZONOFF), etc].

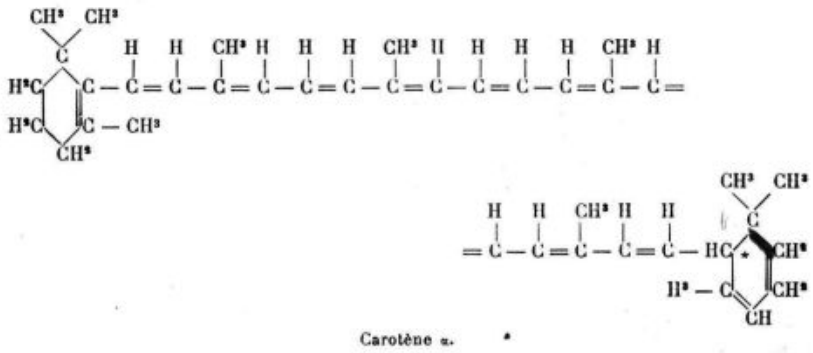
Le carotène existe de même dans le monde animal. Le *corpus luteum* en renferme 0 gr. 3 dans 100 K^{os} (ESCHER); les capsules surrénales en contiennent davantage [1 gr. dans 100 K^{os} de la zone corticale (O. BAILLY)]. Il y en a des traces dans le sang, dans le lait, dans la bile et les calculs biliaires. Souvent il est lié à des protéides; c'est le cas dans la carapace du homard et de l'écrevisse (VERNE).

Dans les organismes animaux et végétaux, il est souvent associé à des pigments qui lui sont chimiquement apparentés; en somme, principe naturel presque banal, ne se trouvant jamais à haute concentration, facile cependant à extraire.

C'est, comme on l'a déjà dit, un carbure d'hydrogène. WILLSTAETTER et MIEG en établissent la formule brute : $C^{40}H^{56}$. C'est un beau corps cristallisé, d'un rouge cuivré avec, à la lumière réfléchie, un reflet intensément bleu ou vert; il est très altérable à l'air, s'oxyde et se décolore.

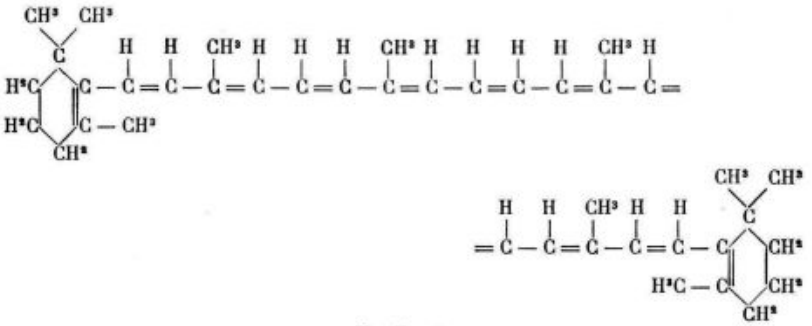
En parlant « du carotène » l'on s'exprime d'ailleurs inexactement, il faudrait parler « des carotènes », car il existe trois isomères, α, β, γ, dont on connaît les constantes physiques, constantes qu'il n'importe pas d'inscrire ici; l'un d'eux possède l'activité optique. Ils sont séparables par diverses méthodes, notamment par adsorption chromatographique.

La formule structurale des trois carotènes isomères est établie — nous ne dirons pas par quelles voies — et est ci-dessous figurée :

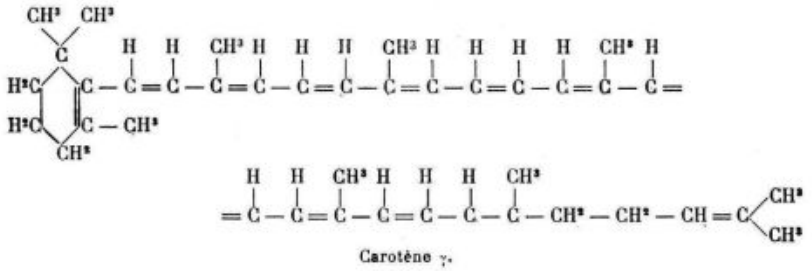


Carotène α.

©BIU Santé

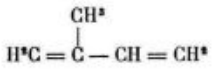


Carotène β.

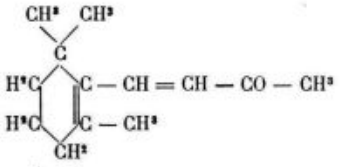


Carotène γ.

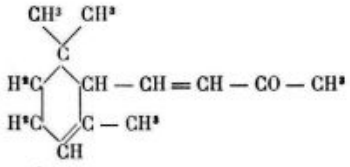
L'on voit que le carotène α comporte une longue chaîne aliphatique de 18 atomes de carbone avec 9 doubles liaisons conjuguées et 4 méthyles substitués à l'hydrogène de quatre groupements —CH=. A la partie médiane de cette chaîne, l'on reconnaît un reste d'éthylène —CH=CH—; de part et d'autre de celui-ci se trouvent deux groupements d'isoprène :



Aux extrémités de la longue chaîne se trouvent deux cycles tétrahydrobenzéniques trisubstitués, non identiques, se différenciant par l'emplacement de la double liaison, le rapport entre ces deux cycles étant celui que l'on rencontre dans l'α et dans la β-ionone.



β ionone.



α ionone.

L atome de carbone marqué d'un astérique est asymétrique et entraîne pour la molécule l'aptitude à posséder le pouvoir rotatoire. Le composé naturel est dextrogyre.

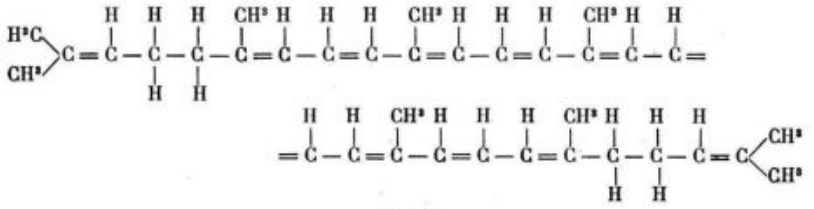
©BIU Santé

Le carotène β a même chaîne aliphatique que l'isomère α (l'on avait d'abord représenté les carotènes α et β avec un arrangement différent des liaisons), mais ses deux chaînes fermées terminales sont identiques (c'est la chaîne de la β-ionone), la rupture de la molécule du β-carotène entre les deux atomes de C médians devant alors constituer deux fractions semblables.

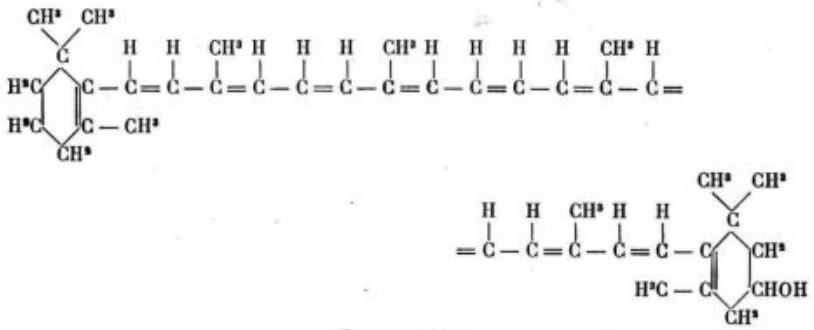
Le carotène β est le plus répandu des trois carotènes. Il représente à peu près 70 °/₀ du carotène brut de la carotte.

Quant au carotène γ il possède, à l'une de ses extrémités, la chaîne cyclique du β carotène, mais l'autre extrémité de la chaîne ne s'est pas cyclisée. La découverte de ce carotène γ est le triomphe de la méthode d'adsorption chromatographique; il n'y en a pas plus de 1/1.000 dans le carotène de carotte cristallisé du premier jet.

Ces carotènes représentent les types d'une grande famille de principes naturels, celle des « carotinoïdes », qui comprend notamment, à côté des corps précédents : le lycopène $C^{40}H^{56}$, matière colorante de la tomate, des composés alcooliques comme la cryptoxanthine $C^{40}H^{56}O$ des calices et des baies de *Physalis*; la xanthophylle ou lutéine $C^{40}H^{56}O^{2}$, pigment éminemment répandu dans les feuilles chlorophylliennes et quantité de pétales jaunes; la zéaxanthine $C^{40}H^{56}O^{2}$ des grains jaunes du maïs ; des corps cétoniques comme la « rhodoxanthine » $C^{40}H^{50}O^{2}$ des feuilles de *Potamogeton* et de diverses Conifères. Nous en reproduisons les formules ci-après car elles nous permettront de comprendre certains des faits qui seront énoncés plus loin.

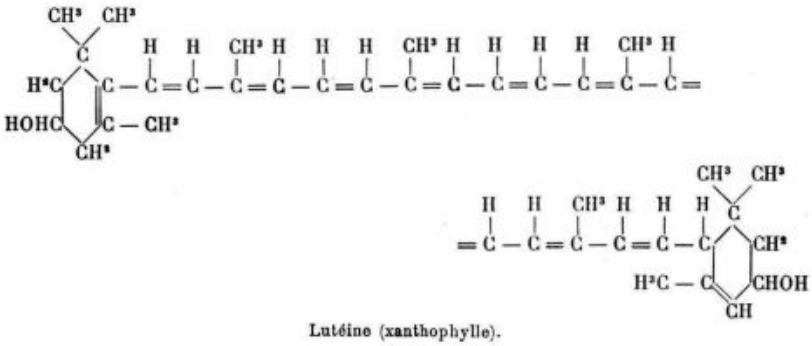


Lycopène.

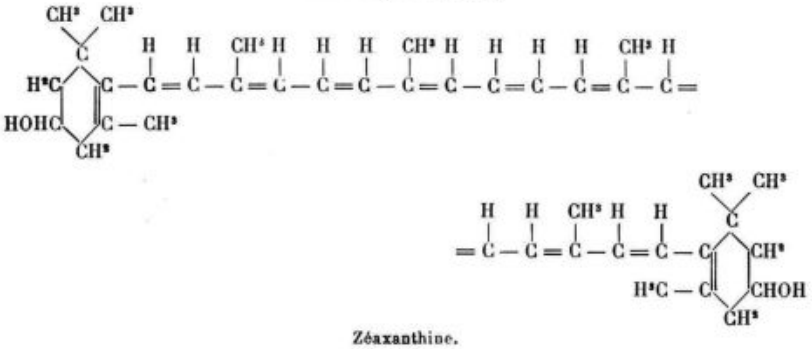


Cryptoxanthine.

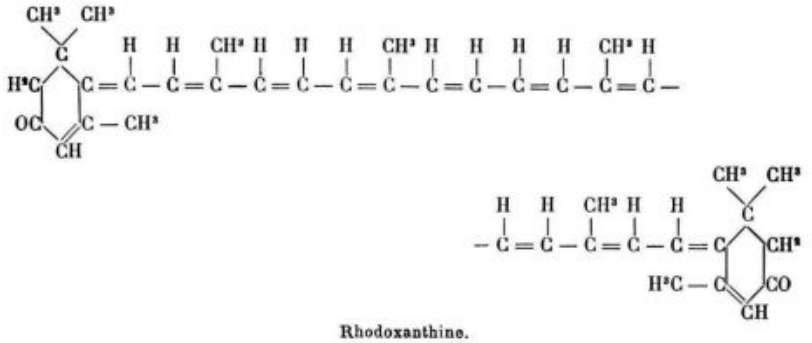
©BIU Santé



Lutéine (xanthophylle).



Zéaxanthine.



Rhodoxanthine.

Il faudrait joindre à cette liste beaucoup d'autres principes naturels, dont (parmi ceux qui sont d'origine végétale et représentent des composés polyéthyléniques de moindre complication) la bixine du rocou et la crocétine du safran. Mais il nous en faut venir au point qui est essentiel pour cet exposé, aux liens qui s'établissent entre carotène et vitamine A.

La première notion à cet égard est due à un biochimiste américain, STEENBOCK. Non seulement il énonce cette idée, dont je ne puis développer ici quelle fut la genèse, mais encore il observe que du carotène ingéré par des rats carencés en vitamine A leur permet de reprendre

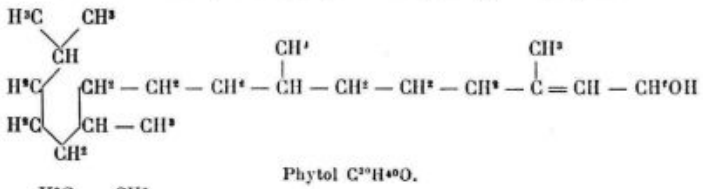
©BIU Santé

leur croissance. STEENBOCK et ses collaborateurs ne concluent cependant pas que le caractère soit la vitamine. Quand l'on s'informe de l'ensemble de leurs observations, l'on voit combien légitime était leur prudence. Un biochimiste anglais, DRUMMOND, précisait de son côté que le carotène brut exerce une certaine action favorable sur le rat carencé, mais que le pigment cristallisé est tout à fait inefficace (1919). Le même savant maintenait cette opinion à la suite de nouvelles expériences, notamment en 1925 et en 1930.

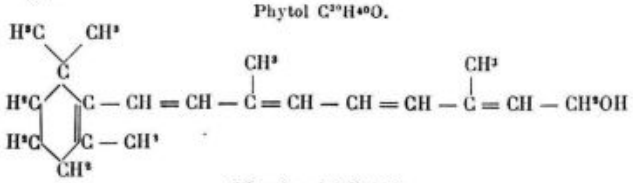
En 1923, l'opinion étant alors accréditée que la vitamine n'est pas une substance colorée se rattachant aux carotinoïdes (des chimistes japonais avaient même isolé une substance incolore et oxygénée qui se comportait vis-à-vis de la souris carencée comme vitamine A), j'avais eu l'idée, à la suite d'études sur l'activité vitaminique d'extraits alcooliques ou acétoniques de feuilles, de rechercher si le phytol, alcool inclus dans la molécule chlorophyllienne et dont on ne connaissait pas alors la formule de constitution, ne posséderait pas l'activité vitaminique. Ayant préparé du phytol pur, nous avons vu, M. BAUDE, Mlle LÉVY-LAJEUNESSE et moi, que cet alcool incolore, liquide, non saturé, de formule brute $C^{20}H^{40}O$, ne possède aucune activité vitaminique. Nous avions vu en même temps que du phytol impur, légèrement coloré en jaune, possédait une très faible activité physiologique ; nous avions insisté sur la ténacité remarquable avec laquelle le facteur A reste associé au carotène et émis l'hypothèse que ce facteur pouvait avoir avec le phytol « quelque rapport d'origine ou de constitution ».

Aujourd'hui, où les rapports de constitution entre carotène, vitamine A et phytol sont éclaircis, la validité de cette hypothèse est pleinement mise en évidence.

Il suffira au reste de rapprocher les formules du phytol (d'après GOTTWALT FISCHER) et de la vitamine (d'après P. KARRER) pour voir que la vitamine n'est autre que du phytol déshydrogéné et cyclisé.



Phytol $C^{20}H^{40}O$.



Vitamine A $C^{20}H^{30}O$.

La question des rapports entre carotène et vitamine a rebondi en 1928

©BIU Santé

à la suite d'un travail de H. von Euler et de ses collaborateurs qui eut pour point de départ l'étude des réactions carotiniques du sérum sanguin. Euler établit l'activité vitaminique du carotène chez le rat carencé, et peu après, le même savant, avec P. Karrer, établit que cette activité reste le fait de carotènes même hautement purifiés. Collison, Moore, aboutissaient à une opinion identique. Cependant, Drummond ayant maintenu la position inverse, je m'étais, avec M^lle^ Lise Emerique, attaché à l'étude de cette même question, et, en 1930, nous faisions connaître que du carotène d'épinard est doué d'activité vitaminique A (1) et que du carotène d'ortie soumis à une purification soigneuse conserve une haute activité vitaminique. Confirmation décisive était donc apportée aux résultats de Euler et Karrer. Dans le même moment, M. Drummond apportait son adhésion à cette opinion et découvrait quelle circonstance expérimentale avait, depuis 1919, introduit une cause d'erreur dans ses expériences sur l'animal. L'accord était ainsi établi entre tous les expérimentateurs.

La question ne tardait d'ailleurs pas à se poser de savoir si le carotène possède bien par lui-même la propriété vitaminique A ou s'il ne subit pas dans l'organisme quelque transformation. Certaines observations conduisaient à penser que la vitamine A, telle qu'elle est rencontrée dans les huiles de foie de poisson, notamment dans l'huile de foie de morue, ne s'identifie pas avec le carotène. Elle fournit dans l'ultraviolet un spectre différent de celui du carotène, elle donne avec la solution chloroformique de chlorure d'antimoine une couleur bleue identique à celle que fournit le carotène, mais le spectre du liquide bleu est différent; enfin, il n'y a pas parallélisme entre l'activité vitaminique A et les réactions données avec le chlorure d'antimoine par le carotène, d'une part, par la vitamine hépatique d'autre part.

Moore montrait que le carotène ingéré est stocké dans le foie principalement sous forme d'une substance incolore. Les travaux de physiciens hollandais conduisaient à attribuer à la vitamine hépatique une masse moléculaire plus petite que celle du carotène et P. Karrer et ses collaborateurs apportaient le couronnement à cet ensemble de travaux, en isolant des huiles de foie d'hippoglosse et de scombrésoce, la vitamine dont l'activité est près de dix fois celle du carotène. Il en établissait la formule qui est celle que nous avons précédemment reproduite.

Il suffit alors de jeter les yeux sur ces formules qu'intentionnellement nous avons inscrites dans les pages précédentes pour comprendre pourquoi tel caroténoïde est capable d'engendrer la vitamine et tel autre non, et quelle proportion de vitamine les carotènes α, β, γ sont susceptibles de produire. Le carotène β doit, par suite de rupture avec fixation d'eau au milieu même de la molécule, donner naissance à 2 molécules de caro-

1. Cette activité persiste chez du carotène préparé même depuis longtemps, comme nous l'avons vu par l'étude d'un carotène vieux d'une quarantaine d'années que nous devions à l'obligeance de M. Fosse.

©BIU Santé

tène ; les α et γ carotènes n'en peuvent produire que pour moitié de leur molécule et c'est également le cas pour la cryptoxanthine. Ces transformations résultent d'une action diastasique que réalise la cellule hépatique.

V. — LA VITAMINE ANTIRACHITIQUE (VITAMINE D).

Chacun connaît le rachitisme, maladie de l'enfance liée à un retard des processus de calcification du cartilage, à un retard dans la formation des os, et se traduisant souvent par l'incurvation de la colonne vertébrale et d'autres malformations osseuses.

Cette maladie reconnaît, entre autres causes, les deux suivantes : une composition incorrecte du régime alimentaire, dans lequel les apports en phosphore et en calcium sont insuffisants ou dans lequel le rapport entre ces éléments est irrationnel ; la déficience totale ou partielle d'une certaine substance que l'on a appelée vitamine antirachitique ou vitamine D.

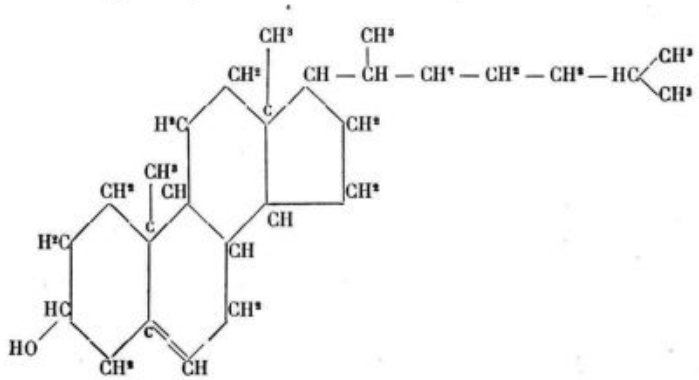
Cette vitamine est un dérivé de l'ergostérol et peut être produite à partir de cette substance par action, en de certaines conditions, des radiations ultraviolettes. Du moins, la substance que l'on obtient par cette voie est-elle douée d'une très haute activité antirachitique.

La genèse de cette découverte est liée à cette connaissance déjà ancienne que le rachitisme peut être guéri par l'ingestion d'huile de foie de morue ou par l'exposition, en des conditions opportunes, aux radiations solaires.

Voilà deux médicaments bien différents ; c'est cependant cette double connaissance qui a conduit à la découverte de la vitamine.

L'huile de foie de morue guérissant le rachitisme et l'expérience ayant montré que le principe utile est contenu dans la fraction insaponifiable de cette huile, l'on a cherché parmi les constituants de celle-ci ; le cholestérol est du nombre.

Le cholestérol est un alcool polycyclique de formule brute $C^{27}H^{46}O$, dont la constitution n'a été formellement acquise que tout récemment. Le schéma ci-après représente la structure aujourd'hui admise :



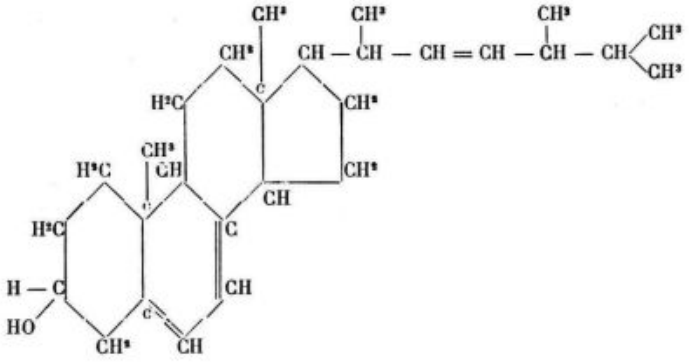
©BIU Santé

En soumettant le cholestérol à l'action des radiations comprises entre 2.570 et 3.020 U. Å., l'on a assisté à toute une série de modifications des propriétés physiques et chimiques de cette substance et notamment à la naissance d'une substance incristallisable douée d'activité antirachitique. Mais l'expérience n'a pas tardé à apprendre que la substance antirachitique ne provient pas en fait du cholestérol, mais d'une impureté de celui-ci. Les stérols sont, en effet, des corps que l'on obtient aisément sous la forme de cristaux fort beaux, mais d'une pureté relative par suite de la formation de cristaux mixtes extrêmement difficiles à séparer, même par des recristallisations longuement poursuivies.

En cherchant quels sont, parmi les stérols connus, ceux qui sont susceptibles d'activation, ROSENHEIM et WEBSTER ont reconnu que c'est le cas pour l'ergostérol.

L'ergostérol, $C^{28}H^{44}O$, a été découvert par CH. TANRET, dans l'ergot de seigle et retiré, depuis lors, des levures; il est, semble-t-il, présent en faibles quantités dans les organismes végétaux et animaux.

On exprime sa structure comme il suit :



C'est, comme l'on voit, un alcool polycyclique à trois doubles liaisons; ses relations de structure avec le cholestérol sont évidentes.

Soumis à l'action des radiations ultra-violettes, cet ergostérol subit donc une série de transformations moléculaires et, parmi les corps qui résultent de ces curieuses modifications photochimiques, se trouve un corps doué d'une activité antirachitique considérable. L'ergostérol, comme le lumistérol et le tachystérol, qui sont les premiers produits de la réaction photochimique, se comportent comme des « provitamines ».

La vitamine elle-même a été isolée en Angleterre par BOURDILLON, ASKEW et WEBSTER associés à cinq autres collaborateurs, et en Allemagne par WINDAUS, LUTTRINGHAUS, DEPPE, LINSERT et WEIDLICH.

Il me paraît inutile de consigner ici le détail des manipulations qui ont conduit à l'isolement du « calciférol » (BOURDILLON) ou vitamine D_1 (WINDAUS), bien que celles-ci nécessitent l'application de tout un

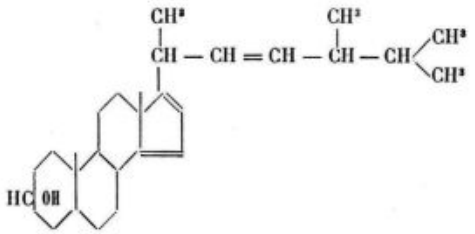
©BIU Santé

ensemble de notions physiques et chimiques intéressantes. Nous noterons seulement les faits suivants : les radiations vraiment efficientes en vue de l'obtention de la vitamine se placent au-dessous de 3.000 U. A., dans la zone où se trouvent les bandes d'absorption de l'ergostérol, dont les maxima sont à 2.940, 2.820, 2.715, 2.620 U. A. L'irradiation doit se faire en la stricte absence de l'air, le stérol étant à sec ou, mieux, dissous dans l'alcool ou l'éther. La durée appropriée de l'irradiation varie avec la concentration (de quelques minutes à plus d'une heure) : elle ne peut être prolongée, car la vitamine subit à son tour une transformation conduisant à des substances inactives et plus toxiques (suprastérols, toxistérol). Du fait de l'irradiation, la perméabilité aux rayons ultra-violets s'accroît dans la zone 2.600-3.000 U. A., les maxima à 2.715 à 2.820 persistant, tout en s'atténuant, et le maximum à 2.940 conservant sa valeur.

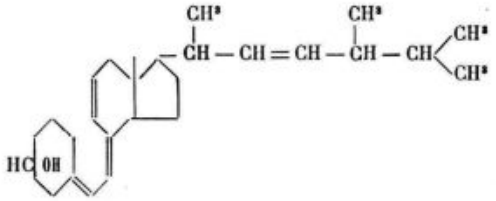
La vitamine, contrairement à l'ergostérol, n'est pas précipitable par le digitonoside (c'est, par conséquent, un moyen de séparation) ; elle ne donne pas, au moins rapidement, de combinaison avec les anhydrides des acides du type maléique (autre moyen de séparation).

Elle fond à 115-116°. Son pouvoir rotatoire (en solution dans l'acétone) est $[\alpha]_D^{20} = +82{,}6$. Par chauffage, elle s'isomérise et perd ses propriétés physiologiques.

Sa constitution s'exprimerait, d'après ROSENHEIM, par la formule :



Mais la plus probable est celle qui lui a été affectée récemment par LETTRÉ :



formule qui exprime un fait curieux, l'ouverture du cycle II au cours de l'irradiation.

La question se pose de savoir si ce produit de laboratoire se confond

©BIU Santé

avec la vitamine naturelle. L'on a des raisons de croire que non. Mais il est peut-être un peu prématuré de faire état de ces raisons. Le produit artificiel a d'ailleurs une activité vitaminique considérable. *1 à 2 dix-millièmes de milligramme* présentent une activité physiologique parfaitement décelable chez le rat carencé, la détection se faisant par la reprise de dépôts phosphocalciques dans les cartilages de conjugaison.

Des vitamines qui sont à l'heure actuelle caractérisées chimiquement, c'est celle-ci qui offre le seuil d'activité le plus bas. Mais on peut déjà reconnaître l'activité des vitamines A (chez le rat) et B_1 (chez le pigeon) avec moins de 2/1.000 de milligramme (ingérés quotidiennement), celle de la vitamine B_2 (chez le rat) avec 5/1.000 de milligramme et celle de la vitamine antiscorbutique [C] (chez le cobaye) avec 1/100 de milligramme.

Ces chiffres donnent une idée de l'étonnante activité physiologique des principes naturels qui sont étudiés sous le nom de vitamines et dont la connaissance au point de vue de leur nature chimique a progressé de si remarquable façon en ces dernières années.

C'est ce dernier et seul point de vue que nous avons voulu esquisser ici pour les cinq vitamines les mieux connues à cet égard. Mais, bien entendu, d'autres questions chimiques se posent à propos des vitamines, des questions tout à fait passionnantes d'ailleurs, puisqu'il s'agit de leur mode d'intervention dans le milieu vivant, des réactions auxquelles elles participent ou dont elles sont les catalyseurs. Mais ce sont des questions encore très jeunes qui ne se prêteraient peut-être pas encore à une vue d'ensemble (1).

M. JAVILLIER.

Remarques sur un essai de culture expérimentale de guimauve et les problèmes qui en découlent (2).

La culture de la guimauve (*Althæa officinalis* L.), jadis très florissante dans la région de Valenciennes, a subi, ces dernières années, une régression continuelle, due en grande partie à l'effondrement des prix. C'est une culture dont les profits ne sont vraiment appréciables

1. Pour la vitamine A, nous avons, Mlle EMERIQUE et moi, rédigé un rapport présenté en juillet 1935 au IVe Congrès international des Industries agricoles.

2. Ce rapport a été présenté le 22 avril à l'Assemblée générale du Comité interministériel des Plantes médicinales et des plantes à essences, à Paris.

©BIU Santé

que lorsqu'elle est pratiquée sur le plan familial, avec le minimum de frais généraux, car elle demande des soins comparables à ceux réclamés par les cultures maraîchères et certaines opérations telles que la cueillette des fleurs, le grattage des racines, nécessitent une main-d'œuvre abondante et relativement coûteuse.

En 1934, M. le professeur Em. Perrot me pria d'étudier, pour le C. D. P. M., la situation actuelle de ces cultures, et de rechercher les raisons de leur délaissement. A la suite de cette enquête, deux points ont particulièrement retenu mon attention, ce sont : 1° la situation du marché ; 2° la question du rendement.

I. — SITUATION DU MARCHÉ

C'est certainement la question la plus difficile à résoudre, car on sait combien les expériences d'économie dirigée ont déjà donné de mécomptes à ceux qui fondaient sur elle les plus grands espoirs. Cependant, un certain nombre de mesures pourraient contribuer à maintenir une marge bénéficiaire pour les producteurs du Nord :

a) Sans parler de la limitation des surfaces plantées, qui est une solution de paresse, il y aurait intérêt, pour les syndicats agricoles communaux, à se renseigner mutuellement sur la situation du marché et les possibilités de demandes. Ces réunions intercommunales seraient d'autant plus aisées que tous les producteurs sont répartis dans les environs de Valenciennes.

b) Une propagande judicieuse, dans les expositions ouvertes à l'occasion de « Journées médicales » qui se font de plus en plus nombreuses sur le territoire, ferait connaître la belle qualité de la racine obtenue dans le centre de production du Nord.

c) Une régularisation des cours serait facilement obtenue si les producteurs échelonnaient sur plusieurs mois la vente de leur récolte, au lieu de la jeter en bloc sur le marché, courant décembre.

II. — LE RENDEMENT

L'augmentation du rendement en produit marchand n'entraînerait qu'un faible accroissement des frais généraux et aurait une répercussion sensible sur la marge bénéficitaire de cette culture.

Cette considération m'a amené à planter en 1935 un champ d'expérience destiné à me fournir quelques indications préliminaires et ce sont les résultats de cette première année d'essais qui font l'objet de cette note.

En 1908, en Hongrie, Bela Pater avait déjà conduit une série d'essais destinés à étudier l'action des engrais sur la production des racines de

©BIU Santé

guimauve. Malheureusement, cet auteur s'est borné à indiquer les résultats obtenus pour une petite superficie sans préciser le nombre de pieds qui intervenaient dans cet essai. Devant des données aussi imprécises, il m'a semblé indispensable de reprendre une étude sur l'action des engrais.

J'ai établi un champ d'essais dans un terrain inculte, dépendant d'un établissement de pisciculture dont les propriétaires, MM. HERRENGT et KAUFMANN, m'en ont permis l'utilisation et, bien plus, m'ont fourni la main-d'œuvre nécessaire à cette culture. Je ne saurais trop les remercier à cet égard.

Le terrain dont il s'agit est une prairie humide, traversée par la rivière du Gy (commune d'Etrun), dont le niveau, en été, n'est guère à plus de 40 cm. au-dessous de la surface du sol. La couche de terre arable est très mince et le sol est constitué par un limon quaternaire récent (limon de lavage), assez argileux, atteignant environ $1^{m}50$ de profondeur et sous lequel se trouve un cailloutis quaternaire plus ou moins sableux, à caractère torrentiel et dans lequel j'ai recueilli des dents de Canidés.

Ce terrain, vierge de tout entretien, a été dégazonné et défriché spécialement en vue de mon essai et n'a reçu aucune fumure naturelle préalable. Une analyse de la terre, effectuée après ce défrichement, m'a donné les résultats suivants :

Éléments fins	100 °/₀
Réaction	Légèrement alcaline.
*p*H	7,3
Teneur en CO^3Ca	36,2 °/₀
Teneur en azote total	1,25
Teneur en acide phosphorique assimilable (en P^2O^5)	0,07
Teneur en potasse assimilable (en K^2O)	0,42
Magnésie totale (MgO)	4,65

A noter particulièrement l'alcalinité et la pauvreté en acide phosphorique, les autres constituants étant moyens. L'exposition de ce champ, dans le fond d'une petite vallée, était assez favorable, abritée des vents du Nord et uniformément ensoleillée tout au long de la journée. D'autre part, la proximité du niveau d'eau, le caractère peu perméable du sol mettaient cette plantation en partie à l'abri de la sécheresse, généralement assez néfaste à la guimauve.

Après défrichement, j'ai divisé ce champ en 10 lots destinés à recevoir chacun 20 pieds et qui ont été traités de la manière suivante :

Les lots 1, 2, 3 n'ont reçu aucun engrais.

Le lot n° 4 a reçu du chlorure de potassium seul, sur la base de 500 K^{os} par hectare.

©BIU Santé

Les lots suivants ont reçu des engrais complets de formules variées ci-dessous, sur la base de 1.500 K^{os} à l'hectare :

	N° 5	N° 6	N° 7	N° 8	N° 9
	—	—	—	—	—
Az.	12	10	8	9	9
P^2O^5.	16	10	13	6	8
K^2O	20	20	19	5	10

Enfin le lot n° 10 a reçu de la craie phosphatée de la Somme à 9 °/$_{o}$, P^2O^5 à raison de 2.000 K^{os} à l'hectare.

Afin de garder un certain caractère pratique à ces essais, je n'ai utilisé que des engrais de formules courantes et qu'on peut facilement se procurer dans le commerce.

Les quatre premiers lots ont reçu chacun 20 boutures le 1er avril.

Les six autres lots ont été plantés le 23 avril, recevant aussi chacun 20 boutures.

Toutes ces boutures provenant de la région de Valenciennes ont été enfouies suivant la pratique habituelle des spécialistes, c'est-à-dire en tassant fortement le sol avec le pied, autour d'elles.

La reprise fut bonne, mais la végétation retardataire par suite de l'époque tardive de plantation (les circonstances atmosphériques très défavorables n'avaient pas permis une mise en place plus précoce). Aussi, au début de juillet, les plants étaient-ils encore assez peu élevés (30 à 40 cm.), tandis que les pieds de guimauve du jardin botanique de la Faculté de Lille étaient déjà fleuris (pieds âgés et très abrités). [D'une manière générale, dans la région du Nord, la récolte s'effectue à partir de fin juillet].

Les plants faisant l'objet de cette expérience n'ont commencé à fleurir que vers le 15 août. A cette date, on observe déjà une notable différence de port entre les divers lots :

Les pieds les plus forts se rencontrent dans les lots 5, 8 et 9 ; ils atteignent 90 cm. à 1 m. de hauteur et sont pourvus de deux à trois tiges, tandis que les plants des autres lots ne dépassent pas 60 à 70 cm et ne comportent le plus souvent qu'une seule tige.

D'une manière générale, la floraison n'a pas été très abondante. Je n'ai pas effectué la récolte des fleurs, dans l'espoir de recueillir des graines en vue d'essais ultérieurs, mais les fleurs sont toutes demeurées stériles dans cet essai.

J'ai volontairement réduit les soins culturaux normaux, afin de mieux percevoir l'action des différents engrais. Ces soins se sont bornés à un seul sarclage au début du mois d'août, époque à laquelle les mauvaises herbes risquaient de tout compromettre par leur envahissement.

Le 25 novembre, j'ai procédé à l'arrachage des pieds, ceux du lot n° 1 exceptés, ces derniers étant réservés pour une végétation de deux ans.

©BIU Santé

Au moment de cette récolte, la végétation était arrêtée, quelques faibles gelées ayant amené la mort des parties aériennes. Les racines ont été aussitôt débarrassées de la terre qui les recouvrait et séparées de la souche rhizomateuse et des jeunes pousses (qui constituent les boutures pour l'année suivante). J'ai pu ainsi déterminer le poids de racines totales recueillies dans chaque lot et après mondage celui des racines marchandes (c'est-à-dire après exclusion de toutes radicelles ou portions inférieures à 7 ou 8 mm. de diamètre) et le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus :

	NUMÉRO DES LOTS								
	2 (20 pieds)	3 (19 pieds)	4 (20 pieds)	5 (18 pieds)	6 (18 pieds)	7 (20 pieds)	8 (20 pieds)	9 (17 pieds)	10 (18 pieds)
Racines fraîches brutes	5.900	6.130	5.670	9.800	7.780	6.800	6.640	4.100	3.750
Racines fraîches utilisables . . .	2.950	3.750	3.100	6.300	4.920	4.250	4.300	2.160	2.000
Perte en produits frais.	50 °/₀	40 °/₀	45 °/₀	35 °/₀	36 °/₀	37 °/₀	35 °/₀	47 °/₀	46 °/₀
Rendement total à l'hectare de 18.000 *pieds (en kilogrammes)*	2.655	3.552	2.790	6.300	4.920	3.825	3.870	2.285	2.000

NOTA. — Les chiffres entre parenthèses à côté des numéros des lots indiquent le nombre de pieds récoltés. Les poids de racines fraîches brutes ou utilisables sont exprimés en grammes. Le rendement total à l'hectare de 18.000 pieds est exprimé en kilogrammes de racines fraîches utilisables.

Comme on le voit, la perte en racines inutilisables est considérable, mais il ressort nettement de la comparaison de ces résultats que nous pouvons les grouper en deux séries bien distinctes :

1° La perte oscille entre 35 et 37 °/₀ dans la plupart des lots ayant reçu des engrais complets azotés (la seule exception concerne le lot n° 9) ;

2° La perte est supérieure à 40 °/₀ et le plus souvent comprise entre 45 et 50 °/₀ en l'absence d'engrais azotés ou dans le cas d'engrais non azotés (KCl ou P^2O^5).

D'autre part, l'examen des poids de racines utilisables obtenues nous montre une variation considérable allant presque du simple au triple, ainsi que nous pouvons le figurer de la façon schématique suivante (voir schéma ci-après).

Abstraction faite des petites variations (en partie imputables à la

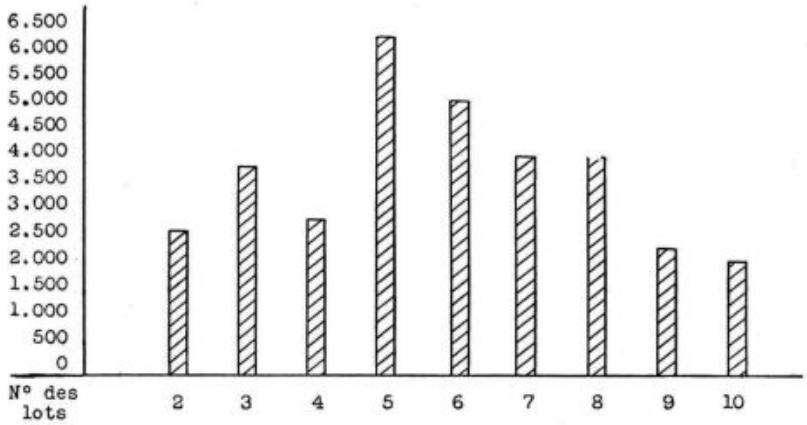
©BIU Santé

modestie de cet essai qui ne portait que sur un très petit nombre de pieds), il se dégage de l'examen de ces chiffres les observations suivantes :

1° La craie phosphatée employée seule a une action véritablement néfaste et ceci bien qu'au cours de la végétation les pieds n'eussent pas présenté un aspect particulièrement malingre ni même souffreteux. La récolte du lot n° 10 est la plus faible de toutes.

2° L'emploi de chlorure de potassium seul semble n'avoir aucune action, la récolte du lot n° 4 n'étant guère plus élevée que celle du lot dépourvu d'engrais le plus défavorisé (lot n° 2).

3° De toutes façons, les lots ayant reçu des engrais azotés ont donné,



pour la plupart, une récolte toujours supérieure à la plus forte des récoltes obtenues sans engrais (lot n° 3). La seule exception est fournie par le lot n° 9 dont la formule d'engrais présente un certain déséquilibre par rapport aux autres employées.

4° La supériorité considérable des récoltes obtenues dans les lots *5* et *6* nous permet de conclure à une action très marquée des formules utilisées et plus particulièrement de la formule n° *5*.

5° Le rendement obtenu dans le lot n° *5* atteint, en racines utilisables, presque le double de la meilleure récolte des lots dépourvus d'engrais. Cette différence est suffisamment marquée pour être prise en considération.

Il est intéressant de mettre en parallèle ces résultats et ceux obtenus par Bela Pater dans son essai de 1908. Un terrain de 215 m² avait été divisé en 8 parcelles qui ont reçu différents engrais et ont donné les résultats suivants :

	SANS engrais	P	K	N	P+K	P+N	K+N	P+K+N
	—	—	—	—	—	—	—	—
Rendement en produit frais	12,4	12,2	18,1	12,1	15,1	19,2	23,8	19,1

©BIU Santé

Les engrais avaient été employés dans les proportions suivantes :

P = Superphosphate . . . . . 1 K° 200
K = Chlorure de potassium à 40 °/₀ . . . . . 1 K°
N = Salpêtre du Chili . . . . . 0 K° 600

A la suite de cet essai, PATER conseillait l'emploi d'engrais potassiques.

Mon essai démontre que la potasse n'est favorable que dans des formules bien équilibrées et le rôle de l'azote me semble beaucoup plus important. En effet, dans les lots 5, 6, 7, dans lesquels la potasse est constante, nous voyons le rendement s'abaisser en même temps que le taux d'azote diminue.

Au contraire, les lots 7 et 8 ont donné des rendements équivalents avec des proportions de potasse très différentes, tandis que l'azote y était presque constant.

On voit par là qu'il est important de fournir à la plante un engrais riche, mais bien équilibré, susceptible de provoquer une végétation active grâce à une forte proportion d'azote et ceci confirme l'observation faite par les cultivateurs au sujet des fumures naturelles. En effet, l'emploi de fumier mal décomposé, trop pailleux, est particulièrement néfaste à la guimauve. Or, comme l'ont montré les travaux de WAGNER, en Allemagne, et de DEHÉRAIN, en France, cet effet pernicieux des fumiers trop pailleux est attribuable, pour une large part, à la dénitrification.

Détail intéressant : l'engrais qui m'a donné le meilleur rendement (lot n° 5) est un engrais particulièrement recommandé pour la culture de la pomme de terre. Il semble donc avoir une action favorable sur les agents de la tubérisation. Et cela n'est pas négligeable, car un des aspects les plus importants du problème réside dans la tubérisation des racines. Or, dans les différents lots de mon essai, cette tubérisation a été très inégale. Le lot n° 5 qui a fourni la récolte la plus abondante en poids est aussi celui qui présentait le plus de racines fortement tubérisées, un grand nombre de celles-ci atteignant souvent un diamètre supérieur à 2 et même 3 cm., sur une assez grande longueur. J'ai cherché à comparer le degré d'alcalinité de chacun des lots, et, au moment de la récolte, j'ai trouvé les *p*H suivants :

	NUMÉROS								
	2	3	4	5	6	7	8	9	10
*p*H	7,3	7,3	7,3	7,6	7,5	7,6	7,4	7,6	7,4

Cette comparaison nous montre que le rôle attribuable aux variations du *p*H est nul — tout au moins dans les limites que nous trouvons ci-dessus et dans les conditions de l'expérience. Il ne semble pas que les agents de la tubérisation soient directement influencés par la valeur du *p*H tant que ce dernier reste compris entre 7 et 7,6.

©BIU Santé

Une fois la récolte effectuée, j'ai fait subir aux racines recueillies les opérations d'écrêpage et de dessiccation. Je ne citerai pas les chiffres obtenus, car, si la perte à la dessiccation est assez constante et oscille autour de 66 °/₀ du poids de racine fraîche écrêpée, la perte résultant de l'écrêpage est très variable, suivant l'habileté de l'opérateur qui, outre le suber, enlève une portion plus ou moins élevée du parenchyme cortical et du liber. La grosseur des racines intervient aussi pour une large part dans l'appréciation de cette perte à l'écrêpage, l'abondance de grosses racines entraînant une perte beaucoup plus faible que dans le cas d'un même poids de racines de faible diamètre (ce qui implique une augmentation du nombre de racines et de la surface totale à racler). Cette perte peut dépasser 30 °/₀ du poids de racines utilisables. En fin de compte, après dessiccation, le rendement en produit marchand oscille autour de 13 °/₀ du poids de racines fraîches totales et autour de 20 °/₀ du poids de racines fraîches utilisables, dans le cas de racines peu tubérisées. Ce rendement s'élève sensiblement avec des racines bien tubérisées.

Il est bon de noter que les rendements obtenus dans cet essai sont très inférieurs à ceux obtenus couramment dans la région de Valenciennes. (Le poids le plus élevé — fourni par le n° 5 — n'a pas dépassé 1.400 K^{os} de produit sec à l'hectare). Je dois rappeler que cet essai préliminaire avait pour but de préciser l'action des engrais, et que, pour mieux saisir leur influence, je me suis placé dans des conditions plutôt défavorables par l'absence de soins culturaux.

Les chiffres cités ne doivent donc être interprétés qu'au point de vue comparatif et comme éléments d'étude. Il est à remarquer, par ailleurs, que les chiffres cités par d'autres auteurs, et en particulier Diffloth, Appl, sont eux aussi très inférieurs aux résultats obtenus dans la pratique courante.

Je me propose de reprendre une partie de ces essais sur une plus grande échelle et dans les conditions normales de la production, au cours de la prochaine campagne.

Dès maintenant, les problèmes soulevés par cette culture semblent bien posés :

Nécessité d'obtenir un rendement élevé en racines totales par l'emploi d'un engrais judicieux et bien équilibré.

Nécessité de réduire la perte en racines inutilisables, en favorisant ou même en provoquant, si possible, la tubérisation. C'est dans ce sens que seront poursuivis mes essais ultérieurs.

Enfin, je rappelle qu'il n'y a aucun avantage à prolonger au delà de un an la vie des plants de guimauve. Dans la région du Nord, la récolte s'effectue toujours l'année même de la plantation. Une végétation plus longue entraîne la lignification des racines sans augmenter sensiblement leur nombre ni leur poids. C'est ainsi que des pieds âgés de vingt

©BIU Santé

ans et arrachés en 1935, dans le Jardin botanique de la Faculté de Lille, n'ont pas fourni une récolte supérieure à celles obtenues normalement en culture.

CH. DEHAY.

Sur un nouveau paralysant électif des vasoconstricteurs adrénalino-sensibles l'ajmalinine, alcaloïde cristallisé de l' « Ophioxylum serpentinum » Willd.

A l'*Ophioxylum serpentinum* Willd., de la famille des Apocynacées, les populations de l'Inde et de Java attribuent de très nombreuses propriétés thérapeutiques (1). Ils utilisent, en effet, sa racine comme fébrifuge, anthelmintique, antidysentérique et ocytocique. Ils l'emploient aussi pour prévenir les effets des morsures des serpents venimeux. Ils la considèrent enfin comme un puissant sédatif nervin qu'ils utilisent dans l'hystérie, l'épilepsie et diverses affections mentales et auquel ils ont même recours, dans la province de Bihar, pour faire dormir les enfants.

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude chimique de cette plante, mais c'est seulement depuis les belles recherches de MM. SIDDIQUI (2) qu'on connaît sa composition chimique. Ces auteurs en ont isolé, en effet, cinq alcaloïdes cristallisés, les trois premiers blancs, l'*ajmaline*, l'*ajmalinine* et l'*ajmalicine*, les deux autres jaunes, la *serpentine* et la *serpentinine*. D'après SIDDIQUI (3), les alcaloïdes blancs seraient des dépresseurs du cœur, de la respiration et du système nerveux, tandis que les alcaloïdes jaunes seraient à la fois des paralysants respiratoires, des sédatifs nervins et des excitants cardiaques. En outre, l'*ajmaline* a fourni à SIDDIQUI d'excellents résultats thérapeutiques dans l'insomnie des déments, des épileptiques et des hystériques, ainsi que dans les troubles menstruels et la constipation chronique.

Par la suite, VAN ITALLIE et STEENHAUER (4) ont isolé, de l'*Ophioxylum*

1. A. G. GARCIN. Recherche sur les Apocynées, Lyon, 1889, p. 220-223. — L. PLANCHON. Produits fournis à la matière médicale par la famille des Apocynées, *Thèse agrég. Pharmacie*, Paris, 1894, p. 237-238.

2. SALIMUZZAMAN SIDDIQUI et RAFAT HUSSAIN SIDDIQUI. *Journ. of the Ind. chem. Soc.*, 1931, **8**, p. 667-680, 1932, **9**, p. 539-544 et 1935, **12**, p. 37-47.

3. RAFAT HUSSAIN SIDDIQUI. Chemical examination of the roots of *Rauwolfia Serpentina* (Benth.). With special reference to its alkaloidal constituents and studies in the alkaloids of *Holarrhena antidysenterica.*, *Inaug. Dissert. Dr. phil. Universit. Aligarh* (India), 1934.

4. L. VAN ITALLIE et A. STEENHAUER. *Pharmac. Weekbl.*, 1932, **69**, p. 334-348 et *Arch. d. Pharmacie*, 1932, **270**, p. 313-322.

©BIU Santé

serpentinum, trois alcaloïdes qui ne diffèrent pas, semble-t-il, de ceux que MM. SIDDIQUI avaient isolés précédemment. L'un de ces alcaloïdes, qui a été désigné par les chimistes hollandais sous le nom nouveau de rauwolfine, mais qui paraît être identique à l'*ajmaline*, a été étudié physiologiquement par NIERSTRASZ (1) et par HARTOG (2) qui lui ont reconnu une action cardio-dépréssive.

Plus récemment encore, CHOPRA, MUKHERJEE et CAMPBELL (3) n'ont été capables de retrouver dans l'*Ophioxylum serpentinum* qu'un seul des alcaloïdes isolés par MM. SIDDIQUI, l'*ajmaline*. D'après eux, cet alcaloïde, qui est toxique pour les Paramécies, excite l'utérus et l'intestin, abaisse la pression artérielle, dilate les vaisseaux de la région splanchnique, enfin déprime la respiration ainsi que le système nerveux central.

Ayant pu, grâce au bienveillant concours de MM. SIDDIQUI, à qui nous disons ici un grand merci, avoir à notre disposition une petite quantité des alcaloïdes qu'il ont extraits de l'*Ophioxylum serpentinum*, nous avons découvert à l'un d'eux, l'*ajmaline*, des propriétés physiologiques fort intéressantes en raison du petit nombre de substances qui les possèdent.

L'*ajmalinine* dont la molécule représentée par la formule $C^{23}H^{26}N^2O^3$ comporte un groupement méthoxyle et un H actif, mais pas de groupement N-méthyle, donne naissance à un chlorhydrate parfaitement cristallisé fondant à 240-245° et ayant, en solution dans l'eau, un pouvoir rotatoire de — 44°. C'est ce chlorhydrate que nous avons utilisé.

Signalons tout d'abord que le chlorhydrate d'*ajmalinine* provoque de l'hypotension qui peut s'accompagner de vasodilatation rénale. C'est ainsi qu'à la suite de l'injection de 2 milligr. de ce sel par kilogramme, la pression carotidienne, après s'être élevée passagèrement de 168 à 180 mm. de Hg, s'est abaissée à 156 mm., puis est revenue peu à peu à son niveau initial, cependant que le volume du rein, qui avait augmenté en même temps que la pression, est resté nettement supérieur à ce qu'il était initialement alors que cette pression était encore inférieure à son niveau normal (fig. 1-III). Avec une dose deux fois plus forte de chlorhydrate d'*ajmalinine*, la pression s'est abaissée davantage (de 168 à 149 mm. de Hg, après une élévation passagère l'ayant amenée à 183 mm.); mais la dilatation rénale a été beaucoup moins nette que lors de la première injection (fig. 1-V).

Mais la plus intéressante propriété physiologique de l'*ajmalinine* nous paraît être son action sur le système nerveux sympathique.

Dans l'expérience dont les tracés sont ici reproduits, nous avons pu

1. V. E. NIERSTRASZ. *Rauwolfine als Hartgif*, *Proefschr. Dr. Geneesk.*, Univers. Utrecht, 1907.

2. J. HARTOG. *Arch. internat. de Pharmacodynamie*, 1935, **51**, p. 10-14.

3. R. N. CHOPRA, B. MUKHERJEE et H. G. M. CAMPBELL. *The Ind. Journ. of med. Research.*, 1933, **21**, p. 255-271.

©BIU Santé

constater, qu'initialement, après l'injection de 0 milligr. 003 d'adrénaline, la pression s'était élevée de 158 à 232 mm. de Hg, était redescendue à 225 mm., puis remontée à 237 mm., et, enfin, avait regagné lentement son niveau normal. Le rein, après cette injection, avait manifesté une forte vaso-constriction, suivie d'une phase d'ampliation marquée (fig. 2-I). Lorsque l'animal eut été soumis à l'action de 2 milligr. de chlorhydrate d'*ajmalinine* par kilogramme, les effets de l'adrénaline à la même dose qu'auparavant se trouvèrent déjà fortement modifiés. La pression carotidienne, après s'être élevée seulement de 162 à 207 mm. de Hg, redescendit à

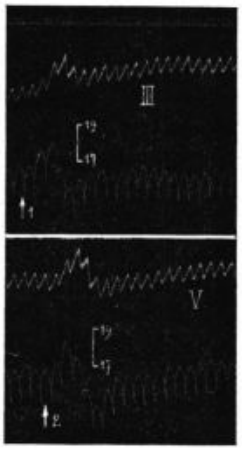


FIG. 1 (*Exp. du 16 janv.* 1936). — Chienne de 6 K^gr, anesthésiée par le chloralose (12 centig. par kilogramme), bivagotomisée au cou et soumise à la respiration artificielle. Première ligne : Temps en secondes; deuxième et quatrième lignes : variations du volume du rein enregistrées par l'oncographe d'HALLION et COMTE par nous modifié; troisième et cinquième lignes : modifications de la pression carotidenne enregistrées au moyen du manomètre à mercure. On a injecté dans la saphène, en 1, 12 milligr. de chlorhydrate d'*ajmalinine* dissous dans 6 cm³ de soluté physiologique de chlorure de sodium. En 2, 24 milligr. de ce chlorhydrate en solution dans 12 cm³ de ce soluté. Les chiffres romains, dans cette figure et dans les autres, indiquent l'ordre réel des tracés qui ont tous été réduits de moitié.

180 mm., remonta à 195 mm., puis s'abaissa peu à peu vers son niveau initial. Quant au volume du rein, après avoir subi une diminution faible, mais encore marquée, il s'amplifia bien au delà de sa valeur initiale, diminua un peu, augmenta de nouveau, et enfin, redevint peu à peu ce qu'il était avant l'injection (fig. 2-IV).

Quand l'animal eut reçu au total 6 milligr. de chlorhydrate d'*ajmalinine* par kilogramme, la pression carotidienne, après injection de

©BIU Santé

la même dose d'adrénaline qu'au début, ne s'éleva plus que de 176 à 213 mm. de Hg, redescendit à 188 mm., remonta à 197 mm., enfin, revint peu à peu à son niveau initial; le rein ne manifesta plus alors aucune vasoconstriction et les variations de son volume se montrèrent parallèles à celles de la pression carotidienne (fig. 2-VI).

Après administration à l'animal de 18 milligr. de chlorhydrate d'*ajmalinine* par kilogramme, la pression carotidienne, à la suite de

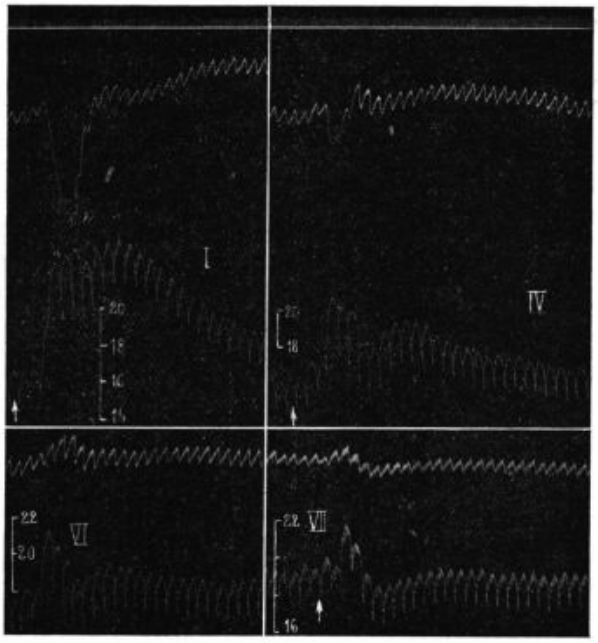


FIG. 2 (*Même expérience que figure* 1). — On a injecté dans la saphène, à chacun des points marqués par une flèche, 0 milligr. 003 d'adrénaline dissous dans 0 cm³ 30 de soluté physiologique de chlorure de sodium. L'animal a reçu, également dans la saphène, entre I et IV, 12 milligr. (fig. 1 III), entre IV et VI, 24 milligr. (fig. 1-V), entre VI et VII, 72 milligr. de chlorhydrate d'*ajmalinine*.

l'injection de la toujours même dose d'adrénaline, ne s'éleva plus que de 194 à 217 mm. de Hg, puis descendit à 186 mm., c'est-à-dire au-dessous de son niveau initial, remonta à 195 mm., redescendit de nouveau à 192 mm., enfin s'éleva peu à peu jusqu'à son niveau initial. Ici encore, parallélisme rigoureux entre les variations de la pression artérielle et celles du volume du rein (fig. 2-VII).

Enfin, lorsque l'animal fut sous l'influence de 28 milligr. de chlorhydrate d'*ajmalinine* par kilogramme, l'adrénaline, à une dose toujours identique, après n'avoir plus élevé la pression carotidienne

©BIU Santé

que de 152 à 156 mm. de Hg, l'abaissa à 136 mm., après quoi celle-ci revint d'abord assez rapidement, puis très lentement, jusqu'au voisinage de son volume initial. Les variations du volume du rein se montrèrent ici encore parfaitement parallèles à celles de la pression carotidienne (fig. 3-IX).

Nous croyons devoir insister sur l'analogie vraiment frappante entre les stades successifs de l'inversion par l'*ajmalinine* des effets hypertenseurs de l'adrénaline, tels qu'ils viennent d'être décrits, et les modifications de l'hypertension adrénalinique sous l'influence d'une yohimbinisation progressive que nous avons fait connaître antérieurement (1).

L'hypertension adrénalinique comportant d'ordinaire, du moins dans les conditions expérimentales que nous avons adoptées : 1° une hausse

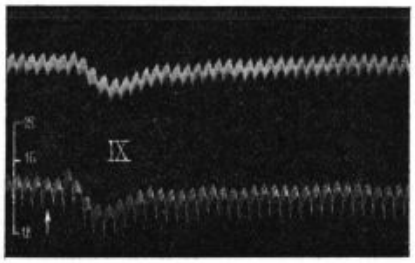


FIG. 3 (*Suite de la figure*) 2. — Au point marqué par la flèche, injection intrasaphénique de 0 milligr. 003 d'adrénaline en solution dans 0 cm³ 30 de soluté physiologique de chlorure de sodium. Entre la figure 2 et la figure 3, l'animal a reçu une injection intraveineuse de 60 milligr. de chlorhydrate d'*ajmalinine*.

de la pression artérielle; 2° une légère baisse de cette pression (« dip » des auteurs anglais); 3° une nouvelle hausse de celle-ci l'amenant à son niveau maximal; 4° le retour de ladite au niveau initial, on constate que, tant avec l'*ajmalinine* qu'avec la yohimbine, c'est la troisième phase qui est diminuée en premier lieu. Puis, sous l'effet de doses croissantes, la première phase est diminuée progressivement, cependant que la seconde est augmentée elle aussi progressivement, de telle sorte que la dépression qui constitue cette seconde phase amène bientôt la tension d'abord à son niveau initial, puis au-dessous de ce niveau ; il y a dès lors inversion véritable des effets hypertenseurs de l'adrénaline.

Parce qu'on admet qu'aux doses où ils inversent les effets hypertenseurs de l'adrénaline, les deux sympathicolitiques les plus connus, l'ergotamine (2) et la yohimbine (3), suppriment l'hypertension provoquée

1. RAYMOND-HAMET, *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **198**, p. 977-980.
2. G. GANTER. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.*, 1926, **113**, p. 129-150.
3. C. HEYMANS et J.-J. BOUCKAERT. *Arch. internat. de Pharmacodynamie*, 1930, **38**, p. 325-333.

©BIU Santé

par l'occlusion des carotides, nous avons cru devoir déterminer l'influence de l'*ajmalinine* sur cette hypertension.

Nos tracés montrent qu'initialement, l'occlusion de la carotide gauche, l'autre étant en communication par son bout cardiaque avec le manomètre à mercure, a élevé la pression carotidienne de 193 à 259 mm. de Hg (fig. 4-II). Pratiquée pendant cette occlusion, l'injection de la dose d'adrénaline qui avait provoqué avant cette occlusion une hypertension de 79 mm. de Hg (fig. 2-I), abaissa la pression artérielle à 250 mm., après l'avoir très passagèrement élevée à 261 mm. La désocclusion carotidienne fut suivie du retour brusque de la pression au voisinage de son niveau initial (fig. 4-II).

Mais quand l'animal ayant été soumis à l'action de 18 milligr. de

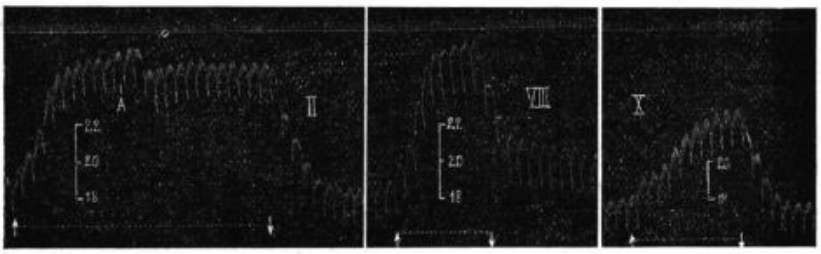


FIG. 4 (*Même expérience que figures* 1, 2 et 3). — Première ligne : Temps en secondes; deuxième ligne : modifications de la pression carotidienne enregistrée, au moyen du manomètre à mercure. A chacun des points marqués par une flèche ↑ occlusion de la carotide gauche au moyen d'une pince-clamp. A chacun des points marqués par une ↓ désocclusion de cette carotide. Au point marqué A, on a injecté dans la saphène 0 milligr. 003 d'adrénaline en solution dans 0 cm³ 30 de soluté physiologique de chlorure de sodium. L'animal a reçu également dans la saphène, entre II et VIII, 108 milligr., entre VIII et X, 60 milligr. de chlorhydrate d'*ajmalinine*.

chlorhydrate d'*ajmalinine* par kilogramme, les effets hypertenseurs de l'adrénaline furent déjà nettement inversés (fig. 2-VII), l'occlusion carotinienne détermina encore une hypertension amenant la pression carotidienne de 190 à 265 mm., hypertension que la désocclusion fit aussitôt cesser (fig. 4-VIII).

Enfin, alors que l'animal ayant subi les effets de 28 milligr. de chlorhydrate d'*ajmalinine* par kilogramme, ne réagissait plus à une dose moyenne d'adrénaline que par de l'hypotension (fig. 3-IX), on observa encore après l'occlusion carotidienne une élévation de pression amenant celle-ci de 181 à 228 mm. de Hg, la désocclusion provoquant le retour de cette pression à son niveau normal (fig. 4-X).

On a donc avec l'*ajmalinine* une dissociation très nette des effets hyper-

©BIU Santé

tenseurs de l'adrénaline et de ceux qui résultent de la mise en action des mécanismes nerveux réagissant à l'occlusion et à la désocclusion des carotides.

Nos expériences montrent que l'*ajmalinine* doit être ajoutée à la liste encore fort brève des alcaloïdes sympathicolytiques vrais, c'est-à-dire de ceux qui, atteignant presque exclusivement les vasoconstricteurs adrénalino-sensibles, transforment en hypotension les effets hypertenseurs des doses moyennes d'adrénaline. Remarquons que, si l'on excepte ceux qui ont été isolés de l'ergot de seigle, ces alcaloïdes proviennent seulement de deux familles végétales, celle des Apocynacées et celle des Rubiacées.

RAYMOND-HAMET.

Principes de la stérilisation.

L'expérience permet de certifier que les microbes sont tous détruits lorsque chauffés humides à 120° minima durant un quart d'heure. Les meilleurs procédés et appareils seront donc ceux qui, utilisant la vapeur sous pression, réaliseront au mieux ces trois conditions d'asepsie, tout en livrant à la consommation des pansements d'une siccité suffisante pour leur emploi.

Est-ce à dire que l'immersion des objets dans la vapeur d'eau garantira leur asepsie? Nullement, car faut-il encore que lesdits objets se conservent humides au cours de leur échauffement.

Tel ne serait pas le cas, par exemple, de pansements autoclavés en boîtes hermétiquement closes. Un moment viendrait pourtant où, se saturant d'humidité, l'air inclus dans le récipient posséderait le pouvoir stérilisant; mais cette humidité ne pouvant être conférée que par un desséchement équivalent des pansements, les microbes y contenus s'échauffant à sec ne seraient pas tués.

En peut-il être de même dans une boîte de pansements autoclavée ouverte? Oui.

Pour le prouver, disposons au point le plus éloigné des ouvertures de la boîte :

1° Le réservoir d'un thermomètre spécial permettant de lire à distance les échauffements successivement transmis; 2° un simple tampon de toile de poids connu.

On constatera : que l'échauffement n'est pas homogène; que les indications thermométriques ne suivent que de fort loin celles du manomètre; que le tampon disposé en profondeur sera finalement plus sec

©BIU Santé

qu'à l'origine et beaucoup moins humide que celui qui aurait été placé en surface.

Seule, la présence de l'air, qui est naturellement importé par les pansements, motive ces phénomènes. Refoulé au fond par la vapeur sous pression, il y constitue une poche qui, peu mouillée à l'origine, se dessèche prématurément au cours de l'étuvage, et qui, mauvaise conductrice, reste relativement froide.

L'examen bactériologique prouve qu'elle reste septique.

Ni une pression plus élevée de la vapeur, ni le traitement en vrac des pansements hors boîtes, ne suppriment cet état de choses; l'échauffement sera seulement plus rapide, la poche d'air moins spacieuse, et, dans le dernier cas, le refoulement sera central, la vapeur pénétrant le paquet de toutes parts.

Par hypothèse, on a admis que l'air, plus lourd que la vapeur, devait naturellement sortir d'une boîte de pansements ouverte par le bas. Il suffit de chiffrer cette poussée pour constater qu'elle ne dépasse pas quelques centigrammes, force plus que neutralisée par la résistance qu'opposent les pansements au libre écoulement de l'air.

Bien plus importante est la force d'expansion communiquée à l'air par son échauffement, poussée qui, s'effectuant en tous sens, est indépendante de l'orientation de la boîte. En doit-on conclure à la possibilité finale d'une expulsion spontanée?

Oui, mais à condition que l'air soit humide.

Pour le démontrer, supposons tel paquet de coton que nous chaufferons à l'air libre jusqu'à 100°, et calculons les volumes successivement occupés par l'air y contenu :

Ou bien cet air est sec et son volume initial étant égal à 1, sera de 1,3 à 100°, la quantité d'air ainsi expulsée étant seulement de 23 °/₀.

Ou bien il est humide et la pression de la vapeur, s'ajoutant à celle de l'air, le volume de ce gaz montera graduellement à 1,27 à 50°, 1,95 à 75°, 4 à 90°, et finalement l'infini à 100°. Dès lors, le coton ne contiendra plus que de la vapeur pure, la pression de l'air étant tombée à 0.

En résumé, l'extraction de l'air est donc fonction de son humidité, autrement dit de celle des pansements, et ce alors même qu'on soumettrait ceux-ci : soit à l'action préalable d'un vide qui, pratiquement imparfait, ne peut que réduire le volume de la poche d'air; soit à des détentes de vapeur dont l'efficacité est limitée par la compression initiale de l'air dans la susdite poche.

En conséquence, la simple condensation de la vapeur ne pouvant assurer en permanence une humidité suffisante, tout au moins en profondeur, force nous est de recourir à un mouillage complémentaire.

Mais la vapeur est plus ou moins surchargée d'eau vésiculaire mécaniquement entraînée (5 à 50 °/₀). Elle mouille donc les pansements tant par condensation que par dépôt superficiel, d'ailleurs illimité, qui,

©BIU Santé

gagnant de proche en proche, les pénètre en profondeur. Cela explique l'efficacité de la vapeur fluente, qui mouille d'autant plus que sa circulation est plus active et son contact plus étendu.

Malheureusement, pour être suffisant en profondeur, le mouillage ainsi réalisé est excessif en surface et les pansements inutilisables, leur humidité après séchage spontané dépassant la normale d'au moins 8 °/₀.

Il est vrai qu'on y remédie généralement en réduisant les apports d'eau : soit en étuvant initialement les pansements à sec, soit par une surchauffe de la vapeur réalisée en élevant la température des parois de l'autoclave à un degré supérieur à celui de la vapeur qui y est admise.

Mais, dès lors, le mouillage nécessaire n'a plus lieu et l'asepsie reste problématique.

Pour utiliser les avantages d'une vapeur relativement sèche tout en éliminant ses inconvénients, il suffira de procéder préventivement au mouillage des pansements en profondeur, c'est-à-dire là seulement où convergent les refoulements d'air et se situent les dessèchements qu'ils provoquent (procédé breveté).

Cette eau additionnelle, s'échauffant par conductibilité au travers du fond de la boîte, monte rapidement à 100° et plus. Dès lors, vaporisée par détente, elle traverse les pansements en expulsant l'air par balayage. températures et pressions étant par la suite identiques.

Comme, d'autre part, cette vapeur générée au sein des pansements oppose sa pression à celle de l'extérieur, la stérilisation s'effectue sans contact entre les pansements et la vapeur qui garnit l'autoclave. Le mouillage final des pansements est ainsi uniforme, modéré et constant, le mode de génération de la vapeur éliminant l'eau vésiculaire.

Ce procédé est, en outre, le plus rapide et s'applique à la totalité du nécessaire chirurgical, instruments inclus.

Étayée par plus de cent essais thermographiques officiellement contrôlés, cette étude autorise à conclure, non pas à l'inefficacité totale des procédés actuels, mais à leur incertitude. En effet, les microbes sporulés qui sont les plus résistants se rencontrent rarement.

Plus catégoriquement, les méthodes de contrôle en usage sont nettement condamnables.

Le manomètre n'indique l'échauffement réel ni des pansements, ni de l'eau.

Le thermomètre maxima, et, *a fortiori*, les tubes témoins, ne valent que pour le point où ils posent et n'indiquent pas la durée des échauffements. Les sels qui, par virage, indiquent l'humidité conférée par une condensation initiale, ne sauraient déceler un dessèchement postérieur et prématuré.

Enfin, les tests microbiens sont souvent trop peu résistants, insuffisamment nombreux et invariablement placés au milieu de la boîte, alors

©BIU Santé

que la stérilisation n'est douteuse qu'au point le plus éloigné des orifices d'entrée. Mieux encore, on y emploie souvent des cultures qui, mouillées et même liquides, sont fatalement détruites, mais qui ne permettent aucune conclusion pour les pansements qui seraient secs.

Bref, seul le thermographe permet de contrôler de façon continue les échauffements produits en espaces clos et autorise à conclure sur les trois conditions réalisant l'asepsie : température, durée et humidité.

Abstraction faite des procédés de stérilisation, le matériel dans lequel on les applique a une valeur propre, notamment caractérisée : pour les boîtes à pansements, par leur aptitude à acquérir et conserver l'asepsie de leur contenu ; pour les autoclaves et stérilisateurs d'eau, par la rapidité avec laquelle ils s'échauffent ou se refroidissent, et, en outre, par leur simplicité d'aménagement et de manœuvre.

Boîtes a pansements. — Autoclavées sans mouillage préalable, les boîtes s'échauffent d'autant plus rapidement que leur hauteur est plus faible, leur contenu moins tassé et leurs ouvertures plus grandes, toutes conditions qui facilitent bien moins la pénétration de la vapeur que celle des eaux vésiculaires, dont dépend le départ de l'air.

La nature du contenu influe de même et c'est ainsi que la gaze s'échauffera plus vite que la toile qui, à volume égal, est environ deux fois plus lourde.

Par contre, la gaze condensant de ce fait deux fois moins de vapeur pour un même espace, son desséchement prématuré sera beaucoup plus rapide et son asepsie finale plus douteuse.

Ces remarques, qui impliquent la nécessité d'un chargement homogène pour une même autoclavée, sont sans objet au cas de mouillage préalable, la marche de la stérilisation étant inversée.

En résumé, toutes conditions étant identiques, l'échauffement à 120° d'une boîte même privée d'évents s'opère en vingt minutes s'il y a mouillage initial et au cas contraire, en trente et soixante minutes, suivant la grandeur des ouvertures.

Autoclaves. — Ayant pour objet la stérilisation humide du nécessaire opératoire — humidité définie par un mouillage uniforme des linges, pansements, gants et instruments, — l'autoclave chirurgical doit au mieux :

1° Utiliser la vapeur humide et sous pression qui s'y trouve générée ou admise, cette vapeur ne devant ni être surchauffée, ce qui réduirait son pouvoir stérilisant, ni contenir d'eau liquide pouvant provoquer un mouillage excessif ;

2° Faciliter le départ de l'air, dont la présence retarde l'échauffement, en fausse la nature et s'oppose au séchage spontané ;

3° Réaliser, après stérilisation, le séchage des produits, tout contact avec l'atmosphère étant prohibé.

Répondant pour le mieux au premier objectif, l'autoclave comportera

©BIU Santé

une double enveloppe employée soit comme générateur de vapeur, soit comme intermédiaire recevant d'une chaudière séparée la vapeur ensuite admise dans l'autoclave.

Dans les deux cas, l'excès d'eau vésiculaire se dépose par frottement dans cette enveloppe, échauffant ainsi les parois de l'autoclave où la vapeur ensuite admise se condensera d'autant moins.

Mais encore faut-il, contrairement à l'usage, que la pression soit conservée identique sur les deux faces de la paroi commune, une température plus élevée dans l'enveloppe provoquant la surchauffe de l'autoclave.

Il en serait de même, *a fortiori*, dans le stérilisateur à paroi simple, lorsque initialement chauffé à sec par les gaz perdus d'un brûleur.

Il est nécessaire, dès le début d'une stérilisation, qu'il soit procédé à une purge parfaite de l'air inclus dans l'autoclave, la circulation de la vapeur, facilitée par opposition des orifices d'entrée et de sortie, constituant le moyen le plus efficace si toutefois elle est prolongée un temps suffisant, soit environ dix minutes.

Pression en kilogrammes (manomètre).	1	1,5	2	2,5
Température-purge parfaite	120°	128	134	139
— sans purge.	91°	105	115	122

En fin d'autoclavage, les pansements sont, par définition, plus humides qu'à l'origine, puisque c'est la condition même de leur asepsie. On doit donc procéder à leur séchage qui, opéré en espace clos, ne peut s'effectuer que dans un vide favorisant la vaporisation.

Le plus souvent, ce vide est fait par condensation de la vapeur qui garnit l'autoclave, la dépression ainsi produite étant d'autant plus prononcée que le refroidissement de la vapeur sera plus accentué. A 62°, par exemple, le vide sera de — 60 cm. de mercure, dépression qui, pratiquement, n'est guère dépassée.

Normalement, cette réfrigération est produite à l'aide d'un serpentin qui, parcouru par de l'eau froide, agit par contact avec la vapeur qui l'enveloppe.

Mais, ce faisant, il ne saurait refroidir les parois de l'autoclave qui, restant chaudes (110° et plus), surchauffent rapidement le résidu de vapeur dont la saturation ne peut subsister au-dessus de 62°. N'étant plus humide, cette vapeur n'est plus condensable et quelle que soit la dépense du serpentin, la pression remonte dans le stérilisateur.

Il est donc beaucoup plus efficace de procéder par réfrigération directe des parois de l'autoclave, soit pour les grands appareils à l'aide d'un ruissellement effectué à l'air libre, soit pour les petits en utilisant la double enveloppe qui opère en circuit fermé. Tout chauffage cessant, le vide s'y amorce naturellement et l'eau qui, aspirée d'un bac, vient remplir l'enveloppe, retombera, l'opération finie, à son point de départ.

©BIU Santé

Encore faut-il que l'autoclave ne contienne pas d'air, soit en raison d'une purge imparfaite, soit par suite de fuites quelconques. En effet, le vide ne saurait être atteint et c'est ainsi qu'à 62°, par exemple, où le vide présumé serait de — 60 cm., il ne sera, en fait, que de — 40 cm. si l'autoclave contient un résidu gazeux de 21 %. Ces conditions étant celles d'une stérilisation effectuée après vide initial à — 60 cm., on voit qu'un tel procédé interdit l'emploi d'un séchage spontané.

Stérilisateur d'eau. — Employé à la stérilisation de l'eau, puis à sa distribution, cet appareil comporte, généralement, deux récipients d'égale grandeur. L'un, le bouilleur, est doté de deux dispositifs de chauffe; un serpentin alimenté de vapeur par une chaudière séparée et un brûleur réchauffant l'eau au moment de l'emploi. Le deuxième récipient, dit réservoir, assure en permanence la distribution de l'eau stérile et froide.

Notons d'abord que, pour être qualifiée aseptique, l'eau doit être uniformément portée à 120°, et que, durant cet échauffement, elle est parcourue par deux courants, ascendant pour l'eau chaude, descendant pour l'eau froide. Il en résulte des différences thermiques notables et d'autant plus pernicieuses que le manomètre induit en erreur, puisque seulement influencé par la température superficielle, de beaucoup plus élevée. *A fortiori*, échappant à la circulation, les culs-de-sac formés par la tuyauterie et le niveau d'eau usuel constituent des foyers septiques redoutables.

Pour le surplus, le stérilisateur susdit est compliqué, encombrant et de peu de rendement, sa production étant limitée à la seule capacité du bouilleur.

Or, notamment pour les modèles moyens, le réservoir peut avantageusement disparaître, un dispositif de chauffe approprié, appliqué au bouilleur, permettant l'écoulement simultané de l'eau froide et de l'eau chaude. Il suffit, en effet, de chauffer directement un point quelconque du fond du bouilleur, pour qu'il en émane aussitôt un courant ascendant de température réglable, dans lequel très simplement l'eau chaude sera captée.

Dans les grandes installations, on ne saurait toutefois suspendre le fonctionnement des lavabos durant le temps fort long que nécessite la stérilisation de l'eau et son refroidissement.

Le réservoir a donc ici sa raison d'être, mais avec une capacité qui sera largement suffisante, lorsque réduite au tiers de celle du bouilleur. A volume égal, la production du stérilisateur est ainsi de moitié plus grande que celle des dispositifs actuels.

Encore importait-il de réduire les durées d'échauffement et de refroidissement du bouilleur.

Le premier objectif sera évidemment atteint si on dispose d'une chaudière dont la surface de chauffe est suffisante.

©BIU Santé

Quant au refroidissement, le procédé le plus efficace réside dans un emploi judicieux du serpentin, primitivement utilisé à l'échauffement.

Parcouru par de l'eau froide, la réfrigération sera d'autant plus rapide que les spires agiront par contact, non avec l'eau du stérilisateur, mais avec la vapeur qui constamment sature le dôme du bouilleur, soigneusement clos et privé d'air.

CONCLUSION

Au double point de vue théorique et pratique, ces données générales résument et complètent nos études précédemment publiées dans le *Bulletin des Sciences pharmacologiques*. Solidement étayées par de multiples expériences, ces conclusions nous paraissent irrécusables, et, une fois de plus, nous sollicitons loyalement toutes contradictions en vue desquelles notre matériel de contrôle est toujours disponible.

A. LESEURRE,
Chimiste,
Ancien expert de la Ville de Paris,
Pharmacien, ex-interne des Hôpitaux.

REVUE DE CHIMIE INDUSTRIELLE

L'industrie française du pétrole.

I. — LA POLITIQUE FRANÇAISE DU PÉTROLE (1)

A. — LES GRANDES ÉTAPES DE L'HISTOIRE DU PÉTROLE DANS LE MONDE.

Dans la préface du livre sur le pétrole, de J. FILHOL et CH. BIHOREAU, M. L. PINEAU, Directeur de l'Office national des combustibles liquides,

1. Nous nous sommes servis, pour la mise au point de ce travail, notamment de l'ouvrage paru en 1929 sur le pétrole de J. FILHOL et CH. BIHOREAU et des récents articles si bien documentés de MM. L. PINEAU, J. FILHOL et LOUIS parus dans le numéro de décembre 1934 de la *Navigation du Rhin*.

Nous remercions MM. les Directeurs des raffineries de Péchelbronn, de la vallée de la Seine, de Donges, de nous avoir reçus et fait visiter leurs usines. Nous sommes tout particulièrement reconnaissants à M. LOUIS, Secrétaire général de l'École nationale supérieure du pétrole, de l'abondante documentation et des renseignements précis qu'il nous a fournis sur cette nouvelle industrie française.

©BIU Santé

disait : « En moins d'un quart de siècle, le pétrole a pris place parmi les quelques matières premières dont une Nation moderne ne peut plus se passer. Son industrie est devenue une industrie-clef, du bon fonctionnement de laquelle dépendent la prospérité économique et la sécurité des États. Aussi, ces derniers l'ont-ils inscrite au premier rang de leurs préoccupations; ils lui ont consacré une branche spéciale de leur politique. »

Si, en effet, on veut se rendre compte de l'importance prise par ce combustible minéral dans l'économie mondiale, il suffit de jeter un coup d'œil sur sa production dans le monde.

Voici celle de 1934 :

	TONNES		TONNES
1. Etats-Unis	122.325.000	13. Irak	1.000.000
2. Russie	24.400.000	14. Pologne	530.000
3. Vénézuéla	20.300.000	15. Allemagne	313.000
4. Roumanie	8.500.000	16. Equateur	237.000
5. Perse	7.537.000	17. Egypte	215.000
6. Indes néerlandaises	5.765.000	18. Japon	205.000
7. Mexique	5.535.000	19. France	78.000
8. Colombie	2.448.000	20. Italie	20.000
9. Argentine	2.049.000	Autres pays	35.000
10. Pérou	1.998.000		
11. Trinidad	1.507.000	Total	207.068.000
12. Indes anglaises	1.216.000		

Les États-Unis gardent ainsi la tête des pays producteurs (mais ce sont aussi les plus gros consommateurs), malgré le développement de l'extraction qui se manifeste par ailleurs. On estime que, de 1859 à nos jours, les États-Unis totalisent une production dépassant largement 2 milliards de tonnes. Actuellement, le pétrole est exploité dans une vingtaine d'États : toutefois, plus de 80 °/₀ de la production est dû à trois d'entre eux, le Texas, l'Oklahoma et la Californie.

L'histoire du commerce et de l'industrie du pétrole ne débuta que vers le milieu du XIXe siècle, à une époque où les progrès de la science permirent l'utilisation du précieux combutisble d'une façon plus rationnelle, plus complète et plus économique. Examinons l'histoire du pétrole. avant, pendant, et depuis la guerre :

Aussi bien sa consommation ne s'est développée que grâce à l'évolution de la technique : découverte du moteur à explosion et de son utilisation pour la traction des automobiles; invention du moteur à combustion interne alimenté au gaz-oil : utilisation du mazout qui a, dans une forte proportion déjà, éliminé le charbon dans la navigation maritime.

a) Avant la guerre. — En 1859, fut foré, aux États-Unis, le premier puits en profondeur, par Drake, à Titusville. En 1873, trois pays producteurs seulement : les États-Unis avec une production de 91 °/₀, le Canada, la Russie : extraction mondiale de 1 million 1/2 de tonnes. En 1874,

©BIU Santé

découverte des gisements polonais; en 1889, apparaissent les pétroles des Indes Britanniques; en 1893, ceux des Indes Néerlandaises; en 1900, le Mexique; en 1910, la République Argentine et le Brésil; en 1917, le Venezuela dont l'exploitation intensive faisait classer ce pays, en 1928, immédiatement derrière les États-Unis. Enfin, récemment, les pétroles de l'Irak. La découverte des puits de pétrole aux États-Unis fit naître le premier de ces formidables groupements pétroliers appelés « Trusts » qui devaient jouer un rôle si important dans l'industrie pétrolière : au début, le Trust américain *Standard Oil* exerce un véritable monopole sur le commerce et l'industrie du pétrole. Puis apparaissent le Trust anglo-néerlandais : la *Royal-Dutch Shell*, suivi bientôt par l'*Anglo persian Oil C°*, purement britannique.

1° La *Standard Oil* : vers 1860, une véritable fièvre du pétrole s'empara des chercheurs américains : ce fut la ruée vers la Pensylvanie et l'exploitation en dépit du bon sens des sources d'huile de naphte, d'où gaspillage. C'est alors qu'en 1869, J. D. ROCKFELLER, simple petit marchand d'huile brute, songea à réunir en une même société, la *Standard Oil C°*, le plus grand nombre possible de raffineurs et de faire cesser entre eux une lutte stérile. A cette époque, il ne s'agit guère que du pétrole lampant, car l'essence est brûlée ou envoyée au ruisseau, le résidu lourd de la distillation est à peu près inutilisé, sauf une faible partie comme huile de graissage. En 1875, pour se rendre indépendante, la *Standard* se crée une filiale de transports qui couvre les États-Unis d'un immense réseau de pipe-line.

Après de nombreuses vicissitudes, la *Standard* qui avait reconstitué son Trust dans l'État de New-Jersey et s'était contentée jusqu'alors du raffinage, du transport et de la vente, s'intéressa à la production et, actuellement, la *Standard de New-Jersey* réunie à la *Vacuum Oil*, constitue un groupe très puissant dont l'activité s'exerce par de nombreuses filiales dans le monde entier. Sa production en 1933 était de 22.500.000 tonnes de pétrole brut dont 14 millions en dehors des États-Unis ; elle raffinait 14 millions de tonnes.

2° La *Société anglo-hollandaise « Royal-Dutch Shell »* : En 1890, se fonda à La Haye la Société Royale-Néerlandaise pour l'exploitation des gisements de pétrole dans les Indes Néerlandaises; appelée plus tard *Royal-Dutch*, elle se chargea aussi du commerce du pétrole dans tous les pays du monde. Mais devant le danger d'être absorbée par l'américaine *Standard*, elle se fusionne en 1907 avec la *Shell Traveller and Trading C°*, Société anglaise de navigation chargée du commerce de la nacre et du pétrole en Extrême-Orient.

Les deux groupements formèrent le Trust *Royal-Dutch Shell*. En 1900, 42.000 tonnes de production, en 1933, 22 millions de tonnes. Les moyens de production, de vente et de transport dans le monde entier sont immenses.

©BIU Santé

3° L'*Anglo-persian Oil C°*, créée en 1919 par un Australien, d'Arcy, ayant des concessions pétrolières en Perse. L'amirauté britannique, convaincue de la nécessité d'assurer à sa flotte de guerre un approvisionnement indépendant en combustibles liquides, décida le gouvernement d'Angleterre d'acquérir une partie des actions de l'*Anglo-persian Oil* et d'en assurer le contrôle effectif. Un arrangement était conclu à cet effet entre le Gouvernement et la Compagnie (mai 1934) ; c'est la première Société à participation de l'État ; sa production qui, en 1918-1919, était de 1 million de tonnes, a dépassé 7 millions en 1933. Cette Société a acquis le plus grand nombre possible de sources de pétrole sur toute la surface du globe. Concurrente en apparence de la *Royal-Dutch Shell*, ces deux Sociétés travaillent très souvent en commun (1),

b) Pendant la guerre. — Quelques années avant, des événements étaient venus démontrer l'importance du combustible liquide : le pétrole.

1° Si, depuis 1910, le pétrole lampant voit sa consommation diminuer, par contre les besoins en essence augmentent dans de considérables proportions ; 2° on venait de démontrer les immenses avantages que présentent pour certains usages l'emploi du fuel oil à la place du charbon.

Mais les gouvernements de l'Europe ne sont pas encore convaincus d'avoir une politique du pétrole. Seuls, en 1914, la Grande-Bretagne et l'Empire Allemand travaillent activement à se créer une industrie pétrolière nationale. Au début de la guerre, la Grande-Bretagne dispose d'un approvisionnement indépendant en combustible liquide par suite de son association avec le groupe d'Arcy, favorisant le développement de l'*Anglo-persian* dont les gisements de Perse devaient assurer à sa flotte de guerre un ravitaillement suffisant en combustible liquide.

En Allemagne, et sous l'impulsion du Kaiser, de grandes compagnies, exemple la *Deutsche Petroleum A. G.*, s'efforçaient d'obtenir le contrôle des pétroles de Galicie, de Roumanie, du Caucase, de Turquie, de Mésopotamie.

Pendant la guerre, la fermeture des Dardanelles empêcha les Alliés de se ravitailler aux ports de la Mer Noire. Il ne resta plus à leur disposition que la production des autres pays, tous presque entièrement contrôlés par les trois grands Trusts.

Cependant, l'utilisation de l'essence dans l'aviation, et pour le transport des troupes et du matériel de guerre par camions-automobiles, celle des combustibles liquides par les navires de guerre, celle enfin d'autres dérivés du pétrole pour la fabrication des explosifs et d'autres produits essentiels, prennent un tel développement que, dès 1916, on ne conçoit plus la possibilité d'une victoire sans un ample approvisionnement de ces produits.

1. Depuis 1935, cette Société porte le nom d'*Anglo-Iranian Oil C°*.

©BIU Santé

En 1917, la situation devient angoissante; les Alliés décident de mettre en commun leurs ressources : ils créent l'*Inter-Allied-Petroleum Conference* chargée de répartir les approvisionnements : la *Royal-Dutch* et l'*Anglo-persian* s'occupent de l'Angleterre; l'Amérique, par la *Standard* approvisionne la France. Mais, au début de 1918, les arrivages ne suffisent plus, c'est alors que CLEMENCEAU lance son fameux appel au Président WILSON, et l'essence de la *Standard* arrive alors dans nos ports en quantités massives.

c) APRÈS LA GUERRE. — Les leçons de celle-ci ont servi à quelque chose. Désormais, et plus que jamais, les nations ont compris combien il leur était nécessaire d'avoir une politique du pétrole, de s'assurer, quoi qu'il arrive, le ravitaillement et de pouvoir faire face à la demande en essence, huile et autres dérivés, demande qui allait s'affirmer de plus en plus grande avec le développement de la motorisation.

C'est la France qui, la première des grandes nations de l'Europe, va se donner une politique du pétrole qu'elle réalise avec un plein succès, politique qui sert bientôt d'exemple à beaucoup d'autres pays du monde, lesquels n'ont fait qu'appliquer chez eux un régime qui est strictement la copie de celui qui existe dans notre pays.

B. — APERÇU HISTORIQUE DF LA QUESTION DU PÉTROLE EN FRANCE.

1° Avant la guerre, la France consommant peu de pétrole, se désintéresse de son origine. L'industrie du raffinage qui avait prospéré jusqu'en 1880, cessait d'exister dès 1903. Alors l'industrie du pétrole n'était plus qu'une affaire de distribution de produits importés de l'étranger et monopolisée par un groupe d'importateurs français auxquels on donnait le nom de « Cartel des dix ».

2° Pendant la guerre plusieurs crises se produisent : au printemps 1915, nous manquons de moyens de transports : navires et wagons-citernes; en 1916, bataille de Verdun, le Cartel des Dix n'est plus capable d'assurer notre approvisionnement; en 1917, la guerre sous-marine provoque l'intervention du gouvernement, qui crée le *Comité Général du Pétrole* dont la direction est confiée au sénateur BÉRENGER qui devient bientôt *Commissaire Général aux Essences et Pétrole*. Le gouvernement s'associe à la Conférence interalliée du pétrole. Le Cartel des Dix est remplacé par un Consortium pétrolier placé sous le contrôle de l'État qui va importer lui-même la totalité des essences et pétroles dont la France aura désormais besoin : les anciens importateurs seront chargés de la vente à des prix fixés par le ministère du Ravitaillement.

3° *Après la guerre* : En 1919, et en vue de favoriser à nouveau le développement d'une industrie nationale de raffinage, M. BÉRENGER fait voter une loi qui exonère totalement le pétrole brut importé par les raffineries soumises au contrôle de l'État et ne fait percevoir les droits que

©BIU Santé

sur les différents produits qui en sont réellement extraits : cette loi institue en France le régime des usines exonérées. En 1921, le Commissariat général est supprimé. Une loi crée la *Direction des Essences et Pétroles* qu'elle rattache au ministère du Commerce. Le poste de Directeur en est confié à M. L. PINEAU qui, en 1925, deviendra *Directeur de l'Office national des Combustibles liquides*. C'est cet organisme, où, (comme le dit si bien W. FORBIN) [8] « allait se matérialiser et se concentrer notre volonté de devenir une puissance pétrolière », qui préside depuis dix ans aux destinées de notre politique du pétrole, possédant sur ceux qui l'ont précédé, l'avantage d'une grande souplesse et d'une certaine indépendance. L'Office national des Combustibles liquides, créé en effet par la loi du 10 janvier 1925, est une véritable charte de l'organisation administrative de l'industrie du pétrole. Le rôle de cet Office est de concourir à l'amélioration du ravitaillement du pays en combustibles liquides de toute nature.

Doté de revenus propres, ses ressources sont constituées par la moitié du versement effectué par toute importation de pétrole (1), le reste de ces sommes versées étant affecté comme subvention à la construction en France de navires-citernes battant pavillon français. Des décrets de 1925 à 1931, ont déterminé l'organisation de l'Office. Dans cette œuvre de réorganisation du commerce et de l'industrie des pétroles en France, dont M. L. PINEAU fut l'animateur, examinons les points suivants :

1° *Les recherches pétrolifères.*

a) NOS BESOINS. — Depuis la guerre, l'accroissement de nos besoins en combustibles liquides est formidable : 1° d'une part, il résulte du développement de l'industrie automobile, de l'aviation, de l'emploi croissant du pétrole et de ses dérivés dans la marine, dans l'industrie et, dans un avenir prochain, jusque dans la vie domestique de nos campagnes; 2° d'autre part, aux besoins de la consommation courante, viennent s'ajouter ceux de notre défense nationale qui imposent la constitution de stocks de réserve. Ainsi, en 1925, notre importation totale était de 1 million 976.000 tonnes; en 1933, elle passait à 5 millions 860.000 tonnes.

b) NOS RESSOURCES. — En 1933, 78.000 tonnes de pétrole brut provenant du gisement de Pechelbronn (Bas-Rhin); le gisement de Gabian (Hérault) a actuellement une production presque nulle. Nos usines de schiste (Autun) nous donnent de 4 à 5.000 tonnes d'huile. Pour remédier à cet état de chose, l'Office s'est orienté dans trois directions différentes :

1. D'une somme de 10 francs par tonne de produits blancs déclarés pour la consommation; de 1 fr. 50 par tonne sur les résidus du pétrole.

©BIU Santé

A. — Procéder a un inventaire complet des recherches du sous-sol de la Métropole et des Colonies.

1° *Recherches sur le territoire métropolitain* : dans 9 départements sondages qui, jusqu'ici, sont restés peu fructueux (1); 2° *Recherches dans notre Empire colonial* : rôle de tout premier plan, développé par la Compagnie française des pétroles, créée sur l'initiative de M. Poincaré en 1924. Essentiellement française, elle a pour but principal de devenir l'instrument agissant de la politique du pétrole du gouvernement. Au Maroc, on a les plus grandes chances de tomber sur des gisements de valeur, dans le Djebel Tselfat, ainsi que les sondages de 1934 l'ont laissé prévoir. En Afrique Équatoriale Française, c'est-à-dire au Gabon et au Moyen Congo, on a de fortes présomptions de trouver des terrains susceptibles d'être exploités avec succès.

Mais c'est encore à l'étranger que la France doit demander aujourd'hui la presque totalité nécessaire à sa consommation.

B. — Valorisation des droits acquis par la France dans l'exploitation de gisements pétrolifères situés a l'étranger, et plus particulièrement en Irak.

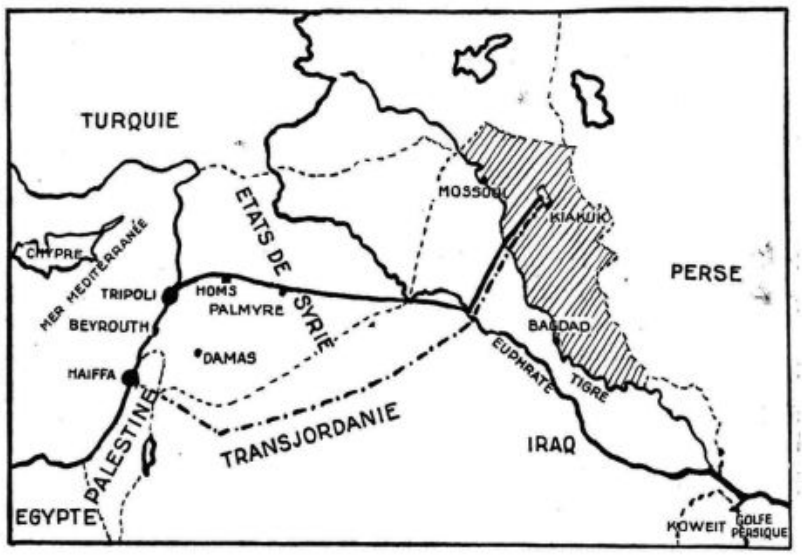
L'attention du monde entier est actuellement fixée sur les pétroles de Mésopotamie, qui constitueront pour la France un apport très intéressant. Avant la guerre, la concession de l'exploitation des pétroles de Mossoul avait fait l'objet d'un accord à participation égale entre l'Allemagne et l'Angleterre. Après la guerre, le traité de Sèvres accordait l'indépendance à la Mésopotamie, qui s'appelle aujourd'hui l'Irak, en même temps qu'il plaçait le pays sous la domination de la Grande-Bretagne, mandat de la Société des Nations : l'Allemagne se trouve ainsi déchue de ses droits sur les pétroles de Mossoul. Le pacte de San Remo (avril 1920) attribua à la France la moitié de la part dont l'Allemagne avait été dépossédée : l'exploitation sera faite par une société privée, la *Turkish Petroteum C°*, où le Gouvernement français sera intéressé à concurrence de 25 °/₀. De cette façon, l'Angleterre se réservait les 75 °/₀ de la production, soit la moitié de la part allemande en plus des 50 °/₀ que l'accord anglo-allemand lui avait adjugé à l'origine. Mais l'Amérique apprend le partage auquel elle n'avait pas été associée, et la *Standard* réclame une part du gâteau. L'Angleterre lui abandonne donc les 25 °/₀ qu'elle s'était appropriés sur le contingent allemand et la situation s'établit ainsi : les trois grands Trusts, chacun, 25 °/₀, la France, 25 °/₀, quand apparaît un certain Gulbenkian qui, avant la

1. Une nouvelle campagne de forages est en cours à Gabian et en Savoie.

©BIU Santé

guerre, avait eu une concession des pétroles de Mossoul. Il fit valoir ses droits et il lui fut accordé 5 °/₀, ce qui réduisit à 23,75 °/₀ les parts respectives des quatre autres. Bientôt, GULBENKIAN lia ses intérêts à ceux de l'*Anglo-persian*, de telle sorte qu'actuellement, l'Angleterre détient la majorité absolue des pétroles de Mossoul.

L'exploitation industrielle des champs de l'Irak ne fait que commencer, mais depuis des siècles, les indigènes utilisaient le pétrole qui jaillit du sol par endroits sous forme de source et s'écoule en ruisseaux, et qu'ils distillaient au moyen de chaudières rudimentaires. Cette utili-



Irak Petroleum C°.

Concession d'exploitation et tracés des pipe-lines, d'après la « Navigation du Rhin », décembre 1934.

sation primitive avait retenu l'attention des prospecteurs, mais les premiers sondages sérieux datent d'une douzaine d'années et la mise en valeur des gisements n'est devenue possible que par l'installation de la pipe-line inaugurée en janvier 1935 afin de relier à la Méditerranée les champs de Kirkuk situés à 200 km. au nord de Bagdad. Cette pipe-line s'amorce au centre de la production : c'est une conduite double qui rampe à travers la plaine dans la direction du sud-ouest, traverse le Tigre et l'Euphrate, puis se sectionne en deux branches, dont l'une se dirige sur Tripoli de Syrie par la zone d'influence française, tandis que l'autre, orientée vers le sud, emprunte le territoire sous l'influence britannique pour aboutir à Haïffa, en Palestine, après avoir traversé l'Irak et la Transjordanie.

©BIU Santé

De Kirkuk à Tripoli, la conduite couvre 870 kilomètres, de Kirkuk à Haïffa, la distance dépasse 1.000 km.; mais grâce à l'installation de 12 stations de pompage et de refoulement, les essais ont démontré qu'il suffit de quatre jours à l'huile minérale pour le parcours à travers le désert.

C'est à l'effet de traiter les pétroles de l'Irak revenant à la France, qu'une Société fut constituée sous le titre de *Compagnie française des Pétroles*, auquel l'Etat a participé dans une forte proportion et qui a créé la *Compagnie française de Raffinage*. Mais le Gouvernement, ainsi que nous le verrons plus loin, a imposé aux autres raffineries sur le territoire l'obligation d'utiliser une partie du contingent français de l'Irak, parallèlement aux huiles brutes, de provenance américaine, anglaise, etc.

En 1934, 520.000 tonnes furent expédiées en France des deux ports de Tripoli et Haïffa, dont 150.000 tonnes reçues par la Compagnie française de Raffinage; les 370.000 tonnes restant livrées aux raffineries de Port-Jérôme et de Pauillac, de Petit-Couronne et de l'Avéra, que possèdent les Sociétés représentant la France, les trois groupes *Anglo-persian*, *Royal-Dutch Shell*, et *Standard*, qui constituent, avec la *Compagnie française des Pétroles*, le Consortium international de l'*Irak Petroleum C°*.

En 1935, plus de 1 million de tonnes de brut mésopotamien auront été reçues en France par l'intermédiaire de la Compagnie des Pétroles et traitées intégralement dans les raffineries sur notre territoire. D'après certaines estimations, les ressources du bassin de l'Irak (90.000 kmq.) seraient telles que la France pourrait, grâce à sa part, couvrir en partie les besoins de son ravitaillement : on prévoit en effet une production annuelle de 4 millions de tonnes pendant de nombreuses années.

La Compagnie française des Pétroles : 1° ne doit pas borner son action à défendre les droits que la France tient des traités; 2° elle a reçu pour mission de rechercher les participations dans les différentes régions productrices et d'être, en somme, le pionnier de la politique nationale sur les grands champs pétrolifères mondiaux : exemple, prospection effectuée par elle en Colombie, un des pays producteurs les plus riches d'avenir.

2° *La création d'une industrie nationale du raffinage.*

L'industrie du raffinage a été détruite en France avant la guerre par suite du manque de mesures protectionnistes; après la guerre, une question importante s'est posée : valait-il mieux raffiner le pétrole brut sur place dans les pays de production et expédier les produits finis, ou importer le brut et raffiner dans les pays mêmes de consommation? La plupart des pays consommateurs ont opté pour la deuxième méthode et installé d'importantes raffineries sur leurs propres territoires, car ce système présente de nombreux avantages au double point de vue de la

©BIU Santé

sécurité et de l'économie nationales. Ce fut la loi de mars 1928 portant revision du régime douanier des produits pétrolifères, qui permit ainsi une reprise et un épanouissement de l'industrie du raffinage en France, soustrayant notre pays de la dépendance des Trusts étrangers.

1° Cette loi devait permettre à notre pays de réduire dans une proportion notable le chiffre de plus de 2 millions de tonnes que représentait, à cette époque, le coût de ses importations d'hydrocarbures; elle donnait, en effet, la faculté d'importer directement le pétrole des pays producteurs sans passer par l'intermédiaire des groupes puissants qui détiennent la plupart des raffineries : des licences d'une durée de vingt ans autorisaient en effet des groupements industriels à importer et à traiter du pétrole brut en France avec, comme obligation, de tenir à la disposition de la Défense nationale un stock de réserve équivalant au quart de la production d'essence et autres dérivés du pétrole. Onze groupes participèrent (consacrant des capitaux considérables : plus de 3 milliards de francs) à l'érection d'usines « distribuées d'une façon judicieuse sur notre littoral et qui forment le plus bel ensemble de raffineries qui soit en Europe ».

2° Enfin, la loi de 1928 mettait notre pays en mesure de traiter lui-même les produits qui lui parviendraient des champs de Mésopotamie. Un exemple permettra de se rendre compte facilement des avantages procurés : alors qu'en 1931, les raffineries n'étant pas encore créées, l'importation du pétrole brut n'était que de 518.000 tonnes contre 2.151.000 tonnes d'essence, en 1933 (début de l'industrie du raffinage), les chiffres passent à 2.739.000 tonnes pour le premier et s'abaissent à 1.716.000 tonnes pour l'essence.

Un tel renversement de nos importations de combustibles liquides représente une économie appréciable dans l'exportation de nos capitaux. Ainsi donc, cinq ans ont suffi pour permettre à la France de prendre rang parmi les puissances du pétrole. « Actuellement, cette industrie nationale du pétrole verse par an au budget la somme énorme de 5 milliards, il importe qu'elle connaisse une stabilité qui sera profitable d'abord à l'État. Les industriels du pétrole ont manifesté leur confiance en investissant des sommes considérables dans la réalisation des raffinages. Aujourd'hui, l'œuvre est bien près d'être achevée. »

3° *L'étude des carburants de remplacement : la politique des succédanés.* — A défaut d'une production de pétrole importante pour réduire progressivement nos importations étrangères et nous libérer de la dépendance vis-à-vis des producteurs étrangers, la France s'est mise avec ardeur à l'étude du problème des carburants de remplacement, problème à aspects multiples dont chacun représente une solution particulièrement intéressante mais dont aucun, jusqu'à maintenant, n'a apporté une solution d'ensemble capable de satisfaire intégralement la consommation nationale; problème d'approvisionnement qui, en temps

©BIU Santé

de guerre, peut devenir angoissant pour le pays. Ainsi, en 1934, la production d'essence était de 14.000 tonnes environ, alors que la consommation atteignait 2.300.687 tonnes, c'est-à-dire 31.516.260 hectolitres, avec, en plus, 2.298.000 hectolitres d'alcool que les automobilistes ont absorbés bon gré mal gré, soit un total de 34 millions d'hectolitres; c'est là comme le dit G. KIMPFLIN [10] le volume des carburants réclamé en 1934 par nos moteurs.

1) C'est d'abord dans *l'alcool* qu'on a cru voir le futur carburant national. On sait que la France se classe en tête des pays du monde producteurs d'alcool : en 1932-1933, 4.260.000 hectolitres, d'où possibilité de constituer un mélange formé d'essence et d'alcool absolu sans inconvénient pour le moteur et qui forme un excellent carburant, présentant même un certain nombre d'avantages sur l'essence. Mais, l'alcool étant la matière première de la fabrication des poudres, il importe que sa production nationale ne soit pas défaillante puisqu'il sert à la défense et c'est pourquoi, en temps de paix, tous les pays encouragent la production d'alcool, quitte à en écouler un certain tonnage du côté des automobilistes.

2) Le *bois* peut être considéré en France, à plus juste titre que l'alcool, comme un véritable carburant national. Au dire des experts il serait possible d'extraire, par an, des forêts françaises, sans nuire à leur exploitation régulière, environ 800.000 tonnes de charbon de bois (équivalant à peu près à 400.000 tonnes d'essence) et capable d'alimenter les moteurs à gaz pauvre. L'usage des gazogènes, applicable surtout aux véhicules lourds, intéresse au plus haut point la Défense nationale;

3) Les *combustibles minéraux dits inférieurs*, comme la tourbe, le lignite, et le schiste bitumineux dont la France renferme des gisements, ne sont pas négligeables. En particulier, l'exploitation des gisements de schistes de la région d'Autun (Saône-et-Loire) par la Société lyonnaise des schistes bitumineux, a repris un nouvel essor dans ces dernières années.

4) Le problème de la carbonisation des combustibles : carbonisation de la houille à haute température avec production de *benzol*, est imposé dans les usines à gaz : débenzolage. Le plus gros producteur européen de benzol, l'Allemagne, en a produit, en 1934, 300.000 tonnes sur lesquelles 280.000 ont été consommées comme carburant; en France : production 80.000 tonnes sur lesquelles 65.000 tonnes ont passé à la carburation, c'est-à-dire la 35e partie de notre consommation.

En temps de paix, on doit tenir le benzol pour un carburant de complément et l'employer en bonificateur dans des mélanges essence-alcool. De plus, le gaz de ville carburant, ou du moins servant de fluide allumeur pour assurer la carburation d'autres combustibles : huile lourde de houille, huile de schiste, gaz-oil, est en quelque sorte une reprise de la fameuse expérience de Fontaine-le-Bourg près Rouen, 1883. Mais en

©BIU Santé

temps de guerre, il ne faudrait pas compter sur le benzol comme carburant.

5) Enfin, les *carburants de synthèse* obtenus par une hydrogénation de certains produits : en particulier houille, goudron, lignite, est un problème de haute actualité qui se poursuit en Europe à un rythme rapide, notamment en Allemagne, en Angleterre, en France, en utilisant les deux procédés d'origine allemande :

a) Procédé Bergius. — Hydrogénation, en présence de catalyseur, des charbons et des goudrons à 420°-450° et sous pression de 200 à 250 atmosphères ;

b) Procédé Franz Fischer. — Par l'action de la vapeur d'eau sur le coke au rouge : mélange d'hydrogène et d'oxyde de carbone ou gaz à l'eau qui, par passage sur des catalyseurs (famille du fer) à la pression atmosphérique et à une température de 180°-200°, fournit des carbures liquéfiés analogues à ceux du pétrole.

Récemment, Ch. Berthelot [5], dans une revue d'ensemble sur la fabrication des essences synthétiques dans les trois pays résumait ainsi les applications :

a) En France, la première usine d'hydrogénation de la houille inaugurée en décembre 1935 à Bully-les-Mines (Pas-de-Calais) est capable d'hydrogéner 50 tonnes de houille par jour (concession des mines de Béthune) ; une autre usine d'hydrogénation en voie d'installation actuellement à Liévin, traitant des charbons de toute origine, a été construite par la Compagnie française des Essences synthétiques (fin 1934). Ce sont là les premières usines d'un équipement essentiel pour notre défense nationale.

b) En Angleterre, l'usine de Billingham-on-Tees à 25 km. au sud-est de Durham, inaugurée en octobre 1935, est actuellement en mesure de faire face à une production annuelle de 150.000 tonnes d'essence destinée aux besoins des automobiles et des avions.

c) Les Allemands, inventeurs et metteurs au point des deux procédés cités plus haut, sont plus avancés encore dans cette voie, puisque les prévisions de fabrication nationale des carburants synthétiques, en 1936, par hydrogénation du lignite et de la houille totaliseront 750 à 810.000 tonnes d'essence produite par 7 usines. Mais, ainsi que le faisait remarquer l'auteur de l'article ci-dessus en terminant son étude :

En France, en Angleterre, on ne doit pas développer outre mesure la fabrication des carburants de synthèse afin de ne compromettre : 1° ni les légitimes intérêts des sociétés pétrolières qui ont misé des sommes considérables; 2° ni l'équilibre budgétaire. C'est ainsi qu'en France, par exemple, la renaissance de l'industrie du pétrole a nécessité des investissements de l'ordre de 5 à 6 milliards.

L'industrie du pétrole et ceux qui consomment des dérivés du pétrole ont payé au fisc en 1934, 4.404 millions de francs;

©BIU Santé

D'autre part, la situation en Allemagne est toute différente : ce pays est d'autant moins porté à créer des raffineries puissantes alimentées avec des pétroles importés qu'il dispose : *a*) de réserves considérables d'un lignite excellent, revenant à un prix très bas, utilisable par l'application du procédé BERGIUS; *b*) d'une surproduction de coke métallurgique représentant la matière première de l'essence obtenu par le procédé FISCHER.

C'est ainsi qu'en 1936, l'Allemagne couvrira, au moyen des essences de synthèse, environ 40 °/₀ de ses besoins en essence, évalués pour 1936 à 2 millions de tonnes

En résumé, l'année 1935 aura marqué le point de départ de l'industrie consacrée à la préparation des carburants de synthèse : des progrès marquants sont acquis; il reste à mettre au point, ce qui est d'une importance capitale au point de vue économique, l'obtention de l'hydrogène à un prix moins élevé.

4° *L'organisation scientifique*, en France, a été poursuivie depuis 1925 sous le contrôle et avec l'appui de l'Office : la loi de 1925 lui ayant confié la mission d'organiser et d'encourager les recherches scientifiques relatives à l'amélioration du pays en combustibles liquides de toute nature : l'*École nationale supérieure des Pétroles et des Combustibles liquides*, fondée à Strasbourg en 1924, assure la formation des techniciens : géologues, ingénieurs, chimistes, qui procurent à la France le cadre de spécialistes nécessaires; et, dans ses laboratoires, on y poursuit les études sur les huiles de graissage, le traitement des hydrocarbures et les phénomènes de « cracking ». La *Station nationale de recherches et expériences de Bellevue*, inaugurée en 1927, effectue des expériences et les essais sur les moteurs. (*A suivre.*)

A. GUILLAUME. R. DAON.

VARIÉTÉS

Le balata et la gomme de balata en Guyane française (1).

Le *Mimusops Balata* Gærtn. est un bel arbre d'une trentaine de mètres de hauteur, dispersé en îlots plus ou moins denses dans la forêt équatoriale, du Brésil amazonien au Panama, et le Vénézuela était encore,

1. G. CHATELAIN. *Agronomie coloniale*, Paris, 1935, n° 213, p. 80 à 87; n° 214, p. 111 à 118; n° 215, p. 148 à 151.

©BIU Santé

ces dernières années, le principal exportateur de ses produits, bois et guttoïde, dit commercialement « gomme de balata » (1).

La Guyane française fut, pour la France, un fournisseur intéressant de balata. Son bois est connu sous le nom de « bois abeille » ; il est utilisé par les sculpteurs et aussi en marquetterie. C'est un excellent bois d'œuvre, très durable, et cela, paraît-il, d'autant plus qu'il n'aurait pas été saigné pour en extraire la gomme (?)

Le balata est un succédané intéressant de la gutta-percha, qu'elle peut remplacer dans la plupart de ses usages; et, par son prix inférieur, elle la supplante dans de nombreuses applications industrielles, notamment dans la fabrication des câbles sous-marins, dans celle des courroies de transmission et aussi dans bien d'autres usages : balles de golf, tuyautages et récipients pour le travail des acides, la galvanoplastie et la photographie, rouleaux de filature, objets de pansement, emplâtres, etc. En électricité, c'est un excellent isolant; elle se vulcanise comme le caoutchouc et supporte comme lui l'addition de charges minérales; c'est un plastifiant du caoutchouc. On imperméabilise avec elle le cuir; on en fabrique des adhésifs (papier-mouche, rubans protecteurs des arbres, collage des semelles de chaussures), et, même, on s'en servirait comme améliorant des vernis cellulosiques, ou encore pour remplacer le « chicle » dans la fabrication du chewin-gum.

Les indigènes distinguent des races et exploitent celles qui donnent le meilleur produit : ce sont les balatas saignants ou balatas francs. Pour s'assurer de la qualité du latex, le « balatiste » fait une légère entaille et, en frottant dans ses mains le liquide qui s'écoule, *reconnaît le vrai du faux balata*, ce dernier donnant une matière visqueuse et non la matière plastique recherchée.

L'exploitation de l'arbre est brutale. Au Venezuela, on l'abat et on fait des incisions circulaires pour recueillir le latex; en Guyane française, on fait des incisions en arête de poisson tout le long du fût et sur une demi-circonférence, en montant, et autant en descendant. Cette opération, si elle était pratiquée avec soin comme pour l'*Hevea* à caoutchouc, permettrait sans doute une exploitation rationnelle, mais on la pratique au machète, le cambium est blessé et l'arbre est condamné à mort. On a peine à concevoir que l'Administration n'ait pas pris encore les mesures nécessaires pour faire disparaître peu à peu de semblables coutumes qui, dans un délai rapproché, priveront la colonie d'une ressource pécuniaire importante; la réglementation édictée depuis 1895 est inopérante, ou à peu près.

Un arbre donne, suivant sa taille et l'époque de la saignée, 2 à 12 litres de latex qu'on coagule à la chaleur, et le rendement moyen en gomme

1. D'après le professeur Aug. Chevalier, le balata franc doit être désigné du nom de *Manilkara dentata* A. Chevalier (Sapotacées).

©BIU Santé

marchande est de 500 à 550 gr. qu'on raffine pour enlever 12 °/₀ d'eau environ, ce qui ramène au chiffre de 450 à 500 gr.

C'est la Guyane anglaise qui fournit le meilleur balata, exploité depuis 1880 environ, et c'est seulement vers 1918 que des peuplements de balata, sans doute d'une espèce botanique différente, ont été exploités en Colombie et dans la République du Panama; enfin, récemment, dans le Haut-Amazone (Iquitos) et jusqu'en Bolivie et au Pérou, il se fait une exploitation qui est aujourd'hui la plus importante. La plupart des pays de la côte Atlantique paraissent avoir presque épuisé leurs peuplements naturels, et l'on ne paraît pas y avoir compris la nécessité des plantations. Celle-ci semble devoir s'imposer, car il se produit pour le *Mimusops Balata* ce qui a été constaté pour l'*Hevea* à caoutchouc. Faudra-t-il qu'un jour ce soit encore l'Indo-Malaisie qui prenne cette initiative et dépossède à nouveau les régions amazoniennes d'une de leurs productions naturelles?

PRODUCTION

Depuis la guerre, la production mondiale s'est maintenue aux environs de 4.500 tonnes, venant surtout des trois Guyanes et du Vénézuela, mais, depuis trois ans, le Brésil et le Pérou comptent pour la moitié et celle de la Guyane française est devenue pratiquement nulle; et, cela, toujours pour les mêmes raisons : éloignement des peuplements de la côte par destruction, mauvaise qualité du produit additionné de latex d'autres arbres sans valeur; ces malfaçons ont éloigné l'acheteur et le mal est à peu près irrémédiable.

Or, cependant, le kilogramme de balata bonne qualité valait, avant guerre, 8 à 9 francs le kilogramme (40 à 45 francs en monnaie actuelle); en 1919, le prix était de 16 francs, en 1926 de 61 francs, et, aujourd'hui, il est seulement de 16 à 18 francs. Il y a des stocks invendus au Maroni.

M. Chatelain, dans son exposé, met en valeur les différents aspects de la question et il fait, pour l'avenir, des suggestions intéressantes. Puisse-t-il être écouté.

Il faut enregistrer qu'on a créé, en janvier 1934, un parc forestier et qu'on procède aux premiers essais de plantation sur le Maroni.

Ce magnifique pays de la Guyane mériterait enfin qu'on en exploite rationnellement et méthodiquement les richesses forestières, et c'est pour cela que j'ai cru devoir donner à ce travail une publicité dans ce *Bulletin*, dont les lecteurs s'intéressent aux matières premières, autant qu'aux progrès de la chimie et de la thérapeutique.

Em. Perrot.

©BIU Santé

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

LESPAGNOL (ALBERT). **Pharmacie chimique avec les préparations industrielles des médicaments.** 1 vol., 834 pages, 41 fig. Prix : 125 francs. VIGOT frères, édit., PARIS, 1936. — Il nous suffirait de reproduire ici la préface du professeur POLONOVSKI écrite pour le livre de son élève, car nous partageons complètement les idées qui y sont exprimées.

Le livre du professeur agrégé LESPAGNOL est, en effet, intermédiaire entre les traités et les précis. L'auteur s'est placé au point de vue de la pharmacie chimique tel que l'enseignement doit être conçu. Sans empiéter sur le domaine de la chimie, il s'est servi de cette science pour grouper et décrire les nombreux composés chimiques employés en pharmacie.

Le professeur LESPAGNOL a tenu compte de l'évolution actuelle de la pharmacie. Le pharmacien ne peut plus, depuis longtemps, préparer lui-même les médicaments ; le voudrait-il, notamment pour ceux dont le mode de préparation figure encore au Codex, qu'il ne pourrait concurrencer l'industrie aussi bien pour la pureté que pour le prix de revient.

La préparation industrielle des médicaments est donc envisagée par l'auteur avec toute l'ampleur désirable. S'adressant aux sources, le professeur LESPAGNOL a eu la satisfaction de voir les industriels, tout en conservant par devers eux quelques tours de main de fabrication, lui donner tous les renseignements désirables. Des schémas d'appareils industriels ont ainsi pu être reproduits avec fidélité. L'auteur s'est également préoccupé des nombreux produits spécialisés ; il a pu glaner et sélectionner dans les prospectus médicaux, naturellement avec beaucoup d'esprit critique, des renseignements thérapeutiques extrêmement précieux.

Ce livre a de plus le mérite de ne pas faire double emploi avec ceux qui figurent nécessairement dans toutes les bibliothèques de pharmaciens. A quoi bon répéter inlassablement les données du Codex dont on est saturé pendant toutes ses études ; ne vaut-il pas mieux renvoyer directement à notre pharmacopée officielle en indiquant au besoin la page pour faciliter la recherche? On a ainsi l'avantage de faire un livre moins compact, débarrassé d'une littérature inutile, plus attrayant pour le lecteur et pour l'étudiant.

L'auteur a ainsi une vue d'ensemble des matières à exposer ; il domine son sujet et c'est certainement le plus bel éloge que nous puissions lui faire.

La première partie du livre est consacrée à l'étude des dérivés minéraux, dérivés halogénés, dérivés oxygénés (dans lesquels sont groupés les peroxydes, les persulfates, les percarbonates, les perborates), dérivés des métalloïdes et des métaux. 56 pages suffisent pour cet exposé.

Les produits organiques tiennent aujourd'hui une place prépondérante, l'auteur y consacre la deuxième partie de son livre, partie très importante dont la plupart des chapitres portent des titres rappelant la fonction chimique des médicaments étudiés (hydrocarbures, éthers, amides, phénols, acides-phénols, médicaments cyclaniques et terpéniques, médicaments appartenant à la série hétérocyclique, etc...).

©BIU Santé

La troisième partie comporte les produits d'origine biologique (alcaloïdes, cholestérols, acides biliaires, vitamines et hormones, glucosides cardiotoniques, médicaments d'origine protidique). Elle constitue une excellente mise au point de questions à l'ordre du jour en tenant compte des travaux les plus récents.

Enfin dans une quatrième partie, l'auteur a eu l'excellente idée de grouper sous le nom de dérivés organominéraux les médicaments minéraux et organiques ayant une commune origine (arsenic, antimoine, bismuth, mercure, or).

En résumé, excellent livre, clair, logique, précis, qui rendra les plus grands services aux étudiants, aux pharmaciens et aux techniciens de l'industrie pharmaceutique. R. Douris.

TIAN (A.) et ROCHE (J.). **Précis de chimie à l'usage des candidats au certificat d'études physiques, chimiques et biologiques.** VIII + 970 pages, 73 figures. Prix : 80 francs. Masson, édit., Paris, 1935. — Les auteurs de ce précis, respectivement professeurs à la Faculté des Sciences et à la Faculté de Médecine de Marseille, se sont proposé d'écrire, à l'usage des futurs médecins, un ouvrage d'initiation chimique nettement orienté vers la biologie, conformément au décret du 23 janvier et aux instructions du 20 septembre 1934, relatifs aux nouveaux programmes du P. C. B. (ex P. C. N.).

Disons de suite que leur enseignement par le livre nous est apparu, dès la première lecture, en conformité parfaite avec l'esprit des réformateurs de l'enseignement médical. Les multiples réactions chimiques citées dans le cours de ce précis sont presque uniquement choisies parmi les phénomènes biologiques ou bien encore en vue des applications pharmaco-dynamiques les plus fondamentales et les plus modernes à la fois.

Le plan des ouvrages de ce genre est presque immuable : généralités, métalloïdes, métaux, chimie organique. Il en est de même des subdivisions. L'esprit seul diffère. Ici, toutefois, l'ouvrage débute par des notions claires de chimie générale et de chimie physique dont l'intérêt croissant n'est plus à démontrer. Structure atomique, classification moderne des éléments, énergétique et cinétique chimiques, réactions ioniques, systèmes colloïdaux, autant de chapitres brossés par M. Tian en vue de l'application immédiate à l'intelligence des phénomènes vitaux (168 pages).

La seconde et la troisième partie, œuvres du même auteur, sont consacrées à l'étude de la chimie minérale. En 268 pages, le maniement de cet « outil » est enseigné sans superfluités. Quelques excellentes pages sur l'oxydation sont à lire.

Le reste de l'ouvrage, la moitié par conséquent, est consacré à l'exposé des doctrines, des méthodes et des applications de la chimie organique. C'est l'œuvre plus particulière de M. Roche, mais on y découvre un même souci d'orienter la science, y compris des chapitres les plus abstraits, vers le même but d'utilitarisme biologique. Quelques articles de bonne venue sur les lipides, les glucides et les protides, d'autres encore sur les composés hétérocycliques sont tout à fait dans le ton de l'ouvrage.

Un index de 26 pages et une table des matières terminent le précis de MM. Tian et Roche ... à la mode française, mais nous regrettons vivement que le mot « nomenclature » n'y figure pas. Il semble, en effet, que si la question « nomenclature » présentait autrefois un certain intérêt, cet intérêt ne s'est pas évanoui. Les auteurs d'ailleurs le reconnaissent tacitement, ils en parlent de-ci de-là, au fur et à mesure des besoins — ce qui, après tout, est

©BIU Santé

une bonne méthode —, ils utilisent même un assez grand nombre de néologismes ou d'orthographes modernisées : alcanes, alcènes, alcynes, alcanols, monols, alcanals, alcanones, alcanoïques, furfurole, furan, pyrrole, indole.

Mais, puisqu'il s'agit là, disons-le, des règles proposées lors du Congrès de Liége en 1930 et admises dans le magistral *Traité de chimie organique* du professeur GRIGNARD, en cours de publication, pourquoi ne pas avoir signalé la nouvelle définition de la *chaîne principale* (chaîne porteuse de la ou des fonctions de « rang » le plus élevé) qui constitue le pivot, le départ logique de la nouvelle réforme?

Quelles que soient les raisons pour lesquelles MM. TIAN et ROCHE ont préféré ne pas prendre nettement position, nous aurions préféré que l'éthyl-2 pentane (p. 489) et l'éthyl-2 méthyl-2 éthanol (p. 468) fussent désignés conformément aux règles de la nomenclature de Genève (1892) enseignées dans le précis même. Celles ci considèrent comme chaîne « fondamentale » la chaîne la plus longue contenue dans la molécule (p. 489); il s'agit donc, non pas d'un pentane et d'un « éthanol », mais du méthyl-3 hexane et du méthyl-2 butanol.

Dans le même ordre d'idées, le lecteur aimerait sans doute savoir pourquoi il faut écrire SHK et NaOH (p. 565), Cl^3OP (p. 583) et OCl^3P (p. 308); s'il ne vaut pas mieux dire en chimie minérale (p. 24) comme en chimie organique, « acides biacides » au lieu d'acides bibasiques (p. 688); si tous les oses à six atomes de carbone sont nécessairement des hexoses (p. 724) et pourquoi surtout l'acide benzènesulfonique $C^6H^5 — SO^2H$ est un dérivé nucléaire [son substituant est fixé sur le cycle (p. 795 et 801)], alors que les aldéhydes aromatiques obtenus par fixation directe du groupement — CHO sur le noyau (p. 838) ne sont pas des dérivés nucléaires, mais des dérivés « alicycliques ».

Signalons amicalement aux auteurs de cet excellent précis, en vue de leur seconde édition, l'intérêt qu'offriraient une représentation plus en relief des formules spatiales des oses et, à défaut du nom de l'auteur, un énoncé plus immédiatement compréhensible de la loi des nombres proportionnels.

R. DOLIQUE.

ROCHE (J.). **Essai sur la biochimie générale et comparée des pigments respiratoires.** 1 vol., 170 pages. Prix : 40 fr. MASSON, éd., Paris, 1936. — Les pigments étudiés sont les hémoglobines, les chlorocruorines, les hémocyanines et les hémérythrines, qui ont la propriété d'être des transporteurs d'oxygène. Il sont constitués par un groupement prosthétique renfermant un élément minéral, fer ou cuivre, lié à des protéides. La première partie de l'ouvrage traite de la composition élémentaire et des constituants des pigments; la seconde est consacrée à l'étude de leurs propriétés physicochimiques (spectre, point isoélectrique, combinaisons avec les acides et les bases, poids moléculaire et taille des particules). La troisième partie se rapporte à l'étude de la plasticité et de la spécificité biochimiques des pigments respiratoires : si les propriétés générales de chaque type de pigment tiennent au groupe prosthétique, la diversité des chromoprotéides d'un même type est due à leur constituant protéique. Dans un appendice sont exposées quelques méthodes employées dans ces études.

Les travaux personnels de l'auteur le désignaient tout particulièrement pour écrire cet ouvrage dans lequel « loin de masquer le défaut de cohésion de ses diverses parties et l'obscurité de certaines questions étudiées, il s'est efforcé de les souligner, pensant que l'un des buts les plus importants de toute recherche est de poser des problèmes nouveaux. M. ROCHE a parfaitement réussi à donner un exposé très précis et très complet de toute la question et son livre, que termine une abondante bibliographie, rendra les plus grands

©BIU Santé

services, non seulement à tous ceux qu'intéresse la biochimie générale, mais aussi aux chercheurs spécialisés. M. MASCRÉ.

SOUÈGES (R.). **La segmentation.** 2 fasc., 88 et 80 pages. *Act. scientif. et industr.* Prix : 18 et 16 fr. HERMANN et Cie, édit., Paris, 1935-1936. — Après avoir, antérieurement, exposé l'ensemble des connaissances acquises sur « la cellule embryonnaire », M. SOUÈGES étudie dans ces deux fascicules, les phénomènes de la segmentation. Ce travail sera d'autant plus apprécié que cette étude est généralement peu développée dans les ouvrages classiques courants et que son auteur possède, dans la question, une compétence toute particulière. Les chapitres qui composent cet ouvrage sont les suivants : les fondements, les phénomènes internes, les phénomènes externes, les blastomères. Les phénomènes ne sont pas étudiés seulement du point de vue descriptif, mais aussi du point de vue physicochimique en raison de l'extrême importance du rôle de la paroi et de sa perméabilité dans les échanges de substance. Les points de vue purement théoriques — on pourrait presque dire métaphysiques — sont nettement exposés, en particulier en ce qui concerne les propriétés énergétiques des blastomères et la question de leur spécificité. M. MASCRÉ.

LALANDE (ANDRÉ). **Les thermostats pour les températures moyennes.** 1 vol. in-8°, 54 pages, avec 16 fig. *Act. scientif. et industr.*, Prix : 15 fr. HERMANN et Cie, édit. Paris, 1935. — L'attrait sans cesse croissant de la jeune chimie-physique et de son application aux phénomènes biologiques explique l'apparition de plus en plus fréquente de monographies relatives aux différentes techniques indispensables à l'élaboration de cette nouvelle science.

La construction des enceintes isothermes — thermostats et cryostats — est un des problèmes qui, de ce point de vue, semble soulever le plus d'intérêt. Les lecteurs de cette revue connaissent déjà la thèse de pharmacien supérieur de M. GESTEAU sur l'*Etablissement d'un système thermostatique rationnel* (1934).

M. ANDRÉ LALANDE, à la même époque, soutenait en Sorbonne une thèse de doctorat ès sciences physiques sur le même sujet considéré d'un peu plus haut. C'est en somme la quintessence de ses conclusions que M. LALANDE expose dans les *Actualités scientifiques et industrielles* de la librairie HERMANN.

Si l'on désigne par C_{max} la vitesse maximum de chauffage d'un thermostast, par R_{max} la vitesse maximum de refroidissement, λ l'inertie du régulateur, μ l'inertie entre la compensation des pertes et le bain, et Z les fluctuations apportées par le régulateur seul, les écarts extrêmes de température possible par un thermostat sont de la forme :

$$E = Z + (\lambda + \mu)(C_{max} + R_{max})$$

Dans une première partie, après avoir posé le problème du réglage dans sa généralité, M. LALANDE étudie, facteur par facteur, la réalisation des conditions optima du réglage, en particulier les questions suivantes : vitesse maxima de chauffage et de refroidissement, inertie du régulateur et du chauffage, le régulateur et la zone maxima de réglage Z, les fluctuations de la température thermostatique, l'uniformité de la température.

Dans une seconde partie sont abordés : l'étude des thermostats à enceintes multiples avec régulation à un seul échelon (PIAN) ou à chaque échelon, le thermo-régulateur de GOUY à pointe oscillante, la commande des « relais triodes ».

R. DOLIQUE.

©BIU Santé

MUND (W.). **L'action chimique des rayons α en phase gazeuse.** 1 vol. in-8°, 53 pages, *Act. scientif. et indust.*, Prix : 15 fr. HERMANN et Cie, édit., Paris 1936. — La présente publication fait suite à l'ouvrage de S. C. LIND : « The chemical effects of α particles and electrons » et à trois articles généraux de l'auteur, publiés en 1924, 1927 et 1930. On trouvera, *in fine*, une bibliographie comportant 68 références. M. W. MUND se borne aujourd'hui, en principe, à la discussion des questions soulevées dans les travaux de radiochimie qui ont paru pendant ces dernières années. Les méthodes auxquelles l'auteur a consacré cette revue critique offrent comme avantage principal de permettre la mesure du nombre des ions produit dans une phase gazeuse avec une précision supérieure à celle qu'on peut apporter, en photochimie, à l'évaluation du nombre des quanta absorbés. R. DOLIQUE.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Sur l'élimination de la quinine par la bile. BERNARDBEIG et CAUJOLLE (F.). *Bull. Acad. Méd.*, janvier 1935, **113**, n° 4, p. 147-151. — Chez l'homme, la quinine, administrée par voie intra-veineuse, peut être décelée dans la bile d'une manière très nette; cette élimination biliaire est précoce. A. Q.

La choline et l'adrénaline dans l'organisme, leur rôle dans la transmission humorale de l'excitation nerveuse limitée aux Vertébrés. GAUTRELET (J.). *Bull. Acad. Méd.*, février 1935, **113**, n° 5, p. 238-243. A. Q.

La piézographie directe et instantanée : nouvelle méthode sans inertie. GOMEZ (D. M.) et LANGEVIN (A.). *Bull. Acad. Méd.*, mars 1935, **113**, n° 9, p. 329-334. — Application de la piézoélectricité à la mesure et à l'enregistrement des pressions en physiologie et en clinique. A. Q.

Elimination et localisation des molybdates d'ammonium et de sodium chez le chien. CAUJOLLE (F.) et ROCHE (P.). *Bull. Acad. Méd.*, avril 1935, **113**, n° 15, p. 489-492. — Les molybdates d'ammonium et de sodium administrés au chien s'éliminent par l'urine et les fèces (bile, salive); le molybdène se localise électivement au niveau des émonctoires : rein, foie. Même à doses relativement élevées, ces molybdates ne déterminent pas d'accidents immédiatement mortels. A. Q.

Cardio-réglages. COUTIÈRE (H.). *Biol. Méd.*, 1934, **24**, n° 2, p. 57-111. — L'auteur étudie l'appareil intrinsèque et extrinsèque de cardio-réglage et montre que la régulation cardiaque n'est plus, parmi les fonctions dévolues aux zones réflexogènes, qu'un épisode venant à son rang, le premier, de même que le cœur à tout prendre n'est qu'un vaisseau, mais élevé à l'empire et de qui tout dépend strictement. Si cette notion apparaît comme un si grand progrès dans nos connaissances, c'est au fond parce qu'elle déplace la manière de penser classique, qui ne tenait pas compte de la voie réflexe centripète et situait dans les centres bulbaires le point de départ des réglages vasculaires. A. Q.

©BIU Santé

Contribution à l'étude de l'accoutumance expérimentale aux poisons. Lévy (J.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 1, p. 13-66. — Il a été possible d'une part, d'accoutumer les rats à l'alcool et de voir que, dans ces conditions, ceux-ci ne montrent qu'une faible accoutumance vis-à-vis du tribromo-éthanol. Non résistants à la butylmalonylurée, ils sont hypersensibles vis-à-vis du chloralose. D'autre part, on a pu montrer qu'il n'y a pas d'augmentation de la vitesse d'oxydation de l'alcool chez le rat accoutumé auquel on injecte par la voie intraveineuse une dose d'alcool qui est égale à la dose minimum anesthésique chez le rat normal. Des études faites sur le rat avec l'éthanol et sur la tanche avec le tribromo-éthanol on peut considérer, malgré certaines réserves, cette accoutumance comme un état d'hyposensibilité cellulaire. A. Q.

Rapport de la deuxième Conférence internationale sur l'étalonnage des vitamines. Randoin (L.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 1, p. 67-80. — Les étalons qui ont été adoptés sont : pour la vitamine A, le carotène β pur (U. I : 0 γ, 6 de carotène-étalon) ; pour la vitamine B^1, le produit d'adsorption préparé dans le laboratoire médical de Batavia (U. I : 10 milligr. de produit d'adsorption-étalon) ; pour la vitamine C, l'acide ascorbique lévogyre (U. I : 0 milligr. 05 de produit-étalon) ; pour la vitamine D, la solution-étalon d'ergostérol irradié (U. I. : 1 milligr. de solution-étalon, correspondant à 0 γ, 025 de vitamine D cristallisée). A. Q.

Recherches sur l'importance du manganèse pour les animaux. Bertrand (G.) et Nakamura (H.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 1, p. 81-87. — Indispensable au développement de la matière végétale, le manganèse intervient aussi dans l'ensemble des échanges nutritifs de la matière animale. A. Q.

Sur le rachitisme expérimental. L'influence des sels de magnésium. Rogozinski (F.) et Glowczynski (Z.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 1, p. 88-95. — L'addition d'un excès de magnésium au régime peut agir de manière différente, selon la teneur du régime entier en calcium, en magnésium et en phosphore. A. Q.

Réactions morphologiques dans les liquides minéraux ou protéiniques. Kofman (T.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 1, p. 106-117. — La morphologie des vésicules terminales, appartenant aux croissances osmotiques formées au contact de deux liquides de constitution différente, peut caractériser, dans une certaine mesure, le milieu où elles se sont développées. (Voir également *Bull. Acad. Méd.*, 1935, **113**, n° 16, p. 542-546). A. Q.

Nouvelle méthode de précipitation de l'insuline. Procédé rapide pour contrôler « in vitro » le degré de purification des insulines commerciales. Nitzescu (I. I.) et Segareanu (St.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 1, p. 118-127. — Les différentes préparations industrielles d'insuline sont précipitées quantativement de leurs solutions acides à l'aide du ferrocyanure de potassium. L'acide picrique peut précipiter des liqueurs surnageantes des quantités plus ou moins grandes de substances indifférentes. Ces réactions constituent une méthode pratique et rapide pour l'appréciation *in vitro* du degré de purification des différentes marques d'insuline employées en thérapeutique. A. Q.

©BIU Santé

Chimie analytique. — Toxicologie.

Recherches pour identifier, par l'analyse élémentaire, de faibles quantités d'acides aminés. Fosse (R.), de Graeve (P.) et Thomas (P.-E.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 11, p. 872. — La méthode consiste à transformer, au moyen du cyanate de potassium, l'acide aminé en acide hydantoïque RCH (NH.CO.NH²)CO²H, et à condenser celui-ci avec le xanthydrol; l'acide xanthylhydantoïque obtenu peut être précipité à l'état de sel de baryum ou d'argent. P. C.

Identification de petites quantités de formol. Fosse (R.), de Graeve (P.) et Thomas (P.-E.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 17, p. 1450. — Le principe de cette identification repose sur la formation d'une combinaison peu soluble, de poids moléculaire élevé, le dinaphtolméthane, qui se forme quand on fait agir sur le formol le naphtol β en milieu acétique. On peut caractériser commodément soit le dinaphtolméthane lui-même, soit ses produits de transformation, anhydride de dinaphtopyrane et sels de pyryle ou de pyrylium. L'acide glyoxylique, dont certaines réactions colorées sont identiques à celles que donne le formol, se combine également au naphtol β, mais le produit formé est différent du dinaphtolméthane. P. C.

Dosage pondéral et identification, par l'analyse élémentaire, de petites quantités de formol à de fortes dilutions. Fosse (R.), Thomas (P.-E.) et de Graeve (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 2, p. 105. — La combinaison du formol et du naphtol à l'état de dinaphtolméthane permet de doser pondéralement, avec précision, le formol à de grandes dilutions; ce résultat est dû à ce que la condensation est totale, à la très faible solubilité du dinaphtolméthane et à son poids moléculaire très élevé. Le composé formé est identifiable par l'analyse élémentaire. P. C.

Dosage de très faibles quantités de bromure d'éthyle dans les milieux biologiques. Hahn (F.-L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 4, p. 296. — Le bromure d'éthyle peut être facilement extrait des tissus animaux par entraînement à la vapeur d'eau. Il est ensuite transformé par pyrolyse en acide bromhydrique; celui-ci est transformé par la chloramine et la fluorescéine en éosine; cette dernière est titrée colorimétriquement. P. C.

Microdosage des bromures d'éthyle, de propyle et d'isopropyle dans les tissus des animaux anesthésiés par ces substances. Tiffeneau (M.) et Broun (D.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 5, p. 353. P. C.

La méthode d'Emst et Förster pour le dosage de la bilirubine du sang. Gajdos (Alfred). *Revue médico-chir. des Maladies du foie*, Paris, 1934, **9**, n° 1, p. 45-48. — Cette réaction est plus précise, pour doser de faibles quantités de bilirubine dans le sang, que le procédé classique de Hijmans van der Bergh. Pour la pratiquer, on ajoute à 1 cm³ de sérum ou de plasma, 2 cm³ d'acétone; il se produit un précipité; on filtre; on centrifuge et on fait la comparaison du liquide surnageant avec une gamme-étalon dont la solution-mère est une solution de bichromate de K à 1 p. 6.000. La coloration de cette dernière correspond à une teneur de 0 milligr. 329 pour 100 cm³ de sérum, ce qui est à peu près le taux normal de la bilirubine dans le sang humain.

©BIU Santé

Pour exprimer le résultat, par suite de la dilution du sérum avec l'acétone, multiplier par 3 le chiffre trouvé directement. R. Wz.

La réaction de quelques amines primaires avec l'isosulfocyanate de phényle et l'isosulfocyanate d'ortho-tolyle. Gœhring (Mina F.) et Pottebaum (S. M. E.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 9, p. 344. — Préparation d'une série de diarylthio-urées asymétriques à partir d'amines primaires que l'on traite par l'un des deux isosulfocyanates indiqués. R. Wz.

Dosage de l'anhydride sulfureux libre dans les vins. Marcille (R.). *Annales des falsif.*, **28**, n° 314, p. 93. — L'auteur détermine l'anhydride sulfureux libre d'un vin, par la différence entre la quantité d'iode fixé par le vin naturel et celle que fixe le même vin après désulfitage. Ces dosages sont effectués sur les vins non dilués, acidifiés par V à VI gouttes d'acide sulfurique au 1/5 pour 10 cm³ de vin. Pour le vin rouge, l'excès d'iode est constaté par essais à la touche. A. L.

Recherches sur le dosage volumétrique du chlore dans les milieux biologiques riches en lipides. Drevon (B.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 1, p. 136-155. — Le dosage du chlore dans les substances biologiques desséchées conduit dans certains cas à attribuer à ces substances un taux d'halogène inférieur à celui que l'on pourrait déterminer par l'analyse d'un échantillon frais (méthodes volumétriques de Carius et Volhard). Cette perte du chlore doit être seulement attribuée à une fixation d'une partie de l'halogène sur les doubles liaisons des lipides non saturés, au cours de l'attaque nitrique. Dans ce cas le mode opératoire de Sundermann et Williams présente sur les autres techniques connues des avantages certains. A. Q.

Microdosage et submicrodosage de l'alcool méthylique. Application au sang et aux tissus. Nicloux (M.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 2, p. 194-202. A. Q.

Recherches sur l'emploi de la 2-4-dinitro-phénylhydrazine pour doser certains composés organiques. I. Aldéhyde benzoïque. Houghton (R. E.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 2, p. 62. — Nouvelle méthode, plus commode que celles utilisées jusqu'ici; elle est, de plus, rapide et économique.

Le précipité obtenu est laissé dans l'eau acidulée pendant une nuit, puis lavé, séché à 110° et pesé. R. Wz.

Une méthode biochimique pour la détermination du résidu indigestible (fibre brute) dans les fèces : lignine, cellulose et hémicelluloses insolubles dans l'eau. A biochemical method for determining indigestible residue (crude fiber) in feces : lignin, cellulose, and non-water-soluble hemicelluloses. Williams (R. D.) et Olmsted (W. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 3, p. 653. — La méthode préconisée permet d'apprécier la proportion des divers constituants de la fraction indigestible. Le son de blé traité par les acides apparaît dans ces conditions composé de 21,44 °/₀ de lignine ; 32,22 °/₀ de cellulose; 20,51 °/₀ de lipides, résines, etc.; 8,60 °/₀ de pentosanes; 8,06 °/₀ de protéines et 1,42 °/₀ de cendres. R. L.

©BIU Santé

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Spartéine et réflexes vasomoteurs du sinus carotidien. MERCIER (F.), DELPHAUT (J.) et RIZZO (Mlle C.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 544-546. — La spartéine déprime les réflexes vasomoteurs du sinus carotidien. Cette action dépressive est surtout marquée aux doses fortes et par voie veineuse. Par voie sous-cutanée, la diminution des réflexes vasomoteurs sino-carotidiens ne se manifeste qu'avec des doses de spartéine de beaucoup supérieures à celles couramment utilisées en thérapeutique. P. B.

Influence de la spartéine sur la calcémie chez le chien. MERCIER (F.) et CARAMAOUNAS (P.). *C. R. Soc Biol.*, 1934, **115**, p. 1641-1643. — Hypocalcémie légère. P. B.

Courants d'actions du système nerveux central sous l'action des convulsivants. II. Cardiazol, caféine et autres substances. FISCHER (M. H.) et LŒWENBACH (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **174**, p. 502-516. P. B.

Sur l'action antichoc expérimentale du camphosulfonate de césium. MERCIER (F.) et SANTONACCI (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 1644-1645. — Action empêchante de ce corps contre le choc anaphylactique chez le cobaye plus marquée que celle du camphosulfonate de sodium. P. B.

Action pharmacologique du « Rosa canina ». GARELLO (A.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **48**, p. 208-216. — Présence dans les semences de *Rosa canina* d'un glucoside toxique pour les animaux, arrêtant le cœur en diastole. P. B.

Action de la thévétine cristallisée, glucoside cardiaque du « Thevetia neriifolia ». CHEN (K. K.) et CHEN (A. LING). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 23-34. — La thévétine, glucoside du *Thevetia neriifolia*, exerce une action digitalique sur le cœur des amphibiens et des mammifères. La dose minimum systolique chez la grenouille est comprise entre 0 milligr. 004 et 0 milligr. 005 par gramme et l'unité chat est de 0 milligr. 85 par kilogramme. La thévétine présente donc une toxicité de 1/8 à 1/7 et une activité de 1/8 à 1/7 également de celles de l'ouabaïne. Comme les autres substances digitaliques, elle provoque des nausées et des vomissements aux doses subtoxiques, élève la pression sanguine et excite les organes musculaires lisses isolés. Son action est moins persistante que celle de la digitale. P. B.

Influence de l'éther éthylique de l'acide acétyl-acétique sur le courant d'action du cœur de grenouille. HOLTZ (B.) et MISSKE (B.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 199-206. — Allongement de la conduction auriculoventriculaire et élargissement du complexe ventriculaire par action vagale. P. B.

Sur l'action du méthylglyoxal sur le cœur et les vaisseaux. GOLDENBERG (M.), GOTTDENKER (F.) et ROTHBERGER (C. J.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 653-672. — Sur le cœur isolé de grenouille des doses de métylglyoxal de 15-20 γ déterminent d'abord une accélération rapidement passagère, puis une diminution des pulsations, de la dilatation, une augmentation du temps de conduction et un bloc partiel et finalement total,

©BIU Santé

entrecoupés de crises tachycardiques. Tous ces phénomènes sont supprimables par plusieurs lavages avec la solution de RINGER. Sur l'animal entier, phénomènes analogues, cependant, l'arrêt cardiaque qui se produit en diastole maximale est, la plupart du temps, définitif. Chez les animaux à sang chaud, après injection de méthylglyoxal chez le chien, le chat et le lapin, accès de dyspnée et de respiration spontanée au cours de la respiration artificielle, vomissements et secousses musculaires fibrillaires. Variations de la pression sanguine dans le sens d'une élévation, d'une chute ou d'une élévation + chute. En même temps, dilatation cardiaque, diminution de la fréquence, altérations de la conduction et, finalement, arrêt en diastole maximale. Un rétablissement spontané malgré des symptômes graves est toujours possible. Chez le chien, altérations des ondes S-T de l'électrocardiogramme, arythmie sinusale, altérations de la conduction intra-auriculaire et bloc A-V. L'hypotension déterminée par ce corps est due à l'insuffisance cardiaque. Dilatation des vaisseaux coronaires du chien sur la préparation cardiopulmonaire. Chez le chat, tantôt constriction, tantôt dilatation des vaisseaux coronaires. P. B.

Action de différents sels sur les globules rouges. DUJARRIC DE LA RIVIÈRE (R.) et KOSSOVITCH (N.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 30-32. — Mis en présence de sels de mercure, d'arsenic et de bismuth, les globules rouges de sang de syphilitique prennent une résistance notablement supérieure à celle des globules de sang normal traité dans les mêmes conditions. Le contact avec les sels de mercure et de bismuth augmente également la résistance des globules de certains animaux : chimpanzé, cheval et mouton. P. B.

Réaction de Bordet-Wassermann sur le sang préalablement soumis à l'action de certains sels. DUJARRIC DE LA RIVIÈRE (R.) et KOSSOVITCH (N.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 32-34. — Les auteurs montrent que les sérums positifs à la réaction de WASSERMANN donnent des résultats négatifs quand ils ont été soumis auparavant à l'action des médicaments antisyphilitiques et tout spécialement du benzoate de mercure. P. B.

L'action du cyanure de potassium sur la respiration chez le chien. Centres nerveux respiratoires et zones réflexogènes sinocarotidiennes. CAMUS (L.), BÉNARD (H.) et MERKLEN (F. P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 614-618. — Pas d'opposition absolue dans l'action respiratoire du KCy suivant qu'il excite les terminaisons réflexogènes sinocarotidiennes ou qu'il est injecté directement vers les centres respiratoires bulbaires. Mais les sinus donnent une réponse réflexe en hyperpnée pour des doses particulièrement faibles de cyanure, tandis qu'ils exigent des doses beaucoup plus élevées pour répondre par de l'apnée. Au contraire, il faut des doses assez fortes de cyanure pour déterminer une réponse respiratoire par action directe sur les centres nerveux, et les doses qui peuvent ainsi donner de l'hyperpnée sont très peu inférieures à celles qui donnent la classique réponse en apnée. P. B.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

Paris. — A. MARETHEUX et L. PACTAT, imp., 1, rue Cassette.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (38e ANNÉE) N° 7. — JUILLET 1936

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

JEAN RÉGNIER et ANDRÉ QUEVAUVILLER. Stabilisation des paramètres de l'excitabilité du tronc nerveux moteur en milieu privé d'électrolytes. Application à l'étude quantitative de l'activité comparée du chlorhydrate et du phénylpropionate de para-amino-benzoyl-diéthylamino-éthanol 401

G. VALETTE. Action comparée de l'oléate et du ricinoléate de sodium sur la lécithine. 408

C. LENORMAND. Sur la toxicité des racines d'œnanthe safranée (*Œnanthe crocata* L.) et de décoctions préparées avec ces racines . . . 416

R. CAHEN. Principaux constituants actifs et méthodes de titrage biologique de l'extrait testiculaire (*suite et fin*) 424

Pages.

A. LÉVÊQUE et J. MOULIN. Oxydation chromique de l'acide urique . . 435

Notice biographique :

CHARLES LAPP. Le doyen LOBSTEIN. . 436

Variétés :

HENRI LECLERC. Les vieilles panacées : le roseau à balais (*Arundo Phragmites* L.) 448

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux. 453

2° Journaux, Revues, Sociétés savantes 460

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Stabilisation des paramètres de l'excitabilité du tronc nerveux moteur en milieu privé d'électrolytes. Application à l'étude quantitative de l'activité comparée du chlorhydrate et du phénylpropionate de para-amino-benzoyl-diéthylamino-éthanol.

L'un de nous [1], avec la collaboration de R. DAVID [2] et de R. DELANGE [3], a montré que l'acide salifiant les bases anesthésiques locales jouait un grand rôle dans l'activité pharmacodynamique des sels, et que, pour des solutions ayant un *p*H constant et une concentration en base égale, l'activité pouvait, suivant les acides, être presque annulée (citrate, phtalate, nicotate) ou être portée à un très haut degré de puissance (phénylbutyrate, phénylbutylacétate, undécolate).

Mais ces résultats avaient été obtenus uniquement sur la cornée du lapin, c'est-à-dire sur des terminaisons nerveuses protégées par un épithélium. Il restait à connaître l'action des nouveaux sels en applica-

1. Reproduction interdite sans indication de source.

©BIU Santé

tion directe sur le tronc nerveux. L'obligation où nous étions, dans ce cas, d'éviter la présence de tout anion étranger au sel, nous a amenés à écarter l'utilisation du liquide de RINGER. Nous avons ainsi cherché à obtenir une stabilisation du nerf dans des solutions privées d'électrolytes, stabilisation préalable indispensable pour des mesures pharmacodynamiques quantitatives.

Après avoir vérifié l'impossibilité de maintenir l'irritabilité du nerf en eau distillée (inexcitabilité rapide comme le montre le tableau I), nous avons étudié l'influence de solutions d'urée, 14 gr. 9 °/₀₀, de saccharose, 85 gr. °/₀₀ et de glucose, 44 gr. 7 °/₀₀, isotoniques au sang de grenouille, et à *p*H 6,0.

TABLEAU I. — *Expérience du 2 octobre 1935.* Rana esculenta ♀ *33 gr. Température : 15°. Préparation sciatique-gastrocnémien disséquée à 10 heures et maintenue en* RINGER *de p*H : *6,8.*

HEURES	RHÉOBASE		CHRONAXIE	RÉSISTANCE	EXCITABILITÉ
	Volts	Micro-ampères	en millièmes de seconde	en milliers d'ohms	$\frac{1}{R(2I)^{2\tau}} \times 10^8$
11	0,35	1,06	0,49	70	6,5
11,10 . . .	0,35	1,06	0,49	70	6,5
11,15 . .	Liquide de RINGER remplacé par eau distillée *p*H : 6,0.				
11,20 . .	0,38	0,31	0,46	290	19,5
11,30 . . .	0,51	0,28	0,40	445	17,9
11,40 . .	0,64	0,29	0,36	530	15,6
11,50 . .	0,80	0,33	0,34	600	11,3
12	Inexcitable.			635	0

Dans ces essais, où nous réalisions d'abord, en solution de RINGER la stabilisation des paramètres, et où nous faisions agir ensuite, sur le tronc nerveux seulement, la solution privée d'électrolytes, nous avons obtenu les résultats suivants :

Sous l'influence des solutions privées d'électrolytes, la chronaxie baisse, le voltage rhéobasique s'élève, mais la résistance au courant galvanique augmente dans de telles proportions que l'intensité rhéobasique décroît considérablement, chronaxie et intensité rhéobasique varient donc dans le même sens. Du fait de ces variations, la valeur de la formule d'excitabilité, selon H. LASSALLE et L. LAPICQUE [4] (inverse de l'énergie électrique dépensée pour déclencher l'excitation), s'élève.

Ces phénomènes, qui se produisent dans les premières minutes après l'application, sont communs aux trois solutions. Dans la suite, cependant, on constate des différences. La préparation soumise à l'influence de l'urée présente une variation régulière de ses paramètres (baisse régulière de la chronaxie, puis remontée) qui indique l'intervention,

©BIU Santé

non seulement du manque d'électrolytes, mais encore celle d'une action toxique (tableau II).

TABLEAU II. — *Expérience du 23 mars 1936.* Rana esculenta ♀ *49 gr. Température : 20°. Préparation sciatique-gastrocnémien disséquée à 15 h. 45 et maintenue en* RINGER *de pH : 6,8.*

HEURES	RHÉOBASE		CHRONAXIE en millièmes de seconde	RÉSISTANCE en milliers d'ohms	EXCITABILITÉ $\frac{1}{R(2I)^2 \tau} \times 10^3$
	Volts	Micro-ampères			
16,45	0,62	1,88	0,33	70	3,0
16,55	0,65	1,97	0,32	70	2,9
17,05	0,62	1,88	0,32	70	3,1
17,10	Liquide de RINGER remplacé par sol. d'urée à 14,9 °/₀₀ *pH* : 6,0.				
17,20	0,84	0,41	0,24	500	12,4
17,30	1,02	0,41	0,22	600	11,3
17,40	1,14	0,41	0,20	680	10,9
17,50	1,20	0,46	0,19	680	9,2
18	1,22	0,43	0,19	700	10,1
18,10	1,12	0,38	0,21	720	11,5
18,20	1,07	0,35	0,22	750	12,4

Les préparations soumises à l'influence du saccharose (tableau III) et du glucose (tableau IV) présentent assez rapidement (dix à vingt minutes) une stabilisation nette de leurs paramètres, stabilisation qui se maintient, particulièrement pour le glucose, pendant quatre à six heures, durée très suffisante pour l'étude d'une action pharmacodynamique. Soumise à nouveau à l'action d'une solution saline équilibrée, la préparation, ainsi stabilisée en solutions sucrées, retrouve, peu à peu, son excitabilité de départ. Il ne semble donc pas y avoir lésion du tissu.

TABLEAU III. — *Expérience du 7 mai 1936.* Rana esculenta ♀ *35 gr. Température : 18°. Préparation sciatique-gastrocnémien disséquée à 7 h. 30 et maintenue en* RINGER *de pH : 6,8.*

HEURES	RHÉOBASE		CHRONAXIE en millièmes de seconde	RÉSISTANCE en milliers d'ohms	EXCITABILITÉ $\frac{1}{R(2I)^2 \tau} \times 10^3$
	Volts	Micro-ampères			
8,30	0,38	0,77	0,40	110	9,6
8,40	0,38	0,77	0,40	110	9,6
8,45	Liquide de RINGER remplacé par sol. saccharose à 85 °/₀₀ *pH* : 6,0.				
8,55	0,45	0,20	0,35	550	32,0
9,05	0,60	0,17	0,32	850	32,0
9,15	0,70	0,17	0,29	1.000	30,0
9,25	0,72	0,17	0,27	1.000	32,0
9,35	0,75	0,17	0,28	1.100	28,0
9,45	0,75	0,17	0,28	1.100	28,0

©BIU Santé

TABLEAU IV. — *Expérience du 7 octobre 1935.* Rana esculenta ♀ *32 gr. Température : 19°. Préparation sciatique-gastrocnémien disséquée à 15 h. 30 et maintenue en* RINGER *de* pH : *6,8.*

HEURES	RHÉOBASE		CHRONAXIE en millièmes de seconde	RÉSISTANCE en milliers d'ohms	EXCITABILITÉ $\frac{1}{R(2I)^2\tau} \times 10^3$
	Volts	Micro-ampères			
16,30	0,38	1,23	0,52	65	4,9
16,40	0,38	1,23	0,52	65	4,9
16,45	Liquide de RINGER remplacé par sol. glucosée à 44,7 °/₀₀ pH : 6,0.				
16,50	0,60	0,69	0,36	205	7,1
17	0,86	0,42	0,29	500	9,8
17,10	0,86	0,37	0,28	565	11,5
17,20	0,89	0,37	0,27	585	11,5
17,30	0,86	0,35	0,28	600	12,1
17,40	0,94	0,37	0,27	615	11,0
17,50	0,94	0,37	0,28	615	10,6

Si nous comparons, enfin, les valeurs de la résistance, qui caractérisent les deux périodes de stabilisation, la première en solution de RINGER, la seconde en solutions isotoniques, sans électrolytes, on voit que la résistance du nerf est toujours environ dix fois plus grande dans la seconde période que dans la première.

Ces constatations présentent, comme nous l'a fait remarquer L. LAPICQUE, un intérêt certain au point de vue, non seulement des conceptions du fonctionnement du nerf, mais de celles de la constitution du protoplasme nerveux (1).

Mlle L. FANDARD [5], en 1909, a obtenu des résultats assez faciles à concilier avec les nôtres. Nos essais apportent cependant la preuve, d'une part, qu'on n'assiste pas, dans les conditions de nos recherches, à une perte d'excitabilité, comme tendaient à le montrer les essais effectués avec le chariot d'induction, mais, au contraire, à une augmentation d'excitabilité; d'autre part, que cette variation tend vers une limite suffisamment stable pour que nous puissions effectuer des essais pharmacodynamiques sur le nerf ainsi stabilisé.

Ces faits étant acquis, nous avons comparé l'action du phénylpropionate de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol à celle du chlorhydrate de la même base (novocaïne) sur la préparation sciatique-gastrocnémien de *Rana esculenta* en utilisant la méthode que l'un de nous a préconisée (mesure des variations des paramètres de l'excitabilité), et en

1. NETTER (*Pflüger's Arch.*, 1927, **218**, p. 320) a constaté que le sciatique de la grenouille conserve encore une partie assez considérable de sa conductibilité, même après un long séjour dans une solution isotonique d'une substance non conductrice. Il suppose donc qu'il existe une certaine imperméabilité des nerfs pour les sels.

©BIU Santé

utilisant, pour la stabilisation de ces paramètres, et pour la solution et l'application des deux sels, sur le nerf, la solution de glucose à 44,7 °/₀₀ et à *p*H 6,0, le muscle restant toujours humecté de liquide de RINGER. Afin d'opérer dans les mêmes conditions, nous avons fait agir les deux sels, à doses équimoléculaires, en même temps, sur les deux nerfs d'une même grenouille, et nous avons mesuré l'évolution, sous cette influence, de la chronaxie, de la rhéobase (en volts et en micro-ampères), de la résistance au courant galvanique (celle-ci étant, au

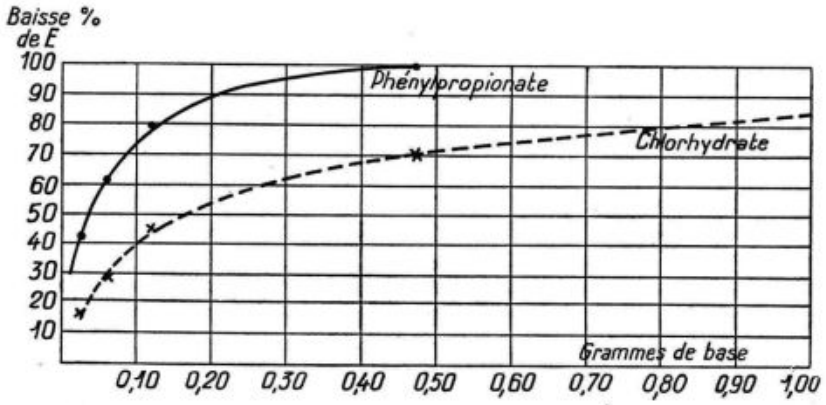


FIG. 1.

début de l'expérience, très grande, en raison de la suppression des électrolytes) et de la formule d'excitabilité $\frac{1}{R\,(2I)^2\,\tau}$ [4].

On constate, pour l'un et l'autre sel, une baisse de l'excitabilité et une diminution de la résistance, mais pour le chlorhydrate, cette diminution de la résistance est nettement plus importante que pour le phénylpropionate. Par ailleurs, alors que le phénylpropionate, à toutes les concentrations, produit, comme à l'ordinaire, une baisse régulière de la chronaxie suivie d'une remontée, ainsi qu'une augmentation régulière de la rhéobase, soit en volts, soit en ampères, le chlorhydrate ne produit les mêmes variations que pour les concentrations faibles (M/900 à M/400). Pour les concentrations plus fortes, le chlorhydrate produit une baisse de voltage rhéobasique, une augmentation de l'intensité rhéobasique, et on constate un maintien à peu près régulier de la chronaxie à sa valeur initiale (tableau V). Les phénomènes irréguliers, ainsi constatés dans l'application du chlorhydrate, sont évidemment liés entre eux, et peuvent être attribués à l'apport, dans un milieu privé d'électrolytes, d'une certaine quantité de l'ion diffusible Cl. Tels qu'ils sont, ils nous interdisent, cependant, d'utiliser uniquement,

©BIU Santé

comme nous en avons l'habitude [6], la variation de la chronaxie pour mesurer la supériorité du phénylpropionate sur le chlorhydrate, supériorité qui se traduit pourtant, nettement, par une baisse de la chronaxie plus grande pour le premier sel que pour le second (comparaison avec les concentrations faibles, voir tableau VI), et par une apparition plus précoce de l'inexcitabilité pour le phénylpropionate.

TABLEAU V. — *Expérience du 27 mars 1936.* Rana esculenta ♀. *Poids : 37 gr. Température du laboratoire : 20°. Nerfs sciatiques droit et gauche isolés à 15 heures, stabilisés en solution glucosée à 44,7 °/₀₀ pH 6,0.*

HEURES	RHÉOBASE		CHRONAXIE en millièmes de seconde	RÉSISTANCE en milliers d'ohms	EXCITABILITÉ $\frac{1}{R(2\Omega)^2\tau} \times 10^4$	RHÉOBASE		CHRONAXIE en millièmes de seconde	RÉSISTANCE en milliers d'ohms	EXCITABILITÉ $\frac{1}{R(2\Omega)^2\tau} \times 10^4$
	Volts	Micro-ampères				Volts	Micro-ampères			
16,20	1,38	0,40	0,26	850	7,1					
16,25	.....	.....	.....	.....	.....	1,38	0,34	0,26	1.000	8,3
16,30	1,38	0,40	0,26	850	7,1					
16,35	.....	.....	.....	.....	.....	1,38	0,34	0,26	1.000	8,3
16,35	Phénylpropionate M/200 en solution glucosée.					Chlorhydrate M/200 en solution glucosée.				
16,40	.....	.....	.....	.....	.....					
16,45	1,71	0,70	0,24	600	3,5					
16,50	.....	.....	.....	.....	.....	1,17	0,52	0,28	550	6,0
16,55	2,10	0,86	0,24	600	2,4					
17	.....	.....	.....	.....	.....	1,22	0,57	0,27	525	5,4
17,05	2,45	1,00	0,25	600	1,7					
17,10	.....	.....	.....	.....	.....	1,35	0,63	0,26	525	4,6
17,15	2,85	1,20	0,27	580	1,1					
17,20	.....	.....	.....	.....	.....	1,35	0,66	0,27	500	4,3
17,25	Inexcitabilité.									
17,30	.....	.....	.....	.....	.....	1,35	0,66	0,27	500	4,3

Dans le cas particulier que nous étudions, caractérisé par l'absence d'électrolytes et par l'apport par l'un des sels seulement d'un ion diffusible (Cl), nous avons donc été amenés à tenir compte, pour obtenir des résultats quantitatifs, non plus seulement des variations de la chronaxie, mais encore des variations de l'intensité rhéobasique et de la résistance du nerf, et nous avons établi, pour chacun des sels, une courbe « concentration-action », en choisissant, comme test de l'action, la baisse pour 100 de l'excitabilité, traduite par la formule donnée plus haut, cette baisse étant considérée, systématiquement, quarante minutes après le début de l'action pharmacodynamique au moment où, l'expérience nous l'apprend, la chronaxie a atteint sa valeur minimum [6].

Dans le tableau VII et la figure 1 nous donnons les résultats ainsi obtenus.

Le tableau VII exprime les moyennes, calculées à l'aide d'une trentaine d'expériences pour chaque sel, des pourcentages de baisses maxima

©BIU Santé

TABLEAU VI. — *Expérience du 19 novembre 1935.* Rana esculenta ♀. *Poids : 35 gr. Température du laboratoire : 17° Nerfs sciatiques droit et gauche isolés à 9 heures Stabilisés en solution glucosée à 44,7 °/₀₀ pH : 6,0.*

Remarquer, dans ce cas, la baisse maximum de chronaxie, 27,3 °/₀ pour le phénylpropionate, 13,3 °/₀ pour le chlorhydrate.

HEURES	RHÉOBASE		CHRONAXIE en millièmes de seconde	RÉSISTANCE en milliers d'ohms	EXCITABILITÉ $\frac{1}{R(2I)^2\tau} \times 10^3$	RHÉOBASE		CHRONAXIE en millièmes de seconde	RÉSISTANCE en milliers d'ohms	EXCITABILITÉ $\frac{1}{R(2I)^2\tau} \times 10^3$
	Volts	Micro-ampères				Volts	Micro ampères			
10	1,00	0,27	0,33	900	11,5					
10,05	.....	.....	.....	.....	.....	1,08	0,35	0,30	750	9,1
10,10	1,00	0,27	0,33	900	11,5					
10,15	Phénylpropionate M/400 en solution glucosée.					1,08	0,35	0,30	750	9,1
10,20	.....	.....	.....	.....	.....	Chlorhydrate M/400 en solution glucosée.				
10,25	1,13	0,33	0,30	850	9					
10,30	.....	.....	.....	.....	.....	1,08	0,41	0,29	650	7,9
10,35	1,18	0,34	0,29	850	8,7					
10,40	.....	.....	.....	.....	.....	1,08	0,43	0,28	620	7,8
10,45	1,36	0,47	0,27	700	6					
10,50	.....	.....	.....	.....	.....	1,23	0,48	0,27	620	6,5
10,55	1,54	0,54	0,25	700	4,9					
11	.....	.....	.....	.....	.....	1,28	0,51	0,26	615	6
11,05	1,70	0,60	0,24	700	4,1					
11,10	.....	.....	.....	.....	.....	1,28	0,51	0,26	615	6
11,15	1,70	0,60	0,26	700	3,8					
11,20	.....	.....	.....	.....	.....	1,34	0,53	0,28	615	5,2

de la chronaxie (pour les concentrations où cette mesure était possible avec le chlorhydrate) et des pourcentages de baisse de l'expression d'excitabilité $\frac{1}{R(2I)^2\tau}$ en fonction des doses.

La figure 1 montre les courbes concentration-action obtenues avec cette dernière notation.

TABLEAU VII.

CONCENTRATIONS moléculaires des solutions étudiées	POURCENTAGE du poids de base pour chaque concentration	CHLORHYDRATE		PHÉNYLPROPIONATE	
		Baisse maximum de la chronaxie °/₀	Baisse de l'excitabilité °/₀	Baisse maximum de la chronaxie °/₀	Baisse de l'excitabilité °/₀
M/900	0,026	7	16	16	43
M/400	0,060	11	28	29	62
M/200	0,118	»	45	»	80
M/50	0,47	»	70	»	100
M/10	2,36	»	90	»	Inexcitabilité.

Ces courbes, de forme parabolique, sont donc très régulières aussi

©BIU Santé

bien pour l'un que pour l'autre sel. De leur comparaison, on déduit facilement que le *phénylpropionate de paraminobenzoyl-diéthylamino-éthanol est, sur le nerf, dans les conditions de nos essais, cinq à sept fois plus actif que le chlorhydrate de la même base* (*novocaïne*).

JEAN RÉGNIER. ANDRÉ QUEVAUVILLER.

RÉFÉRENCES

[1] J. RÉGNIER. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1929.
[2] J. RÉGNIER et R. DAVID. *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, p. 1428 et *Journ. Pharm. et Chim.*, 1935, 8e s., **22**, p. 16.
[3] J. RÉGNIER, R. DELANGE et R. DAVID. *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, p. 591 et *Journ. Pharm. et Chim.*, 1936, 8e s., **23**, p. 494.
[4] J. RÉGNIER et A. QUEVAUVILLER. *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, p. 912.
[5] Mlle L. FANDARD. Mémoire pour le diplôme d'Études supérieures de Physiologie, Paris, 1909.
[6] J. RÉGNIER et A. QUEVAUVILLER. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 635.

Action comparée de l'oléate et du ricinoléate de sodium sur la lécithine.

L'étude de l'action purgative de l'huile de ricin, action qui doit être attribuée, comme nous l'avons montré avec R. SALVANET [**13**] à l'acide ricinoléique, mis en liberté au niveau de l'intestin, nous a amené à envisager l'action de cet acide gras sur les tissus en général. Il est facile de constater en effet le pouvoir irritant et caustique qu'exerce ce produit sur les muqueuses : son administration par voie buccale chez l'homme ou les animaux provoque une émission abondante de salive visqueuse où les hématies se révèlent en grand nombre. L'acide ricinoléique est donc susceptible de modifier profondément la structure de l'épithélium et des capillaires de la cavité buccale.

Nous avons alors été amené à penser que certains constituants cellulaires devaient être profondément modifiés par l'action de cet acide gras et nous apportons ici les résultats des observations que nous avons faites au cours de l'action *in vitro* des ricinoléates sur la lécithine.

Nos expériences ont consisté à mettre en présence d'une quantité donnée de suspension aqueuse de lécithine des volumes croissants de solution de ricinoléate de sodium, en opérant à des *p*H déterminés. La clarification du mélange, c'est-à-dire la dissolution de la lécithine, est

©BIU Santé

ensuite évaluée d'une façon précise en mesurant au photomètre le trouble absolu résiduel (1).

1 gr. de lécithine (MERCK) est dissous dans 10 cm³ d'alcool et la solution est amenée à 100 cm³ par addition d'eau distillée. On introduit dans une série de tubes à essai un volume de solution-tampon (CLARK et LUBS) calculé pour obtenir, après les additions ultérieures, un volume total de 10 cm³. Dans chaque tube, on ajoute 1 cm³ de suspension de lécithine à 1 °/₀ et, après mélange, on introduit un volume déterminé, différant d'un tube à l'autre, d'une solution de ricinoléate de sodium renfermant, pour 100 cm³, 5 gr. d'acide ricinoléique additionné de la quantité théorique de soude. Les tubes sont portés pendant dix minutes au thermostat à 40° et leurs contenus sont examinés au photomètre.

Nous avons pu constater, dans un essai préliminaire, que la dissolution n'était possible, dans les conditions de nos expériences, qu'en présence d'une solution-tampon de *p*H au moins égal à 7,4 et l'essai a été répété à *p*H : 7,6; 7,8; 8,0 et 9,0.

Les résultats obtenus par les mesures photométriques sont résumés dans le tableau I :

TABLEAU I.

RICINOLÉATE de sodium à 5 °/₀ en cm³	TROUBLE ABSOLU EN PRÉSENCE DE SOLUTIONS TAMPONS de différents *p*H				
	7,4	7,6	7,8	8,0	9,0
0	0,1535	0,1532	0,1523	0,1500	0,1800
0,1	»	0,1692	0,1800	0,1735	0,1500
0,25	0,1821	0,1692	0,1757	0,1515	0,0354
0,30	»	»	»	»	0,0397
0,40	0,1693	0,1692	0,1286	0,0583	0,0133
0,50	0,1757	0,1598	0,0799	0,0176	0,0050
0,75	0,1674	0,1143	0,0060	0,0037	
1	0,1512	0,0189	0,0041		
1,10	0,1067				
1,25	0,0518				
1,50	0,0046	0,0044	0,0050		

Si l'on répète la même expérience avec une solution d'oléate de sodium de même titre, on constate que la dissolution de lécithine n'est réalisable, à la concentration maximum d'oléate (1,50 pour 10 cm³), qu'en présence de solutions-tampons de *p*H égal ou supérieur à 9,8. Dans ces conditions, nous avons obtenu les chiffres suivants (tableau II) :

1. Le trouble absolu a été déterminé au photomètre de PULFRICH en utilisant un étalon de comparaison formé d'un corps en verre trouble de valeur $t = 0{,}0072$; t exprimant le rapport de la quantité de lumière diffusée à la quantité de lumière incidente dans une direction faisant avec le faisceau incident un angle de 45°.

©BIU Santé

TABLEAU II.

OLÉATE de sodium à 5 °/₀ en cm³	TROUBLE ABSOLU en présence d'une solution-tampon de *p*H : 9,8
0	0,1757
0,1	0,1251
0,25	0,1099
0,40	0,0822
0,50	0,0654
0,75	0,0224
1	0,0086
1,50	0,0023

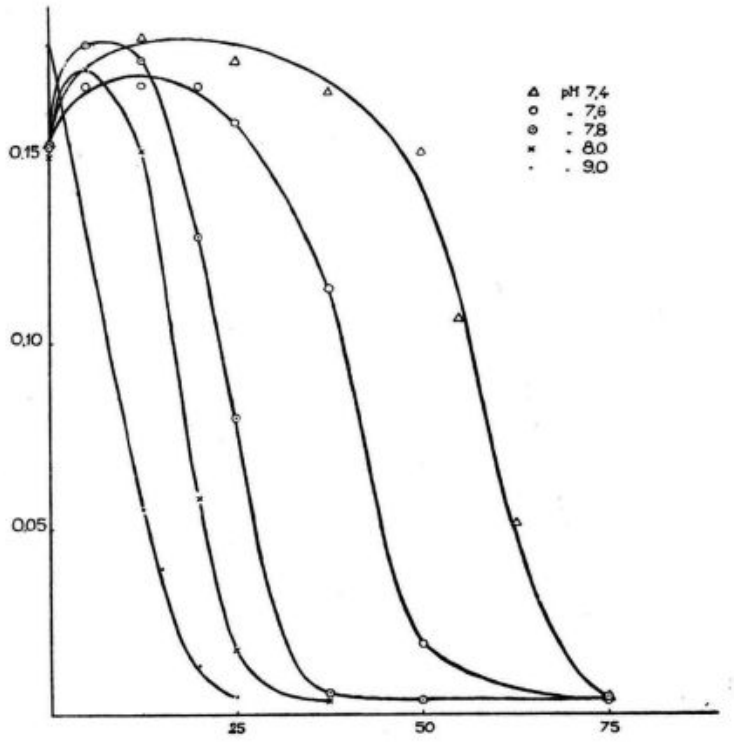


FIG. 1. — Dissolution de la lécithine par le ricinoléate de sodium à différents *p*H.
En abcisses : milligrammes d'acide ricinoléique pour 10 cm³.
En ordonnées : trouble absolu.

Les figures 1 et 2 représentent les courbes exprimant en fonction de la quantité de ricinoléate ou d'oléate de sodium utilisée, le trouble absolu observé aux différents *p*H. On constate qu'entre *p*H 7,4 et *p*H 8,0, dans le cas du ricinoléate de sodium, le trouble absolu de la suspension de lécithine commence par croître lorsque la quantité de ricinoléate ajoutée est faible pour ensuite s'abaisser progressivement lorsque la concentra-

©BIU Santé

tion en savon augmente. Ce fait est peut-être dû en partie à l'hydrolyse du ricinoléate de sodium qui se produit en solution diluée, bien que, comme nous le verrons plus loin, l'hydrolyse des solutions diluées de ricinoléate de sodium n'ait pu être mise en évidence au delà de *p*H 7,6.

Nous voyons par ces résultats que la dissolution pratiquement totale de la lécithine peut être obtenue avec le ricinoléate de sodium, à des

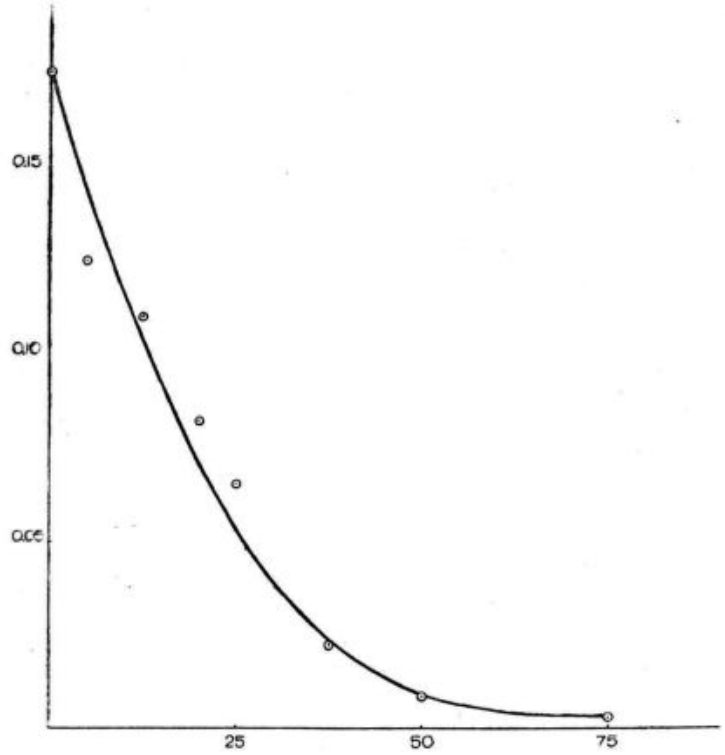


Fig. 2. — Dissolution de la lécithine par l'oléate de sodium, à *p*H : 9,8.
En abcisses : milligrammes d'acide oléique pour 10 cm³.
En ordonnées : trouble absolu.

valeurs du *p*H correspondant aux conditions physiologiques et en présence de quantités de ce savon comprises entre 50 et 75 milligr. d'acide ricinoléique pour 10 cm³.

Les quantités de lécithine susceptibles d'être dissoutes dans ces conditions sont d'ailleurs notablement plus élevées que celles que nous avons employées au cours de nos essais. On trouve, en effet, qu'en présence de la quantité maximum de ricinoléate que nous avons utilisée — 1cm³ 50 d'une solution à 5 °/₀ pour un volume final de 10 cm³ — il est possible

©BIU Santé

d'ajouter jusqu'à 4 cm³ d'une suspension de lécithine à 1 °/₀ — préparée au moyen d'une solution-tampon de *p*H : 7,6 — avant d'obtenir une opalescence perceptible du mélange.

En tenant compte de la teneur en lécithine pure du produit employé (85 °/₀, calculé en lécithine di-stéarylique, d'après la teneur en phosphore), on en déduit que, dans les conditions de l'essai ci-dessus, 1 gr. d'acide ricinoléique dissout 0 gr. 453 de lécithine. Par suite une molécule de lécithine (807 gr. pour la lécithine distéarylique) est dissoute par 1.781 gr. d'acide ricinoléique, soit approximativement 6 molécules de ce corps (1.788 gr). Il n'est peut-être pas sans intérêt de rapprocher cette constatation des résultats obtenus par Furth et Scholl [2] dans l'étude de la clarification d'une émulsion de lécithine par les sels de sodium des acides glycocholique, taurocholique, cholique et désoxycholique. Dans tous les cas, ces auteurs ont observé qu'une molécule de lécithine était dissoute par une molécule d'acide biliaire.

L'action dissolvante que l'acide ricinoléique exerce sur la lécithine croît avec le *p*H, la quantité d'acide gras nécessaire pour obtenir la dissolution complète décroissant de 75 à 25 milligr. pour 10 cm³ quand on passe de *p*H : 7,4 à *p*H : 9,0. Il y a lieu de signaler qu'aux plus fortes concentrations en ricinoléate de solution utilisées, une action saline intervient qui abaisse le *p*H de la solution tampon employée. C'est ainsi que l'addition de 1 cm³ 50 de ricinoléate de sodium à 5 °/₀ ramène à 6,8 le *p*H de la solution qui atteignait primitivement 7,6.

Ces faits rentrent dans le cadre du processus général décrit en 1916 par Neuberg [7] sous le nom d'*hydrotropie* : certains sels en solution aqueuse sont susceptibles de solubiliser des substances insolubles dans l'eau tels que : carbures, alcools, aldéhydes, cétones, esters, dérivés nitrés, amines, polysaccharides, alcaloïdes, protéines, colorants lipides, etc. Tel est, en particulier, le cas des benzoates et des salicylates alcalins vis-à-vis des alcaloïdes, et des acides biliaires vis-à-vis des acides gras. L'hydrotropie intervient dans le mécanisme de l'absorption intestinale des graisses; c'est ce qui résulte des observations de Wieland et Sorge [17] et des belles recherches de Verzar et Kuthy [15] : en présence des sels de sodium des acides glycocholique et taurocholique, les acides gras peuvent donner des solutions claires et stables jusqu'à *p*H : 6,2: c'est-à-dire dans les conditions d'acidité du contenu intestinal (*p*H : 6,0 à 7,0) et, dans ces solutions, les acides gras existent sous une forme diffusible et résorbable.

En ce qui concerne la lécithine, Moore et Parker [6 *bis*], Bayer [1], puis Kalabaukoff et Terroine [4] ont montré que les acides biliaires peuvent également rendre ce corps soluble dans l'eau. Cette action a été étudiée au point de vue quantitatif par Furth et Scholl [2]; nous avons rapporté plus haut les conclusions de ces auteurs.

©BIU Santé

Les propriétés hydrotropiques particulières des ricinoléates alcalins ne semblent pas avoir été jusqu'à maintenant mises en évidence; cependant, il y a peut-être lieu de rapprocher des faits que nous avons exposés les expériences entreprises depuis une quinzaine d'années par différents auteurs à la suite des travaux de LARSON et de ses collaborateurs [6]. Ces auteurs ont observé, en effet, que le ricinoléate de sodium exerce d'une manière plus prononcée que l'oléate correspondant, une action inhibitrice sur le développement de certaines bactéries (pneumocoque et streptocoque en particulier). Cette action bactéricide a été confirmée par NETTER, ANDRÉ, CÉSARI et COTONI [8] par OPPIKOFER [9] et par VIOLLE [16]. En étudiant l'action cytolytique de différents savons sur les œufs d'*Arbacia*, PAGE, SCHONLE et CLOWES [11] ont observé récemment que le ricinoléate de sodium apporte dans ces cellules des modifications bien différentes de celles que l'on constate avec les sels alcalins des acides oléique, linoléique et linolénique, et, tandis que l'effet maximum de ces derniers savons se produit à *p*H : 9,0, le pouvoir cytolytique du ricinoléate de sodium est maximum à *p*H : 6,0. Déjà PAGE et ALLEN [10] avaient montré que les savons de l'acide ricinoléique étaient beaucoup plus actifs au point de vue pharmacologique que les oléates correspondants (abaissement de la pression artérielle, accélération du rythme cardiaque et respiratoire).

Ces faits seront peut-être élucidés en partie par les résultats que nous avons exposés. Le pouvoir dissolvant exercé *in vitro* par les sels alcalins de l'acide ricinoléique n'est pas spécifique de cet acide gras puisque nous avons pu constater une action analogue avec l'oléate de sodium, mais la particularité que présente l'acide ricinoléique est d'agir sur la lécithine dans des conditions d'acidité actuelle compatibles avec les processus vitaux. Ce fait est à rapprocher de la stabilité particulière des solutions de ricinoléates alcalins qui ne s'hydrolysent qu'à des *p*H relativement bas.

JARISCH [3] a montré que les savons des acides gras usuels ne peuvent donner de solutions vraies qu'en milieu nettement alcalin. La détermination du *p*H à partir duquel cesse l'hydrolyse dans le cas de solutions diluées (1 °/₀₀) a fourni les chiffres suivants:

Oléate de sodium	*p*H : 8,6
Palmitate de sodium	9,1
Stéarate	9,0

Cet auteur en a conclu que les savons ne peuvent exister à l'état de solution non hydrolysée dans le sang ou les tissus. VERZAR et ses collaborateurs [15] ont invoqué ces résultats pour réfuter l'hypothèse d'après laquelle les graisses seraient résorbées sous forme de savons alcalins, en tenant compte du fait que le *p*H du contenu intestinal est toujours neutre ou légèrement acide (6,0 à 7,0).

©BIU Santé

Les solutions de ricinoléate de sodium sont stables au contraire aux environs de la neutralité, leur hydrolyse est incomplète et elles sont dialysables. Picon [12] a pu obtenir des solutions de ricinoléate de sodium à 1% renfermant un excès d'acide ricinoléique, parfaitement limpides à *p*H : 7,0. Pour des solutions très diluées (0,025 %) nous avons constaté que le *p*H correspondant à une hydrolyse pratiquement nulle ne s'élève pas au-dessus de 7,6. L'ultrafiltration de solutions de ricinéoléate de sodium de différents *p*H montre d'autre part que ce savon peut exister au moins en partie à l'état de solution vraie à partir de *p*H : 6,2. Les sels alcalins de l'acide ricinoléique peuvent donc exercer une action physiologique d'autant plus marquée qu'ils parviennent au sein des liquides interstitiels sous forme de solutions vraies, alors que les autres savons ne peuvent agir qu'à l'état de suspensions renfermant à l'état colloïdal les micelles d'acide gras.

Sedallian et Velluz [14] ont proposé une explication de l'action bactéricide du ricinoléate de sodium en tenant compte des résultats de leurs recherches sur le pouvoir cryptotoxique particulièrement élevé de ce savon. Pour ces auteurs, la formation d'une cryptotoxine résulte, dans ce cas, d'un enveloppement protecteur de la micelle de toxine par un film d'acide gras, le complexe toxine-savon ayant été transformé en complexe toxine-acide gras par suite du *p*H acide (6,0) du milieu cellulaire. On doit dès lors considérer, d'une part, l'insolubilité de l'acide gras, fonction en général de la longueur de la chaîne carbonée et, d'autre part, la force d'étalement réglée par la présence de groupes polaires (double liaison, oxhydrile) conformément à la théorie de Langmuir [5]. Il en serait de même dans l'action des savons sur les microbes. On peut toutefois envisager une autre explication de l'action bactéricide en tenant compte du fait énoncé plus haut que, seul de tous les savons envisagés, le ricinoléate de sodium subsiste à l'état de solution non hydrolysée à un *p*H correspondant à celui des milieux de culture. Rien ne s'oppose dès lors à ce que cette solution de savon agisse à la surface de la cellule microbienne — et d'une cellule en général — en exerçant son action dissolvante sur les phosphatides qui y sont présents et en produisant une modification consécutive de la perméabilité, pouvant entraîner la mort de la cellule.

RÉSUMÉ

1° Une émulsion aqueuse de lécithine peut être entièrement clarifiée par addition de doses convenables d'oléate de sodium ou de ricinoléate de sodium.

2° Tandis que l'oléate de sodium n'exerce cette action dissolvante qu'en milieu nettement alcalin (*p*H : 9,8), le ricinoléate de sodium

©BIU Santé

dissout la lécithine à partir de *p*H : 7,4, c'est-à-dire dans des conditions d'acidité compatibles avec les processus vitaux. La proportion de lécithine dissoute croît avec le *p*H du milieu.

GUILLAUME VALETTE.

(*Laboratoire de la pharmacie de l'hôpital Beaujon, Clichy.*)

BIBLIOGRAPHIE

[1] BAYER (G.). Untersüchungen über die Gallenhämolyse. *Biochem. Zeits.*, 1907, **5**, p. 368.

[2] FURTH (O.) et SCHOOL (R.). Ueber den Einfluss von Gallensauren Salzen auf Diffusions und Resorptionsvorgänge. Ein Beitrag zur Physiologie der Fettverdauung. *Biochem. Zeits.*, 1930, **222**, p. 430.

[3] JARISCH (A.). Ueber das Verhalten von Seifenlösungen bei verschiedener H. Ionenkonzentration. *Biochem. Zeits.*, 1923, **134**, p. 163.

[4] KALABAUKOFF et TERROINE. Action du suc pancréatique et des sels biliaires sur l'ovolécithine. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, **66**, p. 176.

[5] LANGMUIR (I.). The constitution and fundamental properties of solids and liquids. II. Liquids. *J. of. Am. Chem. Soc.*, 1917, **39**, p. 1848.

[6] LARSON (W.), CANTWELL (W.) et HARTWELL (T.). The influence of the surface tension of the culture medium on the growth of bacteria. *J. Infect. Dis.*, 1919, **25**, p. 41.

[6 *bis*] MOORE (B.) et PARKER (W.). On the fonctions of the bile as a solvent. *Proc. Roy. Soc.*, 1901, **68**, p. 64.

[7] NEUBERG (C.). Hydrotropische Erscheinungen. *Biochem. Zeits.*, 1916, **76**, p. 107.

[8] NETTER (A.), ANDRÉ (E.), CÉSARI et COTONI (L.). Action du ricinoléate de sodium sur les bactéries et les toxines. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **96**, p. 184.

[9] OPPIKOFER. *Deutsche zahnärztliche Woch.*, 1931, **9**, p. 525.

[10] PAGE (I.) et ALLEN (E.). Das Verhalten der Seife im tierischen Organismus. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, **152**, p. 1.

[11] PAGE (I.), SCHONLE (H.) et CLOWES (G.). The relation of interfacial tension to cytolysis of sea urchin eggs by soaps. *Protoplasma*, 1933, **19**, p. 213.

[12] PICON (M.). Solution injectable de savon. *J. Pharm. et Chim.*, 1930, **12**, p. 481.

[13] VALETTE (G.) et SALVANET (R.). Le constituant purgatif de l'huile de ricin. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, p. 68.

[14] VELLUZ (L.) et SEDALLIAN (P.). Sur le mécanisme d'action des acides gras et en particulier des acides non saturés et de leurs savons sur les bactéries et les toxines. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1927, **9**, p. 825.

[15] VERZAR (F.) et KUTHY (A.). Die Bedeutung der Gallensäuren für die Fettresorption. *Biochem. Zeits.*, 1929, **205**, p. 369; 1929, **210**, p. 265 et 280; 1931, **230**, p. 451.

[16] VIOLLE (H.). Du pouvoir bactéricide du ricinoléate de sodium. *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, p. 714; Action du ricinoléate de sodium sur divers spirochètes. *C. R. Soc. Biol*, 1934, **116**, p. 1001; Action du ricinoléate de sodium sur divers microorganismes. *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, p. 1152.

[17] WIELAND (H.) et SORGE (H.). Untersüchungen über die Gallensäuren. II. *Zeits. f. physiol. Chem.*, 1916, **97**, p. 1.

©BIU Santé

Sur la toxicité des racines d'œnanthe safranée (« Œnanthe crocata » L.) et de décoctions préparées avec ces racines.

Cette notice est extraite d'un très long rapport qui nous fut demandé en 1902, à mon savant et très regretté collègue, M. le professeur PERRIER et à moi, par un juge d'instruction du ressort de la Cour d'appel de Rennes.

Il s'agissait, à propos d'un empoisonnement, de déterminer les causes de la mort d'un cultivateur de notre département et de dire, principalement, si cette mort était due à des absorptions répétées de décoctions de racines d'œnanthe safranée préparées par la femme de ce cultivateur et données à boire par elle à son mari, dissimulées dans du cidre ou dans du bouillon.

Il rappelle, de suite, que la mort de ce cultivateur se produisit à la suite d'accidents qui se renouvelèrent pendant trois jours consécutifs et dont furent témoins un certain nombre de personnes. Ces accidents peuvent être ainsi résumés : amertume du breuvage, troubles de la vue, vertiges, évanouissements, chute brutale sur le sol du patient, convulsions avec raideur des jambes, face grimaçante, vomissements, devenant par la suite sanguinolents, puis crises plus violentes encore rappelant celles de l'épilepsie, au cours desquelles le malheureux cherchait à se briser la tête contre les murs. Enfin, le dernier jour, crises atroces de plus en plus rapprochées, suivies d'une agonie terrible qui devait se terminer par la mort dans la soirée du troisième jour.

Laissant de côté les longues et délicates recherches des toxiques organiques et minéraux dans les viscères qui n'aboutirent, d'ailleurs, qu'à la mise en évidence des ptomaïnes toujours présentes dans ces dernières, il ne sera décrit, ici, que nos expériences personnelles, qui démontraient que les racines qui nous furent remises étaient bien des racines d'*Œnanthe crocata* ou œnanthe safranée, que ces racines étaient d'une toxicité extrême lorsqu'on les donnait à manger à des cobayes et qu'enfin, des décoctions préparées dans des conditions indiquées par l'inculpée, pouvaient également amener la mort de plus gros animaux, tel que le chien.

C'est sur cette démonstration finale de la toxicité de décoctions de racines d'œnanthe, démonstration qui n'avait jamais été faite avant nous, que se terminera cette communication.

EXAMEN DES RACINES ENVOYÉES PAR LE JUGE D'INSTRUCTION

Ces racines avaient été reconnues par l'inculpée elle-même comme entièrement semblables à celles qu'elle avait utilisées pour préparer les

©BIU Santé

décoctions qu'elle donnait à boire à son mari; elles avaient été cueillies dans un ruisseau où un témoin avait surpris l'inculpée en arrachant. Ces racines sont connues dans nos campagnes bretonnes sous le nom de « pinpin », croissant en abondance dans les ruisseaux de notre région. C'est ainsi qu'à Rennes même nous pûmes en récolter dans un ruisseau d'un faubourg une quinzaine de kilogrammes en moins d'une heure, et que leur étude détaillée permettait l'identification complète avec les racines qui nous avaient été envoyées : aspect général, huile incolore, brunissant rapidement à l'air, s'échappant, lorsqu'on brise les racines, d'un grand nombre de canaux sécréteurs disséminés dans le parenchyme.

TOXICITÉ DES RACINES D'ŒNANTHE CROCATA

L'action toxique des racines d'*Œnanthe* ou tubercules d'œnanthe était connue des anciens. Cette plante appartient à la famille des Ombellifères, comme la ciguë, mais avec laquelle il ne faut pas la confondre.

Le Dr Bloc, de Montpellier, dans une étude détaillée, rapporte les différents cas d'empoisonnements connus, s'élevant au nombre de 124, dont 2 criminels et dont 55 furent suivis de mort. Au nombre des observations signalées, chez l'homme, par le Dr Bloc, nous citerons celles des Drs Richard, André, de Malagutti, Pontallié et Toulmouche, de Rennes, et Andouard, de Nantes, qui, tous, arrivèrent à cette conclusion, que l'œnanthe safranée renferme un poison violent pouvant donner la mort en deux ou trois heures.

L'*Œnanthe* est également très vénéneux pour les bœufs et les chevaux. Les paysans de notre contrée observent surtout ce genre d'accidents après le nettoyage et le curage des fossés ou des ruisseaux qui traversent les prairies. Les racines d'Œnanthe mises à nu, arrachées et abandonnées ainsi, sont mangées par les bestiaux. Les animaux périssent après une demi-heure ou une heure de terribles souffrances, grâce à la grande toxicité de la racine. Il suffit de 200 à 300 gr. de tubercules pour faire périr un cheval.

EXPÉRIENCES SUR LA TOXICITÉ DES RACINES DE L'ŒNANTHE

Les expériences faites sur les animaux pour étudier la toxicité de l'*Œnanthe crocata* sont peu nombreuses.

Cormerais et Pihan ont trouvé que 0 gr. 50 de résine d'œnanthe, donnés à un lapin, l'ont rendu malade pendant vingt heures; 0 gr. 60 de la même résine ont fait vomir un chien et lui ont produit des déjections sans toutefois amener la mort. (Il faut entendre par cette expression de résine, le résidu huileux obtenu par évaporation de l'éther résultant du traitement des racines par ce solvant.)

©BIU Santé

Gayet a vu mourir un chien adulte, de taille moyenne, après l'ingestion de 0 gr. 60 de ce même résidu.

Bloc a tué deux chiens, l'un de dix mois, l'autre d'un an, en leur faisant ingérer XX gouttes de cette huile d'œnanthe. Enfin, Ordoneau a constaté qu'une seule goutte, injectée sous la peau d'une grenouille, lui donne des convulsions bientôt suivies de mort.

SYMPTOMES DE L'EMPOISONNEMENT PAR L'ŒNANTHE

Le Dr Bloc a indiqué d'une manière très nette les symptômes et les lésions que l'on observe dans l'empoisonnement par la racine d'œnanthe. Les effets du poison se montrent plus ou moins vite après leur introduction dans l'organisme.

Voici les principaux de ces symptômes :

« *Système nerveux.* — Au début, frissons; perte de connaissance; amnésie; secousses brusques, intermittentes; cris aigus; délire plus ou moins prolongé; stupeur; vertige; mouvements convulsifs des muscles de la face, des mâchoires, des membres; parfois opisthotonos; trismus intense; dilatation de la pupille; défaillance; parfois convulsions horribles suivies d'un état d'insensibilité et de la mort.

« *Tube digestif.* — Sensation âcre de brûlure à la langue, la bouche, à l'arrière-gorge; sensation de constriction du pharynx; écume sanguinolente au nez, à la bouche; langue projetée et presque toujours mordue; cuisson aiguë s'étendant de l'œsophage à l'estomac et aux intestins; la moindre pression est douloureuse à l'épigastre et à l'abdomen, nausées, vomituritions suivies ou non d'effets; la matière des vomissements présente une odeur *sui generis* qui rappelle celle du céleri grillé.

« *Diagnostic.* — La seule affection qui présente, par ses symptômes, une analogie sérieuse avec l'empoisonnement par l'œnanthe, est l'épilepsie; mais les commémoratifs, les nausées et vomissements de substance ingérée et des odeurs spéciales, dissiperont les doutes, sans compter que les accidents dus à l'empoisonnement ont une durée fort longue, dépassant plus de huit heures, et pouvant même persister durant des jours et des semaines.

« *Pronostic.* — Ici le pronostic est fort grave, puisque, sur 124 individus dont le Dr Bloc en rapporte l'histoire, 55 succombèrent. »

TOXIQUE DE L'ŒNANTHE

D'après les auteurs, et nos propres expériences, le principe toxique des racines de l'*Œnanthe crocata* se trouve dans l'huile qu'elles sécrètent. Cette huile exhale une odeur particulière qu'elle communique à la

©BIU Santé

plante; elle est plus lourde que l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther et la benzine, insoluble dans l'eau, le chloroforme et le sulfure de carbone. L'éther de pétrole ne la dissout que lorsqu'elle n'a pas subi le contact de l'air qui l'oxyde presque instantanément en l'épaississant, en la résinifiant et certainement en modifiant sa composition. *Cette dernière, d'ailleurs, n'est pas encore déterminée.*

L'acide sulfurique concentré la transforme immédiatement en une masse charbonneuse noire. Cette réaction, très sensible, a été signalée par ORDONEAU, dans une thèse de Pharmacie (Montpellier) qui recommande d'opérer de la façon suivante lorsqu'on n'a que des traces de produit à sa disposition.

On imbibe une petite feuille de papier à filtrer de la solution éthérée du produit, et, après évaporation de l'éther, on verse sur le papier une goutte d'acide sulfurique concentré. A l'endroit touché, il se développe *immédiatement* une coloration noire intense.

Bien que cette réaction soit très sensible, *nous ne la croyons pas spécifique*. D'autres essences, et en particulier l'essence de rue, l'ayant donné d'une façon presque aussi nette et nous ne connaissons pas encore de procédé permettant de caractériser chimiquement et avec certitude l'huile sécrétée par les racines d'*Œnanthe crocata*.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES.

Les différents cas d'empoisonnement par l'œnanthe que mentionnent les auteurs dans les diverses expériences sur les animaux ont eu lieu soit avec des racines elles-mêmes, soit avec l'huile qui en a été extraite.

L'emploi d'une décoction de racines (décoction que l'inculpée déclare avoir fait boire à son mari) *n'est signalée dans aucun ouvrage.*

Il nous a donc fallu étudier ce cas particulier, afin de déterminer si les décoctions préparées par l'inculpée étaient ou non toxiques.

Nous avons repris, d'abord, les expériences peu nombreuses que nous avons signalées précédemment afin de nous faire une opinion personnelle et de pouvoir répondre aux diverses questions posées par le juge d'instruction.

*Expériences avec les racines d'*OEnanthe.

Nous avons effectué avec ces racines trois séries d'essais :

a) Avec la racine;

b) Avec l'huile extraite de cette racine;

c) Avec des décoctions de la racine.

a) *Essais avec les racines.* — Nous avons donné à un cobaye pesant 365 gr. et à jeun depuis la veille, une racine sur laquelle il s'est jeté

©BIU Santé

avec avidité et dont il a mangé 1 gr. 8. Un quart d'heure après, l'animal, pris de tremblements, est tombé sur le côté, en proie à de violentes convulsions alternativement cloniques et toniques, accompagnées de grincements de dents et d'opisthotonos, de sécrétion lacrymale abondante. Les convulsions se terminèrent au bout d'une demi-heure par la mort.

La racine fraîche renfermant, en moyenne, d'après nos calculs, 0 gr. 327 °/₀ d'huile toxique, le cobaye avait absorbé :

$$\frac{0,327 \times 1,8}{100} = 0,0058 \text{ d'huile,}$$

soit pour 100 gr. de poids corporel.

$$\frac{0,0058 \times 100}{365} = 0,0015 \text{ (1 milligr. 5).}$$

b) *Essais avec l'huile.* — L'huile que nous avons employée a été extraite de la racine coupée en fragments menus par épuisement à l'éther. 255 gr. de racine ont fourni ainsi 0 gr. 835 d'huile jaune, soit un rendement de :

$$\frac{0,835 \times 100}{255} = 0 \text{ gr. } 327 \text{ °/₀.}$$

Première expérience. — Nous avons injecté à un cobaye de 370 gr., 0 gr. 40 à 0 gr. 50 environ de cette huile.

Dix minutes après l'injection, l'animal est tombé brusquement sur le ventre, les membres en extension forcée; puis un saut brusque lui a fait quitter complètement le sol et il est retombé sur le côté en poussant quelques cris, les membres tétanisés et le tronc en opisthotonos. Enfin, après avoir présenté les mêmes symptômes (convulsions, etc.) que précédemment, il a succombé onze minutes après le début des accidents par arrêt de la respiration.

La mort est donc survenue vingt et une minutes après l'injection, c'est-à-dire avec une très grande rapidité. Sous la peau on retrouve, à l'endroit injecté, la majeure partie de l'huile qui n'a pas été absorbée.

Deuxième expérience. — Les décoctions préparées par l'inculpée renfermant de l'huile émulsionnée dans l'eau, nous avons, pour nous rendre compte de l'action d'un semblable produit, injecté en quatre fois (à 2 h. 45, à 4 heures, à 4 h. 20 et à 5 h. 30) à un cobaye de 390 gr., 16 cm³ d'une émulsion préparée en précipitant par 45 cm³ d'eau, une décoction de 0,167 d'huile dans 5 cm³ d'alcool, émulsion d'ailleurs très stable.

Dix minutes après la première injection, l'animal est inquiet, il se met en boule, son poil se hérisse, et il est agité de tremblements convulsifs; mais, à cette heure, il n'avait pas encore présenté de symptômes

©BIU Santé

graves. Nous avons cessé notre observation, et, le lendemain matin, nous avons trouvé le cobaye mort et froid dans sa cage.

c) *Essai avec une décoction de la racine.* — Pour nous placer à peu près dans les mêmes conditions que l'inculpée, nous avions demandé à M. le Juge d'instruction, les renseignements exacts sur la façon dont elle avait procédé à la préparation des décoctions qu'elle avait fait absorber à son mari.

Il résulte des extraits des interrogatoires que nous a transmis ce magistrat, que l'inculpée, pour préparer ses décoctions, projetait dans une petite quantité d'eau bouillante des racines de « pinpin » et maintenait l'ébullition pendant cinq minutes.

Une première fois, l'inculpée avait employé 7 ou 8 racines et une « petite bolée » d'eau. Une deuxième fois, elle avait fait bouillir 10 à 12 racines de la même façon.

En tout, elle avouait donc avoir fait bouillir 20 tubercules environ, c'est-à-dire 90 à 100 gr. de racines, puisque le poids moyen des racines saisies était de 4 gr. 7 en moyenne.

ACTION D'UNE DÉCOCTION D'ŒNANTHE SUR LE CHIEN.

Nous ne pouvions songer à faire ingérer à des cobayes 100 à 150 cm. de liquide. Nous avons donc opéré sur un chien adulte pesant 15 K^{os} 150.

Dans nos expériences, nous avons préparé une décoction en projetant les racines brisées, en deux ou trois fragments, comme l'inculpée déclarait l'avoir fait, dans l'eau bouillante, et en maintenant le tout en ébullition pendant cinq minutes.

La liqueur obtenue, après refroidissement, possède l'odeur caractéristique de la plante; elle est d'aspect louche et, à la surface, on aperçoit des gouttelettes huileuses jaunâtres.

Pour nous rendre compte si l'état de division des racines projetées dans l'eau bouillante a une influence sur la teneur de la décoction en huile toxique et pour déterminer la quantité de ce principe renfermé dans une liqueur, préparée avec 100 gr. de racines, nous avons fait un épuisement de cette liqueur à l'éther, et nous avons pesé le résidu après évaporation de ce véhicule.

Quand la racine a été brisée en deux ou trois fragments, le résultat est le même, et le poids de l'huile toxique renfermée dans une décoction de 100 gr. de racines est de 0 gr. 137.

La quantité totale du produit contenu dans les racines fraîches étant d'après le dosage précédemment indiqué de 0,327 °/$_{oo}$, on ne parvient donc, par décoction, qu'à extraire un peu moins de la moitié (5/12 du produit toxique).

©BIU Santé

Il semble donc résulter de ces expériences que l'état de division (à moins que ces divisions ne soient extrêmes) de la racine n'a aucune importance sur la sortie du produit toxique, et qu'il suffit que les canaux sécréteurs soient ouverts en un point, pour donner une liqueur chargée de ce principe.

Première expérience. — Nous avons fait absorber au chien en lui passant dans la gueule, au moyen d'un entonnoir, une décoction préparée avec 40 gr. de racines. L'animal déglutit mal le liquide introduit; une partie se répand sur le sol. L'absorption a eu lieu à 10 h. 7, sans donner lieu à aucun symptôme jusqu'à 2 heures du soir. Nous lui avons fait absorber, toujours par le même procédé, une nouvelle décoction préparée avec 50 gr.; une certaine quantité se répand encore sur le sol. Une heure après cette seconde absorption, l'animal vomit une première fois; il semble abattu et vingt-cinq minutes plus tard, il vomit une seconde fois et plus abondamment.

Les matières vomies sont jaunâtres, liquides, formées de bile et d'une grande quantité de mucus. Les vomissements semblent avoir soulagé l'animal qui mange trois heures après, mais avec peu d'appétit, la soupe qu'on lui présente. Le lendemain, il est complètement remis.

Deuxième expérience. — Le surlendemain de l'expérience précédente, nous avons essayé de faire absorber au chien par le même procédé une nouvelle décoction; mais nous n'avons pu y parvenir, l'animal se refusant à déglutir. Nous avons alors arrosé, avec une décoction, une petite quantité de pain que nous lui avons présentée; après l'avoir flairé, il s'en est éloigné. Le soir, nous avons ajouté à sa soupe (500 gr. de pain, plus du beurre) une décoction de 50 gr. de racines. Il a mangé le tout et a survécu.

A-t-il éprouvé quelque accident pendant la nuit. Nous ne pouvons le dire.

Troisième expérience. — Ne pouvant faire absorber d'une façon certaine la décoction à notre animal, nous avons eu recours (le chien étant placé sur une table de contention) à la sonde œsophagienne pour la lui introduire dans l'estomac.

Une décoction refroidie de 100 gr. de racines fraîches, lui a été ainsi donnée à 11 heures du matin; à 11 h. 45, l'animal vomit une première fois, à 11 h. 50, une seconde fois et à 11 h. 52 il tombe brusquement sur le flanc en proie à des convulsions alternativement cloniques et toniques le tronc en épisthotonos, les pupilles dilatées, ouvrant et fermant brusquement la gueule d'où s'échappe une quantité considérable de bave spumeuse blanche.

Cette crise dure cinq minutes, puis l'animal se relève, l'œil hagard; il se tourne vers nous, ne semble plus nous reconnaître et pendant trois minutes, il pousse des aboiements furieux interrompus par des grognements. En même temps, il a quelques évacuations alvines et ne paraît

©BIU Santé

pas s'en rendre compte. Toutefois, cet état ne tarde pas à s'améliorer peu à peu; l'œil reprend son expression naturelle; le chien semble nous reconnaître et vient vers nous lorsque nous l'appelons.

Enfin, quelques heures après, il mange avec assez d'appétit la soupe qui lui est donnée. Nous le laissons au repos pendant une dizaine de jours.

QUATRIÈME EXPÉRIENCE. — L'expérience précédente n'ayant pas amené la mort de l'animal, probablement par suite du rejet du toxique avec la matière vomie, nous avons pensé que le même taux donné en plusieurs fois, pourrait se trouver absorbé sans vomissements.

Nous avons introduit dans l'estomac, à 10 h. 5, au moyen d'une sonde œsophagienne, une décoction de 40 gr. de racines fraîches. L'animal ne paraît pas incommodé; il ne vomit pas. A 5 h. 10 de l'après-midi aucun symptôme d'empoisonnement ne s'étant produit, nous lui faisons absorber, toujours par le même procédé, une nouvelle décoction préparée avec 60 gr. de racines.

A 5 h. 35, c'est-à-dire vingt-cinq minutes après l'ingestion, l'animal, qui n'a pas eu de vomissements, tombe brusquement sur le côté, agité de convulsions très violentes alternativement cloniques et toniques; les maxillaires se rapprochent convulsivement (trismus); la langue est mordue, une bave sanguinolente très abondante s'échappe de la gueule; les pupilles dilatées, le tronc en opisthotonos. Cette crise dure deux minutes, puis l'animal se relève et aboie vigoureusement; l'œil est hagard, les pattes sont agitées de mouvements convulsifs et au bout d'une minute, après avoir fait des efforts pour se maintenir debout, il retombe sur le côté, en proie à une seconde crise analogue à la première, mais de courte durée. Il cherche à se relever, mais ne peut y parvenir car une troisième crise le terrasse de nouveau.

Cette dernière crise dure de cinq heures quarante à six heures cinq et est d'une violence inouïe. Les convulsions toniques dominent; les membres sont tétanisés dans l'extension. Le trismus est intense; la langue est mordue; l'animal se frappe la tête contre le plancher; la respiration est suspendue pendant des périodes variant de seize à trente secondes et des convulsions cloniques alternent avec les convulsions toniques qui diminuent peu à peu d'intensité.

A 5 h. 55, l'animal tombe dans un état comateux, interrompu de temps à autre par quelques convulsions toniques, suivies d'expirations bruyantes avec rejet de bave spumeuse sanguinolente.

Enfin, à 6 h. 5, nous constatons l'arrêt du cœur: l'animal est mort.

Ces expériences personnelles démontraient finalement :

1° Que les racines d'œnanthe, ingérées en nature, sont d'une toxicité indéniable, reconnues comme telles déjà par les auteurs signalés au cours de cette étude.

2° Qu'une décoction de ces racines, préparée dans les conditions sui-

©BIU Santé

vies par l'inculpée — démonstration qui n'avait pas été faite avant nous, — s'est montrée chez un chien de 15 K^gs, d'une toxicité également indéniable et que cette décoction fait d'autant mieux sentir son action, que celle-ci est donnée en un plus grand nombre de fois. De cette façon, en effet, on évite les vomissements et par suite le rejet de tout ou partie du poison (1).

N. B. — J'ajoute que cette affaire d'empoisonnement se termina aux assises par la condamnation aux travaux forcés de la criminelle, seulement âgée de vingt-deux ans !

On trouvera, sans doute, que la publication tardive de cet extrait de notre rapport n'arrive plus à son heure. Cela est certain. Mais j'ai pensé que rien encore, à ma connaissance, n'ayant été publié avec précision, depuis 1902, sur la composition du toxique renfermé dans l'huile des racines de l'*Œnanthe crocata*, il ne m'a pas paru inutile d'attirer l'attention des chercheurs sur cette importante lacune. Je la signale donc, à toutes fins utiles, aux lecteurs de ce *Bulletin*, qui trouveront, s'ils le désirent, dans notre pays, plus particulièrement en Bretagne, et en abondance, toute la matière indispensable à une recherche, difficile peut-être, mais assurément très intéressante.

C. LENORMAND,

Professeur honoraire de chimie analytique
et toxicologique à l'Ecole de Médecine
et de Pharmacie de Rennes.

Principaux constituants actifs et méthodes de titrage biologique de l'extrait testiculaire.

[*Suite et fin* (2).]

II. — MÉTHODES PHYSIOLOGIQUES D'ESSAI ET DE TITRAGE DE L'HORMONE SEXUELLE MALE

Toutes ces substances : androstérone, déhydroandrostérone, androstandione, exercent une action plus ou moins spécifique sur la croissance et le développement des organes génitaux mâles atrophiés par la castration (vésicules séminales, prostate, glande de COOPER, *Vas deferens*, glandes prénuptiales des mammifères), l'apparition des caractères sexuels

1. Extrait d'un rapport judiciaire des professeurs G. PERRIER et C. LENORMAND.
2. Voir *Bull. Sc. pharm.*, mai 1936, **43**, p. 293.

©BIU Santé

secondaires correspondant à la période de maturité des gonades et disparaissant à la suite de la castration [crête de coq, parure nuptiale des poissons (1)]; elles contrôlent l'action sécrétrice des glandes génitales; elles agissent sur la production, la durée de la vie et la mobilité des spermatozoïdes. Ces propriétés ont été utilisées par les expérimentateurs pour caractériser et doser l'hormone mâle dans les préparations testiculaires; la seconde appliquée chez le coq; les autres employées chez les rongeurs (cobaye, rat, souris).

Jusqu'en 1935 aucun accord ne s'était fait entre les divers expérimentateurs sur la valeur respective de ces méthodes, aucune ne pouvait être standardisée et adoptée dans les différents laboratoires.

La première conférence de standardisation des hormones sexuelles (Londres, 30 juillet-1er août 1932 [44]), n'avait pu formuler de recommandation sur le titrage des hormones mâles, faute de données expérimentales suffisantes sur la question pour une entente internationale et faute de quantité suffisante de principe actif susceptible de servir d'étalon de référence.

Les belles découvertes de Butenandt et de Ruzicka comblèrent une de ces lacunes en permettant de réunir un stock suffisant de principe actif : l'androstérone. Désormais, l'établissement d'une préparation-étalon à partir de cette hormone et d'une unité internationale apparaissait possible. A cet effet, le 15 juillet 1935, se réunit à Londres une nouvelle conférence qui inscrivit cette question à l'ordre du jour. La découverte de David, Dingemanse, Freud et Laqueur a modifié encore l'état des choses et une conférence intergouvernementale pour la standardisation biologique (1-4 octobre 1935 [5]) a proposé la création d'un nouvel étalon d'hormone mâle constitué par la testostérone cristallisée.

Après avoir décrit brièvement les techniques nouvelles de dosage biologique de l'hormone sexuelle mâle, nous résumerons les décisions des conférences internationales en ce qui concerne son dosage et son étalonnage biologique.

§ I. — Méthodes de dosage biologique des substances a action d'hormone male.

Les deux tests choisis, en raison de leur sensibilité et de leur précision, pour doser l'activité des préparations d'hormone mâle sont les suivants : variation de la croissance de la crête du coq, régénération des glandes génitales et annexes chez les rongeurs. Un grand nombre de techniques de dosage physiologique basées sur ces tests ont été proposées; nous nous bornons à étudier les plus importantes.

1. Cette technique (Glaser et Hample [32, 33] a fait l'objet d'une intéressante mise au point par A. Beaune [1] parue dans ce journal.

©BIU Santé

1° *Variation de la croissance de la crête de coq.*

C'est au physiologiste français PEZARD [57, 58] qu'on doit le premier test de l'hormone mâle. En 1927, ce savant, non seulement a montré par des expériences de greffe de testicule au chapon que la croissance de la crête est de dépendance hormonale, mais a défini avec une remarquable précision les bases expérimentales de ce test. Celles-ci ont été appliquées peu de temps après à la pharmacologie et perfectionnées par DE FREMERY, FREUD et LAQUEUR [24] d'une part, WOMACK, KOCH, DOMM et JUHM [73] d'autre part. Ainsi perfectionné, le test de PEZARD a servi ultérieurement à la plupart des chimistes pour essayer l'activité des diverses préparations obtenues. Toutefois, étant donné que les méthodes d'essai ont été pratiquées de façons très différentes par les divers auteurs, il en découle que les résultats obtenus et les unités définies conventionnellement pour exprimer l'activité hormonale des substances étudiées ne sont pas toujours comparables. Nous examinerons successivement les méthodes étudiées et les unités proposées.

A. MÉTHODES UTILISÉES. — Elles peuvent, très approximativement, être classées en trois séries.

a) *Méthode de* FUSSGANGER. — Cette méthode consiste à déterminer l'accroissement de la crête par application superficielle de la préparation testiculaire sur cet organe [26].

b) *Méthode de* GALLAGHER *et* KOCH. — Cette méthode s'attache à déterminer la plus petite dose qui, administrée en cinq injections quotidiennes, produit le sixième jour un accroissement total de 3 à 7 mm. de hauteur de la crête du chapon (Brown Leghorn [27, 28, 29]).

c) *Méthode de* BUTENANDT *et* LAQUEUR. — Elle consiste à déterminer l'accroissement de la surface totale de la crête par la mesure planimétrique des silhouettes photographiques (1). Le mode d'administration diffère suivant les expérimentateurs : l'école allemande (BUTENANDT et TSCHERNING [14, 69]), estimant que la croissance optima est obtenue en deux ou trois jours, administre l'hormone une fois par jour pendant deux jours et mesure la surface le troisième et le quatrième jour ; l'école hollandaise (LAQUEUR [22, 43]), cherchant un effet maximum de croissance, administre au contraire le produit deux fois par jour pendant quatre jours et effectue la détermination le cinquième jour.

B. UNITÉS-OISEAU. — Si les méthodes suivies par les expérimentateurs sont divergentes, les unités exprimant l'activité hormonale spécifique des substances étudiées sont encore moins comparables. L'unité-oiseau, définie par GALLAGHER et KOCH, est *la quantité de principe qui, injectée*

1. Récemment GRADSTEIN [34], a proposé une méthode photoélectrique donnant par mesure au photoplanimètre, des résultats plus indépendants du coefficient personnel.

©BIU Santé

quotidiennement à dix chapons Brown Leghorn, pendant cinq jours, produit le sixième jour un accroissement moyen de 5 à 10 mm. de hauteur sur au moins 5 animaux [27, 28]. L'unité-coq de BUTENANDT *est la quantité qui, administrée une fois par jour pendant deux jours, produit un accroissement moyen de 15 à 20 mm. de la crête, le troisième et quatrième jour sur au moins trois chapons White Leghorn* [8, 13, 14]. Pour LAQUEUR, enfin, *l'unité est la dose qui, injectée deux fois par jour, pendant quatre jours, produit le cinquième jour un accroissement de 15 °/₀ chez 7 animaux sur 8* [27]. Nous indiquons dans le tableau suivant l'activité comparée sur la crête de coq de divers tissus (sang, testicule) et divers produits isolés, parmi lesquels la testostérone est le plus actif.

ACTIVITÉ COMPARÉE SUR LA CRÊTE DE COQ DES DIVERS PRODUITS.

Quantité de substance équivalente à une unité-coq.

PRODUIT ÉTUDIÉ	QUANTITÉ	AUTEURS
Urine	600 cm³.	BUTENANDT.
Sang	600 cm³.	BUTENANDT.
Tissu testiculaire de taureau	30 gr.	BUTENANDT.
—	50 à 75 gr.	MC GEE-KOCH.
« Hormone testiculaire »	0 milligr. 50	FRATTINI et MAINO.
Androstérone urinaire PF : + 183° + 185°	150 à 200 γ.	BUTENANDT-TSCHERING.
Androstérone synthétique PF : + 183°5	60 γ.	TSCHOPP.
—	100 γ.	Conf. int. de Londres (1935).
—	70 à 100 γ.	BUTENANDT-DANNENBAUM.
Dehydroandrostérone PF : + 148°	600 γ.	RUZICKA-TSCHERNING.
Androstandione PF : + 132°	100 γ.	RUZICKA.
Androstandiol PF : + 221°	40 à 50 γ.	BUTENANDT-TSCHERNING.
Produit de première purification sulfurique d'extr. testiculaire.	50 à 100 γ.	DAVID-FREUD.
—	—	DINGEMANSE-LAQUEUR.
Produit de première purification distillation dans le vide	20 à 30 γ.	DINGEMANSE-LAQUEUR.
Testostérone cristallisée PF : + 154°	10 γ.	DINGEMANSE-LAQUEUR.
	25 à 30 γ.	BUTENANDT-HANISCH.

L'examen de ce tableau permet de constater que les activités déterminées par les divers auteurs pour un même corps sont souvent différentes (¹, ²). Cette divergence semble due à deux causes : la différence entre les unités choisies (KOCH), l'absence d'utilisation par certains auteurs d'un étalon de référence ; or, comme le conseille pour tous les

1. L'unité-coq de l'androstérone (BUTENANDT), comme le remarque RUZICKA [62], est quatre fois plus élevée que celle de TSCHOPP [69 *bis*].

2. D'après GREENWOOD, BLYTH et CALLOW [35], des expériences effectuées en 1933, dans quatre laboratoires différents (KOCH, LAQUEUR, BUTENANDT, GREENWOOD), avec une même préparation et une même technique, ont donné des résultats divergents.

©BIU Santé

dosages biologiques le professeur BURN, l'unité doit être définie, *non pas par rapport à une réaction de l'animal, mais par rapport à un poids donné d'étalon.* Cette règle doit être suivie avec d'autant de rigueur, pour la méthode de la crête de coq, que le facteur lumière influence la croissance de la crête (GALLAGHER et KOCH [**28**, **29**], WOMACK, KOCH, DOMM et JUHM [**74**]).

2° *Régénération des glandes génitales et annexes chez les rongeurs* (1).

Le test a été utilisé chez le cobaye, le rat, la souris ; deux techniques ont été envisagées, basées sur le test de régénération microscopique ou macroscopique de ces glandes.

A. — *Régénération microscopique des glandes génitales.* — La méthode consiste à déterminer histologiquement la quantité d'hormone qui, injectée chez le rat ou la souris castrée prévient une dégénérescence cellulaire ou provoque le retour à l'état cytologique normal de la prostate (MOORE et GALLAGHER [**53**, **54**]), de la glande de COOPER (HELLER) du *vas deferens* (VATNA [**70**]), des vésicules séminales (VOSS et LŒWE [**71**], MOORE [**53**], MARTINS et ROCHA E SILVA [**51**]).

LŒWE et VOSS [**45**] ont proposé de définir une unité pour le dosage des préparations testiculaires par leur méthode ; celle-ci serait *la plus petite quantité qui, injectée en trois doses en trente-six heures chez la souris castrée de quatre semaines amène un retour à la normale cytologique, des vésicules séminales, cent heures après la première injection.*

B. — *Régénération macroscopique des glandes génitales.* — Deux techniques ont été proposées : l'une basée sur l'augmentation de volume des vésicules séminales (MUTO [**55**], MARTINS et ROCHA E SILVA [**51**]), délicate et imprécise ; l'autre basée sur un test plus net et plus facile à observer ; l'augmentation de poids de la prostate et des vésicules séminales (KORENCHEWSKY [**38**, **39**, **40**, **41**, **42**]) ou encore de glandes annexes (KORENCHEWSKY [**39**], WANG et WU [**72**]). Par des recherches très minutieuses, KORENCHEWSKY a pu montrer que l'accroissement de poids de l'ensemble, prostate et vésicules séminales, par rapport à des témoins, est rigoureusement proportionnel à la quantité d'extrait testiculaire ou d'androstérone injectée, à condition d'utiliser un nombre suffisant d'animaux de même souche et castrés avant maturité sexuelle. Vérifiée par certains auteurs, la méthode s'est montrée à la fois très sensible et très précise (BUBRING et BURN [**4**], CAHEN [**16**]) ; elle manque toutefois de spécificité, le dosage étant influencé par la présence de folliculine, qui exerce la même action que l'hormone mâle sur les vésicules séminales

1. Les autres tests biologiques manquent, soit de régularité et de précision (test mobilité des spermatozoïdes dans l'épididyme, MOORE [**53**], KABAK [**37**]), soit de sensibilité (test éjaculation électrique chez le cobaye, MOORE et GALLAGHER [**53**], KABAK [**37**]).

©BIU Santé

(KORENCHEWSKY [39], TSCHOPP [69 *bis*], CAHEN [16]). Une méthode plus caractéristique, quoique plus délicate, consiste à déterminer l'accroissement de poids, soit de la prostate seule, soit du pénis (KORENCHEWSKY [39], TSCHOPP [69 *bis*], CAHEN [16]) chez le rat castré avant maturité sexuelle, âgé de moins de trente jours, soit encore de la glande préputiale chez le rat castré âgé de soixante jours (WANG et WU [72]. Quoi qu'il en soit, toutes ces méthodes présentent sur la méthode de croissance de la crête du chapon l'avantage d'être plus rapides et plus pratiques.

Comme l'avaient fait les précédents auteurs pour les méthodes ci-dessus envisagées, KORENCHEWSKY [41] a proposé également une unité d'hormone testiculaire. Celle-ci est la *plus petite dose quotidienne qui, injectée à raison de deux fois par jour, pendant sept jours, produit par rapport au témoin un accroissement moyen de 40 % de l'ensemble prostate, vésicules séminales sur un minimum de 3 souches de rats castrés avant maturité sexuelle.* D'après KORENCHEWSKY, l'unité-rat serait équivalente à une unité-coq (celle-ci étant déterminée dans les laboratoires SCHERING).

Une même critique doit, nous semble-t-il, être faite à l'unité-rat qu'à l'unité-coq ; dans ce cas aussi, il nous paraît rigoureux de définir l'unité non pas par un accroissement absolu des glandes génitales, mais par un poids donné d'étalon doué d'activité spécifique biologique sur ces organes.

§ II. — DÉCISIONS DES CONFÉRENCES INTERNATIONALES DE STANDARDISATION DES HORMONES SEXUELLES.

Sans prendre de résolutions, la première Conférence internationale de standardisation des hormones sexuelles (Londres, 30 juillet-1er août 1932) s'était bornée à interroger des spécialistes anglais, américains, hollandais et allemands sur les possibilités d'une action future.

Depuis cette époque, les grands progrès survenus à la suite de la découverte de l'androstérone ont permis à la seconde conférence de Londres (11-15 juillet 1935) de formuler diverses recommandations en ce qui concerne non seulement la question d'une méthode de dosage biologique susceptible d'être adoptée dans les différents laboratoires, mais encore l'établissement à la fois d'une *préparation-étalon* destinée à servir de référence au dosage biologique des substances à action d'hormone mâle et d'une *unité internationale*. Nous examinerons successivement ces divers points.

1° *Méthode de dosage biologique de l'hormone mâle.*

La seule technique qui, en 1935, a paru à la Conférence [44] suffisam-

©BIU Santé

ment spécifique (1) pour permettre la comparaison avec l'étalon est celle qui repose sur l'accroissement de la crête du chapon (technique de GALLAGHER et KOCH [28-29]). La Conférence a recommandé en outre, d'administrer l'hormone par injection intramusculaire (dans les muscles pectoraux) et non pas par application superficielle sur la crête. Enfin, elle a insisté sur la nécessité de pratiquer dans des conditions rigoureusement identiques l'essai de l'étalon et l'essai de la substance inconnue (injection dans le même solvant et suivant un même mode d'administration).

La Conférence a souligné, en outre, l'intérêt qu'il y aurait à perfectionner les méthodes de titrage utilisant les mammifères et à en étudier la spécificité. Il nous semble que, seule une méthode utilisant des êtres plus évolués dans l'échelle animale donnerait des résultats dont l'interprétation permettrait de conclure avec rigueur des animaux à l'homme.

2° *Établissement d'une préparation-étalon de l'hormone mâle.*

L'établissement d'une préparation étalon destinée à servir de référence en vue du titrage biologique des substances douées de l'activité spécifique qu'exercent les hormones mâles apparut non seulement possible, mais nécessaire à la seconde Conférence de Londres [44]. En raison de son caractère défini et pur, l'androstérone a été adopté comme étalon international. Celui-ci consiste en une préparation cristallisée pure d'androstérone synthétique, définie par ses constantes physiques : PF : + 183°5 + 184°5 (après correction) $[\alpha]$ $[_D]$ (20°) : + 97°3 (dans l'alcool absolu). Le « National Institute for Medical Research » a été chargé de la préparation de cet étalon (par mélange homogène d'échantillons d'androstérone pur offerts par BUTENANDT, LAQUEUR et MIESCHER) et de sa conservation en ampoules de 250 milligr. sous forme de cristaux anhydres, à la température de 0°, à l'abri de la lumière et de l'oxygène.

3° *Unité internationale d'hormone mâle.*

La seconde Conférence de Londres [44] a proposé de définir, comme unité internationale des substances à action d'hormone mâle, la dose quotidienne nécessaire pour donner une réponse facilement mesurable de la crête de coq après cinq jours (GALLAGHER et KOCH), *dose représentée par un certain poids d'étalon* (0 milligr. 10 d'androstérone).

Ces décisions ont été modifiées récemment par la Conférence inter-

1. La méthode possède, de plus, l'avantage de permettre l'essai biologique de la préparation inconnue et de l'étalon sur une même série d'animaux étant donné que, dans certaines conditions (GALLAGHER et KOCH [28], BUTENANDT et TSCHERNING [69] ont établi que pour certains animaux sélectionnés par l'expérience, la crête, quelque temps après une injection d'hormone, revient à son minimum.

©BIU Santé

gouvernementale de standardisation biologique (Genève, 1-4 octobre 1935 [5]). La Commission technique d'étalonnage des produits médicamenteux, présidée par Sir HENRY DALE (délégué français, professeur TIFFENEAU), a proposé, en effet, d'étudier la substitution comme étalon de la testostérone cristallisée à l'androstérone.

CONCLUSIONS

Les divers faits, brièvement résumés ci-dessus, montrent les progrès rapides réalisés dans nos connaissances sur les constituants actifs du testicule.

Non seulement on a pu isoler une hormone testiculaire très pure et très active, *la testostérone*, mais on peut aisément parler de sa structure chimique (Δ 4-5 androsten 17-ol 3-one) et des rapports entre sa constitution chimique et son action physiologique; on peut prévoir même, avec une grande vraisemblance, les substances de l'organisme dont elle dérive. On peut enfin doser avec précision cette hormone, par une méthode physiologique basée sur la croissance de la crête du chapon.

Deux lacunes semblent cependant persister dans cette étude. D'une part, il est impossible d'affirmer que la testostérone soit l'unique hormone mâle et que son action physiologique corresponde à l'activité totale du testicule. D'autre part, il ne semble pas encore exister de méthode spécifique et rigoureuse de dosage de l'hormone sexuelle mâle chez les mammifères, méthode à la fois plus rapide et plus pratique que la méthode de croissance de la crête du chapon et suffisamment au point pour être standardisée dans les différents laboratoires. Cependant, seule une telle méthode permettrait de résoudre un problème essentiel : *quelle est la teneur en hormone mâle des divers organismes, soit normaux aux différentes périodes de la vie, soit pathologiques?* De la solution de ce problème dépendent à la fois l'efficacité et l'innocuité des applications cliniques d'une telle hormone, peut-être cancérigène.

R. CAHEN.

BIBLIOGRAPHIE

[1] BEAUNE (A.). Le dosage biologique de l'hormone mâle sur la bouvière. *Bull. Sc. pharm.*, 1935, **42**, p. 193.

[2] BERTHOLD (C.). *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1849, p. 42, cité par BUTENANDT (A.). Neue Ergebnisse auf den Gebiet der Sexualhormone. *Wien. klin. Woch.*, 1934, **47**, p. 899.

[3] BROWN-SEQUARD (H.). Des effets produits chez l'homme par des injections sous-cutanées d'un liquide retiré des testicules frais de cobaye et de chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1899, p. 415-429.

[4] BUBRING (E.) et BURN (J. H.). The estimation of oestrin and male hormone in oily solution. *Journ. Physiol.*, 1935, **85**, p. 320.

©BIU Santé

[5] *Bulletin trimestriel de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations*, **4** extrait, n° 11, p. 651.

[6] Burn (J. H.). Biological test. *Pharmac. Journ.*, 1932, **3**, p. 189.

[7] Butenandt (A.). Ueber die chemische Untersuchung der Sexualhormone. *Z. angew. Chem.*, 1931, **44**, p. 905.

[8] Butenandt (A). Neue Ergebnisse auf den Gebiet der Sexualhormone. *Wien. klin. Woch.*, 1934, **47**, p. 899.

[9] Butenandt (A.) et Dannenbaum (H.). Ueber Androsteron III. Isolierung eines neuen physiologisch unwirksamen Sterinderivates aus Männerharn; seine Verknüpfung mit Dehydroandrosteron und Androsteron. Eine Beitrag zur Konstitution des Androsterons. *Ztsch. f. physiol. Chem.*, 1934, **229**, p. 192.

[10] Butenandt (A.), Dannenbaum (H.), Hanisch (G.) et Kudzus (H.). Ueber Dehydroandrosteron. *Ztschr. phys. Chem.*, 1935, **237**, p. 57.

[11] Butenandt (A.) et Hanisch (G.). Ueber Testosteron. Unwandlung des Dehydroandrosterons im Androstandiol und Testosteron; ein Weg zur Darstellung des Testosterons aus Cholesterins. *Hoppe Zeylers Ztschr. für phys. Chem.*, 1935, **237**, p. 89.

[12] Butenandt (A.) et Kudzus (H.). Ueber Androstendion, einen hochwirksam männlichen Prägungstoff. *Hoppe Zeylers Ztschr. physiol. chem.*, 1935, **237**, p. 75.

[13] Butenandt (A.) et Tschernıng (K.). Ueber Androsteron. I. Isolierung und Reindarstellung aus Männerharn. *Hoppe Zeylers Ztschr. phys. Chem.*, 1934, **229**, p. 167.

[14] Butenandt (A.) et Tschernıng (K.). II. Seine chemische Charakterisierung. *Ibid.*, 1934, **229**, p. 191.

[15] Butenandt (A.) et Tschernıng (K.). Ueber Androsteron. II. Androstandiol, ein physiologisch hoch aktives Reduktionsprodukt des Androsterons. *Ztschr. physiol. Chem.*, 1935, **234**, p. 224.

[16] Cahen (R.). Sur la spécificité des hormones sexuelles. *Bull. Sc. pharm.*, 1936, **43**, p. 24.

[17] Cuny (L.) et Quivy (D.). Données actuelles sur l'hormone testiculaire. Masson, 1932.

[18] David (K.). Ueber das Testosteron, das kristallisierte männliche Hormon aus Stierentestes. *Acta brevia Neerl.*, 1935, **5**, p. 85.

[19] David (K.). Ueber das Testosteron, das kristallisierte männliche Hormon aus Stierentestes. *Acta brevia Neerl.*, 1935, **5**, p. 108.

[20] David (K.), Dingemanse (E.), Freud (J.) et Laqueur (E.). Ueber kristallinisches Hormon aus Hoden (Testosteron) wirksamer als aus Harn oder Cholesterin bereitetes Androsteron. *Hoppe Zeylers Ztschr. f. phys. Chem.*, 1935, **233**, p. 281.

[21] David (K.) et Freud (J.). About crystalline male hormone from urine. *Acta brevia Neerl. physiol.*, 1935, **5**, p. 31.

[22] Dingemanse (E.), Freud (J.) et Laqueur (E.). Differences between male hormone extracts from urine and from tests. *Nature*, 1935, **135**, p. 184.

[23] Frattini et Maino (M.). Zur Frage der Isolierung des Testikelhormons. *Z. angew. Chem.*, 1932, **45**, p. 324.

[24] Fremery (P. de), Freud (J.) et Laqueur (E.). *Pflüger's Arch. Phys.*, 1930, **226**, p. 740.

[25] Freud (J.). Continued observations with reference to the effect of various male hormone in hypophysectomised animals. *Acta brevia Neerl.*, 1935, **5**, p. 97.

[26] Fussganger (R.). Medizin und Chemie. 10. *Farbenindustrie, Leverkusen. a. Rh.*, 1934, **1**, p. 3607; 1934, **2**, p. 193.

[27] Gallagher (C. F.) et Koch (F. C.). Studies on the quantitative assay of the testicular hormone and on its purification and properties. *Proc. second intern. Sex Congress Research*, 1930, p. 315.

©BIU Santé

[28] Gallagher (C. F.) et Koch (F. C.). The quantitative assay of the testicular hormone by the comb-growth reaction. *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1930, **40**, p. 328; *Ibid.*, 1935, **54**, p. 97.

[29] Gallagher (C. F.) et Koch (F. C.). Technique and accuracy of the testicular hormone assay. *J. biol. Chem.*, 1933, **100**, p. xlvii.

[30] Gallagher (C. F.) et Koch (F. C.). Effect of alkali on the comb-growth stimulating male hormone. *J. biol. Chem.*, 1933, **100**, p. xlvii; *Ibid.*, 1934, **104**, p. 611.

[31] Girard (A.). La chimie des hormones sexuelles. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **15**, p. 562.

[32] Glaser (F.) et Hampel (O.). Unser Fischtest als Standardsierungsmethode des männlichen sexualhormons. *Endokrin.*, 1932, **11**, p. 81.

[33] Glaser (F.) et Hampel (O.). Der Nachweis des männlichen Sexualhormons mit dem Fischtest. *Deutsche med. Woch.*, 1932, **58**, p. 1247.

[34] Gradstein (S.). A photoelectric method of measuring the comb of capons in the assay of male hormones. *Arch. int. pharm.*, 1935, **51**, p. 113.

[35] Greenwood (A. W.), Blyth (Jsc.) et Callow (R.). Quantitative studies on the response of the capons comb to androsterone. *Biochem. Journ.*, 1935, **29**, p. 1401.

[36] Guy-Laroche (M.). Nos connaissances actuelles sur l'hormone mâle. *Bull. Soc. Thér.*, 1935, **90**, p. 213.

[37] Kabak (J. M.). Männliches Geschleschtshormon aus dem Harn und seine Prüfung an Säugetieren. *Endokrin.*, 1932, **9**, p. 250.

[38] Korenschewsky (V.). Castrated Rats for the assay of testicular hormone. *Biochem. Journ.*, 1932, **26**, p. 1300-1305.

[39] Korenschewsky (V.) et Dennisson. The effect on male rats of simultaneous administration of male and female sexual hormones and the relation to the assay of the hormones. *Biochem. Journ.*, 1934, **28**, p. 1426.

[40] Korenschewsky (V.), Dennisson (M.) et Schalit (R.). The response of castrated rats to the injection of testicular hormone. *Biochem. Journ.*, 1932, **26**, p. 1306-1314.

[41] Korenschewsky (V.), Dennisson (M.) et Kohn Speyer (A.). The rat unit of testicular hormone. *Biochem. Journ.*, 1932, **26**, p. 2097-2107.

[42] Korenschewsky (V.), Dennisson (M.) et Kohn Speyer (A.). The effect of testicular hormone on normal sexually mature rats. A method of biological assay. *Biochem. Journ.*, 1933, **27**, p. 1506.

[43] Laqueur (E. K.), David (E.), Dingemanse et Freud (J.). Ueber männliches Hormon Unterschied von Androsteron aus Harn und Testosteron aus Testes. *Acta brevia Neerl. phys.*, 1935, **5**, p. 84.

[44] *League of Nations. Quart bull. health org.*, 1935, **4**, n° 3, p. 620.

[45] Loewe (S.) et Voss (H. E.). Der Stand der Erfassung des männlichen Sexhormons (Androkinins). *Klin. Woch.*, 1930, **9**, p. 481.

[46] Loewe (S.), Voss (H. E.), Lange (F.) et Wohner (A.). Sexualhormone Befunde im männlichen Harn. *Klin. Woch.*, 1928, **7**, p. 1376.

[47] Loewe (S.), Voss (H. E.) et Lange (F.). Auswertung des Andokrinin gehalts von Testispräparaten des Handels. *Arch. f. exp. Path.*, 1931, **162**, p. 633-648.

[49] Mc Gee (L. C.). *Proc. Inst. Medicine Chicago*, 1927, **6**, p. 242, cité par Koch (F. C.). Biochemical studies on the testicular hormone Sex Congress, 322.

[50] Mc Gee (L. C.), Juhm (M.) et Domm. The developpment of secondary sex characters in capons by injection of extract of bull tests. *Amer. Journ. Physiol.* 1928, **87**, p. 406.

[51] Martins (Th.) et Rocha e Silva. Utilisation des vésicules séminales de la souris blanche comme test des hormones testiculaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, p. 480.

©BIU Santé

[52] Matsuzaki (K.). *Mitt. med. ges. Tokyo*, 1934, **48**, p. 1515.
[52 *bis*] Matsuzaki (K.). *J. B. J. Med. Sci.*, 1934, **7**. p. 1.
[53] Moore (C. R.) et Gallagher (T. F.). The threshold relationship of testes hormone indicators in mammals. *J. Pharm. exp. Ther.*, 1930, **40**, p. 341.
[54] Moore (C. R.) et Mc Gee. On the effects of injecting lipoid extracts of bull testes into castrated guinea-pigs. *Amer. Journ. Physiol.*, 1928, **87**, p. 436.
[55] Muto (C.). The test of the male hormone by the measurement of the increase in weight of the seminal vesicles of castrated rats. A new rat unit. *Acta med. Keijo*, 1928, **2**, p. 125.
[56] Ogata (A.) et Hirano (S.), *Journ. pharm. Soc. Jap.*, 1934, **54**, p. 1068.
[57] Pézard. Die Bestimmung der Geschlechtsfunktion bei der Hühnern. *Ergebnisse d. physiol.*, 1928, **27**, p. 552.
[58] Pézard. Remarques concernant l'endocrinologie sexuelle et la loi dite du « tout ou rien ». *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, p. 442.
[59] Ruzicka (L.), Goldberg (M. W.) et Brunger (H.). Zur Kenntnis der Sexualhormone. I. Ueber die Gewinnung von 3 chlor und 3 oxyätio-allocholanon 17. Synthese einer Verbindung von den Eigenschaften des Testikelhormons. *Helvetica chemica Acta*, 1934, **17**, p. 1389.
[60] Ruzicka (L.), Goldberg (M. W.), Meyer (Jules), Brugger (H.) et Echenberger. Zur Kenntnis der Sexualhormone. II. Ueber die Synthese des Testikelhormons (androsteron) und Stereoisomer desselben durch Abbau hydrierter Sterine. *Helvetica chemica Acta*, 1934, **17**, p. 1395-1405, 5 figures.
[61] Ruzicka (L.). L'hormone masculine et sa préparation artificielle au laboratoire. *Bull. Soc. chim.*, 1935, **2**, n° 10, p. 1497.
[62] Ruizcka (L), Goldberg (H W.) et Meyer (J.). Sexualhormone. Ueber Derivate des synthetischen Androsterons und eines seiner Stereoisomeren. *Helv. chim. Acta*, 1935, **18**, p. 1497.
[63] Ruzicka (L.), Goldberg (H. W.) et Meyer (J.). Sexualhormone. Ueber Androstendiol und deren Methylderivate. Beitrage zur Kenntniss der Spezifizität der männlichen Sexualhormonewirkung. *Helv. chim. Acta*, 1935, **618**, p. 994.
[64] Ruzicka (L.), Goldberg (H. W.) et Rosenberg (H. R.). Herstellung des 17 methyltestosterons und anderer Androsten und Androstanderivate-Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und männlicher Hormonwirkung. *Helv. chim. Acta*, 1935, **18**, p. 1487.
[65] Ruzicka (L.), Goldberg (M. W.) et Wirz (H.). Sexualhormone. II. Zur Konstitutionsaufklärung des Androsterons. *Helv. chim. Acta*, 1935, **18**, p. 6.
[66] Ruzicka (L.) et Wettstein (A.). Sexualhormone. Künstliche Herstellung des männlichen Sexualhormons. Trans-dehydroandrosteron und des Androsten 3-17 dions. *Helv. chim. Acta*, 1935, **18**, p. 986.
[67] Ruzicka (L.) et Wettstein (A.). Sexualhormone. Ueber die künstliche Herstellung des Testikelhormons (Testosterons androsten-3-on-17-ol). *Helv. chim. Acta*, 1955, **18**, p. 1764.
[68] Ruzicka (L.), Wettstein (A.) et Kagi (H.). Darstellung von Testosteron unter Anwendung gemischter Ester. *Helv. chim. Acta*, 1935, **18**, p. 1480.
[69] Tscherning (K.). Zur Biochemie des Testikelhormons. *Ergebnisse d. Physiol.*, 1933, **35**, p. 301-307.
[69 *bis*] Tschopp (E.). — Die physiologischen Wirkungen des künstlichen männlichen Sexualhormons (Androsteron). *Klin. Woch.*, 1935, **14**, n° 30, p. 1064. — Ueber männliches Sexualhormon, *Praxis*, 12 décembre 1935, **50**. — Unterschungen über die Wirkung der männlichen Sexualhormone und ihrer Derivate. *Arch. inter. Pharm. Ther.*, 1936, **52**, fasc. 4, p. 381.
[70] Vatna (S.). Rat vas deferens cytology as a testis hormone indicator and the prevention of castration changes by testis extracts injections. *Biol. Bull.*, 1930, **48**, p. 322.

©BIU Santé

[71] Voss (H. E.) et Loewe (S.). Zur Wertbestimmung männlicher Sexualhormons an den Vesiculärdrüsen des Nagermännchens. *Arch. f. exp. Path.*, 1931, **159**, p. 522-544.

[72] Wang (Y.) et Wu (H.). Use of albino rats for assay of male hormone further observations. *Chinese j. physiol.*, 1935, **9**, p. 149.

[73] Womack (E. B.) et Koch (F.). The testicular hormone content of humane urine. *Endocrin.*, 1932, **16**, 217-3.

[74] Womack (E. B.), Koch (F. C.) Domm (L. V.) et Juhm (M.). Some factors affecting the comb-growth response in the Brown-Leghorn capons. *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1931, **41**, p. 173.

[75] Zondek (B.) et Euler (H.). Follikulinausscheidung in Harn des Kindes, der Frau und des Männes. *Skand. Arch. f. Physiol.*, 1934, **67**, p. 259.

[76] Zunz (E.). Congrès de l'Union thérapeutique : Discussion du rapport du professeur Guy-Laroche. *Bull. Soc. Thérap.*, 1935, **90**, p. 242.

Oxydation chromique de l'acide urique.

Nous avons reçu une lettre de M. Cordebard, nous signalant qu'il avait publié antérieurement, avec Mlle Schwander (1, 2), un travail sur l'oxydation chromique de l'acide urique, sujet que nous avons traité dernièrement dans ce Bulletin (3).

Les conclusions en sont identiques ; cependant les quelques différences suivantes sont à signaler :

1° La présence, dans notre mélange oxydant, de sulfate de potassium permet d'éviter l'autoréduction de l'anhydride chromique et, par suite, de prolonger longtemps son action ;

2° La séparation des deux phases du phénomène, formation de l'urée, puis hydrolyse de ce produit, est beaucoup plus marquée, puisqu'il existe encore de l'urée non décomposée après une action de vingt-quatre heures ;

3° L'addition de sulfate d'argent catalyse la réaction d'hydratation, permettant la disparition totale de l'urée ;

4° Enfin, grâce à l'activité moins violente du mélange employé, la transformation de l'acide urique en sulfate d'ammonium est complète, aucune perte d'azote ne se produisant.

A. Lévêque. J. Moulin.

1. Cordebard et Mlle Schwander. Transformation de l'acide urique en urée. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **10**, n° 7, p. 922.
2. Mlle Schwander. Transformation de l'azote urique en azote uréique. *Thèse Univ. Nancy (Pharm.)*, 1929.
3. Voir plus haut, p. 213.

©BIU Santé

NOTICE BIOGRAPHIQUE

LE DOYEN LOBSTEIN

(1878-1936)

La Faculté de Pharmacie et le Conseil de l'Université de Strasbourg viennent d'être douloureusement surpris par le brusque décès du doyen LOBSTEIN. Nombreux étaient ceux qui, dans le monde universitaire, pharmaceutique et militaire, suivaient avec angoisse la marche d'un mal implacable l'emportant en pleine activité à l'âge de cinquante-sept ans. Cette mort si brusque l'a enlevé à l'affection de sa famille et de ses amis, malgré les soins attentifs de tous les instants, et malgré la vigilance dévouée des professeurs appelés à son chevet.

Né le 28 août 1878, à Rougemont (Doubs), M. le doyen LOBSTEIN appartenait à une famille d'origine strasbourgeoise, son père, agent voyer, ayant quitté l'Alsace après les événements de 1870. Dès son âge le plus tendre, l'enfant se distingua par le sérieux de son caractère, la sûreté de son jugement et la fidélité à ses affections.

Il fit ses études secondaires au collège de Montbéliard. Il conquit à l'Université de Besançon les grades de Bachelier ès lettres, Philosophie et Mathématiques. Obligé d'interrompre ses études de Mathématiques spéciales à la suite d'une grave affection des yeux, il s'orienta vers la pharmacie et fit son stage à Audincourt.

Reçu le premier au concours du Service de Santé militaire en 1900, il fit ses études au Val-de-Grâce. Les prix de Chimie analytique, de Physique, et le prix BUIGNET des sciences physiques (1903) furent les dignes récompenses d'une brillante scolarité. Pharmacien aide-major stagiaire de l'École d'application du Val-de-Grâce, il sortit major de promotion en 1904. Sa santé ébranlée par deux atteintes successives d'une grave maladie ne lui permit pas de rester dans l'armée; il fut réformé d'office en 1904. Après quelques mois de repos, il passa brillamment le difficile concours de Pharmacien du Département de la Seine, et il fut nommé pharmacien en chef du Sanatorium VILLEMIN de la Ville de Paris.

Non content d'assumer le lourd service de la pharmacie et des analyses chimiques et bactériologiques, il trouva le temps d'effectuer des recherches sur le terrible bacille et sur les malades; recherches qui lui valurent le prix BRASSAC en 1910 et le prix LEFRANC en 1911. Soucieux de communiquer aux autres le résultat de ses travaux, ses conférences sur

©BIU Santé

l'alcoolisme et la tuberculose lui valurent la médaille d'argent de la Société nationale des Conférences populaires, en 1910.

La guerre éclate en 1914; sa fragilité physique aurait pu justifier son séjour au laboratoire; n'écoutant que son patriotisme, il s'engage volontairement comme infirmier au laboratoire du Val-de-Grâce; réintégré dans les fonctions d'aide-major, il devint Chef du laboratoire d'analyse du Centre de réforme des Tourelles (1915). Il monte au front sur sa demande et devient successivement Pharmacien du 305e régiment d'infanterie, puis Chef du laboratoire de Toxicologie du Groupe de brancardiers divisionnaire et Officier gazier de la 3e division. Il termine la guerre comme Pharmacien-chef de l'hôpital du Panthéon.

Sa belle conduite pendant la guerre lui valut la Croix de Guerre avec 3 citations à l'ordre du régiment, de la division et du corps d'armée.

Pharmacien de réserve, promu au grade de Pharmacien aide-major de 2e classe en 1925, il garda toujours le contact le plus étroit avec la Pharmacie militaire qu'il avait toujours regrettée.

La guerre finie, il fut assistant de M. le professeur G. Bertrand, dans le service de chimie biologique de l'Institut Pasteur.

Son père lui avait toujours conseillé de rentrer aussitôt que possible dans la petite patrie et d'y accepter une place, si petite fût-elle. Le professeur Guignard le fortifia dans ce projet et, en 1919, il accepta à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg la charge de Chef de travaux de Pharmacie et de Chimie qu'il assuma jusqu'en 1928.

En outre de cet important service pratique, il fut chargé en 1921 des enseignements théoriques d'Hydrologie et d'Hygiène et de Toxicologie.

Nommé Chargé de cours pérennisé en 1924, Professeur sans chaire en 1927, il succéda en 1929 au professeur Braemer, admis à la retraite dans la chaire de Matière médicale. Il conserva, en outre, l'enseignement de l'Hygiène remplacé ensuite par celui de la Toxicologie.

Il fut chevalier de la Légion d'honneur, officier de l'Instruction publique, décoré de divers ordres.

Ses travaux scientifiques lui méritèrent les distinctions les plus appréciées : lauréat de l'Académie des Sciences en 1924, de l'Académie de Médecine en 1925, il fut élu Membre de la Société de Pharmacie de Paris en 1929 et Membre correspondant national de l'Académie de Médecine en 1935.

Expert auprès du tribunal de Strasbourg, il était membre de 8 sociétés savantes. Ses collègues de la Faculté l'appelèrent par deux fois au décanat, en 1932 et en 1935. Cette charge souvent si lourde fut pour lui un grand bonheur et une source de profondes satisfactions : jusqu'à ses derniers moments, le souci de la Faculté passa avant tous les autres.

Fortement trempé par la douleur tout le long de sa vie, son caractère, fut celui d'un stoïcien; il eut, dans sa jeunesse, à subir de douloureuses opérations aux yeux; sa carrière militaire fut brutalement brisée par la

©BIU Santé

maladie; la guerre fut pour lui, comme pour tous ceux de sa génération, une dure épreuve; gagné à l'Université, il eut à faire face à un labeur parfois écrasant; chargé de la conduite de la Faculté, il se donna de toutes ses forces à sa tâche. Bien loin de concevoir de l'aigreur contre le sort parfois si contraire, nous l'avons vu marquer toujours l'optimisme le plus souriant, garder la plus constante amabilité; si ses amis reçurent maintes marques de la délicatesse de ses sentiments, tous s'inclinèrent devant sa haute honnêteté, devant son impartialité et sa fermeté sans rigueur.

Se souvenant avec vivacité des « humanités » qui avaient charmé sa jeunesse, le doyen LOBSTEIN aimait à illustrer ses propos de comparaisons piquantes, de souvenirs gaiement exprimés. Professeur et conférencier brillant, plein d'idées fines et justes, se plaisant à joindre aux enseignements de la plus haute valeur scientifique les observations originales, il savait à la fois charmer et captiver son auditoire; aussi les étudiants se pressaient-ils nombreux à son cours, qu'il illustrait de tableaux et d'expériences parfaitement présentés. Son souci de l'exactitude allait jusqu'aux moindres détails dans le montage des expériences et des appareils en marche. Professeur de Matière médicale, il excellait à décrire les drogues, à présenter des échantillons parfaits, et c'est pourquoi la collection était étudiée, conservée, entretenue avec un soin jaloux. Héritier de FLÜCKIGER et de BRAEMER, il avait consacré beaucoup de temps et de peine à trier et compléter une collection un peu délaissée par les Allemands pendant la guerre; par ses soins, sa persévérance, l'habileté et le goût qu'il mettait à classer les produits, la collection de Matière médicale est devenue tout à fait remarquable. Chimiste de formation et de goût, il faisait porter toute son attention et celle de son auditoire sur les principes actifs des drogues, et de son laboratoire sortirent de brillantes thèses sur des plantes provenant de nos colonies. Chercheur actif et consciencieux, il savait guider les étudiants dans les difficiles chemins de la recherche; soucieux de découvrir le fait positif et précis, ennemi des approximations, des descriptions trop faciles, des relations expérimentales incontrôlables, il imposait une méthode claire et sûre, il exigeait un exposé détaillé et précis des expériences.

Au-dessus du Professeur, que fut le Doyen? Tous, collègues et étudiants, pharmaciens et officiers de réserve, ont pu apprécier le charme qui émanait de sa personne.

Quand, harcelé de travaux scientifiques et administratifs, il recevait visiteurs et étudiants, tout pouvait leur laisser croire, dans la courtoisie exquise de son accueil, dans la parfaite urbanité de ses manières, que tout son temps leur était acquis, que rien dans sa pensée n'était plus important que les choses dont ils venaient l'entretenir. Prodigieux effets de la volonté, marques d'un caractère dont la fermeté et l'énergie ne plièrent jamais, même aux approches de la mort.

©BIU Santé

Le souci de la Faculté, le bien des étudiants étaient sa plus grande préoccupation et jusqu'aux derniers jours, il s'intéressa à tous les détails de l'administration dont il avait été chargé. Ce fut son soutien dans les heures tragiques; ce fut aussi, hélas, la cause de sa perte : consciencieux à l'extrême, il ne voulut rien confier des multiples soucis de son administration; il voulut garder le contact avec les étudiants dans tous les détails de leur scolarité; il voulut continuer des recherches dont il disait que c'est la seule chose intéressante dans la vie : toutes ces charges pesaient lourdement sur ses épaules, exigeant de lui un gros effort de travail que ses amis lui voyaient assumer avec la crainte d'une défaillance physique.

De récentes limitations budgétaires entraînèrent la suppression du délégué, en Alsace-Lorraine, du Ministre de la Santé publique et le report sur le doyen LOBSTEIN de multiples obligations découlant du régime spécial de la pharmacie dans notre région. L'année 1934-1935 en lui apportant par surcroît les fonctions de Vice-recteur, par voie de roulement dans le sein du Conseil de l'Université, porta le comble aux devoirs qui lui incombaient. Sans doute sa volonté le menait aux buts qu'il se donnait chaque jour, mais tant il est vrai que « la lame use le fourreau » il fut accablé par le surmenage de plusieurs années.

Les travaux scientifiques du doyen LOBSTEIN reçurent l'empreinte de son caractère, tout entier dominé par l'idée de « servir ».

Une cruelle maladie vint le frapper en pleine jeunesse, arrêter ses études et qui plus est briser sa carrière militaire si bien commencée : dès que sa santé le lui permit, bien loin de songer égoïstement à ses propres soins, nous le voyons se pencher sur la cause même de son mal et tenter de ravir un peu de sa puissance au terrible bacille, entreprendre des recherches biologiques et physiologiques sur les microbes et les malades.

Quand il vint à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, tout était à créer. Sans doute les Allemands laissaient-ils de beaux bâtiments (achevés en 1912) mais à peu près vides : il s'agissait de recevoir les étudiants retardés dans leurs études par la guerre, d'instituer le régime d'État auprès du régime local finissant, enfin d'inaugurer un régime spécial pour les étrangers, destiné à faire rayonner au dehors, l'enseignement et la culture française. Nul, mieux que M. le doyen honoraire JADIN, ne pourrait mieux apprécier le rôle de premier plan joué par M. LOBSTEIN :

« Quelle aubaine inespérée pour moi et quel soulagement devait apporter à ma lourde tâche son dévouement éclairé et infatigable. Il fallait, dès le début, bâtir le programme des manipulations applicables à ces divers régimes. Ce travail hérissé de difficultés exige toujours un grand zèle de nos Chefs de Travaux. Dès les premiers jours de son apostolat, M. LOBSTEIN fut pour moi le collaborateur intelligent, actif, affable que le chef le plus exigeant n'eût osé espérer ».

©BIU Santé

Il met sur pied d'autre part ses enseignements de Toxicologie, d'Hydrologie et Hygiène, puis ensuite de Matière médicale. Il entreprend toute une série de belles recherches personnelles. Son œuvre scientifique est essentiellement d'un chimiste. Cependant, d'après la diversité des fonctions qu'il eut à remplir et des enseignements qu'il professa, ses études ressortissent à de nombreux domaines révélant l'étendue des connaissances de ce savant aussi érudit que modeste.

Ses premiers travaux furent faits au sanatorium dont il était pharmacien, et leur nature un peu spéciale découle des ressources qu'offrait le laboratoire de cet établissement. C'est ainsi qu'il étudia les variations des échanges respiratoires chez les tuberculeux, en mesurant les combustions intra-organiques par la quantité d'oxygène consommé. Il étudia aussi et précisa des techniques pour caractériser le bacille dans les expectorations, les tissus et divers liquides de l'organisme; fit des recherches sur la constitution des tuberculines; sur le fonctionnement biologique et les applications des rayons ultra-violets, sur la désinfection du linge et des locaux.

En collaboration avec le Dr Küss, il entreprit une longue série de recherches expérimentales sur le cobaye pour fixer l'étiologie de l'anthracose et consécutivement de la tuberculose pulmonaire et vérifier la théorie à nouveau évoquée de l'origine intestinale de ces affections. Après s'être appliqués à créer une technique rigoureuse les mettant à l'abri des erreurs qui avaient vicié les résultats de beaucoup d'expériences publiées jusqu'alors, ils démontrèrent la facilité avec laquelle de fines poussières atmosphériques pénètrent par inhalation dans les alvéoles et le parenchyme des poumons et établirent, d'une part, que l'anthracose pulmonaire est due non à la déglutition mais à l'inhalation des poussières, et d'autre part, qu'après introduction dans l'intestin de fines poussières, même à haute dose, la quantité passant aux poumons par cette voie est insignifiante. Étendant alors leurs expériences au bacille, ils mirent semblablement en évidence que l'inhalation d'un brouillard bacillifère virulent détermine d'une manière constante chez le cobaye une tuberculose à développement rapide tandis que l'ingestion d'une dose équivalente de bacilles est en général inoffensive.

Ces recherches qui contribuaient à éclairer certains points controversés firent l'objet de communications à l'Académie des Sciences et à la Société de Biologie.

Entre temps, Lobstein collabora pour la partie chimique et pharmaceutique au volume de la collection Gilbert et Carnot consacré au traitement de la tuberculose pulmonaire.

Au début de sa nomination à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, il ne put se consacrer aux recherches autant qu'il l'eût désiré, à cause de l'absence de laboratoire. Il sut cependant, malgré des conditions précaires et malgré une santé ébranlée, trouver le moyen et le temps

©BIU Santé

d'effectuer des recherches qui furent couronnées par l'Académie des Sciences (Prix LONCHAMPT) et l'Académie de Médecine (Prix A.-J. MARTIN).

Il fit, entre autres, un important travail de biochimie végétale en



LE PROFESSEUR J. E. LOBSTEIN
(1878-1936)

étudiant sur le bacille tuberculeux les processus de nutrition, les actions exercées sur le milieu, ainsi que les actions exercées par l'âge et le milieu sur la constitution et les propriétés du bacille. Ainsi dans la nutrition du bacille, il mit en évidence l'influence de la structure de la chaîne qui porte la fonction aminée, l'azote du groupement carboxyle aminé étant électivement utilisé; contrairement aux observations de

©BIU Santé

tous ses devanciers, il établit que le bacille tuberculeux peut parfaitement se développer en l'absence de glycérine. Il montra par des mesures physico-chimiques les variations que subissent, suivant la nature des éléments hydrocarbonés, le « rendement matériel » et le « rendement énergétique » des processus de croissance; il en déduisit que le bacille ne règle en aucune manière sa dépense sur les aliments qui lui sont offerts et ne se livre à aucune consommation de luxe contrairement aux homéothermes. Il montra que la haute teneur en matière grasse du bacille n'est pas une constante cellulaire mais une variable alimentaire : selon les aliments offerts, on peut observer une diminution du taux des graisses et une augmentation des substances protéiques, d'un total constant. Cette variation de composition chimique du bacille explique qu'il n'en renferme pas moins dans tous les cas la même quantité d'énergie.

Ce travail fit l'objet d'une brillante thèse de Doctorat ès Sciences soutenue en 1922. Plusieurs études importantes suivirent ce travail; des recherches sur la formation des substances grasses et lipoïdiques du bacille en collaboration avec le professeur TERROINE. Une étude du microdosage du phosphore dans le lait lui montra que le lait contient 30 milligr. de phosphatides par litre, formant avec les protides des complexes colloïdaux pour donner des combinaisons insolubles dans l'éther mais dissociées par l'alcool et l'acétone.

Vinrent ensuite :

Une étude comparative des méthodes d'extraction de KUMAGAWA et de SOXHLET, pour les matières grasses du lait par l'éther alcoolisé ou par l'alcool; des recherches sur les diastases hydratantes et oxydantes dans quelques drogues; d'importants travaux de chimie analytique. L'étude de l'alimentation de l'eau dans l'armée en 1916 l'a conduit ensuite à des recherches sur l'épuration des eaux par l'hypochlorite, à des recherches sur l'épuration des eaux d'égout par les boues activées.

Il entreprit l'analyse chimique de l'eau de Soulz-sous-Forêts, l'étude des eaux minérales de Bulgarie, une étude chimique et physico-chimique des eaux de Bonne-Fontaine. Cinq thèses sortirent de son laboratoire sur l'analyse des eaux.

Le vin fit l'objet de plusieurs études : analyse des vins d'Alsace et étude de la fermentation malo-lactique; le dosage du sulfate de potasse dans les vins par la méthode à la benzidine; l'étude des vins de Palestine, le conduisent à maintes remarques intéressantes et même à l'étude systématique des méthodes de défécation.

En physico-chimie, il fit des recherches sur les rayons ultra-violets; au laboratoire du professeur G. BERTRAND, il étudia l'influence de la radio-activité sur la végétation et en particulier sur la levure et la fermentation alcoolique, déterminant les doses d'émanation optima

©BIU Santé

pour la production de l'alcool; des recherches sur le pouvoir adsorbant de divers charbons activés montrèrent tout l'intérêt qu'il portait au rôle de plus en plus marqué de la physique dans les préoccupations des chimistes et des biologistes.

Si la physiologie, côtoyant la bactériologie, fut pour lui l'inspiratrice de belles recherches au début de sa carrière, il y revint plus tard et, sous son impulsion, furent organisés dans notre faculté une installation complète de micro-analyse ainsi qu'un laboratoire de pharmacodynamie, permettant d'effectuer les enregistrements graphiques et l'étude de la chronaxie. En 1906 et en 1907, ce furent des recherches expérimentales sur le rôle des poussières dans l'étiologie de la tuberculose; en 1927 des recherches sur les variations des chlorures et des nitrates dans le lait. Il montra, en collaboration avec WALLART, que l'extrait dégraissé est une constante des plus importantes; que l'ingestion de sel n'augmente pas la proportion des chlorures dans le lait et par conséquent qu'une augmentation relève d'un cas pathologique, de même que la présence de nitrates dans le lait est anormale.

L'hygiène qu'il devait enseigner à la Faculté de Pharmacie fut pour lui une vive préoccupation durant son séjour au sanatorium : la recherche de la valeur comparée de divers antiseptiques pour la désinfection pratique du linge et des crachats de tuberculeux; des recherches expérimentales sur la désinfection des locaux; un important travail sur l'épuration des eaux d'égout par les boues activées montrant la supériorité du procédé sur celui des lits bactériens, tant en ce qui concerne le coefficient d'épuration qu'au point de vue de la qualité des boues.

Ses travaux sur la stérilisation et la désinfection montrent qu'il ne fut pas le savant isolé du monde dans la tour d'ivoire de son laboratoire, mais que pour lui, au contraire, les enseignements de la science devaient être étendus, diffusés le plus possible : une observation scientifique avait à ses yeux d'autant plus de valeur qu'elle devait « servir ». Dans une magistrale introduction à son cours, ne disait-il pas : « Après « l'épouvantable tuerie qui a ensanglanté l'Europe et plus particuliè- « rement la France, l'œuvre de paix réparatrice impose plus que jamais « aux hommes de bonne volonté, et en particulier aux médecins et aux « pharmaciens à qui est confiée la santé publique, le devoir de tra- « vailler à la sauvegarde d'innombrables vies humaines que fauche « prématurément le manque d'hygiène. Ils y contribueront en répan- « dant autour d'eux les nécessaires notions de cette science, en luttant « contre la résistance passive des masses dont l'éducation hygiénique « est encore bien rudimentaire. »

Ses travaux en Matière médicale sont des plus intéressants et laissaient espérer une abondante moisson de découvertes, brutalement interrompue par son sort tragique.

©BIU Santé

En collaboration avec HESSE, il étudia le *Toddalia aculeata*, dont ils retirèrent la *toddaline*. L'étude de ce gluco-alcaloïde dans son action sur le système neuro-musculaire démontre une diminution des chronaxies avec une rupture de l'isochronisme; sur le cœur, on observe une diminution de la vitesse et de l'amplitude; enfin la racine de cette plante contient une résine active contre l'aménorrhée.

Avec WEILL, il étudia la *racine du palmier nain*, démontrant l'absence de tout principe actif dans cette drogue et dévoilant ainsi son emploi exclusivement frauduleux dans la sophistication de la salsepareille.

Avec GRUMBACH, il a pu extraire d'une drogue sino-annamite un alcaloïde nouveau dénommé *stémonine*. Sur le système neuro-musculaire, on constate une rupture de l'isochronisme avec abaissement des constantes chronaxiques. Sur le cœur, l'alcaloïde fatigue immédiatement le muscle; on observe d'abord une augmentation de la profondeur de la systole puis un ralentissement du rythme avec contractions désordonnées et arrêt total passager.

Il se devait de consacrer à la pharmacie pure, divers travaux descriptifs ou didactiques : traitement de la tuberculose pulmonaire; études de bézoards, dont notre Faculté possède une rare collection ; la législation des substances vénéneuses en France et en Allemagne; une histoire de l'enseignement de la Matière médicale dans les Facultés de Pharmacie; un historique de la Faculté de pharmacie de Strasbourg.

Telle fut l'œuvre scientifique du doyen LOBSTEIN; mais en réalité, elle ne se limite pas là; 23 thèses sortirent de son laboratoire et en particulier durant les dernières années de remarquables travaux de Matière médicale. Son rayonnement intellectuel dépassait de beaucoup les limites de son laboratoire et nombreux furent les chercheurs et les étudiants qui eurent recours à ses aimables conseils, à son obligeance inlassable. Autant que dans le domaine des recherches, son influence fut très grande dans l'enseignement technique qu'il donna, lorsqu'il exerçait les fonctions de Chef de travaux (qu'il regretta toujours quelque peu) où le rôle pédagogique s'affirme dans un contact immédiat et étroit avec les étudiants. Aucun des 500 étudiants français et étrangers qui vinrent dans notre Faculté conquérir leur diplôme, ne put approcher et connaître notre regretté doyen sans l'apprécier et sans l'aimer; aussi, à la nouvelle de sa mort, interrompant si brusquement une belle carrière toute faite d'abnégation et de serein accomplissement du devoir, ce fut d'un seul mouvement d'infinie tristesse que, du Chef de l'Université aux plus jeunes étudiants, tous vinrent émus et en larmes apporter à sa famille l'hommage de leur affectueuse compassion, s'incliner devant la dépouille mortelle de celui qui sera toujours pour eux le modèle des plus solides vertus.

Notre pensée douloureuse l'a accompagné jusqu'à sa dernière demeure, dans la paix ineffable d'un petit cimetière de campagne. Après

©BIU Santé

une vie bien employée au service de la Pharmacie, de la Science et de la Patrie, c'est là qu'il dort enfin le sommeil du Juste.

CHARLES LAPP.

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

1906. Recherches expérimentales sur l'anthracose pulmonaire et les poussières atmosphériques, en collaboration avec le Dr Küss. *C. R. Ac. Sc.*, 19 novembre 1906, et *Bull. méd.*, décembre 1906.

1907. Recherches expérimentales sur le passage des poussières dans l'intestin, en collaboration avec le Dr Küss. *C. R. Ac. Sc.*, 21 janvier 1907.

Pathologie de l'anthracose pulmonaire. *Bull. méd.*, 20 janvier 1907.

Passage des poussières à travers la muqueuse intestinale. *Bull. méd.*, janvier 1907; *C. R. Soc. Biol.*, 20 avril 1907, **62**, p. 661; *C. R. Ac. Sc.*, janvier 1907.

Variations des échanges respiratoires chez les tuberculeux. *Rapp. Minist. Inst. pub.*, Caisse des Recherches, 1907.

Études expérimentales de la transmission de la tuberculose par inhalation, en collaboration avec le Dr Küss. *Rev. Tuberc.*, octobre 1907, **4**, p. 370 et *Conf. Int. de Vienne*, 1907.

1909. Recherches expérimentales sur la désinfection des crachats et du linge des tuberculeux : valeur comparative des divers antiseptiques, en collaboration avec le Dr Küss. *Rapp. Minist. Inst. pub.*, Caisse des Recherches, 1909.

1910. Recherches expérimentales sur la désinfection des locaux. Puissance antiseptique, pouvoir de pénétration et emploi pratique du formol. Mémoire pour le prix BRASSAC, 1910.

1911. Recherche du bacille tuberculeux dans les crachats, les tissus et divers liquides de l'organisme. Mémoire pour le prix LEFRANC, 1911.

Traitement de la tuberculose par le Dr Küss; collaboration pour la partie chimique et pharmaceutique. 1 vol. in-8°. *Bibl. méd.* de GILBERT et CARNOT. BAILLIÈRE, édit., Paris, 1911.

1912. État actuel de nos connaissances sur les rayons ultra-violets. *Publ. du Lab. de Rech. sur la Tuberculose*, décembre 1912, **3**, p. 205-223; *Rev. la Tuberculose*, 1912, et *Ann. d'Hyg. publ. ind. et sociale*, 1912.

1913. Constitution chimique de la tuberculine. *Rev. la Tuberculose*, 1913.

Propriétés et constitution du bacille de KOCH.

1916. Étude bactériologique et chimique des eaux de la région de Verdun. Recherche d'épuration par l'hypochlorite.

1919. Recherches de l'influence de la radio-activité sur la végétation et en particulier sur la levure et la fermentation alcoolique. *Trav. du Lab. du professeur* G. BERTRAND, 1919.

1921. Recherches expérimentales sur la température des locaux; puissance antiseptique et pouvoir de pénétration du formol. *Rev. d'Hyg. de Strasbourg*, août 1921.

Stérilisation et désinfection. *Rev. Int. d'Hyg. soc.*, octobre 1921.

Législation des substances toxiques en France et en Allemagne. *Rev. d'Hyg. de Strasbourg*, 1921.

1923. Recherches biochimiques sur le bacille tuberculeux. *Thèse Doct. ès sciences*, Strasbourg, 1923.

©BIU Santé

La formation des substances grasses et lipoïdiques. I. Influence de la nature des éléments hydrocarbonés sur la teneur en substances grasses du bacille tuberculeux et les caractères de ces substances (avec E. F. Terroine). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1923, **5**, p. 182-199.

1924. Analyse chimique de l'eau de la source Soulz-sous-Forêts. *Strasb. méd.*, 1924.

1925. Étude de l'épuration des eaux d'égouts par les boues activées. Mémoire couronné par l'Acad. de Méd. qui avait mis cette question au concours. Prix : J.-A. Martin et *Bull. Sc. pharm.*, 1925, **32**, p. 385-405.

1926. L'hygiène, ses rapports avec les diverses sciences : son évolution. *Rev. Int. d'Hyg. soc.*, 1926, **3**, n° 1.

1927. Recherches expérimentales sur les variations du taux des chlorures et la présence des nitrates dans le lait. *Rev. Le Lait*, 1927, p. 835-843.

Analyse d'un calcul urétral. *J. pharm. chim.*, 8e série, **6**, 1927, p. 156-159.

En collaboration avec M. :

Wallart. Les laits du Sundgau. *Rev. Le Lait*, 1927, n° 69.

1929. Histoire de l'enseignement de la Matière médicale dans les Écoles de Pharmacie. *J. Pharm. d'Alsace et de Lorraine*, 1929, **56**, p. 118-138.

En collaboration avec MM. :

Ancel. Dosage volumétrique des sulfates des vins au moyen de la benzidine.

Coisnard. Étude chimique des fruits de l'*Uvaria cartocarpa*, Anonacée de Madagascar, employée en médecine indigène.

Kovelman. Étude de la toxicité du *Cnestis polyphylla*, plante de Madagascar.

Schmidt (J.). Étude analytique des vins d'Alsace firent l'objet de communications au *LIIIe Congrès de l'Ass. fr. pour l'Av. des Sc.*, Le Havre, 1929.

Domart (Pierre). Les espèces utiles du genre *Rhus*. *Bull. Doct. Pharm. de Fr.*, 1929.

1930. En collaboration avec M. :

Dirheimer (Ch.). Recherches sur le pouvoir adsorbant de divers charbons. *Ann. de Ch. anal.*, 1930.

1931. Grumbach. Etude chimique et pharmacodynamique d'un alcaloïde extrait du *Stemona tuberosa*, drogue vermifuge sino-annamite. *Bull. Sc. pharm.*, 1932, **39**, p. 26 et Prix Nativelle, 1934.

Flatter (M.) et Robert (Ph.). Étude comparative des différentes méthodes d'extraction des lipides. Application au dosage des matières grasses de quelques produits alimentaires.

Weill (Alfred). Étude botanique et chimique de la racine de palmier nain, falsification de la salsepareille. *Congrès de l'Ass. fr. pour l'Av. des Sc.*, Nancy, 1931 et *Bull. Sc. pharm.*, 1932, **39**, p. 657.

Schmidt (J.). Étude analytique des vins d'Alsace et fermentation malolactique. *Ann. Fals.*, mai 1931, n° 269.

Hesse (Pierre). Étude botanique et chimique du *Toddalia aculeata*. *Bull. Sc. pharm.*, 1931, **38**, p. 157-164.

1932. Les bézoards. *J. Pharm. d'Alsace et de Lorroine*, 1932, **59**, p. 39-41.

Les études à la Faculté française de Médecine et de Pharmacie de Beyrouth.

En collaboration avec MM. :

Flatter (M.). Dosage des matières grasses dans le lait. *Vol. jubilaire du professeur* Porcher.

Flatter. Dosage des matières grasses du lait; étude d'une méthode de micro-dosage du phosphore lipoïdique.

1934. La Faculté de Pharmacie de Strasbourg. *Bull. Soc. Amis de l'Univ.*, juin 1934.

Action de quelques esters génalcaloïdes sur l'excitabilité neuro-musculaire. *Congrès Int. de Pharm. de Liége*, 1934.

©BIU Santé

Notice nécrologique du professeur LABORDE. *Bull. Sc. Pharm.*, 1934, 41, p. 556.

1935. Étude physique et physico-chimique des eaux de Bonne-Fontaine. *Presse thermale*, 1935.

Génalcaloïdes, esters et glucosides. *Bull. Acad. méd.*, décembre 1935.

Notice nécrologique du professeur BRÆMER, *J. Pharm. et Chim.*, 1936, série 8, 23, p. 49-54.

En collaboration avec MM. :

FLATTER. Phosphore lipoïdique et phosphatides du lait de vache. *Rev. Le Lait*, novembre 1935, n° 149.

TRENSZ (R.). Étude du *Torreya nucifera*, drogue vermifuge sino-annamite. *Bull. Sc. pharm.*, 1935, 42, p. 343-346.

FLATTER et M^me^ RAFFELD. Le vignoble palestinien et ses vins. *Ann. des Fals.*, n° 319-320, juillet-août 1935.

THÈSES DE L'UNIVERSITÉ

(Faculté de Pharmacie de Strasbourg).

1927. WALLART (J. R.). Les laits du Sundgau.

1929. DOMART (P.). Les espèces utiles du genre *Rhus*. Étude botanique et pharmacophosique.

KOVELMANN (I.). Recherches toxicologiques et chimiques sur le *Cnestis polyphylla*

SCHMIDT (J.). Le vignoble alsacien et ses vins.

1930. DIRHEIMER (CH.). Recherches sur le pouvoir absorbant des divers charbons.

HESSE (P.). Étude botanique, chimique et pharmacodynamique du *Toddalia aculeata*

1931. MOUSSLI (Y. J.). Étude chimique du *Drosera rotundifolia* et de ses principaux éléments constituants.

GRUMBACH (J.). Étude botanique, chimique et pharmacodynamique de *Stemona tuberosa*, drogue sino-annamite.

1932. BROCARD (C.). Contribution à l'étude des eaux d'alimentation de Gray.

JOLIDON (H.). L'alimentation en eau du pays de Montbéliard.

ROBERT (PH.). Étude comparative des différentes méthodes d'extraction des lipides.

WEILL (ALFRED). La racine du palmier nain, falsification de la salsepareille.

1933. M^lle^ BÉRARD (M.). Recherche des diastases hydratantes et oxydantes dans quelques drogues.

FLATTER (M.). Étude critique et comparative des diverses méthodes de dosage des lipides du lait.

TRENSZ (R.). Étude botanique, chimique et pharmacodynamique des graines de *Torreya nucifera*.

1934. M^lle^ LEWIN. Étude comparative des méthodes de dosage des alcaloïdes dans les drogues.

M^lle^ BOCHNER. Recherche de l'action des divers défécants.

SÉRAPHIMOFF. Étude sur les eaux minérales bulgares.

M^lle^ JEANGUYOT (S.). Contribution à l'étude de l'excitabilité neuro-musculaire. Action de quelques esters, génalcaloïdes et glucosides.

JOHANTGES. L'alimentation en eau potable du canton de Villersexel.

TISCHMACHER. Étude botanique, chimique et pharmacodynamique des fruits de l'*Embelia laeta* (ténifuge du Tonkin).

©BIU Santé

1935. Kling. L'alimentation en eau potable de la ville d'Epinal.
Mlle Raffeld. Le vignoble palestinien et ses vins.
Dupraz. Essai d'histoire des différents procédés de rajeunissement à travers les âges.

VARIÉTÉS

Les vieilles panacées : le roseau à balais (« Arundo Phragmites » L.).

Parmi les légendes dont fut bercée mon enfance, il me revient à la mémoire celle du médecin qu'on m'affirmait soigner ses malades avec de la tisane de brins de balais et du sirop de panache de corbillard. Contrairement à ce que l'on pourrait croire, ce thérapeute n'était pas un personnage mythique : il s'appelait le Dr Thierry, ressemblait extraordinairement à Théophile Gautier et exerçait sa profession dans l'Ile Saint-Louis où il habitait un antique immeuble du quai de Béthune. J'éprouvais à son égard une vive admiration pour trois motifs : il avait toujours dans sa poche une boîte pleine de pâtes pectorales, sa conversation était émaillée des récits d'un voyage qu'il avait fait sur la Côte d'Ivoire, enfin il estimait que rien n'était plus préjudiciable à la santé des enfants que la fatigue causée par l'étude des mathématiques. Grâce aux méthodes qui permettent de retrouver la vérité historique, cachée sous les apparences fantaisistes de la fable, j'ai pu découvrir pour quelles raisons on lui attribuait des procédés thérapeutiques aussi bizarres qu'insolites : c'est que, parmi ses prescriptions, il était rare que ne figurassent pas la tisane ou le sirop d'*Arundo Phragmites*, cette Graminée aquatique dont la hampe élancée, garnie de longues feuilles en forme de glaives, est surmontée d'un somptueux et élégiaque panache d'un gris violacé et que, sans égard pour son élégante beauté, on appelle prosaïquement le roseau à balais. Tels étaient les souvenirs que j'évoquais récemment après avoir consacré à ce végétal le sonnet suivant que je détache d'un recueil dont l'affectueuse générosité de mon ami Pierre Condou m'a permis de faire paraître une luxueuse édition.

Les Roseaux.

A Henri Verley.

Frêles guerriers armés d'une lance de chaume
Et de glaives taillés dans du coutil vert-pomme,
Les Roseaux que couronne un léger plumetis
D'un tendre violet panaché de fils gris,

©BIU Santé

Sur les bords de l'étang, enfoncent leur rhizome
Au plus profond du sol comme une large paume
Dont les os vigoureux, parmi les cailloutis,
Font un épais rempart de puissants pilotis.

C'est en vain que sur eux s'acharnent les tourmentes
Qu'elles font s'incliner leurs hordes bruissantes
En répétant le chant triste et doux du dieu Pan :

L'orage à peine a fui que leur tige rigide
Paisiblement se mire en l'eau calme que ride
Encore un peu le souffle apaisé de l'Autan (1).

Malgré la fragilité de sa tige creuse dont la tradition veut que fut faite la flûte de Pan, ce roseau est un des végétaux les plus utiles des marais, des étangs et des fleuves où il se groupe de façon à former de puissants remparts qui fixent le terrain et le soustraient à l'action dévastatrice des eaux : il offre, en outre, à l'industrie rustique de nombreuses ressources : les chaumes qu'il sert à fabriquer sont plus résistants que la paille, ses feuilles fournissent au bétail une bonne nourriture et de saines litières et, dans certaines régions, on extrait de ses panicules une substance colorante qui donne à la laine une belle teinte verte ; ses pousses, encore jeunes, détachées du rhizome avant qu'elles aient vu la lumière et confites dans le vinaigre, peuvent être consommées en guise de pickles ; le rhizome lui-même se prête à divers emplois : VIRGILE nous le montre offrant aux sangliers une nourriture propre à les engraisser et l'analyse chimique prouve que, s'il ne représente pas, comme on l'a prétendu en Allemagne pendant la guerre, une abondante ressource sucrière, il peut, du moins, en temps de disette, être utilisé dans l'alimentation de l'homme : il renferme, en effet, d'après M. SABALITSHKA, 5,2 °/₀ de protéines, 2,07 de sucre réducteur et 5,43 de saccharose (2). Enfin c'est, sans doute, à la teneur de ses cendres en silice (76 °/₀) et en azotate de potasse qu'il doit les effets pharmacodynamiques qu'on trouve mentionnés par les vieux maîtres de la thérapeutique et dont certains présentent, malgré les récits légendaires auxquels ils sont mêlés, un réel intérêt : ce n'est jamais une besogne stérile d'explorer le hallier des antiques traditions, du moment qu'on apporte au service de cette tâche assez d'esprit critique et d'éclectisme pour séparer le bon grain de l'ivraie, pour dégager la part de vérité que peuvent recéler les folklores les plus fantaisistes.

DIOSCORIDE est le plus ancien auteur qui ait traité de l'emploi en médecine du roseau (φραγμίτης) dont, bien avant lui, THÉOPHRASTE avait parlé mais seulement pour énumérer ses variétés, pour indiquer les moyens

1. HENRI LECLERC. *Similitudes et contrastes : le Pourpris (Sonnets)*, 1935.
2. *Cellulose chemie*, 1924. *Pharm. Zeit.*, 1921.

©BIU Santé

de le récolter et de le faire servir à la fabrication des flûtes et pour signaler certaines de ses particularités, notamment l'inimitié qui règne entre lui et la fougère, inimitié telle qu'en attachant ses tiges au soc d'une charrue, on est assuré de détruire toutes les fougères qui croissent dans un champ (1). L'application de sa racine sert, suivant DIOSCORIDE, à faire sortir du corps toutes les échardes, tous les traits et toutes les épines; en outre, elle émousse les douleurs des luxations et du lumbago; celle de ses feuilles remédie au feu sacré : un mélange des cendres de son écorce et de vinaigre combat l'alopécie (2). PLINE estime que le roseau est une des plantes où la force de la Nature se montre de la façon la plus sensible et la plus évidente : en effet, l'application de sa racine fait sortir les échardes de fougère entrées dans la peau; réciproquement, la racine de fougère tire les échardes de roseau. Son usage interne convient aux convulsions, aux maladies du foie et des reins : fraîche et broyée dans du vin, elle excite les désirs amoureux, *recens trita in vino epota, Venerem concitat* (3). Son utilité dans l'hydropisie est mentionnée par AETIUS.

Peu employé au moyen âge, le roseau jouit au contraire d'un grand crédit à partir de la Renaissance et inspire à JOSSE DE HARCHIES un quatrain dans lequel il magnifie les vertus de son écorce pour faciliter l'extraction des corps étrangers et celles de ses germes pour remédier au feu sacré; c'est, en outre, un calmant dont on peut expérimenter l'efficacité contre les douleurs de rein :

Cortex infixas ducit de carne sagittas.
Germina sed sacris sunt inimica rogis.
Tum simul abstergunt ad lumborum dolores
Non modicam præstant si experiaris opem (4).

Le pourquoi et le comment d'effets si précieux nous sont expliqués, au nom de la médecine des signatures, par ces commentaires de J. B. PORTA auxquels je ne doute pas que les fervents de l'homéopathie n'applaudissent chaleureusement : c'est parce que le roseau sert à fabriquer des flèches que sa racine possède la vertu de faciliter l'extirpation de toute arme de jet *ipsa ferit, ipsa sanat*. L'automne venu, sa panicule se garnit d'un abondant duvet qui légitime son emploi pour remédier à la calvitie. Sa tige présentant un grand nombre de nœuds, il est de toute évidence qu'elle exerce une action salutaire sur les affections des jointures, sur les nodosités des goutteux; de même, le canal dont elle est creusée et qui rappelle celui de l'urètre lui confère de puissantes pro-

1. THÉOPHRASTE. *Historia plantarum*. Lib. IV. Cap. XII.
2. DIOSCORIDE. *De Materia medica*. Lib. I. Cap. CXV.
3. PLINE. *Historia naturalis*. Lib. XIV. Cap. L.
4. IODOCUS HARCHIUS. *Enchiridion medicum simplicium pharmacorum*, 1573.

©BIU Santé

priétés uropoiétiques. Enfin, il porte une telle profusion de semences et de racines qu'on ne peut s'étonner de son efficacité pour attiser les feux de l'amour et favoriser la conception (1).

Avec J. Bauhin, qui a eu la patience de colliger tous les témoignages de ses devanciers en faveur du roseau, la liste des services que rend ce simple s'amplifie encore : le décocté de sa racine dans l'eau ou dans le vin est emménagogue et diurétique et remédie à la strangurie; il suffit de s'en laver la tête pour faire disparaître les pellicules. En été, on jonche de ses feuilles les pièces où sont couchés les malades en proie à des fièvres ardentes de façon à purifier et à rafraîchir l'air et à rendre la santé aux patients; fraîchement récoltées et broyées, elles guérissent les érysipèles et font se résoudre les tumeurs du scrotum; la racine réduite en une poudre très fine est utile contre les fistules et les ulcères. La barbe vient-elle à tomber? On se trouvera bien d'applications d'un onguent composé d'une once de cendres de roseau, de 7 drachmes de grenouilles calcinées, de 5 drachmes de semences de roquette, de 3 drachmes de semences d'ortie, le tout soigneusement porphyrisé et mêlé à quantité suffisante d'huile de laurier. La racine incinérée introduite dans les narines tarit les épistaxis; avec du vinaigre et de la graisse de lion, elle arrête la chute des cheveux ; cuite dans l'huile et instillée dans les oreilles, elle en calme les douleurs; son suc incorporé au miel et à la graisse d'âne efface les macules de la variole. La moelle que contient la tige agit comme un puissant sudorifique si l'on s'en couvre le sommet de la tête et les pieds et qu'on se mette au lit chaudement vêtu. Enfin, mélangé de miel, le suc de la plante produit la cicatrisation des fissures de la langue et des lèvres (2).

Quelqu'éloquent qu'il fût, ce panégyrique n'empêcha pas le roseau de tomber dans l'oubli jusqu'au jour où Boyveau-Laffecteur en fit l'un des ingrédients de son fameux rob antisyphilitique : il trouva aussi, à la même époque, des partisans convaincus dans Provenzale qui tenta de le remettre en honneur pour traiter l'hydropisie et dans Laborie qui, en 1830, prétendait avoir guéri avec son suc, à la dose de 15 gr. dans une tasse d'eau tiède, une demoiselle de vingt-cinq ans atteinte d'une paralysie du membre supérieur droit et de douleurs convulsives dans le membre inférieur du même côté (3). Il s'agissait, à n'en pas douter, d'une de ces manifestations de l'hystérie qui, après avoir résisté aux médications les plus rationnelles, cèdent comme par enchantement à une drogue nouvelle et décorée d'un nom suggestif, si insignifiante soit-elle, qu'on l'appelle *mica panis*, protoxyde d'hydrogène ou *aqua Sequanæ*. Aussi Roques (4) pouvait-il, avec son habituel bon sens, tirer de l'assertion

1. J. B. Porta. *Phytognomonica*, 1650.
2. J. Bauhin. *Historia plantarum universalis*. Lib. XVIII. Cap. CXLIV, 1651.
3. Laborie. *Des maladies nerveuses*, 1930.
4. Roques. *Nouveau traité des plantes usuelles*, 1837.

©BIU Santé

de LABORIE la conclusion suivante : « Il serait difficile de citer une observation bien faite qui pût constater l'action médicale de ce roseau : mais il ne faut point le dédaigner puisque ses chaumes servent à couvrir le toit sous lequel repose la vertu indigente. »

Tout en souscrivant à un scepticisme si prudent, force m'est de reconnaître que le roseau n'est pas aussi indigne que le jugeait ROQUES de son antique réputation. S'il est incapable, même mélangé à de la graisse de lion, d'empêcher la chute des cheveux et de la barbe, s'il n'exerce aucune action sur le spirochète, il peut, comme diurétique et comme diaphorétique, rendre de réels services. Ainsi que j'ai déjà eu l'occasion de le signaler, il trouve avantageusement son emploi dans les affections des voies urinaires se traduisant par de l'oligurie et par l'émission d'urines sédimenteuses; c'est un médicament auquel j'ai dû de fréquents succès chez les oxaluriques et chez les goutteux : en plus de ses effets uropoiétiques, il exerce une action sédative qu'on met utilement à profit lorsque les mictions s'accompagnent de phénomènes de cystalgie. Je peux, à ce propos, citer l'observation d'une femme de quarante ans qui, à la suite d'une congestion pulmonaire grippale, présenta des symptômes de néphrite : le volume quotidien des urines atteignait à peine 500 cm³ : le liquide excrété laissait déposer un épais sédiment composé d'urates et d'oxalates et contenait 0 gr. 25 d'albumine par litre; les mictions très fréquentes provoquaient du ténesme et une sensation de brûlure au méat urinaire avec douleur pungitive s'irradiant des lombes le long des uretères et jusqu'aux régions inguinales. L'analyse du sang y révéla une forte proportion d'urée (0 gr. 60 par litre). On administra à la malade un apozème préparé en faisant bouillir pendant vingt minutes dans 500 gr. d'eau, 30 gr. de racine d'*Arundo Phragmites* et 20 gr. de réglisse, à prendre par tasses dans les vingt-quatre heures. Dès le troisième jour du traitement, le volume de l'urine s'éleva de 500 à 1.200 gr., le liquide excrété s'éclaircit et son émission devint moins douloureuse; au bout de huit jours, le sédiment avait disparu; il n'existait plus que des traces indosables d'albumine, la cystalgie avait cessé; un examen hématologique pratiqué le douzième jour révélait un taux de 0 gr. 38 d'urée.

Parallèlement à son action diurétique, le médicament exerce des effets sudorifiques très nets, qu'on l'emploie sous forme de décocté, suivant la formule que j'ai relatée plus haut, ou d'extrait fluide à la dose quotidienne de 2 à 3 gr., seul ou associé à d'autres diaphorétiques tels que la pensée sauvage et la saponaire. On prescrira, par exemple, avant chacun des deux repas, une cuillerée à soupe du mélange suivant :

Extrait fluide d'*Arundo Phragmites*	10 gr.
— mou de *Viola tricolor*	3 gr.
— — de *Saponaria officinalis*	1 gr.
Glycérine	50 gr.
Eau	Q. S. pour 300 cm³.

©BIU Santé

On voit qu'on peut, en toute honnêteté, prôner aux malades un simple qui, en assurant l'élimination par les reins et par les glandes sudoripares des éléments résiduels, des déchets toxiques de l'organisme, répond, dans une certaine mesure, à la conception idéale qu'ils se forment du dépuratif et dont, par conséquent, on serait en droit de dire que le nom vulgaire de roseau à balais cache un sens symbolique.

HENRI LECLERC,
Ancien président de la Société de Therapeutique.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

Traité de chimie organique publié sous la direction de V. GRIGNARD. 1 vol. grand in-8°, 1.153 pages. Prix : broché 200 fr.; relié 220 fr. MASSON et C^ie^, édit., Paris, 1935. — Des organismes, les chimistes ont isolé une série croissante de substances bien définies : il ont bien vite reconnu la possibilité de suppléer à la synthèse naturelle et de multiplier, presque à leur gré, le nombre et la variété des substances analogues aux constituants de la matière vivante; la liste des composés déjà connus se compte par centaines de mille, mais il apparaît que leur domaine est inépuisable, même dans un avenir prochain; la chimie organique progressant à grand pas, il est nécessaire d'établir de temps en temps le bilan des connaissances accumulées. En langue française, deux fois cet effort a déjà été réalisé, d'abord avec l'*Encyclopédie chimique* de FRÉMY vers 1890, puis avec le *Dictionnaire* de WURTZ de 1874 à 1908; les deux ouvrages englobent à la fois la chimie minérale et organique, fournissent encore des renseignement précieux, mais ont beaucoup vieilli. Les organiciens ont unanimement recours au *Dictionnaire* de BEILSTEIN, encyclopédie allemande de la chimie organique, rassemblant actuellement les observations publiées jusqu'en 1919, qui a l'aridité d'un indicateur de chemins de fer. Entre ce dictionnaire et les ouvrages d'enseignement comme les traités de BERTHELOT et JUNGFLEISCH, de BÉHAL et VALEUR, aujourd'hui épuisés, il y a grand besoin d'un vaste ouvrage dégageant les traits essentiels des séries et des composés organiques et ceci jusqu'aux plus récentes publications.

La rédaction de cet ouvrage demande un labeur considérable, un grand nombre de collaborateurs spécialisés autant que possible dans les questions traitées. Plusieurs projets furent établis depuis la guerre, par MOUREU, entre autres; le regretté VICTOR GRIGNARD s'assura le concours des chimistes français les plus qualifiés et d'éminents spécialistes étrangers, parmi lesquels il faut citer notamment MM. RUZICKA et KARRER (Zurich), BOESEKEN (Delft), TIMMERMANS (Bruxelles), TCHITCHIBABINE. Il réussit à mettre en chantier cette œuvre et en faire paraître le premier tome; il la soigna jusqu'aux

©BIU Santé

moindres détails, lisant toutes les copies; ce fut le couronnement de sa belle carrière scientifique. Il est mort à la tâche, mais l'œuvre survit et son achèvement se poursuit sous la direction de MM. G. Dupont (Paris) et R. Locquin (Lyon), avec M. Baud comme secrétaire de rédaction.

Le *Traité de chimie organique* de V. Grignard ne vise point à rassembler tous les faits de la chimie organique; leur accumulation est gigantesque et, à vrai dire, chaotique; V. Grignard a voulu construire son édifice à la française et, selon sa propre expression, « mettre à la disposition des chercheurs, dans le domaine qui leur est propre, tout ce qui est utile pour orienter leur esprit à la lumière des théories modernes, vers tous les problèmes qui se sont déjà posés et sont plus ou moins complètement résolus, vers ceux, toujours fort nombreux, devant lesquels le savant tâtonne encore et qui ne peuvent être abordés avec quelque chance de succès qu'en s'appuyant sur une solide connaissance des faits déjà acquis ». Le *Traité de chimie organique* doit être à la fois didactique et critique, expérimental et théorique.

On ne saurait insister assez sur l'intérêt d'une telle œuvre quant au renom et à l'avenir de la chimie française; elle a plus que jamais besoin de se souvenir de la prééminence de ses devanciers; la frénésie avec laquelle se développe la recherche chimique ne peut que dérouter le jeune chercheur non spécialisé; un guide clair et fidèle, c'est déjà l'invitation au voyage.

MM. Masson et Cie, éditeurs, auxquels les hommes de laboratoire doivent déjà un *Traité de chimie minérale* en 12 tomes et tant d'ouvrages de valeur dans toutes les sciences, se sont surpassés et nous offrent un premier volume dont la présentation fera honneur à l'édition française dans les librairies scientifiques du monde.

Quinze tomes sont prévus, avec achèvement vers 1937. Le premier rassemble, avec le second, toutes les généralités de la chimie organique. Il débute à la manière des cours classiques par l'analyse immédiate et l'identification des corps purs à l'aide de la détermination de leurs constantes physiques; l'article initial, dû à M. Pariselle, aujourd'hui doyen de la Faculté des Sciences de Besançon, expose ensuite les différentes méthodes d'analyse élémentaire, de microanalyse et de détermination des masses moléculaires (80 p.). Avec la clarté qui caractérise son enseignement, M. Mauguin (Paris) expose, en une monographie de 39 pages, la délicate question des cristaux liquides, laquelle lui doit une importante contribution expérimentale. Si les cristaux liquides sont relativement rares, la distillation est une des opérations fondamentales de la chimie organique et la distillation fractionnée est hérissée de difficultés que ne soupçonne pas le débutant; l'article consacré à la distillation (147 p.) est dû à M. Lecat, chimiste belge, autorité dans le domaine de l'azéotropisme; la théorie complète de la distillation pourrait faire l'objet de longs développements mathématiques; quoique donnée avec assez de détails, elle a été dépouillée par l'auteur de cet aspect peu familier aux organiciens; les mélanges à point d'ébullition fixe (azéotropes), très fréquents et très utiles pour la purification des liquides organiques, ont été spécialement étudiés par M. Lecat et la présente monographie vient à point remplacer les monographies antérieures aujourd'hui introuvables; on y trouvera en outre des considérations pratiques sur les appareils distillatoires, sur la conduite de la distillation.

Forme fréquente en chimie organique, l'état colloïdal est traité par M. Bary; les 94 pages accordées à l'article ne peuvent que donner un schéma très clair des propriétés colloïdales et passer en revue les propriétés les plus intéressantes des différentes catégories de colloïdes organiques dont beau-

©BIU Santé

coup sont de premier plan : protéines, résines artificielles, matières colorantes, caoutchouc.

M. TIMMERMANS, qui a consacré sa carrière à la caractérisation des corps purs expose, ensuite (23 p.) la délicate distinction du polymorphisme et de l'isomérie, les critères et les modes de préparations des espèces organiques pures.

L'ouvrage aborde enfin l'intimité moléculaire. La constitution de l'édifice moléculaire est traitée par M. G. DUPONT qui résume en 14 pages les notions si controversées de valence et de covalence. Les théories électroniques ne seront pas négligées dans l'ouvrage, mais V. GRIGNARD a pensé qu'il était prématuré de fonder sur elles seules l'exposé de la chimie organique; la conception de LE BEL et VAN'T HOFF, si féconde, suffit jusqu'à nouvel ordre à l'interprétation des faits. L'article de M. R. LOCQUIN sur l'établissement de la formule des corps comprend près de la moitié du volume (432 p.); c'est un excellent panorama de la chimie organique où l'auteur montre comment les notions de fonctions, de radicaux, de séries, de chaînes, de noyaux, se sont imposées aux expérimentateurs et s'ordonnent aujourd'hui autour des principes traditionnels de la chimie organique; M. LOCQUIN reconnaît que le principe de la quadrivalence du carbone ne doit plus être considéré comme un dogme intangible; les années de l'après-guerre ont ébranlé tous les dogmes; l'heure n'est pas encore venue pour la chimie organique d'abandonner les fondations que lui a données KÉKULÉ.

Les représentations des édifices stéréochimiques font l'objet d'un article de M. M. DELÉPINE. Cette monographie de 176 pages est l'exposé le plus magistral qui ait été fait de la stéréochimie; cela ne surprendra pas ceux qui connaissent l'intérêt tout spécial que M. DELÉPINE porte à la science illustrée par PASTEUR; ils y retrouveront l'écho des belles leçons données en 1932 au Collège de France. M. DUFRAISSE, du laboratoire de M. DELÉPINE, se souvenant de ses travaux personnels, s'est réservé le chapitre difficile de la stéréochimie des corps éthyléniques (63 p.); il a fait une critique très claire et très objective de cette question passionnante, mais si confuse que l'isomérie classique des acides fumarique et maléique est encore discutée par des auteurs de grande notoriété.

Enfin V. GRIGNARD a exposé le système de nomenclature de la chimie organique (36 p.), part modeste, mais ingrate; les Conférences internationales de Genève en 1892 et Liége en 1930 n'ont pas mieux réussi en chimie que d'autres conférences en politique; le besoin d'unification a fait adopter des règles dont l'harmonie et la simplicité ne sont pas évidentes; les dernières décisions de changer pyrane en pyran et pyrrol en pyrrole montrent jusqu'où peut aller le souci de logique. V. GRIGNARD s'est efforcé d'améliorer cette œuvre indispensable.

Le volume sera utile non seulement aux chimistes, mais aux industriels que préoccupent les problèmes d'analyse immédiate, à tous ceux qui s'intéressent aux grands traits de la Science, et les étudiants en pharmacie qui ont retenu les notions fondamentales le consulteront avec grand profit.

R. CHARONNAT.

TIMMERMANS (JEAN). **Les solutions concentrées. Théorie et applications aux mélanges binaires de composés organiques.** 1 vol. in-8°, broché, avec 540 fig., 647 pages. Prix : 130 fr. MASSON et C^ie^, éditeurs, Paris, 1936. — La personnalité de M. TIMMERMANS, professeur de chimie-physique à l'Université de Bruxelles, est trop connue pour qu'il soit nécessaire de faire ressortir la valeur et la qualité des ouvrages que notre collègue belge présente dans le domaine de la chimie-physique.

©BIU Santé

L'étude des solutions diluées a conduit, depuis longtemps déjà, à des conclusions très intéressantes, touchant la détermination des poids moléculaires, les phénomènes d'ionisation et tous ceux qui s'y rattachent.

En ce qui concerne les solutions concentrées, auxquelles ne s'appliquent pas les mêmes lois, nos connaissances sont restées pendant longtemps très imparfaites. Elles ont cependant fait de grands progrès au cours des dernières années, et nous devons une reconnaissance particulière à M. TIMMERMANS, qui a mis au point une question difficile et complexe, et incontestablement fort importante.

Le présent ouvrage décrit les principales propriétés des mélanges binaires de composants organiques, qui se prêtent bien au développement graduel de la théorie des solutions concentrées. Si les recherches dans ce domaine ont été nombreuses, la littérature qui les concerne est très dispersée et, par suite, d'une consultation difficile. Les résultats devaient donc être groupés afin de permettre une vue d'ensemble.

La théorie de ces phénomènes est fort bien exposée dans l'ouvrage de M. TIMMERMANS, fouillé dans ses moindres détails, et dont la valeur éducative est affirmée par le fait que sa matière a fait l'objet d'un enseignement de son auteur à la Faculté des Sciences de l'Université libre de Bruxelles.

L'autorité de M. TIMMERMANS pour apporter à l'appui des théories admises une documentation aussi complète est d'ailleurs accrue par le fait qu'il a souvent l'occasion de mentionner ses recherches personnelles. Spécialiste du sujet qu'il traite, il lui apporte l'aide précieuse de son expérience et de ses observations.

L'ouvrage comprend les chapitres suivants :

Mélanges de deux composants semblables;

Mélanges de deux composants appartenant à des groupes différents;

Mélanges contenant un composé hydroxylé.

Les applications de nos connaissances relatives aux solutions concentrées sont extrêmement nombreuses. Il faut être reconnaissant à M. TIMMERMANS d'en avoir favorisé l'extension par la mise au point d'un ouvrage qui, soigneusement édité, comportant une documentation complète et de nombreux graphiques, servira de guide et de conseiller à de multiples chercheurs dans les domaines les plus divers. A. DAMIENS.

LEYS (ANDRÉ). **Recherches sur les eaux polluées. Consommation d'oxygène et capacité d'épuration.** 1 vol. in-8°, 112 pages, prix : 20 fr. J.-B. BAILLIÈRE et fils, édit., Paris, 1936. — Le déversement d'un effluent dans un cours d'eau devrait toujours être étudié en considérant successivement :

1° L'intensité de la pollution provoquée par lui;

2° La capacité d'épuration spontanée du cours d'eau;

3° Les mesures à prendre pour que l'intensité de la pollution ne dépasse pas cette capacité d'épuration spontanée.

L'auteur s'est proposé de rassembler, dans son travail, tous les renseignements nécessaires pour effectuer, selon les méthodes anglo-américaines, une enquête sur l'intensité de la pollution provoquée par un effluent, comparée à la capacité d'épuration spontanée du cours d'eau dans lequel il se jette.

Après avoir exposé les principes de ces méthodes, il décrit avec détails, les techniques, puis il ajoute un certain nombre de remarques personnelles et des exemples d'application à des cas particuliers dans la région du Nord.

Ce travail facilitera la tâche des hygiénistes, des experts et des industriels

©BIU Santé

qui désireraient appliquer les méthodes anglo-américaines à des problèmes de pollution d'eaux. R. S.

MAGNE (H.) et CORDIER (D.). **Les gaz de combat au point de vue physiologique, médical et militaire**. 1 vol., 162 pages avec 30 fig., prix 30 francs. Baillière et fils, éditeurs, Paris, 1936. — Les poisons de guerre ne diffèrent pas essentiellement de ceux que nous cotoyons tous les jours. La thérapeutique à leur opposer est connue de tous les médecins et la protection doit tenir compte des nécessités physiologiques qui régissent notre vie. Il importe donc de savoir situer la toxicologie militaire dans le cadre de la pharmacologie générale.

Le médecin distinguera parmi les gaz de combat : les poisons dont l'action est irréversible (vésicants, suffocants) et ceux dont l'action est réversible et le plus souvent locale (irritants et lacrymogènes).

Le militaire verra dans les premiers des poisons des tissus, dans les seconds des poisons n'agissant que par leur présence et ne laissant ensuite aucune lésion.

La physiologie pathologique des gaz suffocants et vésicants est particulièrement intéressante à étudier, notamment en ce qui concerne le mécanisme de l'agression du tissu (réaction nerveuse, vasculaire et tissulaire) et la réponse de l'organisme à la lésion du tissu (œdème, asphyxie, échanges respiratoires, troubles sanguins, circulatoires et rénaux).

La thérapeutique à appliquer comporte des soins locaux (antisepsie, émollients, alcalins), un traitement général de l'inflammation par action sur les systèmes nerveux et vasculaires, l'utilisation opportune de l'oxygénothérapie (par inhalations et injections), la mise en œuvre de substances antidotes ou antagonistes.

La protection emploiera la filtration de l'air, les gaz toxiques se trouvant fixés par un dispositif approprié, ou l'isolement en milieux confinés, les déchets éliminés devant être absorbés par des substances convenablement choisies. R. L.

CORTESI (R.). **Notes médicales du pharmacien**, 1 vol., 333 p. ; prix : 28 fr. Maloine, édit., Paris, 1936. — Par la force même des choses, le pharmacien est aujourd'hui obligé de répondre à la clientèle, de la diriger, de la conseiller; et il est maintenant passé dans les mœurs de passer à l'officine la plus proche avant d'aller chez le médecin. L'enseignement pharmaceutique officiel ne donnant pas au pharmacien les éléments pour répondre à une consultation, l'auteur réunit dans son ouvrage quelques données pouvant servir seulement dans le cas de maladies dépourvues de gravité. Il ne s'agit pas seulement de prescriptions médicamenteuses, mais aussi de recommandations relatives à l'hygiène et au régime. Dans l'ouvrage sont réservées des pages blanches où le pharmacien pourra consigner ses formules ou des notes personnelles. Peut-être cette publication correspond-elle vraiment à une nécessité. On ne saurait, en tout cas, la couvrir d'une investiture absolue ; les pharmaciens avisés y puiseront d'utiles renseignements, mais ils devront veiller à ne pas s'engager trop loin dans la voie qu'elle ouvre peut-être imprudemment. R. S.

OKKELS (H.). **Les parathyroïdes**, 1 vol. 28 pages. Prix : 10 fr. *Actual. scientif. et industr.*, Hermann et Cie, édit., Paris, 1935. — L'histophysiologie est née du désir de comprendre le mécanisme de fonctionnement des tissus, des humeurs, des cellules, ces matières premières des organismes dont

©BIU Santé

l'anatomie microscopique avait révélé la structure si complexe. On peut la définir, avec POLICARD, la science des mécanismes tissulaires et cellulaires. C'est cette science, relativement nouvelle, que l'auteur applique à l'étude des parathyroïdes.

Les glandules parathyroïdiens forment quatre corpuscules à disposition postéro-latérale par rapport à la glande thyroïde; le tissu constitue un massif trabéculaire richement vascularisé. Les parathyroïdes sont indispensables à la vie; elles ont pour fonction primitive de sécréter une hormone qui, en stimulant la propriété du sang d'absorber du calcium, commande le métabolisme calcaire; par ce moyen, les parathyroïdes agissent sur les muscles, le système nerveux et les os. Les infections frappant les parathyroïdes sont des hémorragies, des inflammations ou des tumeurs, pouvant occasionner des insuffisances; ces troubles aboutissent parfois à la tétanie, maladie qui a pour cause une hypoparathyroïdie avec hypocalcémie. Les adénomes parathyroïdiens peuvent produire des troubles d'hyperthyroïdie, auxquels répond le tableau clinique de l'ostéite fibreuse, qui correspond à une hypercalcémie. R. L.

MINZ (B.). **La sécrétion de l'adrénaline, son système neuro-humoral**, 1 vol. 50 pages. Prix : 12 fr. *Actual. scientif et industr.*, HERMANN et Cie, édit., Paris, 1935. — Dans le processus compliqué que représente la régulation de la sécrétion de l'adrénaline, il paraît difficile de faire une distinction rigoureuse entre ce qui doit être attribué à un mécanisme nerveux et à un mécanisme humoral. Une première manifestation d'une telle régulation neuro-humorale a été mise en évidence par la production d'hyperglycémie, due à la piqûre de CLAUDE BERNARD. Une excitation, partant du centre nerveux régulateur, rencontre les surrénales par la voie des nerfs splanchniques, et détermine une décharge adrénalinique qui influence le taux de glucose dans le sang. Une autre manifestation du même type se présente dans l'activité émanant des zones vaso-sensibles du sinus carotidien et de la crosse de l'aorte; il en résulte une excitation humorale produisant une action réflexe sur la médullo-surrénale; on peut encore déceler un processus neuro-humoral dans le passage d'une substance du type de l'acétylcholine dans les surrénales, au cours de l'excitation directe du nerf splanchnique.

Le mécanisme humoral de l'adrénalinosécrétion par la médullo-surrénale est extrêmement sensible, et cette sensibilité subsiste même après l'enlèvement de l'appareil nerveux de la glande; on peut très bien admettre qu'en cas de besoin, la surrénale serait capable de déclencher une décharge d'adrénaline en dehors de tout contrôle nerveux. La fonction adrénalinosécrétrice de la surrénale ne paraît pas avoir d'importance vitale, et présente surtout un caractère défensif. VIALE et COMBES tendent à admettre que la surrénale sécrète deux hormones antagonistes : l'acholine et l'adrénaline, et que l'équilibre de ces sécrétions contribue à la tonification du sympathique et du parasympathique. R. L.

LOUREIRO (J. A. DE). **Problèmes de l'hygiène alimentaire**, 1 vol. 28 pages. Prix : 8 fr. *Actual. scientif. et industr.*, HERMANN et Cie, édit., Paris, 1934. — Vue d'ensemble un peu schématique des problèmes de l'hygiène alimentaire, conduisant l'auteur à montrer la nécessité d'une alimentation aussi variée que possible, comportant un excès de protéines animales, limitées aux calories indispensables, équilibrée quant aux sels et aux vita-

©BIU Santé

mines, préparée selon les préceptes d'une cuisine experte et arrosée d'excitants peu nocifs, tels que les vins aimables des côtes méditerranéennes.

R. L.

ROCHE (A.). **La plasticité des protéides et la spécificité de leurs caractères**, 1 vol., 54 pages. Prix : 12 fr. *Actual. scientif. et industr.*, HERMANN et Cie, édit., Paris, 1935. — L'hydrolyse permet d'obtenir, à partir des protéides et en passant par les polypeptides, une série d'acides aminés, dont 27 ont été isolés jusqu'ici. Le problème de la structure de la molécule protéique n'en reste cependant pas moins entier. On peut se demander s'il n'y a, dans un protéide, que des chaînes polypeptidiques, et quelle est la composition de celles-ci, leur longueur, leur mode de liaison ? Il existe un grand nombre de résultats concernant la composition des divers protéides ; mais si l'on compare celles obtenues pour un d'entre eux par divers auteurs, la discordance des résultats ne manque pas de frapper.

Avant d'avoir été isolé sous la forme banale d'une poudre blanche non cristallisée et soluble en milieu aqueux, la protéine a joué un rôle fondamental dans l'économie ; elle a été à proprement parler de la matière vivante, mais qui dit vie dit échange et remaniement.

Un certain nombre de données viennent à l'appui de cette manière de voir. La plasticité de la molécule protéique apparaît démontrée par les phénomènes de transport observés dans l'organisme : au cours de la métamorphose du crapaud accoucheur, de la production testiculaire chez le saumon, de l'édification du fœtus chez l'animal en état d'inanition, etc. Cette plasticité est étayée par les changements moléculaires qui peuvent être observés avec les variations de *p*H du milieu. Cependant, si la composition chimique des protéides présente une marge de variation, il subsiste un ensemble de propriétés physico-chimiques fixes et caractéristiques qui ne peut s'expliquer que par l'existence d'un noyau stable ou micelle, propre à chaque protéide, analogue au groupement prosthétique imaginé par KOSSEL. La labilité des protéides se trouverait limitée aux chaînes latérales polypeptidiques, dont les variations resteraient sans répercussion notable sur les propriétés générales de la micelle.

La question de la plasticité des protéides, particulièrement complexe et d'un grand intérêt physiologique, se trouve exposée dans cette monographie avec une grande clarté.

R. L.

BUSSIT (J.). **Recherches analytiques sur l'arginine et l'histidine**, 1 vol. 100 pages. Prix : 20 fr. *Actual. scientif. et industr.*, HERMANN et Cie, édit., Paris, 1935. — L'extrême importance des acides diaminés : arginine, histidine et lysine, n'est plus à démontrer. Il existe actuellement, en effet, en chimie biologique, une tendance à classer les différents protéides d'après leur teneur en ces acides diaminés. D'autre part, l'histidine et l'arginine paraissent indispensables à la croissance. L'intérêt de la détermination de ces substances est malheureusement entravé par les difficultés d'extraction et de dosage. L'examen critique, entrepris par l'auteur, d'un grand nombre de travaux effectués dans ce but, montre que le dosage des acides diaminés par les méthodes en fractionnement est, soit imprécis (méthode argentique, mercurielle ou phosphotungstique) soit extrêmement long (méthode d'extraction par l'alcool butylique). Pour obtenir des résultats précis et rapides, il convient de recourir aux méthodes de dosage direct. Leur manque de spécificité (sauf par la méthode à l'arginase) doit inciter cependant à la plus grande prudence dans l'interprétation des résultats.

©BIU Santé

Pour donner satisfaction aux physiologistes, il faudrait arriver à ramener les causes d'erreur à moins de 1 °/₀; or, elles atteignent actuellement, selon les techniques employées, de 2 à 10 °/₀. Cet excellent travail de mise au point, doublé d'examens critiques de l'auteur, sera utilement consulté par tous les biologistes. R. L.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Influence de l'extirpation de la région motrice du cerveau sur les changements chimiques dans les muscles. Fomine (S.) et Epelbaum (S.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 1, p. 128-135. — L'ablation de la région motrice de l'un des hémisphères cervicaux a une influence sur la teneur du muscle de la patte opposée en acide créatine-phosphorique et en phosphore minéral. A. Q.

Sur une nouvelle manœuvre de respiration artificielle combinée avec la méthode de Schaefer pour en corriger les défauts et en augmenter la valeur physiologique. Héderer (C.). *Bull. Acad. Méd.*, mai 1935, **113**, n° 18, p. 632-638. A. Q.

Individualité des insulinoïdes végétaux et des vitamines B. Labbé (H.) et Donard (E.). *Bull. Acad. Méd.*, mai 1935, **113**, n° 18, p. 625-626. A. Q.

Le rôle d'une diastase, l'endosomase, dans la division cellulaire. Van Camp (G.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 1, p. 169-179. A. Q.

Spectrographie de la cholestérine et de ses dérivés. Roffo (A. H.), Calcagno (O.) et Roffo (A. E.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 2, p. 203-209. A. Q.

Sur le bilan de l'azote dosable par la méthode de Kjeldahl dans les cultures microbiennes aérobies. 3e mémoire : **Rôle de l'ammoniaque.** Lemoigne (M.) et Desveaux (R.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 2, p. 210-218. — Les pertes d'azote que l'on observe dans certaines cultures microbiennes aérobies âgées, proviennent de l'oxydation de l'ammoniaque formée. A. Q.

Caractéristiques colloïdales de la réaction anaphylactique « in vitro ». 2e communication : Variation de la proportion antigène-anticorps. Lumière (A.) et Meyer (P.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1934, **17**, n° 2, p. 219-226. — Quand on ajoute au sérum d'un lapin sensibilisé du précipitinogène en proportion comparable à celle qui existe dans l'organisme de l'animal à la suite de l'infection déchaînante, il ne se forme pas de précipité. L'analyse colloïdale révèle pourtant un accroissement considérable du volume des particules protéiniques, qui peut atteindre 20 °/₀ environ sans qu'il y ait floculation visible. A. Q.

©BIU Santé

La glutathionémie chez les pellagreux. NITZULESCU (J.), ORNSTEIN (I.) et Mlle TEODORU. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 2, p. 227-231. A. Q.

Relations entre l'acide ascorbique et la chlorophylle. GIROUD (A.), RAKOTO RATSIMAMANGA (A.) et LEBLOND (C. P.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 2, p. 232-251. — Il existe une relation étroite entre la teneur des tissus en acide ascorbique et la présence de la chlorophylle, par suite, avec la fonction chlorophyllienne. A. Q.

Etude spectrale des mélanines. FLORENCE (G.), ENSELME (J.) et POZZI (M.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 2, p. 268-282. A. Q.

Etude des variations avec le *p*H du milieu des spectres d'absorption de la tyrosine, de la tyramine, de l'adrénaline, de la thyroxine et de la di-iodotyrosine. FLORENCE (G.), ENSELME (J.) et POZZI (M.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 2, p. 283-289. A. Q.

Etude spectrographique de la réaction de la tyrosinase sur la tyrosine et divers corps biologiques voisins. FLORENCE (G.), ENSELME (J.) et POZZI (M.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 2, p. 290-313. A. Q.

Contribution à l'étude biochimique des Salicacées. RABATÉ (J.). *Bull. Soc. chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 2, p. 314-340. — V. Rapports du salipurposide avec le naringoside et l'isohespéroside. — VI. *Salix nigricans* Sm. — VII. *Salix repens* L. A. Q.

Sur l'hépatonéphrite expérimentale du lapin (I, II, III). ECK (M.) et DESBORDES (J.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, n° 2, p. 341-350. A. Q.

Microbiologie. — Parasitologie. — Hygiène

La lymphogranulomatose inguinale doit être nommée bubon climatique. BRUMPT (E.). *Bull. Acad. Méd.*, février 1935, **113**, n° 5 p. 162-165.

Etude d'un « Schizosaccharomyces » nouveau isolé d'une scaphoïdite tarsienne de l'enfant. SARTORY (A. et R.) et MEYER (J.). *Bull. Acad. Méd.*, février 1935, **113**, n° 5, p. 166-169. A. Q.

Contribution à l'étude du rôle que le silicium semble jouer dans l'immunité contre la tuberculose pulmonaire. ROYO VILLANOVA (R.) et PARDO CANALIS (J.). *Bull. Acad. Méd.*, février 1935, **113**, n° 7, p. 257-259. — A mesure que les proportions d'acide silicique diminuent, les cultures de bacille humain, comme de bacille bovin, sont plus vigoureuses. A. Q.

La réaction de lacto-gélification sérique dans la tuberculose. KOPACZEWSKI (W.). *Bull. Acad. Méd.*, mars 1935, **113**, n° 9, p. 334-336. — La gélification du sérum par l'acide lactique est nettement accélérée dans les formes évolutives de la tuberculose ; il semble que cette accélération traduit le degré d'atteinte de l'organisme par l'agent infectieux. A. Q.

©BIU Santé

Valeur comparative de quelques réactions de fixation du complément ou de floculation sur le sang et le liquide céphalo-rachidien dans la syphilis expérimentale et dans la spirochétose spontanée du lapin. Bessemans (A.) et Asaert (L.). *Bull. Acad. Méd.*, mars 1935, **113**, n° 11, p. 364-368. A. Q.

Les preuves scientifiques de l'efficacité de la vaccination contre la tuberculose par le BCG. Guérin (C.). *Bull. Acad. Méd.*, mars 1935, **113**, n° 12, p. 375-378. A. Q.

La vaccination contre le typhus exanthématique au Maroc, premières applications de la méthode par vaccin vivant bilié. Blanc (G.) et Gaud (M.). *Bull. Acad. Méd.*, avril 1935, **113**, n° 13, p. 407-419.

Action destructive des ondes courtes sur les antigènes de quelques venins, de la bile et de la cholestérine. Mme Phisalix (M.) et Pasteur (F.). *Bull. Acad. Méd.*, avril 1935, **113**, n° 14, p. 467-473. A. Q.

Etude d'un champignon levuriforme nouveau isolé d'une dermatomycose tropicale. Sartory (A. et R.), Meyer (J.) et Weiss (R.). *Bull. Acad. Méd.*, avril 1935, **113**, n° 15, p. 486-488. A. Q.

Essai de traitement des intoxications par l'oxyde de carbone à l'aide du bleu de méthylène en injection intraveineuse associé aux inhalations de carbogène. Limousin (H.) et Bernard-Griffiths. *Bull. Acad. Méd.*, avril 1935, **113**, n° 15, p. 510-513. A. Q.

Valeur diagnostique de la séro-réaction de Widal chez les sujets soumis à la vaccination T. A. B. simple ou associée. Pilod (M.) et Jude (A.). *Bull. Acad. Méd.*, mai 1935, **113**, n° 17, p. 599-602. A. Q.

Influence de la tension superficielle de solutions colloïdales sur leur pénétration par imbibition à travers les corps poreux et les gels colloïdaux. Achard (Ch.) et Boutaric (A.). *Bull. Acad. Méd.*, avril 1935, **113**, n° 16, p. 532-535. A. Q.

Hygiène industrielle et hygiène publique. Pollution des eaux par déversements industriels. Nécessité de cartes hydrologiques de pollution. Heim de Balsac. *Bull. Acad. Méd.*, avril 1935, **113**, n° 16, p. 536-539. A. Q.

L'énergamétrie. Bidon (C.). *Bull. Acad. Méd.*, avril 1935, **113**, n° 16, p. 539-542. — Cette méthode de mesure de l'énergie fonctionnelle humaine a pour but d'évaluer *en chiffres* les conditions fondamentales du travail humain. A. Q.

Les angio-cholécystites infectieuses à bacilles dysentériques (type Flexner). Surmont (H.), Buttiaux (R.) et Sevin (A.). *Bull. Acad. Méd.*, mai 1935, **113**, n° 18, p. 615-619. A. Q.

©BIU Santé

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Sur les effets respiratoires de quelques alcaloïdes du groupe isoquinoléique. MERCIER (F.) et DELPHAUT (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 1039-1040. — La papavérine, l'hydrastine et la narcotine, alcaloïdes du groupe isoquinoléique, possèdent des propriétés stimulantes respiratoires dont le mécanisme principal ne paraît pas être un réflexe à point de départ sinocarotidien. P. B.

De la perméabilité placentaire aux substances médicamenteuses ou toxiques. Caféine. FABRE (R.) et RÉGNIER (M.-TH.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 155-156. — La caféine, comme les barbituriques, franchit la membrane placentaire en quantités fort notables. P. B.

Dosage physiologique comparatif des alcaloïdes de la série de la lobéline. SAKUSSOW (W. W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 468-477. — Description d'une méthode de comparaison physiologique de l'action des alcaloïdes de la série de la lobéline : lobéline, nor-lobéline, lobelane, lobelanine, et lobelanidine, d'après leurs effets sur la respiration. Tous ces alcaloïdes excitent le centre respiratoire et ont une action dépressive. Au point de vue de l'intensité et de l'électivité de l'action, le plus actif reste la lobéline. P. B.

Action du cinchophène sur le métabolisme azoté. GRABFIELD (G. P.) et GRAY (M. G.). *J. Pharm. exp. Therm.*, 1934, **50**, p. 28-31. — L'administration de cinchophène chez le chien est suivie d'une augmentation de l'azote total, du soufre total, de l'allantoïne et de l'acide urique dans l'urine; cette action ressemble à celle des salicylates. P. B.

Recherches sur l'action de l'herbe de la Saint-Jean (*Hypericum perforatum*). HORSLEY (C. H.) *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 310-322. — Description d'une méthode d'extraction du pigment rouge fluorescent de l'*Hypericum perforatum* et étude des effets pharmacologiques de l'extrait ainsi obtenu. P. B.

Mécanisme de la mort soudaine dans l'intoxication aiguë expérimentale par le benzol. NAHUM (L. H.) et HOFF (H. E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 336-345. — Le benzol libère l'adrénaline et sensibilise le myocarde à son action. La mort par intoxication benzolique aiguë peut se produire brusquement par fibrillation ventriculaire en présence de quantités suffisantes d'adrénaline. La mort peut se produire aussi pendant la phase de narcose par défaillance respiratoire. P. B.

Action physiologique de la toluylène-diamine et sa relation avec l'ictère expérimental. WOLFF (H. J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 407-419.

Effet des tensions d'oxygène et des températures basses sur les actions et la toxicité du dinitrophénol. TAINTER (M. L.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 45-58. — Les rats, dont le métabolisme a été augmenté par administration de dinitrophénol ou de thyroïde, sont beaucoup plus sensibles aux basses tensions d'oxygène dans l'air respiré que les rats normaux.

©BIU Santé

L'inhalation d'oxygène pur diminue la toxicité du dinitrophénol pour le rat. Le dinitrophénol n'exerce plus son action métabolique stimulante habituelle chez le rat, le cobaye et le pigeon maintenus à des températures atmosphériques de 2 à 6°. P. B.

Pharmacologie et toxicologie de l'azo-colorant, la phényl-azo-α-α-diaminopyridine (pyridium). Walton (R. P.) et Lawson (E. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 200-216. — Les injections intraveineuses de chlorhydrate de pyridium à doses relativement élevées (2 milligr. 5 à 100 milligr. par kilogramme) sont bien supportées par les animaux de laboratoire. Les grandes irrégularités cardiaques manquent ainsi que des effets prononcés sur la coagulabilité du sang. La chute brusque de la pression sanguine produite par l'injection est transitoire et n'apparaît qu'avec les fortes doses rapidement injectées. Le chlorhydrate est plus toxique que la base libre en injection intrapéritonéale chez le rat. Aux doses mortelles, pas de cyanose marquée, ni de formation massive de méthémoglobine comme avec l'aniline, l'acétanilide ou les autres poisons du sang. Les effets les plus marqués déterminés par l'administration prolongée sont la dégénérescence hépatique et la destruction des globules rouges. P. B.

Etude pharmacologique comparée de trois esters phosphoriques de l'orthocrésol. Smith (M. I.) et Stohlman (E. F.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 217-236. — Le mono-ester phosphorique de l'orthocrésol détermine des symptômes d'intoxication phénolique transitoire; le tri-ester est dépourvu d'effets préceces, mais possède une action neurotoxique retardée et persistante; le di-ester ne présente pas d'effets apparents, ni phénoliques précoces, ni neurotoxiques retardés. P. B.

Etudes quantitatives sur l'absorption et l'excrétion de certains résorcinols et crésols chez le chien et l'homme. Robbins (B. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **52**, p. 54-60. — Description d'une méthode pour le dosage des composés phénoliques dans l'urine et les fèces. Le 6-hexyl-m-crésol, administré par voie buccale aux chiens, est excrété en faibles quantités; 4,4 à 8 °/₀ dans l'urine et en quantités irrégulières dans les fèces. Le 6-décyl-m-crésol n'est pas excrété par l'urine. L'hexylrésorcinol, administré à la dose de 1 gr. à l'homme, est excrété par l'urine et les fèces, 18 °/₀ dans l'urine environ et 64 °/₀ dans les fèces, Le thymol, administré aux doses de 1 et 3 gr. aux chiens, est excrété seulement par l'urine, environ 34 °/₀ pour la dose de 1 gr. et 23 °/₀ pour la dose de 3 gr. Pas d'excrétion fécale du thymol. P. B.

Contribution à l'étude de l'action de la germanine et du moranyl sur la coagulation sanguine « in vivo ». Zunz (E.), Sanchez de la Cuesta (G.) et Vesselovsky (O.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **47**, p. 369-415. — Etude de l'action anticoagulante *in vivo* du moranyl et de la germanine. P. B.

Comportement de la bromofenchone dans l'organisme. Testoni (P.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **47**, p. 416-422.

Le Gérant : Louis Pactat.

Paris. — A. Marbeuheux et L. Pactat, imp., 1, rue Cassette.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (38e ANNÉE) Nos 8-9. — AOUT-SEPT. 1936

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

ARTHUR STOLL. Les alcaloïdes de l'ergot de seigle. 465

TH. SOLACOLU et G. HERMANN. Sur l'existence d'une diastase hydrolysante dans l'écorce de *Periploca græca* L. 490

A. GORIS et R. LEGROUX. Des inconvénients des solutions d'adrénaline trop acides 494

CARLOS A. GRAU. Solution stable de sulfate de cuivre ammoniacal. . 503

M. LE BERRE. Sur le microdosage des sucres réducteurs dans les liquides de l'organisme (glycémie, glycorachie). 507

RENÉ SOUÈGES. Identification, au microscope, de petites quantités de poudre de curcuma dans la poudre de rhubarbe. 511

Revue de chimie industrielle :

A. GUILLAUME et R. DAON. L'industrie française du pétrole (*suite et fin*) 514

Variétés :

J. J. B. DEUSS. L'influence de l'eau sur la préparation d'une tasse de thé 528

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux. 534

2° Journaux, Revues, Sociétés savantes 537

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Les alcaloïdes de l'ergot de seigle.

(Conférence faite le 26 juin 1936 à l'*Association des Chimistes de Genève.*)

L'ergot de seigle n'a cessé depuis des temps fort anciens de susciter l'intérêt et les recherches du botaniste, du chimiste, du pharmacien et du médecin et de fournir à l'art de guérir d'importants agents thérapeutiques.

L'ergot de seigle ou seigle ergoté est, comme on le sait, au point de vue botanique, un des stades intermédiaires du développement du *Claviceps purpurea*, cryptogame parasite des Graminées, et plus particulièrement du seigle. A l'époque des moissons, ce champignon prend une forme caractéristique semblable à une corne de couleur violet foncé, située en lieu et place des grains de seigle, sous laquelle il passe l'hiver. C'est sous cette forme de mycélium condensé ou pseudo-sclérote qu'il est récolté et constitue la drogue du commerce pharmaceutique.

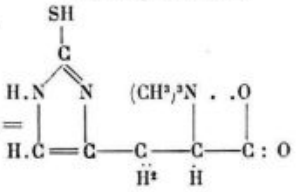
L'ergot de seigle est une des drogues les plus curieuses de celles qui,

1. Reproduction interdite sans indication de source.

©BIU Santé

depuis des siècles jusqu'à nos jours, ont été l'objet d'une utilisation étendue en médecine. La plupart des drogues médicinales sont des produits fournis par des plantes supérieures. Plus récemment, ce sont d'animaux supérieurs aussi que l'on retire des enzymes et des hormones. L'ergot de seigle n'est qu'un modeste Ascomycète et, si l'on jette un coup d'œil sur toute la bibliographie qui le concerne, on est surpris par la variété de produits naturels, importants et intéressants, qui en ont déjà été isolés [1]. Indépendamment des alcaloïdes qui constitueront le sujet proprement dit de cette conférence, on a retiré de l'ergot, au cours des temps, principalement les substances suivantes, dont les plus importantes sont imprimées en italique dans le tableau ci-dessous.

Produits isolés de l'ergot de seigle.

Hydrates de carbone	Tréhalose, $C^{12}H^{22}O^{11}$.	Mannite, $C^6H^{14}O^6$.
	Clavicepsine, $C^{18}H^{34}O^{16}$ (1 mol. mannite + 2 mol. glucose).	Mannane (Polysaccharide du mannose).
Lipoïdes et acides gras	Acides aliphatiques volatils, acides gras supérieurs saturés et non saturés, oxy-acides.	
	Fungistérine ($C^{28}H^{39}OH$?).	
	Ergostérol et *vitamine D*, $C^{28}H^{43}OH$.	
Colorants	Ergochrysine, $C^{28}H^{18}O^{12}$.	Ergoflavine, $C^{19}H^{14}O^7$.
	Sclérérythrine (?).	
Acides aminés	Leucine et isoleucine, $C^6H^{13}O^2N$.	Valine, $C^5H^{11}O^2N$.
	Tyrosine, $C^9H^{11}O^3N$.	Histidine, $C^6H^9O^2N^3$.
Amines biogènes	Putrescine, $C^4H^{12}N^2$.	Cadavérine, $C^5H^{14}N^2$.
	Agmatine (δ-Guanidylbutylamine), $C^5H^{14}N^4$.	Iso-amylamine, $C^5H^{13}N$.
	Tyramine, $C^8H^{11}ON$.	*Histamine*, $C^5H^9N^3$.
	Acétyl-choline, $C^7H^{17}O^2N$.	Choline, $C^5H^{15}O^2N$.
	Triméthylamine, C^3H^9N.	Bétaïne, $C^5H^{11}O^2N$.
	Ergothionéine, $(C^9H^{15}O^2N^3S) =$ 	
Bases pyrimidiques et puriques	Uracile, $C^4H^4O^2N^2$.	Guanosine, $C^{10}H^{13}O^5N^5$ (Guanine-ribose).
	Acide nucléinique de la levure.	

La levure, qui s'apparente à l'ergot parce qu'elle appartient aussi à la classe des Champignons simples, est, elle aussi, utilisée en biochimie moderne pour la préparation d'enzymes, de vitamines et de beaucoup d'autres substances importantes. Il est surprenant de constater ce que

©BIU Santé

ces êtres unicellulaires sont ainsi capables de synthétiser à partir de matériaux simples et peu nombreux. Il semble que la synthèse biologique a atteint sa plus haute perfection dans ces cellules de micro-organismes morphologiquement si simples.

La spécialisation fonctionnelle de nombre de cellules des organismes supérieurs se fait très souvent aux dépens de leur capacité de synthèse. Au point de vue chimique, ces cellules vivent principalement de produits déjà élaborés, prêts à l'emploi, et cela est vrai surtout pour les cellules animales dont la signification fonctionnelle est beaucoup plus marquée que dans le règne végétal. La cellule assimilatrice de la feuille verte — et même déjà celle de l'Algue verte unicellulaire — prépare, à l'aide de la lumière solaire, à partir de l'acide carbonique de l'air, comme premier produit organique fondamental : le *glucose*. Dorénavant, c'est ce glucose qui fournira à la cellule végétale l'énergie nécessaire à tous ses processus vitaux et qui lui servira de moellons pour ses édifications (synthétiques) les plus compliquées.

Si l'on tient compte qu'une simple cellule d'Algue verte est à même d'édifier, à partir de la matière inorganique, les substances organiques de poids moléculaire élevé de la cellule vivante, il ne paraît plus extraordinaire qu'un aussi grand nombre de substances naturelles et parmi celles-ci, les plus compliqués des alcaloïdes rencontrés jusqu'ici dans la nature, proviennent précisément d'un Ascomycète, comme le *Claviceps purpurea*.

Les alcaloïdes de l'ergot se distinguent des autres alcaloïdes végétaux, non seulement par leur structure compliquée, mais aussi par leur grande instabilité. Ils sont facilement transformés par les agents chimiques. L'action modérée des acides et des bases entraîne des modifications dans une direction plus ou moins contrôlable ; les oxydants, par contre, l'oxygène de l'air déjà et avant tout la lumière, les transforment en produits de coloration foncée et d'activité considérablement réduite. A cette instabilité marquée qui, pendant longtemps, rendit leur obtention très difficile, vient s'ajouter un autre facteur défavorable, celui de la teneur extrêmement variable en ces alcaloïdes, des matériaux mis en œuvre. Certaines drogues renferment surtout l'un de ces alcaloïdes, d'autres davantage d'un autre alcaloïde. Une conservation impropre de la drogue — notamment à l'humidité — provoque une décomposition partielle ou totale des alcaloïdes. Assez souvent aussi, on trouve dans le commerce du seigle ergoté qui, même fraîchement récolté, ne renferme des alcaloïdes qu'en traces trop infimes pour une détermination analytique et dont l'obtention serait infructueuse.

Ceci permet de comprendre pourquoi, depuis son début qui remonte à environ cent vingt ans, la chimie de l'ergot de seigle a enregistré tant d'insuccès et que ce ne soit que relativement bien plus tard que quelques alcaloïdes ont pu être isolés à l'état plus ou moins pur. A l'heure

©BIU Santé

actuelle, bon nombre des alcaloïdes des diverses sortes d'ergot de seigle — en particulier celles de provenance espagnole — n'ont pas encore été isolés sous une forme cristallisée bien définie. L'étude de la constitution chimique des alcaloïdes de l'ergot, problème vaste et difficile, est encore à peine ébauchée.

Ce serait dépasser le cadre de cette conférence que d'entrer dans les détails de l'histoire si captivante du seigle ergoté au cours des âges. GEORGE BARGER l'a déjà fait, de main de maître, dans sa monographie *Ergot and ergotism* [1] (Londres, 1931). Signalons seulement, en remontant aux sources de son histoire, que l'importance toxicologique de l'ergot a précédé de loin son utilisation thérapeutique. Sa présence dans les farines a provoqué pendant les années de famine du moyen-âge des ravages dans les populations (qui, affamées, mangeaient quand même le pain toxique) sous la forme de véritables épidémies d'ergotisme gangréneux ou convulsif. Pendant longtemps, ce fut la médecine populaire seule qui fit usage de cette drogue; les sages-femmes l'utilisaient pour accélérer les accouchements, *et ce fut sa première indication*. Les médecins de la fin du XVIII[e] siècle firent usage de la poudre d'ergot dans le même but, d'où son nom de *pulvis parturiens*. Si je mentionne ici ce fait historique c'est parce que, principalement les auteurs anglais, à l'occasion du nouvel alcaloïde, découvert depuis peu de temps, ont fait allusion à cette première et historique indication de l'ergot. Cette indication n'est plus en cours dans l'obstétrique moderne, qui l'a rejetée à cause du danger de tétanie utérine.

Les nombreuses tentatives d'isoler le principe actif de l'ergot se trouvent consignées, soigneusement groupées, dans la monographie de BARGER, déjà mentionnée.

Les opinions sur la nature chimique du principe actif de l'ergot se sont modifiées à plusieurs reprises. L'action constrictrice sur l'utérus a été attribuée tantôt à des acides, voire des acides sulfonés ou aminés, tantôt à des résines, plus tard et pendant un certain temps à des amines biogènes et, finalement, aux alcaloïdes proprement dits. D'après les résultats acquis jusqu'aujourd'hui, c'est bien aux *alcaloïdes spécifiques de l'ergot, que l'on doit attribuer les propriétés des préparations qui possèdent l'action spécifique de l'ergot*. Parmi ces préparations, nous rencontrons tous les stades intermédiaires — du produit galénique et des produits résinifiés encore plus ou moins actifs — aux cristaux translucides et brillants des alcaloïdes. A l'heure actuelle, on ne connaît aucune substance de l'ergot, de nature non alcaloïdique, qui possède l'activité spécifique de cette drogue.

L'intérêt pratique que l'ergot de seigle a suscité chez le pharmacien, le pharmacologue et le médecin a marché parallèlement, depuis soixante ans environ, avec les résultats obtenus par le chimiste. Chaque alcaloïde nouveau a éveillé un nouvel intérêt, quoique surtout dans les premiers

©BIU Santé

temps on eut à enregistrer quelques revirements du fait que les nouveaux alcaloïdes ne tenaient pas ou ne paraissaient pas tenir ce que l'on attendait de leur découverte.

En 1875, le pharmacien-chimiste parisien CH. TANRET réussit, le premier, à isoler de l'ergot de seigle un alcaloïde bien cristallisé auquel il donna le nom d'*ergotinine* [2]. Ses travaux, publiés de 1875 à 1879, furent couronnés par l'Académie des Sciences. Malgré cette confirmation de l'importance des travaux de TANRET, par les milieux compétents et la présentation de l'ergotinine sous des formes pharmaceutiques, cet alcaloïde n'est pas arrivé à prendre réellement pied dans l'arsenal thérapeutique. Nous en connaissons aujourd'hui la raison. L'ergotinine est, en elle-même, un produit de transformation pas ou peu actif de l'ergotoxine, alcaloïde très actif préexistant dans le seigle ergoté. L'ergotinine peut toutefois, plus particulièrement dans les solutions de ses sels, se retransformer lentement en ergotoxine. Ceci explique que certaines préparations d'ergotinine, par transformation partielle, se soient avérées actives, tandis que d'autres, ne renfermant que l'ergotinine, se soient montrées inactives. Cette insécurité d'action, dont la cause ne fut connue que beaucoup plus tard, a naturellement déçu ses partisans.

A côté de l'ergotinine cristallisée, TANRET isola une autre fraction alcaloïdique, non cristallisable, qu'il dénomma *ergotinine amorphe*. Cette dernière était, plus que probablement, le principal constituant de la *cornutine* de KOBERT, non cristallisable elle non plus, et qui aurait possédé une action sur l'utérus. Les deux chimistes anglais G. BARGER et F. H. CARR [3] et, en même temps qu'eux, le pharmacien suisse F. KRAFT [4] (1906) réussirent à isoler de l'ergotinine amorphe de TANRET un alcaloïde plus pur, à cette époque toutefois, toujours non cristallisable. Les auteurs anglais lui donnèrent le nom d'*ergotoxine*, tandis que KRAFT, se basant sur sa parenté avec l'ergotinine, en laquelle elle se laisse assez facilement et reversiblement convertir, dénomma son produit *hydro-ergotinine*. Il voyait en cette dernière un hydrate stable de l'ergotinine. Cette conversion réciproque de ces deux alcaloïdes, l'un dans l'autre, existe effectivement, mais l'*hydro-ergotinine* ou ergotoxine *n'est pas l'hydrate de l'ergotinine*.

Le pharmacologue anglais H. DALE a soumis l'ergotoxine à une étude approfondie, consignée dans d'importants travaux [5]. Il lui a trouvé deux actions physiologiques distinctes :

1° Une action sur les organes à musculature lisse, en particulier l'utérus, les vaisseaux et la pupille;

2° Une action inhibitrice sur les terminaisons nerveuses stimulantes de l'ortho-sympathique qui trouve son expression caractéristique dans le phénomène dit du « renversement de l'adrénaline », en d'autres termes : après administration d'ergotoxine, l'adrénaline manifeste une action hypotensive.

©BIU Santé

Les préparations d'ergotoxine n'étaient pas, à cette époque, parfaitement pures; l'alcaloïde basique n'avait pu être cristallisé, et le phosphate ne pouvait cristalliser qu'au prix d'une abondante perte de substance. Néanmoins, on possédait dans cette ergotoxine une préparation alcaloïdique de seigle ergoté, active sur l'utérus et douée d'autres propriétés pharmacodynamiques intéressantes. Il est, par conséquent, difficile de comprendre, *a priori*, pourquoi l'ergotoxine resta des années dans le commerce pharmaceutique, pour en disparaître plus tard, faute d'avoir pu trouver d'emploi en obstétrique et en gynécologie, ou dans le vaste champ d'indications que la médecine interne offrait à un sédatif du sympathique. On ne saurait guère en trouver la raison dans les observations du pharmacologue JAQUET, de Bâle, qui, après avoir étudié l'hydro-ergotinine — identique à l'ergotoxine — à des doses beaucoup trop élevées, déclara les alcaloïdes de l'ergot : « Poisons convulsivants et producteurs de gangrène », dont il convenait de débarrasser, dans toute la mesure du possible, les extraits de seigle ergoté [6].

Les raisons pour lesquelles l'ergotoxine n'entra pas dans la médecine pratique sont à chercher beaucoup plus loin. Les conceptions de la médecine interne, à cette époque, surtout en Angleterre, semble-t-il, n'étaient pas encore mûres pour utiliser cette propriété sympathicolytique découverte par DALE. Sir HENRY DALE, lui-même, a exposé encore dernièrement, en automne 1935, à Montreux [7], que l'emploi thérapeutique des alcaloïdes de l'ergot, comme sédatifs du sympathique, était encore actuellement très peu connu en Angleterre et qu'à sa connaissance ces alcaloïdes n'étaient utilisés qu'en obstétrique et en gynécologie. Dans un article, plus ancien [8], DALE expliquait que le fait que l'ergotoxine n'avait pas trouvé d'emploi non plus dans ce dernier domaine, était à attribuer au manque d'intérêt du médecin gynécologiste anglais pour les médicaments nouveaux. Il concluait en proposant une collaboration plus intime entre chimistes et cliniciens. L'utilité de cette proposition a trouvé une éclatante confirmation dans un exemple récent, la découverte de l'ergométrine, due à la collaboration du gynécologue MOIR et du chimiste DUDLEY.

Peu après l'obtention de l'ergotoxine par BARGER et CARR, on a décelé dans les extraits d'ergot la présence d'amines biogènes, la *tyramine* et l'*histamine*. Ces dernières possèdent aussi des propriétés constrictrices sur l'utérus, mais ne sont pas spécifiques de l'ergot. Néanmoins, elles furent considérées à tort, pendant un certain temps, comme responsables de son action. D'un autre côté, les extraits du lobe postérieur de l'hypophyse, par leur action rapide, énergique et relativement sûre sur l'utérus, vinrent constituer un progrès important dans la lutte contre l'atonie utérine. Les préparations de seigle ergoté, d'action relativement plus lente et que leur teneur variable en principes actifs, rendaient inconstantes dans leurs effets, passèrent à l'arrière-plan. On croyait si peu à

©BIU Santé

l'activité thérapeutique des alcaloïdes de l'ergot qu'on pouvait lire encore, dans l'édition de 1923 du *British pharmaceutical Codex*, que ces alcaloïdes n'avaient causé que des déceptions et que l'*ergotoxine n'était pas un constituant spécifiquement actif de l'ergot de seigle*. La plupart des méthodes de préparations adoptées par les Pharmacopées conduisaient à des préparations galéniques exemptes d'alcaloïdes. Il n'était naturellement pas question d'un étalonnage de l'ergot et de ses préparations d'après leur teneur en alcaloïdes, tel qu'il s'est généralisé de nos jours. Dans ces circonstances, il n'y a pas à s'étonner que, lorsqu'en 1918 j'entrepris des recherches personnelles sur ce sujet, c'était sous l'impression, partagée avec beaucoup d'autres [9], que le principe actif spécifique *réel* de l'ergot de seigle, était encore à découvrir.

De la diminution rapide, avec l'âge, de l'activité de l'ergot de seigle et de ses préparations, on pouvait conclure que la substance active devait être peu stable. Pour cette raison, nous avons adapté au seigle ergoté, les méthodes qui, dans les laboratoires de WILLSTÆTTER, nous avaient servi à isoler la chlorophylle, à la fragilité bien connue, ainsi qu'à l'obtention de préparations d'enzymes de haute activité. Nous pûmes ainsi, en peu de mois, obtenir un nouvel alcaloïde bien cristallisé, l'*ergotamine* [10]. Cette substance possédait, chimiquement parlant, les propriétés attendues. Elle était extrêmement sensible, notamment à la lumière et à l'oxygène de l'air, et possédait une grande affinité de fixation envers les substances organiques, les dissolvants par exemple, ce qui correspondait bien au pouvoir d'adhésion de l'ergot, mis en lumière par son action prolongée et tenace sur l'utérus. L'action puissante sur l'utérus fut confirmée par les expériences sur animaux. Contrairement à l'ergotoxine, l'ergotamine était cristallisée et par conséquent le premier alcaloïde, *très actif*, de l'ergot de seigle obtenu à l'état absolument pur. Elle était chimiquement différente de l'ergotoxine, comme le démontrait par exemple sa conversion en son isomère extrêmement peu soluble, l'*ergotaminine*, alcaloïde également inconnu jusqu'alors et peu actif.

Les recherches cliniques sur l'ergotamine en obstétrique et gynécologie donnèrent, malgré la posologie beaucoup trop élevée, utilisée au début, des résultats encourageants, tandis que l'ergotoxine, d'après la littérature, avait fourni des résultats décevants. Dans ces conditions, l'*ergotamine apparaissait comme le principe actif du seigle ergoté*, jusqu'au moment où DALE et SPIRO [11] eurent constaté une concordance très étroite entre l'action de l'ergotoxine et celle de l'ergotamine sur l'animal. E. ROTHLIN [12] a poussé spécialement à fond, l'étude pharmacologique de l'ergotamine et il a pu établir récemment, parallèlement à la différence chimique de l'ergotoxine et de l'ergotamine, des divergences dans l'action sur l'utérus *in situ*, la pression artérielle, la toxicité entre ces deux alcaloïdes et notamment une différence de degrés

©BIU Santé

dans leur action sur la température. Nous aurons encore à revenir sur ce sujet.

Les diverses modalités d'action de l'ergotamine ont été si souvent décrites, dans des centaines de travaux expérimentaux et cliniques, que nous nous contenterons ici, d'une brève récapitulation des observations accumulées, avec cette intéressante substance, que synthétise le *Claviceps purpurea*. L'ergotamine satisfait à toutes les indications de l'ergot de seigle en obstétrique et en gynécologie, à part une petite restriction sur laquelle nous aurons à revenir. Par voie parentérale et par *voie gastrique*, après une certaine période de latence — qui, en cas d'urgence impérieuse peut être facilement comblée par l'emploi d'une préparation d'hypophyse à action rapide — provoque des contractions énergiques et prolongées de l'utérus. L'ergotamine pure, dont le dosage se fait à la balance, ce qui en garantit la précision et dont la stabilité peut toujours être contrôlée, à la limpidité de ses solutions, qui se colorent dès qu'elles s'altèrent, est devenue un médicament éprouvé qui a fait perdre à l'atonie utérine, si redoutée, une grande partie de son danger. Un but pratique très important des recherches sur l'ergot de seigle a pu ainsi être atteint et les Pharmacopées ont réintroduit les prescriptions d'étalonnage des préparations d'ergot de seigle d'après leur teneur en alcaloïdes.

L'ergotamine pure a permis aussi une extension imprévisible des recherches expérimentales et cliniques, du champ restreint de l'obstétrique et de la gynécologie au domaine très vaste de la médecine interne et de la neurologie. Des pharmacologues, parmi lesquels nous ne citerons que SPIRO, DALE et ROTHLIN, et de nombreux cliniciens que nous ne pouvons nommer ici — la bibliographie de l'ergotamine est riche de près de 850 travaux importants — ont expérimenté et utilisé, d'une façon si judicieuse, le principe actif mis à leur disposition par le laboratoire chimique, qu'à l'heure actuelle, avec l'ergotamine seule ou en association avec d'autres médicaments, il est possible de régulariser, avec succès, de nombreux déséquilibres du système nerveux végétatif.

Il est compréhensible qu'étant donné la haute activité de l'ergotamine, de vieux souvenirs de gangrène de l'époque des dites épidémies d'ergotisme aient refait de temps en temps leur apparition, et aient incité les médecins à la prudence. Cela d'autant plus qu'il est possible de provoquer avec l'ergotamine une gangrène expérimentale de la crête du coq et de la queue du rat, expérience exclusivement réalisable sur ces deux objets. On a publié aussi des cas isolés de lésions graves des vaisseaux, chez l'homme, où de l'ergotamine avait été administrée et qui avaient conduit à la gangrène.

En ce qui concerne la gangrène expérimentale sur l'animal, il convient de remarquer qu'elle n'est réalisable qu'à l'aide de doses énormes

©BIU Santé

représentant de cent à mille fois les doses utiles, qui entrent en ligne de compte en médecine humaine.

Dans les cas de gangrène observés chez l'homme, il s'est toujours agi de cas avec complications marquées. Dans la plupart de ces cas, on se trouvait en présence de troubles circulatoires prononcés, suite d'infection généralisée ou de thromboses. L'on sait que la gangrène peut faire son apparition dans de tels cas, en l'absence de toute médication ergotée. Dans d'autres cas, il s'agissait de labilité vasculaire due à des intolérances médicamenteuses (arsénicaux, etc.) qui avaient conditionné une réaction anormale à l'ergotamine, en cas de surdosage surtout.

Il est permis d'estimer que certains individus présentent vis-à-vis de ces alcaloïdes, d'activité si élevée, une hypersensibilité. Celle-ci se manifeste toutefois, comme l'expérience l'a enseigné, avant l'apparition de troubles durables, par des signes prémonitoires qui servent d'avertissement. *Au cours de ces quinze dernières années, l'ergotamine a été utilisée dans des millions de cas et jamais aucun cas de lésions vasculaires irréparables n'a été signalé, qui puisse être imputé à l'ergotamine seule.* La haute activité de cet alcaloïde, dont la dose unique, par voie parentérale, n'est que de 1/4 à 1/2 milligr., exige, bien entendu, surtout chez les stigmatisés du système nerveux végétatif, un contrôle médical serré de son administration et de son action.

Les études cliniques ont été presque exclusivement réalisées avec l'ergotamine ; elles doivent cependant être pour leur plus grande part, valables également pour l'ergotoxine, dont l'obtention à l'état cristallisé a pu être effectuée en 1930 [**13**] et qui, depuis lors, est de nouveau accessible à la thérapeutique. Une différenciation des deux alcaloïdes au point de vue clinique ne pourra être établie qu'au prix de recherches comparatives étendues.

Les deux préparations d'alcaloïdes (de l'ergot de seigle) obtenues ces dernières années, la *sensibamine* et l'*ergoclavine*, ont été étudiées comparativement à l'ergotamine et à l'ergotoxine et cette étude, à part la démonstration d'une action un peu plus faible que celle des deux alcaloïdes principaux, n'a jusqu'ici rien apporté de nouveau. Nous reviendrons sur la sensibamine et sur l'ergoclavine dans la partie chimique de cette conférence.

C'est à une époque toute récente, que nous sommes redevables de la découverte d'un nouveau type d'alcaloïdes de l'ergot de seigle. Le gynécologue anglais, Chassar Moir [**14**] fit, en 1932, l'observation que l'utérus puerpéral de la femme répondait déjà, au bout de quelques minutes, par de puissantes contractions, à l'administration de fortes quantités d'extrait d'ergot par voie gastrique. L'ergotamine et l'ergotoxine, d'après lui, en contradiction avec la longue expérience des autres médecins obstétriciens, n'agissaient tout simplement pas par voie gastrique. Moir concluait de ses observations qu'une substance encore

©BIU Santé

inconnue devait exister dans les extraits d'ergot qui se distinguait de l'ergotamine et de l'ergotoxine par la rapidité de son action et qui était la substance responsable de la « *première indication* » du seigle ergoté, au temps de son utilisation comme *pulvis parturiens*. MOIR entreprit, en collaboration avec H. W. DUDLEY, chimiste du *National Institute for Medical Research*, à Londres, des recherches pour isoler cette substance, si rapidement active par voie gastrique. Au printemps 1935, ces deux auteurs [**15**] réussirent a obtenir une préparation alcaloïdique, qu'ils dénommèrent « *ergométrine* » et qui, aux très faibles doses de 2 à 5/10 de milligramme, administrées par voie gastrique, provoquaient des contractions énergiques de l'utérus chez l'accouchée. Dès les premières publications de MOIR, des auteurs américains, KHARASCH et ses collaborateurs [**16**] à Chicago, et THOMPSON [**17**] à Baltimore entre autres, ont également entrepris de rechercher la substance inconnue et annoncèrent, à peu près en même temps que les auteurs anglais, l'obtention de préparations possédant la même action que l'ergométrine. KHARASCH dénomma son produit *ergotoxine* et THOMPSON, le sien, *ergostétrine*.

Dans notre laboratoire, un contrôle des expériences de MOIR, sur animaux, conduisit à des résultats complètement négatifs. Le professeur E. ROTHLIN trouva que l'action des extraits d'ergot, préparés selon la méthode de MOIR, était exactement proportionnelle à leur teneur en ergotamine. Si on les privait d'ergotamine, ils devenaient inactifs. Ce fut la raison pour laquelle nous nous sommes abstenus d'entreprendre une recherche systématique de la substance active de MOIR et que ce n'est qu'au début de 1935 que cette substance nous tomba, presque par hasard, dans les mains par une toute autre voie. Pour des raisons techniques, notamment pour préparer une certaine quantité d'ergotoxine, nous avions, en traitant de l'ergot d'Espagne, obtenu comme produit secondaire, un alcaloïde nouveau à l'état pur, en beaux cristaux. Cette nouvelle base donnait la réaction de KELLER, soit une coloration bleu bleuet foncé, lorsqu'on mélange une solution de l'alcaloïde dans l'acide acétique glacial additionné de chlorure ferrique, avec de l'acide sulfurique. Cette coloration, typique pour les alcaloïdes de l'ergot, était encore plus intense qu'avec l'ergotamine. Le nouvel alcaloïde possédait la curieuse propriété d'être soluble dans l'eau en donnant une solution relativement fort alcaline, c'est pourquoi nous lui avons donné le nom d'*ergobasine*. Cette nouvelle désignation paraissait tout à fait justifiée, car notre alcaloïde, obtenu au même moment que l'ergométrine, différait sensiblement de la première description de cette dernière. Il s'en différenciait notamment par sa composition élémentaire, son pouvoir rotatoire et le degré de sa solubilité dans le chloroforme.

L'analyse de cette nouvelle substance intéressante a présenté, au début, quelques difficultés, du fait que l'ergobasine fixe avec une grande ténacité les dissolvants de cristallisation, l'eau y comprise. Nous avons

©BIU Santé

obtenu, en fin de compte, des résultats analytiques indiscutables que nous avons pu présenter, avec la formule brute qui en découlait, la description détaillée de cette substance et de son mode de préparation, dans une note à l'Académie des Sciences en mai 1935. Une note plus complète parut ensuite dans le *Bulletin des Sciences Pharmacologiques* [**18**]. Nos résultats analytiques, les premiers qui furent publiés, ont été confirmés par d'autres et les formules que nous avions données pour la base et ses sels ont été acceptées par divers auteurs, notamment par JACOBS [**19**] de New-York.

Depuis lors, Sir HENRY DALE a engagé les quatre laboratoires qui vraisemblablement pouvaient avoir entre leurs mains le même alcaloïde dans un état plus ou moins pur à procéder à un échange de leurs produits, aux fins de les comparer. Une déclaration collective des quatre laboratoires [**20**], dans laquelle le laboratoire de Londres, du fait du décès du si regretté Dr DUDLEY, se trouvait représenté par le Dr KING, a confirmé que les dénominations d'*ergométrine*, *ergobasine*, *ergotoxine* et *ergostétrine* désignaient une seule et même substance et *étaient donc des synonymes*. La discussion sur la désignation définitive du nouvel alcaloïde continue; entre temps, ergométrine a été prise officiellement en considération par la Pharmacopée britannique, tandis que le *Council of the American Medical Association* n'a voulu accepter aucun des noms proposés et a donné au nouvel alcaloïde le nom d'*ergonovine*.

Il est, à proprement parler, assez regrettable que pour des substances nouvellement découvertes, on adopte un nom qui comme « ergonovine », perdra son sens avec les années ou qui comme « ergométrine, ergotocine et ergostétrine » sont dérivés d'une indication thérapeutique spéciale [**21**]. Des noms qui dérivent de propriétés chimiques et physiques de caractère permanent ou qui découlent de la provenance du produit sont certainement mieux indiqués, selon une règle, formulée d'ailleurs, par le *Council of the American Medical Association*, lui-même.

La découverte du nouvel alcaloïde de l'ergot a causé, surtout en Angleterre et aux États-Unis, une véritable sensation. Peu de mois après, dans sa conférence à la *Semaine médicale internationale de Montreux* sur la pharmacologie de l'ergot de seigle, Sir HENRY DALE [**7**] déclarait que le nouvel alcaloïde prendrait une importance thérapeutique plus grande que tous ceux connus jusqu'ici. Les recherches en cours, et les résultats déjà acquis démontrent, disait-il, que si l'on envisage la puissance et la rapidité de l'action de l'ergot lui-même sur l'utérus — de suite après l'accouchement par exemple et dans le cas particulier de l'administration par voie gastrique — c'est bien l'ergométrine qui représente la substance active de l'ergot de seigle que l'on cherchait depuis si longtemps. Il ressort nettement de cette déclaration que DALE, dans ses considérations sur l'importance de l'ergométrine, n'envisageait que l'indication très importante mais assez limitée de l'atonie utérine. Les

©BIU Santé

recherches pharmacodynamiques de E. Rothlin, confirmées par d'autres, ont démontré que l'action sympathicolytique de l'ergotamine, qui s'est révélée si importante, fait défaut au nouvel alcaloïde.

Ainsi qu'en témoignent toute une série d'études cliniques sur notre ergobasine, c'est avec une certaine précipitation et sans une expérimentation clinique approfondie que le nouvel alcaloïde a été introduit sur le marché pharmaceutique, comme le tonique utérin, par excellence, distançant tous ceux qui l'ont précédé. Un avantage, qui lui appartient en propre est sa rapidité d'action, par voie gastrique également. Mais son action serait plus fugace que celle de l'ergotamine et dans les hémorragies graves ne semble pas toujours égaler l'efficacité des préparations hypophysaires.

Si dans la littérature, celle des États-Unis en particulier, on signale parfois, une action ayant persisté des heures durant, il convient pour apprécier ces résultats de tenir compte de deux choses. Dans un certain nombre de ces essais, de l'ergotamine ou de l'ergotoxine avaient été administrées avant le nouvel alcaloïde. De l'action relativement lente de ces deux premiers alcaloïdes, on avait conclu prématurément à leur inefficacité et administré de l'ergométrine ou une préparation américaine similaire. Les contractions de l'utérus rapidement obtenues furent entretenues ensuite par l'entrée en action de l'ergotamine ou de l'ergotoxine administrées auparavant, et dans cette action tenace le nouvel alcaloïde n'est certainement pas seul en cause. Ensuite, les préparations utilisées n'étaient souvent pas homogènes; elles pouvaient contenir des alcaloïdes du type ergotamine. Nous avons pu retirer, de préparations du nouvel alcaloïde, de diverses provenances, jusqu'à 50 % d'alcaloïdes du « groupe ergotamine-ergotoxine »; leur teneur en ergobasine pure n'était donc que de *50* %.

D'après les observations cliniques, dont nous disposons, la contraction utérine persistante que l'on obtient avec l'ergotamine ne peut être reproduite, à durée égale, avec l'ergobasine pure. L'action rapide mais de courte durée du nouvel alcaloïde doit être combinée à celle de l'ergotamine, pour assurer une contraction prolongée de l'utérus. L'avenir montrera si une telle association peut être substituée à l'administration simultanée d'hypophyse et d'ergotamine, très en faveur à l'heure actuelle. La portée pratique de l'ergobasine ne peut être encore entièrement évaluée; et en se prononçant maintenant, on courrait le risque de la sous-estimer ou de la surestimer prématurément.

Contre l'opinion que la découverte du nouvel alcaloïde serait enfin celle du principe actif auquel l'ergot et ses extraits doivent leur action utérine, se dressent aussi des arguments découlant de sa provenance et de sa répartition dans la nature [**22**]. Une grande partie des ergots du commerce n'en renferment pas, et, précisément dans les ergots particulièrement riches en ergotamine, il n'a pu être décelé. Il n'existait pas

©BIU Santé

non plus dans de nombreux échantillons d'ergot de provenance russe et polonaise, examinés par nous. Jusqu'ici, à ma connaissance, il n'a pu être obtenu que de l'ergot d'Espagne et dans une plus faible mesure d'ergot du Portugal.

Ceci nous explique, pourquoi E. Rothlin ne put, en son temps, confirmer les observations de Moir ; il expérimentait avec des extraits qui ne renfermaient pas d'ergobasine et dont l'action sur l'utérus marchait exactement de pair avec leur teneur en ergotamine.

De plus, le rendement en ergobasine du seigle ergoté d'Espagne, le plus approprié à son extraction, est singulièrement faible. Il ne dépasse pas 60 milligr. par kilogramme d'ergot, en ergobasine réellement pure, tandis que d'un bon ergot, on peut retirer 2 gr. par kilogramme, soit approximativement trente fois plus d'alcaloïdes, du groupe ergotamine-ergotoxine. Cette disproportion dans la présence de ces alcaloïdes, doit entrer aussi en considération, si l'on veut décider à quelle substance, l'ergot et ses extraits doivent leurs propriétés.

Une grande partie de la récolte de l'ergot n'entrant pas en ligne de compte pour préparer l'ergobasine, cet alcaloïde se présente comme une substance rare et d'un prix extrêmement élevé. Il faut, dans le cas le plus favorable, mettre en œuvre 15 à 20 K^{os} d'ergot à ergobasine, pour obtenir 1 gr. de cet alcaloïde, (Si l'obstétrique devait donc dépendre uniquement d'ergot à ergobasine, elle pourrait se trouver souvent dans l'embarras.)

Cet aperçu historique sur les alcaloïdes de l'ergot de seigle nous a entraîné à jeter un coup d'œil sur le développement de son emploi thérapeutique. C'est ce dernier qui pour des raisons d'intérêt pratique préoccupe le plus le monde scientifique ; avec le nouvel alcaloïde, il est entré dans une nouvelle phase. La chimie des alcaloïdes de l'ergot est encore en pleine activité de recherche et en est à ses premiers pas, en ce qui concerne leur structure moléculaire. Nous allons maintenant passer brièvement en revue, les connaissances chimiques actuellement acquises sur ces alcaloïdes.

Nous avons vu que l'action sympathicolytique, si caractéristique pour l'ergot de seigle, n'appartient qu'aux alcaloïdes du groupe ergotamine-ergotoxine, tandis que l'action de l'ergométrine ou de l'ergobasine est limitée à une activité rapide et puissante, mais passagère sur l'utérus. A cette différence dans leur action correspond une différence importante dans leur constitution chimique.

Les alcaloïdes de l'ergot connus jusqu'ici sont classés sur le tableau ci-après dans l'ordre de leur découverte (v. p. 478).

Ce qui frappe immédiatement c'est la différence considérable de grandeur moléculaire entre les alcaloïdes du type ergotoxine-ergotamine ($C^{35}H^{39}O^6N^5$ et $C^{33}H^{35}O^6N^5$) et l'ergobasine ($C^{16}H^{17}O^2N^2$). Nous reviendrons plus en détail sur cette différence lorsque nous parlerons de leur structure moléculaire. Pour commencer, examinons brièvement leur préparation,

©BIU Santé

1. Ergotinine 2. Ergotoxine	$C^{35}H^{39}O^{6}N^{5}$.
3. Ergotamine 4. Ergotaminine 5. Sensibamine (= 3. + 4.)	$C^{33}H^{35}O^{5}N^{5}$.
6. Ergoclavine	$C^{34}H^{39}O^{5}N^{5}$?
7. Ergobasine 8. Ergobasinine (ergométrinine)	$C^{19}H^{23}O^{2}N^{3}$.

les analyses qui conduisirent à leurs formules brutes et les propriétés de ces alcaloïdes. L'extrême sensibilité, que nous avons déjà signalée, est un caractère commun à tous les alcaloïdes de l'ergot; elle est plus particulièrement prononcée pour l'ergotoxine, l'ergotamine et l'ergobasine, les plus actifs physiologiquement.

La transformation, la moins radicale, réalisable avec ces alcaloïdes, réside dans leur isomérisation, comme celle de l'ergotoxine en ergotinine et de l'ergotamine en ergotaminine. Elle s'opère sous l'influence des acides déshydratés, dilués dans un dissolvant organique. Dans certaines conditions comme, par exemple, l'abandon au repos de solutions aqueuses, cette isomérisation se fait en sens inverse, avec formation simultanée toutefois de produits secondaires. Ces observations faites avec des substances pures expliquent pourquoi l'ergotinine fut le premier alcaloïde de l'ergot obtenu à l'état cristallisé. Elle prenait naissance, au cours des méthodes d'extraction, utilisées par TANRET, aux dépens de l'ergotoxine préexistant dans la nature et pouvait être isolée parce qu'elle était relativement plus stable, très peu soluble et cristallisait facilement. Le produit d'isomérisation correspondant de l'ergotamine, l'ergotaminine, plus stable également, passa inaperçu lors de l'extraction de l'ergot de seigle, parce que l'ergotaminine est si peu soluble dans les dissolvants organiques usuels, qu'une fois formée, elle n'entre pour ainsi dire plus en solution; la pyridine seule la dissout avec une facilité relative. C'est à l'instabilité de l'ergotoxine qu'il faut attribuer le fait que, plus tard, des auteurs comme BARGER et CARR, ainsi que KRAFT, n'obtinrent l'ergotoxine qu'en partie comme telle, et en partie déjà sous forme de son produit de transformation, l'ergotinine. Ces auteurs ont travaillé d'après les méthodes générales de préparation des alcaloïdes, sur lesquelles nous n'avons pas à nous arrêter ici.

Par contre, il n'est pas sans intérêt, au point de vue de la méthode d'obtention de substances naturelles instables ou très sensibles, d'esquisser ici le principe du procédé qui a permis d'isoler aussi bien l'ergotoxine que l'ergotamine sous leur forme initiale et exemptes de tout mélange avec des produits de transformation pouvant prendre naissance au cours de leur obtention [10].

©BIU Santé

Nous tirons parti, comme tampon, de la nature amphotère de la substance cellulaire où se trouvent les alcaloïdes, pour soustraire ces bases, si sensibles, à toute influence chimique, pendant l'élimination des substances inertes de la drogue. Par l'addition d'un agent acide, comme le sulfate d'aluminium, on fait virer du côté acide, la substance cellulaire, au préalable réduite en poudre fine, de façon à y fixer les alcaloïdes. Par extraction au moyen de dissolvants organiques tels que l'éther, le chloroforme ou le benzène, la masse des huiles grasses, stérols, matières colorantes, etc., est complètement éliminée, tandis que *les alcaloïdes restent dans la poudre*. On fait alors virer la substance cellulaire du côté alcalin, à l'aide d'ammoniaque et en extrayant à nouveau, avec le même dissolvant, on sépare alors les alcaloïdes sous une forme si pure, qu'on peut rapidement les obtenir à l'état cristallisé, à la condition, bien entendu, qu'ils soient suffisamment homogènes et qu'on n'ait pas affaire à des mélanges compliqués. Par évaporation à basse température de l'extrait benzénique principal, l'ergotamine se sépare sous une forme cristalline déjà si pure, que (si l'on est parti d'une matière première irréprochable), on peut, en la reprenant par l'acétone et en ajoutant un certain pourcentage d'eau, obtenir les splendides cristaux prismatiques de l'ergotamine-acétone hydratée, caractéristiques pour cette base. C'est déjà lors de sa première préparation à l'état pur, que s'est révélée la forte tendance de l'ergotamine à fixer les dissolvants organiques, une molécule de la base cristallisant avec deux molécules d'acétone hydratée. D'autres dissolvants comme le benzène ou les alcools sont également fixés par l'ergotamine, certains aussi par ses sels, sous forme de liquide de cristallisation.

Le cas le plus intéressant, étudié jusqu'ici, de cristallisation de l'ergotamine avec une autre substance organique est celui de la *sensibamine* [23]. Ce produit n'est pas un nouvel alcaloïde, comme on l'a supposé tout d'abord, mais une *combinaison cristalline d'ergotamine avec son produit d'isomérisation, l'ergotaminine*. Dans les conditions où s'opère l'extraction de la sensibamine de la drogue, une partie de l'ergotamine est convertie en ergotaminine. Les deux composants s'unissent pour donner la combinaison cristalline représentée par la sensibamine et constituée d'ergotamine et d'ergotaminine en parties équimoléculaires. La dissolution de la sensibamine dans l'acétone suffit déjà pour séparer l'ergotamine de l'ergotaminine, l'acétone venant se mettre à la place de cette dernière.

La preuve la plus élégante de la composition de la sensibamine est fournie par l'analyse chromatographique. En effet, dans des dissolvants indifférents comme le chloroforme ou le benzène, la *sensibamine est quantitativement dédoublée*, dans les colonnes d'adsorption, *en ergotamine lévogyre et ergotaminine fortement dextrogyre*. La déviation polarimétrique des préparations de sensibamine se situe à la moyenne arith-

©BIU Santé

métrique des déviations de l'ergotamine et de l'ergotaminine. De même, l'activité physiologique de la sensibamine correspond, d'après E. ROTHLIN, à cette association d'ergotamine très active à l'ergotaminine peu active.

Nous ne possédons pas encore aujourd'hui une image aussi claire de la nature réelle de l'*ergoclavine* [**24**]. Cependant, il résulte de nos expériences que ce produit est aussi dédoublé par adsorption, dans l'analyse chromatographique en deux fractions, l'une fortement lévogyre, l'autre fortement dextrogyre, qui n'ont pu être identifiées jusqu'ici. En raison de cette composition complexe de l'ergoclavine, il convient de faire suivre, d'un point d'interrogation, la formule brute $C^{31}H^{39}O^5N^5$ qui lui a été attribuée.

L'analyse chromatographique a fait ses preuves aussi pour la préparation de l'ergotoxine pure. Cette base qui, des années durant, fut considérée comme amorphe, est maintenant aussi facile à faire cristalliser que n'importe quel alcaloïde de l'ergot. Sa première cristallisation fut réalisée en 1930 par SMITH et TIMMIS [**13**] avec de l'ergotoxine, à partir de phosphate d'ergotoxine, en utilisant des alcalins très faibles comme le bicarbonate de sodium ou le borax.

Un isomère de l'ergobasine a été isolé d'abord de l'ergot de seigle, l'an dernier, par SMITH et TIMMIS [**25**], sous le nom de *ergométrinine*. Ces auteurs réussirent aussi à le transformer en ergométrine. Nous avons pu obtenir cet alcaloïde en faisant agir sur l'ergobasine dans l'alcool méthylique bouillant, de l'acide acétique glacial à petites doses ; par analogie avec notre nomenclature, nous l'avons dénommé *ergobasinine*. Sa formation peut être observée par la forte élévation progressive de la déviation polarimétrique à droite. Avec le produit obtenu ainsi, nous avons pu confirmer sa retransformation en ergobasine observée d'abord par les auteurs anglais.

La propriété qu'ont les alcaloïdes de l'ergot et surtout les lévogyres : ergotoxine, ergotamine et ergobasine de retenir fortement les divers solvants et aussi l'humidité de l'air a rendu, pendant longtemps, leur analyse élémentaire difficile et retardé l'établissement de leurs formules brutes. C'est ainsi que l'ergotoxine a été décrite et considérée jusqu'à une époque récente comme un hydrate de l'ergotinine. Ce ne fut qu'en mettant à contribution les méthodes d'analyse qui permirent d'établir les formules des chlorophylles anhydres, qu'il a été possible de démontrer que l'ergotoxine possède la même formule brute que l'ergotinine.

Des difficultés analogues ont retardé l'établissement de la formule de l'ergobasine, comme nous l'avons déjà vu. Nous avons, entre temps, trouvé dans la titrimétrie de l'halogène d'après VOLHARD, une méthode qui a permis de vérifier de 1 à 2 chiffres près, les équivalents grammes pour l'ergobasine et pour l'ergotamine, et de confirmer ainsi les formules établies par l'analyse élémentaire. Avec l'ergotoxine, cette

©BIU Santé

méthode a échoué jusqu'ici, parce qu'il ne nous a pas été possible de préparer des halogénehydrates de cette base, à teneur constante en halogène.

De tous les alcaloïdes, obtenus jusqu'ici à l'état pur, *seules l'ergotoxine, l'ergotamine, l'ergobasine et l'ergobasinine, donnent des sels cristallisés.* Les autres ne sont ou bien pas homogènes comme la sensibamine et l'ergoclavine, ou, comme l'ergotinine et l'ergotaminine, sont des bases trop faibles pour former des sels. Quelques propriétés physiques importantes ont été réunies sur le tableau ci-dessous.

Propriétés des alcaloïdes de l'ergot.

	POINT DE FUSION RESP. POINT DE DÉCOMPOSITION	DÉVIATION POLARIMÉTRIQUE dans le chloroforme	SOLUBILITÉ DANS	
			l'eau	les alcools éthyl- et méthylique
Ergotinine ($C^{35}H^{39}O^5N^5$).	239° (corr.).	$[\alpha]_D^{19} = +435°$ ($c = 1$ °/₀).	Insoluble.	Assez peu soluble.
Ergotoxine ($C^{35}H^{39}O^6N^5$).	190-200°	$[\alpha]_D^{19} = -197°$ ($c = 1$ °/₀).	Insoluble.	Très facilement soluble.
Ergotamine ($C^{33}H^{35}O^5N^5$).	213°	$[\alpha]_D^{20} = -155°$ ($c = 0,6$ °/₀).	Insoluble.	Facilement soluble.
Ergotaminine ($C^{33}H^{35}O^5N^5$).	252° (corr.).	$[\gamma]_D^{20} = +385°$ ($c = 0,6$ °/₀).	Insoluble.	Très difficilement soluble.
Sensibamine ($C^{32}H^{35}O^5N^5$).	180-185°	$[\alpha]_D = +125°$	Insoluble.	Séparée en ses constituants.
Ergoclavine ($C^{31}H^{39}O^2N^5$) ?	177-178°	$[\alpha]_D^{22} = +124°$ ($c = 1$ °/₀).	Insoluble.	Facilement soluble.
Ergobasine ($C^{19}H^{23}O^2N^3$).	160°	$[\alpha]_D^{25} = -44°$ ($c = 0,08$ °/₀).	Facilement soluble.	Très facilement soluble.
Ergobasinine (*Ergométrinine*) ($C^{19}H^{23}O^2N^3$)	195°	$[\alpha]_{5461}^{20} = +320°$ ($c = 1$ °/₀).	Peu soluble.	Facilement soluble.

Les points de fusion donnés dans ce tableau sont, à proprement parler, des points de décomposition qui dépendent beaucoup de la

©BIU Santé

vitesse d'élévation de la température; ils n'ont qu'une valeur approximative. La déviation polarimétrique est infiniment plus caractéristique; en particulier au cours de la transformation d'un alcaloïde lévogyre en son isomère dextrogyre, elle subit des changements considérables. Comme propriété caractéristique de l'ergobasine, il convient de mettre au premier rang sa solubilité dans l'eau; c'est cette propriété qui est cause que cet alcaloïde n'a été découvert que si tard. Dans les alcools, tous ces alcaloïdes sont de facilement à très facilement solubles, sauf l'ergotaminine qui ne l'est que très difficilement.

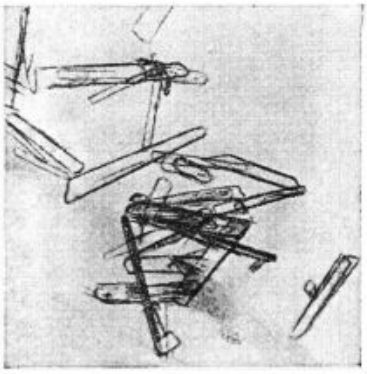
Comme complément aux propriétés exposées dans ce tableau, nous donnons à la page 483 des photographies des cristaux des principaux de ces alcaloïdes. Ceux-ci accusent, en partie, des différences assez caractéristiques.

Les recherches sur la structure moléculaire des alcaloïdes de l'ergot comportent, du fait de leur peu de stabilité et de la grandeur de leur molécule, des difficultés qui le cèdent à peine à celles que la chlorophylle nous avait apprises à connaître. Nos connaissances sur la structure de ces alcaloïdes se bornent à l'identification de produits isolés de leur dégradation et il n'est pas encore possible de proposer à leur sujet, avec une évidence suffisante, des formules de constitution.

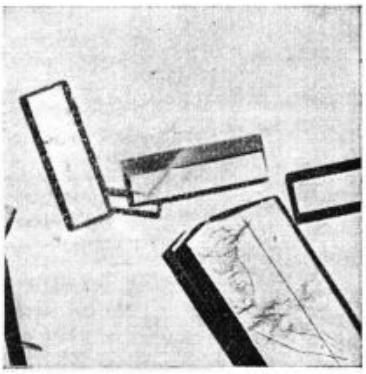
Les premiers produits de dégradation obtenus par G. Barger et Ewins [**26**], par distillation sèche de l'ergotoxine et de l'ergotinine, ont pu être identifiés à l'ammoniaque et à l'*isobutyrylformamide*. L'oxydation au permanganate de l'ergotoxine et de l'ergotinine, comme aussi de l'ergotamine et de l'ergotaminine conduit à de l'acide benzoïque, tandis qu'avec l'acide azotique ces quatre alcaloïdes fournissent de l'acide para-nitrobenzoïque. Les analyses selon Zeisel, effectuées par Barger et ses collaborateurs, ainsi que surtout par Soltys [**27**] ont démontré, chez ces mêmes alcaloïdes, la présence de un à deux groupements méthyliques liés à l'azote. Smith et Timmis [**28**], en faisant agir sur ces quatre alcaloïdes un méthylalcoolate alcalin, ont obtenu, pour la première fois, un produit de dégradation de grandeur moléculaire appréciable, qu'ils dénommèrent *ergine*. Jacobs et Craig [**29**] qui ont étudié tout particulièrement à fond, ces dernières années, la structure des alcaloïdes de l'ergot, ont pu déterminer que l'*ergine est l'amide d'un acide* qu'ils ont pu obtenir en attaquant par les alcalins en solution aqueuse les alcaloïdes déjà cités et plus récemment l'ergobasine et auquel ils donnèrent le nom d'acide *lysergique*. Ils trouvèrent, pour l'acide lysergique, la formule $C^{16}H^{16}O^2N^2$ et pour l'ergine $C^{16}H^{17}ON^3$.

Une dégradation plus poussée de l'acide lysergique, par plusieurs voies différentes, permit à Jacobs et Craig [**30**] de proposer pour ce corps une formule de constitution, encore fort hypothétique, basée essentiellement sur l'obtention de 1-méthyl-5-amino-naphtaline, ainsi que de quinoléine, d'acide picrique et d'acide propionique et sur la

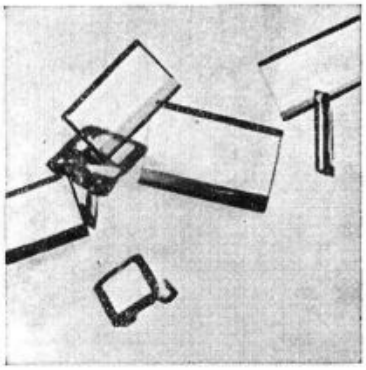
©BIU Santé



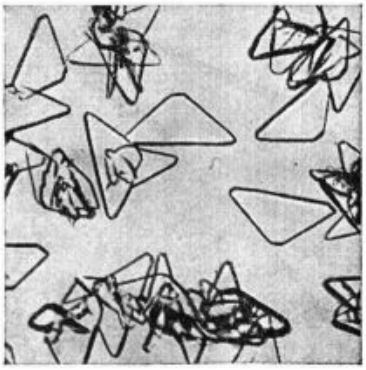
Ergotinine
(recrist. dans le méthanol)



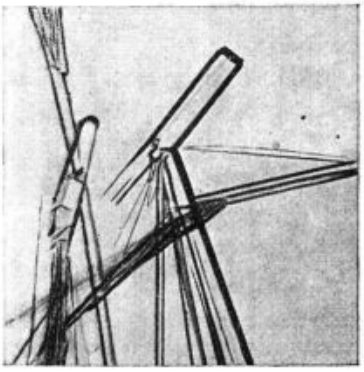
Ergotoxine
(recrist. dans le benzène)



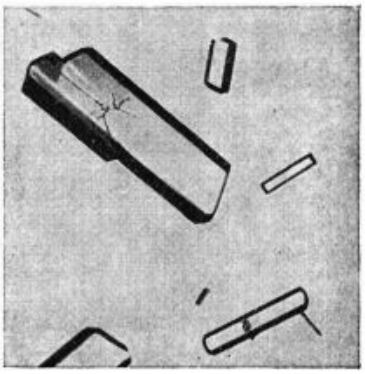
Ergotamine
(recrist. dans l'acétone aqueuse)



Ergotaminine
(recrist. dans le méthanol)



Ergobasine
(recrist. dans l'acétone)

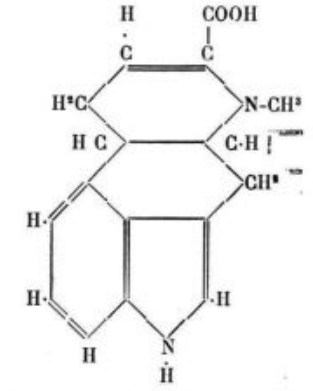


Ergobasinine
(recrist. dans l'acétone)

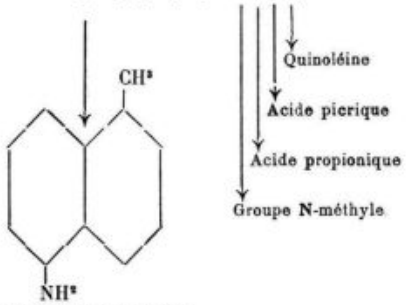
Principaux alcaloïdes de l'ergot de seigle (microphotographie).

©BIU Santé

détermination d'un radical méthylique fixé à l'azote, comme nous pouvons le constater sur ce schéma.



Acide lysergique (d'après JACOBS).



1-méthyl-5-amino-naphtaline.

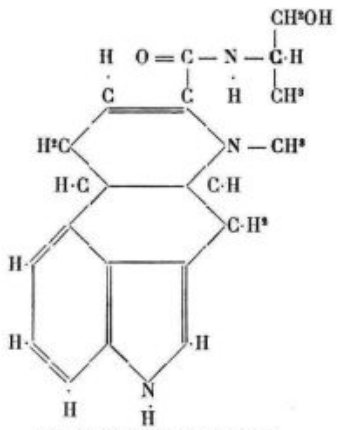
La présence d'une double liaison dans l'acide lysergique a pu être confirmée par hydrogénation. Le caractère positif de la réaction de KELLER démontre la présence de l'indol qui, en tant que constituant de l'acide lysergique, appartient en propre à tous les alcaloïdes de l'ergot et apparaît, en effet, dans la formule de JACOBS et CRAIG.

L'hydrolyse de l'ergobasine a fourni à JACOBS et CRAIG [19], à côté de l'acide lysergique, uniquement du 1-oxy-2-aminopropane.

Ce résultat a confirmé notre formule de l'ergobasine $C^{19}H^{23}O^2N^3$ et donné, pour cet alcaloïde, la formule de constitution ci-contre. Mais tout comme pour la constitution de l'acide lysergique, cette formule structurale est encore fort hypothétique.

On était encore dans le doute de savoir si l'acide lysergique obtenu au prix d'une hydrolyse énergique des alcaloïdes naturels correspondait bien à un produit de dégradation de ceux-ci, sans que soient intervenues des modifications moléculaires irréversibles.

©BIU Santé



Ergobasine (d'après JACOBS).

Produits de dégradation :

Acide lysergique $C^{16}H^{16}O^2N^2$, 1-oxy-2-amino-propane, C^3H^9ON.

Nous avons réussi à lever ce doute et à apporter du même coup une contribution à la connaissance de la structure de l'ergobasine et de l'ergobasinine et cela par une *synthèse partielle de l'ergobasinine*. Après de nombreux essais, nous avons finalement réussi, par une voie détournée, la soudure amidique de l'acide lysergique au *d*-alaninol, c'est-à-dire 1-oxy-2-aminopropane. Nous avons pu isoler ainsi une fraction cristallisée, qui, par sa déviation polarimétrique élevée $\left[\alpha\right]_{5461}^{20} = +520°$, son point de fusion pur et mélangé avec le produit de contrôle, par la forme typique des cristaux et ses caractères de solubilité, était identique à l'ergobasinine préparée à partir de l'ergobasine naturelle.

Cette synthèse partielle, faisant intervenir le groupe carboxyle d'un acide organique et un amino-alcool, peut paraître extrêmement simple au chimiste; il faut tenir compte toutefois qu'aussi bien l'acide lysergique que l'alaninol se trouvent dans l'ergobasinine sous une forme optiquement active et que, par conséquent, la possibilité de formation d'au moins quatre isomères optiques existe aussi bien pour l'ergobasinine que pour son isomère, l'ergobasine, et que, de plus, l'acide lysergique naturel se racémise facilement et est susceptible d'autres modifications. C'est grâce à l'ingéniosité et au travail assidu de mon collaborateur le Dr HOFMANN qu'a pu être réalisée, en un temps relativement court, cette synthèse de l'ergobasinine.

La transformation du produit synthétique en ergobasine, selon le procédé déjà connu, ne présente pas de difficultés spéciales, et ainsi sera réalisée pour la première fois, par une synthèse partielle, l'obten-

©BIU Santé

tion d'un alcaloïde très actif physiologiquement, identique à un alcaloïde naturel de l'ergot, à partir de substances pratiquement inactives.

Le groupement basique, lié à l'acide lysergique qui, dans l'ergobasine et l'ergobasinine est constitué par l'alaninol, est, dans les alcaloïdes du groupe ergotamine-ergotoxine, d'une structure infiniment plus compliquée. JACOBS et CRAIG [31] ont obtenu, par l'hydrolyse acide de ces alcaloïdes, à côté de l'acide lysergique, des produits de dégradation de nature dipeptidique, qui, par une hydrolyse énergique, ont donné naissance à des acides aminés. C'est ainsi qu'à partir de l'ergotoxine et de l'ergotinine ils ont obtenu de la *l*-phénylalanine et de la *d*-proline.

Produits de dégradation de l' « ergotoxine-ergotinine » $C^{35}H^{39}O^6N^5$.

Acide lysergique	$C^{16}H^{16}O^2N^2$	Ergine (amide de l'acide lysergique), $C^{16}H^{17}ON^3$.
Acide isobutyrylformique.	$C^5H^8O^3$	Isobutyrylformamide, $C^5H^9O^2N$.
Phénylalanine	$C^9H^{11}O^2N$	Acide *p*-nitrobenzoïque, $C^7H^5O^4N$.
Proline	$C^5H^9O^2N$	
Ammoniaque	H^3N	
	$C^{35}H^{47}O^7N^5$	
$-4H^2O$	H^8O^4	
	$C^{35}H^{39}O^6N^5$	

Dans le tableau ci-contre, ces produits de dégradation sont groupés de manière à rendre évident que la somme de ces produits de dégradation conduit aux formules brutes de ces alcaloïdes. En additionnant les formules de l'acide lysergique, de l'acide isobutyrylformique, de la phénylalanine, de la proline et de l'ammoniaque et en soustrayant quatre molécules d'eau, on obtient la formule de l'ergotoxine et de l'ergotinine. C'est une confirmation de la formule brute fournie par l'analyse. Il serait néanmoins prématuré, aujourd'hui, de vouloir donner, sur la base de ces éléments de dégradation, une formule de constitution fondée.

L'ergotamine et l'ergotaminine ont aussi fourni la phénylalanine; la proline n'a pu encore être identifiée de façon certaine [32]. En lieu et place de l'acide isobutyrylformique, produit par hydrolyse alcaline de l'ergotoxine et de l'ergotinine, JACOBS et CRAIG ont obtenu, en traitant de la même façon l'ergotamine et l'ergotaminine, de l'acide pyruvique. La différence de C^2H^4 entre la composition analytique de l'ergotoxine-ergotinine d'une part et de l'ergotamine-ergotaminine, d'autre part, se retrouve, en s'expliquant même, entre leurs produits de dégradation. Le tableau montre la composition des produits de dégradation de l'ergotamine et de l'ergotaminine et que leur addition conduit à la formule brute de ces deux alcaloïdes.

©BIU Santé

Produits de dégradation de l'ergotamine-ergotaminine. (*Sensibamine.*)
$C^{33}H^{35}O^5N^5$.

Acide lysergique	$C^{16}H^{16}O^2N^2$	Ergine (amide de l'acide lysergique) $C^{16}H^{17}ON^3$.
Acide pyruvique.	$C^3H^4O^3$	
Phénylalanine.	$C^9H^{11}O^2N$	Acide *p*-nitrobenzoïque, $C^7H^5O^4N$.
Proline?	$C^5H^9O^2N$	
Ammoniaque	$\frac{H^3\ N}{C^{33}H^{43}O^9N^5}$	
$-4H^2O$.	$\frac{H^8O^4}{C^{33}H^{35}O^5N^5}$	

Si l'on peut considérer comme caractéristique pour les alcaloïdes de l'ergot cette participation d'amino-acides à l'édification de leur molécule, ceux-ci représenteraient une forme de transition entre les alcaloïdes végétaux ordinaires du type de l'atropine, papavérine, morphine, strychnine, etc., et les albuminoïdes. Nombre de savants considèrent, comme on le sait, les alcaloïdes en général, comme des produits intermédiaires ou de dégradation des albuminoïdes. Ces rapports de parenté sont tout particulièrement frappants chez les alcaloïdes de l'ergot.

Le fait que la structure des alcaloïdes de l'ergot n'est pas encore définitivement élucidée ne constitue pas un point faible de leur emploi en médecine pratique. Ces substances actives sont, en effet, parfaitement individualisées chimiquement et on les obtient à l'état pur.

Les partisans des préparations galéniques des extraits totaux par exemple, objecteront peut-être que la découverte toute récente d'un alcaloïde, très actif sur l'utérus, démontre précisément qu'il peut exister, dans l'ergot, encore d'autres substances actives inconnues et que c'est en utilisant un extrait total que l'on atteindra le plus sûrement à l'action intégrale de la drogue. Il est vraisemblable, et nous l'avons signalé, que, dans telle ou telle sorte d'ergot, se trouvent encore des substances actives qui n'ont pas encore été identifiées et préparées à l'état pur. Quant à l'exemple de l'ergobasine, il démontre précisément que la présence de substances actives dépend de la provenance de l'ergot. Il y a encore beaucoup d'autres facteurs qui conditionnent, dans l'emploi thérapeutique des extraits d'ergot, une insécurité quasi inconnue à ce point avec d'autres drogues végétales. L'extrême instabilité des principes actifs, leur diversité, l'inconstance de leur présence, suivant la provenance, l'année de la récolte, la conservation et l'âge de la drogue, l'impossibilité de les titrer exactement ni par l'analyse chimique, ni par les méthodes biologiques impliquent, plus que pour beaucoup d'autres drogues, le recours à l'action constante des principes actifs isolés. Ceci est d'autant plus important pour l'ergot qu'il s'agit, dans son cas, de substances fortement actives et d'indications thérapeutiques extrêmement sérieuses.

©BIU Santé

L'obtention de substances pures n'est pas que le seul moyen de connaître la nature des principes actifs des drogues. Elle permet aussi, sur le plan pratique, de s'affranchir des drogues et des extraits de composition indéterminée et de les remplacer par des substances justiciables d'une posologie rigoureuse. La séparation des substances pures permet encore de fixer son choix sur l'une ou l'autre d'entre elles ou sur leur association, selon les exigences de la thérapeutique.

E. Rothlin [33] a récemment communiqué les résultats de son étude comparative des principes actifs de l'ergot connus jusqu'ici; ces résultats sont consignés sur le tableau ci-contre :

Tableau comparatif de l'activité et de la toxicité des alcaloïdes du seigle ergoté.

	ACTIVITÉ (Lapin)			TOXICITÉ (Lapin) injection i. v.	
	Utérus *in situ* Augmentation du tonus — Rythme *Ergotamine* = 1	Inhibition de l'adrénaline sur l'utérus isolé *Ergotamine* = 1	Hyperthermie *Ergotamine* = 1	en mgr./K^{os}	en γ-mol/K^{os}
Indoléthylamine.	—	< 1/400	—	—	—
Acide lysergique.	< 1/20	< 1/200?	0,5	—	—
Ergine	< 1/20	< 1/400	2	?,5	9,30
Ergobasine . . . (*Ergométrine*).	2	< 1/400	2	6	18,48
Ergotamine. . .	1	1	1	3	5,16
Ergotaminine . .	—	1/5-1/6	—	—	—
Ergotoxine . . .	1/2	1	2-3	1,5	2,46
Ergotinine . . .	—	1/100	—	—	—
Sensibamine. . .	3/4	1/2	1,5	2,5-3	4,27-5,16
Ergoclavine. . .	1/2	1/2	2-3	1,5	2,68

L'action sur l'utérus *in situ* varie déjà, comme on le voit, entre les divers alcaloïdes d'activité élevée. Si on la pose égale à 1 pour l'ergotamine, elle est égale à 1/2 pour l'ergotoxine et l'ergoclavine et égale à 2 pour l'ergobasine. Bien plus marquées encore sont ces différences pour l'*action sympathicolytique. Celle-ci est pratiquement nulle pour l'ergobasine, à peine perceptible pour l'ergotinine, tandis qu'elle est à peu près équivalente pour l'ergotamine et l'ergotoxine.* Des différences appréciables se manifestent aussi entre ces alcaloïdes dans leurs effets hyperthermiques et dans leur toxicité où l'ergobasine se distingue des autres par sa toxicité plus faible.

La puissance d'action de l'ergobasine sur l'utérus préconise d'en pousser l'étude dans l'atonie utérine. Sa rapidité d'action que nous

©BIU Santé

connaissons parle en faveur d'une étude approfondie de son association avec l'ergotamine dont l'action durable et constante a été démontrée par une longue expérience thérapeutique.

CONCLUSION

Ce n'est qu'avec des principes actifs purs qu'il est possible de contrôler la stabilité de substances particulièrement délicates et de parer à la diminution d'activité qui menace leur fragilité. Le retour à la drogue totale ou aux extraits totaux, comme le proposent périodiquement certains auteurs, signifierait tout particulièrement, pour l'ergot de seigle, une régression.

Cette drogue, particulièrement riche en substances intéressantes, a permis au chimiste d'isoler des principes actifs de plus en plus perfectionnés et purs, offrant du même coup au médecin des agents thérapeutiques de plus en plus variés et sûrs pour l'exercice de son art difficile.

ARTHUR STOLL (Bâle).

BIBLIOGRAPHIE

[1] Consulter la monographie de G. BARGER : *Ergot and ergotism*, London, GURNEY et JACKSON, 1931.

[2] CH. TANRET. *C. R. Acad. Sc.*, 1875, **81**, p. 896; 1878, **86**, p. 888.

[3] G. BARGER et F. H. CARR. *J. Chem. Soc.*, 1907, **91**, p. 337.

[4] F. KRAFT. *Arch. Pharm.*, 1906, **244**, p. 336.

[5] Par ex. H. H. DALE. *J. Physiol.*, 1906, **34**, p. 163.

[6] D'après F. KRAFT. *Arch. Pharm.*, 1906, **244**, p. 359.

[7] H. H. DALE. *J. Suisse Méd.*, 1935, **65**, p. 885.

[8] H. H. DALE. *The Lancet*, 1930, **219**, p. 1150.

[9] Consulter par exemple l'article de A. TSCHIRCH : « Cent ans de recherches sur l'ergot » dans *J. Suisse Pharm.*, 1917, nos 22-26, et le *Manuel de Pharmacognosie* de TSCHIRCH.

[10] Publications antérieures : A. STOLL. *C. R. Soc. Suisse Sc. naturelles*, Neuchâtel, 1920, p. 190.
K. SPIRO et A. STOLL. *J. Suisse Méd.*, 1921, **2**, n° 23, p. 525.
A. STOLL. *J. Suisse Pharm.*, 1922, **60**, p. 341 et suiv., nos 26-28.
A. STOLL. *Naturwissenschaften*, 1923, nos 33-34, p. 697 et 720.
A. STOLL et E. ROTHLIN. *J. Suisse Méd.*, 1927, **57**, p. 106.
A. STOLL. *Verh. d. deutsch. Pharmakol. Ges.*, 1928, publié dans *Arch. exp. Path.*, **138**, p. 111.

[11] H. H. DALE et K. SPIRO. *Arch. exp. Path.*, 1922, **95**, p. 337.

[12] E. ROTHLIN. *J. of Pharmacol. and exp. Ther.*, 1929, **36**, p. 657; *J. Suisse Méd.*, 1930, **60**, p. 1001; *Kli. Wo.*, 1933, **12**, p. 25; *Arch. exp. Path*, 1933, **171**, p. 535; *J. Suisse Méd.*, 1935, **65**, p. 947.

[13] S. SMITH et G. M. TIMMIS. *J. Chem. Soc.*, 1930, p. 1390.

[14] C. MOIR. *Brit. Med. J.*, 1932, p. 1119.

[15] H. W. DUDLEY et C. MOIR. *Brit. Med. J.*, 1935, p. 520.

©BIU Santé

[16] M. S. Kharasch et R. R. Legault. *Science*, 1935, **81**, p. 388 et 614.
[17] M. R. Thompson. *Science*, 1935, **81**, p. 636.
[18] A. Stoll et E. Burckhardt. *C. R. Acad. Sc.*, 1935, **200**, p. 1680, et *Bull. Sc., Pharmacol.*, 1935, **42**, p. 257.
[19] W. A. Jacobs et L. C. Craig. *Science*, 1935, **82**, p. 16.
[20] M. S. Kharasch, H King, A. Stoll et M. R. Thompson. *J. Suisse Méd.*, 1936, **66**, p. 261 ; voir A. Stoll et E. Burckhardt. *J. Suisse Méd.*, 1936, **66**, p. 353.
[21] A. Stoll *Science*, 1935, **82**, p. 415.
[22] A. Stoll. *J. Suisse Méd.*, 1935, **65**, p. 1077.
[23] Chinoin A. G. et E. Wolf. Brevet Suisse n° 160.898.
[24] W. Kussner. *Mercks Jahresberichte*, 1933, **47**, p. 5.
[25] S. Smith et G. M. Timmis. *Nature*, 1936, **137**, p. 111.
[26] G. Barger et A. J. Ewins. *J. Chem. Soc.*, 1910, **97**, p. 284.
[27] A. Soltys. *Ber. deutsch. Chem. Ges.*, 1932, **65**, 553.
[28] S. Smith et G. M. Timmis. *J. Chem. Soc.*, 1932, p. 763.
[29] W. A. Jacobs et L. C. Craig. *J. Biol. Chem.*, 1934, **104**, p. 547.
[30] W. A. Jacobs et L. C. Craig. *Science*, 1936, **83**, p. 38.
[31] W. A. Jacobs et L. C. Craig. *J. Biol. Chem.*, 1935, **110**, p. 521.
[32] W. A. Jacobs et L. C. Craig. *Science*, 1935, **81**, p. 256.
[33] E. Rothlin. *Arch. exp. Path.*, 1936, **181**, p. 154.

Sur l'existence d'une diastase hydrolysante dans l'écorce de « Periploca græca » L.

Le but de notre laboratoire est d'étudier, du point de vue pharmacognostique, les plantes médicinales de notre pays qui présentent des principes à action physiologique utilisables en thérapeutique.

Ces études nous ont permis, entre autres, d'extraire de l'écorce de *Periploca græca* L. un hétéroglucoside cristallisé, le *périplocoside*. Les premières recherches pharmacodynamiques ont été entreprises dans le laboratoire du professeur Dr Danielopolu. La réussite de ces premiers essais a conduit à leur reprise dans le laboratoire de Thérapeutique Médicale du professeur Dr Baltaceano, où l'on a reconnu l'action cardio-vasculaire de cet hétéroglucoside.

Des recherches ultérieures ont fait découvrir un second glucoside existant dans cette même écorce (1), et que nous avons extrait sous la forme d'une poudre blanche donnant nettement les réactions de coloration de Liebermann et Keller-Kiliani, et dont le point de fusion est compris entre 149° et 150°. Nous avons identifié cette substance à la

1. Th. Solacolu et G. Hermann. Sur la présence d'un nouveau glucoside et d'une diastase hydrolysante dans l'écorce de *Periploca græca* L. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1934, 3, p. 1138.

©BIU Santé

« périplocymarine », glucoside obtenu d'une tout autre manière (par la méthode biochimique) par JACOBS et HOFFMANN (1). En effet, ces deux chimistes ont ajouté à l'extrait aqueux qui contenait le périplocoside, une diastase obtenue par eux des graines de *Strophanthus Courmonti* et nommée « strophanthobiase ».

Une quantité de 7 K^os d'écorce stabilisée et desséchée fournit 21 gr. de périplocoside (périplocine de LEHMANN) et 1 gr. 40 de périplocymaroside (périplocymarine de JACOBS et HOFFMANN).

La présence normale de ces deux glucosides dans l'écorce de *Periploca græca* L. nous a conduits à l'hypothèse de l'existence, dans cette écorce, d'une diastase capable de transformer le périplocoside en périplocymaroside, lorsque la plante a besoin de substances terniaires. Nous avons donc essayé d'isoler cette substance.

Pour cela, l'écorce non stabilisée, est réduite en poudre, dégraissée à l'éther de pétrole et soumise à l'autolyse dans 3 volumes d'eau, pendant quarante-huit heures. La diastase contenue dans le liquide de l'autolyse a été précitée à l'alcool de 96°. Après lavage du précipité, à l'alcool concentré d'abord, ensuite à l'éther, et après séchage, on a obtenu un rendement de 9 gr. °/₀.

La diastase ainsi obtenue est une fine poudre brune, sur laquelle nous avons essayé plusieurs méthodes de purification. Les meilleurs résultats ont été obtenus par la méthode d'adsorption à l'aide de l'hydroxyde d'aluminium dans une solution pH = 5, et dilution par une très faible solution d'ammoniaque. Après ces opérations, la diastase présente une coloration brun-jaunâtre un peu plus claire que celle du produit initial.

Reprenant les expériences de JACOBS et HOFFMANN par leur méthode biochimique, mais en remplaçant la strophanthobiase par cette poudre diastasique, ce procédé nous a fourni une quantité de périplocymaroside cinq fois plus grande que celle obtenue par les auteurs cités.

Sur 1 K° d'écorce stabilisée et desséchée, on a d'abord éliminé la quantité de périplocymaroside qui se trouve normalement dans la plante, par extraction à l'alcool, à l'éther éthylique et au chloroforme. Ensuite la solution aqueuse, diluée dans un volume de 1.000 cm³, a été additionnée de 1 gr. de « diastase de *Periploca* ». En répétant trois fois successivement la mise au thermostat à une température de 38° en présence de quelques gouttes de chloroforme, et les mêmes procédés d'extraction (par le chloroforme et le lavage à l'éther du pétrole), la solution a donné un précipité pulvérulent de couleur orangée, rose pâle après purification.

Cette poudre donne de fortes réactions de coloration par la méthode de LIEBERMANN et KELLER-KILIANI ; elle ne réduit la liqueur de FEHLING

1. V. A. JACOBS et HOFFMANN. *Journ. Biol. Chem.*, 1926, **19**, p. 153 ; **68**, p. 336 ; **69**, p. 853.

©BIU Santé

qu'après dédoublement acide et son point de fusion est compris entre 149° et 151°.

L'action de la diastase du *Periploca* sur l'extrait aqueux nous a fourni une quantité totale de 2 gr. 43 de périplocymaroside, pour 1.000 gr. d'écorce desséchée.

Les faits énoncés plus haut montrent que l'action hydrolysante de la diastase du *Periploca græca* L. se limite au dédoublement du disaccharide qui entre dans la constitution du glucoside intégral de la plante. Ceci est dû à la faible union, par rapport à la diastase, entre le glucose et le cymarose, les deux sucres qui constituent, avec l'aglucone spécial, cet hétéroglucoside.

Pour nous rendre compte de l'action de cette diastase sur d'autres glucosides à effet cardiotonique, ainsi que pour établir sa vitesse d'action, nous avons pris d'abord les glucosides qui se rapprochent le plus du périplocoside par leur constitution chimique, c'est-à-dire le K-strophanthoside, l'ouabaïne (G-strophanthoside) et le digitoxoside (digitaline cristallisée).

Les solutions faites pour ces essais étaient en proportion de 1/100 pour le K-strophanthoside, l'ouabaïne et le digitoxoside, et de 1/400 pour le périplocoside, ce dernier étant moins soluble dans l'eau. On a ajouté dans chacune de ces solutions une quantité de 0 gr. 50 de diastase extraite de l'écorce de *Periploca*, après avoir prélevé sur chacune d'entre elles une petite quantité devant servir comme témoin. En essayant à ce moment l'action réductrice des quatre solutions sur la liqueur de FEHLING, les résultats sont négatifs. Le tout étant porté au thermostat à une température constante de 37°-38°. On a fait des prises sur chaque solution au bout de cent heures. Les solutions contenant du K-strophanthoside et du périplocoside ont réduit la liqueur de FEHLING après cet intervalle. Les solutions contenant l'ouabaïne et le digitoxoside, ainsi que les témoins, n'ont donné *aucune trace de sucre réducteur*.

Nous avons cherché ensuite à déterminer la quantité de sucre réducteur fournie dans les deux premières solutions par l'action de la diastase sur le K-strophanthoside et sur le périplocoside, en employant, pour le dosage, la méthode BERTRAND.

Après dosage, les solutions ont été remises pendant quatre cents heures au thermostat. Pendant cet intervalle, toutes les cinquante heures, des prises ont été effectuées en vue du dosage du sucre réducteur. Pour les solutions de K-strophanthoside et de périplocoside, le sucre réducteur a augmenté proportionnellement au temps, tandis qu'il ne s'en est même pas formé dans les solutions témoins. Cette constatation démontre que la diastase extraite de l'écorce de *Periploca* a une action hydrolysante sur le K-strophanthoside et sur le périplocoside, mais qu'elle est inactive pour l'ouabaïne et le digitoxoside.

©BIU Santé

Le tableau ci-après exprime les résultats du dosage du sucre réducteur dans les quatre solutions.

Il était indiqué d'identifier les produits obtenus par le dédoublement de ces glucosides. A cette fin, les deux solutions ont été traitées au chloroforme, Les extraits chloroformiques concentrés et traités avec une quantité suffisante d'éther de pétrole ont précipité chacun une poudre blanche. Ces poudres donnent les réactions de coloration de LIBERMANN et KELLER-KILIANI, et présentent les points de fusion respectifs de la cymarine, pour le K-strophanthoside, et de la périplocymarine pour le périplocoside.

DURÉE D'ACTION de la diastase	SUCRE RÉDUCTEUR RÉSULTANT DE LA SOLUTION DE			
	K-Strophanthoside 1 °/₀ (en gramme)	*Périplocoside* 1/400 (en gramme)	*Ouabaïne* 1 °/₀ (en gramme)	*Digitoxoside* 1 °/₀ (en gramme)
Après 100 heures . .	0,151	0,170	0	0
Après 200 heures .	0,170	0,189	0	0
Après 250 heures . .	0,251	0,194	0	0
Après 300 heures . .	0,334	0,199	0	0
Après 350 heures . .	0,340	0,203	0	0
Après 400 heures . .	0,340	0,237	0	0
Théoriquement 1 gr	0,300	0,232	0	0

Après extraction par le chloroforme, les deux solutions aqueuses ont été concentrées au bain-marie. Dans chacune d'elles, nous avons préparé une osazone à l'aide de la phénylhydrasine. Les deux osazones présentent tous les caractères de la glucosazone.

Il est donc bien certain que la poudre diastasifère a une action hydrolysante sur le disaccharide qui entre dans la composition de ces deux glucosides. En comparant la structure moléculaire des hétéroglucosides employés dans ces expériences nous voyons qu'ils peuvent être divisés en deux groupes : d'une part, le périplocoside et le K-strophanthoside qui comprennent dans leur molécule un disaccharide désoxydé « cymarose-glucose », et d'autre part, l'ouabaïne et le digitoxoside, dans la constitution desquels on trouve, pour l'ouabaïne, un monosaccharide, le rhamnose, et pour le digitoxoside trois molécules d'un sucre spécial, le digitoxose, unies chacune directement au noyau agluconique, ainsi que l'a montré EDGARD ZUNZ.

En résumé, ces études ont permis d'établir l'existence dans l'écorce du *Periploca græca* L. d'une diastase à action hydrolysante sur les hétéroglucosides cardiotoniques qui comprennent dans leur constitution un disaccharide spécial, le « cymarose-glucose ».

Aussi, nous proposons-nous de nommer cette diastase *périplocibiase*

©BIU Santé

par analogie au nom de « strophanthobiase » donné par JACOBS et HOFFMANN à la diastase à action hydrolysante extraite des graines de *Strophanthus Courmonti*.

Professeur Dr TH. SOLACOLU. Dr G. HERMANN.

(*Laboratoire de Botanique pharmaceutique de la Faculté de Pharmacie de Bucarest.*)

Des inconvénients des solutions d'adrénaline trop acides.

Découverte en 1901, l'adrénaline fut immédiatement utilisée en médecine, principalement sous la forme d'une solution acide au millième (1).

En l'absence de formules officielles, les solutions commerciales étaient préparées à base d'acide chlorhydrique, d'acide borique et contenaient des antiseptiques : acide sulfureux ou bisulfite de soude, chlorétone.

Parmi les plus anciennes formules employées, citons la suivante à base d'acide borique et d'acide citrique (2) :

Adrénaline	1 gramme.
Chlorure de sodium	7 gr. 50
Acide borique	1
Acide citrique	1
Eau distillée, Q.S. pour.	1.000 cent. cubes.

et celle préconisée par FINNEMORE (3) contenant à la fois de la chlorétone et de l'acide sulfureux.

Adrénaline.	1 gramme.
Chlorure de sodium	9 grammes.
Acide chlorhydrique dilué	2 gr. 50
Chlorétone.	5
Acide sulfureux	5
Eau distillée bouillie, Q.S. pour. . . .	1.000 cent. cubes.

1. Le Codex de 1908 (p. 13) indique l'emploi de cette solution.

2. MANSIER proposa pour des raisons d'ordre pratique, à une époque où la solution d'adrénaline n'était pas encore couramment employée, une poudre d'adrénaline au 1/100 :

Adrénaline	0,05
Acide citrique	0,10
Acide borique	4,85

Un centigramme de cette poudre correspondant à 11 gouttes de solution au 1/1.000 devait être ajouté aux solutions pour l'anesthésie au moment de leur emploi. — Poudre soluble d'adrénaline et solution citro-boriquée d'adrénaline. *Répert. Ph.*, (3), **15**, 1903, 481; *Journ. Pharm. Chim.*, (6e s.), **18**, 1903, p. 612.

3. FINNEMORE. Haltbase Adrenalinlösungen. *Pharm. Zeit.*, 1907, p. 227, d'après *Journ. Pharm. Chim.*, (6e s.), **26**, 1907, p. 163.

©BIU Santé

Il était, en effet, apparu très rapidement que les solutés acides s'altéraient très vite à la lumière : coloration rose de la solution, puis apparition de flocons brunâtres, développement de moisissures et, que pour éviter ces altérations chimiques ou biologiques, il était indispensable d'y ajouter des antiseptiques et des réducteurs.

Dans le but d'obtenir une unification de toutes les formules commerciales, RICHARD et MALMY (1) proposèrent une solution à base d'acide sulfureux :

Adrénaline.	1 gramme.
Chlorure de sodium pur et desséché . .	7 gr. 50
Acide sulfureux gazeux	1 gramme.
Eau distillée, Q.S. pour.	1.000 cent. cubes.

Le choix de l'acide sulfureux se justifie facilement, puisqu'il agit tout aussi bien qu'un autre acide pour dissoudre l'adrénaline et que son pouvoir réducteur et antiseptique empêche l'oxydation de la solution et s'oppose au développement des moisissures.

Théoriquement, il faudrait, pour dissoudre 1 gramme d'adrénaline (2) 0 gr. 175 de SO^2, mais au cours de leurs essais, RICHARD et MALMY reconnurent que, pour assurer une bonne conservation de la solution, il y avait intérêt à en employer une plus forte quantité, sans toutefois exagérer. Ils conseillèrent l'emploi de 1 gramme de ce gaz, faisant remarquer que l'acidité légère en résultant n'était pas gênante pour les injections hypodermiques, opinion un peu hasardée, comme nous le verrons par la suite.

Vers la même époque, DEBUCQUET (3) proposa de faire la dissolution de l'adrénaline par l'acide benzoïque et recommanda la formule suivante :

Adrénaline.	1 gramme.
Chlorure de sodium.	7 grammes.
Eau distillée bouillie saturée d'acide benzoïque, Q.S. pour	1.000 cent. cubes.

Cette solution possède un *p*H assez bas : *p*H 3,6 après stérilisation, mais se colore assez rapidement en solution et en ampoules.

1. RICHARD et MALMY. Conservation des solutions d'adrénaline. *Journ. Pharm. Chim.*, (7e s.), **23**, 1921, p. 209.

2. 1 gramme d'adrénaline (P. M. 183) demande, pour se dissoudre, 0,20 d'acide chlorhydrique gazeux, 0,268 d'acide sulfurique, 0,175 d'anhydride sulfureux correspondant à 0 gr. 344 de sulfite neutre de sodium, 0,568 de bisulfite de soude, 0,666 d'acide benzoïque, 0,339 d'acide borique pour obtenir un sel acide, 0,809 d'acide tartrique pour un sel acide et 0,405 pour un tartrate neutre.

3. DEBUCQUET. Solution d'adrénaline pour injection. *Journ. Pharm. Chim.*, (7e s.), **25**, 1922, p. 126. La solubilité de l'acide benzoïque dans l'eau étant de 1 pour 373, 1 litre d'eau saturée contient environ 2 gr. 70 d'acide benzoïque dont 0 gr. 66 serviront à l'obtention d'un benzoate.

©BIU Santé

Le supplément du Codex de 1926 (p. 45) adopta une formule différente des précédentes :

Adrénaline	0 gr. 10	1 gramme.
Chlorure de sodium	0 gr. 70	7 grammes.
Acide chlorhydrique officinal	IV gouttes.	XL gouttes.
Solution officinale de bisulfite de soude	XII gouttes.	CXX gouttes.
Eau distillée, Q.S. pour	100 cm³	1.000 cm³

L'acide chlorhydrique officinal de densité 1,17 (1) renferme 33 gr. 65 d'acide chlorhydrique gazeux pour 100 grammes de liquide; il donne XXI gouttes au gramme.

La solution officinale de bisulfite de soude (2) de densité 1,30 à 1,35 doit contenir de 26 à 28 grammes de SO^2 pour 100 grammes de solution; elle donne XVIII gouttes au gramme.

De sorte que, en poids, la formule du Codex se traduirait par :

Adrénaline	1 gramme.
Chlorure de sodium	7 grammes.
Acide chlorhydrique officinal	2 grammes (soit 0 gr. 67 HCl gazeux).
Soluté officinal de bisulfite de soude	6 grammes.
Eau distillée, Q.S. pour	1.000 cent. cubes.

L'emploi de 2 grammes d'acide chlorhydrique officinal correspond à 0 gr. 67 d'acide chlorhydrique utilisé pour dissoudre 1 gramme d'adrénaline, au lieu de 0,20, chiffre théorique nécessaire.

Le Formulaire du Service de Santé militaire (3) adopta une formule analogue :

Adrénaline	1 gramme.
Chlorure de sodium	7 grammes.
Acide chlorhydrique officinal	1 gr. 90 (soit 0 gr. 635 HCl gazeux).
Solution de bisulfite de soude	5 gr. 70
Eau distillée, Q.S. pour	1.000 cent. cubes.

En 1927, Malmy (4) proposa une modification intéressante consistant

1. Richard a fait remarquer l'importance de prendre la densité de l'acide chlorhydrique officinal qui est souvent supérieure à 1,17 et renferme alors de 38 à 40 p. 100 d'acide chlorhydrique gazeux. — Sur les variations de concentration des acides chlorhydriques purs du commerce. *Journ. Pharm. Chim.*, (8e s.), **4**, 1926, p. 394.

2. Pecker, d'autre part, recommande de vérifier la solution de bisulfite de soude qui s'altère avec le temps avec transformation en sulfate et un peu d'hyposulfite et de métabisulfite $S^2O^5Na^2$. La solution du Codex doit contenir de 26 à 28 grammes de SO^2 p. 100, soit 42 à 47 grammes de SO^3NaH. — Sur l'altération du bisulfite de sodium en solution aqueuse concentrée. *Journ. Pharm. Chim.*, (8e s.), **5**, 1927, p. 443.

3. *Formulaire pharmaceutique des Hôpitaux militaires*, 1931, p. 421.

4. Malmy. Remarque sur la solution d'adrénaline. *Journ. Pharm. Chim.*, (8e s.), **6**, 1927, p. 401.

©BIU Santé

à remplacer la solution de bisulfite de soude par du sulfite neutre de sodium :

Adrénaline	1 gramme.
Chlorure de sodium pur	7 grammes.
Acide chlorhydrique dilué (1)	11 gr. 5 (soit 1 gr. 15 HCl gazeux).
Sulfite neutre de sodium (2)	2 grammes.
Eau distillée, Q.S. pour	1.000 cent. cubes.

C'est la formule préparée à la Pharmacie centrale des Hôpitaux pour les ampoules destinées aux injections hypodermiques, avec cette différence que les quantités d'acide chlorhydrique et de sulfite neutre de sodium sont encore diminuées.

Adrénaline	1 gramme.
Chlorure de sodium	7 gr. 50
Acide chlorhydrique pur	1 gramme (soit 0 gr. 336 HCl gazeux).
Sulfite neutre de sodium	0 gr. 335 (3).
Eau distillée, Q.S. pour	1 litre.

Les Pharmacopées étrangères ont résolu cette question des solutés d'adrénaline de différentes façons.

Beaucoup de pharmacopées : allemande, italienne, suédoise, norvégienne, finlandaise, japonaise, autrichienne, russe, ne donnent aucune formule de solution d'adrénaline ; les pharmacopées yougoslave, roumaine et hongroise font employer la solution chlorhydrique d'adrénaline au 1/1.000 ou la solution de chlorhydrate d'adrénaline à 1 gr. 20 p. 1.000.

Quelques pharmacopées prescrivent la solution chlorhydrique en employant la chlorétone comme agent conservateur.

	ANGLAISE ET DANOISE	RÉPUBLIQUE ARGENTINE	ESPAGNOLE
Adrénaline	1 gr.	1 gr.	1 gr.
Chlorure de sodium	9 gr.	7 gr. 50	8 gr. 50
Chlorétone	5 gr.	2 gr. 50	5 gr.
Acide chlorhydrique	3 gr. (HCl dilué).	0 gr. 75 (HCl off.).	10 c.c. (HCl normal).
Eau distillée, Q.S. pour	1.000 cm³	1.000 cm³	1.000 cm³

Les formules des pharmacopées suisse et hollandaise s'écartent un peu de ces précédentes.

1. La formule de l'acide chlorhydrique dilué est la suivante :

Acide chlorhydrique officinal	297 grammes.
Eau distillée	703 grammes.

Cette solution renferme le 1/10 de son poids en acide chlorhydrique gazeux.

2. Le sulfite neutre de sodium ne titre jamais 100 p. 100 ; il est même rare de trouver des sels titrant 94 et 95 p. 100. Un sel, titrant 90 p. 100, est un sel bien conservé.

3. Pour la solution destinée à être absorbée *per os* la quantité de sulfite neutre est augmentée et portée à 0,80 p. 1.000.

©BIU Santé

Pharmacopée suisse :

Adrénaline	1 gr.
Chlorure de sodium pur	8 gr.
Acide chlorhydrique normal	10 cent. cubes.
Chlorétone	1 gr.
Métabisulfite de soude	0 gr. 50
Eau distillée, Q.S. pour	1.000 cent. cubes.

Pharmacopée hollandaise :

Adrénaline	1 gr.
Chlorure de sodium	8 gr.
Acide chlorhydrique	2 gr.
Phénol liquide	5 gr. (correspondant à 4 gr. de phénol cristallisé).
Eau distillée, Q.S. pour	1.000 cent. cubes.

Toutes ces formules sont fortement acides et l'on peut constater que toutes les modifications faites ont porté sur la quantité d'acide employé.

MALMY (1) admettait toutefois que la solution ne peut être stable, que si le *p*H n'est pas supérieur à *p*H 3.

La solution du Codex présente un *p*H 2,6 aussitôt sa préparation, et peut atteindre *p*H 1,75 avec l'altération de la solution.

L'utilisation de ces solutions très acides n'est pas sans présenter des inconvénients.

La solution d'adrénaline s'administre souvent par la voie buccale, mais beaucoup aussi en injections hypodermiques ou intraveineuses. Tantôt, on ajoute 1 cent. cube de cette solution à la solution physiologique de chlorure de sodium qu'on injecte dans les veines, tantôt on en ajoute quelques gouttes à une solution d'anesthésiques locaux (novocaïne, stovaïne), enfin, on l'emploie directement en injection sous-cutanée à la dose de 1/2 à 1 cent. cube de la solution du Codex, soit 1/2 ou 1 milligramme d'adrénaline.

Si les premiers modes d'administration n'offrent aucun inconvénient, il n'en est pas de même pour l'injection directe de solution d'adrénaline au millième.

Récemment, R. GRASSO (2) a décrit 3 cas de phlegmons gangréneux à évolution grave, sinon mortelle, consécutifs à l'injection sous-cutanée d'adrénaline.

Personnellement, depuis trois à quatre ans, nous avons eu à nous occuper de plusieurs accidents graves ou mortels survenus au cours de traitements ayant nécessité l'injection d'adrénaline.

1. MALMY. *Loc. cit.*, p. 402.
2. ROSARIO GRASSO. Sur les dangers locaux possibles des injections d'adrénaline et des solutions d'adrénaline. *Archivio italiano di chirurgia*, **37**, 1934, p. 1-45 ; *Presse médicale*, 1935, p. 71.

©BIU Santé

Dans tous les cas, il nous a été permis d'isoler les micro-organismes ayant engendré l'infection mortelle. L'étude du matériel (seringue, aiguille, liquide des ampoules) nous a prouvé que celui-ci était parfaitement stérile.

Premier cas. — Jeune fille de vingt ans, entrée à l'hôpital X... Injection : 1 cent. cube d'adrénaline au 1/1.000. Mort au bout de trois jours à la suite de gangrène gazeuse. Microbe retiré des sérosités : *B. perfringens.*

Deuxième cas. — Jeune femme. Injection d'adrénaline au cours d'une fièvre typhoïde. Mort le second jour. Microbe retiré des sérosités : *Vibrion septique.*

Troisième cas. — Injection d'adrénaline chez un asthmatique. Infection grave, mais non mortelle. Micro-organisme isolé des sérosités et du sang par hémoculture : *Levure.*

Quatrième cas. — Une malade reçoit, à 10 heures du matin, dans la cuisse, une injection d'une solution contenant un extrait de glandes surrénales totales ; le soir, œdème au point d'injection ; le lendemain matin, 40°. Mort après trente-six heures. Phlegmon gazeux, septicémie. Hémoculture, Microbe isolé des sérosités par ensemencement, en gélose Veillon : *Vibrion septique.*

La cause de ces accidents si graves est donc presque toujours provoquée par un microbe anaérobie.

Comme on ne peut suspecter une inoculation par le matériel qui, dans tous les cas s'est montré stérile, il faut surtout incriminer la nature du produit injecté et l'acidité de la solution.

L'adrénaline provoque une vaso-constriction des vaisseaux au point d'inoculation causant un arrêt ou un ralentissement de la circulation en cet endroit.

L'acide injecté dans un tissu diminue la résistance des cellules, altère leur composition et contribue à la formation aux points d'injections, d'un liquide tissulaire modifié, pouvant devenir un milieu de culture pour une bactérie qui ne se serait pas développée dans un tissu sain. C'est l'équivalent de la plaie contuse, de la plaie par écrasement lors de l'infection par le tétanos.

Il n'est pas douteux que, si dans un tissu ainsi altéré et contenant une humeur modifiée, on injectait expérimentalement au moyen d'une seringue une bactérie ou une spore, il se développerait une infection grave.

C'est d'ailleurs une notion classique mise en évidence par Nocard et Roux (1), lors d'une discussion soulevée par un travail de Arloing,

1. Nocard et Roux. Sur la récupération de la virulence de la bactérie du charbon symptomatique. *Ann. Inst. Pasteur*, 1, 1887, p. 257-265.

©BIU Santé

CORNEVIN et THOMAS. Ces derniers auteurs avaient pensé qu'un contact prolongé de la bactérie du charbon symptomatique (*B. Chauvei*) avec l'acide lactique redonnait une virulence à une bactérie atténuée. NOCARD et ROUX montrèrent que le contact n'avait pas besoin d'être prolongé, qu'on pouvait injecter séparément la bactérie atténuée et l'acide lactique pour obtenir le même résultat; que, d'autre part, l'acide lactique n'avait pas d'action spécifique et qu'il pouvait être remplacé par l'acide acétique, le chlorure de potassium, le lactate de potassium, l'alcool étendu. Elle pouvait même se développer et reprendre sa virulence dans un muscle lésé sans intervention de l'acide lactique. Il suffisait de contondre fortement le muscle par un choc et d'injecter dans la masse musculaire la bactérie atténuée pour que, très rapidement, l'animal succombe au charbon bactérien.

C'est donc la lésion des cellules, avec la modification du liquide, qui permet le développement du microbe et devient le point de départ de l'infection.

Si on injectait, avec la solution d'adrénaline, un bacille ou une spore de *Vibrion septique*, de *B. perfringens*, nul doute qu'une infection grave pourrait se produire.

Comme dans le cas précédent, les examens du matériel (seringue, aiguille, liquide de l'ampoule) ont montré qu'ils étaient aseptiques, il faut donc chercher ailleurs la cause de l'infection.

Les microbes peuvent provenir de l'organisme lui-même et en particulier de l'intestin. Il est reconnu que sous des influences pathologique (maladie), physiologique (digestion), les micro-organismes peuvent être mobilisés et versés dans le torrent circulatoire. Alors, suivant la nature du germe, la réceptivité du malade, la modification des humeurs produites par les actions : ischémiante de l'adrénaline, et nécrosante de l'acide, l'infection peut se déclarer.

Le médecin ne peut donc être rendu responsable des accidents survenus à la suite d'injection d'adrénaline, accidents qu'il ne peut prévoir, ni prévenir et comme on ne peut se priver de l'action physiologique recherchée de l'adrénaline, il faut trouver des formules de solutions moins acides pour éviter cette action produite sur les tissus.

Toutes les préparations d'ampoules obtenues avec les formules de solutions précédemment indiquées, ont un *p*H faible, de 2,6 en moyenne, il faut donc trouver une formule de solution d'adrénaline à *p*H voisin de la neutralité, en tout cas d'acidité moins forte que les précédentes.

Dans ce but, nous avons donc préparé une série de solutions : chlorhydrique, acétique, benzoïque, citrique, tartrique, d'adrénaline, aussi peu acides que possible et susceptibles de se conserver sans altération après la stérilisation.

©BIU Santé

Nous ne relaterons que les essais qui nous ont paru les plus intéressants et tout particulièrement ceux avec l'acide tartrique.

On a donc fait dissoudre l'adrénaline dans une quantité calculée d'acide tartrique, de façon à obtenir soit un sel neutre, soit un sel acide. Ces solutions, mises en ampoules aussitôt leur préparation, ont été stérilisées par trois tyndallisations à + 70°. On a déterminé le *p*H colorimétriquement (1), aussitôt la préparation de la solution, après la stérilisation des ampoules et à plusieurs reprises, au cours de la conservation. Le dernier examen fut fait un an après la préparation de la solution :

	*p*H aussitôt la préparation	*p*H après la stérilisation	*p*H après 6 mois	*p*H après un an	ÉTAT DE LA SOLUTION après la stérilisation
1° *Tartrate neutre* :					
Adrénaline 0,10 p. 100. . . . Acide tartrique 0,04 p. 100 .	4,9	4,8	4,6	4,4	Les ampoules sont fortement colorées en rose avec bientôt un dépôt brun.
Adrénaline 0,10 p. 100. . . . Acide tartrique 0,04 p. 100 . Sulfite neutre de sodium 0,035 p. 100.	7,3	7,2	6,5	6	Les ampoules sont légèrement colorées en rose.
2° *Tartrate acide* (1) :					
Adrénaline 0,10 p. 100. . . . Acide tartrique 0,08 p. 100 .	3,4	3,4	3,2	3	Ampoules colorées après quelque temps.
Adrénaline 0,10 p. 100. . . . Acide tartrique 0,08 p. 100 . Sulfite neutre de sodium 0,035 p. 100.	3,7	3,7	3,7	3,6	Solution incolore et restant incolore même au bout d'un an.
Nous indiquons à titre comparatif le pH *de la solution de la Pharmacie centrale des Hôpitaux qui est la moins riche en acide chlorhydrique et sulfite neutre de sodium* :					
Adrénaline 0,10 p. 100 . . . HCl 0,10 p. 100 . . . . . . Sulfite neutre de soude 0,035 p. 100. .	2,7	2,6	2,5	2,4	Solution incolore et restant incolore même au bout d'un an.

1. Le tartrate d'adrénaline du commerce se comporte comme un tartrate acide.

Ainsi donc, la solution de tartrate acide additionnée d'une petite quantité de sulfite neutre de sodium, serait celle qui paraîtrait le mieux convenir. Elle se conserve un an sans s'altérer, mais elle possède un *p*H de 3,6, ne variant pas, il est vrai.

Au cours de l'année dernière, M. JULIEN (2) a indiqué une formule

1. Le dosage potentiométrique est délicat par suite de la présence de sulfite, substance réductrice qui, en présence de l'électrode au quinhydrone, fausse les résultats.

2. Compte rendu de la séance de la Société de Pharmacie du 3 avril 1935, *Journ. Pharm. Chim.*, (8e s.), **21**, 1935, p. 427.

©BIU Santé

dans laquelle il propose de supprimer l'acide chlorhydrique de la solution du Codex, se basant sur la faible acidité de la deuxième fonction de l'acide sulfureux libre dans le sulfite acide de sodium pour dissoudre l'adrénaline :

Adrénaline	1 gramme.
Chlorure de sodium	7 grammes.
Solution de bisulfite de soude	5 c.c. [correspondant à 2,10, 2,30 de SO^3NaH] (1).
Eau distillée, Q.S. pour	1.000 cm^3.

Nous avons alors étudié la formule indiquée par M. JULIEN, au point de vue de son acidité, de sa conservation, soit en ampoules, soit en flacons.

	*p*H aussitôt la préparation	*p*H après la stérilisation	*p*H après 25 jours	*p*H après 6 mois	*p*H après un an	ÉTAT DE LA SOLUTION aussitôt après la stérilisation
Solution mise en ampoules aussitôt sa préparation.	6,4	6,1	6,1	5,9	5,9	Solution incolore même après un an.
Solution en flacons :						
Flacons pleins conservés à l'obscurité.	6,4	»	5,1	4	3,6	Solution non colorée.
Flacons non pleins, conservés dans une armoire souvent ouverte pour les besoins du service . .	6,4	»	2,8	Solution décomposée.		

La formule indiquée par M. JULIEN est donc susceptible de donner toute satisfaction lorsqu'il s'agira de solutions devant être conservées en ampoules et destinées à être administrées par voie parentérale.

Pour les besoins courants de l'officine, elle se conserve moins bien, il faudrait la mettre en flacons très petits et la renouveler très fréquemment.

Il serait donc préférable d'admettre deux formules, l'une pour les injections hypodermiques, et l'autre, pour les préparations courantes de l'officine.

CONCLUSIONS.

Les formules que nous proposerions seraient alors :

1° Pour les injections hypodermiques :

Adrénaline	1 gramme.
Chlorure de sodium pur et desséché . .	7 gr. 50
Soluté officinal de bisulfite de soude. .	5 cent. cubes.
Eau distillée, Q.S. pour.	1.000 cent. cubes.

1. La quantité théorique pour dissoudre l'adrénaline serait 0,568.

©BIU Santé

Mettre en ampoules de 1 cent. cube aussitôt la préparation de la solution, en ayant soin de remplir le plus possible les ampoules (1).

Stériliser par 3 tyndallisations à + 70°, à un jour d'intervalle.

Pour les prescriptions courantes, la formule suivante :

Adrénaline	1 gramme.
Chlorure de sodium pur et desséché .	7 gr. 50
Acide chlorhydrique normal.	10 c. c. (soit 0,365 HCl).
Sulfite neutre de sodium	0 gr. 80
Eau distillée, Q.S. pour.	1.000 cm³

L'addition de cette solution à celles de novocaïne pour l'anesthésie serait sans inconvénient, car elle n'augmente pas leur *p*H. C'est ainsi que la formule la plus courante : novocaïne, 1/200, 20 cent. cubes, adrénaline, 1/1.000, XX gouttes, possède un *p*H de 5,2 après la stérilisation.

A. Goris. R. Legroux.

Solution stable de sulfate de cuivre ammoniacal.

De Herain [1] et Mauté [2] ont été les premiers qui ont employé, en 1917 et 1918, le sulfate de cuivre ammoniacal dans le traitement des streptococcies cutanées. Ensuite se développa l'emploi de ce sel, et c'est ainsi que Chaillons, Zarzicky, Latron, Bernheim, Mignot, etc., l'employèrent avec succès, non seulement dans diverses affections de la peau, mais aussi dans les septicémies streptococciques [3], conjonctivites tracomateuses [4], endocardite lente, infections puerpérales, éléphantiasis nostras, dysenteries amibiennes, etc.

Francisco R. Vargas, de Mexico [5], qui expérimenta pendant plus de huit années le sulfate de cuivre ammoniacal dans le traitement des streptococcies en obtenant de bons résultats dans plus de 1.000 cas, a pu constater que, pour obtenir du succès, il fallait injecter des solutions récemment préparées, car avec le temps, elles s'altèrent, changent de couleur et se précipitent, en perdant de leur activité. Vargas conseille de préparer la solution au moment du besoin à l'aide d'ampoules stériles contenant, les unes le sulfate de cuivre ammoniacal, les autres l'eau distillée stérilisée. L'unique inconvénient que signale Vargas consiste dans la bradycardie que les malades peuvent présenter ; chez quelques-uns il se produirait 47 pulsations par minute, phénomène qui disparaît au bout de quatre ou cinq jours. On évite cet inconvénient en ajoutant de la caféine et du benzoate de sodium.

1. On pourrait également remplir les ampoules en présence d'un gaz inerte, l'azote par exemple.

©BIU Santé

Dans notre pays, ERNESTO L. OTHAZ commença, en 1932, à essayer le traitement, conformément à la technique de VARGAS. Il publia, en 1934 [6], les résultats obtenus chez 50 malades qui présentaient des formes cliniques distinctes de streptococcies cutanées. En octobre 1934, OTHAZ, me remettant un exemplaire de son travail, me parla de la manière de stabiliser la solution de sulfate de cuivre ammoniacal.

L'étude bibliographique (travaux de MELLOR [7], EPHRAIN [8], ULLMANN [9], SCHMIDT [10], GUARESCHI [11], BOUZAT [12], HORN [13], EPHRAIN [14], etc.) me fit connaître que la faible stabilité des solutions aqueuses de sulfate cupritétrammonique (appelé par erreur *tétramine-cuprique*, car les amines sont des dérivés organiques de l'ammoniaque, pour lesquels WERNER a proposé le terme *ammine*, avec deux *m*, terme adopté par MELLOR, EPHRAIN, etc.) est due à la précipitation des sels basiques. J'eus alors l'idée, en appliquant *a priori* le principe connu qui dit que la solubilité d'un sel augmente par l'addition d'autres sels du même ion, ce qui forme des ions complexes, d'ajouter un sel d'ammonium; je me décidai pour le chlorure d'ammonium, à cause de son action stimulante générale. En même temps, je jugeai convenable de remplacer la caféine, que VARGAS ajoute pour éviter la bradycardie, par le camphosulfonate de sodium (camphre soluble). Je préparais alors cette formule :

Sulfate cupritétrammonique	}
Chlorure d'ammonium..	} ââ 3 gr.
Camphosulfonate de sodium	}
Eau distillée bouillie.	Q. S. pour 100 cm³

J'ai pu constater par expérience qu'il n'était nul besoin de stériliser. On prépare la solution aseptiquement, répartit en ampoules stériles de 2 cm³ et injecte après vingt-quatre heures. Des ampoules ainsi préparées se conservent depuis dix-neuf mois, sans altération. L'efficacité de la préparation, d'après PONCE DE LÉON et d'autres médecins, est comparable à celle de la préparation de VARGAS. La solution s'emploie par voie intraveineuse, en commençant par 1 cm³ par jour ou par 2 cm³ tous les deux jours, selon la tolérance du malade (nausées, etc., observer les émonctoires). Le malade doit être à jeun; on prendra, d'autre part, les mêmes précautions que pour l'administration du néosalvarsan. En général, suffisent des doses de 0 gr. 20 à 0 gr. 30, c'est-à-dire, 3 à 5 ampoules de 2 cm³. Injecter lentement, en employant une aiguille fine, à biseau court, pour qu'aucune goutte ne se déverse au dehors de la veine et pour que le malade n'endure pas une trop forte douleur. Dans les dysenteries amibiennes et les conjonctivites tracomateuses, il convient de commencer avec 1/4 ou 1/2 cm³.

Pour ce qui concerne la préparation du sulfate cupritétrammonique, ANDRÉ [15] a donné le procédé suivant : Faire passer pendant assez de

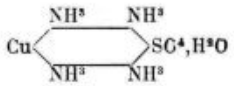
©BIU Santé

temps un fort courant de gaz ammoniac sur une solution saturée et froide de sulfate de cuivre. Au bout d'un moment apparaissent des cristaux de sulfate de cuivre tétrammonique que l'on sépare par filtration et que l'on dessèche sur du papier à filtrer. HUGUET [16] indique de chauffer la solution de sulfate de cuivre et de faire passer le gaz ammoniaque jusqu'à ce que celui-ci ne s'absorbe plus; par refroidissement le sel cupritétrammonique précipite. Cette manière d'opérer, par saturation avec du gaz ammoniac, permet d'obtenir rapidement le sel, tandis que par addition de solution ammoniacale ordinaire et précipitation à l'alcool, il faut plus de cinq jours pour que précipite le sulfate cuprité-trammonique. Le sel que j'ai employé a été préparé de la manière suivante : Dissoudre 100 gr. de sulfate de cuivre dans quantité égale d'eau distillée; faire passer à froid le courant de gaz ammoniac (produit, par exemple, par action de la chaux sur le chlorure d'ammonium) jusqu'à ce qu'il ne s'absorbe plus (franche odeur ammoniacale) ou jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de précipitation. On filtre, puis on lave les cristaux à l'alcool, à l'éther, et on sèche sur du papier à filtrer.

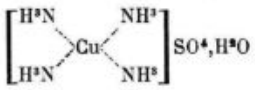
PATERNOSTO et DEL CARLO [17] ont publié dernièrement deux articles sur le sulfate cupritétrammonique. Ils constatent, expérimentalement, l'efficacité, non seulement du chlorure d'ammonium, mais aussi du sulfate et benzoate d'ammonium, pour la stabilisation de la solution de VARGAS. Ils recommandent la formule suivante qui a été essayée avec de bons résultats par OTHAZ :

Sulfate de cuivre ammoniacal	2	gr.
Caféine	1,50	—
Benzoate d'ammonium	2	—
Saccharose	5	—
Eau distillée bouillie	Q. S. pour 100	cm³

PATERNOSTO et DEL CARLO, en suivant MELLOR, disent que l'altération de la solution de sulfate de cuivre ammoniacal est due à une hydrolyse. Mais ils ne le démontrent pas et ne déterminent pas expérimentalement le degré de décomposition hydrolytique, en mesurant, par exemple, la concentration en ions hydrogènes ou en ions hydroxyles libres. Au lieu d'attribuer au sel cupritétrammonique la formule de constitution suivante, donnée par quelques auteurs :



j'incline à le représenter par cette autre formule, d'accord avec la théorie de la coordination de WERNER :



©BIU Santé

et en tenant compte que les sels de cuivre, comme ceux de cobalt, de chrôme, de platine, etc., ont la propriété de se combiner avec l'ammoniaque pour constituer des complexes métalammoniques dans lesquels le NH^3 est uni au métal et non au radical acide. Telle est la formule de constitution des sels lutéocobaltiques, par exemple. Le cuivre, dans ces sels, comme les autres métaux précités, possède des valences secondaires ou pseudo-valences : les groupes liés par des valences principales ont un caractère ionogène ; ceux qui sont liés par des valences secondaires n'en ont pas. En outre, nous savons que, dans ces formules, l'ammoniaque peut être remplacée facilement par de l'eau ; c'est ce qui se passe également avec le sulfate cupritétrammonique, en précipitant des hydrates de sels, c'est-à-dire des dérivés salins de radicaux complexes, formés par combinaison d'un certain nombre de molécules d'eau avec l'atome de cuivre. Par exemple, dans le cas du complexe $[Cu(NH^3)^2(OH)^2]SO^4$.

En terminant, il est intéressant de remarquer que quelques vieux médicaments peuvent retrouver de l'actualité. Ainsi, le sulfate de cuivre ammoniacal introduit dans la thérapeutique, en 1693, par STISSER, à Helmstedt, a été connu pendant longtemps sous le nom d'*arcane épileptique* (*arcanum epilepticum*) ou sous celui de *spécifique de* STISSER à été employé, pendant des siècles, comme diurétique, antispasmodique et antinévralgique, etc.

Dr CARLOS A. GRAU,

Directeur du bureau chimique
de la D. G. d'Hygiène de la province de Buenos-Aires.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

[1] DE HÉRAIN. *La Presse médicale*, 1918, p. 555.
[2] A. MAUTÉ. *La Presse médicale*, 1918, p. 377.
[3] P. BERNHEIM, *Journ. des Praticiens*, 8 juillet 1933; MIGNOT, *Presse médicale*, 1930, p. 636; P. CARNOT et FROMENT. *Paris médical*, 1924, p. 233; SCHAROVA et CHERBULIEZ, *Helvetica Chimica Acta*, 1929, p. 920, etc.
[4] W. MEERHOFT. *Archivos de Oftalmologia de Buenos-Aires*, 1926, p. 400; NICOLAU et KITIS, *C. médical*, 1926, p. 203.
[5] F. R. VARGAS. *La Clinica de Veracruz*, septembre 1932.
[6] E. L. OTHAZ. *La Semana medica*, 1934, p. 1734.
[7] J. W. MELLOR, *A comprehensive treatise on inorganic and theoretical Chemistry*, 3, 1928, p. 251; *Modern inorganic Chemistry*, 1930, p. 530.
[8] F. EPHRAIN. *Chimie inorganique*, 1928.
[9] F. ULLMANN. *Enciclopedia de Quimica industrial*, 3, p. 85 (trad. espagnole).
[10] E. SCHMIDT. *Tratado de Quimica farmaceutica*, 1, p. 1039 (trad. espagnole).
[11] I. GUARESCHI. *Commentario della Farmacopea italiana*, 2, 1897, p. 246.
[12] A. BOUZAT. *Ann. Chim. Phys.*, 29, 1903, p. 305.
[13] D. W. HORN, *Amer. Chem. Journ.*, 1907, p. 476.
[14] F. EPHRAIN. *Ber.*, 52, 1919, p. 940.

©BIU Santé

[15] G. Andre. *C. R.* **100**, 1885, p. 1138.
[16] R. Huguet. *Traité de chimie minérale*, 1897, p. 717.
[17] P. G. Paternosto et E. Del Carlo. *Revista de la facultad de Ciencias Quimicas de La Plata*, **9**, 1934, p. 7 et 41.

(A remarquer que les auteurs, tels que F. Cignoli dans un travail paru dans *La Farmacia Argentina*, 1936, p. 367, dénomment improprement le sel dont il s'agit sulfate tétraminocuprique, terme écrit avec un seul *m*).

Sur le microdosage des sucres réducteurs dans les liquides de l'organisme (glycémie, glycorachie).

Les nécessités de la clinique ont amené les biochimistes à rechercher des méthodes de dosage du sucre dans les humeurs (glycémie, glycorachie, etc.) où on utiliserait peu de liquide organique : la plupart des techniques employées actuellement partent de 1 cm³ seulement de sang ou de liquide céphalo-rachidien. Après les diverses opérations : dilution, défécation, filtration, une partie seulement de la solution finale est traitée par la solution oxydante, et en définitive le dosage s'effectue sur une liqueur qui ne correspond qu'à 1/2 ou 1/3 de centimètre cube de sang ou de liquide céphalo-rachidien. Si une erreur quelconque se glisse dans les manipulations, elle se trouvera multipliée par 2.000 ou par 3.000, et l'on peut dire que le plus généralement, les dosages donnent des chiffres approchés qui ne satisfont pas le souci d'exactitude du chimiste.

Pour éviter les causes d'erreur inhérentes à l'altération des réactifs ou des solutions titrées et à certains gestes au cours des opérations, nous avons modifié l'une des techniques le plus habituellement suivies, et nous croyons intéressant de publier le résumé de nos recherches.

Tout d'abord, rappelons quelques-unes des méthodes qui sont mises en œuvre chaque jour dans la plupart des laboratoires. Les microméthodes coloriques de Bénédict et de Folin et Wu présentent le grave défaut d'imprécision de toutes les méthodes où il faut apprécier l'intensité d'une coloration. On se souvient que dans la méthode de Bénédict on utilise l'acide picrique qui est réduit par le glucose, avec formation d'acide picramique fortement coloré, tandis que Folin et Wu utilisent comme vecteur coloré les sels molybdiques incolores, qui, par action sur l'oxydule de cuivre obtenu en faisant agir du glucose sur la liqueur de Fehling, donnent des sels molybdeux fortement teintés en bleu.

MM. Fontès et Thivolle eurent l'idée de réoxyder la solution de sels

©BIU Santé

molybdeux par du permanganate titré (technique analogue à celle de BERTRAND), et ils substituèrent ainsi à une méthode peu précise un virage très facile à saisir. Avant d'exposer notre méthode personnelle qui s'apparente beaucoup au procédé FONTÈS et THIVOLLE, nous allons rappeler brièvement la manière d'opérer de ces auteurs :

FONTÉS et THIVOLLE font agir la solution sucrée convenablement déféquée sur une liqueur de FEHLING obtenue de telle manière que son autoréduction ne puisse se produire. L'oxydule de cuivre formé est séparé *par action du vide* de l'excès de liqueur cuivrique sur un filtre de BERTRAND comportant la modification indiquée par SAINT-RAT pour éviter l'oxydation du Cu^2O. Un courant d'air essore le précipité, qui est réoxydé ensuite par une solution phosphorique de sels molybdiques, et la solution bleue des dérivés molybdeux est elle-même traitée à la microburette par une solution de permanganate.

Si l'opération a été préalablement faite avec une solution étalon de glucose dans les mêmes conditions de concentration, de température et de durée, on peut avoir un résultat assez précis en tenant compte du « titre-sucre » de la solution permanganique.

Cette méthode nous a donné des résultats qui présentaient entre eux des différences assez sensibles, malgré le soin apporté à la manipulation. Nous avons pensé que la durée d'essorage par l'air de l'oxydule de cuivre sur le filtre de BERTRAND était la cause de ces différences et nous avons substitué à la technique originale de FONTÈS et THIVOLLE une technique personnelle que nous exposons en détail ci-après.

Principe. — Le liquide organique convenablement déféqué à l'acide tungstique est traité par une liqueur de FEHLING spéciale dans un tube conique de centrifugeur en verre pyrex, conjointement avec une solution étalon de glucose de titre voisin au bain-marie pendant vingt minutes. Les deux tubes sont refroidis énergiquement et additionnés de 2 à 3 cm^3 de solution saturée d'alun de potasse. *Le précipité d'hydroxyde d'alumine formé entraîne les petits cristaux d'oxydule de cuivre* et une centrifugation de cinq minutes complète heureusement cette sédimentation. On peut alors décanter l'excès de liqueur de FEHLING et traiter chaque culot obtenu par le réactif molybdique. On transvase les liqueurs bleues obtenues dans des vases *ad hoc* après rinçage soigné des tubes de centrifugeur. On décolore par la même solution étendue de permanganate. Une règle de trois nous donne le résultat cherché.

RÉACTIFS NÉCESSAIRES

1° *Une seule solution titrée* : la solution de glucose à 1 °/₀ conservée sous toluène.

On prépare au moment du besoin une solution telle que 5 cm^3 correspond à 1 milligr. de glucose.

©BIU Santé

2° Liqueur de FEHLING en trois solutions.

a) Tartrate acide de potasse	50	gr.
Acide sulfurique normal	800	cm³
Sulfate de cuivre pur	25	gr.
Eau Q. S. pour	1.000	cm³

b) Solution de sulfate de potasse chimiquement pur à 80 gr. par litre.
c) Solution de carbonate de potasse pur à 280 gr. par litre.

Le mélange à parties égales de ces trois solutions donne la liqueur cuivrique utilisée (faire le mélange seulement au moment du besoin).

3° Solutions défécantes.

a) Solution fraîche de tungstate de soude à 10 °/₀, limpide et non faite avec du tungstate de soude carbonaté.

b) Solution SO^4H^2 N 2/3.

4° Solution saturée d'alun de potasse.

5° Réactif phosphomolybdique.

Molybdate d'ammoniaque	40	gr.
Soude en plaque	20	gr.
Acide phosphorique pur	200	gr.
Eau Q. S. pour	1.000	cm³

Le molybdate est placé dans une capsule avec 200 cm³ eau et la soude, on chauffe jusqu'à disparition de l'ammoniaque, on ajoute 500 cm³ d'eau puis l'acide phosphorique, on porte à l'ébullition un quart d'heure, ajoute pendant l'ébullition, jusqu'à coloration rosée stable, une solution concentrée de permanganate, refroidit le tout, décolore exactement au sulfate ferreux et complète à 1 litre.

6° Une solution mère de permanganate de potasse à 8 °/₀₀.

On prépare au moment du besoin la solution étendue en diluant 1 cm³ de la solution mère au moyen de 100 cm³ d'eau.

Mode opératoire. — Prélever 1 cm³ de plasma ou de sang fluoré. La prise d'essai se fait en aspirant le sang aussi exactement que possible et en lavant par aspiration au moyen d'eau la pipette qui a servi à ce prélèvement. La technique n'est pas orthodoxe mais la viscosité variable du sang nous oblige à donner cet entorse à nos principes élémentaires de chimie analytique. Le sang est déposé dans 3 à 6 cm³ d'eau distillée jusqu'à laquage (quelques minutes), puis additionnée pour défécation de 1 cm³ d'acide sulfurique N deux tiers et de 1 cm³ de solution de tungstate de soude, on complète à 20 cm³, on filtre, on prélève du filtrat clair 5 ou 10 cm³ suivant que le sang est plus ou moins riche en glucose de telle manière que la prise d'essai contienne une quantité de sucre voisine de 1 milligr. Ce volume d'essai est placé dans un tube de centrifugeur conique en verre pyrex, dans un tube de centrifugeur identique et préalablement repéré au moyen d'une marque indélébile, on dépose 5 cm³ = 1 milligr. glucose de la solution de sucre-étalon. Les deux tubes

©BIU Santé

sont additionnés de 2 cm³ de liqueur cuivrique et portés au bain-marie bouillant pendant vingt minutes. Après ébullition continue, on les refroidit énergiquement et *on les additionne de 1 cm³ de solution saturée d'alun de potasse*, on a *formation d'un voile d'hydroxyde d'alumine qui entraîne les boues microcristallines d'oxydule de cuivre, on centrifuge quelques minutes*, décante l'excès de liqueur cuivrique et on traite chaque culot de centrifugation par 5 cm³ environ de réactif molybdique; ce traitement doit être fait au moyen d'un agitateur, de manière qu'il ne reste plus aucune trace d'oxydule de cuivre susceptible d'échapper à l'oxydation molybdique.

Les liqueurs devenues limpides prennent des couleurs bleues intenses, en rapport avec leur teneur en sucre. On verse chacun des tubes et on les rince soigneusement dans des verres à cet usage.

On décolore le contenu de chacun de ces vases par une solution étendue de permanganate en tenant compte de cette remarque inspirée de la loi des masses de GULDBERG, à savoir qu'au début de la décoloration, l'affusion de permanganate peut être rapide, la réaction étant instantanée; mais qu'à la limite de décoloration, l'addition du permanganate doit être lente pour permettre à l'oxydation de se faire complètement au moyen des ultimes gouttes ajoutées (la réaction d'oxydation qui a lieu alors se produit entre deux solutions très étendues et a, de ce fait, une vitesse assez faible).

Calcul. — Le volume de solution étalon correspondant à 1 milligr. de glucose a occasionné une réduction cuivrique telle que la réduction molybdique correspondante s'exprime par n cm³ de permanganate si la réduction de la prise d'essai exige n' de ¦ permanganate, le glucose contenu dans celle-ci est en milligramme de $g = \frac{l\,x\,n'}{n}$ et ceci sur x cm³ de plasma à 1/20.

On rapporte au litre de sang ou de plasma, en admettant, ce qui n'est pas exactement vrai, que le plasma contient autant de sucre que le sang total.

Nous avons comparé les résultats obtenus par cette technique à ceux obtenus par les méthodes de FONTÈS et THIVOLLE originale ainsi qu'à ceux donnés par la méthode de BAUDOIN et LEWIN.

Dans un cas comme dans l'autre, notre technique nous a donné des résultats rigoureusement constants tandis que les deux autres méthodes se révélaient assez irrégulières.

Nous avons dit ce que nous pensions de la première. Nous estimons que la méthode de BAUDOIN-LEWIN exige des manipulations plus complexes que la nôtre et que, mettant en œuvre pour son calcul un coefficient déterminé une fois pour toutes, elle ne se montre fidèle que dans la mesure où l'on répète exactement les mêmes gestes qui ont présidé à l'établissement de ce coefficient.

©BIU Santé

Au contraire, la technique proposée utilise la méthode comparative, qui permet d'éliminer tous les doutes que l'on pourrait avoir sur la conservation absolue d'un réactif ou sur sa composition intrinsèque.

Nous avons remarqué, au cours de multiples essais, que cette technique nous donnait régulièrement des résultats supérieurs de 12 °/₀ à ceux donnés par la méthode de BAUDOIN et LEWIN.

M. LE BERRE,
Pharmacien, licencié ès sciences,

(*Travail du laboratoire de chimie biologique de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Rennes*, [Dr P. LE GAC, professeur].)

Identification, au microscope, de petites quantités de poudre de curcuma dans la poudre de rhubarbe.

Les micrographes ne possèdent qu'un seul caractère pour reconnaître la présence de curcuma dans la poudre de rhubarbe. Il consiste dans l'aspect aggloméré et dans l'état d'empois de l'amidon du curcuma dans les cellules de la plante. Ce caractère peut suffire quand les proportions de curcuma mélangées à la rhubarbe sont assez abondantes, mais, quand il y a peu d'éléments de la première substance mélangés à la deuxième, il est difficile de les dépister au milieu de particules qui présentent à peu près toutes la même coloration.

Les petits essais que je propose permettent de déceler la moindre trace de curcuma dans une poudre de rhubarbe. Ils sont basés sur les observations suivantes :

1° Quand on monte dans de l'*eau distillée*, entre lame et lamelle, quelques parcelles de poudre de rhubarbe, le liquide d'inclusion prend immédiatement une coloration jaune assez foncée, la matière colorante de la rhubarbe diffusant très rapidement dans toute la préparation. Quand on examine de la même manière un peu de poudre de curcuma, le liquide de montage demeure tout à fait incolore.

2° Si l'on remplace l'eau par de la *glycérine*, on observe la même coloration, beaucoup plus lente à se produire toutefois, du liquide de montage avec la poudre de rhubarbe; avec la poudre de curcuma pure, il n'apparaît aucune coloration appréciable ;

3° Si l'on se sert de *chloroforme* ou de *chlorure d'éthylène* pour montrer les préparations, on constate que le liquide d'inclusion demeure tout à fait incolore dans le cas de la rhubarbe, qu'il se colore, au contraire, très rapidement en jaune citron foncé avec la poudre de cur-

©BIU Santé

cuma. Dans ce dernier cas, en outre, le liquide qui déborde la lamelle s'évaporant rapidement laisse apparaître, extérieurement à celle-ci, tout le long de ses côtés, une série de taches arrondies, isolées ou confluentes, de matière colorante desséchée. Le même phénomène se produit pour aussi faibles que soient les proportions de curcuma mélangées à une poudre de rhubarbe. Avec la poudre de rhubarbe pure on observe seulement, sur les bords de la lamelle, une rangée très serrée de fines particules entraînées là par le liquide très mobile en voie d'évaporation.

4° Si l'on monte dans du *bromoforme*, la poudre de rhubarbe pure ne communique aucune coloration à ce liquide, la poudre de curcuma lui donne, par contre, une coloration jaune citron assez foncée. Avec une poudre de rhubarbe renfermant quelques particules seulement de curcuma, on observe autour de celles-ci une *zone de diffusion* jaune citron foncé qui tranche nettement sur le fond, incolore dans sa plus grande étendue. La réaction est immédiate. La zone de diffusion demeure assez longtemps distincte; d'autre part, le liquide d'inclusion ne s'évapore que lentement sous la lamelle; les préparations peuvent se conserver vingt à trente minutes.

5° L'*huile d'amandes douces* produit les mêmes phénomènes que le bromoforme; la coloration engendrée par le curcuma est cependant beaucoup moins rapide, un peu plus faible, mais la zone de diffusion, autour des particules bien isolées, quoique plus lente à apparaître, est beaucoup plus persistante.

6° Enfin, on peut employer comme liquide de montage, la *glycérine boratée au tiers*. On chauffera, dans ce cas, les préparations en les passant doucement, à plusieurs reprises, au-dessus de la flamme du bec Bunsen : avec la poudre de rhubarbe le liquide prendra une coloration jaune citron, avec la poudre de curcuma, une coloration brun-orangé assez foncé. Si les particules de poudre sont suffisamment écartées les unes des autres, il se produira autour de chacune d'elles, une auréole ou *zone de diffusion* colorée en jaune citron dans le cas de la rhubarbe, en brun-orangé dans le cas du curcuma. S'il y a mélange des deux poudres, les zones de diffusion jaune citron et les zones brun-orangé apparaîtront très distinctes et permettront la numération des particules appartenant à l'une ou à l'autre des deux poudres.

De ces diverses observations peut se dégager la technique suivante permettant de déceler de petites quantités de curcuma dans une poudre de rhubarbe.

a) On montrera dans une grosse goutte de glycérine boratée au tiers une petite portion de poudre suspecte; on dissociera légèrement en imprimant, avec le bout de l'index, un petit mouvement de rotation à la lamelle, pour obtenir une séparation convenable des particules pulvérisées; on chauffera ensuite doucement au-dessus de la flamme et

©BIU Santé

l'on examinera à un faible grossissement (60 D. environ). Si la poudre de rhubarbe est pure, apparaîtront seulement autour des particules des zones de diffusion de couleur jaune citron; si la poudre est additionnée de curcuma, à côté des zones de diffusion jaune citron de la rhubarbe se montreront d'autres zones de diffusion brun-orangé foncé, bien distinctes des premières, produites surtout par les parcelles de curcuma riches en oléorésine. On tiendra compte, non pas de la coloration offerte par les particules elles-mêmes, mais de la coloration que prend le liquide qui entoure directement ces particules. On pourra ainsi déceler aisément tous les éléments du curcuma qui se rencontreront dans la préparation, et, si l'on fait un nombre suffisant de préparations, on pourra établir, assez exactement, le pourcentage du mélange.

b) A titre de contrôle, on pourra encore monter un peu de poudre suspecte dans I goutte de bromoforme ou dans I goutte d'huile d'amande douces. Seules, dans ces conditions, les particules de curcuma donneront une zone de diffusion jaune plus ou moins foncé, toutes les autres particules baignant dans un liquide parfaitement incolore. On pourra encore, si l'on veut, monter, en procédant assez rapidement, un peu de poudre dans le chloroforme : s'il y a du curcuma, le liquide prendra une coloration homogène plus ou moins jaune et les portions du liquide s'évaporant extérieurement à la lamelle laisseront, en bordure de celle-ci, des taches jaunes, plus ou moins confluentes, tout à fait caractéristiques.

Il n'est pas besoin de beaucoup insister pour faire ressortir les avantages de cette méthode de recherche :

Elle est rapide; quelques minutes suffisent pour effectuer les prépations, les examiner, s'assurer de la falsification et en déterminer le degré d'importance.

Elle n'exige que des réactifs qui se trouvent d'une manière courante dans toutes les officines; elle n'en demande que quelques gouttes qu'elle fait agir sur quelques centigrammes seulement de poudre suspecte.

Enfin, comme appareils et installation, sont uniquement indispensables quelques lames, quelques lamelles, un microscope, que tout pharmacien possède à l'heure actuelle, et un tout petit bout de table ou de comptoir suffisamment éclairé.

La méthode proposée s'appuie sur une *donnée générale* qui peut trouver son application dans beaucoup d'autres cas d'analyses micrographiques et qui consiste à envisager, dans l'étude des poudres au microscope, non pas seulement des *caractères morphologiques* des tissus ou fragments de tissus qu'elles renferment, mais aussi les *réactions* de coloration ou de précipitation que ces fragments peuvent donner avec les divers liquides d'inclusion.

RENÉ SOUÈGES.

©BIU Santé

REVUE DE CHIMIE INDUSTRIELLE

L'industrie française du pétrole.

[*Suite et fin* (1).]

II. — L'INDUSTRIE PÉTROLIÈRE

L'Industrie pétrolière a pris un tel développement actuellement qu'elle a dû s'organiser et répartir ses efforts entre les quatre branches d'activité qui sont la *production*, le *raffinage*, le *transport* et *la vente*.

1° *La production du pétrole* comporte deux opérations principales : la recherche des gisements pétrolifères; leur exploitation pour en extraire le pétrole brut qu'ils contiennent. C'est la branche qui présente actuellement le plus d'importance tant au point de vue des efforts qu'elle exige que des capitaux qui lui sont nécessaires, si l'on songe que depuis quelques années, les forages se font jusqu'à des profondeurs très considérables (les forages les plus profonds exécutés jusqu'à maintenant dépassent 3.000 m.).

2° *Le raffinage*, qui consiste d'abord à fractionner par distillation le pétrole brut en dérivés seuls utilisables par le consommateur et dont les principaux sont l'essence, le pétrole lampant ou kérosène, les huiles intermédiaires ou gaz oïls, et les huiles lourdes ou de graissage; puis à raffiner ces produits pour les débarrasser d'éléments étrangers susceptibles de gêner leur emploi. D'autres opérations, dont l'importance est allée en grandissant, sont venues s'annexer aux précédentes, exemple : l'emploi des procédés de « cracking » et la polymérisation des gaz de cracking.

De nombreuses entreprises productrices s'occupent de raffinage : ces deux branches de l'industrie pétrolière paraissent absolument solidaires l'une de l'autre. Cependant depuis quelques années, l'intervention de nouveaux procédés de fabrication (l'utilisation du cracking) a modifié sensiblement cette interdépendance. Pour faire de l'essence, tous les dérivés du pétrole, et plus particulièrement les résidus de la distillation (fuel oïl ou mazout) sont à la disposition du raffineur.

Pendant longtemps on a cru qu'il était indispensable d'installer les usines de raffinage à proximité des centres de production. Actuellement

1. Voir plus haut, p. 376.

©BIU Santé

on paraît être en faveur de la construction de ces usines tout près des centres de consommation.

L'installation de ces raffineries, quel que soit leur emplacement, entraîne de très gros frais. En dehors des raffineries elles-mêmes on doit aussi prévoir l'installation de réservoirs destinés à l'emmagasinage aussi bien du pétrole brut avant traitement que des dérivés résultant de sa distillation.

3° Le *transport* du pétrole brut extrait des champs pétrolifères jusqu'aux raffineries et repris sous forme de dérivés à la sortie des raffineries, pour le transporter jusqu'aux centres de consommation, porte sur plusieurs centaines de millions de tonnes par an, ce qui était concrétisé ainsi, en 1929, par FILHOL et BIHOREAU dans leur livre : les wagons-citernes en service sur les chemins de fer des États-Unis transportent à eux seuls un tonnage supérieur au tonnage total transporté par les chemins de fer français.

Pour assurer un tel service les pétroliers ont créé tout un système de transport, en vrac, très commode et économique, et que l'on ne retrouve dans aucune autre industrie : *a*) sur terre, ils utilisent des conduites spéciales appelées *pipes-lines*, ainsi que des *wagons-citernes* et des *camions-citernes*; *b*) sur mer, leur transport s'effectue à l'aide de navires spéciaux aménagés dans ce but et qui portent le nom de « tank steamers » ou *bateaux-citernes*.

Les pipes-lines actuellement en service dans le monde représentent une longueur énorme : aux États-Unis le réseau s'étend sur une longueur totale de 160.000 km.; de diamètre assez variable elles relient souvent des points très éloignés, par exemple, celles qui relient la côte de l'Atlantique au Golfe du Mexique en desservant tous les champs pétrolifères situés dans le centre des États-Unis; exemple : celles de Bakou-Batoum 887 km. (c'est-à-dire Caspienne-Mer-Noire); exemple : celles plus récentes de l'Irak.

4° Depuis quelques années les *procédés de vente* de certains dérivés du pétrole (surtout essence) se sont beaucoup modifiés : on tend de plus en plus à se libérer de l'outillage énorme qui était nécessaire pour la vente en bidons et à le remplacer par du matériel de transport ou de distribution en vrac qui consiste en camions-citernes et en appareils distributeurs installés dans les endroits les plus accessibles aux consommateurs : automobilistes, aviateurs. Ces appareils, dont le nombre grandit avec une rapidité plutôt même exagérée, entraînent d'assez grosses dépenses, car toutes les stations de distribution comportent la construction de réservoirs souterrains : les centres de distribution en renferment de nombreux groupes dans des parcs, qui couvrent d'assez vastes superficies.

Ces généralités sur l'ensemble de l'industrie pétrolière étant connues, examinons maintenant cette *industrie en France* :

©BIU Santé

1° D'abord *la production* : il n'existe actuellement en France qu'une seule région pétrolière (1) : celle de Péchelbronn avec la Société anonyme d'exploitation minière « Péchelbronn », « la doyenne des entreprises pétrolières du monde entier, qui reste jeune (malgré son siècle et demi d'existence), de par l'activité de ses dirigeants »; elle forme un ensemble industriel complet, car elle produit la majorité de l'huile brute qu'elle raffine, soit 75 à 80.000 tonnes; le reste, soit environ 30.000 tonnes, est importé de l'Amérique du Sud. La concession minière couvre une superficie de 44.000 hectares et s'étend dans la plaine d'Alsace, depuis Brumath au sud jusqu'aux environs de Wissembourg au nord. Actuellement, 3.000 hectares sont productifs, à 40 km. au nord de Strasbourg. Les gisements sont constitués par des assises de sables pétrolifères intercalées dans des couches de marne. Les couches productives ne sont pas continues, mais affectent l'allure de lentilles de forme et de puissance variables, et apparaissent comme une suite de petits champs :

a) Forage : La Société, chaque année, fait une centaine de sondages; elle dispose de 50 appareils de forage; actuellement il y a en activité plus de 600 pompages (pompes à commande électrique reliées par plusieurs centaines de kilomètres de pipes-lines à l'usine) : le débit par an atteint 45.000 tonnes de pétrole brut;

b) Mais le faible contenu de ces gisements en pétrole a obligé à créer un procédé spécial d'exploitation par *puits et galeries*. Actuellement environ 200 km. de galeries : les puits descendent à 450 m. L'abatage se fait au marteau piqueur pneumatique, car l'abatage aux explosifs est rigoureusement proscrit. On recueille l'huile dans des puisards et on l'enlève par pompage. Production : 35.000 tonnes par an.

2° *Les grandes raffineries françaises de pétrole* : avant la législation récente (1928) sur le pétrole, il n'existait en France que deux raffineries importantes : à Péchelbronn la raffinerie de Merkwiller (Bas-Rhin) dans l'exploitation minière, et à Courchelette près Douai (Nord). Actuellement quinze nouvelles usines ont été créées en quelques années : profitant des derniers progrès techniques, elles passent à juste titre pour les raffineries les mieux équipées d'Europe :

1° *Dans le Nord et le Nord-Ouest*: 7, raffineries de Courchelette, 1 (fig. 2) et de Dunkerque, 2 (Nord); raffineries de la vallée de la Seine : 5, raffineries de Gonfreville-l'Orcher, 3, de Port-Jérôme, 4, de Notre-Dame-de-Gravenchon 5; de la Mailleraye, 6; de Petit-Couronne, 7 (Seine-Inférieure).

Dans le Sud-Ouest : 4, a) *Vallée de la Loire* : 2, raffinerie à Donges, 8 et 9, Péchelbronn-Ouest et celle de la Compagnie des Consommateurs de pétrole); b) *Vallée de la Garonne* : 2, raffinerie de Pauillac, 10; raffinerie du Bec d'Ambès, 11.

3° *Sur le littoral méditerranéen* : 4, raffinerie de Frontignan, 12; sur

1. La zone connue de Gabian (Hérault) étant épuisée.

©BIU Santé

l'étang de Berre ou à proximité, un groupe important : raffinerie de Berre, 13; raffinerie de Martigues, 14; raffinerie de l'Avéra, 15.

4° *Dans l'Est* : 2, raffinerie de Saint-Léger-du-Bois, 16, près d'Autun (Saône-et-Loire); raffinerie de Merkwiller, 17 (Péchelbronn).

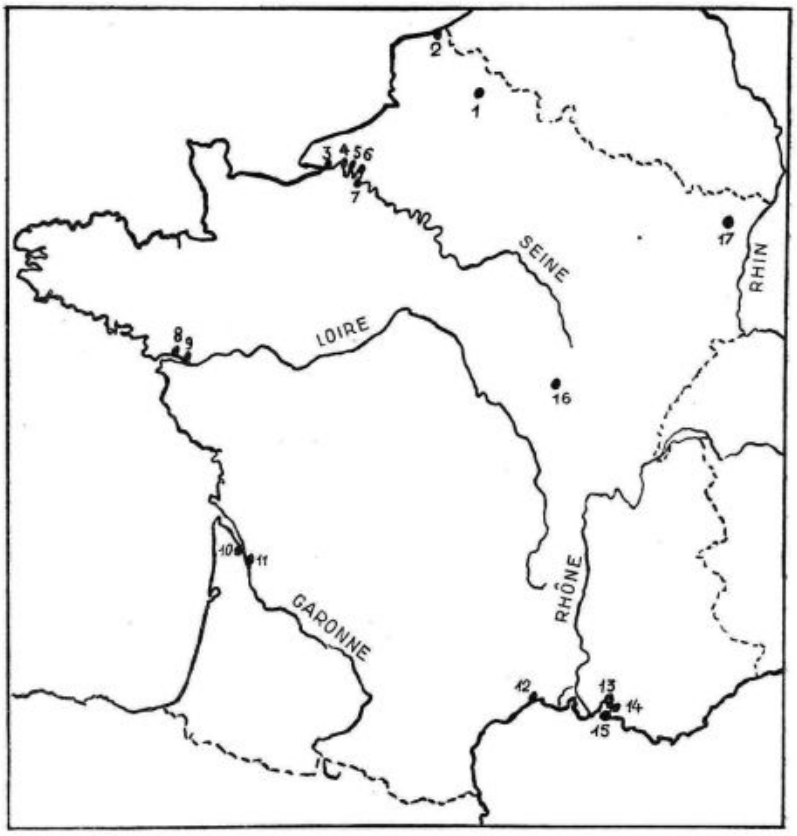


FIG. 2. — Situation géographique des raffineries françaises, d'après la « Navigation du Rhin », décembre 1934.

Si l'on récapitule ces raffineries d'après les 14 groupes industriels ou sociétés auxquels elles appartiennent on a :

1° *Compagnie française de raffinage* (1) fondée en 1928, filiale de la Compagnie française des Pétroles : raffinerie de Gonfreville-l'Orcher (2) près du Havre dans une région de grosse consommation, construite

1. Avec la participation de l'État et des sociétés de distribution.

2. Par ses méthodes de traitement elle se classe parmi les usines les plus modernes, les plus perfectionnées, de l'Europe sinon du monde.

©BIU Santé

en vue de traiter le brut de l'Irak, pouvant traiter actuellement 800.000 tonnes de brut par an, environ la moitié de celui prévu ; raffinerie de Martigues (Provence), d'accès facile aux pétroliers amenant le brut de l'Irak ; même capacité de traitement ;

2° *Société de raffinage* : filiale de la Société générale des Huiles de pétrole : raffinerie de Courchelette (Nord), 200.000 tonnes ; raffinerie de l'Avéra (Bouches-du-Rhône), 325.000 tonnes ;

3° *Standard franco-américaine de raffinage* : raffinerie de Port-Jérôme à 32 km. du Havre, en face de Quillebœuf : l'une des plus puissantes raffineries existant en Europe, dont l'inauguration en 1934, ainsi que le disait le sénateur BRINDEAU, a été un événement national ; outillée pour traiter par an 1 million de tonnes de brut, mais ne représentant que 10 °/₀ de la puissance de l'industrie française du raffinage ;

4° *Vacuum Oil C*ie : raffinerie de Notre-Dame-de-Gravenchon (Normandie), près de la Standard : 250.000 tonnes de brut ;

5° *Société des pétroles Jupiter* (groupe Royal Dutch Shell) : raffinerie de Petit-Couronne, près de Rouen, qui prit la suite en 1922 des Établissements « Les Fils Deutch de la Meurthe », créée en 1877 ; raffinerie de Pauillac (Gironde) ;

6° *Raffinerie de pétrole de la Gironde* : raffinerie du Bec d'Ambès, 1932, au confluent de la Garonne et de la Dordogne, à 30 km. en aval de Bordeaux : 250.000 tonnes de brut ;

7° *Compagnie des produits chimiques et raffinages de Berre* : raffinerie de Berre, 1931, qui doit son existence à la grande firme de Saint-Gobain : 400.000 tonnes de brut ;

8° *Les consommateurs de pétrole* : raffinerie de Donges, 1932 : 50.000 tonnes de brut ;

9° *Société Péchelbronn-Ouest* (ancienne Société Brest et Port pétrolier) : raffinerie de Donges à 10 km. en amont de Saint-Nazaire, Société autonome bien qu'absorbée par le groupe Péchelbronn ;

10° *Compagnie industrielle des Pétroles* : raffinerie de Frontignan, 1933 : 150.000 tonnes de brut ;

11° *Raffinerie de Pétrole du Nord* : Raffinerie de Saint-Pol-sur-Mer, près de Dunkerque, 1932 : 300.000 tonnes de brut ;

12° *Péchelbronn* : Société A. d'exploitation minière : raffinerie de Merkwiller (Bas-Rhin) ;

13° *Société de la Mailleraye* : raffinerie de la Mailleraye (Normandie) ;

14° *Société lyonnaise des schistes bitumineux* : raffinerie de Saint-Léger-du-Bois près d'Autun.

La plupart de ces usines (ainsi que le montre la carte) : 1) sont construites en des lieux d'accès facile à la mer pour assurer leur ravitaillement par les gros pétroliers ; 2) aussi, en général, près d'une voie d'eau importante, pour l'évacuation de leurs produits finis. Seules deux raffineries ne jouissent pas de ces facilités pour des raisons particu-

©BIU Santé

lières : Péchelbronn, installée à l'intérieur de la zone productrice de sa concession (qui lui fournit les deux tiers de l'huile) et Courchelette, construite avant 1914, au milieu d'une zone de grosse consommation et rebâtie, après guerre, sur le même emplacement.

A. — Aperçu sur le traitement du pétrole brut.

Ce qui frappe au premier abord lorsqu'on visite une raffinerie de pétrole, c'est : 1° le réseau souvent considérable de conduites permettant la circulation du pétrole ou de ses dérivés dans toute l'usine ; 2° le système de *pompage* permettant la circulation continue de la matière première et des produits obtenus, dans tous ces tuyaux ; 3° *les réservoirs de stockage* des produits bruts et finis, en nombre souvent très appréciable.

Les pétroles bruts, par suite de leur composition très variée (suivant leur origine), donnent au raffinage une quantité plus ou moins considérable de différents produits : d'où leur valeur commerciale variable. Autrement dit, il n'existe pas un prix fixe pour le brut, comme il en existe pour des produits chimiques définis : le prix du pétrole est fonction plus ou moins grande de ses composants dont le plus apprécié à l'heure actuelle est l'essence.

Principe du traitement. — Le pétrole ou huile brute est un mélange d'hydrocarbures très complexes, allant des hydrocarbures liquides jusqu'aux hydrocarbures solides qui constituent la paraffine avec, en outre, des corps sulfurés, azotés et oxygénés. Le traitement comporte deux parties :

1° Le *fractionnement du brut par distillation*, reposant sur le fait que les températures d'ébullition des divers composants sont différentes et s'étendent de 35°-40° à 500°-600 ;

2° La purification, c'est-à-dire *le raffinage* d'un certain nombre de dérivés obtenus.

Le fractionnement comprend lui-même : *a*) la distillation simple ; *b*) le « craking » ; *c*) le déparaffinage ; *d*) le traitement des gaz.

a) Distillation simple. I. *Séchage* : le pétrole brut, à la sortie de la sonde, est toujours plus ou moins humide (de 0,01 à 80-90 °/₀) ; il ne serait pas économique de transporter un brut riche en eau ; de plus, il est nécessaire de réduire sa teneur avant de le soumettre à la distillation. En principe on sèche toujours un brut renfermant 2 °/₀ d'eau :

α) Souvent l'eau se sépare de l'huile par simple décantation dans des réservoirs ;

β) Parfois l'eau forme avec l'huile des émulsions très stables que l'on peut détruire par des moyens appropriés : distillation après chauffage sous pression vers 130° centrifugation, méthodes chimiques : emploi de résines végétales : exemple, colophane, méthodes électriques : action d'un champ électrique à haute tension, filtration dans filtres presses sur

©BIU Santé

de la terre d'infusoire. On peut combiner ces méthodes. Mais, en général, les huiles brutes importées étant exemptes d'eau et de boue n'ont pas besoin d'être décantées ; elles sont stockées directement dans de grands réservoirs ; certaines contiennent des parties très légères : essence, gaz qui, dans les pays chauds, se dégagent déjà dans les tanks ; on les récupère à l'aide d'installations spéciales que nous verrons plus loin (traitement des gaz).

Distillation : Cette première opération s'appelle le *topping*. Elle s'effectuait autrefois dans de grands alambics (ou chaudières) cylindriques horizontaux (appelés *shell still*), munis de tubes foyers et chauffés directement à feu nu : ces chaudières produisaient une vaporisation progressive avec lente élévation de la température de distillation : les vapeurs étaient condensées dans un déflegmateur et un réfrigérant, et les produits étaient recueillis séparément dans des réservoirs (caisses ou bacs de réception à l'air libre ou clos). Actuellement, la vaporisation, au lieu d'être progressive, est simultanée, la première distillation a lieu dans un appareil appelé *pipe-still* constitué par un faisceau de tubes en acier disposés en serpentins dans un four chauffé au mazout. L'huile y circule à grande vitesse (pour éviter la surchauffe au delà de 250°-300° et par suite le craquage avec décomposition partielle et dépôt de coke) : elle atteint à la sortie une certaine température et passe ensuite dans une grande colonne à plateaux qui fonctionne à la pression atmosphérique ou sous le vide. La température de la colonne, dans ses différentes parties, est réglée de manière que l'on extrait sur certains plateaux les produits les plus volatils, correspondant *à l'essence, à l'huile lampante et au gaz oil*. Le liquide ou *brut réduit* est rétrogradé et se trouve éliminé à la base de la tour : il est vendu tel quel comme mazout (fuel oïl) ou fractionné à nouveau avec soin, à température aussi peu élevée que possible, dans des appareils sous vide et en injectant de la vapeur d'eau pour obtenir les divers distillats correspondant aux *lubrifiants ou huiles de graissage* : deuxième résidu appelé *brai ou asphalte*.

L'essence, le lampant, parfois le gaz oil sont redistillés pour obtenir les différentes sortes de produits commerciaux : la rectification de l'essence peut se faire dans un alambic cylindrique muni d'une grande colonne de rectification à plateaux. Le chauffage se fait à la vapeur. On recueille successivement deux fractions : l'essence légère (essence tourisme pour automobiles), l'essence lourde (essence poids lourds pour camions) et parfois une fraction supplémentaire, le *white-spirit* (distillé entre 180°-210°) qui est employé dans diverses industries comme solvant des gommes et des résines, succédané de l'essence de térébenthine, dans la préparation des vernis. Par le mélange ultérieur des deux essences précédentes, on peut d'ailleurs obtenir tous les types d'essence souhaités.

©BIU Santé

b) LE " CRACKING ". — L'essence étant le dérivé le plus demandé, par suite du développement de l'automobilisme et de l'aviation, les techniciens ont été amenés à en produire de grandes quantités au détriment des produits de vente difficile comme le pétrole lampant, le gaz oil, le mazout, en pratiquant l'opération du *cracking ou craquage*, mots dérivant du verbe craquer et traduisant l'action exercée par la chaleur sur les hydrocarbures lourds à longue chaîne : lorsqu'on les soumet à une haute température, il y a rupture de ces molécules en plusieurs autres, plus petites, correspondant à des hydrocarbures plus simples, plus légers et à points d'ébullition moins élevés. On obtient, d'autre part, des gaz et un dépôt de coke. Le cracking, dont le premier brevet d'emploi date de 1910, est une distillation fragmentaire qui consiste donc à traiter dans des appareils spéciaux, à haute temperature et sous pression, les produits lourds du pétrole, pour les transformer en essence. Il s'opère actuellement suivant deux procédés :

1° *En phase vapeur* : la matière première est vaporisée avant d'être soumise à l'action de la chaleur et de la pression. Ce procédé, le plus ancien, revient en honneur actuellement depuis que l'on a constaté que les composants non saturés de l'essence étaient antidétonants et que l'on pouvait éviter la formation de gomme en éliminant par un traitement chimique approprié ceux des produits non saturés qui en sont la cause. On peut aussi activer la décomposition par des catalyseurs : exemple, chlorure d'aluminium anhydre ;

2° *En phase liquide* : le produit liquide en contact avec les vapeurs et les gaz est soumis à l'action des hautes températures et, dans ce cas, il faut maintenir l'huile sous forte pression pour l'empêcher de se vaporiser, ce qui permet d'obtenir des essences ayant une plus faible teneur en produits non saturés, accusés de provoquer la formation de gomme.

En principe, les appareils sont constitués par un *four* « *pipe-still* » chauffé au mazout ou au gaz ; à la sortie, les vapeurs et le liquide se rendent dans un cylindre vertical en acier (appelé *chambre de réaction*) dans lequel le séjour de l'huile est réglé pour que les réactions de décomposition puissent s'y effectuer et où les distillats se séparent des parties lourdes et du coke formé.

Puis les produits obtenus sont séparés dans *une ou deux colonnes à plateaux*. Quand la chambre de réaction est pleine de coke, on arrête l'opération pour la nettoyer au moyen d'un dispositif spécial. Le rendement en essence en poids par le craking (variable suivant le procédé, la matière première utilisée) se tient entre 40-60 °/₀.

c) LE DÉPARAFFINAGE des huiles redistillées est effectué non en vue de la production de la paraffine qui n'est qu'accessoire (car, bien que la

1. Serpentin dans lequel circule la matière première (l'huile).

©BIU Santé

valeur de ce produit soit assez considérable, la fabrication ne serait pas, à elle seule, une opération rémunératrice à cause du prix élevé et des difficultés du traitement, mais surtout en vue d'améliorer le point de congélation de ces huiles paraffineuses; en effet, avec un point de congélation élevé, elles se prendraient en masse par temps froid et ne pourraient être utilisées au graissage en hiver. Deux méthodes sont employées :

1° *Par refroidissement et filtration* : c'est la méthode ancienne encore employée dans quelques raffineries. Elle consiste : 1° à refroidir suffisamment l'huile à — 8-10 (par l'intermédiaire d'une saumure maintenue à une température convenable par une machine à froid) pour que la paraffine se solidifie et cristallise; 2° puis à séparer la paraffine par filtration sur des toiles dans des filtres-presses refroidis, à cadres rectangulaires ou circulaires.

2° *Par centrifugation* : l'huile est d'abord mélangée à de l'essence pour faciliter la séparation de la paraffine, puis le mélange, refroidi à à — 20°-30°, est introduit dans des supercentrifuges tournant à 15.000 tours qui séparent la paraffine solide du mélange resté liquide. L'huile déparaffinée est ensuite séparée de l'essence par distillation. La *paraffine brute ou gatsch* ainsi obtenue est débarrassée de l'huile qu'elle contient, soit par distillation, filtration, « ressuage », soit par filtration et « ressuage » : cette dernière opération consiste à refroidir le mélange huile-paraffine jusqu'à formation d'un gâteau solide, puis à l'échauffer lentement pour libérer l'huile: on obtient ainsi la *paraffine commerciale*.

R. — Certaines installations modernes traitent les huiles paraffineuses par un solvant lourd et fluide : le trichloréthylène, dans lequel la paraffine est insoluble à froid.

d) Traitement des gaz. — α) *Gaz naturels ou gaz de sonde des régions pétrolifères* : les gaz qui accompagnent le pétrole brut extrait des forages et sont dissous dans l'huile entraînent avec eux des éléments liquides très volatils. D'abord, on les a utilisé directement au chauffage ou à l'alimentation de moteurs à explosion; puis, dans les régions pétrolifères telles que les États-Unis, la Pologne, on leur a fait subir un traitement spécial : la *dégazolinage*, qui a pour but d'en séparer les hydrocarbures liquides entraînés, environ 10 °/₀ en volume, auxquels on a donné le nom de *gazoline ou essence légère* (1) constituée spécialement par des carbures d'hydrogène de la série du méthane : pentane, hexane, heptane, octane, contenant en dissolution une partie des trois gaz suivants facilement liquéfiables : propane, isobutane, butane normal, le reste s'échappant avec des gaz permanents : méthane, éthane. C'est en

1. L'extraction de 1 tonne de brut est généralement accompagnée d'un dégagement de 200 à 400 m³ de gaz, ce qui permet de récupérer 20 à 40 K^{gs} d'essence par tonne de brut, soit 2 à 4 °/₀ de pétrole extrait.

©BIU Santé

1903 que se fonda dans l'État de Virginie la première Société pour la vente de la gazoline extraite des gaz naturels. Actuellement, existent trois procédés d'extraction :

1° *Compression et refroidissement* qui s'applique aux gaz riches en essence ;

2° *Absorption par un liquide* : lavage des gaz avec un solvant (gaz-oil ou huile lourde) qui retient énergiquement l'essence pour la restituer ensuite par chauffage ;

3° *Adsorption par un solide* : charbon végétal activé.

Mais la gazoline brute ainsi recueillie par extraction des gaz naturels présente cet inconvénient de laisser dégager d'une façon continue, même dans les réservoirs fermés qui la contiennent, des vapeurs facilement inflammables provenant des trois carbures plus volatils qu'elle tient en dissolution : propane et les deux butanes. D'où l'idée de la soumettre à une opération dénommée *stabilisation* qui consiste simplement à la faire bouillir sous pression dans une tour munie de plateaux et surmontée d'un condenseur : les vapeurs des trois carbures plus volatils se séparent du reste et : 1° ou bien on les recueille ensemble par condensation comme en Pologne ; leur mélange constitue *la gazoline* que l'on conserve à l'état liquide à la température ordinaire, sous pression de 8 K^{os}, soit en bouteilles d'acier résistant de 10 à 40 litres pour la vente au petit consommateur, soit que l'on expédie en wagons ou camions-citernes de grande capacité pour de gros consommateurs ; usines à gaz, industries diverses ; 2° ou encore, que l'on sépare en deux fractions comme aux États-Unis par une nouvelle distillation avec réfrigération : *le propane et le butane* (mélange des deux isomères dont la séparation complète est difficile) et qui sont vendus pour la consommation domestique dans des cylindres d'acier de 50 litres sous pression de 8 à 9 K^{os} pour le propane, 2 à 3 K^{os} pour le butane ou qui sont expédiés par wagons ou camions-citernes capables de supporter les mêmes pressions et stockés dans des réservoirs (gazomètres) qui assurent la distribution par canalisations (après toutefois mélange avec une certaine quantité d'air) à des agglomérations urbaines comme pour le gaz. Ces nouveaux combustibles liquides qui font l'office du gaz de ville dans les campagnes et qui tendent à se substituer plus ou moins au gaz de houille pour les petites agglomérations, ont vu leur consommation se développer avec une rapidité considérable aux États-Unis, puisque, en 1931, elle dépassait 100 millions de litres. Ils présentent, en effet, sur le gaz d'éclairage plusieurs avantages : en particulier, un pouvoir calorifique au mètre cube trois à cinq fois plus grand pour le propane, six à sept fois supérieur pour le butane et, d'autre part, une facilité de fabrication et de transport très grands.

Les essences de topping et de cracking doivent être stabilisées par un procédé analogue à celui utilisé pour la gazoline.

©BIU Santé

β) *Gaz de raffinage : gaz de distillation et gaz de cracking.* — L'on s'est demandé si des pays non producteurs de pétrole, comme la France (1), par exemple, devraient se contenter simplement d'importer de l'étranger de nouveaux combustibles liquides qui tendent, sinon à concurrencer le gaz de ville, du moins à venir le compléter pour l'alimentation des campagnes. Heureusement, la loi de mars 1928 qui a établi un régime douanier spécial pour les dérivés du pétrole raffinés sur le sol français en vue du traitement du pétrole de Mésopotamie, nous ouvre de grandes espérances. En effet, on a rapidement reconnu que le dégagement d'essence résultant de la distillation du brut de l'Irak ou de l'opération du cracking était précédé d'une émission de gaz, 1 à 3 °/₀, dont la composition est voisine de celle des gaz naturels (2) : riche en essence légère et en propane et butane. Il faut remarquer, d'autre part, que cette essence légère très volatile permet d'améliorer notablement, par mélange, celle qui a été obtenue par distillation ou craking.

N'oublions pas que l'importation des pétroles de l'Irak a atteint, en 1935, 1 million de tonnes, qu'en 1936 la capacité totale de production des raffineries françaises, envisagée à 5.600.000 tonnes, sera vraisemblablement atteinte, cela représente une quantité annuelle de gaz de près de 200.000 tonnes, capable de donner des quantités appréciables d'essence, de propane et de butane. On voit donc que la France possède, grâce à une bonne politique du pétrole, des ressources suffisantes pour un large développement de la production et, par suite, de la consommation de ces produits; et déjà, dans les régions de raffinage, voit-on leur vente prendre un très grand essor.

II. *Le raffinage* ou traitement chimique des produits pétrolifères a pour but d'éliminer certains corps nuisibles au point de vue de la couleur ou de l'odeur : composés sulfurés, azotés, oxygénés et de ne laisser subsister que des hydrocarbures saturés ou paraffineux. Les fractions soumises au raffinage chimique sont : l'essence, le lampant, les huiles de graissage, la paraffine.

a) Ce raffinage consiste d'ordinaire pour les *produits blancs* : essence, lampant : 1° en un lavage à l'acide sulfurique à 66° B. (ou à 85 à 90 °/₀ d'acide pour les distillats de craking) ajouté en plusieurs fois, à température aussi basse que possible : maximum 50° dans des appareils (malaxeurs ou batteurs) dans lesquels le mélange distillat-acide est brassé énergiquement soit par insufflation d'air comprimé, soit au moyen d'un système de pompe assurant la circulation en sens inverse des deux produits résiduels : boues acides et goudrons pour chauffage ;

1. L'exploitation minière de Pechelbronn ne fournit qu'un appoint très faible à la consommation nationale.

2. C'est pour cela que certains réservoirs sont munis de *toits flottants* Wiggins, curieuse invention qui permet d'éviter l'accumulation des gaz inflammables.

©BIU Santé

2° suivi d'un lavage à la soude utilisée en solution étendue à 5°-8° B. dans le même appareil. Le raffinage peut être continu dans une série de récipients complètement clos, à travers lesquels le distillat est pompé.

Les pertes au raffinage sont variables suivant la nature des produits traités : 1 °/₀ essence de distillation ; 5 °/₀ essence de cracking ; 2,25 °/₀ pour le kérosène.

R. — Pour des distillats contenant des produits sulfurés, par exemple ceux provenant des pétroles de l'Irak, on fait précéder le traitement à l'acide d'un lavage au plombite de soude, obtenu en dissolvant de la litharge dans une solution de soude.

A côté de ces traitements chimiques, un *raffinage physique* (procédé EDELEANU inventé pour le raffinage du pétrole roumain) à l'aide de l'*anhydride sulfureux liquide* qui dissout certains hydrocarbures qui brûlent mal et laissent les autres inaltérés.

b) RAFFINAGE DES HUILES DE GRAISSAGE, DE L'HUILE MINÉRALE OFFICINALE. — Également effectué par lavage à l'acide suivi d'une neutralisation, mais en malaxeurs séparés, avec de la soude (pour l'huile minérale officinale on utilise une solution alcoolique de soude dans le but d'éviter la formation d'émulsions) et en chauffant légèrement pour enlever les sulfo-naphtolates qui donneraient mauvais goût. On utilise ensuite les *terres dites décolorantes ou adsorbantes* constituées par les terres à foulon ou hydrosilicates d'aluminium, dans la proportion de 10°/₀, qui retiennent les impuretés de l'huile et notamment les résines, les composés sulfurés et azotés; traitement soit par agitation et pompage dans un filtre-presse qui retient la terre et laisse écouler l'huile, soit simplement par filtration.

1. — Aux terres à foulon, actuellement, on substitue de plus en plus des terres *dites actives*, dont beaucoup viennent d'Allemagne (Bavière) et dont le pouvoir décolorant est de deux à trois fois plus grand. Cependant la Société de la Mailleraye utilise avec avantages de l'argile rouge pour le raffinage des huiles minérales officinales. Les pertes par raffinage acide sont plus considérables pour les huiles que pour les produits blancs : 5 à 25 °/₀, suivant la nature de l'huile; celles avec terre décolorante ne dépassent pas 2 à 4 °/₀.

2. — Certaines huiles de graissage sont raffinées actuellement *au phénol* en utilisant les propriétés dissolvantes de ce corps pour enlever certains constituants indésirables; exemple : composés organiques sulfurés, certains hydrocarbures.

c) LE RAFFINAGE DE LA PARAFFINE qui provient du ressuage est analogue à celui des huiles de graissage; souvent même, il suffit d'ajouter une lessive faible de soude, de laver à l'eau et de filtrer sur terre décolorante pour obtenir la *paraffine blanche* du commerce.

©BIU Santé

B. — Principaux produits retirés du pétrole brut.

a) Produits fluides ou produits blancs. — 1° *Ether de pétrole* : fraction la plus volatile des distillats 40°-70°;

2° *Essences minérales*, entre 60°-180° : essence légère ou gazoline récupérée des gaz, avec comme sous-produits, propane et butane, servant de combustibles liquides; essence de distillation et de cracking dont l'emploi principal, après mélange, est la carburation (automobilisme, aviation : moteurs à explosion);

3° *White spirit*, distillée entre 180°-210°, employée dans diverses industries comme solvant des gommes et des résines (succédané de l'essence de térébenthine) dans la préparation des vernis; *essence lourde*, 180°-225°, pour la carburation.

4° *Pétrole lampant ou kérosène*, distillé entre 220°-250°, en général destiné à l'éclairage : lampes domestiques, phares. C'était même le but unique de l'industrie du pétrole à ses débuts; il n'est plus maintenant qu'un produit de vente difficile;

5° *Gaz oil*, ainsi nommé parce qu'il constitue un excellent carburant pour enrichir le gaz à l'eau (gaz pauvre), distillé entre 250°-300°, appelé à une grande consommation, car c'est le combustible des moteurs à combustion interne, type Diesel.

b) Produits visqueux. — 1° La viscosité les fait rechercher comme lubrifiants : *huiles pour graissage*.

Classification d'après leur ordre de viscosité croissante : point d'ébullition 300°-400° : 1° *spindle* ou huile pour broche, pour transformateurs, pour turbines; 2° huile pour mouvement, graissage des pièces mobiles des machines; 3° huile pour automobiles; 4° huile pour cylindres, devant résister à de hautes températures.

2° *Fuel-oil* (1) ou huile combustible (mazout) : résidu de distillation, utilisé comme combustible liquide et remplaçant la houille dans ses diverses applications : chaufferie des navires, foyer des locomotives;

3° *Huile minérale officinale* (huile de vaseline ou de paraffine) dont les propriétés physiques et chimiques ont été données par F. Grégoire [6] dans son étude si bien documentée de 1934.

c) Produits solides. — 1° *Brai de pétrole ou asphalte* : résidu de deuxième distillation. Actuellement très grands débouchés dans la préparation d'émulsions stables pour routes par l'addition de sels, de savons.

2° *Coke de pétrole* : résidu de la distillation du brai, obtenu accessoirement dans l'opération du craking, recherché pour la fabrication des lampes à arc et des électrodes;

1. Mot anglais correspondant à l'appellation russe mazout.

©BIU Santé

3° *Paraffine* : corps blanc solide obtenu par refroidissement des huiles utilisée dans la préparation des bougies, encaustiques, cirages, etc.

4° *Vaseline* : paraffine très molle contenue dans certains bruts et que l'on raffine pour les usages pharmaceutiques.

Comme l'on peut s'en rendre compte, le pétrole est un vaste réservoir de produits chimiques auxquels un immense avenir semble réservé.

Le *contrôle* des différents produits dans les raffineries est effectué aux divers temps de fabrication, grâce à des laboratoires spéciaux de contrôle et de recherches (très bien installés et tres bien outillés), à l'aide d'appareils spéciaux dont GRÉGOIRE a donné la description et le mode d'emploi dans son travail et que nous nous contentons simplement d'énumérer ici : colorimètres DUBOSQ, SAYBOLT, LOVIBOND ; appareils de BAUME pour la détermination de la viscosité absolue; viscosimètres U. F., d'ENGLER, de REDWOOD et de SAYBOLT pour la viscosité relative; ixomètre de BARBEY. Détermination du point éclair ou point d'inflammabilité à l'aide des appareils de LUCHAIRE (officiel en France), de PENSKY-MARTENS pour l'inflammabilité en vases clos; appareils de CLEVELAND et de MARCUSSON pour l'inflammabilité en vases ouverts, etc.

Les quantités de pétrole importées et raffinées dans nos usines dans ces dernières années ont été suivantes :

ANNÉES	IMPORTATION	IRAK	PECHELBRONN	SOCIÉTÉ lyonnaise des schistes	TOTAL
	Tonnes.	Tonnes.	Tonnes.	Tonnes.	Tonnes.
1932.	1.034.819	»	»	»	»
1933.	2.739.673	»	78.828	5.992	2.824.493
1934.	4.321.819	279.053	78.078	5.535	4.405.432
1935.	5.621.612	2.589.154	75.416	6.596	5.703.612

Il en résulte que les importations vont augmenter en pétrole brut et diminuer en produits fins.

En somme donc, ainsi que le disait M. LOUIS dans son remarquable article sur les « Grandes Raffineries françaises » qui nous a servi pour la mise au point de ce travail : « Grâce aux dispositions de la loi de mars 1928, une nouvelle industrie a pu être créée en France qui, par la grandeur des capitaux investis et par son importance au point de vue économique pour le pays et la défense nationale, apparaît comme une de nos industries-clefs ».

Bientôt et grâce à la part qui nous revient des gisements de l'Irak, au lieu d'acheter à l'étranger les dérivés du pétrole, la France produira elle-même toutes ces substances dans les raffineries montées sur son

©BIU Santé

territoire. En fait une industrie nationale s'est substituée à un pur commerce d'importation.

Nous avons pensé que les pharmaciens devaient être instruits de cette évolution, c'est pourquoi nous leur avons présenté cette étude.

Prof. A. GUILLAUME.
De la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

R. DAON,
Pharmacien.

BIBLIOGRAPHIE

[1] J. FILHOL et CH. BIHOREAU. *Le pétrole, son industrie, son commerce, son rôle dans la politique des peuples.* Préface de L. PINEAU, Paris, 1929.
[2] H. SOYER. La fabrication de l'huile de paraffine. *La Nature*, 1931, p. 572.
[3] R. VILLENS. Les gaz combustibles liquéfiables : propane et butane. *La Nature*, avril 1933, p. 296.
[4] V. FORBIN. Le pétrole de Mésopotamie et son « pipe-line ». *La Nature*, 1933, p. 253.
[5] *La navigation du Rhin : les combustibles liquides et la navigation intérieure.* Introduction de L. PINEAU, décembre 1934, n° 12.
[6] F. GRÉGOIRE. Contribution à l'étude des huiles minérales officinales. *Th. Dipl. Sup. Pharm.*, Paris, 1934.
[7] CH. BERTHELOT. La fabrication des essences synthétiques en France, en Allemagne et en Angleterre. *La Nature*, 1933, p. 155.
[8] V. FORBIN. L'industrie pétrolière française. *La Nature*, mai 1935, p. 385
[9] I.-P. DENIS. Le raffinage du pétrole en France. *Revue scientifique*, 23 février 1935, p. 126.
[10] G. KIMPFLIN. Le problème des carburants en temps de paix et en temps de guerre. *Bull. Ass. franç. Av. Sc.*, 1936, 4, conférences n° 136, p. 199.

VARIÉTÉS

L'influence de l'eau sur la préparation d'une tasse de thé.

On prépare une bonne tasse de thé de la façon suivante :

1° Peser 3 gr. de thé par tasse et ajouter à une théière pouvant contenir plus de quatre tasses la quantité de thé d'une tasse en excédent, donc par exemple 5 fois 3 gr. de thé pour quatre tasses, 6 fois 3 gr. de thé pour cinq tasses, etc. Les théières de plus de six tasses ne donnent pas de bonnes infusions, la feuille de thé ne pouvant se développer librement.

Au lieu de peser, on peut se contenter de mesurer à l'aide d'une grande cuillère à café, qu'on prend remplie largement de thé.

Enfin, quand on utilise du thé brisé, on peut se contenter de 2 gr. à

©BIU Santé

2 gr. 50 pour une tasse qui donneront une infusion de thé de la même force que 3 gr. de thé en feuilles.

2° On fait bouillir l'eau et, avec de l'eau bouillante, on rince rapidement la théière pour l'échauffer.

3° Aussitôt, l'eau de rinçage rejetée, on introduit le thé et on verse l'eau. L'eau ne doit pas avoir bouilli longtemps. On doit partir d'eau fraîche et propre, et la faire bouillir juste avant de faire le thé.

4° On laisse l'eau et les feuilles en contact pendant quatre à cinq minutes.

Pour les théières métalliques, on doit utiliser un « cosy » pour les tenir au chaud pendant l'infusion.

Mieux vaut utiliser les théières en terre cuite des Chinois, qui permettent l'infusion sans couverture et qui donnent le meilleur thé.

Cependant une théière neuve ne peut donner un bon thé. On doit faire une douzaine de fois du thé dans une théière en terre cuite et jeter te thé avant d'utiliser la théière. Les vieilles théières chinoises ont une grande valeur; elles sont saturées de thé. On ne doit jamais les frotter à l'intérieur.

La méthode décrite ici pour faire du thé est celle admise actuellement dans les pays où l'on boit beaucoup de cette infusion et où l'on aime en général un thé fort, surtout si on prend du thé avec le petit déjeuner. En général, on boit au petit déjeuner un thé plus fort et moins fin qu'à 17 heures ou le soir.

C'est la raison pour laquelle les Anglais parlent d'un « breakfast tea » et de « five o'clock tea ». Le dernier est généralement moins fort et plus aromatique.

Une méthode qui permet de boire une tasse de thé très aromatique et pas fort consiste à utiliser un filtre à café (n'ayant jamais servi au café), d'y mettre beaucoup de thé (jusqu'à 10 gr.) et d'y verser de l'eau bouillante qui passe rapidement sur le thé et dissout le plus fin. Cette méthode est coûteuse, mais donne un breuvage très aromatique, qu'on doit prendre sans lait, ni sucre.

Le thé brisé est tout indiqué pour donner une tasse forte qu'on prend avec du lait et du sucre. Une telle tasse de thé remplace très bien le café au lait, surtout si on part de thés très forts.

Cependant, la force du thé peut être détruite en partie par la présence de certaines substances dans l'eau avec laquelle on prépare le thé.

J'ai fait à Java quelques investigations à ce sujet et je suis arrivé aux résultats suivants :

1° Les *eaux volcaniques*, contenant de l'acide sulfurique libre, ont donné des infusions claires. Elles ressemblent à celles qu'on obtient en mettant du citron (de l'acide citrique) dans le thé. La couleur devient plus claire.

©BIU Santé

L'acide n'a pas une mauvaise influence sur le goût du thé, au contraire. Une eau acide peut toujours être utilisée pour préparer une bonne tasse de thé, comme un peu de citron relève le goût du thé. Cependant, à mon avis, l'acidité ne se marie pas bien avec des thés très forts, car alors il y a un léger précipité qui se forme. L'acide attaque le tanin en solution, comme je l'ai démontré autrefois et le thé devient trouble. Je ne saurais dire si ce trouble dans le thé a un goût désagréable. Je l'ai goûté à l'état sec: il rappelle un peu le tanin, est légèrement astringent, mais je ne suis pas sûr de l'influence du trouble sur le goût d'une tasse de thé. A mon avis, un thé fort acidifié est moins bon qu'un thé moyen ou faible, acidifié.

2° Les *eaux ferrugineuses* sont néfastes pour le thé. Une tasse de thé préparée avec ces eaux, même en n'ayant qu'une trace de fer, est trouble et noirâtre; elle semble être sale. A petite dose de fer, elle a un goût fade, plat; à fortes doses de thé elle présente le goût d'une eau pourrie. Le fer se combine avec le tanin, donnant une espèce d'encre; de là le trouble noir. Le goût en est nauséabond.

Dans la pratique, les eaux alimentaires ne présentent que très rarement des quantités de fer importantes.

Cependant, j'ai constaté le phénomène dans une maison neuve à Buitenzorg avec des conduites d'eau en fer goudronné. Probablement qu'aux joints l'eau était en contact avec le fer de façon suffisante pour produire le résultat constaté.

3° Un cas qui se présente souvent est celui d'une *eau calcaire*. Cette eau rend difficile la préparation d'une tasse de thé agréable, car la chaux se combine avec le tanin pour faire un tannate insoluble. Le thé se trouble donc et devient très fade.

Pour les pays à eaux calcaires, des thés assez forts jusqu'à très forts sont indiqués. C'est ainsi que pour le pays de Galles, on vend à Londres les thés les plus forts.

Contrairement à ce qui arrive avec les eaux ferrugineuses, les eaux calcaires permettent facilement de faire du bon thé, soit en utilisant des thés brisés très forts, soit en utilisant un adoucisseur d'eau comme le « Permo », qui enlève la chaux de l'eau.

Les eaux de la Ville de Paris sont, en général, calcaires (*voir le tableau d'analyses*); elles proviennent de rivières et de sources. Toutes ces eaux sont filtrées et stérilisées, quand on considère ces opérations comme nécessaires.

Le dégrossissage dans des bassins est suivi d'une filtration à travers du sable.

Après la filtration, on effectue la stérilisation à l'aide d'ozone ou de chlore. Il est donc possible que, dans le cas du second procédé, on trouve dans l'eau un peu de chlorure de chaux ou d'hyposulfite de soude, bien que je croie que ce dernier sel sera rapidement transformé en dithionate

©BIU Santé

neutre et sans influence sur le thé; le chlorure de chaux augmente la teneur en chaux, mais la quantité en est minime et pratiquement négligeable.

Composition chimique des eaux alimentant la région parisienne.
Tous les résultats sont exprimés en milligrammes par litre.

	EAUX DE SOURCES					EAUX de rivières	
	Dhuys 20.000	Vanne 120.000	Avre 100.000	Loing et Lunain 70.000	Provins 70.000	Seine à Ivry 100 à 20.000	Marne à St-Maur 100.000
Recherches générales :							
Matière organique (en oxygène emprunté au permanganate de potasse), solution alcaline	1	0,7	0,9	0,3	0,35	2,5	1,4
Oxygène dissous (en poids) immédiatement	11	11	11,6	10,8	10,1	10,7	10,6
Résidu à 180°	282	256	228	272	»	265	285,5
Degré hydrotimètrique total	23,1	20,6	16,5	21,1	29,3	18,9	24,4
Degré hydrotimétrique permanent	6,2	4,6	5,8	»	4,7	5,6	6,6
Alcalinité (en CaO)	119	112	82	108	146	108	116
Recherches spéciales :							
Anions :							
Nitrates, en azote nitrique	2,2	2,2	2,4	3,8	5,8	1,8	1,8
Chlore des chlorures (en Cl)	7	5	11	7,4	10,0	7	5,6
Acide sulfurique (en SO^3)	11,5	3,4	6,2	5,7	7,7	10,6	22,1
Silice (en SiO^2)	11,9	8,5	14,2	»	15	5,7	6,5
Cathions :							
Chaux (en CaO)	108	112	84	112	155,3	102	113,6
Magnésie (en MgO)	15,1	2,2	4	3	7,7	5	13,9
Sodium	7,2	4,5	7,5	»	6,8	4,8	5,7
Potassium	1,4	1,7	1,9	»	0,46	2,7	1,8
Fer et alumine (Fe^2O^3,Al^2O^3)	1,2	0,7	1,1	»	0,25	1	1,3

Dans le procédé par l'ozone, rien ne reste du gaz utilisé.

Ainsi, la stérilisation des eaux n'intervient pas pour modifier l'influence de ces eaux sur le goût du thé.

L'eau sortant des robinets, à Paris, doit donc pouvoir donner une tasse de thé honorable, si on utilise, soit des thés forts, soit l'appareil indiqué plus haut.

Au bureau de la « Catecka », j'ai pu faire quelques essais comparatifs d'eaux de différents endroits de Paris. Nous croyions que la provenance de ces eaux était différente et fixe. Elle peut être différente, mais elle change, comme on nous a expliqué. Elle dépend des quantités d'eau à fournir à un moment donné, des sources ou installations hors service

©BIU Santé

pour cause de réparations, etc. Je n'ai donc pas pu tirer profit comme on aurait voulu des expertises faites; il me semble intéressant d'indiquer les résultats qui permettent la conclusion de l'utilité de l'adoucisseur d'eau.

J'ai utilisé le même thé pour comparer les différentes eaux; on a pris 3 gr. de thé par tasse et l'infusion était de cinq minutes.

Eau distillée BOP : arome normal, Kontum.

La couleur de l'infusion très claire, plus claire qu'avec les eaux de Paris; pas de dépôt directement, ni après refroidissement; l'infusion reste limpide quand toutes les autres se troublent.

Le goût du thé était pur et agréable, plus pur qu'avec les eaux de Paris.

Eau d'Auteuil BOP : arome normal.

La couleur de l'infusion bonne, claire; un léger dépôt après refroidissement et un peu d'attente; le goût était normal, frais.

Eau d'Issy BOP : arome normal.

La *couleur de l'infusion* très belle, vivante, meilleure qu'avec les eaux de Colombes, de la rue Blomet, d'Auteuil; un léger dépôt après refoidissement; le goût est meilleur qu'avec les autres eaux.

Eau de Colombes BOP : arome normal.

La *couleur de l'infusion* est bonne et claire, et le dépôt après refroidissement devient rapidement plus fort; ce dépôt a une couleur sale.

Le goût est plus fort, plus dur, qu'avec l'eau d'Auteuil; le goût de thé pur est faible; c'est plutôt un goût alcalin. On croirait ici à moins de chaux, mais à une trace de fer.

Le Service Central des Eaux de Paris nous a communiqué que l'eau de Colombes n'est en effet pas bonne. La question est à l'étude.

Eau de la rue Blomet, Paris (XV) BOP : arome normal.

La *couleur de l'infusion* est claire, semble plus légère, le dépôt se forme par refroidissement.

Le goût est parfaitement plat; il n'y a pratiquement pas de goût.

Eau du boulevard Saint-Germain, Chambre des Députés, Paris (VII) BOP : arome normal.

La *couleur de l'infusion* est légèrement trouble; il y a un dépôt léger à chaud, qui devient de plus en plus fort et la couleur dans la tasse devient de plus en plus sale.

Le goût est un peu plus faible que pour l'eau distillée.

Eau de la Muette BOP : arôme normal.

La couleur de l'infusion est vivante, plus foncée qu'avec l'eau distillée; le dépôt commence à se former par refroidissement.

Le goût est plus âcre qu'à l'eau distillée.

©BIU Santé

Eau Nation BOP : arome normal.

La *couleur de l'infusion* un peu foncée; le dépôt commence tout de suite à chaud et s'accentue en refroidissant.

Le goût n'est pas agréable; il est plutôt légèrement alcalin.

Eau place d'Italie BOP : arome normal.

La couleur de l'*infusion* est moyenne ; elle n'est pas tout à fait franche ; il y a un trouble à chaud, qui s'accentue de plus en plus.

Le goût est très plat.

Eau de Maisons-Alfort; *Eau de Vanves* : toutes les deux donnent le même résultat que la place d'Italie.

Il résulte de ces essais que l'arome reste invariablement le même, ce qui est logique quand on emploie des eaux potables. Elles ne possèdent jamais des éléments pouvant influencer l'arome, car ces eaux ne pourraient être consommées dans ce cas.

Certaines eaux peuvent être utilisées sans difficulté pour faire du thé. Toutefois, partout un thé fort est à conseiller.

Le plus simple est l'utilisation d'un adoucisseur d'eau comme le « Permo ». L'eau sortant d'un tel appareil m'a donné les résultats suivants :

Arome normal.

La *couleur de l'infusion* claire, vivante et plus forte qu'avec l'eau distillée.

Le goût est plus fort qu'avec l'eau distillée.

L'eau « permotée » serait donc excellente pour se préparer une bonne tasse de thé et j'en conseille sérieusement l'emploi.

Les appareils à utiliser sont simples, se placent sur n'importe quel robinet, et le contrôle de l'eau obtenue se fait avec une solution de savon vendue avec l'appareil.

En raison du fait que l'eau de la Ville de Paris change de composition par suite de l'organisation adoptée (organisation parfaitement logique), il est plus simple d'utiliser un adoucisseur d'eau, surtout quand on pense que toutes les eaux des environs de Paris doivent être plus ou moins calcaires.

Dr J. J. B. Deuss,

Ancien directeur
de la Station d'essai sur le Thé
à Buitenzorg (Java).

©BIU Santé

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

DELAUNEY (PIERRE). **Action, sur les microbes, des substances phénoliques. Influence de la constitution chimique. Etude particulière de l'action antiseptique des acide, aldéhyde et alcool salicyliques et de leurs dérivés mono- et dihalogénés.** *Thèse Doctorat ès sciences*, 1 vol. in-8°, 327 pages. R. PICHON et R. DURAND-AUZIAS, édit., 20, rue Soufflot, Paris, 1936. — Lorsqu'on entrevoit le rôle primordial tenu par les désinfectants dans le domaine thérapeutique et surtout, au point de vue économique, dans le domaine alimentaire, on saisit mieux toute l'importance théorique et pratique d'un travail comme celui-ci. La contribution de M. DELAUNEY à l'étude de l'influence de la constitution chimique sur le pouvoir antibactérien des substances phénoliques et particulièrement des corps comportant, comme noyau fondamental, le noyau salicylique, est une des plus importantes que cette question ait suscitée en France.

Ce travail est divisé en trois parties. Dans la première, exclusivement chimique, on trouve un historique très complet des différentes méthodes proposées pour la préparation des dérivés mono- et dihalogénés des acide aldéhyde et alcool salicylique; la synthèse de certains d'entre eux fut faite par l'auteur lui-même au cours de recherches antérieures. Il s'est rallié, pour la préparation de ces corps, suivant les facilités particulières d'application ou le rendement avantageux, à trois groupes principaux de méthodes : procédés par halogénation directe, procédés par halogénation indirecte, procédés par réduction. Notons qu'en ce qui concerne plus particulièrement les dérivés iodés il a fait souvent appel aux travaux de P. BRENANS et de ses élèves. Enfin, il rappelle les principales propriétés des corps obtenus, en insistant sur leur faible solubilité dans l'eau qui, d'une manière générale, diminue avec l'halogénation.

Dans la deuxième partie, l'auteur aborde l'étude du pouvoir antimicrobien des dérivés ainsi préparés. Il définit respectivement le pouvoir antigénétique et antibiotique des désinfectants, étudie le processus de leur action sur les micro-organismes, expose les notions générales concernant l'influence de la constitution chimique sur le pouvoir désinfectant des substances phénoliques et s'appuie sur les recherches de J. RÉGNIER et de ses collaborateurs pour l'essai, bactériologique de ces corps. Les essais, effectués en liqueur alcaline, ont porté sur le *Staphylococcus pyogenes aureus* et sur le *Bacillus subtilis*. Il en conclut que la méthode par centrifugation, mise au point dans sa thèse par Mlle S. LAMBIN, lui a fourni des résultats incontestables, étant donné le pouvoir antigénétique élevé des composés étudiés.

L'halogénation augmente en général les valeurs antigénétiques et antibiotiques progressivement et dans l'ordre pour les acides, alcools et aldéhydes salicyliques halogénés.

La troisième partie comprend des essais de conservation de divers milieux naturels ou artificiels en présence des germes de l'air, dans les conditions normales de solubilité à froid des corps étudiés. Enfin, soucieux avant tout

©BIU Santé

de faire entrevoir l'application pratique de certains de ces corps, de se rendre compte de leur toxicité, l'auteur en a déterminé les doses mortelles sur le rat. Il semble que le pouvoir antigénétique si élevé des dérivés salicyliques halogénés soit contrebalancé en partie par leur toxicité relativement élevée. On peut toutefois penser pour certains d'entre eux à leur utilisation comme conservateurs de solutions altérables non destinées à l'usage interne.

De l'ensemble des résultats expérimentaux apportés par son travail l'auteur retient surtout l'influence remarquable exercée sur le pouvoir antiseptique noyau phénolique par l'association d'un groupement acide et surtout aldéhyde (en position ortho par rapport à l'oxhydrile) avec un ou plusieurs atomes d'éléments halogènes.

On est surpris, et c'est un fait assez rare pour être signalé, de la multiplicité des disciplines auxquelles a dû se rompre P. DELAUNEY et dans lesquelles il a acquis l'autorité entière qui lui a permis de mener à bien sa recherche. Expérimentation de longue haleine, documentation bibliographique fouillée, présentation impeccable dans le fond et dans la forme, voilà, à notre avis, les éléments essentiels de ce beau travail qui honore grandement les divers laboratoires de la Faculté de Pharmacie de Paris dans lesquels il a été mis au point. A. QUEVAUVILLER.

AUNIS (M.). **Influence de quelques anions sur l'activité amylolytique de la paneréatine et de la salive.** *Th. Doct. Univ.*, (*Pharm.*), 1 vol. in-8°, 63 pages. Imprimerie régionale, 59, rue Bayard, Toulouse, 1936. — On sait très bien quels éléments minéraux peuvent réactiver l'amylopsine inactivée par dialyse, mais les travaux consacrés à l'influence des substances chimiques sur l'activité du suc pancréatique ou de la pancréatine non dialysée paraissent ne pas avoir retenu l'attention. L'auteur s'est donc proposé de rechercher quelle était l'influence exercée par les anions les plus usuels sur l'activité amylolytique de la pancréatine et de la salive brutes. Pour avoir à ce sujet des données quantitatives il calcule le *coefficient d'activation* employé par CAUJOLLE et MOLINIER et repris par ARTOM :

$$\frac{\text{Maltose \% en présence de sel} - \text{Maltose \% du témoin}}{\text{Maltose \% du témoin}}$$

La méthode employée est bien décrite. Préparation des solutions de sels utilisés, obtention des ferments, préparation de l'empois d'amidon, technique de fermentation, dosage du mélange réducteur, etc. sont exposés en détail. Si l'on compare les coefficients d'activation déterminés en présence de 1 milligr. de sel pour 100 cm³ d'empois, on peut classer (le cation étant toujours Na) les divers anions étudiés d'après la gamme suivante en allant du plus activant au plus inhibiteur. Cl^-, CrO^{4--}, Br^-, SCN^-, I^-, SO^{4--}, S^2O^{3--}, BO^{3--}, $CH^3.CO.COO^-$, $CH^3.CHOH.COO^-$, F^-. Travail consciencieux, bien présenté, sur un sujet particulièrement actuel. Il eut peut-être été intéressant de voir si la gamme obtenue avec un autre cation était comparable et de passer en revue un plus grand nombre d'anions organiques pour pouvoir conclure en toute sécurité que l'ensemble du groupe des anions organiques est indifférent. Quoi qu'il en soit, ce travail constitue tel qu'il est, et M. AUNIS mérite d'en être félicité, un excellent point de repère pour des recherches plus approfondies. A. QUEVAUVILLER.

Commandant GIBRIN et HECKLY (L. C.). **Défense passive organisée. Personnel et matériel.** Préfaces de M. le général NIESSEL et de M. le médecin général inspecteur SIEUR. 1 vol., XXVIII-297 pages, 2 pl., 215 fig.,

©BIU Santé

prix : 15 fr., Dunod édit., Paris, 1936. — Il n'existait pas jusqu'à présent de traité étudiant la défense passive dans son ensemble avec un plan précis prévoyant ce que chacun doit faire au cours d'un bombardement. L'ouvrage qui vient de paraître comble cette lacune, en exposant dans leurs moindres détails, les mesures complètes de protection contre le bombardement et de sauvetage en cas de sinistres. Il donne une étude de l'agression et de la défense en général; il examine en particulier les cas des bombes explosives, des bombes incendiaires, des bombes à gaz, tout ce qui concerne l'établissement des abris, les moyens de protection individuelle et collective, l'organisation certaine qui doit en résulter, l'usage et les conditions de fonctionnement des masques, le traitement des blessés, brûlés ou intoxiqués. En annexe, on trouvera un historique de la protection des populations à travers les âges, l'enseignement qu'il convient de donner à la jeunesse, les moyens de propagation et de défense relatifs à la guerre bactériologique. Grâce à toute cette documentation pratique, bien au courant des progrès réalisés en France et à l'étranger, chacun sera à même de pourvoir à sa sauvegarde et à celle des siens. R. S.

BRETON (R.). **Contribution à l'étude de l'influence sur l'organisme des aliments de conserve. Recherche, dosage et rôle du plomb.** *Thèse Doct. Univ.* (*Pharmacie*), Lyon 1935. — L'emploi d'étain pur à 99 °/₀ est prescrit dans l'étamage intérieur des boîtes de conserve; mais les soudures extérieures peuvent comporter des doses plus fortes de plomb, une goutte de telles soudures peut tomber à l'intérieur et ainsi une certaine quantité de plomb fixée par l'aliment sera ingérée. Le dosage du plomb dans les eaux et conserves est réalisé avec assez d'exactitude par la méthode colorimétrique de Machebœuf, Cheftel et Blass, si l'on a soin de faire subir aux réactions-témoins, le traitement complet que comporte la technique. 33 °/₀ des produits examinés ont montré une teneur en plomb variant de 0 milligr. 0026 à 8 milligr. 33 par kilogramme, ce qui peut correspondre à une ingestion quotidienne d'environ 0 milligr. 25, ingestion dépassant 0 milligr. 1, considérée comme dangereuse et susceptible d'entraîner des intoxications saturnines chroniques. R. L.

LAFOND (R.). **Les poivres rouges, leur expertise**. *Thèse Doct. Univ.* (*Pharm.*), 1 vol. 236 pages, Lyon 1935. — Les piments appartiennent à 2 groupes de plantes : *Capsicum annuum* L. et *Capsicum fastigiatum* Bl.; on rencontre dans le premier tous les gros piments, et dans le second tous les petits, dits piments de Cayenne. Leur poudre est l'objet de nombreuses falsifications. Elle entre dans la préparation du carry (mélangée à celle d'autres épices). Le paprika est la poudre appréciée du piment rouge de Hongrie. Le contrôle de ces produits est assez difficile, les documents que fournit l'auteur y aideront, sans cependant résoudre entièrement le problème. On s'appuiera sur l'examen organoleptique, l'examen microscopique, l'analyse chimique et la réaction de Liebermann. Les documents officiels ou semi-officiels qui se trouvent reproduits au cours de cette étude sont du plus haut intérêt pour l'analyste. R. L.

©BIU Santé

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Détermination de la tension superficielle de quelques barbituriques. Graham (J. H.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 8, p. 295-298. — Les déterminations ont été faites à l'aide de l'appareil de précision de Lecomte du Nouy, à la température de 28-29°, avec des solutions à 1 p. 1.250 (acide barbiturique, véronal, thiobarbital, nembutal, phénobarbital, etc.).

En général, les tensions superficielles ne sont que légèrement abaissées, sauf avec l'amytal et l'ortal; les sels sodiques abaissent moins la tension superficielle que les acides correspondants. R. Wz.

Les acides gras volatils des selles. II. Influence de l'ingestion des pentosanes et de la cellulose du son chez l'homme. Stool volatile fatty acids. IV. The influence of feeding bran pentosan and fiber to man. Olmsted (W. H.), Curtis (G.) et Timm (O. K.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 3, p. 645. — Les pentosanes extraits du son de blé et absorbés par l'homme sont absorbés dans une proportion qui dépasse 80 °/₀; leur action laxative est nulle et ils ne semblent pas augmenter le taux d'acides gras volatils. Au contraire, le son épuisé par les acides, ne paraît pas attaqué dans son passage dans le tractus intestinal, et montre une action laxative très nette, laquelle s'accompagne d'un accroissement de la quantité d'acides gras volatils. R. L.

Etudes sur la vitamine B_s ou G. La non-identité de la vitamine B_s et des flavines. Studies on vitamin B_s (G.). The non-identity of vitamin B_s and flavins. Elvehjem (C. A.) et Koehn j^{or} (C. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 3, p. 709. — Des extraits de foie commerciaux et préparés par les auteurs ont été essayés sur le poulet afin d'en déterminer la teneur en vitamine B_s, celle-ci étant appréciée en se basant sur l'action antipellagreuse des extraits. La vitamine B_s apparut ainsi soluble dans l'alcool éthylique d'un degré inférieur à 95°, insoluble dans le chloroforme, mais soluble dans l'alcool amylique. Une fraction active fluorescente a perdu cette fluorescence par exposition à la lumière solaire ou artificielle, sans que l'activité en parût modifiée. Inversement, des fractions riches en flavines se sont révélées totalement inactives.

La vitamine B_s antipellagreuse se montre différente de l'hépatoflavine, ce qui confirme les travaux de György tendant à admettre l'existence d'une vitamine B_s antipellagreuse distincte des flavines; il ne semble pas, toutefois, que le nom de vitamine B_s doive être attribué préféremment à ces dernières, quelle que puisse être leur activité physiologique. R. L.

Les conséquences et l'étendue des modifications des tissus résultant des doses modérées de viostérol et d'extrait parathyroïdien. The sequence and extent of tissue changes resulting from moderate doses of viosterol and parathyroid extract. Morgan (A. F.) et Samisch (Z.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 3, p. 741. — La croissance des rats recevant une dose élevée de viostérol (1.500 D) est inférieure à celle des témoins recevant une dose normale (3 D); il en est de même avec l'extrait parathyroïdien. Extrait et viostérol entraînent une augmentation

©BIU Santé

du calcium et du phosphore minéral sériques; cependant la teneur des os en ces éléments reste plus élevée chez les rats témoins. On note une augmentation de l'eau et des cendres dans les reins des sujets recevant du viostérol en large proportion; mais c'est principalement sous l'action de l'extrait parathyroïdien que la teneur en cendres et spécialement en phosphate de calcium devient considérable. Cette différence d'action entre la vitamine D et la parathyroïde est très nette, elle laisse penser qu'il y a (à côté de la parathormone) un facteur spécifique agissant sur le tissu rénal. R. L.

L'activité comme provitamine D, le spectre d'absorption et les propriétés chimiques du cholestérol traité par la chaleur. Provitamin D potencies, absorption spectra, and chemical properties of heat-treated cholesterol. Hathaway (M. L.) et Koch (F. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 3, p. 773. — Un traitement par la chaleur développe considérablement l'activité du cholestérol en tant que provitamine D, davantage toutefois à 200° qu'à 300°, l'action étant maintenue deux cent quarante minutes. Cet accroissement d'activité peut être évalué de 1 à 100 et même de 1 à 200. Les fractions les moins solubles dans l'alcool semblent les plus régulières en activité. Dans le cholestérol ainsi traité, l'ergostérol n'a pu être caractérisé ni par voie spectrographique, ni par voie chimique; ce n'est donc pas par production de cette substance que le cholestérol voit ses propriétés s'accroître. R. L.

Effet de l'ingestion des huiles de foie de morue, de foie de requin et de saumon sur la composition du sang et du lait des vaches laitières. The effect of ingested cod liver oil, shark liver oil, and salmon oil upon the composition of the blood and milk of lactating cows. Mc Cay (C. M.) et Maynard (L. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 1, p. 29. — L'huile de foie de morue paraît entraîner une diminution du taux de beurre dans le lait des vaches qui l'absorbent; les huiles de foie de requin et de saumon ne semblent pas avoir d'action manifeste. Cette diminution du beurre est attribuable aux glycérides de l'huile, lesquels entraînent en outre une augmentation de l'indice d'iode des lipides du plasma sanguin. R. L.

Cystinurie. II. Le métabolisme de la cystine, de la cystéine, de la méthionine et du glutathion. Cystinuria. II. The metabolism of cystine, cysteine, methionine, and glutathione. Brand (E.), Cahill (G. F.) et Harris (M. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 1, p. 69. — Le métabolisme des différents corps soufrés organiques a été déterminé dans un cas de cystinurie. Cystine et glutathion se trouvaient presque complètement oxydés. Il n'en était pas de même de la cystéine et de la méthionine, cette dernière devant se transformer en cystéine pendant le catabolisme. L'oxydation des composés avec — SS — et — SH — paraît se faire par des mécanismes différents. R. L.

Le métabolisme de la l- et de la dl-méthionine chez les chiens adultes et en croissance maintenus à des régimes de teneurs variées en protéines. Metabolism of *l*- and *dl*-methionine in adult and growing dogs maintained on diets of various protein contents. Stekol (J. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 1, p. 147. — Le métabolisme de la *l*- et de la *dl*-méthionine est semblable à celui de la *l*-cystine chez le chien, aussi bien comme source d'azote que de soufre. R. L.

©BIU Santé

Sur l'hormone de croissance des plantes produite par le « Rhizopus suinus ». On the plant growth hormone produced by *Rhizopus suinus*. THIMANN (K. V.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 1, p. 279. — L'hormone de croissance des plantes qui est obtenue à partir du *Rhizopus suinus* se développant sur milieu peptoné paraît être l'acide β-indolyl-acétique. R. L.

L'indispensabilité du zinc dans la nutrition du rat. The indispensability of zinc in the nutrition of the rat. STIRN (F. E.), ELVEHJEM (C. A.) et HART (E. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 1, p. 347. — Le zinc est un élément indispensable, dont l'insuffisance dans la ration retarde considérablement la croissance du rat et empêche le développement normal de la fourrure. R. L.

La détermination chimique de traces de vitamine C. The chemical determination of minute quantities of vitamin C. GLICK (D.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 1, p. 433. — Application des techniques d'extraction de BESSEY et KING et de titrage de LINDERSTRØM-LANG-HOLTER à des microdosages sensibles à ± 0 milligr. 0001. La méthode peut être utilisée sur des coupes de tissus faites au microtome. R. L.

La formation d'acide lactique dans le foie. Lactic acid formation in liver. BOTT (P. A.) et WILSON (D. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 2, p. 455. — Les méthodes d'extraction de l'acide lactique dans le foie ne sont pas toutes également satisfaisantes, l'extraction par l'éther semble le procédé le plus juste. Le foie broyé produit moins d'acide lactique que le foie en tranches; le muscle broyé ou en tranches en produit avec une vitesse égale. La congélation du foie par l'air liquide détruit l'activité glycolytique du foie. R. L.

Microbiologie. — Parasitologie. — Hygiène

Action du tabac à fumer sur les cultures de bacille coli et sur les cultures de bacille typhique. FLEURY (GEORGES). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1933, **71**, n° 3, p. 207. — L'auteur met du tabac gris de l'Etat dans des ballons d'eau peptonée et ensemence avec une anse de suspension aqueuse de *B. coli*; le tabac ralentit la prolifération surtout dans le ballon à 20 % de tabac (recherche de l'indol au bout de vingt-quatre heures), mais au bout de quarante-huit heures tous les ballons montrent de belles cultures de coli : le tabac n'a donc pas de pouvoir infertilisant. Il n'a pas non plus de pouvoir antiseptique : une culture de vingt-quatre heures de colibacille est additionnée de 5 % de tabac coupé; après une heure de contact, des ensemencements sur gélose sont faits toutes les cinq heures : les repiquages cultivent. Il en est de même pour le bacille d'EBERTH. R. R.

Impossibilité pour certaines races de « Bacterium coli » d'origine humaine de pousser à 46° dans les tests de Eijkman ou de Bulir. The failure of *Bacterium coli* from human feces to grow at 46° in the EIJKMAN or the BULIR tests. SKINNER (C. E.) et BROWN (J. W.). *Journ. of Bact.*, 1934, **27**, p. 191-200. — Le test de EIJKMAN consiste à ensemencer l'eau (soupçonnée de contamination par les matières fécales) dans du bouillon peptoné glucosé et à maintenir à l'étuve à 46°. Le test de BULIR

©BIU Santé

utilise un bouillon de viande peptoné et mannité qu'on maintient aussi à l'étuve à 46°. Un certain nombre de colibacilles d'origine humaine ne supportent pas ces températures, aussi la méthode d'ensemencement en bouillon lactosé, maintenu à l'étuve à 37°5, donne-t-elle de meilleurs résultats.
R. Dg.

Croissance du « Bacillus megatherium » en relation avec le potentiel d'oxydo-réduction et le contenu en oxygène du milieu. The growth of *Bacillus megatherium* in relation to the oxidation-reduction potential and the oxygen content of the medium. Knaysi (G.) et Dutky (S. R.). *Journ. of Bact.*, 1934, **27**, p. 109-119. — La croissance de cette bactérie aérobie en milieu privé d'air dépend du contenu en oxygène et non du potentiel d'oxydo-réduction du milieu de culture. R. Dg.

Étude sur la dissociation de certains bacilles paratyphiques. Rôle des variétés dans la précipitation du sulfite de calcium. Studies on dissociation of certain paratyphoid Bacilli. The role of variants in the precipitation of calcium sulphite. Caldwell (M. E.). *Journ. of Bact.*, 1934, **27**, p. 121-161. R. Dg.

Bactériophage du « Cl. tetani ». A bacteriophage for *Cl. tetani*. Cowles (P. B.). *Journ. of Bact.*, 1934, **27**, p. 163-164. — L'auteur a pu obtenir, à partir d'eaux d'égouts, un bactériophage typique pour *Cl. tetani*, mais sans influence apparente sur la production de la toxine. R. Dg.

Mobilité bactérienne. Bacterial mobility. Jordan (E. O.), Caldwell (M. E.) et Reiter (D.). *Journ. of Bact.*, 1934, **27**, p. 165-174. — La mobilité des bactéries d'une souche donnée apparaît en général comme un phénomène constant, dans des conditions définies de culture et d'essai. Certaines souches subissent cependant l'influence des conditions extérieures (nature du milieu, température, etc.). Ce caractère ne semble donc pas devoir être utilisé pour une délimitation exacte d'espèces ou de variétés bactériennes. Les caractères culturaux et les réactions biochimiques ne paraissent pas liés, en effet, à la présence ou à l'absence de la mobliité. R. Dg.

Différenciation des bactéries mortes et vivantes par des réactions de coloration. The differentiation of living from dead bacteria by staining reactions. Gay (F. P.) et Clark (A. R.). *Journ. of Bact.*, 1934, **27**, p. 175-189. — Étude de la méthode de Proca-Kayser au bleu de méthylène-fuchsine qui colore en bleu les bactéries vivantes et en rouge les bactéries mortes. Pour expliquer ces colorations différentes, les auteurs pensent à l'influence d'une modification du cytoplasme bactérien et de certaines protéines. La coloration au rouge neutre indique l'altération de la cellule et ne constitue pas une véritable coloration vitale. R. Dg.

Échanges de bactéries entre l'eau douce et la mer. Interchange of bacteria between the fresh water and the sea. Burke (V.). *Journ. of Bact.*, 1934, **27**, p. 201-205. R. Dg.

Facteur inconnu stimulant la formation d'alcool butylique par certaines bactéries butyriques. An unknown factor stimulating the formation of butyl alcohol by certain butyric acid bacteria. Tatum (E. L.), Peterson (W. H.) et Fred (E. B.). *Journ. of Bact.*, 1934, **27**, p. 207-217. Cette substance se rencontrerait dans la pomme de terre, l'igname, l'orange, la

©BIU Santé

laitue, le chou, le haricot, le son. Elle manquerait dans le maïs, le riz, l'avoine et le sarrasin. Elle décuplerait la production d'alcool butylique
R. Dg.

Irradiation de virus de végétaux et de micro-organismes avec une lumière monochromatique. I. Influence sur le virus de la mosaïque du tabac et sur le « Serratia marcescens » des radiations ultra-violettes et de la lumière. Irradiation of plants viruses and of microorganisms with monochromatic light. I. The virus of typical tobacco mosaic and *Serratia marcescens* as influenced by ultra-violet and visible light. Duggar (B. M.) et Hollaender (A.). *Journ. of Bact.*, 1934, **27**, p. 219-239. — Description de l'appareillage, du matériel biologique et de la technique d'irradiation. Recherche de la longueur d'onde favorable à cette étude. Grosse résistance du virus en comparaison de la bactérie utilisée (200/1). R. Dg.

Irradiation de virus de végétaux et de micro-organismes avec une lumière monochromatique. II. Résistance aux radiations ultra-violettes d'un virus de végétal contrastant avec celle offerte par certaines bactéries à leur stade végétatif ou de sporulation. Irradiation of plant viruses and of microorganisms with monochromatic light. II : Resistance to ultra-violet radiation of a plant virus as contrasted with vegetative and spore stages of certain bacteria. Duggar (B. M.) et Hollaender (A.). *Journ. of Bact.*, 1934, **27**, p. 241-256. — Modification de la technique précédemment exposée par les auteurs en vue de son application aux bactéries suivantes : *B. subtilis* (formes végétative et sporulante) ; *B. megatherium* (spores). De l'étude de l'influence de diverses longueurs d'onde à intensités variées, il apparaît que les spores de *B. megatherium* résistent mieux que les spores de *B. subtilis*. Les formes végétatives des deux bactéries sont beaucoup plus sensibles aux radiations ultra-violettes, d'où relation possible entre la résistance à la chaleur et la résistance à ces radiations. Le virus de la mosaïque du tabac résiste beaucoup plus que les spores des bactéries étudiées. R. Dg.

Parentés morphologiques des bactéries du sol. Morphological relationships of soil microbes. Vandecaveyle (S. C.) et Villanueva (B. R.). *Journ. of Bact.*, 1934, **27**, p. 257-269. — Résultat des numérations microbiennes et des relations numériques des cocci et des bacilles effectuées périodiquement sur deux sols qui ont reçu différentes quantités de résidus organiques depuis plusieurs années. Influence du carbonate de chaux ou du papier-filtre. Quoique les deux types d'organismes augmentent et que leurs relations numériques varient quand on ajoute au sol des substances organiques, ces changements ne sont pas proportionnels à l'accroissement de l'activité microbienne totale, telle que la mesure la quantité d'anhydride carbonique libérée. La méthode microscopique donne donc des résultats intéressants en ce qui concerne l'étude qualitative et quantitative des bactéries du sol, mais ne convient pas à l'étude exacte des fonctions physiologiques de la microflore. R. Dg.

Action comparée des acides biliaires sur les toxines tétanique et diphtérique : propriétés spéciales de l'acide lithocholique. Velluz (L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 7, p. 432. — Les acides biliaires ont une action neutralisante sur les toxines microbiennes, variable d'ailleurs suivant la nature de la toxine; c'est ainsi que la toxine diphtérique est plus

©BIU Santé

résistante vis-à-vis des substances cryptotoxiques que la toxine tétanique. Pour une même structure polycylique de l'acide biliaire, la neutralisation de la toxine diphtérique dépend du nombre des fonctions alcool, tandis que cette substitution est sans influence sur la neutralisation de la toxine tétanique. L'acide lithocholique est l'agent de désintoxication le plus énergique que l'on connaisse jusqu'ici vis-à-vis de la toxine diphtérique. P. C.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Comparaison pharmacologique de l'hydnocarpate de Na (alépol) et du dichaulmoogryl-β-glycérophosphate de Na (chaulphosphate). Emerson (G. A.), Anderson (H. H.) et Leake (C. D.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **48**, p. 247-254. — Le chaulphosphate tue les souris par voies sous-cutanée ou intrapéritonéale, les rats et les cobayes aux doses de 2 gr. à 2 gr. 5 par kilogramme; l'alépol a un rang de toxicité plus large et est plus toxique, il tue ces animaux aux doses de 0 gr. 5 à 2 gr. par kilogramme. En injection intraveineuse, le chaulphosphate a une toxicité qui atteint le 1/4 au 1/10 de celle de l'alépol pour les rats, les lapins, les chats et les chiens (dose toxique du chaulphosphate de 1 gr. 25 à 1 gr. 5 par kjlogramme et, pour l'alépol, de 0 gr. 027 à 0 gr. 065 par kilogramme pour les lapins, et de 0 gr. 1 à 0 gr. 125 par kilogramme pour les rats et de 0 gr. 3 par kilogramme pour les chats et les chiens). Le chaulphosphate est plus actif que l'alépol dans le traitement de la lèpre expérimentale des rats. Comme sa toxicité est nettement plus basse que celle de l'alépol, des doses plus fortes en équivalent en acide chaulmoogrique peuvent être données, réalisant ainsi une concentration plus élevée dans le corps. Pas d'effet hémolytique après douze heures de contact des globules rouges humains avec une concentration saline de chaulphosphate à 1/500, tandis que l'alépol détermine de l'hémolyse à 1 : 200 immédiatement. La muqueuse oculaire du lapin est irritée par une solution de 1 à 3 % d'alépol, mais non par le chaulphosphate. Pas de vomissements chez le chat et le chien à la suite de l'injection intraveineuse de chaulphosphate. Six hommes volontaires ont reçu des injections intraveineuses de chaulphosphate en solution saline à 3 1/3 % à des doses totalisant 175 milligr. par kilogramme en deux semaines sans aucun effet toxique. P. B.

Sur l'importance de la réaction actuelle du milieu pour l'action des toxiques. Goljachowski (N. W.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **48**, p. 271-281. — La chlorhydrate de quinine et le salicylate de soude exercent sur le cœur isolé de grenouille une action dépressive qui dépend fortement de la réaction actuelle du milieu- Dans les zones de pH 6,5-8,3, l'intensité de l'action de la quinine augmente avec l'alcalinisation et celle du salicylate de soude avec l'acidification, par suite d'une modification de la fixation des toxiques sur les tissus. La zone de la concentrations des ions H étudiée est une zone de passage pour la quinine dans laquelle elle se trouve partiellement sous forme ionisée et sous forme non dissociée. Le comportement quantitatif entre ces deux formes dépend de la réaction du milieu. La zone de passage de l'acide salicylique se trouve à une réaction beaucoup plus acide, dans la zone étudiée il est complètement dissocié et agit par ses ions. En réaction plus acide, l'action déprimante des ions augmente, l'alcalinisation la diminue et à pH 8,3 elle se transforme en une action excitante. Toutes ces modifications ne peuvent pas être liées aux modifications du degré de dissociation de l'acide salicylique. P. B.

©BIU Santé

Etudes sur l'action des iodures alcalins. Westra (J. J.). *Amer. J. Physiol.*, **1934**, **109**, p. 450-456. — L'administration buccale ou sous-cutanée de KI à des lapins par voie de croissance à des doses progressivement croissantes jusqu'à 0 gr. 5 par kilogramme par voie buccale ou jusqu'à 1 gr. par kilogramme par voie sous-cutanée, ne modifie pas sensiblement le rythme de la croissance. L'administration prolongée de KI détermine le développement d'une tolérance marquée à l'iodure, de sorte qu'une dose mortelle en première injection peut être alors donnée sans déterminer de symptômes toxiques. Les effets toxiques aigus observés après une forte dose d'iodure consistent en une flaccidité et une paralysie de la musculature du squelette, particulièrement des pattes postérieures, et de la dyspnée. Les modifications histologiques les plus marquées déterminées par l'administration prolongée d'iodure sont constituées par un aplatissement marqué de l'épithélium des acini thyroïdiens et le dépôt de grande quantité de substance colloïde dans les alvéoles. P. B.

De l'action du nitrite d'amyle sur le système vaso-moteur « central » et « périphérique ». Tournade (A.), Malméjac (J.) et Rocchisani (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 297-299. — L'action périphérique du nitrite d'amyle est nettement vasodilatatrice et son action centrale vasoconstrictrice. P. B.

Action de « Condonopsis Tangshen » Oliv. sur le nombre des éléments figurés du sang et sur la pression sanguine. King-Li-Pin et Shih-Yuan-Kao. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 1132-1134. — Injectée sous forme d'extrait ou introduite dans l'alimentation, cette plante augmente le nombre de globules rouges et diminue celui des leucocytes du sang. Elle contient un principe actif qui, injecté dans le torrent circulatoire, possède des propriétés hypotensives par vasodilatation périphérique. P. B.

Nouvelles recherches expérimentales sur l'action de l'alcool octylique. Clerc (A.), Sterne (J.) et Paris (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 600-602. — Hypotension progressive et durable, abaissement de la tension superficielle et du temps de coagulation, paralysie du parasympathique (antagonisme avec la pilocarpine) et excitation du sympathique (renforcement de l'action hypertensive de l'adrénaline). P. B.

Action des nitrites sur l'intestin. Bernheim (F.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **48**, p. 91-96. — Les nitrites d'amyle et d'éthyle relâchent l'intestin grêle du cobaye. Le nitrite d'amyle est cinq à dix fois plus actif que le nitrite d'éthyle. Relation quantitative réciproque entre les nitrites et l'histamine et aussi à une certaine étendue entre les nitrites et la pilocarpine, mais non avec l'acétylcholine. L'activité relâchante des nitrites est beaucoup plus marquée après histamine qu'après acétylcholine; place intermédiaire à ce point de vue de la pilocarpine. L'action principale des nitrites porte directement sur le muscle avec une certaine action sur les terminaisons parasympathiques. P. B.

Contribution à l'étude de la mitraphylline. Massion (L.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **48**, p. 217-226. — La mitraphylline de Michiels est un alcaloïde très peu toxique qui ne possède pas d'action antithermique et guère de pouvoir anesthésique local. Elle relâche la fibre musculaire lisse et la rend très peu excitable à diverses substances qui normalement provoquent sa contracture (baryum en particulier). Elle ne possède pas de

©BIU Santé

pouvoir sympathicolytique comme l'ergotamine et ne provoque pas l'inversion de l'effet adrénalinique. Par son action pharmacologique la mitraphylline ressemble à la mitragynine de Field, mais paraît moins active.

P. B.

Action du nitrite d'amyle sur le bloc cardiaque complet. Gilchrist (A. R.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 286-297. — Enregistrement à l'aide d'électrocardiogrammes continus pendant la période de modification de la pression de la réponse de 7 cas de bloc cardiaque complet à l'inhalation de nitrite d'amyle. Chez deux sujets, augmentation remarquable de la fréquence ventriculaire, l'accélération atteignant 83 et 93 % respectivement. Par contre, le gain auriculaire observé a été environ de 30 % dans les deux cas. Le nitrite d'amyle n'a pas supprimé le bloc. Dans les 5 autres cas, tandis que les oreillettes ont présenté une accélération diverse, le gain ventriculaire a été léger, 1,5 à 18,5 % du rythme initial. Une réponse négative au nitrite d'amyle est donc en faveur d'un bloc en clinique, mais une réponse positive ne l'exclut pas. P. B.

Méthode colorimétrique pour la détermination des nitrites dans le sang. Stieglitz (E. J.) et Palmer (A. E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 398-410. — Présence de nitrites dans le sang humain, la teneur normale en nitrite du sang humain varie entre 0 γ 5 et 1 γ 6 p. 100 cm³ de sang. P. B.

Études électrocardiographiques et pharmacologiques sur l'aconit et ses alcaloïdes. Wolffe (J. B.) et Munch (J. C.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 471-476. — Les caractéristiques électrocardiographiques de l'aconit, de l'aconitine (acétyl-benzoyl-aconine) et de la benzoyl-aconine en injections intraveineuses chez le chien sont les mêmes. Les faibles doses déterminent une légère bradycardie; les doses plus fortes de la tachycardie ventriculaire, de la fibrillation, du flutter et la mort. Les faibles doses d'aconine en injections intraveineuses chez le chien déterminent une bradycardie progressive; les fortes doses un bloc sino-auriculaire, un bloc interventriculaire et un arrêt cardiaque. P. B.

Étude comparative de l'hydrastine, de la bicuculline et de l'adlumine. Welch (A. D.) et Henderson (V. E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 482-491. — Confirmation des actions convulsivante, dépressive cardiaque et stimulante utérine et intestinale de l'hydrastine et de la détoxication rapide de cette drogue. L'hydrastine et la bicuculline sont qualitativement et quantitativement semblables, avec l'exception que la bicuculline est cent fois plus active au point de vue convulsivant que l'hydrastine. L'adlumine a une action convulsivante beaucoup moins intense. P. B.

Note sur la bicucine. Welch (A. D.) et Henderson (V. E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 492-494. — Etude de l'action convulsivante de la bicucine, alcaloïde voisin de la bicuculline. P. B.

Le Gérant : Louis Pactat.

Paris. — A. Maretheux et L. Pactat, imp., 1, rue Cassette.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (38e ANNÉE) N° 10. — OCTOBRE 1936

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

A. THÉNINT et A. INGÉ. Etude d'une plante du Laos, la liane parfumée Hang-Hom, *Hang homia Marseillei* F. Gagnep. et A. Thénint, sp. nov. (*à suivre*) 545

A. LESPAGNOL, G. BIZARD et J. TURLUR. Etude chimique et pharmacodynamique de quelques diaryléthanolamines 555

P. GESTEAU. Utilisation rationnelle d'un bloc MAQUENNE chauffé électriquement 571

ROGER DUFFAU. Dosage des principales substances participant au métabolisme des glucides dans le muscle des animaux de laboratoire 577

F. TILLY. A propos de l'identification des différents barbituriques par le réactif de MILLON 587

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux 595

2° Journaux, Revues, Sociétés savantes 597

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Étude d'une plante du Laos, la liane parfumée « Hang-Hom », « Hanghomia Marseillei » F. Gagnep. et A. Thénint, sp. nov.

Les expositions coloniales n'ont pas seulement pour but de révéler au grand public l'étendue et les ressources de nos possessions d'outre-mer; elles sont devenues aussi, grâce à la clairvoyance d'hommes dévoués tant aux intérêts de leur pays qu'à la science, un moyen de rechercher des richesses nouvelles.

C'est ainsi qu'à la suite de l'Exposition de Marseille de 1922, un lot de drogues fut envoyé à la Faculté de Pharmacie de Paris, et que, parmi celles-ci, se trouvait une racine odorante, appelée *Hang-Hom*, qui semblait peut-être susceptible d'application industrielle, et dont un examen détaillé fut entrepris dans le Laboratoire de Recherches que dirige M. le professeur EM. PERROT.

L'étude paraissait des plus intéressantes. On verra par la suite de cet exposé que si l'espoir d'une utilisation pratique a été déçu, nous avons eu toutefois la satisfaction d'apporter à la science des drogues notre modeste contribution.

1. Reproduction interdite sans indication de source.

©BIU Santé

GÉNÉRALITÉS

Le Laos est le pays d'origine de cette plante très peu connue ; elle vit de préférence, pour ne pas dire exclusivement, à la lisière des forêts et sur le pourtour des mamelons boisés.

D'après les déclarations unanimes de nos correspondants, elle n'existe pas dans la grande forêt elle-même, mais seulement dans les clairières situées au cœur de cette forêt. Elle semble préférer les endroits modérément ombragés, largement aérés, et quelque peu humides.

C'est surtout sur le plateau du Tran-Ninh situé dans le district de Xieng-Khouang que sa présence a été le plus souvent signalée.

Pour s'en approvisionner suffisamment, il faut s'éloigner vers les clairières de la forêt, en des contrées presque désertes, peuplées seulement de fauves, en sorte qu'une partie de l'expédition doit assurer la protection des travailleurs, d'une façon identique à ce qui se pratiquait jadis, en ces pays, lors de la recherche des lianes à caoutchouc, aujourd'hui délaissées depuis l'extension formidable de la culture de l'*Hevea* en Extrême-Orient.

Il ne semble pas qu'elle soit l'objet d'un commerce quelconque ; cependant tous les indigènes connaissent parfaitement cette plante, mais uniquement à cause de l'odeur qui en émane, et ils ne l'emploient que pour des besoins très limités.

Ainsi, dans quelques pagodes de divers centres laotiens, les racines séchées seraient brûlées en guise d'encens, comme offrande aux dieux.

C'est également dans un but religieux que, pendant la fête des eaux, Hat Chau Hua, ou Bonl Hot (jeter de l'eau aux bonzes), les racines séchées et broyées sont mises à macérer dans l'eau. Après décantation, le liquide ainsi parfumé sert à laver les pieds des bonzes, en ce jour de cérémonie, ou bien est répandu à terre au moment de la grande procession.

A un autre point de vue, plus personnel, les Laotiens confectionnent une sorte de crème de beauté en pulvérisant finement l'écorce de la racine séchée et en l'incorporant à du miel et à de la graisse de porc.

Lors de réjouissances locales ou familiales, les femmes se mettent de cette pommade sur les lèvres et les hommes s'en servent aussi pour en oindre les poils de leur moustache !

En médecine ou en thérapeutique, la plante ne possédant pas, semble-t-il, d'action physiologique véritablement marquée, il n'est pas étonnant que nos correspondants aient signalé l'absence complète de la drogue chez les pharmaciens chinois établis au Laos.

Le parfum seul est donc recherché.

©BIU Santé

ÉTUDE BOTANIQUE

La liane Hang-Hom entre en végétation à la fin du mois de février.

La racine est nettement traçante, très longue, peu ramifiée, sauf à son extrémité ; elle court *presque à la surface du sol*, en épousant les formes du terrain.

Il est rare de la voir pénétrer en terre à plus de 10 à 12 cm., ce qui se produit pourtant quand la racine passe sous une autre, mais aussitôt elle remonte obliquement pour se maintenir entre 3 et 8 cm. de la la surface.

Il existe deux variétés, l'une à racines rouges, l'autre à racines blanchâtres. Les racines rouges semblent plus aromatiques.

La cassure fraîche devient plus rouge au fur et à mesure que l'oxydation se produit et il en coule un latex abondant.

En séchant, la racine ne garde pas sa teinte rouge; celle-ci devient marron-rougeâtre suivant que le séchage a été plus ou moins rapide; et le parfum, s'il s'affaiblit un peu, devient plus franc.

En général, les racines sèches de la liane Hang-Hom se présentent sous la forme de fragments cylindriques, plus ou moins volumineux. Les plus longs peuvent facilement atteindre 1 m. lorsqu'ils parviennent enroulés. Leur épaisseur varie de 4 à 20 mm. Mais, le plus souvent, les tronçons que nous avons rencontrés avaient 20 à 25 cm. de longueur et 10 à 12 mm. de diamètre.

Ces fragments sont légèrement tortueux, avec de temps en temps de brusques incurvations presque à angle droit. Rarement, ils sont munis de radicelles.

La surface est d'un brun rougeâtre, tirant vers le gris pour la variété dite *blanche*. Par endroits, on distingue, sur cette surface, des *crevasses transversales* profondes, à bords parfaitement nets, laissant voir au milieu de la cicatrice le cylindre ligneux, blanc jaunâtre.

On remarque également de nombreuses *stries longitudinales*, sortes de plissements enchevêtrés, très accentués surtout sur les grosses racines et semblant résulter de la dessiccation.

Cet ensemble donne parfois à la drogue un aspect chagriné, tourmenté, assez caractéristique et quelque peu analogue, quant à ce dernier point, à l'exemple bien connu de la racine sèche de gentiane (*Gentiana lutea* L.).

La tige, beaucoup moins parfumée que la racine, laisse couler, comme celle-ci, après entaille, le même latex blanchâtre,

Elle est munie, environ tous les 10 cm., de bourrelets formant des nœuds, et de très nombreuses lenticelles éparses, rougeâtres.

D'après M. Crevost, la tige de Hang-Hom n'atteindrait que de faibles dimensions. Cependant, M. Marseille rapporte avoir vu des tiges se

©BIU Santé

développer considérablement, au point de dépasser le sommet des arbres autour desquels elles s'enroulent. Les tiges desséchées de Hang-Hom que nous avons eu l'occasion d'examiner ont la forme de fragments cylindriques, de grosseur assez régulière, mesurant en moyenne de 5 à 6 mm. de diamètre : les plus volumineux peuvent atteindre 12 et même 14 mm.

La longueur de ces fragments est variable, en général 20-25 cm. Comme les racines, certains de ces rameaux nous sont parvenus enroulés sur eux-mêmes et, après avoir été complètement développés, dépassaient 1 m.

Les tiges sont grêles, peu ramifiées, peu sinueuses, sauf quelques-unes qui sont volubiles. Dans ce dernier cas, l'enroulement se fait toujours dans le même sens, de gauche à droite, soit autour d'une seconde tige voisine de Hang-Hom, soit autour d'un support étranger.

La surface extérieure est gris brunâtre, nettement plus foncée et moins rouge que celle de la racine. On y distingue des plaques blanchâtres et une multitude de petits renflements épars, sortes de boutons roussâtres représentant les lenticelles.

Le contour lui-même du rameau n'est pas rigoureusement circulaire, mais anguleux, donnant lieu à des facettes légèrement aplaties dont on peut suivre le tracé hélicoïdal le long du fragment examiné.

Les crevasses transversales sont absentes et les stries longitudinales observées sur la racine n'existent pas sur la tige.

Les feuilles de Hang-Hom sont entières, opposées, sans stipules, symétriques et brièvement pétiolées.

Jeunes, elles sont lancéolées, mais prennent une forme oblongue lorsqu'elles deviennent adultes.

Le limbe, acuminé au sommet, obcordé à la base, de faible épaisseur et paraissant glabre, est variable dans ses dimensions, pouvant atteindre dans les grandes feuilles jusqu'à 12 cm. de longueur et 4 à 5 cm. de largeur. Les feuilles les plus communes sont longues de 4 à 5 cm. et larges de 15 à 17 mm.

La face supérieure est terne, unie. La couleur en est brunâtre. L'envers, mat également, est beaucoup plus pâle, tirant plutôt sur le vert clair.

La nervure médiane s'observe très nettement des deux côtés, surtout à la face inférieure où elle est proéminente et d'une teinte brune, se détachant franchement sur le fond vert clair du parenchyme. De part et d'autre de cette nervure principale et sous un angle assez grand et constant partent des nervures secondaires, alternes, au nombre de 12 ou 14 se rejoignant en courbes douces à la périphérie du limbe. Entre elles existe un réseau d'anastomoses donnant à la feuille un aspect finement réticulé. Les bords du limbe sont entiers, non dentés et très légèrement repliés sur la face inférieure.

©BIU Santé

Le pétiole est court; il mesure environ 1 cm. de longueur; sa couleur est celle de sa nervure médiane. Il est canaliculé et souvent tordu ou recourbé sur lui-même.

Les fleurs sont groupées par quatre à six en une petite cyme contractée de 5 à 8 mm. de longueur, naissant à l'aisselle d'une des deux feuilles opposées, tantôt à droite, tantôt à gauche du rameau.

Le pédoncule est très court (3 mm.) et muni au sommet d'une dizaine de petites bractées, ovales, imbriquées.

Le pédicelle de chaque fleur est encore un peu plus petit (1 à 3 mm. environ).

Parmi les fleurs qui constituent la cyme, une seule, quelquefois deux sont entièrement épanouies, les autres restant en bouton. Celui-ci est ovoïde, légèrement conique, de 3 à 5 mm. de longueur.

La fleur, qui mesure environ 1 centimètre de diamètre est hermaphrodite régulière. Son calice est gamosépale, campanulé, à 5 sépales épais, deltoïdes, aigus, de 2 mm. Sous la loupe, on observe qu'ils sont pubérulents, surtout à la base de leur face interne qui est munie, en plus, de deux squames. La préfloraison est quinconciale.

La corolle, gamopétale, rotacée, est à cinq pétales épais, d'une nuance vieux rose foncé, lancéolés obtus, de 5 mm. sur 2 mm., à tube très court (1 mm.). Sous la loupe, on observe qu'ils sont pubérulents, surtout à la base de leur face interne, comme les sépales. La corolle porte, aux sinus des pétales, cinq petites écailles légèrement concaves vers l'intérieur de la fleur. La préfloraison de la corolle est tordue.

Les étamines sont au nombre de cinq, opposées aux sépales; leurs filets sont libres, longs de 2 mm. environ, insérés au sommet du tube de la corolle immédiatement à la base des petites écailles.

Les anthères sont introrses et fortement adhérentes au stigmate. Elles sont biloculaires. Les loges sont linéaires, légèrement ovales et s'ouvrent par une fente longitudinale pour libérer le pollen, qui est pulvérulent.

Le connectif est tout à fait typique : il est brun, charnu, convexe au dos de l'anthère et termine l'étamine en une masse épaissie losangique s'infléchissant au-dessus du stigmate. Il est orné de longs poils souples.

L'ovaire est ovoïde, libre inséré au fond du tube de la corolle et contient un grand nombre d'ovules. Il est surmonté d'un style très court, réduit à un étranglement sous le stigmate et présentant une fente entre les deux carpelles. Le stigmate est capité, entier, pentagonal, tronqué; il est muni de cinq petites glandes turgescentes, qui retiennent fortement les anthères par leur face ventrale. La fleur est bicarpellée.

Contrastant avec la fleur, qui est de petite dimension, le fruit de la liane Hang-Hom est d'assez grande taille.

Il est formé de deux follicules de 11 à 12 cm. de longueur et de 3 à 4 cm. de diamètre, fusiformes, sessiles et divergents, atteignant presque l'horizontalité, et présentant, sur toute la longueur de leur face ventrale,

©BIU Santé

un sillon brun très marqué, qui deviendra la fente de déhiscence.

Verts, ils sont charnus, et, par incision, ils laissent couler, comme toute les parties de la plante, un latex blanc abondant. En vieillissant, ils sèchent, se rident très profondément et deviennent ligneux. La surface est alors fortement striée longitudinalement, jaunâtre, parsemée d'une multitude de petites taches, les unes plus claires, les autres plus foncées, avec çà et là de grandes taches brunâtres. La cassure est encore plus foncée, rougeâtre et très fibreuse. Sur sa face interne, l'endocarpe est jaune paille, scléreux, fragile, s'écaillant facilement et présentant l'impression des graines.

La déhiscence est progressive et libère une multitude de graines. Les graines ne mesurent guère plus de 8 à 9 mm. de longueur sur 3 à 4 mm. de largeur et 1 mm. d'épaisseur. Glabres, leur couleur est brun rougeâtre. Elles sont fusiformes aplaties, presque ovales à la base, plus effilées à la partie supérieure, de laquelle naît directement, sans l'intermédiaire d'aucun pédoncule, une aigrette constituée de poils très fins, blancs, soyeux, argentés, s'insérant tous en un même point central et dirigés vers l'extrémité libre du follicule.

Une face est déprimée et une crête se détache brusquement à 1 ou quelquefois 2 mm. au milieu de la base puis gagne le sommet de la graine, où elle se confond avec le point d'insertion des soies. Au contraire, la face opposée est nettement bombée et légèrement chagrinée, sans arête médiane.

Quant aux bords, on remarque qu'ils sont un peu aplatis, formant une petite dépression régulière tout autour de la graine.

Une section transversale de la graine permet de distinguer à l'œil nu : une membrane brun rougeâtre et une amande intérieure blanchâtre.

En examinant de plus près, on constate que la membrane est formée d'une partie externe brun rougeâtre qui est le tégument séminal, et qu'elle retient, à sa face interne, un tissu blanc, fortement adhérent, dur, d'aspect corné, qui est l'albumen réduit.

L'amande est constituée par l'embryon possédant deux cotylédons plans-convexes, appliqués l'un contre l'autre, et une radicule cylindrique tournée vers la partie supérieure de la graine.

Les soies des aigrettes sont blanchâtres, quoique très légèrement jaunes lorsqu'elles sont en touffes serrées. Leur aspect est brillant. Très douces au toucher, elles offrent peu de résistance et se déchirent facilement.

ÉTUDE HISTOLOGIQUE

A. — Racine.

La coupe transversale montre un suber mince (fig. 1) recouvrant un parenchyme cortical, dont beaucoup de cellules renferment de petits

©BIU Santé

grains d'amidon isolés, se colorant difficilement par l'iode; quelques cellules scléreuses épaisses dans la zone externe se réunissant par petits groupes dans la région périlibérienne; des laticifères.

Le liber, en files rayonnantes, renferme également un peu d'amidon, des laticifères et des cristaux prismatiques d'oxalate de calcium.

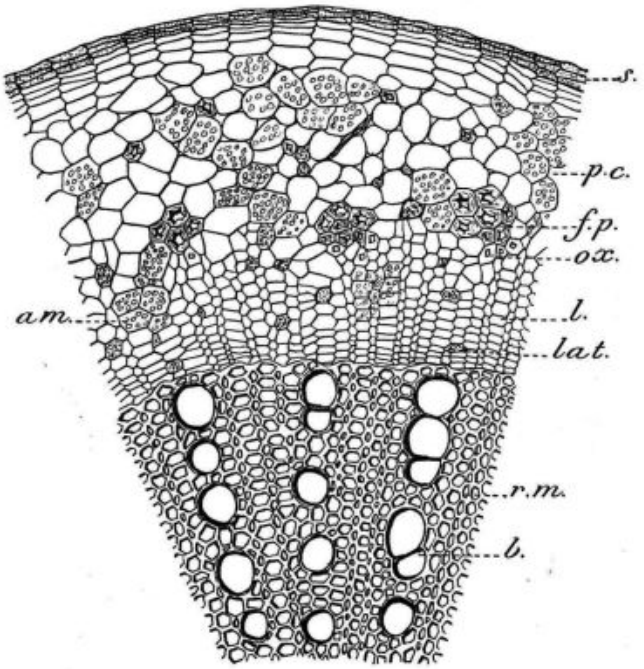


FIG. 1. — Section transversale de la racine.
(Gross. : 64 diamètres).

Le cylindre ligneux, comprend des files de vaisseaux isolés ou groupés, entourés de sclérenchyme lignifié avec des rayons médullaires à une seule assise.

B. — TIGE.

La tige possède une structure comparable; le suber est plus épais et dans le phelloderme les cristaux d'oxalate de calcium sont très nombreux (fig. 2).

Les éléments fibro-scléreux de l'écorce sont plus volumineux et l'on y voit également de l'amidon et des laticifères; le liber normal est réduit, mais le tissu criblé périmédullaire est en revanche épais, formant une lame accolée au bois et pourvue de laticifères; moelle assez homogène.

©BIU Santé

C. — Feuille.

Le pétiole a une structure normale avec un système fasciculaire en arc, du tissu criblé surnuméraire, des laticifères dans le parenchyme avec quelques cellules oxalifères.

La section de la nervure médiane est identique, avec proéminence accentuée à la face inférieure, une légère concavité à la face supérieure et quelques poils tecteurs épidermiques unicellulaires allongés, coniques.

Le limbe n'a qu'une seule assise palissadique et un mésophylle lâche, lacuneux (fig. 3).

L'oxalate de calcium est rare et les laticifères très nombreux.

D. — Fruit (fig. 4).

L'étude anatomique du péricarpe de la liane montre qu'il se compose :

1° d'un *épicarpe*, constitué par une seule rangée, sinueuse, de cellules à peu près régulières, à parois légèrement épaissies, le tout contenant une matière brunâtre.

2° Le *mésocarpe* est assez épais, constitué surtout d'un parenchyme non sclérifié à cellules polyédriques irrégulières ; les éléments externes sont remplis de la même matière brunâtre déjà rencontrée dans l'épicarpe, et toute la zone interne, qui est de beaucoup la plus importante, est riche en amidon et en prismes d'oxalate de calcium.

Dans ce parenchyme, on rencontre des amas arqués de 15 à 20 fibres, à lumen étroit, caniculées, très colorables, disposées assez régulièrement sur plusieurs rangées, et protégeant de tout petits faisceaux libéro-ligneux. Ces derniers sont constitués par 4 ou 5 petits vaisseaux ponctués, entourés de liber à éléments très petits. On y rencontre de très nombreux laticifères.

3° L'*endocarpe* est formé de fibres scléreuses très colorables, à lumen très étroit, canaliculées, disposées les unes longitudinalement sur trois ou quatre rangs, les autres transversalement et un peu en torsade sur une dizaine de rangées.

En *coupe longitudinale*, on retrouve, avec une disposition différente, les même éléments.

E. — Graine.

La section transversale de ces petites graines est elliptique, une des faces est un peu plus bombée que l'autre, qui affecte la forme d'une crête. On remarque un tégument mince, brun ; au-dessous, un albumen entourant un embryon à deux cotylédons, blancs, appliqués l'un contre l'autre ; au centre de chacun d'eux, on commence à distinguer les futurs faisceaux libéro-ligneux.

©BIU Santé

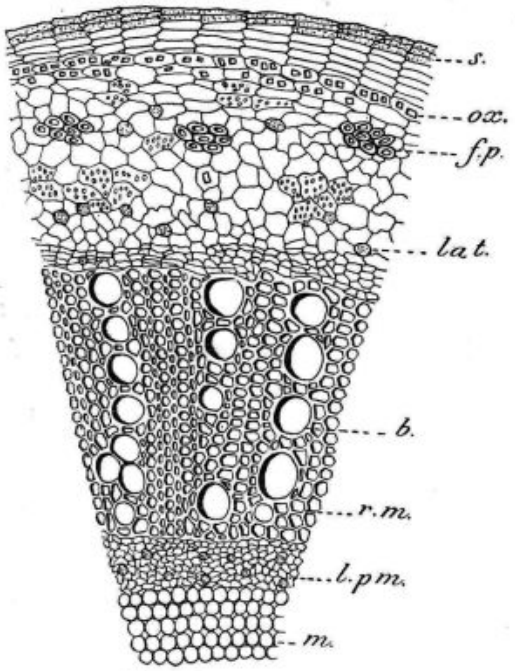


FIG. 2. — Section transversale de la tige.
(Gross. : 80 diamètres).

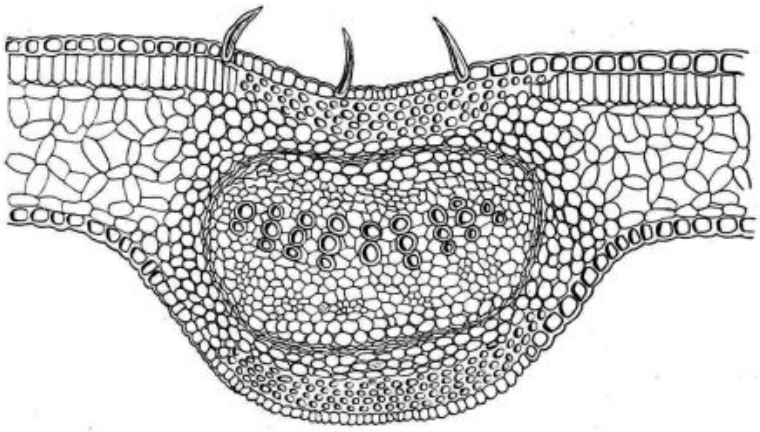


FIG. 3. — Section transversale de la feuille dans la région de la nervure médiane.
(Gross. : 60 diamètres).

©BIU Santé

L'examen histologique révèle la présence d'un épiderme glabre, formé de cellules régulières à contenu brun et à parois légèrement épaissies. Immédiatement au-dessous, il existe une zone très réduite, à éléments bruns, aplatis, représentant la partie interne du tégument.

Vient ensuite l'*albumen*, dont les cellules polygonales, à parois assez épaisses, à contenu huileux, principalement vers l'embryon, contiennent en outre de l'amidon.

On distingue, entre l'albumen et l'embryon, une mince zone compre-

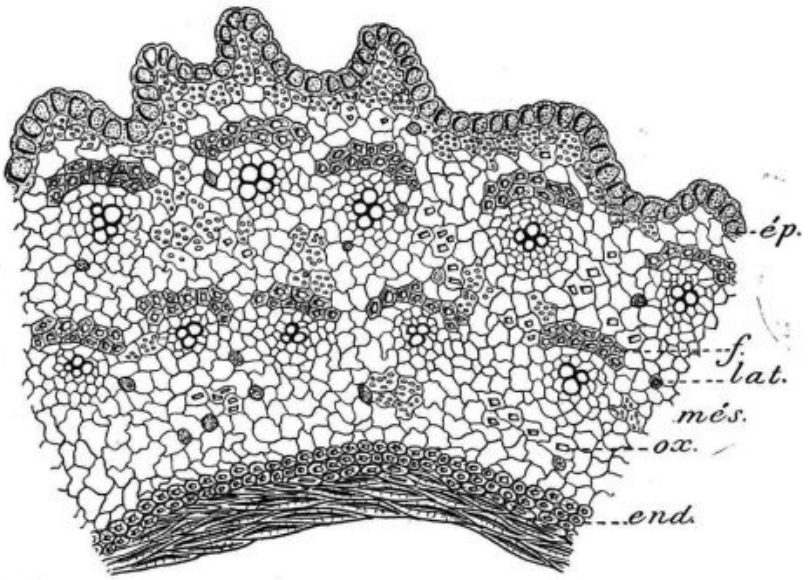


FIG. 4. — Section transversale dans le péricarpe.
ép., épicarpe; *més.*, mésocarpe; *end.*, endocarpe; *f.*, fibres; *lat.*, laticifère; *ox.*, oxalate.

nant quelques assises de cellules fortement comprimées et aplaties; cette zone se sépare facilement de l'embryon.

L'*embryon* est surtout constitué de cellules cotylédonaires polygonales, assez régulières, à contenu huileux.

IDENTIFICATION DE LA LIANE LAOTIENNE HANG-HOM

D'après l'étude des caractères extérieurs et histologiques, l'espèce qui fournit la liane *Hang-Hom* appartient soit à une Asclépiadacée, soit à une Apocynacée.

Cependant nous avons été assez embarrassés pour la ranger définitivement dans l'une ou l'autre de ces deux familles, qui sont, on le sait, très voisines.

©BIU Santé

La connaissance détaillée de la fleur et en particulier celle de la structure du pollen devait permettre de résoudre la question, car tandis que chez les Asclépiadacées le pollen est aggloméré en pollinies ou en tétrades, il est pulvérulent chez les Apocynacées.

Or, avec les échantillons conservés provenant de notre lointaine colonie il n'était pas facile de vérifier la nature du pollen ou de constater la présence de pollinies.

C'est grâce à l'envoi de nouveaux matériaux soumis à la compétence de M. F. GAGNEPAIN, sous-directeur au Muséum national d'Histoire naturelle, que ce dernier acquit la certitude que, le pollen étant pulvérulent, la liane *Hang-Hom* devait être rapportée à la famille des Apocynacées.

Poursuivant ses recherches, il a pu se convaincre que son genre ne figurait pas dans les « Apocynacées de la Flore de l'Indochine », partie élaborée par PITARD, tome III, p. 1087-1262, ni dans le *Genera Plantarum* de BENTHAM et HOOKER. Il pensa qu'il était possible que ce genre soit nouveau pour la science ; toutes nos recherches n'ayant pu permettre de classer cette plante dans les genres connus, nous nous sommes crus autorisés à dire que cette Apocynacée laotienne appartient à un genre complètement nouveau.

Sur l'invitation de M. F. GAGNEPAIN, nous proposons, pour conserver l'appellation laotienne, le nom de *Hanghomia* pour désigner le genre, et celui de *Marseillei*, pour désigner la seule espèce actuellement connue, par reconnaissance envers M. MARSEILLE, à qui nous devons principalement les renseignements inédits et les échantillons qui nous ont permis de faire cette étude botanique.

(*A suivre.*)

A. THENINT,
Docteur en Pharmacie
de l'Université de Paris.

A. INGÉ,
Pharmacien,
Ancien interne des Hôpitaux de Paris.

Étude chimique et pharmacodynamique de quelques diaryléthanolamines (1)

Les amines dont l'étude fait l'objet de ce mémoire dérivent de la 1-2-diphényléthanolamine et répondent au schéma :

$$Ar - CHOH - \underset{\displaystyle NH^2}{\overset{\displaystyle |}{CH}} - Ar$$

1. L'étude pharmacodynamique a été réalisée au laboratoire de pharmacodynamie de la Faculté de Médecine de Lille (Professeur P. COMBEMALE).

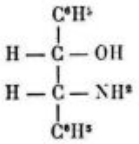
©BIU Santé

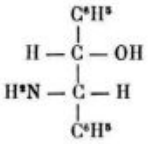
On trouve dans ces amines un ensemble de fonctions chimiques dont il nous a paru intéressant d'étudier la répercussion sur l'activité pharmacodynamique. Elles possèdent un groupe aminé lié à l'atome de carbone en β d'un noyau benzénique, caractère auquel s'attachent des propriétés pharmacodynamiques de première importance et on y rencontre de plus les mêmes raisons d'isomérie que dans l'éphédrine.

On sait en effet que la diphénylhydroxyéthylamine répondant à la formule :

$$H^5C^6 - CHOH - CH(NH^2) - C^6H^5$$

existe sous deux formes stéréo-somériques, différant par l'orientation relative des atomes de carbone porteurs du groupe aminé et de l'oxhydrile. Ces deux formes, que l'on peut figurer par les schémas ci-dessous, se présentent chacune sous deux variétés énantiomorphes entrainant l'existence de deux racémiques





Nous nous bornerons ici à l'étude des dérivés racémiques (1, 2).

A. — PARTIE CHIMIQUE

Certains des composés que nous décrirons ici ont déjà été obtenus, mais nous avons jugé utile d'en rappeler les préparations : ceci nous permettra d'exposer les procédés opératoires déjà établis que nous

1. Nous avions également pensé trouver dans cette molécule un support avantageux pour y déterminer par benzo-ylation l'apparition de propriétés anesthésiques locales. On sait en effet que certaines amines manifestent déjà par elles-mêmes de semblables propriétés (éphédrine par exemple). En outre, on retrouve dans la diphénylhydroxyéthylamine la structure de la benzhydrylamine dont les propriétés anesthésiques locales ont été signalées.

Nous avons préparé les esters *o*- benzoïques de la diphényléthanolamine et de son dérivé *p*-diméthoxylé. A cet effet, la benzoïne et l'anisoïne sont benzo-ylées (C^6H^5-COCl en présence de pyridine) et les oximes de ces dérivés sont réduites en amines.

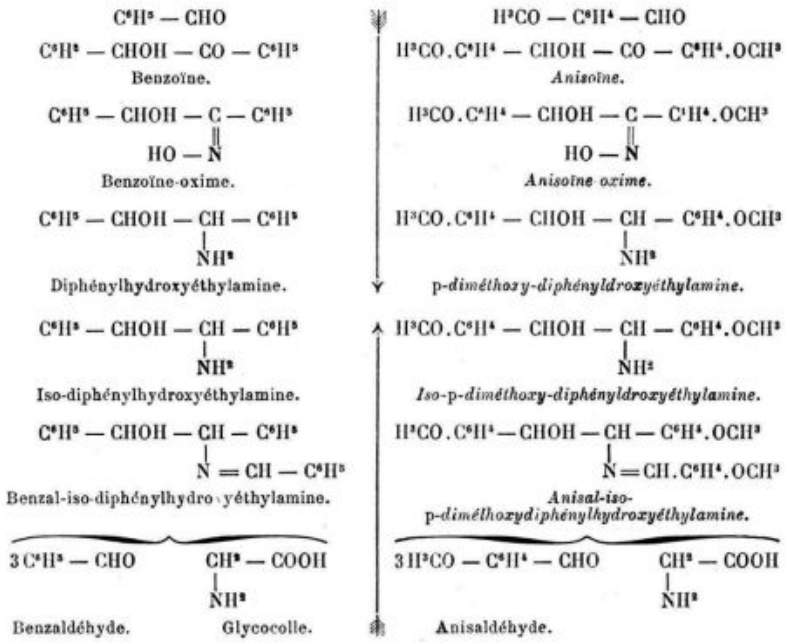
Ces dernières possèdent des propriétés anesthésiques locales dont l'intensité ne paraît guère à première vue présenter d'avantage bien caractérisé. Nous poursuivons néanmoins l'étude de ces produits.

2. L'action pharmacologique de l'un de ces racémiques (diphénylhydroxyéthylamine) a fait l'objet d'un travail de M. TIFFENEAU et Mlle J. LÉVY, *Paris médical*, 1928, 67, p. 560.

©BIU Santé

avons adaptés à l'obtention d'homologues supérieurs et d'attirer l'attention sur les modifications que nous avons cru devoir y apporter pour rendre une préparation plus commode ou pour en augmenter le rendement.

On trouvera dans le tableau ci-après les réactions successives par lesquelles s'obtiennent les produits que nous avons préparés (les composés écrits en *italique* ne paraissent pas avoir été décrits).



I. — Préparation de la diphénylhydroxyéthylamine.

Cette base se prépare à partir de la benzoïne dont l'oxime est réduite en donnant un groupe amine

$$C^6H^5 - CHOH - CO - C^6H^5 \longrightarrow C^6H^5 - CHOH - \underset{\underset{HO - N}{\|}}{C} - C^6H^5 \longrightarrow C^6H^5 - CHOH - \underset{\underset{NH^2}{|}}{CH} - C^6H^5$$

a) Benzoïne [1]. — Elle s'obtient par condensation de l'aldéhyde benzoïque sous l'influence du cyanure de potassium en solution hydro-alcoolique.

$$2\,C^6H^5 - CHO \longrightarrow C^6H^5 - CHOH - CO - C^6H^5$$

1. *Ber. Ch. Ges.*, **25**, p. 293, **26**, 60.

©BIU Santé

Dans un ballon de 1 lit. 1/2 muni d'un réfrigérant ascendant, on introduit 200 gr. d'aldéhyde benzoïque, 400 gr. d'alcool et 40 gr. de cyanure de potassium dissous dans 100 cm³ d'eau. On porte à l'ébullition une heure environ. Par refroidissement la benzoïne cristallise; on essore, recristallise dans l'alcool et lave sur le filtre avec un peu d'éther (P. F. 135°).

b) Benzoïne-oxime (¹). — Elle résulte de l'action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur la benzoïne en présence de soude.

$$C^6H^5 - CHOH - CO - C^6H^5 + NH^2OH \longrightarrow C^6H^5 - CHOH - \underset{\underset{HO - N}{\|}}{C} - C^6H^5$$

50 gr. de benzoïne sont dissous dans 300 cm³ d'alcool. On y ajoute 40 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine et 22 gr. de soude en pastilles, ces deux produits étant l'un et l'autre dissous dans environ 50 cm³ d'eau. On maintient l'ébullition durant une heure et demie à deux heures (réfrigérant ascendant). Le liquide est alors versé dans 2 litres d'eau distillée et le mélange est agité énergiquement. Le précipité est essoré et lavé à l'eau sur l'essoreuse. On le sèche grossièrement, on le redissout dans l'éther. Cette solution est concentrée après dessiccation sur chlorure de calcium. L'oxime cristallise par refroidissement

Première cristallisation (éther).	P. F. 146°
Deuxième cristallisation.	P. F. 152°

c) Diphénylhydroxyéthylamine. — Cette amine s'obtient facilement par réduction de l'α benzoïne-oxime à l'aide d'amalgame de sodium en milieu légèrement acide (²).

$$C^6H^5 - CHOH - \underset{\underset{HO - N}{\|}}{C} - C^6H^5 \longrightarrow C^6H^5 - CHOH - \underset{\underset{NH^2}{|}}{CH} - C^6H^5$$

10 gr. d'α benzoïne-oxime sont dissous dans 50 cm³ d'alcool à 90°. On porte au bain-marie et on maintient pendant toute la durée de l'opération la température à environ 60°. On ajoute par petites fractions 250 à 300 gr. d'amalgame de sodium à 2,5 °/₀ en agitant constamment et en maintenant le milieu acide par addition d'acide acétique. Après refroidissement on verse la liqueur surnageant le mercure dans une ampoule

1. L'oxime ainsi préparée, dite oxime α possède la constitution (1) par opposition à l'oxime β qui répond à la formule (2), *Ber. Ch. Ges.*, **37**, p. 4309.

$$H^5C^6 - CHOH - \underset{\underset{HO - N}{\|}}{C} - C^6H^5 \qquad (1)$$

$$H^5C^6 - CHOH - \underset{\underset{N - OH}{\|}}{C} - C^6H^5 \qquad (2)$$

2. H. Goldschmidt et N. Polonovska. *Ber. Ch. Ges.*, 1887, **20**, p. 493.

©BIU Santé

à décantation contenant 1 litre d'eau environ. Il se produit un précipité d'oxime non réduite que l'on enlève par l'éther.

La liqueur aqueuse restante est additionnée d'ammoniaque. La diphénylhydroxyéthylamine précipite. Elle est peu soluble dans l'éther et ne peut être commodément extraite par ce solvant. Il est cependant avantageux d'agiter le tout avec de l'éther, car la base vient ainsi se rassembler entre la couche aqueuse et la couche éthérée et on peut de cette façon se dispenser de filtrer la majeure partie de la liqueur aqueuse.

L'éther peut, d'ailleurs, être évaporé et la base qui était dissoute est jointe à celle que l'on a recueillie par filtration.

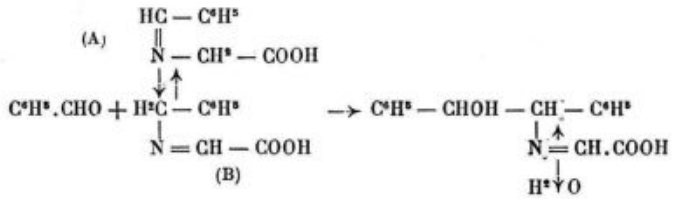
Rendement en produit brut : 6 gr.

On le recristallise deux fois dans l'alcool pour obtenir le produit pur (P. F. 162°).

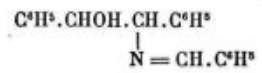
II. — Préparation de l'iso-diphénylhydroxyéthylamine.

Cette amine s'obtient à l'état de dérivé benzylidénique par condensation du glycocolle et de l'aldéhyde benzoïque dans certaines conditions.

On peut admettre que la réaction s'effectue par le processus schématisé ci-dessous, à partir du benzylidène-glycocolle [A] réagissant sous une forme tautomère [B].



a) Benzal-iso-diphénylhydroxyéthylamine.



Dans un flacon à parois épaisses, on met 7 gr. 40 de glycocolle broyé au mortier avec 40 cm³ d'eau, 30 gr. 60 de benzaldéhyde, 16 gr. de soude caustique dissous dans 40 cm³ d'eau et 40 cm³ d'alcool. Par agitation, on obtient une émulsion qui fait rapidement place à une solution colorée en jaune brun. On laisse quinze à vingt heures à l'étuve à 37° (1). Il se forme une bouillie cristalline qui est essorée. Le produit

1. Erlenmeyer (*Liebigs Ann.*, 1899, **307**, 119) conseille d'opérer au soleil ou à 55°. Comme nous disposions d'une étuve réglée à 37-40°, nous avons effectué la condensation à cette température. Il ne nous a d'ailleurs pas semblé que le rendement en ait été notablement diminué.

©BIU Santé

est lavé à l'eau, tandis que les eaux-mères mises de nouveau à l'étuve donnent lieu à une seconde précipitation. Les précipités sont rassemblés et lavés à l'eau. Le produit brut fond à 124°.

Après recristallisation dans l'alcool, P. F. 126°.

b) Iso-diphénylhydroxyéthylamine. — On la prépare par hydrolyse du dérivé benzylidénique précédent.

Quelques grammes de ce dérivé sont traités par 25 cm³ d'acide chlorhydrique à 25 °/₀. On tiédit au bain-marie. L'aldéhyde benzoïque, qui résulte de l'hydrolyse, se dépose sous forme huileuse. On laisse refroidir et on extrait à l'éther dans une ampoule à décantation. La liqueur aqueuse séparée est additionnée d'ammoniaque; la base précipite, on traite par de l'éther qui dissout partiellement le produit et rassemble la portion non dissoute à la limite de séparation des couches aqueuse et éthérée. On la recueille par filtration et on y joint le résidu de l'évaporation de la liqueur éthérée. Le produit est recristallisé dans l'alcool à 95°, essoré et séché. P. F. 125°. Par une nouvelle recristallisation dans l'alcool, on obtient le produit pur fondant à 129°.

III. — Préparation de la *p*-diméthoxydiphénylhydroxyéthylamine.

$$H^3CO.C^6H^4.CHOH.\underset{\displaystyle NH^2}{\underset{|}{CH}}.C^6H^4.OCH^3$$

On la prépare par réduction de l'anisoïne-oxime.

a) Anisoïne. — $H^3CO.C^6H^4.CHOH.CO.C^6H^4.OCH^3$.

Elle s'obtient par condensation de 2 molécules d'anisaldéhyde sous l'influence du cyanure de potassium en milieu hydro-alcoolique.

$$2.C^6H^4\begin{cases}CHO\\OCH^3\end{cases} \longrightarrow H^3CO.C^6H^4.CHOH.CO.C^6H^4.OCH^3$$

Dans un ballon de 500 cm³, on mélange 100 gr. d'aldéhyde anisique, 120 gr. d'alcool et 20 gr. de cyanure de potassium dissous dans 80 cm³ d'eau. On porte deux heures à l'ébullition (réfrigérant ascendant). On ajoute 20 gr. de cyanure de potassium et on fait bouillir de nouveau durant une heure. On laisse refroidir; le plus souvent, l'anisoïne cristallise. On essore, lave à l'éther et concentre les eaux-mères pour une nouvelle cristallisation. Rendement : 40 à 45 °/₀. Il arrive parfois que l'anisoïne ne se sépare cristallisée qu'en quantité peu importante. Dans ce cas, on distille la majeure partie de l'alcool et on verse le liquide restant dans une ampoule à décantation contenant environ 1 litre d'eau. Il se sépare une couche huileuse qu'on lave soigneusement à l'eau. L'huile jaunâtre ainsi obtenue est transvasée dans une capsule, recouverte d'éther

©BIU Santé

et battue énergiquement. L'anisoïne cristallise alors, parfois même instantanément (1). Le produit est recristallisé dans l'alcool. (P. F. 112°).

b) ANISOÏNE-OXIME :

$$H^3CO.C^6H^4 - CHOH - \underset{\underset{HO.N}{\|}}{C} - C^6H^4 - OCH^3$$

On l'obtient par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur l'anisoïne en présence de soude.

19 gr. 20 d'anisoïne sont dissous dans 40 cm³ d'alcool, additionnés de 12 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 6 gr. 60 de soude caustique — ces deux produits étant dissous séparément dans un peu d'eau. Après deux heures d'ébullition (réfrigérant ascendant), on verse le tout dans environ 500 cm³ d'eau; il se forme un précipité huileux qui se dépose et que l'on reprend par l'éther. La solution éthérée est évaporée; le résidu, repris par l'éther est recristallisé dans l'alcool après évaporation. Rendement en produit brut : 50 à 60 °/₀. Après 2 cristallisations dans l'alcool, le produit fond à 120°. Recristallisé ensuite dans le méthanol, il fond à 121°.

c) *p*-DIMÉTHOXY-DIPHÉNYLHYDROXYÉTHYLAMINE :

$$H^3CO - C^6H^4 - CHOH - \underset{\underset{NH^2}{|}}{CH} - C^6H^4 - OCH^3$$

Ce composé est préparé par réduction de l'anisoïne-oxime.

15 gr. d'oxime de l'anisoïne sont dissous dans environ 100 cm³ d'alcool à 96°. On ajoute ensuite, en maintenant le liquide à une température de 50 à 60°, 500 gr. environ d'amalgame de sodium à 2,5 °/₀. On acidifie par l'acide acétique au fur et à mesure des additions d'amalgame, et on agite le plus souvent possible pendant la réaction. On verse ensuite dans 700 à 900 cm³ d'eau. L'oxime non réduite précipite. On l'enlève par extraction éthérée et on alcalinise par l'ammoniaque la couche aqueuse séparée. La diméthoxy-diphénylhydroxyéthylamine précipite. On la recueille par filtration après l'avoir, par addition d'éther, rassemblée au-dessus de la couche aqueuse. L'éther est d'ailleurs évaporé et le résidu ainsi obtenu est joint à la base séparée par filtration. On obtient ainsi 8 gr. 50 de produit brut (P. E. 107°).

Après cristallisation dans l'alcool	P.F. 115°
Après une deuxième cristallisation	P.F. 123°
Recristallisé dans le méthanol	P.F. 140°

Azote °/₀ : calculé, 5,12; trouvé, 5,18.

1. Après essorage, il reste une solution d'où on peut extraire l'aldéhyde anisique à l'état de combinaison bisulfitique, la régénérer et la transformer en anisoïne.

©BIU Santé

d) ANISAL-DIMÉTHOXYDIPHÉNYLHYDROXYÉTHYLAMINE. — Nous avons préparé ce composé pour le comparer au dérivé correspondant de l'isodiméthoxydiphénylhydroxyéthylamine et confirmer la non-identité de cette base avec l'amine préparée par réduction de l'anisoïne-oxime :

0 gr. 27 de diméthoxy-diphénylhydroxyéthylamine sont mélangés dans un tube à essai avec 0 gr. 13 d'aldéhyde anisique et 5 cm³ d'alcool absolu. On tiédit au bain-marie et on laisse quelques heures à la température du laboratoire. On porte ensuite à la glacière. Les cristaux qui se forment peu à peu sont essorés et séchés. Le produit fond à 132°, il est insoluble dans l'acide chlorhydrique dilué et est décomposé par l'acide plus concentré et à chaud avec libération d'anisaldéhyde.

IV. — PRÉPARATION DE L'ISODIMÉTHOXYDIPHÉNYLHYDROXYÉTHYLAMINE.

Nous avons obtenu ce composé par l'intermédiaire de son dérivé anisalique préparé par condensation du glycocolle et de l'aldéhyde anisique suivant le mode opératoire précédemment décrit à propos de l'isodiphénylhydroxyéthylamine.

a) ANISAL-ISODIMÉTHOXYDIPHÉNYLHYDROXYÉTHYLAMINE :

$$H^3CO - C^6H^4 - CHOH - \underset{\displaystyle N = CH - C^6H^4 - OCH^3}{\overset{|}{CH}} - C^6H^4 - OCH^3$$

Dans un flacon à parois épaisses, on met 9 gr. 40 de glycocolle finement pulvérisé, 40 cm³ d'eau, 39 gr. 20 d'aldéhyde anisique, 16 gr. d'hydrate de sodium préalablement dissous dans 50 cm³ d'eau et 50 cm³ d'alcool. On agite. Il se fait d'abord une émulsion, puis, au bout de quelques minutes, la liqueur se clarifie. On porte à l'étuve à 37° durant deux à trois jours (1). Il se forme un précipité que l'on essore et on reporte la liqueur mère à l'étuve. Il se produit un nouveau précipité qui est joint au premier. Ces produits sont lavés à l'eau et recristallisés dans l'alcool.

Après cristallisation dans l'alcool . . . . . P.F. 115°
Après recristallisation . . . . . P.F. 121°
Azote °/₀ : calculé, 3,58; trouvé, 3,62.

b) ISO-DIMÉTHOXYDIPHÉNYLHYDROXYÉTHYLAMINE :

$$H^3CO.C^6H^4.CHOH.\underset{\displaystyle NH^2}{\overset{|}{CH}}.C^6H^4.OCH^3$$

3 gr. du dérivé précédent sont traités dans un ballon par 25 cm³

1. La condensation est ici moins rapide que dans le cas de l'aldéhyde benzoïque.

©BIU Santé

d'acide chlorhydrique dilué au quart et portés au bain-marie pendant quelques instants. L'aldéhyde anisique qui résulte de cette hydrolyse se sépare. On laisse refroidir; on extrait à l'éther, et la liqueur aqueuse séparée est additionnée d'ammoniaque. La base libérée est séparée comme il a été indiqué à propos de son isomère. Le résidu, recristallisé dans l'alcool, fond à 133-135°.

Azote °/. : calculé, 5,12; trouvé, 5,07.

B. — ESSAIS PHYSIOLOGIQUES SUR LE CHIEN

Dans cette première série d'expériences, nous nous proposons d'étudier l'action sur la pression artérielle des bases décrites plus haut, et de comparer la toxicité et l'activité pharmacodynamique des isomères en nous limitant aux racémiques.

Les produits précités sont utilisés en liqueur aqueuse à l'état de chlorhydrates et injectés par voie intraveineuse à des chiens chloralosés et trachéotomisés. Les variations de la pression artérielle sont enregistrées à l'aide de l'appareillage classique.

Pour éviter de répéter à chaque instant des dénominations chimiques complexes, nous conviendrons de désigner par A. B. C. D. les composés en expérience, savoir :

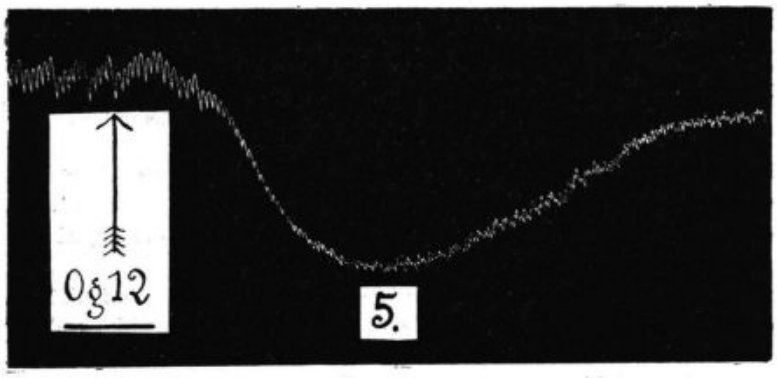
A) Diphénylhydroxyéthylamine :

$$C^6H^5.CHOH.CH.C^6H^5$$
$$\quad\quad\quad

©BIU Santé

injection de 1/2 centigr. par kilogramme, et reprend très rapidement sa valeur du début. Une injection de 0 centigr. 15 par kilogramme ne produit aucun effet : 0 centigr. 25 provoquent une chute de la tension de 17,5 à 14.

Tous les chiens en expérience ont pu être tués par injection de 3 cen-



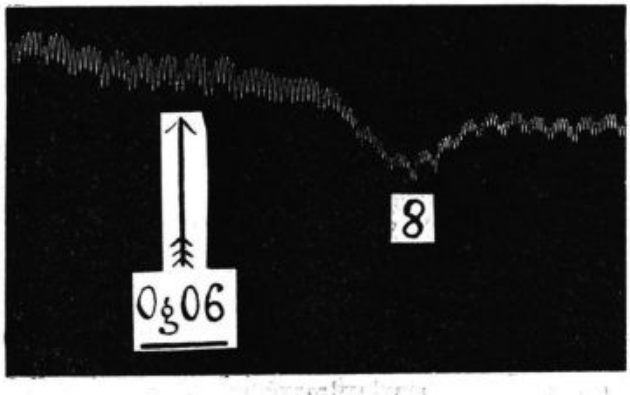


FIG. 1 et 2. Chien II.
Action sur la pression artérielle de la diphénylhydroxyéthylamine.

tigr. par kilogramme, dose que l'on peut considérer comme à coup sûr mortelle.

B. — *p.* DIMÉTHOXYDIPHÉNYLHYDROXYÉTHYLAMINE (1).

Chien IV (7 K^os). — Tension initiale 17. On injecte 1/2 centigr. par kilo-

1. 5 expériences ont été réalisées avec le produit A, 4 avec le produit B, 3 avec les produits C et D. Toutes ont donné des résultats identiques à ceux que nous décrivons en détail.

©BIU Santé

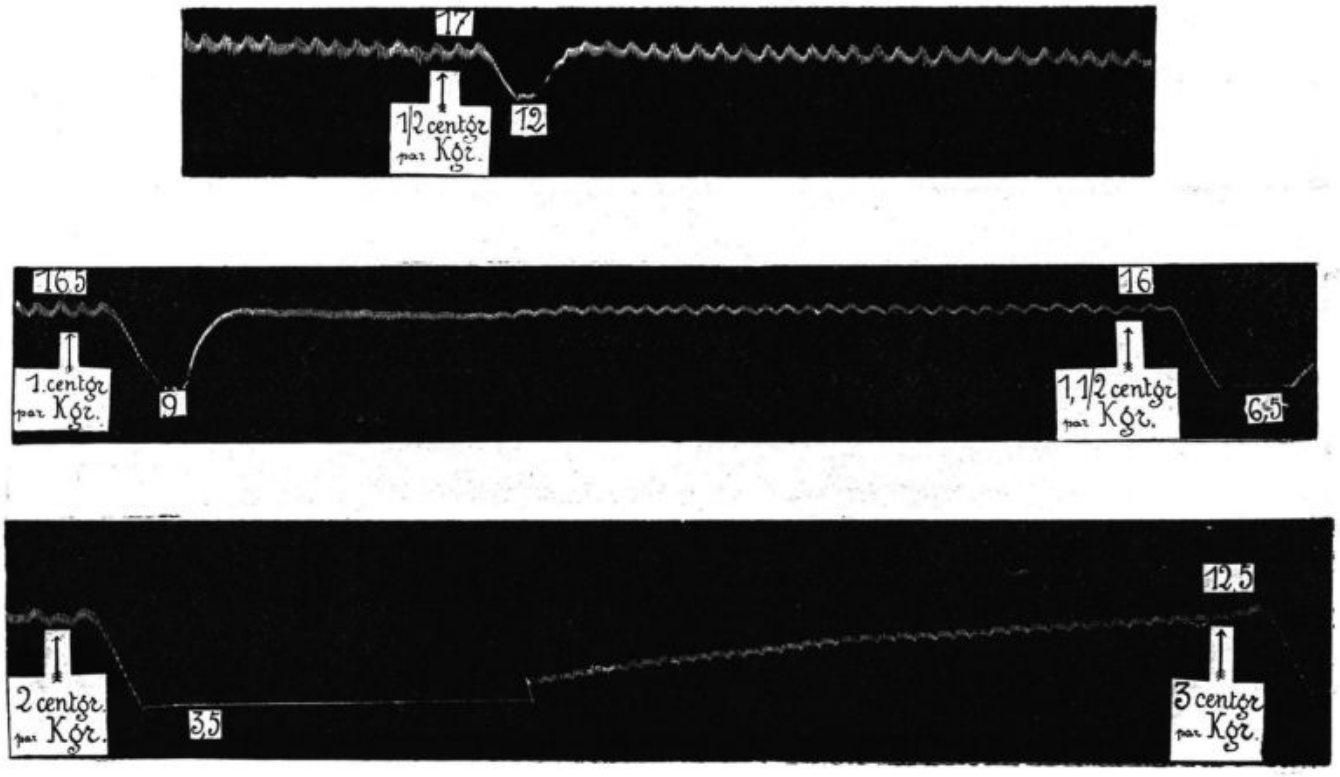


FIG. 3. Chien IV. — Action sur la pression artérielle de doses croissantes de *p*. diméthoxydiphénylhydroxyéthylamine.
(Les 3 courbes se lisent en suivant de gauche à droite et de haut en bas.)

©BIU Santé

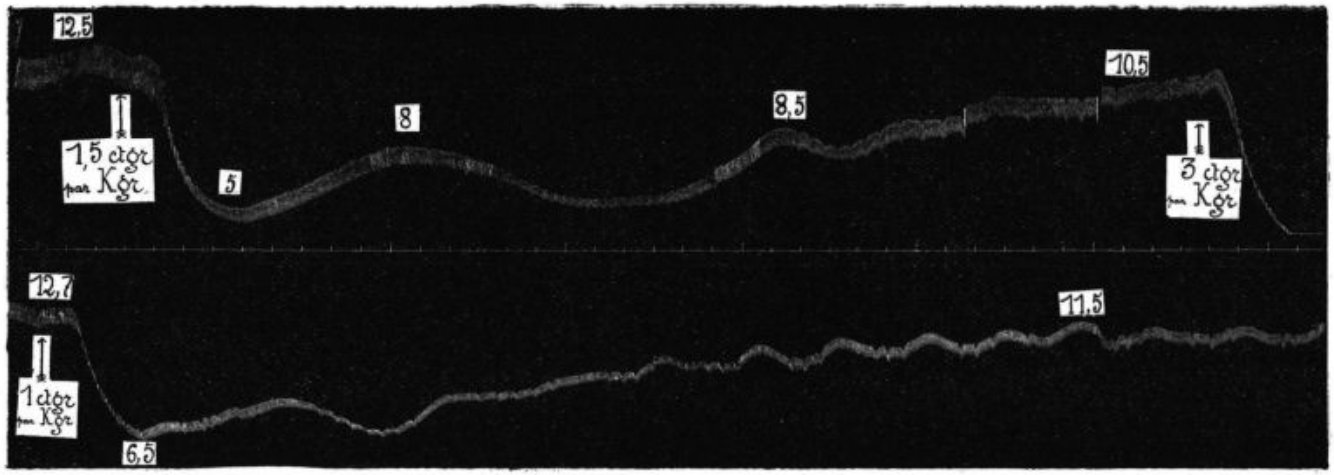


FIG. 4. Chien V. — Action sur la tension artérielle de la *p.* diméthoxydiphénylhydroxyéthylamine.

(Les courbes se lisent en suivant de bas en haut et de gauche à droite. Elles sont séparées par un tracé d'inscription du temps marqué toutes les dix secondes.).

©BIU Santé

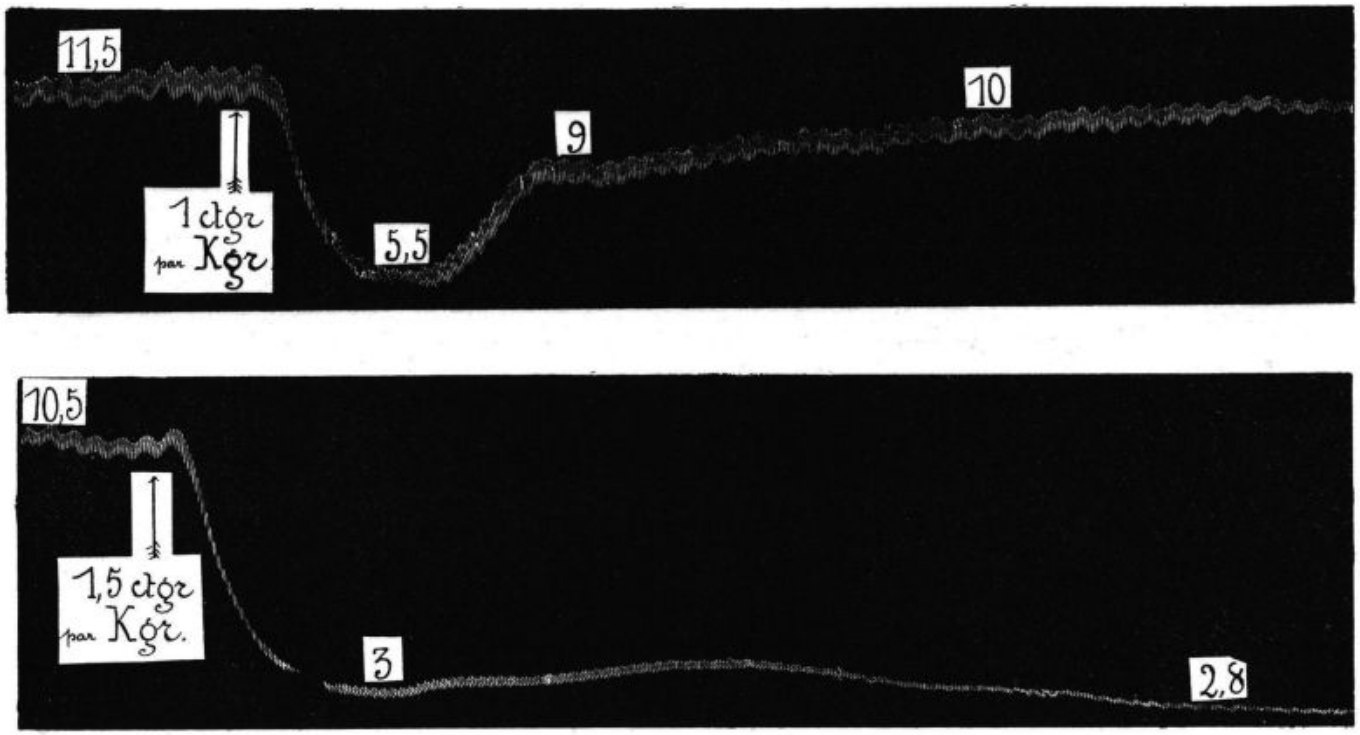


Fig. 5. Chien VI. — Action sur la tension artérielle de la *p.* diméthoxydiphénylhydroxyéthylamine.
(Les deux courbes se lisent en suivant de gauche à droite et de haut en bas.)

©BIU Santé

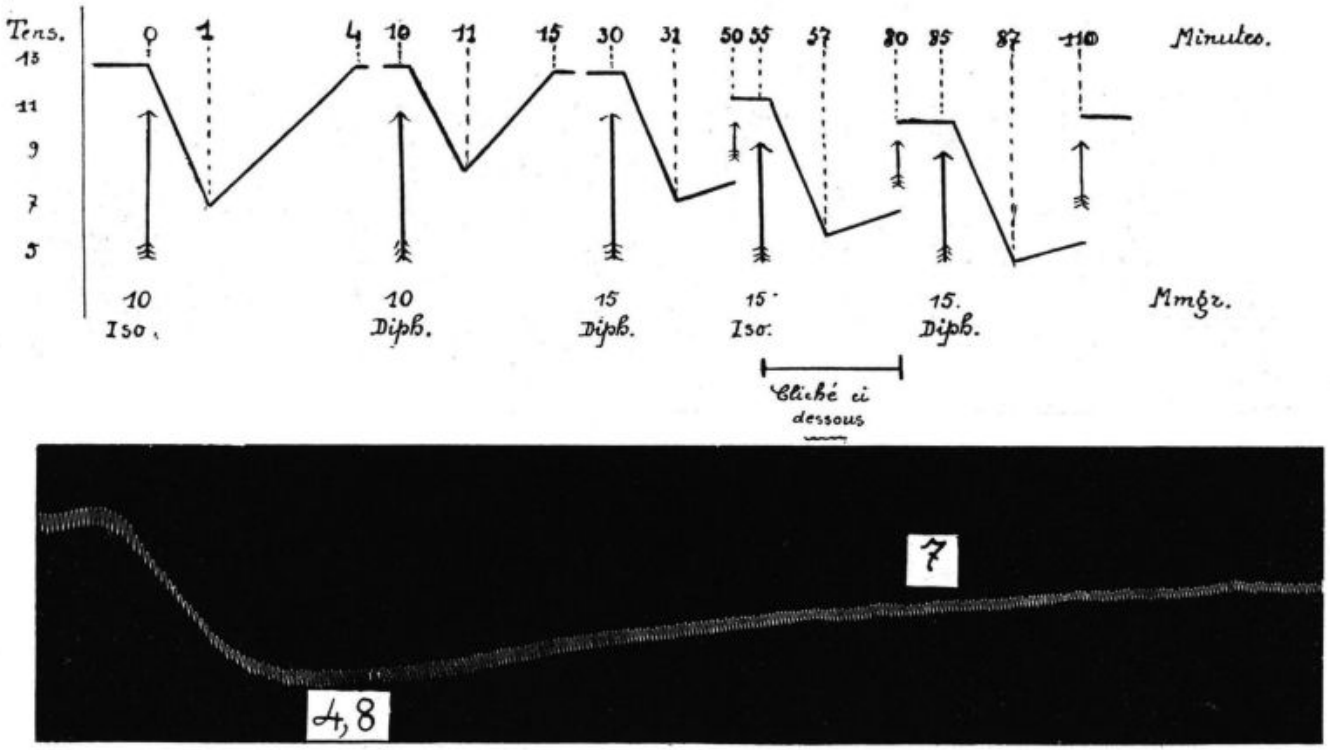


Fig. 6. Chien VII. — Tableau schématique
des activités comparées de la diphénylhydroxyéthylamine et de l'isodiphénylhydroxyéthylamine.

©BIU Santé

gramme. La tension tombe à 12 en trente secondes, et remonte rapidement. Après quatre minutes, on injecte 1 centigr. par kilogramme, la tension tombe de 16,5 à 9 et remonte à 16. Après cinq minutes, l'injection de 1 centigr. 1/2 par kilogramme provoque une chute de la tension jusqu'à 6,5 et remonte lentement à 15,3. On injecte 2 centigr. par kilogramme, ce qui provoque une chute à 3,5. La tension remonte très lentement à 12,5. Enfin, l'injection de 3 centigr. par kilogramme tue l'animal.

Chien V (5 K^{os}). — Nous avons tout d'abord essayé l'action de petites doses répétées de B. 1 milligr. par kilogramme, puis 3 milligr., et nous n'avons noté aucune action sensible. Par contre, à la dose de 10 milligr. par kilogramme, on observe une chute brutale de la pression qui tombe de 12,7 à 6,5 et qui ne remonte que très lentement. Cette persistance de l'abaissement de la tension que l'on n'observe que pour des doses plus fortes de A est très fréquente avec B.

Chien VI (6 K^{os}). — La tension initiale est de 11,5. On injecte 1 centigr. par kilogramme de B. La tension tombe en quarante secondes à 5,5 et remonte progressivement à 10,5 en cinq minutes. On injecte alors 1 centigr. 1/2 par kilogramme. La tension descend brutalement à 3 et remonte très lentement. Elle atteint 7 au bout d'une vingtaine de minutes.

La dose mortelle peut être fixée à 3 centigr. par kilogramme.

C. — Isodiphénylhydroxyéthylamine.

L'activité de ce produit est très comparable à celle de son isomère — A —, ainsi qu'il ressort de l'expérience ci-après :

Chien VII (6 K^{os}). — La tension initiale

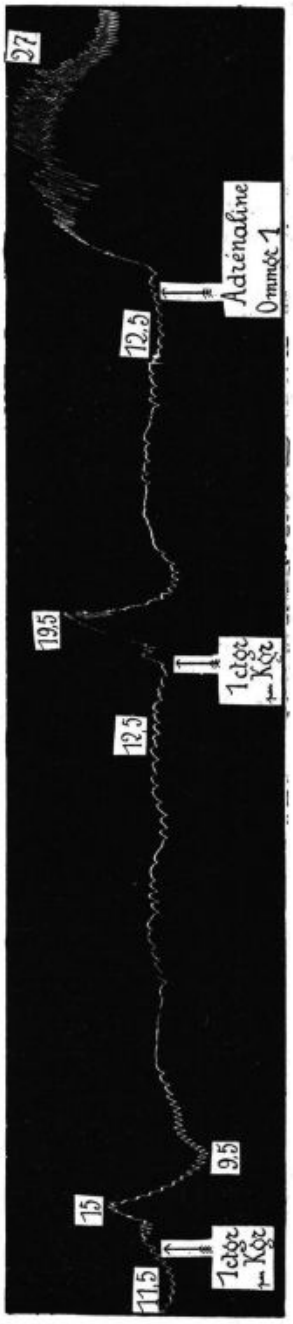


Fig. 7. Chien VII. — Action sur la tension artérielle d'une dihydroxydiphénylélhylamine (dérivé III).

©BIU Santé

est 13. On injecte 1 centigr. par kilogramme d'isodiphénylhydroxyéthylamine, puis la même quantité de diphénylhydroxyéthylamine et on obtient sensiblement les mêmes effets ainsi que le montrent le schéma et le tracé annexés (chien VII, fig. 6).

D. — ISODIMÉTHOXYDIPHÉNYLHYDROXYÉTHYLAMINE.

Chien VIII (6 K^{os}). — On injecte 1 centigr. par kilogramme de l'isomère B, ce qui provoque une chute de 3,5 unités. L'injection de 1 centigr. de D provoque une baisse de 4 unités. La dose léthale de D est également de 3 centigr. par kilogramme.

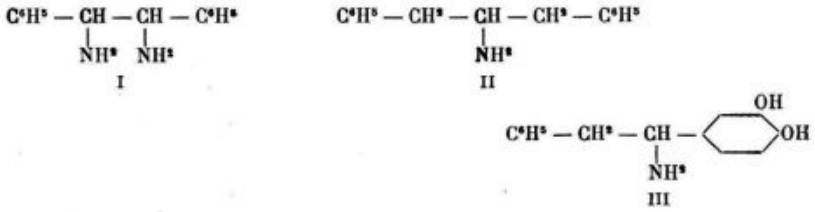
CONCLUSION

La diphénylhydroxyéthylamine et son dérivé *p*. diméthoxylé abaissent la tension artérielle chez le chien. Même après des doses très faibles, conformément aux déterminations de TIFFENEAU, J. LÉVY et BOYER (1), nous n'avons jamais observé de hausse de la tension.

Les isomères des bases précédentes paraissent manifester très sensiblement la même activité.

Dans le but d'élucider la part qui, dans cette action hypotensive, revient à la disposition relative des fonctions et des groupes chimiques de ces molécules, nous avons essayé d'autres produits dans lesquels la position des atomes d'azote par rapport aux noyaux est différente et où nous avons introduit des fonctions phénoliques.

Les dérivés que nous avons essayés sont :



Le dérivé [I] — *stilbènediamine* — a été préparé à partir de la benzoïne que l'on transforme par NO^{2}H en benzile, dont une dioxime est réduite en diamine par le sodium et l'alcool (2). Il exerce à fortes doses une action hypotensive précédée d'une courte période d'hypertension.

Le composé [II] *diphénylaminopropane* — préparé par réduction de l'oxime de la dibenzylcétone, est également hypotenseur.

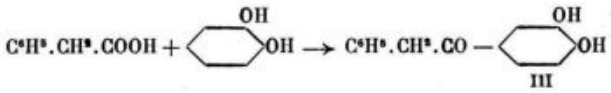
L'introduction de groupes phénols dans un noyau (cependant en α

1. *Paris médical*, 1928, **67**, p. 560.
2. *Liebigs Ann.*, **34**, p. 188 ; *Ber. Ch. Ges.*, **21**, p. 792; **27**, p. 214.

©BIU Santé

du carbone porteur de l'azote) [modifie nettement le sens de l'activité pharmacodynamique.

Le produit [III] est obtenu par réduction de l'oxime de la cétone résultant de la condensation de l'acide phénylacétique et du pyrocatéchol :



III

L'amine obtenue, utilisée à l'état de chlorhydrate, provoque une baisse de la tension consécutive à une augmentation notable, qui peut d'ailleurs être le seul phénomène observé (¹).

Le tracé 7 est relatif à un chien de 8 K^os recevant 1 centigr. par kilogramme de l'amine dihydroxylée dont il vient d'être question.

Nous préciserons d'ailleurs ultérieurement l'étude de ces substances.

Dr A. LESPAGNOL. Dr G. BIZARD. Prof. ag. J. TURLUR.

(*Travail des Laboratoires de Pharmacie et de Pharmacodynamie de la Faculté de Lille.*)

Utilisation rationnelle d'un bloc Maquenne chauffé électriquement.

Les blocs MAQUENNE à chauffage électrique tendent actuellement à se substituer aux appareils chauffés au gaz. Ils présentent, en effet, sur ces derniers de nombreux avantages. Le bloc bien calorifugé est ainsi à l'abri des perturbations thermiques externes qui rendent souvent délicates les mesures précises. D'autre part, le réglage de l'élévation de température peut être obtenu avec une grande exactitude par l'emploi d'un rhéostat progressif. Cependant, les constructeurs de ces appareils n'ont pas su mettre en évidence tous les avantages de ce mode de chauffage. Nous plaçant au point de vue pratique, nous allons déterminer les conditions optima de fonctionnement rendant facile la détermination précise des points de fusion.

Considérons pour une température ambiante θ la vitesse de chauffe

1. L'oxime de la dihydroxydesoxybenzoïne est préparée en traitant cette dernière par le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'acétate de sodium. Après recristallisation dans l'eau, elle fond à 83°. L'amine dont il est question plus haut est obtenue par réduction (amalgame de sodium).

©BIU Santé

du bloc correspondant à l'intensité maxima I ampères sous la tension E volts, R représentant la valeur en ohms de la résistance chauffante. La température du bloc étant θ, la quantité de chaleur Q produite par minute (60 secondes) est donnée par la loi de JOULE. Elle est égale à

$$\left(\frac{R \times I^2 \times 60}{4{,}18}\right) \text{ ou } \left(\frac{E \times I \times 60}{4{,}18}\right).$$

Elle sert d'une part à compenser les pertes par rayonnement du bloc; d'autre part, à élever la température de ce bloc de T degrés par minute. Si, après avoir élevé le bloc à une température plus élevée que θ, nous le laissons se refroidir, nous constatons au voisinage de θ une baisse de température de t degrés par minute. Si nous appelons M la valeur en eau du bloc et de ses accessoires, nous pouvons écrire, d'après les notations que nous venons de définir :

$$\underset{\text{Chaleur produite.}}{Q = \frac{E \times I \times 60}{4{,}18}} = \underset{\text{Elévation de température.}}{M \times T} + \underset{\text{Chaleur rayonnée.}}{M \times t}.$$

D'où l'on tire :

$$M = \frac{E \times I \times 60}{4{,}18 \times (T + t)}.$$

Si nous appelons i l'intensité du courant capable, en annulant les pertes, de maintenir la température constante, la loi de JOULE nous donne l'égalité :

$$M \times t = \frac{R \times i^2 \times 60}{4{,}18}.$$

Or, d'après la loi d'OHM,

$$R = \frac{E}{I},$$

Donc

$$i^2 = \frac{M \times t \times 4{,}18}{R \times 60} = \frac{M \times t \times 4{,}18 \times I}{E \times 60}.$$

soit, en remplaçant M par sa valeur :

$$i^2 = \frac{E \times I \times 60 \times 4{,}18 \times t \times I}{E \times 60 \times 4{,}18 \times (T + t)}.$$

D'ou l'on tire en simplifiant

$$i = I\sqrt{\frac{t}{(T + t)}}. \qquad (1)$$

Si, au lieu de compenser exactement les pertes, on veut élever de ε degrés par minute la température du bloc, un raisonnement analogue nous montre qu'il faut régler l'intensité à une valeur

$$i = I\sqrt{\frac{(t + \varepsilon)}{(T + t)}}.$$

©BIU Santé

La valeur r du rhéostat à mettre en série dans le circuit de chauffage est donnée par la loi d'Ohm. On a

$$E = (R + r) \times i$$

d'où

$$r = \frac{E}{I} - R \qquad (2)$$

R étant la résistance chauffante.

ε étant variable suivant la précision désirée, I étant défini par les constantes électriques du bloc, il reste à déterminer T et t.

Pour cela, nous notons les variations de température en fonction du temps pendant les périodes de chauffe et de refroidissement. Nous en déduisons les valeurs de T et de t correspondant à différentes températures, ce qui nous permet de calculer i et r pour des valeurs déterminées de ε. D'autre part, lorsque le courant est interrompu, la température du bloc continue de s'élever par suite de la chaleur accumulée dans la résistance. Pour tenir compte de cette élévation de température, nous construisons une courbe dite « courbe d'écart » qui nous permettra de ne pas dépasser la température désirée.

Nous allons pour illustrer cet exposé établir et interpréter les courbes correspondant au bloc Maquenne, utilisé au Laboratoire de Mesures physiques de la Faculté de Pharmacie de Paris.

Ce bloc, fonctionnant sous 110 volts (E), laisse passer une intensité de 3 ampères (I). Il a donc une résistance $R = \frac{110}{3} = 37$ ohms.

Le tableau I a été obtenu la température ambiante étant de 20°.

Tableau I.

θ en degrés	Durée du chauffage en minutes	T	t
—	—	—	—
50	3,5	7,5	0,35
100	8	12	1
150	13	9,5	1,75
200	18,5	7,5	2,5
250	26,5	5	3,5
300	38,5	4	4,5
350	52	3	5,5

Pendant la période de chauffage, nous plaçons le rhéostat en court-circuit et nous notons les temps nécessaires pour atteindre 50°, 100°, 150°, 200°, 250°, 300°, 350°, ainsi que les élévations de température par minute correspondantes (T).

Après avoir dépassé 350°, nous laissons le bloc se refroidir et nous

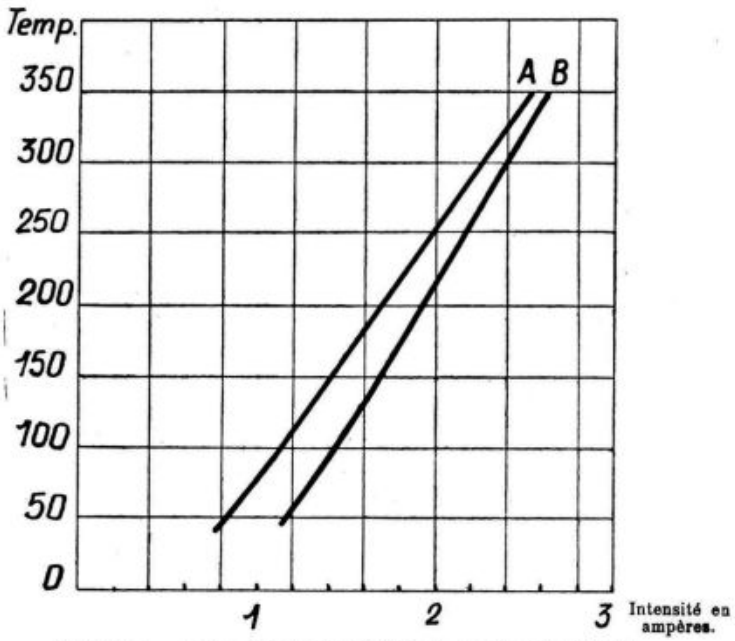
©BIU Santé

inscrivons pour ces mêmes températures la baisse de température par minute (t).

TABLEAU II.

θ	T	t	$T+t$	$\sqrt{T+t}$	$\frac{1}{\sqrt{T+t}}$	$\varepsilon = 0{,}25$				$\varepsilon = 1$			
						$t+\varepsilon$	$\sqrt{t+\varepsilon}$	$i=\sqrt{t+\varepsilon}\times 1{,}027$	$r=\frac{110}{t}-37$	$t+\varepsilon$	$\sqrt{t+\varepsilon}$	$i=\sqrt{t+\varepsilon}\times 1{,}027$	$r=\frac{110}{t}-37$
50	7,5	0,35	7,85	»	»	0,60	0,78	0,80	100	1,35	1,16	1,19	54
100	12	1	13	»	»	1,25	1,12	1,15	58	2	1,41	1,45	38
150	9,5	1,75	11,25	»	»	2	1,41	1,45	38	2,75	1,66	1,70	27
200	7,5	2,50	9,65	»	»	2,75	1,66	1,70	27	3,50	1,87	1,92	20
250	5	3,50	8,50	»	»	3,75	1,92	1,97	18	4,50	2,12	2,17	13
300	4	4,50	8,50	2,92	1,027	4,75	2,18	2,24	12	5,50	2,35	2,41	8
350	3	5,50	8,50	»	»	6,25	2,50	2,56	6	6,50	2,55	2,61	5

De ce tableau I, on déduit par le calcul le tableau II qui nous indique, par application des formules (1) et (2), les intensités i à admettre dans le

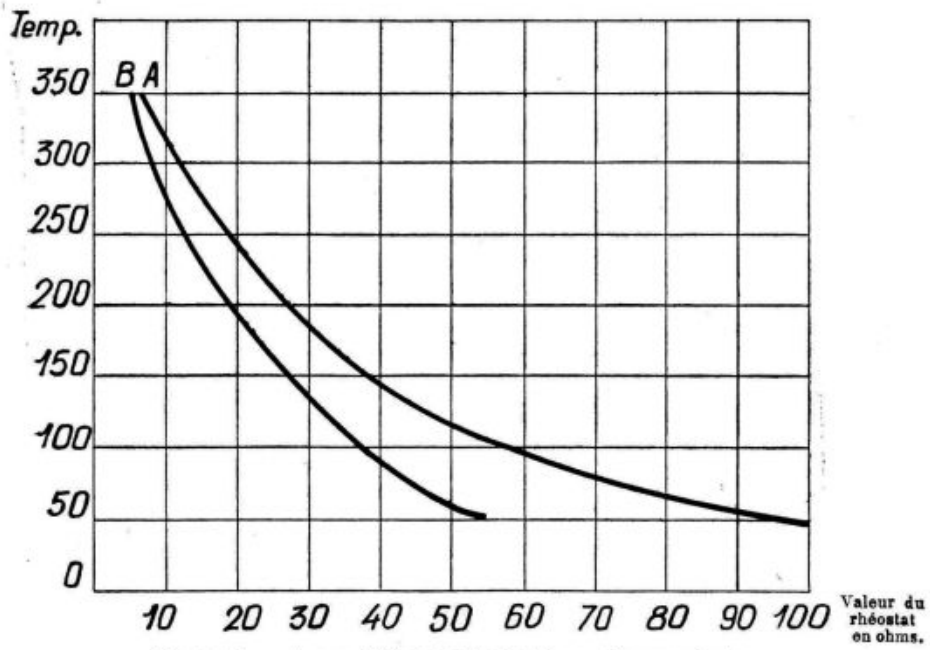


COURBE I. — A. $\varepsilon = 0°25$ par minute; B. $\varepsilon = 1°$ par minute.

©BIU Santé

bloc, ou les résistances r à insérer en série dans le circuit pour obtenir à 50°, 100°, 150°, 200°, 250°, 300°, 350° une élévation de température ε de 0°25, ou de 1° par minute. Dans ces calculs, nous avons pris 8°5 pour valeur de $T + t$, les valeurs de T aux basses températures n'étant pas à retenir par suite du retard de mise en équilibre thermique du bloc et de la résistance chauffante.

A l'aide de ce tableau II, nous pouvons construire les courbes 1 et 2. Les courbes 1 permettent de déterminer i pour une température donnée,



COURBE II. — A. $\varepsilon = 0°25$ par minute; B. $\varepsilon = 1°$ par minute.

A correspondant à 0°25 et B à 1° par minute. Les courbes 2 nous indiquent les valeurs de r en fonction de la température à atteindre avec une élévation de température de 0°25 (A) et de 1° (B) par minute.

D'autre part, si nous coupons le courant d'intensité 3 ampères à 50°, 100°, 150°, 200°, 250°, 300°, 350°, la température du bloc s'élève respectivement jusqu'à 74°5, 117°, 162°, 209°, 255°5, 304°5, 353°5. Ces chiffres nous permettent de construire la courbe 3 (courbe d'écart), qui nous servira à déterminer à quelle température il faut couper le courant pour porter le bloc à la température désirée.

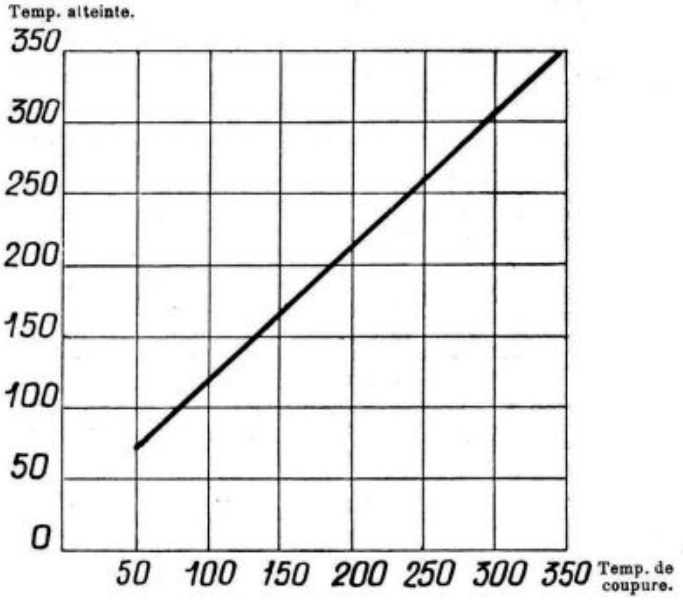
Comment utiliser ces tableaux et ces courbes ?

Soit par exemple à déterminer le point de fusion d'un corps supposé fondant à 225°. La courbe 3 nous montre que, pour atteindre cette tem-

©BIU Santé

pérature, il faut couper le courant lorsque le thermomètre marque 217°, ce qui, d'après le tableau I, est obtenu après dix-neuf minutes de chauffage. Les courbes 1 (A) et 2 (A) nous indiquent que pour une élévation de 0°5 par minute, il faut utiliser une intensité de 1 amp. 85, ce qui est obtenu en donnant au rhéostat une valeur de 22 ohms 5. Les courbes 1 (B) et 2 (B) donnent une intensité de 2 amp. 02 et une résistance de 16 ohms 5, correspondant à une élévation de 1° par minute.

Pour rendre pratique l'utilisation des résultats ainsi obtenus, nous



Courbe III. — Courbe d'écart.

avons placé, parallèlement au curseur du rhéostat, deux échelles graduées en degrés, l'une correspondant à $\varepsilon = 0°25$, l'autre à $\varepsilon = 1°$. Il suffit alors de chauffer le bloc, le rhéostat étant à 0, jusqu'à l'obtention de la température fixée par la courbe 3. On coupe alors le courant et on règle le rhéostat pour la température à obtenir sur l'échelle correspondant à la vitesse de chauffage désirée. On rétablit le courant lorsque la température atteinte est voisine du point de fusion présumé.

Les chiffres obtenus sont valables pour une température ambiante de 20° à laquelle les mesures qui ont permis de les obtenir ont été effectuées. Pour utiliser le bloc dans d'autres conditions thermiques de l'ambiance, il y a lieu de faire une correction très simple. Soit par exemple 225° la température désirée et 13° celle de la pièce où l'on opère. La perte par rayonnement étant proportionnelle à la différence

©BIU Santé

de température entre le bloc et l'ambiance, sera la même pour 225° à 13° et pour 232° à 20°. Il faudra donc opérer comme si la température à obtenir était 232°. Un raisonnement analogue nous montre que si la température ambiante est 28°, il faudra utiliser les caractéristiques correspondant à 217°, car 225° et 28° présentent le même écart que 217° et 20°.

Nous venons d'indiquer comment déterminer les conditions d'utilisation rationnelle d'un bloc MAQUENNE à chauffage électrique. L'obtention de ces résultats, bien que facile, nécessite cependant plusieurs heures de mesures et de calculs. Il serait souhaitable que les fabricants de ces appareils effectuent ces mesures et livrent à leur clientèle des blocs munis de rhéostats gradués, rendant facile et précise la détermination des points de fusion instantanée. Ainsi, l'expérimentateur appréciera les avantages que possèdent les blocs chauffés électriquement sur les anciens appareils chauffés au gaz, car sans ces indications il éprouvera la même difficulté pour le réglage du rhéostat que celle qu'il est habitué à rencontrer dans la manœuvre du pointeau d'arrivée du gaz, et il n'obtiendra pas la commodité et la précision que permet l'usage de ces excellents appareils.

P. GESTEAU,
Assistant à la Faculté de Pharmacie de Paris.

Dosage des principales substances participant au métabolisme des glucides dans le muscle des animaux de laboratoire.

Divers auteurs ont étudié la composition du muscle des animaux, dans le but de résoudre des problèmes intéressant la physiologie générale. La recherche des origines de la force musculaire et l'étude de la biochimie de la contraction figurent parmi ceux qui ont provoqué le plus grand nombre d'analyses. HOUGET (1), à ce point de vue, a remarquablement étudié le vaste externe du chien, après avoir fait un sérieux exposé critique des méthodes analytiques en usage, en collaboration avec CAHN et JACQUOT (2).

1. J. HOUGET. Modifications chimiques accompagnant la contraction musculaire et l'hyperthermie. II. Composition du muscle, du foie et du sang des chiens normaux. *Ann. Physiol.*, 1933, 9, n° 2, p. 245.

2. TH. CAHN, J. HOUGET et R. JACQUOT. Modifications chimiques accompagnant la contraction musculaire et l'hyperthermie. I. Description et critiques des méthodes analytiques. *Ann. Physiol.*, 1933, 9, n° 2, p. 205.

©BIU Santé

Nous servant de ces travaux comme base de documentation, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier les techniques choisies en vue de les adapter (en les modifiant au besoin) à l'analyse du muscle des divers animaux employés dans les laboratoires pour les recherches concernant la thérapeutique ou la nutrition.

Le muscle de l'animal de laboratoire étant considéré comme un réactif chimique, capable de se modifier quand on soumet l'animal à une médication ou à un régime déterminés, il est indispensable de connaître avant tout la composition de ce réactif et son degré de fixité chez l'animal sain, adulte, au repos et recevant une alimentation normale.

C'est dans ce but que nous avons entrepris ce travail, nous limitant au dosage des substances participant au métabolisme des glucides, qui semblent être les plus importantes de la biochimie musculaire.

Notre maître R. Lecoq, poursuivant ses recherches sur la polynévrite aviaire en relation avec le déséquilibre alimentaire et l'imprégnation lactique des tissus (1), nous a fait l'honneur de nous associer à ses travaux et c'est ainsi que nous avons été amené à étudier avec lui le muscle du pigeon (2); par la suite, nous avons étendu ces déterminations à d'autres animaux, notamment le rat blanc, le cobaye et le lapin.

Nous diviserons notre étude en trois parties; la première traite de la préparation du muscle, la deuxième, des défécations et des dosages proprement dits, la troisième présente quelques résultats.

I. — PRÉPARATION DU MUSCLE

La préparation du muscle avant l'analyse comprend trois étapes :

1° Préparation *in situ*, qui consiste à faire vivre et à tuer l'animal dans des conditions déterminées;

2° Prélèvement;

3° Pesée et fixation.

A. Préparation des animaux et mise a mort. — Tous nos animaux ont été soumis à une alimentation normale pour leur espèce et, préalablement, nous les avons maintenus sans nourriture dans des cages obscures et étroites, une douzaine d'heures avant de les sacrifier, afin de les placer chaque fois dans des conditions comparables de repos musculaire.

1. R. Lecoq. L'imprégnation lactique des tissus est-elle la véritable cause de la polynévrite aviaire? *C. R. Soc. Biol.*, 1935,120, n° 38, p. 958. — Production de polynévrite aviaire au moyen de régimes riches en glucides, en protides ou en lipides, comportant de fortes doses de vitamines B, par simple addition d'acide lactique. *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 14, p. 1304.

2. R. Lecoq et R. Duffau. Sur la composition du muscle de pigeon normal adulte au repos. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, n° 17, p. 180.

©BIU Santé

La mise à mort devant être aussi rapide que possible, pour limiter les contractions de l'agonie, nous avons pratiqué l'ablation de l'encéphale sur les petits animaux (rats, pigeons), et pour les animaux plus gros (cobayes, lapins), nous avons eu recours à un violent traumatisme de l'encéphale. Il ne saurait être question d'obtenir la mort par l'asphyxie qui provoquerait de fâcheuses contractions musculaires, compliquées d'anaérobiose et d'intoxication cellulaire, ni d'opérer un prélèvement sous anesthésie, les anesthésiques pouvant modifier le métabolisme des substances qui nous occupent et fausser les résultats. Il va sans dire qu'après l'ablation ou le traumatisme de l'encéphale, on observe quelques contractions musculaires inévitables, surtout chez le pigeon, mais qui restent, pour une même espèce, très comparables d'un animal à l'autre.

Les actions fermentaires commençant à se manifester immédiatement après la mort, il est indispensable de les entraver en prélevant, pesant et fixant les échantillons à analyser avec le maximum de rapidité.

B. Prélèvement. — Il importe, sur une même espèce animale, d'opérer toujours sur les mêmes muscles. Pour le pigeon, nous nous sommes adressé aux muscles pectoraux : sitôt la tête coupée, l'animal est ouvert sur sa face ventrale, et les deux grosses masses musculaires pectorales (particulièrement développées chez les voyageurs) apparaissent de chaque côté du bréchet, facilement détachables.

Chez le lapin, nous avons choisi les masses musculaires des cuisses, de façon à ne pas être obligés de dépouiller entièrement l'animal, toujours dans le but d'opérer avec célérité. Les deux pattes postérieures sont rapidement dénudées, et on détache les lambeaux de muscle par sections longitudinales.

Pour le rat, il est nécessaire de disposer, suivant leur grosseur, de 2 ou 3 animaux, pour avoir des prélèvements suffisants; encore est-on obligé de prendre plusieurs sortes de muscles (muscles lombaires et muscles des pattes, sans distinction de l'origine de l'échantillon), si on veut opérer rapidement. Même inconvénient pour le cobaye : 2 animaux de grosseur moyenne sont nécessaires.

C. Pesée et hydrolyse ou fixation. — Aussitôt prélevés, les échantillons sont débarrassés de leurs aponévroses.

a) *Pour le dosage des composés réducteurs glucidiques*, on procède immédiatement à une hydrolyse du glycogène, 5 à 10 gr. de muscle sont placés dans un ballon contenant 30 cm³ d'acide sulfurique à 1 °/₀. Le ballon, muni d'un réfrigérant ascendant, est porté et maintenu au bain-marie à 100° pendant trois heures.

b) *Pour le dosage de l'acide lactique*, 15 gr. de muscle sont découpés

©BIU Santé

dans un bécher de 100 cm³ contenant 30 cm³ d'acide sulfurique à 2 °/₀. Aussitôt, le bécher est placé dans un large récipient contenant un mélange de glace pilée et de chlorure de sodium à parties égales; le tout est porté et maintenu à la glacière pendant quatre à cinq heures. Rapidement congelé, le muscle se trouve ainsi protégé contre la fermentation lactique.

c) *Pour le dosage des composés phosphoriques labiles*, 25 gr. de muscle sont broyés à 0° au mortier avec 10 à 20 cm³ d'une solution d'acide trichloracétique à 20 °/₀; le liquide surnageant est décanté dans un entonnoir de BUCHNER de 8 cm. de diamètre, placé sur une fiole à vide de 300 cm³ contenant un petit fragment de glace; l'extraction est renouvelée une seconde fois de la même façon, puis continuée avec de l'acide trichloracétique à 4 °/₀, jusqu'à ce qu'on ait recueilli environ 120 cm³ de filtrat. Celui-ci est transvasé dans une fiole jaugée et ajusté à 150 cm³ avec de l'eau distillée; il contient tous les composés phosphoriques, et apparaît légèrement jaunâtre avec le muscle de pigeon, et incolore avec le muscle des autres animaux. Comme l'hydrolyse des composés labiles est à redouter au-dessus de 0°, il faut précipiter immédiatement les orthophosphates. On prélève, à cet effet, 7 cm³ du filtrat qu'on place dans une fiole jaugée, neutralise par l'ammoniaque en présence de phtaléine et traite par 20 cm³ de liqueur citromagnésienne.

II. — DÉFÉCATION ET DOSAGES

Nos déterminations portent successivement sur les composés réducteurs glucidiques, l'acide lactique, et les composés phosphoriques.

A. — COMPOSÉS RÉDUCTEURS GLUCIDIQUES. — L'ensemble des composés réducteurs glucidiques est dosé à l'état de glucose. Le contenu du ballon à hydrolyse, transvasé dans une fiole jaugée de 100 cm³, est déféqué par 18 cm³ d'acide sulfurique N 4/3 et 18 cm³ de tungstate de soude à 20 °/₀, puis ajusté à 100 cm³ avec de l'eau et filtré. Le glucose est dosé dans le filtrat par la méthode de FONTÈS et THIVOLLE (¹). Il est nécessaire de préparer les deux réactifs spéciaux suivants :

1° *Liqueur cuprotartrique alcaline en deux solutions.*

Solution A :

Sulfate de cuivre cristallisé	17,50	gr.
Acide sulfurique pur	2,5	cm³
Eau distillée. . . . . Q. S. pour	1.000	cm³

1. G. FONTÈS et L. THIVOLLE. Recherches expérimentales sur le microdosage des substances glucidiques réductrices du sang. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1927, **9**, n° 4, p. 353.

©BIU Santé

Solution B :

Carbonate de soude anhydre		80	gr.
Acide tartrique		15	gr.
Eau distillée	Q. S. pour	1.000	cm³

Pour l'usage, mélanger un volume de A et un volume de B, porter une minute à l'ébullition, laisser refroidir.

2° *Réactif phosphomolybdique.*

Molybdate d'ammoniaque	40	gr.
Lessive de soude	60	gr.

Ajouter environ 100 cm³ d'eau et soumettre à l'ébullition jusqu'à disparition complète de l'ammoniaque. Refroidir et compléter le volume à 1.000 cm³ avec de l'eau distillée.

Choisir alors 2 tubes à centrifuger (une centrifugeuse à main est suffisante). 5 cm³ du filtrat à analyser sont placés dans l'un d'eux et neutralisés en présence de phtaléine par une solution saturée de carbonate de potassium; on ajoute 1 cm³ de liqueur cupro-alcaline. Dans l'autre tube, on place 5 cm³ d'une solution de glucose à 1 p. 5.000, 1 goutte de solution saturée de carbonate de potassium et 1 cm³ de la liqueur cupro-alcaline; le tout est porté au bain-marie bouillant pendant six minutes, temps nécessaire à la réduction partielle de la liqueur cuprique en oxydule cuivreux. Les tubes sont alors vivement sortis du bain-marie, et en moins d'une demi-minute, on verse dans chacun d'eux : V gouttes d'une solution saturée de sulfate de magnésium et IV gouttes d'une solution saturée de carbonate de sodium. Ils sont replongés une minute au bain-marie, au sortir duquel ils sont remplis d'eau bouillante et centrifugés. L'oxydule cuivreux ainsi enrobé dans un précipité d'hydrocarbonate de magnésie se centrifuge très facilement. On le dissout dans chaque tube, aussitôt après avoir décanté, la liqueur surnageante, dans 5 cm³ du réactif phosphomolybdique; la dissolution peut être activée facilement à l'aide d'une pipette étirée et fermée à la flamme. Le réactif phosphomolybdique a été partiellement réduit en sous-oxyde de molybdène d'un bleu intense, proportionnellement à la quantité d'oxydule cuivreux contenue dans chaque tube. Il suffit de le réoxyder jusqu'à décoloration de la liqueur avec une solution de permanganate de potassium à 0,08 °/₀₀. Le rapport des volumes de permanganate versés respectivement dans le tube-analyse et dans le tube-étalon exprime en milligrammes le poids de glucose contenu dans 5 cm³ de filtrat.

B. — Acide lactique. — L'échantillon musculaire destiné au dosage de l'acide lactique est, au sortir de la glacière, au sein de la solution

©BIU Santé

sulfurique à 1 °/₀, complètement solidifiée. Le bécher qui les contient (choisi en pyrex) est plongé brusquement dans l'eau bouillante pendant une minute. La solution sulfurique repasse à la phase liquide; elle est décantée dans une fiole jaugée de 100 cm³, tandis que le muscle encore partiellement congelé est broyé au mortier. On fait alors passer le contenu du mortier dans la fiole jaugée, par rinçages successifs à la pissette, et en s'aidant d'une paire de brucelles pour faire pénétrer les fragments les plus rebelles au passage du col de la fiole. Pour précipiter les albuminoïdes : on ajoute 8 cm³ d'une solution à 40 °/₀ d'azotate mercurique, quelques gouttes d'une suspension de phénolphtaléine dans l'eau, de la soude à 15 °/₀ jusqu'à coloration nettement rouge de tout le contenu de la fiole, et on revient au milieu acide par 1 goutte en excès d'acide sulfurique normal. Après avoir ajusté avec de l'eau, la liqueur est filtrée. Pour précipiter les hydrates de carbone, 50 cm³ du filtrat sont placés dans une fiole jaugée de 100 cm³ avec 25 cm³ d'un lait de chaux à 10 °/₀ et 15 cm³ de sulfate de cuivre à 20 °/₀, on ajuste à 100 cm³ avec de l'eau, et après vingt-quatre heures de repos, on filtre. C'est dans le filtrat que l'acide lactique est dosé d'après la technique de Von Furth et Clausen (¹), 25 cm³ du filtrat sont placés dans un ballon à distillation de 250 cm³, avec 2 cm³ 5 d'une solution d'acide sulfurique à 10 °/₀ contenant 1 °/₀ de sulfate de manganèse. Le col du ballon est obturé par un bouchon que traverse un tube, dont l'extrémité inférieure effilée plonge dans le liquide contenu dans le ballon, tandis que son extrémité supérieure peut recevoir la douille effilée et calibrée d'une ampoule débitant un peu moins de 2 cm³ à la seconde d'une solution de permanganate N/400 contenant 0,25 °/₀ d'acide sulfurique. Le ballon est placé dans un bain-marie à niveau constant, bouillant à +108° (il est facile à réaliser en utilisant comme bain une solution sursaturée de chlorure de sodium dont on stabilise le niveau par le dispositif classique du ballon renversé), tandis qu'il est relié par son tube latéral à deux flacons laveurs placés en série, contenant chacun 30 cm³ d'une solution de bisulfite de sodium de N/100 et dont les tubes plongeants sont soigneusement effilés. A l'aide d'une trompe à eau, on fait passer dans tout l'appareil un courant d'air réglé de façon à produire un chapelet de bulles fines et nettement séparées dans chaque flacon laveur. Lorsque le bain-marie est en ébullition, l'ampoule à permanganate est mise en place, et le permanganate, tombant dans la liqueur lactique, l'oxyde partiellement en aldéhyde acétique. La distance entre le ballon à distillation et le premier flacon laveur est de l'ordre de 50 cm., pour que le courant aldéhydique arrive suffisamment refroidi dans le bisulfite où il donne une combinaison cristallisable. L'oxydation est terminée lorsque la liqueur du ballon devient subitement brune. Le contenu des flacons

1. S. W. Clausen. A method for the determination of small amounts of lactic acid. *Journ. of biol. Chem.*, 1922, **52**, n° 1, p. 263.

©BIU Santé

laveurs est réuni dans un verre à pied; l'excès de bisulfite est détruit d'abord par de l'iode N/10 en présence d'empois d'amidon, et quand cet indicateur annonce qu'on approche du terme de la réaction, on termine avec de l'iode N/100. La combinaison bisulfitique est alors détruite par 30 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, et le bisulfite mis en liberté est dosé par l'iode N/100.

Le nombre de centimètres cubes d'iode versé, multiplié par 0,45, donne théoriquement le poids en milligrammes d'acide lactique contenu dans les 25 cm³ du filtrat analysé. Pratiquement, il est plus précis de recommencer l'opération avec une solution titrée de lactate de zinc et de comparer les volumes d'iode employés.

C. — Composés phosphoriques labiles et phosphore total acido-soluble. — La technique choisie est celle de Fiske et Subbarow (1) pour laquelle les réactifs spéciaux suivants sont nécessaires :

1° *Réactif sulfomolybdique* : Dissoudre 25 gr. de molybdate d'ammonium dans 200 cm³ d'eau, puis transvaser dans une fiole de 1 litre contenant 500 cm³ d'acide sulfurique 10 N. Compléter avec de l'eau.

2° *Réactif aminonaphtolsulfonique* :

Acide 1,2,4, aminonaphtolsulfonique purifié (2)	0,25	gr.
Bisulfite de sodium à 15 °/₀	95	cm³

1. C. H. Fiske et Y. Subbarow. The colorimetric determination of phosphorus. *Journ. of biol. Chem.*, 1925, **66**, n° 2, p. 375.

2. Ce corps, n'existant pas dans le commerce en France, sera préparé selon les indications données par O. Folin (*Journ. of biol. Chem.*, 1922, **51**, n° 21, p 386).

Pour obtenir un peu plus de 30 gr. de produit pur, faire dissoudre dans un mortier 25 gr. de naphtol β dans 75 gr. de soude à 10 °/₀. Agiter un quart d'heure jusqu'à complète dissolution. D'autre part, dans un bécher de 1 litre, faire dissoudre 12 à 13 gr. de nitrite de soude dans 150 cm³ d'eau.

Verser le contenu du mortier dans le bécher, rincer le mortier avec environ 100 cm³ d'eau qu'on verse dans le bécher dans lequel on ajoute 200 gr. de glace pilée.

Remplir alors une éprouvette de 50 cm³ avec de l'acide sulfurique à 10 °/₀ sortant de la glacière, verser cet acide doucement le long de la paroi du bécher, tandis qu'on agite vigoureusement la mixture. Agiter encore une à deux minutes et remplir à nouveau l'éprouvette trois fois, de façon à verser en tout 200 cm³ d'acide sulfurique à 10 °/₀.

Attendre alors une heure. On obtient une pâte semi-solide qu'on filtre sur entonnoir de Buchner (un entonnoir pour fiole à vide de 1 litre convient parfaitement). Laver avec 375 cm³ d'eau froide environ.

Épanouir alors le précipité dans une grande cuvette photographique (24 × 30) et le saupoudrer avec 25 gr. de bisulfite de soude et 12 gr. 50 de sulfite de sodium, remuer avec un agitateur à l'extrémité aplatie en forme de cuillère. La mixture devient liquide; on filtre immédiatement sur un entonnoir de Buchner plus petit. Il y a un petit résidu noir sur le filtre, qu'on lave avec un peu d'eau. On transvase alors le filtrat et son eau de lavage dans une bouteille brune de 1250 cm³ environ, contenant 500 cm³ d'eau et 125 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On la couvre d'un entonnoir et la laisse à l'obscurité complète pendant trente-six heures.

Au bout de ce temps, la liqueur est filtrée sur un entonnoir de Buchner de 12 cm.,

©BIU Santé

Ajouter la quantité juste nécessaire de sulfite de sodium à 20 °/₀ pour amener la dissolution.

a) *Orthophosphates.* — Le précipité de phosphate ammoniaco-magnésien demande quarante-huit heures à se former complètement; il est au bout de ce temps séparé et lavé par centrifugation avec une solution d'ammoniaque à 3 °/₀ (là encore une centrifugeuse à main est suffisante), on le dissout dans le tube à centrifuger dans 10 cm³ du réactif sulfomolybdique et on refait passer la solution dans la fiole qui a servi à la précipitation. Dans une fiole identique, qui servira d'étalon, on place 5 cm³ d'une solution de phosphate monopotassique à 0 gr. 3509 par litre contenant 10 cm³ d'acide sulfurique 10 N °/₀₀. Ces 5 gr. correspondent à 0 milligr. 4 de phosphore; on ajoute 10 cm³ de réactif sulfomolybdique. Puis les deux fioles reçoivent chacune 70 cm³ d'eau, 4 cm³ du réactif aminonaphtolsulfonique, et sont ajustées à 10 cm³ avec de l'eau. Elles sont placées au bain-marie à 37° pendant dix minutes, durant lesquelles l'acide phosphomolybdique, formé aux dépens du réactif sulfomolybdique par le phosphore à doser, est réduit en sous-oxyde de molybdène d'un bleu intense par le réactif aminonaphtolsulfonique. Après refroidissement, on compare au colorimètre de Duboscq et on exprime les résultats en milligrammes de phosphore pour 100 gr. de muscle frais.

b) *Acide créatine-phosphorique.* — Il suffit d'abandonner 5 cm³ de l'extrait trichloracétique en présence de 10 cm³ de réactif sulfomolybdique pendant un quart d'heure pour que l'acide créatine-phosphorique soit hydrolysé en acide orthophosphorique. En continuant le dosage comme précédemment, on obtient le phosphore correspondant à la somme : orthophosphates + acide créatine-phosphorique.

c) *Acide adénylpyrophosphorique.* — Cet acide est hydrolysé en sept minutes à 100° en milieu chlorhydrique normal. 4 cm³ de l'extrait trichloracétique sont donc placés au bain-marie bouillant dans une fiole jaugée de 100 cm³ avec 4 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N. Après refroidissement, le dosage est continué comme précédemment. On obtient ainsi le phosphore correspondant à la somme orthophosphates + acide créatine-phosphoriqne + acide adénylpyrophosphorique.

d) *Esters facilement hydrolysables.* — On désigne sous ce nom les esters hydrolysés en trois heures à 100° en milieu chlorhydrique normal. On opère comme précédemment avec 3 cm³ de l'extrait trichloracétique et 3 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N. L'hydrolyse durant trois heures, la fiole jaugée sera recouverte d'un entonnoir formant réfrigérant ascendant. Le phosphore trouvé correspond à la somme : orthophosphates + acide créatine-phosphorique + acide adénylpyrophosphorique + esters facilement hydrolysables.

sous vide modéré, et on lave avec environ 500 cm³ d'eau froide. Enfin, le lavage est terminé avec de l'alcool à 90° jusqu'à ce que celui-ci passe incolore. Le contenu du filtre est de l'acide 1,2,4,aminonaphtolsulfonique qu'on sèche et conserve à l'obscurité.

©BIU Santé

e) *Phosphore total.* — Nous avons rejeté les méthodes de précipitation par le réactif nitromolybdique, préférant employer, là encore, la technique de Fisk et Subbarow, mais nous y avons adapté une technique de minéralisation d'après Briggs (1) que nous trouvons élégante et rapide : 2 cm³ de l'extrait trichloracétique sont placés dans un matras de microkjeldahl en pyrex avec 1 cm³ d'acide sulfurique 10 N. On fait bouillir pour évaporer l'eau ; 2 perles de verres régularisent l'ébullition. Lorsque les fumées blanches caractéristiques d'anhydride sulfurique apparaissent, on cesse le feu pour ajouter, après refroidissement, I goutte ou II d'eau oxygénée à 100 volumes. L'ébullition est alors conduite à nouveau avec modération, de façon à s'opposer le plus possible au départ de SO^3 ; à cet effet, le matras est coiffé d'une ampoule pédiculée. Au bout d'un quart d'heure, la minéralisation est terminée. Après refroidissement, le résidu est dilué dans 10 cm³ d'eau et traité par 10 cm³ du réactif sulfomolybdique. Il peut arriver, lorsqu'il subsiste de l'eau oxygénée dans le résidu, que la liqueur présente alors une coloration jaune, par formation d'acide permolybdique (2). On peut facilement le réduire avec I goutte ou II de bisulfite de sodium à 15 % et on continue ensuite comme précédemment en ajoutant, si c'est nécessaire, la même quantité de bisulfite dans la fiole étalon. Cette addition est sans inconvénient pour la suite des réactions, puisque c'est cette même solution bisulfitique qui entre dans la composition du réactif aminonaphtolsufonique.

III. — RÉSULTATS

Voici, à titre indicatif, quelques moyennes de résultats obtenus, exprimés en milligrammes pour 100 gr. de muscle frais, les composés phosphoriques étant évalués en phosphore :

	PIGEON voyageur	PIGEON paon	LAPIN	COBAYE	RAT blanc
Composés réducteurs glucidiques. .	143	185	166	194	143,5
Acide lactique	220	292	237	181	243
Orthophosphates.	85	78	67	72	69,5
Acide créatine phosphorique	12	9	23	18	16,5
Acide adénylpyrophosphorique . . .	27	26	35	34	32,5
Esters facilement hydrolysables . .	18	12	26	23	18
Phosphore total	173	177	195	182	191

Afin de préciser la nécessité de fixer le muscle dès qu'il est prélevé,

1. A. P. Briggs. A modification of the Bell-Doisy phosphate method. *Journ. of biol. Chem.*, 1922, **53**, n° 1, p. 13.

2. G. Denigès, L. Chelle et A. Labat. *Précis de chimie analytique*, **1**, p. 103, Paris, 1930.

©BIU Santé

nous avons, à titre d'exemple, prélevé les masses pectorales du pigeon voyageur, et les avons fixées après abandon, pendant des durées régulièrement croissantes, à la température du laboratoire, puis nous avons dosé chaque fois l'acide lactique ; les résultats obtenus furent les suivants :

DURÉE D'ABANDON en minutes	ACIDE LACTIQUE
0.	194
20.	203
40.	220
60.	244
80.	270

CONCLUSIONS

De cette étude, il ressort que les opérations de préparation du muscle sont très importantes. Elles doivent commencer *in vivo*, en plaçant l'animal dans des conditions biologiques déterminées. La mise à mort doit être rapide, et le muscle, prélevé sur l'animal expirant, doit être aussitôt fixé, puis soumis sans tarder aux déféca tions précédant les dosages proprement dits.

Il peut arriver que les conditions de la fixation ne soient pas compatibles avec une défécation immédiate, c'est le cas pour le dosage de l'acide lactique. Nous avons eu alors recours à l'artifice qui consiste à faire passer brusquement le muscle de la glacière au bain-marie bouillant, pour limiter au minimum la durée d'une température favorable aux actions fermentaires.

En ce qui concerne les dosages proprement dits, nous avons repris les principales techniques en usage et, après les avoir éprouvées, nous y avons apporté des modifications qui nous semblent propres à documenter des recherches concernant le muscle des animaux de laboratoire.

Nos résultats généraux accusent des différences plus ou moins sensibles d'un animal à l'autre, mais restent cependant toujours du même ordre de grandeur. Les résultats particuliers concernant l'imprégnation lactique des masses pectorales du pigeon voyageur montrent la nécessité de fixer immédiatement le prélèvement. Les résultats obtenus avec le pigeon-paon s'éloignent sensiblement de ceux obtenus avec le pigeon voyageur. L'emploi du pigeon-paon nous paraît pour cette raison à déconseiller.

Ajoutons enfin que les manipulations concernant les techniques adoptées peuvent être menées de front dans leur ensemble. Le prélèvement destiné au dosage de l'acide lactique étant à la glacière, le ballon à hydrolyse des glucides est installé dans son bain-marie pendant qu'on

©BIU Santé

surveille l'extraction trichloracétique des composés phosphoriques. Dès qu'elle est terminée et que les orthophosphates sont précipités, le ballon concernant le dosage des esters facilement hydrolysables est placé dans le bain-marie. Deux heures trois quarts après, on entreprendra les dosages d'acide créatine-phosphorique et adénylpyrophosphorique ainsi que celui du phosphore total qu'on aura minéralisé une demi-heure auparavant. Ceci permet de distribuer tous les réactifs en série dans les fioles jaugées, et de ne préparer qu'une seule fiole étalon pour tous ces dosages de phosphore, à condition toutefois de faire une lecture ininterrompue au colorimètre. Pendant le refroidissement de ces liqueurs, on pratiquera la défécation des prélèvements destinés au dosage de l'acide lactique et des glucides, dosages qui seront faits le lendemain. Les orthophosphates seront dosés le surlendemain.

ROGER DUFFAU.

(*Laboratoire de l'hôpital de Saint-Germain-en-Laye.*)

A propos de l'identification des différents barbituriques par le réactif de Millon.

Dans un article paru dans ce *Bulletin* (1), PAGET et DESODT ont fait connaître un nouveau procédé d'identification précise des barbituriques par le réactif de MILLON.

Les travaux de ces auteurs, n'ayant porté que sur le véronal, le gardénal et le dial, nous avons voulu étendre leurs conclusions à d'autres dérivés de la malonylurée. Nous avons opéré avec un réactif fraîchement préparé et, à notre grande surprise, nos résultats (V) ne concordèrent plus avec ceux précédemment obtenus par ces auteurs (R). La simple lecture des tableaux I et II permet d'ailleurs de s'en rendre compte.

Devant ces résultats, nous avons entrepris, sur les conseils de notre maître, le Dr PAGET, une étude rationnelle des propriétés, vis-à-vis des barbituriques, des produits obtenus par les différentes méthodes préconisées pour la préparation de ce réactif.

LES DIFFÉRENTES FORMULES DU RÉACTIF DE MILLON que nous avons trouvées, sont les suivantes :

1° (2) Traiter à froid une partie de Hg par deux parties d'acide

1. Voir *Bull. Sc. pharm.*, 1932, **39**, p. 532.
2. G. DENIGÈS. *Précis de chimie analytique*, 5e édit., 1920, p. 55, MALOINE, édit., Paris.

©BIU Santé

TABLEAU I. — *Action du réactif sur les solutions alcooliques* (0 gr. 05 du produit dissous dans 2 à 3 cm³ d'alcool à 95°C + V gouttes du réactif).

PRODUIT		GARDÉNAL		DIAL		VÉRONAL		ALCOOL PUR TÉMOIN	
		R	V	R	V	R	V	R	V
A froid		Précipité blanc.	Précipité blanc.	Précipité blanc.	Précipité blanc.	Précipité blanc.	Précipité blanc.	Précipité jaune.	Rien.
A chaud		Précipité reste blanc.	Précipité blanc.	Précipité devient gris ardoise.	Précipité reste blanc.	Précipité reste blanc.	Précipité reste blanc.	Précipité jaune.	Rien.
+ 10 cm³ HCl.	à chaud.	Précipité reste insoluble et blanc.	Solution instantanée et complète.	Précipité partiellement soluble puis reprécipité léger.	Solution instantanée et complète.	Précipité reste insoluble et blanc.	Précipité reste insoluble et blanc.	»	Précipité insoluble jaunâtre.
	à froid.	Précipité se dissout.	Rien.	Précipité se dissout.	Rien.	Précipité se dissout.	Précipité se dissout.	»	Solution.

TABLEAU II. — *Action du réactif sur les solutions acétoniques* (0 gr. 05 du produit dissous dans 2 à 4 cm³ d'acétone + V gouttes de réactif).

PRODUIT	GARDÉNAL		DIAL		VÉRONAL	
	R	V	R	V	R	V
A froid	Très léger. Précipité blanc se dissolvant par agitation.	Pas de précipité.	Précipité blanc insoluble même par agitation.	Précipité blanc insoluble même par agitation.	Précipité blanc insoluble même par agitation.	Précipité blanc insoluble même par agitation.
A chaud. . . . . (Tube porté à l'ébullition et aussitôt retiré du feu).	Pas de changement à l'ébullition au bout de 10 secondes précipité gris ardoise.	Rien.	Précipité insoluble à chaud mais devient gris ardoise.	Le précipité reste blanc.	Précipité soluble, au bout de 15 secondes environ. Précipité gris ardoise.	Le précipité se dissout mais ne reprécipite pas en gris ardoise.

©BIU Santé

NO^3H à 40°. B. Achever la solution en chauffant légèrement et quand elle est complète, ajouter au liquide le double de son volume d'eau. Laisser reposer vingt-quatre heures; au bout de ce temps, séparer des cristaux formés la liqueur claire qui constitue le réactif de MILLON.

2° [1] « Introduire p grammes de mercure dans un matras d'environ $10 \times p$ cm³ et y ajouter soit p grammes ou ($p \times 0$ cm³ 71) d'acide nitrique de MILLON ($D = 1{,}405$) soit ($p \times 1{,}05$) grammes ou ($p \times 0$ cm³ 77) d'acide azotique pur du commerce à 40° BAUMÉ ($D = 1{,}39$).

« Placer le matras dans une hotte à fort tirage ou en plein air pour évacuer sans danger les vapeurs nitreuses. L'attaque commence aussitôt et s'accélère pendant cinq à sept minutes. En quinze à vingt minutes, elle est généralement achevée et le mercure, salifié, est entièrement dissous. S'il persiste encore un petit globule, fait exceptionnel, on attend encore quelques minutes jusqu'à sa disparition qui s'effectue presque toujours sans qu'il soit besoin de chauffer. Le point atteint, ajouter au liquide deux fois autant d'eau distillée qu'on a ajouté d'acide, soit ($p \times 2 \times 0{,}71 = p \times 1$ cm³ 42) dans le premier cas, ou ($p \times 2 \times 0{,}77 = p \times 1{,}54$) dans le second cas. Mélanger, et le réactif ainsi obtenu d'une conservation indéfinie est prêt pour l'usage.

3° *Formule de* MILLON. — D'après le *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux* [2]. C'est la première indiquée plus haut par DENIGÈS, mais cet auteur indique de « chauffer très doucement à la fin jusqu'à dissolution complète de métal » et préconise un repos de quelques heures avant de « décanter la partie liquide qui surnage un mélange cristallisé de nitrate et de nitrite mercureux ».

Les deux formules sont analogues à celles de l'édition de 1920, avec deux parties de NO^3H, mais en utilisant de l'acide à 40° $D = 1{,}39$ ou à 36° BAUMÉ $D = 1{,}33$.

DENIGÈS indique ensuite qu'il est un point important à signaler : « La nature et la capacité du récipient où doit se pratiquer l'opération. » Selon que l'on opère dans une capsule ou dans un matras, la condensation des vapeurs retombant dans la préparation est variable. L'auteur conclut en adoptant la formule qu'il cite dans son Manuel de Chimie analytique, en 1930.

Pour étudier l'action particulière sur les barbituriques, nous avons préparé 11 réactifs différents en faisant varier :

1° Le vase qui fut, soit une capsule, soit un ballon de (10 cm³ $\times p$) soit un kjeldall.

2° La durée et l'intensité du chauffage final de la préparation (de zéro à dix secondes).

1. G. DENIGÈS. *Manuel de chimie analytique*, 6e édit., 1930, 1.
2. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1926, n° 1, p. 3 et suiv.
3. G. DENIGÈS. *Manuel de chimie analytique*, 6e édit., 1930, 1, p. 66 et 67.

©BIU Santé

3° Le titre de l'acide qui fut, soit de 36° BAUMÉ, soit de 40° BAUMÉ et dont la quantité employée fut soit ($p \times 0\,cm^3\,77$), soit ($2 \times p \times 0\,cm^3\,77$).

4° La période de repos préconisée avant décantation par certains auteurs.

INFLUENCE DU VASE OU SE PRÉPARE LE RÉACTIF. — Nous avons constaté que la perte par évaporation, si l'on opérait dans une capsule, est celle qu'indique DENIGÈS, tandis qu'en opérant dans un matras, on n'a pas de perte sensible du volume. D'autre part, ayant opéré avec des ballons et des matras, nous avons constaté qu'un ballon même du volume requis, n'est pas suffisant mais qu'il est nécessaire d'utiliser un matras et qu'il est prudent d'en obstruer le long col par un entonnoir; dans ce dernier cas seulement nous obtenions un produit qui n'avait pas besoin d'être décanté.

INFLUENCE DU CHAUFFAGE. — On peut prévoir que le chauffage aura une grosse influence sur le résultat final si l'on considère que la *préparation du nitrate mercureux* se fait par action *à froid* d'un excès de Hg sur du NO^3H et que la *préparation du nitrate mercurique* se fait *à chaud* par action d'un excès de NO^3H sur du Hg. Le précipité jaune que signale MILLON dépend du chauffage, il augmente avec l'intensité de celui-ci et ne se produit pas si l'on n'y a pas eu recours.

INFLUENCE DES DOSES ET DU TITRE DE L'ACIDE. — DENIGÈS étudiant l'action du réactif sur les albuminoïdes, rejette les préparations avec doses doubles d'acide, ayant démontré expérimentalement que la coloration qu'ils donnent est jaunâtre et non rouge, il ne relève aucune différence provenant du titre de l'acide utilisé : la préparation montre que si l on double les doses d'acides, on n'obtient jamais le moindre précipité, même si on chauffe.

INFLUENCE DU REPOS DE VINGT-QUATRE HEURES. — Comme l'indique DENIGÈS, le repos de vingt-quatre heures n'est pas nécessaire si le réactif est préparé rigoureusement comme il l'indique. Remarquons, toutefois, qu'ayant employé un ballon au lieu d'un matras dans une de nos préparations, nous avons filtré sans attendre les vingt-quatre heures et qu'il s'est produit, par la suite, un précipité cristallin.

ACTION DES DIFFÉRENTS RÉACTIFS OBTENUS, SUR LES BARBITURIQUES

Nous nous bornerons ici à indiquer nos conclusions, nous réservant de développer notre protocole expérimental dans notre thèse de doctorat.

1° INFLUENCE DE LA NATURE DU RÉCIPIENT. — La forme du récipient ayant servi à préparer le réactif n'apparaît pas comme ayant une influence prépondérante sur la réaction chronométrique en milieu acétonique, la rapidité de la réaction étant plus marquée dans certains cas, lorsque le réactif a été préparé dans une capsule, dans d'autres, au

©BIU Santé

contraire, lorsqu'on a utilisé un matras, toutes les autres conditions étant semblables.

2° Influence de la concentration et de la quantité d'acide employée. — La dose d'acide utilisée influe au contraire beaucoup. Si l'on emploie p gramme d'acide, les résultats se rapprochent de ceux primitivement obtenus par MM. Paget et Desodt; si l'on emploie ($p \times 2$ gr.), les résultats sont au contraire sensiblement les nôtres. Il faut d'ailleurs noter que les réactifs préparés avec des doses doubles d'acide ne donnent pas de réactions chronométriques.

3° Influence du rapport $\frac{\text{Hg minimum}}{\text{Hg maximum}}$. — La richesse du réactif en ion mercureux et mercurique semble avoir une cause prépondérante. Nous n'avons malheureusement pas encore pu préciser les modalités de cette action. Des travaux sur ce sujet sont en cours au laboratoire.

4° Les variations de la réaction chronométrique avec le temps sont assez fortes et irrégulières comme l'on peut s'en rendre compte par le tableau ci-joint, établi pour un seul réactif préparé selon le procédé de Denigès que nous adoptons parce que, seul, il peut donner des réactifs sensiblement semblables à eux-mêmes pour deux préparations successives (tableau III).

On constate néanmoins que la réaction permet de différencier d'une part, le véronal et le dial qui donnent, à froid, un précipité blanc insoluble par agitation et se séparent par le fait que le premier précipité est insoluble à chaud. Le prominal, le rutonal et l'évipan fournissent un louche blanc, les deux premiers augmentant par agitation (et différenciés du fait que pour le prominal, la solution du précipité blanc et la coloration gris ardoisé sont simultanées, alors que pour le rutonal ces deux phénomènes sont successifs), le troisième soluble par agitation. Le précipité de l'évipan se dissolvant parfois sans qu'il soit visible, nous préférons le différencier de trois autres, gardénal, phanodorme et sonéryl, qui ne donnent aucun précipité à froid et produisent au bout d'un temps à peu près égal, des précipités gris ardoisé. Pour cela, nous nous servirons aussi de son comportement en milieu alcoolique (tableau IV).

Une étude plus complète de ce réactif paraîtra ultérieurement dans notre thèse. Ici, en effet, nous n'avons envisagé qu'un cas, mais nous basant sur d'autres études, nous croyons pouvoir expliquer ainsi l'opposition qui existe entre nos résultats et ceux de Paget Desodt. Le réactif utilisé par ces derniers ayant dû être préparé selon le mode opératoire de Denigès (édition 1930), de longue date et en assez grande quantité, il se trouvait stabilisé et ne dut pas être renouvelé au cours des essais. D'autre part, l'expérimentateur a vite acquis un coup de main qui lui a fait obtenir des résultats constants mais personnels.

La méthode, telle que nous l'exposons, nous semble désormais au

©BIU Santé

		VÉRONAL	GARDÉNAL	DIAL	PHANODORME	PROMINAL	SONERYL	RUTONAL	ÉVIPAN
1er jour.	F	P. B. I.	L. F.	P. B. I.	Rien.	P. B. I.			
	E	P. B. S. P. G. A. 11″	P. G. A. 10″	V. G. A. 8″ 1/2	P. G. A. 27″	P. B. S. P. G. A. 15″			
2e jour.	F	P. B. I.	L. F.	P. B. I.	Rien.	P. B. I.			
	E	P. B. S. P. G. A. 9″	P. G. A. 10″	V. G. A. 7″ 1/2	P. G. A. 19″	P. B. S. P. G. A. 11″			
3e jour.	F	P. B. I.	L. F.	P. B. I.	Rien.	P. B. I.			
	E	P. B S. P. G. A. 7″	P. G. A. 10″	V. G. A.?	P. G. A. 19″	P. B. S. P. G. A. 12″			
4e jour.	F	P. B. I.	L. F.	P. B. I.	Rien.	P. B. I.			
	E	P. B. S. P. G. A. 10″	P. G. A. 13″2/5	V. G. A. 7″	P. G. A.?	P. B. S. P. G. A. 12″			
?	F	P. B. I.	Rien.	P. B. I.	Rien.	L. A.	Rien.	Rien.	
	E	P. B. S. 12″ P. G. A. 12″ 3/5 24″ 3/5	P. G. A. 22″ 2/5	V. G. A. 13″	P. G. A. 24″	L. A. P. B. S. } 32″ P. G. A.	P. G. A. 22″	P. B. I. à chaud. P. B. S. 10″ P. G. A. 9″ 19″	
Après 2 mois.	F	P. B. I.	Rien.	P. B. I.	»	L. A. Blanc-jaunât.	Rien.	Rien.	
	E	P. B. S. 5″ P. G. A. 14″ 3/5 19″ 2/5	P. G. A. 17″ 3/5	V. G. A. 9″	»	L. A. V. G. A. 17″ 2/5	P. G. A. 16 3/5	P. B. I. à chaud. P. B. S. 9″ P. G. A. 6″ 15″	
Après 4 mois.	F	P. B. I.	L. F.	P. B. I.	»	L. A. Blanc-jaunât.	Rien.	P. B. I.	
	E	P. B. S. 10″ P. G. A. 16″ 26″	P. G. A. 15″	V. G. A. 3″	»	L. A. V. G. A. 20″	P. G. A. 19″	P. G. A. 14″ 3/5	
Après 5 mois.	F	P. B. I.	Rien.	P. B. I.	Rien.	L. A.	Rien	Touche sans agitation, soluble par agitation énergique.	L. F.
	E	P. B. S. 5″ P. G. A. 12″ 17″	P. G. A. 17″	V. G. A. 10″	P. G. A. 19″	L. A. V. G. A. 15″	P. G. A. 15″	P. G. A. 13″	P. G. A. 28″

P. B. I., précipité blanc insoluble par agitation; P. B. S., précipité blanc soluble par agitation; P. B. S. 10″, précipité blanc soluble après 10″; L. F., louche blanc fugace par ou sans agitation; L. A., louche augmentant d'importance par agitation ou à chaud; P. G. A. 0″; précipité gris ardoise après 0″; V. G. A. 10″, précipité blanc vire au gris ardoise après 10″; F., à froid; E., le tube est porté à l'ébullition et retiré du feu aussitôt.

©BIU Santé

TABLEAU IV.

0 gr. 05 de produit dissous dans 4 cm³ d'acétone + V gouttes de réactif de Millon.

- ***Précipité blanc*** chauffage.
  - *Précipité soluble à chaud* après 4 à 8 secondes, puis reprécipité en gris ardoise après 12 à 16 secondes (total environ 20 secondes). → VÉRONAL, diéthyl.
  - *Précipité insoluble à chaud*, devient gris ardoise après 10 à 15 secondes. → DIAL, diallyl.
- ***Louche blanc*** chauffage.
  - *Augmentant* par agitation.
    - *Dissolution* du précipité blanc et *apparition simultanée* de la coloration gris ardoise au bout de 15 à 25 secondes. → PROMINAL, phényl-éthyl-N-métyl.
    - *Dissolution* (1) du précipité après 8 à 10 secondes *puis précipité* gris ardoise après 11 secondes environ, total 25 secondes. → RUTONAL, méthylphényl.
  - *Soluble* par agitation chauffage. → Précipité gris ardoise après 20 à 30 secondes. → ÉVIPAN, cyclohexenyl-méthyl-N-métyl.
- Rien, puis précipité gris ardoisé après 15 à 30 secondes par chauffage.
  —
  0 gr. 05 de produit dissous dans 4 cm³ d'alcool à 95° + V gouttes du réactif de Millon.
  - *Précipité blanc jaunâtre* devenant jaune à chaud, devenant blanc par addition d'une goutte d'HCl concentré, insoluble dans HCl (10 cm³) froid, soluble à chaud. → ÉVIPAN.
  - *Précipité blanc* insoluble par agitation, insoluble et blanc à chaud, insoluble et blanc dans 10 cm³ d'HCl à froid, soluble à chaud. → GARDENAL, phényl-éthyl.
  - *Louche blanc* insoluble par agitation.
    - *Insolube à chaud.* — Précipité à la première goutte d'HCl. Insoluble dans 10 cm³ d'HCl à froid, soluble à chaud donnant *liqueur ambrée*. → PHANODORME, Cyclohexenyléthyl.
    - *Soluble à chaud.* — Précipité blanc à la première goutte d'HCl insoluble dans 10 cm³ d'HCl à froid, soluble à chaud. *Liqueur incolore*. → SONERYL, butyléthyl.
  - Rien à froid, ni à chaud. → Précipité blanc à la première goutte d'HCl soluble spontanément dans les 10 cm³ HCl. → NARCOSOL étho-2-butyl-éthyl.

1. Une agitation énergique peut dans certains cas amener la dissolution du précipité fourni par le rutonal.

©BIU Santé

point, tout au moins pour ce qui concerne les neuf corps étudiés jusqu'ici et si l'on fait abstraction de la notion de chronométrie, qui est susceptible de trop de causes de variations (le chauffage plus ou moins intense du tube, le calibre et la nature du verre utilisé).

Nous tenons à insister tout particulièrement sur la nécessité de s'entendre sur la formule exacte du réactif de MILLON. Nos essais nous autorisent à préconiser l'usage du réactif préparé selon les dernières indications de DENIGÈS, en 1930.

F. TILLY.

(*Travail du laboratoire de Chimie biologique, professeur* M. PAGET, *de la Faculté de Médecine et de Pharmacie.*)

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

GUÉPIN (J.). **La conception colloïdale de la vie**, d'après les travaux d'AUGUSTE LUMIÈRE. *Thèse Doct. Méd. Marseille*, 1 vol., 264 pages, 2e édit. Imprimerie ROBAUDY, Cannes, 1935. — Le savant biologiste AUGUSTE LUMIÈRE a le grand mérite d'avoir rénové l'humorisme ancien par sa théorie colloïdale de la vie. Au cours d'une longue série de recherches expérimentales, il a montré le rôle des colloïdes dans les phénomènes physiologiques. La floculation des micelloïdes et la précipitation des colloïdes des humeurs plasmatiques apparaissent comme une conséquence inévitable des phénomènes de la nutrition, et interviennent normalement pour maintenir le tonus sympathique; mais, dans d'autres circonstances, par leur abondance anormale, elles peuvent provoquer des accidents pathologiques d'ordre général ou local, dont une infériorité fonctionnelle appelle la localisation.

Le choc est essentiellement une floculation; il peut être aigu ou chronique et revêtir des formes multiples. L'application de la théorie colloïdale à la thérapeutique ne se limite pas à l'anaphylaxie et au choc proprement dit, mais peut fournir des règles générales pour le traitement de beaucoup de maladies diverses, tels que les syndromes asthmatique, basedowien, urticarien et même rhumatismal.

Le mérite du Dr JACQUES GUÉPIN consiste à avoir exposé, d'une façon très claire, l'ensemble d'une douzaine de volumes consacrés à ce sujet par AUGUSTE LUMIÈRE; il convient de l'en féliciter. EM. PERROT.

CORTESI (FABRICIO). **Piante officinali e della medicina popolare delle Colonie italiane d'Africa e regioni limitrofe** (Plantes officinales et utilisées en médecine populaire des Colonies italiennes d'Afrique et régions limitrophes). *Renseignements économiques des Colonies*, notices éditées par le ministère des Colonies, 14, nos 1 et 2, 56 pages. Rome, 1936. — Le

©BIU Santé

savant professeur de Botanique pharmaceutique à l'Université de Rome, M. F. Cortesi, vient de réunir, dans une notice, les connaissances acquises sur les plantes médicinales des colonies italiennes d'Afrique, et c'est un véritable service rendu à la Science médico-pharmaceutique.

La plupart des espèces sont déjà connues, mais il était particulièrement utile de préciser leur extension géographique; de plus, bon nombre méritent d'attirer l'attention des phytochimistes, car il est vraisemblable que certaines d'entre elles, mieux étudiées, pourraient trouver place dans l'arsenal thérapeutique. Citons l'*Ephedra campylopoda* C. A. Mey., qui renferme de l'éphédrine et de la pseudéphédrine; quelques *Aloe*, le *Cannabis indica* (cultivé); l'*Aerua Bovei* Webb, réputé contre les morsures de serpent et les piqûres d'insectes venimeux; l'*Adonis microcarpus* DC.; le *Cassia acutifolia* Del. et autres; le *Peganum Harmala*, dont on a récemment retiré l'harmine et l'harmaline; le *Brucea antidysenterica* I. S. Müller; les *Boswellia* à encens et les *Commiphora* à myrrhe, dont il faudrait recueillir les sécrétions pour en affirmer les origines et en faire un triage sérieux; le *Catha edulis* L.; le *Gymnosporia obscura* Loes. (= *Celastrus febrifuga* Schimp.), utilisé contre la fièvre récurrente; l'*Adenia venenata* Forst., dont les propriétés toxiques sont mal connues; le *Thapsia garganica* L. et sa var. *Sylphium* abondant en Cyrénaïque; des *Embelia* et *Myrsine* anthelminthiques; le *Sideroxylon diospyroides* Bak., donnant une huile voisine de celle de l'argan du Maroc et qu'on rencontre en Somalie; les *Acocanthera abyssinica* (Höchst) K. Sch., *A. Deflersii* Schw., *A. Ouabaio* Cath., à ouabaïne; les *Adenium* toxiques, le *Meriandra benghalensis* L., plante aromatique intéressante, cultivée au Jardin botanique de Palerme, où je l'ai déjà signalée; les *Ocymum gratissimum* L., *O. suave*, etc.; plusieurs *Hyoscyamus* et *Datura* sauvages ou cultivés; le *Whithania somnifera* (L.) Don.; le *Verbascum ternacha* Rich.; le *Plantago Psyllium* L.; le *Coffea arabica* L.; les *Crossopteryx africana* K. Sch. et *Gardenia lutea* Fresen. réputés fébrifuges; divers *Artemisia* et beaucoup d'autres.

Quand j'aurai ajouté que les noms de ces centaines d'espèces sont accompagnés de leurs dénominations vernaculaires, on se rendra compte de l'importance de ce travail, pour lequel des félicitations sincères doivent être adressées à son éminent auteur.

Em. Perrot.

TRABUT (L.). **Répertoire des noms indigènes des plantes spontanées, cultivées et utilisées daus le nord de l'Afrique.** 1 vol. in-8° carré, 355 pages. Alger, 1936 (édité dans la collection du Centenaire de l'Algérie). — Combien il faut se féliciter que l'heureuse occasion du Centenaire de l'Algérie ait permis de publier ce vaste et savant document qu'avait établi, avec un soin minutieux, le professeur L. Trabut. Pieusement, son successeur, notre éminent ami, le professeur R. Maire, a accepté la tâche ingrate de mettre à jour le manuscrit de Trabut et il doit en être remercié au nom de tous ceux qu'intéressent les plantes utilisées par le monde arabe. Il est encore beaucoup de ces drogues de la médecine indigène qui méritent d'être étudiées par les chimistes et les thérapeutes; aussi, grâce à M. R. Maire, les laboratoires munis d'installations suffisantes, pourront, avec de réelles chances de succès, se procurer les échantillons nécessaires.

La Commission des publications du Centenaire a rendu à la Science un réel service en assurant les frais de l'édition de ce beau volume.

Em. Perrot.

MARKOVITCH (D.). **Farmakognoska istrazivanja bijelogabuna « Scopolia carniolica » Jacq.**, [tiré à part de l'*Apotekarskog Viesnika*],

©BIU Santé

in-8°, 70 pages, avec 41 figures. Zagreb, 1936. — Notre confrère de Yougoslavie, le Dr Markovitch, de l'Université de Zagreb, vient de publier un fort intéressant travail sur cette plante, dont les feuilles se rencontrent de temps à autre dans les lots de Belladone provenant d'Europe centrale.

Avec le professeur Urgoc, il a constaté que, dans certaines régions, les récolteurs ajoutent aux feuilles de Belladone jusqu'à 50 °/₀ de feuilles de *Scopolia* !

Une étude histologique minutieuse des feuilles des deux espèces montre que les caractères sont absolument identiques, et que la forme générale, qui varie quelque peu dans l'une et l'autre, ne permet pas non plus de les distinguer.

Rappelons que, seule, la présence de jeunes fruits autorise cette distinction, ceux de *Belladone sont des baies*, et ceux de *Scopolia*, *des capsules*.

L'auteur conclut en disant que les feuilles de *Scopolia* devraient être inscrites dans les Pharmacopées, car leur teneur en alcaloïdes est à peu près identique ; mais, à notre avis, ce serait d'un mauvais exemple, s'il n'est pas prouvé auparavant que l'action pharmacodynamique est identique.

Em. Perrot.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Les concentrations de l'acide lactique dans le sang et le foie des lapins. The concentrations of lactic acid in blood and liver of rabbits. Bott (P. A.) et Wilson (D. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 2, p. 463. — La concentration de l'acide lactique dans le sang est beaucoup plus grande chez les lapins bien nourris que chez les lapins à jeun (après agitation modérée). Dans le foie, le taux d'acide lactique monte et descend selon les changements observés dans le sang, mais reste inférieur toutefois à la lactacidémie. R. L.

Observations sur la nature chimique d'une substance hématopoïétique se trouvant dans le foie. Observations on the chemical nature of a hematopoietic substance occurring in liver. Dakin (H. D.) et West (R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 2, p. 489. — La technique de préparation exposée en détail permet d'obtenir un produit hématopoïétique très actif dans le traitement de l'anémie pernicieuse, le maximum de résultat est atteint avec une dose de 80 milligr. du produit. Cette substance est détruite par la soude demi-normale à froid et par ébullition d'une heure avec l'acide sulfurique demi-normal. L'hydrolyse aboutit à la formation d'un aminohexose, semblable à la glycosamine, et aux acides aminés suivants : lysine, arginine, glycine, leucine, hydroxyproline et acide aspartique. R. L.

Le sucre sanguin des volailles (Gallus domesticus) soumises au jeûne et ayant subi l'ablation du gésier. The blood sugar of the fasting, gizzardectomized fowl (*Gallus domesticus*). Burrows (W. H.), Fritz (J. C.) et Titus (H. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 1, p. 39. — Divers auteurs ont noté une augmentation de la glycémie chez les pou-

©BIU Santé

lets soumis au jeûne vers le quatrième jour. On pouvait penser que l'accumulation de substance dans le gésier en était responsable. Les auteurs, reprenant ces expériences sur de jeunes coqs de Rhodes, privés ou non de gésier, ont obtenu des courbes glycémiques très comparables, mais ne confirmant pas l'augmentation de la glycémie du quatrième jour, considérée comme typique par les autres auteurs. R. L.

Le métabolisme de certains monométhyltryptophanes. The metabolism of certain monomethyltryptophanes. GORDON (W. G.) et JACKSON (R. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 1, p. 151. — Alors que le méthyltryptophane Bz3 et le méthyltryptophane Pr2 sont sans action sur la croissance du rat, le groupe méthyl s'y trouvant lié au noyau benzénique ou pyrrolique, l'amino-N-méthyltryptophane, dont le groupe méthyl est fixé sur le groupe aminé de la chaîne latérale, stimule la croissance du rat dont la ration est privée par ailleurs de tryptophane. R. L.

Une oxydase de l'acide ascorbique. Ascorbic acid (vitamin C) oxidase. TAUBER (H.), KLEINER (I. S.) et MISHKIND (D.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 1, p. 211. — Une enzyme différente de l'hexoxydase de SZENT-GYÖRGYI a été caractérisée dans la partie comestible de la courge; elle est susceptible d'oxyder l'acide ascorbique (vitamine C). Sa nature protéique est vraisemblable, quoique les réactions de précipitation soient en défaut. Le rôle physiologique de cette enzyme n'apparaît pas, l'acide ascorbique réduit ou oxydé étant pratiquement absent dans le fruit. R. L.

Influence de la nature des glucides sur la synthèse des vitamines B dans l'appareil digestif du rat. The effect of the type of carbohydrate on the synthesis of the B vitamins in the digestive tract of the rat. GUERRANT (N. B.), DUTCHER (R. A.) et TOMEY (L. F.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 1, p. 233. — L'action complémentaire exercée vis-à-vis du régime par la coprophagie des rats soumis à une ration avitaminée, varie avec la nature des glucides entrant dans cette ration : dextrine, saccharose, lactose, glucose ou amidon commercial. L'action protectrice agissant sur la croissance n'est pas due aux vitamines B retenues par la dextrine, mais à la synthèse de celles-ci, dans la partie inférieure de l'appareil digestif, les levures vivantes présentes pouvant se développer sous l'action des glucides incomplètement digérés. Les rats coprophages à la dextrine se défendent mieux que ceux qui reçoivent du saccharose, du glucose ou de l'amidon, les rats au lactose occupent une position intermédiaire.

R. L.

Le *p*H gastro-intestinal des rats déterminé par l'électrode de verre. Gastro-intestinal *p*H in rats as determined by the glass electrode. EASTMAN (I. M.) et MILLER JR. (E. G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 1, p. 255. — Le *p*H du tractus gastro-intestinal du rat, déterminé avec une électrode de verre, s'élève de l'estomac à la valvule iléo-cæcale, diminue dans le cæcum puis augmente à nouveau dans le côlon. De grandes variations de régime n'ont que peu d'influence sur le *p*H, sauf dans le cas des rations rachitigènes qui l'élèvent. Les jeunes rats ont, dans l'ensemble, un *p*H gastro-intestinal plus élevé que celui des rats adultes. R. L.

La teneur en calcium et en phosphore inorganique du plasma sanguin des vaches laitières normales. The calcium and inorganic phosphorus content of the blood plasma of normal dairy cattle.

©BIU Santé

HAAG (J. R.) et JONES (I. R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 2, p. 439. — La teneur en calcium du plasma sanguin des vaches laitières varie normalement de 8,05 à 11 milligr. 48 de Ca pour 100 cm³ avec une moyenne de 9 milligr. 99. La valeur moyenne de la phosphatémie est de 5 milligr. 2; elle diminue normalement avec l'âge, cette variation s'étendant sur trois et même quatre années. R. L.

Sels complexes d'acides aminés et de peptides. II. Détermination de l-proline avec l'aide de l'acide rhodanilique. La structure de la gélatine. Complex salts of amino acids and peptides. II. Determination of *l*-proline with the aid of rhodanilic acid. The structure of gelatin. BERGMANN (M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 2, p. 471. — La glycine, la proline et l'hydroxyproline sont, entre elles, dans la molécule de la gélatine, comme 6, 3 et 2. R. L.

Le métabolisme de l'azote dans les tissus isolés du rat. Nitrogen metabolism of the isolated tissues of the rat. BORSOOK (H.) et JEFFREYS (C. E. P.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 2, p. 495. — Le métabolisme de l'azote a été étudié sur les tissus du rat plongés en sections encore vivantes dans du liquide de RINGER. Dans tous ces tissus, il y avait formation d'azote soluble non coagulable par la chaleur, d'azote aminé libre et d'ammoniaque. Sauf dans le foie, on trouvait de l'acide urique, sans allantoïne, et dans le foie, de l'allantoïne et des précurseurs autres que l'acide urique. La désamination ne s'observait que dans le foie et les reins et à peu près au même taux dans ces deux tissus. Bien que la plus grande partie provenant du catabolisme de l'azote des protéines se forme dans le foie, il peut se faire également de l'urée à partir de l'arginine dans le tissu du petit intestin. Dans le foie, l'histidine peut également donner de l'urée. R. L.

Phénomènes photochimiques impliqués dans les études sur la vitamine G (B_2). Photochemical phenomena involved in vitamin G (B_2) studies. SUPPLEE (G. C.), ANSBACHER (S.) et BENDER (R. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 2, p. 365. — Les extraits de vitamine G (B_2), actifs pour stimuler la croissance du rat à une dose inférieure à 1 milligr. par jour, présentent une fluorescence jaune-vert, caractéristique de la lactoflavine. Exposés à la lumière du jour ou à des sources de lumière artificielle, leur fluorescence jaune-vert fait place à une fluorescence bleue, en même temps que l'action sur la croissance du rat disparaît. Ces transformations photo-chimiques sont attribuables aux radiations comprises entre 3.100 et 4.800 Å. L'oxygène accélère la destruction de l'activité; certaines impuretés, agissant vraisemblablement comme écran, la retardent. R. L.

Composition du cartilage, des os, de la dentine et de l'émail. Composition of cartilage, bone, dentin and enamel. LOGAN (M. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 2, p. 375. — Par rapport aux bases présentes, le magnésium l'emporte dans la dentine, par rapport à l'émail et aux os. Ces bases sont essentiellement sous forme de carbonates et de phosphates tertiaires. La concentration des bases dans le plasma sanguin des cartilages précède la calcification osseuse. La conversion du cartilage en matrice organique des os est caractérisée par une perte en sulfates organiques et un gain en constituants azotés. R. L.

Le lactose dans le plasma des femmes pendant la grossesse et la lactation. Lactose in the plasma of pregnant and lactating

©BIU Santé

women. HUBBARD (R. S.) et BROCK (H. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 2, p. 411. — Chez les sujets normaux et chez les femmes enceintes, le lactose plasmatique paraît nul ou en doses trop faibles pour pouvoir être caractérisé avec certitude. Sur 38 échantillons prélevés pendant la période d'allaitement, 10 seulement répartis du troisième au huitième jour après l'accouchement, renfermaient 2 milligr. de lactose environ pour 100 cm³ de plasma. Comme l'urine des femmes renferme fréquemment du lactose, pendant la lactation, tout porte à croire que le seuil rénal du lactose est très faible. R. L.

L'efficacité du calcium de quelques aliments typiques. The availability of calcium from some typical foods. FINCKE (M. L.) et SHERMAN (H. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 2, p. 421. — La fixation du calcium des aliments par l'organisme du rat a été déterminée expérimentalement avec une ration où tout le calcium était fourni par du lait écrémé et par des rations où le calcium était fourni moitié par ce lait et moitié par du chou ou des épinards. Alors que le calcium du chou est presque aussi bien utilisé que celui du lait, le calcium des épinards ne l'est que peu ou pas. Il est probable que la mauvaise utilisation du calcium des épinards est due à la forme d'oxalate, sous laquelle il se présente en grande partie. R. L.

Étude de la fixation de la quinine sur les paramécies au moyen de l'examen microscopique de la fluorescence. VALETTE (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 16, p. 681. — Si l'on observe à l'aide d'un microscope muni d'un dispositif à fluorescence des paramécies placées dans des solutions de sulfate de quinine, on constate que les infusoires apparaissent vivement éclairés au bout d'un temps très court. On aperçoit d'abord des sphères régulières se détachant en bleu sur le fond obscur; ces sphères sont les vacuoles digestives; leur nombre s'accroît peu à peu, puis l'infusoire s'immobilise et la fluorescence diminue peu à peu d'intensité là où elle s'était manifestée au début, pour se répartir uniformément dans tout le corps du protozoaire. P. C.

De l'effet favorisant de certaines substances lipoïdiques sur l'action immunisante des antigènes. RAMON (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 16, p. 687. — Le mélange huile de vaseline et cholestérol exerce, d'une façon encore plus marquée que la lanoline, un effet favorisant intense sur l'antigène et son action immunisante; celle-ci se trouve multipliée des milliers de fois. P. C.

Les protides sériques dans le cancer. KOPACZEWSKI (W.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 24, p. 1229. — Dans le cancer, le taux des globulines et des albumines sériques diminue, cela au profit des myxoprotéines dont l'augmentation dépasse fréquemment 100 pour 100. On peut dire que le processus de néoformation s'accompagne d'une accumulation des colloïdes hydrophobes (globulines et myxoprotéines) au détriment des colloïdes hydrophiles (albumines). P. C.

Variations de la pression osmotique et de la taille des molécules d'hémocyanine au cours du jeûne prolongé (estivation ou hibernation) chez divers Helix. ROCHE (Mme A.) et ROCHE (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 27, p. 1522. — Les hémocyanines d'animaux appartenant à des espèces du même genre peuvent avoir des poids moléculaires différents. Au cours de l'estivation et de l'hibernation, la pression osmotique

©BIU Santé

de ces pigments double sensiblement, la taille des particules diminuant alors de moitié. Ces faits montrent la possibilité de la participation de molécules protéiques à la régulation osmotique du milieu intérieur. P. C.

Sur la transformation du glycogène en acide lactique dans les extraits musculaires des chiens normaux et diabétiques. CAHN (T.) et HOUGET (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 4, p. 354. — Le muscle diabétique est capable de dégrader le glycogène en acide lactique comme le muscle normal, mais avec une vitesse de 30 à 40 % plus faible. P. C.

Sur les propriétés antioxygènes des médicaments utilisés comme antithermiques. BOUTARIC (A.) et GAUTIER (J.-A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 7, p. 596. — La plupart des corps utilisés comme médicaments antithermiques se comportent comme des catalyseurs négatifs, soit à l'égard des oxydations produites par l'oxygène libre, soit à l'égard des phénomènes d'oxydoréduction. P. C.

Propriétés colloïdogènes des composés créatiniques. DENIGÈS (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1935, **73**, n° 2, p. 97. — La précipitation d'oxyde cuivreux formé dans la recherche du sucre dans les urines diabétiques, la formation d'osazone, sont entravées par la présence de créatine dans l'urine. De même, dans le dosage de l'albumine au TANRET, la combinaison albumine-mercure ne floculе à 0 gr. 10 par litre, que si la dilution de l'urine (lorsque cela est nécessaire) est effectuée avec une autre urine (non albumineuse évidemment). La dilution avec de l'eau, n'apportant pas de créatinine au mélange final, le complexe albumine-mercure floculе au taux de 0 gr. 08 par litre. Seuls de tous les constituants urinaires, les corps créatiniques amènent cette formation colloïdale des éléments en suspension, et cela incite à chercher leur rôle stabilisateur dans le sang. R. R.

Métabolisme cellulaire des substances glucidiques. GENEVOIS (L.), *Biol. méd.*, 1935, **25**, p. 459-506. — Vitamine B^1 et flavines; cytochrome et ferment respiratoire. R. P.

L'individualité du sang en biologie. LATTES (L.). *Biol. méd.*, 1935, **25**, p. 507-537. — Réaction d'hémo-agglutination; groupes sanguins; hérédité; applications médico-légales. R. P.

Du mécanisme de l'action des ferments, son étude sur l'amylase et l'invertine. AMBARD (L.) et TRAUTMANN (Mlle S.). *Biol. méd.*, 1935, **25**, p. 697-733. — Conception basée sur un travail expérimental : division d'une réaction fermentaire hydrolysante en trois processus : fixation du coferment sur le ferment, fixation du complexe formé sur le substrat, hydrolyse proprement dite du substrat. R. P.

L'ostéogenèse expérimentale et pathologique. FLORENTIN (P.). *Biol. méd.*, 1936, **26**, p. 53-84.

Syndromes vago-sympathiques et équilibre glycémique. CARRIÈRE (G.) et GINESTE (P. J.). *Biol. méd.*, 1936, **26**, p. 85-107. — Etude des épreuves d'hyperglycémie et d'hypoglycémie provoquées; leur intérêt comme procédé d'exploration. R. P.

Recherches sur l'emploi possible d'un test végétal pour la

©BIU Santé

vitamine B^1. Essai d'étalonnage. SCHOPFER (W. H.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1097-1109. — Action de la vitamine cristallisée B^1 sur le développement du *Phycomyces*; essai d'application. R. P.

Contribution biochimique à l'étude des pigments de la graisse humaine. ZECHMEISTER (L.) et TUZSON (P.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1110-1118. — Analyses chromatographiques de la graisse de différents sujets morts de maladies parfaitement diagnostiquées; la proportion des composés polyéniques dans le lipochrome du corps humain est typique et elle amène à des remarques sur la sélection des pigments liposolubles entrés dans l'organisme et sur leur accumulation successive dans des tissus adipeux. R. P.

Recherches sur l'action combinée du zinc et des vitamines dans l'alimentation des animaux. BERTRAND (G.) et BHATTACHERJEE (R.-C.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1137-1144.

L'ammoniaque du lait de femme et du lait de vache. POLONOVSKI (M.) et BOULANGER (P.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1178-1183. — Le taux d'ammoniaque dans le lait de femme ou de vache se situe aux environs de 1 milligr. de N/NH^3 pour 1.000 cm^3; il ne semble pas qu'il y ait, dans le lait, de substance ammoniogène comparable à celle du sang. R. P.

L'équilibre acide-base et la formule d'Henderson. VAN SLYKE (D.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1184-1186. — Si les déterminations sont faites avec le maximum de précision, l'application de la formule d'HENDERSON peut conduire à des résultats utiles. R. P.

La détermination de la teneur du sang, des tissus et des humeurs en caroténoïdes dans la pratique quotidienne clinique. RATCHEVSKY (PH.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1187-1193. — Le liquide biologique additionné d'alcool est soumis à l'extraction par l'éther de pétrole; la liqueur incolore obtenue est évaporée par portions successives jusqu'à apparition d'une tache à contours jaunes : 0,03-0,05 γ carotène; applications à l'étude du sang normal et pathologique en fonction du régime et de la nature de l'espèce animale. R. P.

Action retardatrice du formol, de l'aldéhyde éthylique et de l'acétone sur l'hydrolyse diastasique du saccharose. CHAUDUN (M^lle^ A.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1346-1350.

Glucides fermentescibles des farines de froment et fermentation panaire. GEOFFROY (R.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1351-1371.

Activité de la glycérophosphatase dans les tissus des animaux carencés en vitamine A. EMÉRIQUE (M^lle^ L.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1372-1377. — Il n'y a pas de relation directe entre l'activité phosphatasique et la carence en vitamine A. R. P.

Recherches sur la spectrochimie de fluorescence des pigments chlorophylliens (premier mémoire). DHÉRÉ (CH.) et RAFFY (M^lle^ A.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1385-1413.

Étude cristallographique de l'ergotamine. BRASSEUR (H.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1462-1464.

©BIU Santé

Recherches sur la constitution du cytochrome C. ROCHE (J.) et BÉNÉVENT (Mlle M.-Th.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1473-1493.

Isolement de la folliculine et de l'équilénine par l'adsorption chromatographique. DUSCHINSKY (R.) et LEDERER (E.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1534-1539. — Par adsorption chromatographique, les auteurs ont isolé la folliculine et l'équilénine à l'état pur à partir d'un extrait benzénique d'urine de jument gravide; ils n'ont pu retrouver un corps azoté incolore, $C^{18}H^{22}ON^2$ trouvé par DUSCHINSKY il y a deux ans.

R. P.

Sur l'acide butyrique dans les fèces. KLINC (L.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1546-1548. — Chez l'adulte, on trouve 40 à 130 milligr. d'acide butyrique pour 100 gr. de substance fraîche, pour un régime mixte: absence d'acide butyrique dans le méconium et dans les fèces du nourrisson.

R. P.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

L'action de quelques diurétiques de la série purique sur le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique. STERN (L.) et KASSIL (G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 625-627. — Les diverses substances de la série purique examinées par les auteurs (xanthine, guanine, acide urique, théobromine, théophylline et diurétine) ne paraissent pas modifier l'activité de la barrière hémato-encéphalique chez le chat et le rat, au moins vis-à-vis des substances utilisées par les auteurs comme critère de l'activité normale de cette barrière (ferrocyanure de K, bleu trypan, salvarsan), ce qui n'exclut nullement la possibilité d'une altération de la résistance vis-à-vis d'autres substances. P. B.

La chlorurie, l'hydrurie, la chlorémie et l'hydrémie au cours de la diurèse par les sels mercuriels organiques. BOUYOUCOS (B. G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 1170-1172. — Augmentation presque toujours des débits de l'eau et du chlorure dès la première heure qui suit l'injection de neptal. L'augmentation de la concentration du Cl est le phénomène le plus important, l'eau est comme entraînée par les chlorures. Chez les sujets sains, la chlorémie initiale reste sans changement ou s'élève primitivement un peu pour diminuer dans la suite tout comme chez les œdémateux. L'hydrémie s'élève légèrement quelquefois, le plus souvent elle reste sans changement, parfois elle diminue. P. B.

Influence du neptal sur l'imbibition du muscle gastrocnémien de la grenouille. BOUYOUCOS (B. G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 1173-1175. — Le neptal exerce vis-à-vis du muscle gastrocnémien de la grenouille une action intense de désimbibition un peu plus forte, mais en tous points comparable à celle de certains sels de Hg, notamment le biiodure, le cyanure et le salicylate. P. B.

Effets comparés de divers diurétiques chez le chien spécialement au point de vue de l'excrétion de l'urine, des chlorures et de l'urée. FULTON (M. N.), VAN AUKEN (H. A.), PARSONS (R. J.) et DAVENPORT (L. F.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 223-239. — Etude de l'effet de divers diurétiques (salyrgane, novasurol, chlorure d'ammonium, urée,

©BIU Santé

digitan, théocine, acétate de théocine et de Na, théophylline-éthylène-diamine (théphyldine), salicylate de théobromine et de Na (diurétine et caféine) sur l'excrétion de l'urine, des chlorures et de l'urée et sur les chlorures et l'urée du sang à des intervalles d'une demi-heure pendant une période de six heures chez 7 chiens normaux. La plus grande augmentation du taux de l'urine a été observée avec le salyrgan et le chlorure d'ammonium et le novasurol, mais n'empêche pas l'augmentation de l'excrétion des chlorures. P. B.

Action des diurétiques sur le tube gastro-intestinal. EBEL (A.) et MAUTNER (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 128-145. — La caféine, la théophylline et le novasurol déclenchent chez le rat une sécrétion du suc gastrique durant plusieurs heures avec un taux en Cl élevé. Cette élévation de la sécrétion du suc gastrique et du Cl peut être supprimée par les hypnotiques comme le chlorétone et le luminal, moins régulièrement par l'uréthane et l'hydrate de chloral, mais non par le véronal et le somnifène. Si l'on fait écouler au dehors le suc gastrique par une fistule gastrique, la diurèse par le novasurol est très diminuée chez le chien. Cette inhibition de la diurèse est si forte qu'elle ne peut pas être expliquée seulement par une perte aqueuse. P. B.

Recherches sur la diurèse chez la souris. II. BONSMANN (M. R.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 322-327. — La souris se prête bien aux études des diurétiques. Dans l'espace de quatre heures on peut obtenir une augmentation de deux à quatre fois de la diurèse de la souris par la théophylline, la strophanthine et l'urée. La dose efficace est, pour la théophylline et l'urée de 14 °/₀ et pour la strophanthine de 50 °/₀ de la dose mortelle. P. B.

Recherches sur la diurèse chez la souris. III. **Recherches quantitatives sur les actions des médicaments diurétiques.** KLEMT (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 328-334. — Etude de l'action antidiurétique chez la souris de la morphine, de la codéine, du chloral, de l'uréthane et de la tonéphine, et fixation du rapport de cette dose avec la dose mortelle. P. B.

Sur la pathologie de la néphrite expérimentale au sublimé. KORANYI (A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 740-744.

Action des sels de magnésium sur la chronaxie du pied de l'escargot. HAZARD (R.) et WURMSER (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 281-284. — Le $MgCl^2$ élève la chronaxie du muscle du pied de l'escargot comme celle du gastrocnémien de grenouille. P. B.

Action des dérivés de l'homoneurine sur l'excitabilité du sciatique et du gastrocnémien de la grenouille. KLOUCHE (A). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 690-692. — L'iodure de pyridine-homoneurine, l'iodure de quinoléine-homoneurine et l'iodure de quinaldine-homoneurine sont des curarisants vrais, du type curare, suivant la classification de LAPICQUE. P. B.

Étude de l'antagonisme de la nicotine et de certains iodures quaternaires d'hexaméthylène-tétramine. Contribution à l'étude des poisons curarisants. GAUTRELET (J.) et HALPERN (N.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **47**, p. 4-44. — L'iodométhylate d'hexaméthylène-tétramine exerce vis-à-vis de la nicotine une action antagoniste que les

©BIU Santé

auteurs ont mise en évidence sur : *a*) le cœur de mammifère qu'il restaure de façon immédiate et qu'il protège contre une dose toxique de cette substance; *b*) le cœur de tortue et de grenouille; *c*) la pression artérielle du chien; *d*) la respiration; *e*) l'intestin isolé du lapin; f) la toxicité. L'iodométhylate d'hexaméthylène tétramine est doué d'un pouvoir curarisant manifeste qui est vraisemblablement lié au groupement ammonium quaternaire. La curarine et l'iodure de tétraméthylammonium sont également susceptibles de restaurer le cœur intoxiqué par la nicotine ou de le protéger contre l'intoxication nicotinique. C'est à la propriété curarisante qu'il convient d'attribuer l'action antagoniste qu'exerce l'iodométhylate vis-à-vis de la nicotine dans les effets toxiques de cette base sur le cœur, effets toxiques comparables dans leur première phase à ceux de la vératrine. Il s'agirait en dernier ressort d'un antagonisme nicotine-iodométhylate d'hexaméthylène tétramine sur le myocarde analogue à l'antagonisme vératrine curare sur le muscle squelettique. P. B.

Recherches pharmacologiques sur le phosphate de tri-tétraéthylammonium. Simon (I.). *Arch. int. Pharm. et Thérap.*, 1934, **47**, p. 75-95. — Action curarique du phosphate de tri-tétraéthylammonium sur les animaux inférieurs et supérieurs. La dose minima mortelle par la voie sous-cutanée chez le lapin est de 0 gr. 489 par kilogramme. A faibles doses, complètement non toxiques, il exerce une action excitante sur la fonction respiratoire, augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoire; à doses élevées, action franchement dépressive. A faibles doses, action excitante sur le cœur, augmentation de l'amplitude des excursions cardiaques du cœur isolé de grenouille, augmentation de la fréquence des contractions du cœur de lapin *in situ* et de la pression sanguine. A doses plus fortes dépression de l'activité cardiaque. Sur les vaisseaux de grenouilles isolés, préparation de Laewen-Trendelenburg, action vasodilatatrice aux faibles doses, vasoconstrictrices aux doses fortes. P. B.

Action neuro-musculaire de l'urée et de certains composés azotés (amides, sels ammoniacaux, composés cyaniques, uréthane). Bonnet (R.). *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1934, **48**, p. 227-246. — Les amides, y compris l'urée, sont des toxiques musculaires, sans action sur l'excitabilité nerveuse. On peut les considérer comme de véritables poisons curarisants, la transmission de l'influx nerveux étant arrêtée par un véritable hétérochronisme. Les sels ammoniacaux sont des toxiques musculaires et nerveux. A concentration azotée égale, leur toxicité musculaire est plus forte que celle des amides. Le passage par fixation d'hydrogène de l'azote trivalent à l'azote pentavalent renforce la toxicité musculaire et fait réapparaître la toxicité nerveuse. L'éthyluréthane est toxique à la fois pour le nerf et pour le muscle. Sa toxicité musculaire, rapportée à l'azote, est du même ordre que celle des amides, c'est donc bien le groupement amidé qui en est responsable. Sa toxicité nerveuse provient du radical éthyle. Les dérivés cyaniques sont de véritables poisons du nerf et du muscle agissant avec une brutalité que l'on ne rencontre pas chez les autres composés azotés étudiés. L'acide cyanurique, cyanate polymérisé, est pour le muscle, à teneur égale en azote, douze fois plus toxique environ que les amides, y compris l'urée. Le cyanate de potassium l'est quatre-vingt deux fois plus. P. B.

Effets du cyanure sur les types musculaires primaires. Bellis (C. J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 21-27. — Le muscle du squelette de grenouille après administration de cyanure présente peu de chan-

©BIU Santé

gements dans la courbe de contraction si ce n'est un léger allongement de la phase de contraction. La courbe de contraction du muscle rectal artificiellement excité présente cependant un relâchement lent après cyanure tandis que les périodes de latence et de contraction sont raccourcies. Le cœur de grenouille est immédiatement tué par l'injection intraventriculaire de cyanure, tandis que le cœur de tortue est excité par la même dose. Le cœur de lapin perfusé est d'abord stimulé par le cyanure, puis cesse de battre et entre dans un état de rigidité extrême. Quand les contractions du cœur commencent à diminuer, une reviviscence temporaire peut être obtenue par l'addition de glutathion ou d'adrénaline au perfusat, mais cet effet finit par ne plus se manifester. P. B.

Chimie et pharmacologie de la noix de cola. Gehlen (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **174**, p. 695-714.

Préparation d'une curarine très active. Hauschild (F.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 14-16.

Action convulsivante de la curarine. Blume (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 745-753. — A l'inverse des grenouilles l'injection sous-cutanée de curarine détermine chez le rat, la souris et le cobaye des convulsions qui se manifestent également chez les animaux décérébrés. On n'obtient pas non plus la paralysie des terminaisons nerveuses motrices chez le rat et la souris par l'injection intraveineuse de curarine. P. B.

Sur l'action de l'infusion de séné sur le gros intestin du chat. Straub (W.) et Triendl (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 528-535. — L'administration orale d'infusion de séné diminue et même supprime la résorption de l'eau dans le gros intestin du chat et accélère l'activité mécanique. P. B.

Action cholérétique du « Curcuma domestica ». Grabe (F.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 673-682. — L'action cholérétique du rhizome de cette plante est due à la présence, dans l'huile éthérée de ce rhizome, de *p*-tolyl-méthyl-carbinol. P. B.

Emploi du comparateur photo-électrique pour le dosage de petites quantités d'arsenic. Sevaux (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 377-380.

Note sur la toxicité comparée des sels sodiques et de diéthylamine de l'acide oxyacétylamino-phénylarsinique. Pottier (R.) et Van den Branden (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 830-832. — L'éthyl-acétphénarsine (acétylarsan ou golarsyl) est un peu plus toxique que l'acétphénarsine sodique (stovarsol sodique ou goyl sodique) (rapport environ de 1 à 1,25) ; les toxicités de ces deux produits sont donc loin d'être, d'après les auteurs, dans le rapport de 1 à 3 que Sézary et Lévy ont publié. P. B.

Etude expérimentale du mapharsène (oxyde de la méta-amino-para-hydroxy-phényl-arsine), agent antisyphilitique). Tatum (A. L.) et Cooper (G. A.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **50**, p. 198-215. — Ce corps est un corps chimique pur, à l'inverse des arsphénamines qui sont des mélanges chimiques et dont la toxicité et la valeur thérapeutique

©BIU Santé

varient avec chaque échantillon. Le mapharsène devient moins toxique par oxydation tandis que les arsphénamines deviennent rapidement beaucoup plus toxiques. Les crises nitritoïdes font complètement défaut avec le mapharsène. Dans la thérapeutique de la syphilis expérimentale du lapin, les doses nécessaires de mapharsène atteignent seulement le 1/5 au 1/3 de celles de néoarsphénamine. L'indice thérapeutique (rapport de la dose maxima tolérée à la dose curative) est nettement plus grand pour le mapharsène que pour la néoarsphénamine dans la syphilis expérimentale du lapin. L'administration de mapharsène deux fois par semaine à des doses de 1/5 à 1/2 de la dose maxima tolérée, pendant dix semaines n'a provoqué aucun signe apparent d'intoxication chez l'animal. P. B.

Analyse de l'intoxication par l'hydrogène arsénié. THAUER (R.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**, p. 531-549. — La plus grande partie de l'arsenic administré sous forme de AsH^3 est retrouvée dans les globules sanguins, le plasma non hémolysé n'en contenant qu'une faible quantité. Avec les progrès de l'hémolyse le plasma s'enrichit en arsenic. Les cellules des autres organes présentent une affinité beaucoup plus faible que les globules sanguins pour AsH^3, si l'on excepte la rate à cause de sa fonction hémopoïétique. Parmi les autres organes les plus riches en As, sont le foie, les reins. L'excrétion ds l'As se fait principalement par le rein. Sensibilité très variable des différents animaux vis-à-vis de AsH^3, probablement par suite des variations de leur volume respiratoire. P. B.

Dosage colorimétrique de petites quantités d'arsenic. TAUBMANN (G.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **176**. p. 751-756.

Sur le sort des sels d'or dans l'organisme animal. Solutions aqueuses et suspensions huileuses. LEULIER (A.) et PAYRE-FICOT (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 58-60. — L'or en suspension huileuse, au moins sous forme d'allochrysine, a une affinité plus grande pour les organes. P. B.

Sur la vitesse de diffusion de quelques composés de l'or. LEULIER (A.) et PAYRE-FICOT (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 1694-1695. — Les composés solubles dans l'eau se comportent sensiblement de la même manière au point de vue de leur vitesse de diffusion. On les retrouve en quantités importantes dans les urines émises dans les vingt-quatre heures qui suivent l'injection. Cette voie d'élimination l'emporte notablement sur la voie fécale. Pour les composés insolubles l'excrétion urinaire devient sensiblement nulle, et on ne retrouve des traces d'or que dans les matières fécales. D'autre part, les très importantes quantités d'or retrouvées, même après plusieurs jours, dans le membre injecté, indiquent une extrême lenteur dans leur diffusion. C'est sans doute à cela qu'il faut attribuer la toxicité de ces produits. P. B.

Sur l'intoxication par les nitriles des amino-acides. Protection par l'hyposulfite de sodium. DESGREZ (A.) et SANNIÉ (C.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 119-121. — Existence de deux toxicités cyanées différentes dans la molécule de l'α-aminopropionitrile, l'une neutralisée immédiatement par l'hyposulfite, et probablement due à HCN libéré *in vivo*, l'autre moins rapide, due sans doute au groupe cyané lié et que l'organisme peut combattre plus facilement parce qu'elle est plus lente. P. B.

Antagonisme céphaline-calcium sur le cœur isolé de gre-

©BIU Santé

nouille. SCHEINER (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 232-235. — La céphaline exerce, comme tous les poisons parasympathicomimétiques, sur le cœur de grenouille, une action antagoniste de celle du calcium. Comme ce phosphatide se trouve en quantité importante dans le muscle cardiaque, on peut supposer qu'il joue un rôle important dans l'équilibre des actions ioniques au niveau du myocarde. P. B.

Etude de l'élimination de l'iode après ingestion de di-iodotyrosine. SAINTON (P.), KAYSER (F.) et ANSCHEL (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 244-247. — Après ingestion de di-iodotyrosine, une partie de l'iode ingéré est éliminée par les urines ; l'élimination commence au bout de deux heures, atteint son maximum vers la troisième ou la quatrième heure qui suit l'ingestion, décroit ensuite régulièrement et cesse au bout de trente-six heures. Malgré des variations individuelles sensibles, il semble que l'élimination de l'iode soit plus forte chez le sujet sain que chez le sujet basedowien. P. L.

Facteurs qui conditionnent la toxicité de l'acide cyanhydrique. HUG (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 459-461. — Le facteur fondamental qui conditionne la toxicité de HCN et des cyanures est la vitesse d'absorption, l'intoxication se produit lorsque la relation entre la vitesse d'absorption et la capacité normale de désintoxication dépasse une certaine valeur. P. B.

L'action combinée de divers antidotes de l'acide cyanhydrique, spécialement du nitrite et de l'hyposulfite de soude. HUG (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 462-464. — Si on injecte de l'acide cyanhydrique par voie intraveineuse au chien, à la vitesse de 0 milligr. 2 par kilogramme et par minute, le nitrite de soude à la dose de 0 gr. 02 par kilogramme peut désintoxiquer 6 à 8 milligr. de HCN. L'hyposulfite de soude à la dose de 1 gr. par kilogramme, administré après le commencement de la perfusion de HCN, ne désintoxiquep as 1 milligr. 2 de HCN par kilogramme ; administré une demi-heure à l'avance, il désintoxique 1 milligr. 2, mais pas 1 milligr. 5 de HCN par kilogramme. L'action combinée des deux antidotes permet d'obtenir une potentialisation de leur effet dans la plus grande partie des cas. Le bleu de méthylène combiné aux deux antidotes n'augmente pas leur efficacité. L'α-dinitrophénol, qui est un hyperthermisant, n'est pas un antidote de HCN. P. B.

Mode de dépôt du plomb dans les reins. RAUH (F.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **174**, p. 352-356. — Le plomb introduit *per os* se localise dans le tissu interstitiel et dans la branche montante de l'anse de HENLE, plus rarement dans le tissu principal. Introduit par voie sous-cutanée, il se localise principalement dans la tunique moyenne des vaisseaux et dans l'endothélium des capillaires. P. B.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

Paris. — A. MARETHEUX et L. PACTAT, imp., 1, rue Cassette.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (38e ANNÉE) N° 11. — NOVEMBRE 1936

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

J.-E. LOBSTEIN † et Mme SIMONET JEANGUYOT. Action de la santonine, de la cosine et de l'acide filicique sur l'excitabilité neuro-musculaire 609

C. JOUAN et P. POULENC. Nouveau procédé de stérilisation des pansements en boites fermées. . . . 618

H. LESTRA, R. JOURDAIN et G. VAN MOORLEGHEM. Opium officinal et préparations opiacées. 630

A. THÉNINT et A. INGÉ. Etude d'une plante du Laos, la liane parfumée Hang-Hom, *Hang homia Marseillei* F. Gagnep. et A. Thénint, sp. nov. (*suite et fin*). 635

Variétés :

A. ASTRUC et J. GIROUX. Les saponines en pharmacie. 648

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux. 655

2° Journaux, Revues, Sociétés savantes 656

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Action de la santonine, de la cosine et de l'acide filicique sur l'excitabilité neuro-musculaire.

GÉNÉRALITÉS.

Les anthelmintiques ont déjà fait l'objet de nombreuses recherches de pharmacodynamie. Leur action a déjà été étudiée directement sur plusieurs espèces d'helmintes et cela depuis déjà fort longtemps.

L'école portugaise, avec S. F. GOMÈS DA COSTA, J. TOSCANO RICO et SILVIO REBELLO, a mis récemment au point (1928) un nouveau mode d'étude de l'action des anthelmintiques en utilisant la solution elle-même de la drogue comme liquide de perfusion du ver. L'enregistrement des contractions du ver qui s'en suivent, se fait par la méthode graphique et ainsi les auteurs peuvent lire directement par quelles phases passe le ver intestinal avant de mourir. (Pour de plus amples renseignements à ce sujet, voir les articles 2, 5, 8 de la bibliographie.) Les auteurs ont étudié ainsi un très grand nombre d'anthelmintiques végétaux et chimiques et une belle étude les a conduits à d'intéressantes constatations au point de vue thérapeutique (3, 6, 9).

1. Reproduction interdite sans indication de source.

©BIU Santé

Nous nous sommes demandés quelle pouvait être l'action des anthelmintiques sur la chronaxie. En effet, jusqu'à présent, très peu de ces substances ont été étudiées quant à leur action sur la chronaxie et cela, sans doute, pour les raisons suivantes.

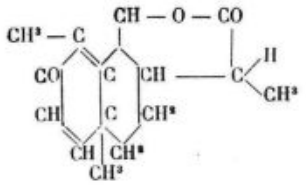
La plupart des principes actifs des anthelmintiques utilisés aujourd'hui en thérapeutique sont, en effet, des substances qui, à l'état pur, présentent une solubilité extrêmement faible dans le liquide de RINGER. De plus, il paraîtrait logique, puisqu'on étudie un anthelmintique, de le faire agir sur un ver intestinal et de déterminer sur celui-ci les variations de la chronaxie. En fait, de telles expériences sont très difficiles à réaliser pratiquement.

Nous avons essayé de déterminer la chronaxie d'un lambeau de ver de terre à l'état normal et de déterminer les variations de sa valeur sous l'influence d'un anthelmintique. Des mesures exactes sont impossibles à réaliser. En effet, sous l'influence de l'anthelmintique, le ver est animé de contractions continues qui empêchent évidemment toute mesure de chronaxie. Quoi qu'il en soit, même si des mesures de chronaxie sur des lambeaux de ver étaient possibles, on ne pourrait observer le mécanisme de l'action au point de vue nerf-muscle.

Nous nous sommes donc adressés à la préparation neuro-musculaire de grenouille dans le but de constater si tous les anthelmintiques avaient une action semblable sur le nerf ou sur le muscle ou si, au contraire, chacun avait son mode d'agir particulier.

1. — ÉTUDE DE LA SANTONINE.

L'anthelmintique d'abord étudié fut la santonine. Sa thérapeutique est connue depuis longtemps et il est pratiquement très utilisé. Au point de vue chimique, c'est une lactone qui paraît se transformer assez facilement en acide-alcool, l'acide santoninique, par hydratation. Sa formule est la suivante d'après RUZICKA et EICHENBERGER.



Au point pharmacodynamique, Tocco Tocco (10) signale une action excitante puis paralysante sur les ascaris.

Les expériences de chronaxie sont assez pénibles à réaliser sur un tel corps car il est peu soluble dans l'eau (1/250 dans l'eau bouillante et un 1/500 dans le RINGER bouillant).

Les valeurs de la chronaxie que nous avons obtenues en immergeant la

©BIU Santé

préparation sciatique gastro-cnémien de grenouille isolée de l'animal dans 50 cm³ de solution de santonine dissoute dans le liquide de RINGER, sont données dans le tableau suivant. Une telle solution renferme, d'après le dosage pondéral que nous avons fait, 0 gr. 116 de santonine dans 50 cm³ de liquide de RINGER.

Dans le tableau I, nous donnons d'abord les valeurs de la rhéobase et de la chronaxie à l'état normal, puis après avoir indiqué la durée de séjour dans le bain toxique, nous indiquons les nouvelles valeurs obtenues (source de potentiel utilisé, 12 volts).

TABLEAU I. — *24 janvier 1935. Grenouille mâle moyenne* (Rana temporaria).

	NERF		MUSCLE	
	V. R en volts	C. Chr. en microfarads	V. R. en volts	C. Chr. en microfarads
Après 20 minutes dans le Ringer .	0,4	0,06	2,8	0,07
15 minutes	0,5	0,05	2,3	0,09
2 h. 15	0,7	0,04	4,1	0,06
25 minutes	0,7	0,05	4,7	0,06
27 minutes	0 8	0,04	6,7	0 18
15 minutes	0,7	0,05	7,6	0,22
15 minutes	Inexcitable.		6,5	0,21
44 minutes	*Id.*		8,4	0,24
18 minutes	*Id.*		7,6	0,21
18 minutes	*Id.*		7,6	0,25

Le 25 janvier, 17 heures après cette dernière mesure, on a trouvé partout « inexcitable ».

Au cours d'une telle expérience, nous constatons que la santonine a une action très nette bien que lente sur la préparation sciatique gastro-cnémien de la grenouille. Nous notons une diminution très légère de la chronaxie du nerf et une augmentation très accusée de celle du muscle. De plus, c'est au moment où la chronaxie du muscle vient à augmenter, que l'inexcitabilité du nerf s'installe. Elle atteint ainsi une valeur triple ou quadruple de sa valeur à l'état normal.

Cependant, les expériences sur la santonine sont longues. L'inexcitabilité du nerf n'est atteinte qu'au bout de quatre heures environ (trois heures cinquante-deux) dans l'expérience citée ci-dessus. Quant à celle du muscle, elle n'apparait qu'au bout de vingt-quatre heures de séjour dans le bain toxique ; quelquefois même, il faut encore un temps plus long.

Cette très lente action toxique de la santonine sur la chronaxie pourrait peut-être expliquer pourquoi, dans la thérapeutique des helmintes

©BIU Santé

par ce corps, les vers rejetés ne sont jamais morts mais toujours paralysés.

Dans l'expérience que nous avons citée, nous n'avons fait aucune mesure de chronaxie pendant deux heures quinze. Par de très nombreuses expériences analogues, nous pouvons affirmer que jamais, au début des mesures, il ne s'est produit de variation de chronaxie sur le nerf ou sur le muscle. L'intoxication de ceux-ci par la santonine se fait très lentement et, au cours de ce temps, les valeurs de la chronaxie du nerf et du muscle sont toutes voisines de leur valeur normale.

Nous avons voulu augmenter la dose de santonine agissant sur la préparation neuro-musculaire afin d'accélérer le phénomène d'intoxication. Pour cela, nous avons réalisé une émulsion de 0 gr. 50 de santonine dans 10 cm³ de liquide de RINGER au moyen de gomme adragante. Nous avons ainsi essayé une suspension qui se maintient bien. Nous avons obtenu la même action sur la chronaxie du nerf et du muscle et les inexcitabilités n'ont pas été atteintes plus rapidement.

Voici les valeurs obtenues avec une suspension de 0,50 °/₀ de santonine. Nous avons utilisé 50 cm³ de solution pour la mesure.

TABLEAU II. — *15 janvier 1935. Grosse grenouille mâle* (Rana temporaria).

	NERF		MUSCLE	
	V. R. en volts	C. Chr. en microfarads	V. R. en volts	C. Chr. en microfarads
Après 15 minutes dans le Ringer .	0,4	0,05	2,6	0,05
15 minutes	0,5	0,05	2.8	0,05
15 minutes	0,5	0,04	2,5	0,05
15 minutes	0,6	0,04	2,8	0,06
15 minutes	0,5	0,04	3.0	0,06
16 minutes	0,5	0,03	3,1	0,07
20 minutes	0,4	0,04	2,7	0,08
15 minutes	0,5	0,04	3,0	0,06
20 minutes	0,4	0,05	2,9	0,07
10 minutes	0,4	0,04	3,1	0,07
1 h. 38 après cette mesure : inexcitable			7,3	0,16
1 h. 46 après cette mesure : inexcitable			8,1	0,22
1 h. 15 après cette mesure : inexcitable			7,8	0,20
20 minutes après cette mesure : inexcitable.			7,9	0,26
Le 16 janvier, soit 17 heures après cette mesure on obtient les valeurs suivantes :				
Inexcitable			9,0	0,23

Enfin, nous devons ajouter qu'il a toujours fallu opérer sur des solutions fraîchement préparées de santonine, qu'il s'agisse de solution saturée ou de suspension de santonine dans le liquide de RINGER. En

©BIU Santé

effet, une solution âgée de vingt-quatre heures, tout en conservant une action identique sur la chronaxie du nerf et du muscle a cependant une toxicité plus faible. Celle-ci se traduit par une augmentation du temps au bout duquel l'inexcitabilité du nerf est atteinte. Il se formerait donc, avec le temps, une hydrolyse de la santonine qui donnerait de l'acide santoninique que l'on sait inactif comme anthelmintique.

En résumé, la santonine agit sur la préparation neuro-musculaire de grenouille en triplant ou quadruplant la valeur normale de chronaxie du muscle et en diminuant à peine celle du nerf.

2. — Étude de la cosine.

C'est par la cosine que nous avons commencé l'étude des anthelmintiques du groupe filicique. Nous étudierons ensuite l'acide filicique lui-même, ce qui nous permettra de savoir si ces deux composés dérivant de la phloroglucine ont une action identique sur la chronaxie neuro-musculaire de la grenouille.

La cosine, principe extrait du kousso se présente sous forme d'une poudre jaune, nettement cristallisée. Au point de vue chimique, elle dériverait par dédoublement de la cositoxine. Sa formule brute est elle-même mal connue. D'après Lobeck (1901), elle serait : $C^{33}H^{30}O^{7}$.

Son action comme anthelmintique est assez discutée. Le principe actif du kousso serait la cosotoxine; cependant, la cosine amorphe aurait une grande activité tœnifuge qu'elle devrait à la cosotoxine qu'elle contient.

D'ailleurs, dans la thérapeutique actuelle, ce n'est ni la cosine, ni la cosotoxine qui sont employées. On utilise l'ensemble des principes tænifuges du *kousso* comme apozème. Aussi, Sivio Rebello, Gomès da Costa et Toscano Rico (6) ont-ils étudié l'action du *kousso* sur les Cestodes en employant une infusion à 2 °/₀. Sur le tænia, ils ont trouvé une action identique de l'infusion de *kousso*, de l'infusion de *fougère mâle* et de l'infusion de *grenadier*.

Nous aurions aussi pu étudier l'action sur la chronaxie d'une infusion de *kousso*, mais alors il nous aurait été difficile de conclure à une action nette de la cosine sur la préparation sciatique gastro-cnémien de la grenouille, l'apozème de *kousso* contenant à côté de la cosotoxine et de la cosine, du tanin, des huiles essentielles et une résine.

Nous avons utilisé la cosine pure. A froid, cette poudre est à peu près insoluble dans le liquide de Ringer. Si l'on en fait une suspension et que l'on maintienne le mélange à l'ébullition pendant cinq minutes, on arrive à dissoudre 0 gr. 1 de cosine dans 100 cm³ de liquide de Ringer d'après les dosages pondéraux que nous avons effectués.

Nous avons comme toujours opéré par la méthode des bains sur 50 cm³ d'une telle solution qui contenait donc 0,05 de cosine. Dans le

©BIU Santé

tableau III, nous faisons figurer les valeurs de la chronaxie du nerf et du muscle à l'état normal, puis celles-ci au cours de l'intoxication.

La source de potentiel utilisée était de 12 volts et les expériences ont été faites sur *Rana temporaria*.

TABLEAU III. — *9 avril 1935. Grosse grenouille mâle* (Rana temporaria).

	NERF		MUSCLE	
	V. R. en volts	C. Chr. en microfarads	V. R. en volts	C. Chr. en microfarads
Après 15 minutes dans le Ringer .	0,4	0,05	2,5	0,05
23 minutes	0,5	0,04	2,4	0,06
15 mniutes	0,4	0,04	2,5	0,06
15 minutes	0 3	0,06	2,7	0,05
15 minutes	0,4	0,04	2,7	0,06
21 minutes	0,3	0,03	2,7	0,07
19 minutes	0,4	0,04	2,9	0,06
10 minutes	0,4	0,04	3,2	0,07
18 minutes	0,4	0,03	3,7	0,05
17 minutes	0,5	0,03	5,0	0,05
22 minutes	Inexcitable.		7,0	0,19
25 minutes	*Id.*		9,5	0,17
22 minutes	*Id.*		14,0	Réponse.

La cosine agit donc en diminuant la chronaxie du nerf d'une façon appréciable et en augmentant celle du muscle. Celle-ci atteint à la fin de l'expérience citée ci-dessus une valeur triple, presque quadruple de ce qu'elle était avant l'expérience.

Au cours d'autres déterminations, la chronaxie du muscle s'est toujours élevée, mais d'une façon moins importante. En fin d'expérience, la chronaxie musculaire n'était que doublée ou triplée.

Quoi qu'il en soit, le muscle reste toujours plus longtemps excitable que le nerf et c'est seulement quand le nerf devient inexcitable que la chronaxie du muscle devient double ou triple de sa valeur initiale.

Dans le tableau cité, le nerf ne répond plus aux excitations au bout de deux heures cinquante-cinq. Dans d'autres expériences, le nerf s'est montré inexcitable au bout d'un temps un peu plus court. Malgré tout, après deux ou trois heures de bain, il a toujours été impossible d'exciter le muscle indirectement. Bien que la cosine ait agi sur la préparation sciatique gastro-cnémien à une dose plus faible que la santonine, elle a néanmoins amené la mort du nerf au bout d'un temps plus court que ne l'a fait la santonine elle-même. Enfin, la cosine paraît abaisser plus la chronaxie du nerf que la santonine. Cette dernière, par contre, augmente plus intensivement la chronaxie du muscle.

©BIU Santé

Cependant, malgré ces quelques différences d'intensité d'action, la santonine et la cosine ont sur la chronaxie du système gastro-cnémien de grenouille une action identique qui se traduit chez l'une et chez l'autre par une diminution de la chronaxie du nerf et une augmentation de celle du muscle.

3. — Étude de l'acide filicique.

L'acide filicique, principe isolé de l'extrait de fougère mâle, est connu depuis longtemps pour ses propriétés anthelmintiques. Sa formule brute est : $C^{35}H^{56}O^{5}$. Bohm en a donné la formule de constitution, formule assez compliquée vu le grand poids moléculaire de ce corps. L'action pharmacodynamique de l'acide filicique lui-même paraît être de nos jours assez discutée, certains auteurs ayant montré que cet acide agissait différemment suivant qu'il se présentait à l'état cristallin ou à l'état amorphe. C'est ainsi que pour Poulson l'acide filicique, sous la forme amorphe, est un tænifuge puissant tandis qu'à l'état cristallisé il ne possède aucune action anthelmintique.

Ce que les auteurs ont surtout étudié, c'est l'action anthelmintique de l'extrait de fougère mâle. En 1928, l'école portugaise avec Gomès da Costa, Toscano Ricco, Silvio Rebello, par la méthode des enregistrements graphiques a étudié l'action de l'extrait de fougère mâle en infusion à 2 p. 100 dans le liquide de Ringer.

Sur le ver de terre, ils constatent une action paralysante de l'extrait de *fougère mâle*. Sur les *Cestodes*, ils observent une action intense de l'anthelmintique. Sur les *Ankylostomes*, l'extrait de *fougère mâle* est peu actif.

L'action de l'acide filicique lui-même avait été signalée au point de vue pharmacodynamique, en 1926 déjà par G. Pennati. L'auteur compare l'action de l'acide filicique et de l'acide filmaronique chez les animaux à sang froid et à sang chaud. Pour lui, l'acide filicique est plus toxique, il agit sur le cœur en troublant le rythme et en déterminant l'arrêt de cet organe. Il agit également d'une façon active sur la fibre musculaire. Nous avons essayé l'acide filicique pur sur la préparation sciatique gastro-cnémien de la grenouille. C'est un corps jaunâtre pulvérulent très peu soluble dans le Ringer. Aussi, pour avoir une solution du principe actif, nous avons dû faire une suspension d'acide filicique dans 100 cm³ de Ringer et porter ce mélange à l'ébullition pendant cinq minutes. Le mélange est ensuite abandonné au refroidissement et filtré. On complète à 100 cm³ le liquide obtenu. Une telle solution renferme 0,02 °/₀ d'acide filicique, chiffre obtenu par évaporation dans le vide sulfurique.

Pour chaque mesure de chronaxie, nous avons employé 50 cm³ de la solution d'acide filicique dans le Ringer, la solution a toujours été pré-

©BIU Santé

parée juste au moment de l'emploi. Elle est limpide, jaune clair et de réaction légèrement acide au tournesol. Voici les résultats de son action sur le sciatique gastro-cnémien de grenouille séparé de l'animal. Comme toujours, nous donnons dans le tableau IV d'abord les valeurs de la chronaxie du nerf et du muscle à l'état normal, puis celle de dix en dix minutes pendant l'intoxication par l'acide filicique. La source de potentiel est de 12 volts.

TABLEAU IV. — *18 juin 1935. Grenouille mâle moyenne* (Rana temporaria).

	NERF		MUSCLE	
	V. R. en volts	C. Chr. en microfarads	V. R. en volts	C. Chr. en microfarads
Après 15 minutes dans le Ringer .	0,3	0,05	2,4	0,05
10 minutes	0,3	0,04	2,5	0,06
11 minutes	0,4	0,03	2,0	0,06
10 minutes	0,4	0,04	1,7	0,06
10 minutes	0,5	0,03	1,9	0,06
10 minutes	0,5	0,03	2,7	0,06
10 minutes	0,7	0,02	4,7	0,05
10 minutes	Inexcitable.		Inexcitable.	

L'acide filicique diminue donc la chronaxie du nerf. Quand celle-ci atteint la moitié de sa valeur à l'état normal, le muscle devient inexcitable indirectement. La chronaxie du muscle est peu changée. On constate seulement une très légère oscillation en plus ou en moins autour de la valeur normale.

Les voltages rhéobasiques du nerf et du muscle augmentent au cours de l'intoxication, de plus, dans les expériences avec l'acide filicique, le nerf et le muscle deviennent inexcitables presque en même temps. Dans l'expérience citée ci-dessus, ils le deviennent presque au même moment.

Enfin, bien que dissous dans le liquide de RINGER en très faible quantité, l'acide filicique a néanmoins une action très sensible sur la préparation gastro-cnémien de grenouille. En une heure trente (une heure onze dans l'expérience citée ci-dessus) le nerf et le muscle deviennent inexcitables.

Par tous ces caractères, l'acide filicique paraît donc se distinguer des anthelmintiques que nous avons déjà étudiés, c'est-à-dire de la santonine et de la cosine. Cet acide n'a pas, en effet, la même action sur la chronaxie du nerf sciatique et du muscle gastro-cnémien de la grenouille car la santonine et la cosine agissent surtout en augmentant la chronaxie du muscle. Lui seul aussi présente le fait de rendre inexcitables le

©BIU Santé

nerf et le muscle au bout du même temps de séjour dans le bain. Enfin, lui seul agit d'une façon particulièrement active puisque en une heure trente nous constatons la mort du nerf et du muscle.

La parenté chimique (en tant que dérivés de la phloroglucine) qui existe entre la cosine et l'acide filicique n'est donc pas suivie d'un parallélisme d'action sur la chronaxie.

Conclusions générales.

L'action de divers autres anthelmintiques sur la chronaxie est déjà connue. C'est ainsi que la pyréthrine (Chevalier et Ripert) agit peu sur la chronaxie du sciatique de la grenouille tandis qu'elle augmente beaucoup la chronaxie du gastro-cnémien.

R. Trensz, dans sa thèse, signale une action pharmacodynamique identique de l'huile de graine de *Torreya nucifera*. La chronaxie du nerf diminue légèrement tandis que celle du muscle s'élève d'une façon très nette et atteint, lors de l'inexcitabilité de celui-ci, une valeur triple de sa valeur normale.

J. P. Tischmacher, dans sa thèse, indique également que l'embéline, principe tænifuge extrait de l'*Embelia læta*, a sur la chronaxie du gastro-cnémien de grenouille une action très prononcée : l'embéline agit en diminuant la chronaxie du nerf, celle du muscle reste à peu près inchangée. On se trouve donc ici en présence d'une intoxication du type strychnine.

L'acide filicique se rapproche beaucoup par son action sur la chronaxie de l'embéline qui, elle aussi, entraine en même temps l'inexcitabilité du nerf et de son muscle.

J. E. Lobstein † et Mme Simonet Jeanguyot.

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

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Heffter. *Handb. der exper. Pharm.*, 1924, Berlin.
Lebeau (P.) et Courtois (G.). *Traité de pharmacie chimique*. Masson, édit., Paris, 1929.
Zunz (E.). *Eléments de pharmacodynamie spéciale*. Masson, édit., Paris, 1932.
Chevalier et Ripert. *Bull. Sc. pharm.*, 1930, **37**, p. 158.
Gomès da Costa (S. F.). *Arch. intern. de pharmac. et de thérap.*, 1931, **41**.
Gomès da Costa (S. F.), *C. R. Soc. Biol.*, 1926, **95**, p. 1237, 1277, 1280 ; 1927, **96**, p. 883 ; 1928, **98**, p. 1604 ; 1929, **100**, p. 600 ; 1930, **103**, p. 339, 342, 345, 1257, 1260, 1262.
Penneti (G.). *Arch. intern. de pharmac. et thérap.*, 1926, **31**, p. 395.
Rebello (S.) et Toscano Rico (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **94**, p. 915.
Rebello (S.), Gomès da Costa, Toscano Rico. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, **94**, p. 913 ; 1928, **98**, p, 470, 473, 475, 993, 995, 1021.

©BIU Santé

Tichmacher (J. P.). Etude botanique, chimique et pharmacodynamique des fruits de *l'Embelia læta. Thèse Doct. univ.* (*Pharm.*), Strasbourg, 1934.
Toscano Rico (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1926, **94**, p. 921.
Toscano Rico (J). *C. R. Soc. Biol*, 1926, **94**, p. 915, 918; 1926, **95**, p. 1287, 1593, 1595, 1597, 1599; 1927, **97**, p. 718, 719, 880; 1929, **102**, p. 207, 217, 218.
Tocco Tocco (L.). *Bull. Sc. pharm.*, 1925, **52**, p. 582.
Trensz (R.). Etude botanique chimique et pharmacodynamique des graines de *Torreya nucifera. Thèse Doct. univ.* (*Pharm.*), Strasbourg, 1933.

Nouveau procédé de stérilisation des pansements en boîtes fermées.

Dans un article paru récemment dans ce *Bulletin*[1], M. A. Leseurre expose les résultats de recherches faites sur la stérilisation des pansements en boîtes fermées, et il en tire les conclusions suivantes :

La stérilisation des pansements en boîtes fermées présente un gros intérêt du fait que ce procédé assure à ces pansements une conservation stérile illimitée; elle n'est cependant réalisable, que si l'on a soin d'ajouter dans les boîtes, avant leur fermeture, une certaine quantité d'eau dans le but d'éviter que les pansements ne se dessèchent pendant l'échauffement nécessaire à leur stérilisation. Faute d'apporter au coton cette humidité supplémentaire, toute stérilisation en boîtes fermées devient illusoire.

Si nous sommes d'accord avec M. Leseurre sur le grand intérêt que présente la stérilisation en boîtes fermées, il nous est, par contre, difficile d'accepter les conclusions de son travail sur les conditions dans lesquelles il est nécessaire d'opérer.

Nous avons pu, en effet, réaliser au cours de ces deux dernières années suivant un procédé breveté, la stérilisation en boîtes fermées, sans addition d'eau, de plus de 200.000 pansements de toutes sortes, et 3.000 contrôles nous ont permis de juger de l'excellence de cette nouvelle méthode de stérilisation dont les conditions générales d'applications sont les suivantes :

Les pansements sont placés dans des boîtes en fer étudiées tout spécialement pour l'utilisation du procédé; les boîtes sont ensuite fermées par un couvercle serti (la soudure étant à éviter à cause de sa moindre résistance); elles sont placées dans un autoclave d'un genre particulier et chauffées à 135° pendant un temps variant d'un à trois quarts d'heure suivant le genre de pansements à stériliser.

Dans chaque autoclave se trouve une boîte renfermant :

1° Un témoin coloré (P. F. 128°) placé au centre de la boîte et dont la fusion est contrôlée après stérilisation;

1. Voir plus haut, p. 370.

©BIU Santé

2° Deux témoins ensemencés avec du *B. subtilis* sporulé qui, après autoclavage, sont mis en bouillon de culture et ne doivent pas pousser après quarante-huit heures de séjour à l'étuve à 37°.

La mise au point du procédé dont nous venons de donner les grandes lignes a nécessité une étude préalable dont nous allons exposer maintenant les principaux résultats, et d'où nous tirerons des conclusions tout à fait différentes de celles de M. LESEURRE.

Nous examinerons successivement les trois points suivants du problème de la stérilisation des pansements en boîtes fermées.

1° Stérilité des pansements;
2° Déshydratation et rébydratation des pansements;
3° Déformation des boîtes.

1° STÉRILITÉ DES PANSEMENTS

Toute l'argumentation de M. LESEURRE repose sur les seuls faits d'expériences suivants :

Des tampons de toile placés à l'intérieur de la boîte suivant l'axe central du pansement et à trois hauteurs différentes accusent, après autoclavage et ouverture de la boîte, une perte de poids égale à — 4,08 °/₀ pour le tampon situé le plus bas, — 0,42 °/₀ pour celui qui est placé au centre, — 1,12 °/₀ pour le tampon du haut; si l'on répète cette expérience après avoir étalé sur le fond intérieur de la boîte un linge mouillé avec 20 gr. d'eau, les tampons de toile accusent alors les différences de poids suivantes : + 0,19 °/₀ au fond, + 0,47 °/₀ au centre, — 0,37 °/₀ en haut.

De ces résultats M. LESEURRE tire les conclusions suivantes :

« Il y a eu dessèchement du coton au cours des échauffements comme dans une étuve sèche et la stérilisation ne saurait en conséquence être garantie, l'humidité des microbes, nécessaire à leur destruction, participant de celle des pansements qui les supportent et non de celle de la vapeur qui les enveloppe. »

Et plus loin... :

« L'humidité nécessaire à la destruction des microbes étant définie par la présence d'eau vésiculaire uniformément répartie, il serait absurde de qualifier humide le milieu constitué par des pansements qui, à ce point de vue, déjà secs à l'origine, ont encore perdu partie de leur humidité naturelle. »

Enfin... :

« Le mouillage préalable, limité aux fonds de la boîte, permet donc seul de garantir la stérilisation en boîtes initialement fermées. »

Et... :

« La destruction des foyers septiques et plus spécialement celle des germes sporulés, n'est donc réalisable qu'après mouillage initial. »

Ces conclusions très catégoriques nous paraissent injustifiées, car s'il

©BIU Santé

y a, dans le travail de M. LESEURRE, une partie expérimentale ayant des bases, elle est suivie de considérations sur les conditions d'humidité qui ne sont appuyées par aucun fait précis et qui sont directement opposées aux expériences fondamentales que l'un de nous a réalisées, il y a des années déjà, et qui montrent ce qu'il faut entendre par stérilisation sèche. L'expérience type est la suivante :

Du coton est imprégné d'une culture sporulée de *Bacillus subtilis*, puis desséché dans une étuve à 37°, ensuite réexposé à l'air pour lui faire prendre l'humidité normale qui charge le coton mis dans des conditions habituelles.

Une partie de ce coton est introduite dans un tube à essai que l'on ferme à la lampe, et l'autre partie mise en même quantité dans un tube à essai de même taille que l'on bouche simplement par un tampon de coton non souillé.

Deux séries de tubes sont mis dans une étuve réglée au préalable à 120° (étuve sèche).

La température est atteinte dans un tube témoin en quinze minutes environ. On sort ensuite ces tubes deux par deux, l'un ouvert et l'autre fermé, après un quart d'heure de séjour à 120°, après une demi-heure, quarante-cinq minutes et une heure (non compris le temps mis à acquérir la température de 120°).

Les tampons de coton de ces deux séries de tubes sont ensemencés dans des ballons de bouillon mis à 37°.

Tous les cotons qui ont été chauffés à 120° en tube ouvert, même pendant une heure, donnent un développement.

Ceux qui ont été chauffés en tubes fermés sont tous stériles après un quart d'heure de chauffage à 120°.

D'autres expériences nous ont montré que, pour stériliser en tubes ouverts, il fallait pousser la température à 145° au moins pendant une heure pour obtenir la stérilisation ; c'est là de la stérilisation à sec.

En tubes fermés, nous avons la stérilisation humide totalement différente ; l'humidité normale des cotons ainsi traités était environ de 8 à 8,5 %. Cette humidité est suffisante pour assurer la mort des spores à 120°, aussi facilement et aussi rapidement que si l'on était en milieu saturé de vapeur d'eau.

Une humidité normale de 4 % a été reconnue, dans nos essais, insuffisante pour assurer cette stérilisation.

Ces expériences peuvent être répétées par tout bactériologiste et nous paraissent autrement décisives que l'allégation de M. LESEURRE sur les nécessités d'une « présence d'eau vésiculaire uniformément répartie », allégation que ne soutient aucune expérience.

Dans la pratique, nous avons dépassé les conditions minima de stérilisation pour être plus que certains du résultat obtenu, et voici des expériences complémentaires qui nous paraissent autrement concluantes que les essais cités par M. LESEURRE.

©BIU Santé

Expérience I. — Dans 6 boites A, B, C, D, E, F d'une capacité de 240 cm³ et d'une hauteur de 11 cm. on met 25 gr. de coton hydrophile à l'intérieur duquel on place aux 1er, 2e et 3e tiers de la hauteur, d'une part, au centre, un témoin coloré fondant à 128°, d'autre part, l'un au centre, l'autre près de la paroi, deux témoins ensemencés avec du *B. subtilis* sporulé; les boites A-B-C sont fermées par un couvercle serti; les boites D, E, F sont simplement recouvertes à la partie supérieure d'une légère couche de coton placée entre deux feuilles de papier Joseph, et sont donc pratiquement ouvertes.

Les boites sont chauffées à 140° deux par deux l'une à côté de l'autre, le thermomètre entre elles, dans une étuve à huile de Gay-Lussac pendant les temps suivants :

Boites A et D. . . . . 1/4 d'heure.
Boites B et E. . . . . 1/2 heure.
Boites C et F . . . . . 1 heure.

La température de 140° est atteinte dans l'étuve en cinquante minutes, et les boites sont refroidies à 80° en vingt-cinq minutes.

Après refroidissement elles sont ouvertes, les témoins colorés sont examinés et les témoins ensemencés sont placés en bouillon et à l'étuve à 37°.

Résultats.

BOÎTES	TÉMOIN coloré	PREMIER TÉMOIN ENSEMENCÉ			DEUXIÈME TÉMOIN ENSEMENCÉ		
		Etuve 15 heures	Etuve 24 heures	Etuve 48 heures	Etuve 15 heures	Etuve 24 heures	Etuve 48 heures
A, *h*	Fondu.	—	—	—	—	—	—
m	Fondu.	—	—	—	—	—	—
b	Fondu.	—	—	—	—	—	—
B, *h*	Fondu.	—	—	—	—	—	—
m	Fondu.	—	—	—	—	—	—
b	Fondu.	—	—	—	—	—	—
C, *h*	Fondu	—	—	—	—	—	—
m	Fondu.	—	—	—	—	—	—
b	Fondu.	—	—	—	—	—	—
D, *h*	Fondu.	—	+	++	—	+	++
m	Fondu.	+	++	++	+	++	++
b	Fondu.	+	++	++	+	++	++
E, *h*	Fondu.	—	+	++	—	+	++
m	Fondu.	+	++	++	+	++	++
b	Fondu.	+	++	++	+	++	++
F, *h*	Fondu.	—	+	++	—	+	++
m	Fondu.	—	+	++	—	+	++
b	Fondu.	+	++	++	+	++	++

h, haut; *m*, milieu; *b*, bas de la boite.

Expérience II. — Dans six boites cylindriques A', B', C', D', E', F', d'une capacité de 2 lit. 700 et d'une hauteur de 23 cm., on met 200 gr.

©BIU Santé

de coton hydrophile à l'intérieur duquel on place, comme dans l'expérience I, trois témoins colorés et six témoins ensemencés.

Les trois boîtes A′, B′, C′, sont fermées par un couvercle serti; les boîtes D′, E′, F′ sont recouvertes d'une mince couche de coton comme les boîtes D, E, F.

Les boîtes sont chauffées dans un four PASTEUR à 140°, deux par deux, placées l'une à côté de l'autre, avec un thermomètre entre elles et pendant les temps suivants :

Boîtes A′ et D′ . . . . . 1/4 d'heure.
Boîtes B′ et E′. . . . . 1/2 heure.
Boîtes C′ et F′. . . . . 1 heure.

La température de 140° est atteinte dans le four en cinquante minutes; les boîtes sont refroidies à 80° en vingt-cinq minutes; après refroidissement, elles sont ouvertes, les témoins colorés sont examinés et les témoins ensemencés sont placés en bouillon de culture à l'étuve à 37°.

Résultats.

BOÎTES	TÉMOIN coloré	PREMIER TÉMOIN ENSEMENCÉ			DEUXIÈME TÉMOIN ENSEMENCÉ		
		Etuve 15 heures	Etuve 48 heures	Etuve 3 jours	Etuve 15 heures	Etuve 48 heures	Etuve 3 jours
A′, *h* . . .	Non fondu.	—	++	++	—	++	++
m . . .	Non fondu.	—	—	—	—	—	—
b . . .	Fondu.	—	—	—	—	—	—
B′, *h* . . .	Non fondu.	—	++	++	—	++	++
m . . .	Non fondu.	—	—	—	—	—	—
b . . .	Fondu.	—	—	—	—	—	—
C′, *h* . . .	Fondu.	—	—	—	—	—	—
m . . .	Fondu.	—	—	—	—	—	—
b . . .	Fondu.	—	—	—	—	—	—
D′, *h* . . .	Non fondu.	+	++	++	+	++	++
m . . .	Non fondu.	+	++	++	+	++	++
b . . .	Non fondu.	+	++	++	+	++	++
E′, *h* . . .	Non fondu.	+	++	++	+	++	++
m . . .	Non fondu.	+	++	++	—	++	++
b . . .	Non fondu.	+	++	++	—	++	++
F′, *h* . . .	Non fondu.	+	++	++	+	++	++
m . . .	Non fondu.	+	++	++	+	++	++
b . . .	Fondu.	—	++	++	—	++	++

EXPÉRIENCE III. — Six boîtes cylindriques G′, H′, I′, J′, K′, L′, semblables à celles de l'expérience II, sont remplies de coton comme précédemment; on place à l'intérieur du coton trois témoins colorés et six témoins ensemencés.

Les boîtes G′, H′, I′ sont fermées par un couvercle serti.

Les boîtes J′, K′, L′ sont recouvertes à la partie supérieure d'une couche de coton.

©BIU Santé

Les boîtes sont placées dans un autoclave spécial où elles sont chauffées à 140° pendant les temps suivants :

Boîtes G′ et K′ . . . . . 1/4 d'heure.
Boîtes H′ et L′ . . . . . 1/2 heure.
Boîtes I′ et M′ . . . . . 1 heure.

La température de 140° est atteinte dans l'autoclave en cinquante minutes environ. Les boîtes sont refroidies à 80° en une demi-heure; après refroidissement elles sont ouvertes comme précédemment et examinées.

Résultats.

BOÎTES	TÉMOIN coloré	PREMIER TÉMOIN ENSEMENCÉ			DEUXIÈME TÉMOIN ENSEMENCÉ		
		Etuve 15 heures	Etuve 48 heures	Etuve 3 jours	Etuve 15 heures	Etuve 48 heures	Etuve 3 jours
G′, *h*	Fondu.	—	—	—	—	—	—
m	Fondu.	—	—	—	—	—	—
b . .	Fondu.	—	—	—	—	—	—
H′, *h* . . .	Fondu.	—	—	—	—	—	—
m	Fondu.	—	—	—	—	—	—
b	Fondu.	—	—	—	—	—	—
I′, *h*	Fondu.	—	—	—	—	—	—
m . . .	Fondu.	—	—	—	—	—	—
b	Fondu.	—	—	—	—	—	—
J′, *h*	Fondu.	—	—	—	—	—	—
m	Fondu.	—	—	—	—	—	—
b	Fondu.	—	—	—	—	—	—
K′, *h*	Fondu.	—	—	—	—	—	—
m	Fondu.	—	—	—	—	—	—
b . . .	Fondu.	—	—	—	—	—	—
L′, *h*	Fondu.	—	—	—	—	—	—
m . . .	Fondu.	—	—	—	—	—	—
b	Fondu.	—	—	—	—	—	—

Conclusions. — Les expériences I et II permettent d'affirmer que l'atmosphère créée dans une boîte fermée renfermant du coton et chauffée à 140° ne peut être identifiée avec celle d'une étuve sèche, et que, s'il y a bien dessèchement du coton, il n'est pas « absurde » d'admettre que l'humidité cédée par le coton joue un rôle dans la stérilisation, puisqu'un pansement placé dans une boîte fermée, chauffée un quart d'heure à 140°, est stérile, alors qu'un pansement placé dans une boîte ouverte, chauffée une heure à 140°, ne l'est pas.

Le rôle que joue cette humidité cédée par le coton est le même que celui que joue la vapeur d'eau produite dans un autoclave destiné à stériliser les pansements en boîtes ouvertes, comme le prouve l'expérience III.

On peut donc considérer que, dans le procédé que nous appliquons, chaque boîte chauffée constitue un petit autoclave individuel dans lequel la stérilisation se fait d'autant mieux que l'humidité nécessaire vient des fibres elles-mêmes du coton.

©BIU Santé

Nous avons tenu à faire des expériences avec des boîtes dont les formats étaient à la fois le plus petit et le plus grand de ceux que l'on trouve dans le commerce, pour montrer que le procédé de stérilisation en boîtes fermées est applicable quelle que soit la dimension des boîtes.

II. — DÉSHYDRATATION ET RÉHYDRATATION DES PANSEMENTS.

a) Déshydratation. — Bien que cette question ne nous semble pas d'une importance capitale, nous avons cependant fait à ce sujet quelques expériences dont les résultats sont intéressants.

M. Leseurre, comme nous l'avons dit, tire ses conclusions des pertes de poids qu'accusent *après autoclavage et ouverture de la boîte* les tampons de toile placés dans la masse du coton ; mais, d'autre part, il dit :

« Bien que sec, au point de vue hygrométrique, le coton naturellement humide à 9 °/₀ s'échauffe d'abord à la périphérie, s'y dessèche progressivement, l'eau ainsi vaporisée distillant vers le centre autant qu'il reste relativement froid. Vient-on à refroidir la boîte, en ouvrant par exemple l'autoclave, ainsi qu'en l'espèce il a été fait au temps trente-deux minutes, l'eau condensée au centre du coton distille aussitôt vers la paroi du récipient, maintenant la moins chaude, brutalement le thermomètre descend à 60° en raison du refroidissement produit par la vaporisation spontanée, puis finalement remonte, la température environnante du coton resté sec n'ayant pu subir le même refroidissement ».

Si à l'ouverture de l'autoclave se produisent cette condensation de l'eau sur les parois et ce dessèchement de la partie centrale du coton, nous ne comprenons pas comment les chiffres donnés pour les pertes d'humidité des tampons correspondent aux pertes réelles *pendant la stérilisation*, puisque les tampons de toile ne peuvent être pesés qu'*après autoclavage et ouverture de la boîte*.

D'autres détails relevés dans les expériences de M. Leseurre nous semblent aussi devoir diminuer la valeur des résultats indiqués :

C'est d'abord l'emploi de tampons de toile, la déshydratation et l'hydratation de ce tissu pouvant ne pas être analogue à celui du coton ; c'est ensuite la position axiale de ces tampons, qui peut donner une idée de l'état d'humidité dans l'axe central de la boîte, mais ne donne aucune indication précise sur l'humidité pariétale ; c'est enfin la pesée des tampons après le maintien à la température de 128° pendant dix minutes seulement, temps qui est manifestement insuffisant pour l'établissement de l'équilibre de température dans la boîte, d'autant plus que l'échauffement a été rapidement fait.

Nous avons essayé, dans la mesure du possible, de remédier aux inconvénients ci-dessus indiqués dans les expériences que nous allons maintenant décrire :

©BIU Santé

Expérience IV. — Dans six boites A, B, C, D, E, F, d'une capacité de 240 cm³ et d'une hauteur de 11 cm., on met 24 gr. de coton disposé dans la hauteur en trois couches pesant chacune 8 gr. exactement et séparées les unes des autres par un feuille de papier Joseph.

Les boites, A, B, C, portées en cinquante minutes à la température de 140° dans une étuve à huile Gay-Lussac sont maintenues à cette température les temps suivants :

Boite A.	5 minutes.
Boite B.	15 minutes.
Boite C	30 minutes.

Les boites sont ensuite retirées très rapidement de l'étuve, enveloppées de chiffons isolants, ouvertes aussitôt et les différentes couches de coton sont sorties de la boite et mises dans des flacons tarés que l'on ferme immédiatement et hermétiquement.

Les flacons pesés donnent le poids des différentes couches de coton.

Les boites D, E, F, sont chauffées dans un bain d'huile, porté en cinquante minutes à 140°, et maintenu à cette température pendant les temps suivants :

Boite D	5 minutes.
Boite E	15 minutes.
Boite F	30 minutes.

Les boites sont alors légèrement soulevées pour permettre aux couvercles d'être en dehors de l'huile; elles sont ouvertes immédiatement et les différentes couches de coton sont sorties et placées dans des flacons tarés comme précédemment.

Résultats.

BOITES	POIDS DU COTON	PERTE DE POIDS en valeur absolue	PERTE DE POIDS °/₀
A, *h*	7,792	0,208	2,60
m	7,743	0,257	3,21
b	7,614	0,386	4,82
B, *h*	7,749	0,251	3,14
m	7,710	0,290	3,62
b	7,635	0,365	4,56
C, *h*	7,683	0,317	3,70
m	7,657	0,343	4,29
b	7,633	0,367	4,60
D, *h*	7,797	0,203	2,54
m	7,723	0,277	3,46
b	7,628	0,372	4,65
E, *h*	7,737	0,263	3,30
m	7,643	0,356	4,45
b	7,608	0,392	4,90
F, *h*	7,737	0,263	3,30
m	7,655	0,345	4,31
*b*½	7,635	0,365	4,56

©BIU Santé

Expérience V. — Dans trois boîtes D′, E′, F′, cylindriques, d'une capacité totale de 2 lit. 700 et d'une hauteur de 23 cm., on met 200 gr. de coton disposé dans la hauteur en trois couches entre lesquelles on intercale trois autres couches de coton d'un diamètre égal à celui de la boîte, pesant très exactement 10 gr. et séparées par des feuilles de papier Joseph.

Les boîtes sont chauffées dans un bain d'huile à 140° pendant les temps suivants :

Boîte D′	1/4 d'heure.
Boîte E′	1/2 heure.
Boîte F′	1 heure.

Elles sont ensuite traitées comme les boîtes D, E, F, de l'expérience précédente.

Résultats.

BOÎTES	POIDS DU COTON après autoclavage	PERTE DE POIDS en valeur absolue	PERTE DE POIDS °/₀
D′, *h*	9,809	0,191	1,91
m	9,796	0,204	2,04
b	9,709	0,291	2,91
E′, *h*	9,757	0,243	2,43
m	9,735	0,265	2,65
b	9,614	0,386	3,86
F′, *h*	9,711	0,289	2,89
m	9,682	0,318	3,18
b	9,583	0,417	4,17

Conclusions. — Étant donné les précautions prises nous pouvons admettre que les nombres trouvés représentent, avec une approximation suffisante, la déshydratation réelle des différentes parties du coton pendant la stérilisation.

Les résultats montrent que :

1° Les différences de poids extrêmes ne sont jamais supérieures à 2,3 °/₀ et qu'elles vont en s'atténuant au cours de la stérilisation comme l'indique le tableau suivant.

Différences extrêmes.

TEMPS DE CHAUFFAGE à 140°	COTON 20 GR. étuve	COTON 24 GR. bain d'huile	COTON 200 GR. bain d'huile
5 minutes	2,22	2,11	»
15 minutes	1,42	1,60	2,00
30 minutes	0,90	1,26	1,43
60 minutes	»	»	1,28

L'équilibre est plus lent à s'établir dans les boîtes renfermant 200 gr.

©BIU Santé

de coton, mais, compte tenu d'un certain décalage, l'établissement de cet équilibre se fait très sensiblement comme dans les boîtes renfermant 24 gr. de coton.

2° La déshydratation de la partie centrale est toujours intermédiaire entre celles des parties basse et haute de la boîte; c'est la partie basse qui se dessèche le plus rapidement.

b) Réhydratation. — Les expériences qui suivent ont été faites dans le but de rechercher avec quelle vitesse le coton déshydraté réabsorbait l'eau qu'il avait cédée, si cette réabsortion était totale et si toutes les parties du coton se réhydrataient également.

Expérience VI. — Dans cinq boîtes cylindriques G, H, I, J, K, d'une capacité de 2 lit. 700 et d'une hauteur de 23 cm., on met 200 gr. de coton disposé comme dans l'expérience V avec couches de coton intermédiaires de 10 gr.

Les boîtes sont chauffées à l'autoclave à 140° pendant trois quarts d'heure et refroidies en une demi-heure à 80°. A partir de ce moment elles sont laissées à la température ambiante, puis ouvertes après les temps suivants :

Boîte G	1/2	heure.
Boîte H	1	—
Boîte I	2	—
Boîte J	4	—
Boîte K	16	—

Résultats.

BOÎTES	POIDS DU COTON après autoclavage	VARIATION DE POIDS en valeur absolue	VARIATION DE POIDS °/₀
—	—	—	—
G, *h*	9,800	— 0,200	— 2,00
m	9,802	— 0,198	— 1,98
b	9,765	— 0,235	— 2,35
H, *h*	9,874	— 0,126	— 1,26
m	9,871	— 0,129	— 1,29
b	9,859	— 0,141	— 1,41
I, *h*	9,981	— 0,019	— 0,19
m	9,918	— 0,082	— 0,82
b	9,970	— 0,030	— 0,30
J, *h*	10,012	+ 0,012	+ 0,12
m	9,925	— 0,075	— 0,75
b	9,996	— 0,004	— 0,04
K, *h*	10,024	+ 0,024	+ 0,24
m	9,999	— 0,001	— 0,01
b	9,996	— 0,005	— 0,04

Conclusions. — Le coton réabsorbe rapidement l'humidité perdue par

©BIU Santé

échauffement, puisque, deux heures après stérilisation (boite I), il ne manque à la partie la plus sèche que 0,82 °/₀ de son humidité primitive.

Cette réabsorption est quasi-totale (boite K); elle se fait avec régularité dans toutes les parties de la boite, puisque l'écart entre les valeurs extrêmes trouvées pour la réhydratation se maintient entre 0,08 et 0,35 °/₀.

Ces expériences de déshydratation et de réhydratation permettent de mieux saisir le mécanisme de la stérilisation en boîtes fermées :

L'échauffement déshydrate le coton, l'humidité cédée par les fibres mêmes du coton crée à l'intérieur de la boite le milieu humide nécessaire à la bonne stérilisation du pansement, puis l'eau est réabsorbée par ces mêmes fibres, si bien que l'on a produit, juste pendant le temps nécessaire, l'humidité voulue, le pansement étant, deux heures après la stérilisation, aussi sec qu'il était lorsqu'on l'a mis dans la boite.

III. — DÉFORMATION DES BOITES

Le problème de la déformation des boites a été le problème le plus difficile de ceux que nous ayons eu à résoudre dans la mise au point de la stérilisation des pansements en boîtes fermées.

Le concours que nous ont apporté, en cette occasion, les services techniques et le laboratoire de recherches des Établissements J.-J. Carnaud et Forges de Basse-Indre, spécialistes en la matière, nous a été particulièrement précieux.

Nous n'entrerons pas dans le détail des multiples essais qui ont été faits et qui nous ont conduits à l'établissement de graphiques d'une toute autre allure que ceux que donne M. Leseurre dans son mémoire.

Tout le problème consiste à connaître la pression intérieure de la boite en fonction de la température de l'autoclave et du temps de chauffage.

Cette pression est la résultante de la pression de la valeur d'eau créée par le dessèchement du coton et de la pression de l'air inclus dans la boite.

En admettant, ce qui nous semble déjà difficile, que l'on puisse en vingt-trois minutes environ, comme l'affirme M. Leseurre, communiquer à la partie centrale d'une boite remplie de coton une température de 128° égale à celle de l'autoclave, nous ne pouvons, par contre, admettre, qu'à ce moment, la pression intérieure de la boite soit de 1 K° 1/2 supérieure à celle de l'autoclave, comme l'indique le diagramme.

Si la pression intérieure de la boite à 128° peut être théoriquement fixée à 3 K^{os} environ, en la considérant comme la somme de la pression de vapeur saturante égale à 2.600 K^{os} et de la pression d'air égale à 0.470 K^{os}, par contre la pression indiquée par le manomètre de l'autoclave doit être majorée de 1 K°, qui est pression existante quand, pour

©BIU Santé

100°, le manomètre de l'autoclave, qui n'indique que la surpression, est au zéro.

L'excédent de pression de la boîte sur l'autoclave ne peut donc être, quand l'équilibre est atteint, supérieur à 500 gr.

En réalité, des expériences faites, en mesurant directement avec un dispositif spécial la pression intérieure de la boîte en fonction de sa température moyenne (et non centrale) et de la température (ou de la pression) de l'autoclave, nous ont montré que l'on ne se trouvait jamais en vapeur saturante et que la pression des boîtes pendant l'échauffement était inférieure à la pression de l'autoclave, d'où risques d'écrasement; cette différence entre la pression intérieure et extérieure est d'autant plus marquée que la pénétration de la chaleur à l'intérieur de la boîte se fait plus lentement.

Pendant le refroidissement, au contraire, la pression intérieure des boîtes a tendance à se maintenir plus forte que celle de l'autoclave, d'où risques de becquets ou d'éclatement de la boîte.

La stérilisation à l'autoclave des pansements en boîtes fermées est donc une opération très délicate, nécessitant, en plus de données théoriques précises, une très grande expérience et un matériel tout spécialement étudié, pour qu'à chaque instant on puisse maintenir avec le plus d'approximation possible l'équilibre entre la pression intérieure des boîtes et la pression de l'autoclave.

De plus, la résistance des boîtes à la déformation étant, en particulier, fonction de leur forme et de leur capacité, il est nécessaire d'établir, pour chaque catégorie de boîtes une marche très précise de stérilisation.

En résumé, la stérilisation des pansements en boîtes fermées est réalisable sans addition d'eau (cette addition ayant l'inconvénient de rendre le pansement définitivement humide); elle a le gros avantage d'offrir une sécurité incomparable pour la conservation de stérilité des pansements.

C. JOUAN. P. POULENC.

©BIU Santé

Opium officinal et préparations opiacées.

Les exigences du Codex au sujet de l'opium officinal sont les suivantes :

Desséché à 60°, il doit renfermer au minimum 10 °/₀ de morphine et fournir environ 42 °/₀ d'extrait aqueux. Celui-ci devra renfermer la totalité de la morphine, c'est-à-dire 20 °/₀ au minimum.

Un opium n'est officinal que s'il satisfait à la fois aux deux conditions :

1° Titre de 10 °/₀ en morphine;

2° Solubilité intégrale de la morphine dans l'eau (puisque la totalité de la morphine doit passer dans l'extrait).

Un tel opium est-il un mythe, au même titre que la strophanthine fantôme du Codex 1908, ou au contraire trouve-t-on dans le commerce des opiums véritablement officinaux?

Dans le cas où *tous* les opiums contiendraient de la morphine insoluble en proportions notables et variables, il serait insensé d'inscrire au Codex une formule de préparation pour le laudanum de SYDENHAM, l'élixir parégorique et même l'extrait d'opium. Or, les articles de MM. DESBOURDEAUX et PANCIER [1, 2], notamment, laissent bien croire que jamais un opium ne peut céder à l'eau la totalité de sa morphine.

Au contraire, si, dans certains opiums, la morphine totale se retrouve intégralement dans l'extrait, le Codex, à juste titre, devrait rejeter certains opiums contenant de la morphine insoluble dans l'eau, pour n'admettre que ceux qui se prêtent aux préparations galéniques, conformément aux formules inscrites dans la Pharmacopée française, du fait de la solubilité totale de leur morphine dans l'eau [6].

Mais, dans ce cas, le dosage de la morphine par le procédé à la chaux, tel qu'il est inscrit au Codex, ne permet pas la discrimination de ces deux qualités d'opium, l'une officinale, l'autre utilisable seulement à l'extraction des alcaloïdes.

Nous nous sommes demandés alors si les auteurs, précisément hypnotisés par le dosage de la morphine totale, n'avaient pas inconsidérément négligé la deuxième des exigences du Codex [3, 4, 5].

Il faudrait dire plus exactement :

Un opium titrant par le procédé à la chaux 10 °/₀ de morphine totale dont la solubilité dans l'eau est ignorée, fournira des préparations galéniques de titre variable.

Au contraire, un opium officinal titrant 10 °/₀ *de morphine soluble dans l'eau fournira directement, et sans dosage postérieur, des préparations de titre correct.*

Existe-t-il des opiums à morphine intégralement soluble dans l'eau? Ils sont difficiles à trouver dans le commerce, mais ils existent. Le gouvernement turc qui a monopolisé le commerce des stupéfiants, livre des

©BIU Santé

caisses d'origine de 80 K^{os} de pains d'opium de 500 gr. répondant sensiblement aux exigences du Codex.

Nous avons eu en mains cet opium qui a les caractères suivants :

Humidité	20 °/₀
Titre en morphine par le procédé de la Pharmacopée française.	11 °/₀

Cet opium desséché à 60° fournit *47,5* °/₀ d'un extrait dont le titre en morphine est de 21 °/₀ (le titre théorique de morphine devrait être de 23 °/₀, la morphine étant *intégralement* soluble).

Si, d'une part, on tient compte du fait qu'une partie de la morphine imbibe le marc, et, d'autre part, que le rendement en extrait n'est pas théorique du fait des manipulations, on peut conclure qu'il existe des *opiums officinaux à morphine pratiquement intégralement soluble dans l'eau.*

Ce premier point capital établi, nous allons examiner, d'abord quels essais nous paraissent propres à identifier l'opium officinal (les essais du Codex étant insuffisants) ensuite quelle formule nous paraît convenir à la préparation du laudanum de SYDENHAM [7, 8, 9, 10].

ESSAIS

Aux essais actuellement prescrits par le Codex, nous proposons d'ajouter l'essai suivant :

A 7 gr. 50 d'opium desséché à 60° et pulvérisé, ajouter 75 gr. d'eau distillée. Laisser macérer douze heures en agitant fréquemment. Décanter et mettre de côté le macéré.

Au marc, ajouter 75 gr. d'eau, laisser macérer douze heures, décanter, ajouter le liquide au produit de la première macération.

Faire avec le marc et 75 cm^3 d'eau une troisième macération dans les mêmes conditions. Ajouter aux autres liquides et filtrer.

Concentrer au bain-marie bouillant en consistance d'extrait mou les liquides provenant des trois macérations.

Continuer le dosage comme il est dit à l'article extrait d'opium (Codex 1908, p. 280).

Le titre en morphine obtenu doit être sensiblement égal à celui qu'on obtient à partir de l'opium brut par le procédé à la chaux tel qu'il est défini au Codex 1908 [11].

En fait, nous avons obtenu par ce procédé un titre de 10,8 °/₀ au lieu de 11 °/₀ par le procédé de la Pharmacopée française.

Dans ces conditions, l'essai actuel du Codex renseigne sur le titre en morphine totale, l'essai que nous proposons permet de vérifier que cette morphine est intégralement soluble dans l'eau.

On ne peut supprimer aucun de ces deux dosages puisque seul le premier permet de préparer de la poudre d'opium officinale (et par consé-

©BIU Santé

quent la poudre de Dover), le deuxième seul permet de fixer la formule des préparations opiacées (laudanum de Sydenham, élixir parégorique).

En maintenant le seul dosage actuellement officinal, on risque d'avoir des opiums à morphine insoluble dans l'eau donnant des préparations de titre imprévisible.

En substituant à ce dosage celui que nous proposons on risquerait, toujours dans le cas de morphine insoluble dans l'eau, d'avoir des poudres d'opium de titre inconnu et trop élevé en morphine totale.

Il nous paraît superflu d'insister sur la nécessité de ces deux dosages concomitants.

FORMULE DU LAUDANUM DE SYDENHAM [15, 17].

Étant en possession d'un opium véritablement *officinal*, le pharmacien peut préparer sa poudre d'opium et de là procéder à la confection du laudanum de Sydenham en utilisant la formule suivante :

Poudre d'opium	100 gr.
Safran incisé	50 —
Essence de cannelle	1 —
Essence de girofle	1 —
Alcool à 30°	928 —

En effet, 100 gr. d'opium donnent 45 °/₀ environ de produits solubles, le safran donne 25 gr. de produits solubles, les essences sont solubles, la quantité théorique de liquide obtenu est donc de :

Alcool	928 gr.
Produits solubles de l'opium	45 —
Produits solubles du safran	25 —
Essences	2 —
	1.000 gr.

Partant d'une poudre d'opium officinal à 10 °/₀ de morphine soluble dans l'eau, on doit obtenir par ce procédé, directement, sans nécessité de dosage final, un laudanum officinal.

Nous avons vérifié le fait en utilisant la formule ci-dessus et avons obtenu un laudanum titrant : 1,01 °/₀ de morphine.

Certains auteurs ont prétendu [3, 7] que le safran appauvrissait le laudanum en morphine. Le fait est peu vraisemblable d'après le résultat que nous venons de donner.

Pour contrôler, nous avons fait :

1° Une macération de 2 K^{os} de poudre d'opium dans 18 K^{os} 560 d'alcool à 30°.

Après dix jours, nous avons prélevé 60 gr. de liquide sur lequel un dosage de morphine a donné 1,02 °/₀.

2° A cette première macération, nous avons ajouté 1 K° de safran, 40 gr. d'essences.

©BIU Santé

Après dix jours de macération, un prélèvement de 60 gr. donne au dosage un titre de 1,01 °/₀ en morphine.

L'écart négligeable entre les deux chiffres peut du reste s'expliquer par les erreurs normales d'analyse ou par la dilution apportée par l'extraction des principes solubles du safran.

Par conséquent, le safran n'a aucune influence sur l'insolubilisation de la morphine.

Pour 20 K^os de laudanum à obtenir on a, en réalité, après expression et filtration, un rendement de 18 K^os 250.

Soit une perte de : 1 K^o 750.

EXTRAIT D'OPIUM [12, 13, 9, 14, 16]

Une observation s'impose au sujet de cet extrait; il se dessèche à l'air et par conséquent augmente de titre. Il paraîtrait donc plus rationnel de substituer un extrait *sec* d'opium à l'extrait ferme actuel, le titre de 20 °/₀ en morphine étant obtenu par addition de lactose.

CONCLUSIONS

Notre travail a eu un but essentiellement pratique et n'a pas pour objet de discuter la valeur du dosage de la pharmacopée que nous respectons, certains que ce dosage permet au moins d'obtenir des résultats comparables entre eux.

Il démontre :

1° Que l'opium tel qu'il est défini par le Codex (c'est-à-dire l'opium à morphine intégralement soluble dans l'eau) existe bien dans le commerce. Il faut donc rejeter ceux qui ne satisfont pas à toutes ces exigences.

2° Qu'il est nécessaire d'effectuer un dosage de morphine sur les produits d'extraction aqueuse de l'opium, ce dosage devant concorder avec le dosage prescrit actuellement par la pharmacopée française [11].

3° Qu'il est possible de fixer une formule de laudanum permettant d'obtenir un produit officinal sans avoir à s'astreindre à un dosage du produit fini.

H. LESTRA, Professeur suppléant
R. JOURDAIN, G. VAN MOORLEGHEM, Préparateurs
à l'École de Médecine et de Pharmacie de Grenoble.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

[1] DEBOURDEAUX. Dosage de la morphine dans l'opium et préparations opiacées. *Journ. Ph. et Ch.*, 1911 (7), **4**, p. 13-65-105.

©BIU Santé

[2] Debourdeaux. Sur la poudre d'opium et sa conservation. *Journ. Ph. et Ch.*, 1912 (7), **6**, p. 491.
[3] F. Pancier. L'opium et les préparations opiacées du Codex 1908. *Bull. Sc. pharm.*, 1911, **18**, p. 449.
[4] A. Manseau. Sur les formules de médicaments à base d'opium inscrites au nouveau Codex. *Bull. Soc. Pharm. de Bordeaux*, 1909, **49**, p. 168-172.
[5] Picard. Dosage de la morphine dans l'opium. *Bull. Sc. pharm.*, 1906, **13**, p. 419.
[6] L. André et Leulier. Les opiums du commerce et la définition du Codex. *Journ. Ph. et Ch.*, 1911 (7), **3**, p. 162.
[7] F. Pancier et Jardillier. Sur la préparation du laudanum de Sydenham. *Bull. Sc. pharm.*, 1932, **39**, p. 156.
[8] Trifon Ugarte. Nouvelle méthode pratique et rapide pour le dosage de la morphine dans les opiums et quelques préparations opiacées. *Journ. Ph. et Ch.*, 1921 (7), **23**, p. 129.
[9] Goris et Chalmeta. Sur l'extrait aqueux d'opium. *Bull. Sc. pharm.*, 1931, **38**, p. 465.
[10] M. Bonhoure. A propos du dosage de la morphine dans l'opium d'après la méthode de la Pharmacopée française. *Journ. Ph. et Ch.*, 1929 (8), **10**, p. 442.
[11] Ph. U. S. A. Dixième revision décennale, 1926.
[12] Stevens. Standardisation internationale de l'opium et de ses préparations. *Ph. Journ.* Londres, 1923, **111**, p. 110.
[13] Debourdeaux. Sur l'opium et ses préparations. *Journ. Ph. et Ch.*, 1926 (8), **3**, p. 10.
[14] Jardillier. Contribution à l'étude de l'opium et des préparations opiacées du Codex. Imprim. Nouvelle, Amiens, 1931.
[15] A. Chalmeta. Sur l'unification de la préparation du laudanum de Sydenham. *Bull. Sc. pharm.*, 1932, **39**, p. 278.
[16] H. Thoms. Ueber Mohnbau und Opium Gewinnung. *Ber. d. d. Pharm. Gesellschaft*, Berlin, 1907, **17**, p. 1-60.
[17] Grimbert. Sur le laudanum de Sydenham. *Journ. Ph. et Ch.*, 1910 (7), **3**, p. 105.
[18] E. Léger. Note sur l'essai des drogues simples (opium). *Journ. Ph. et Chim.*, 1903 (6), **17**, p. 553-560.
[19] Wolfang Weichardt et Hermann Stadlinger. Ueber Opium Toxine. *Biochem. Zeitschrift*, 1907, **111**, p. 431-438.
[20] P. Yvon. Les préparations opiacées, d'après les décisions de la Conférence de Bruxelles. *Journ. Ph. et Ch.*, 1907 (6), **26**, p. 337.
[21] Philip Asher. Assay of opium and its preparations. *Am. Journ. Ph.*, Philadelphie, 1906, **78**, p. 262-267.
[22] Valenti. Dosage de la morphine dans l'opium. *Journ. Ph. Trieste*, 1904, p. 289.
[23] *British Pharmacopoeia*, édition 1914. Opium, p. 278.
[24] A. Leclère. Notes sur le dosage de la morphine (procédé du Codex). *Journ. Ph. et Ch.*, 1913 (7), **7**, p. 521.
[25] J. Zender. La question de l'opium. J. B. Baillière, éditeur, Paris, 1929.

©BIU Santé

Étude d'une plante du Laos, la liane parfumée « Hang-Hom », « Hanghomia Marseillei » F. Gagnep. et A. Thénint, sp. nov.

[*Suite et fin* (1).]

COMPOSITION CHIMIQUE

Extraction du produit odorant.

Essais préliminaires.

Tout d'abord, il importait de savoir si la racine devait son parfum à une huile essentielle, ou à une résine aromatique, ou bien à un produit cristallisé.

Entraînement par distillation. — La distillation sous la pression ordinaire, après que la poudre fut bien imbibée d'eau, donna un distillat dont les premières portions possédaient une odeur simplement aromatique; bientôt, l'odeur devint plus franchement vanillinée; en même temps, une substance blanchâtre apparaissait dans le réfrigérant et était entraînée dans le flacon récepteur.

L'essai fut prolongé pendant un temps suffisamment long (environ une heure). Le distillat recueilli était légèrement trouble, à odeur rappelant celle de la racine; il contenait en suspension cette substance blanchâtre qui semblait être le produit odorant recherché.

Pour l'isoler, le distillat fut introduit dans une ampoule à décantation et épuisé, à trois reprises, au moyen d'éther, à raison de 30 cm³ chaque fois.

La substance étant soluble dans ce véhicule, les solutions éthérées, séparées du distillat, furent réunies, lavées à plusieurs reprises, séchées sur du sulfate de sodium anhydre, puis filtrées, recueillies dans un petit cristallisoir et finalement abandonnées à l'évaporation à l'air libre.

Le résidu obtenu était d'aspect huileux, légèrement jaunâtre; il ne tarda pas à cristalliser en fines aiguilles jaunes, à odeur forte, caractéristique.

Ce produit impur fut d'abord dissous dans de l'éther, mais, comme il était très soluble, il ne cristallisa qu'aprés évaporation totale du solvant.

Quelques essais rapides montrèrent qu'il était soluble aussi dans l'alcool, le chloroforme, le benzène.

La purification fut obtenue facilement par cristallisations successives

1. Voir plus haut, p. 545.

©BIU Santé

dans un mélange à parties égales d'alcool et d'éther. Le produit essoré des eaux-mères, de couleur jaunâtre, à odeur térébenthinée, se présentait non plus en fines aiguilles soyeuses, mais en petits cristaux transparents, dont l'odeur forte, agréable, rappelait celle de la vanilline.

Il résultait de cette première recherche que la racine de la liane indochinoise Hang-Hom devait son parfum non pas à une essence, mais à un produit concret, cristallisable, analogue probablement à la vanilline, ou au pipéronal, ou bien à la coumarine, substances odorantes souvent rencontrées dans le règne végétal.

Les premiers essais ayant été très encourageants, il fallait, pour continuer cette étude, obtenir de plus grandes quantités de produit cristallisé; pour cela, mettant à profit la grande solubilité de la substance odorante dans l'alcool et sa volatilité, nous avons préparé un extrait, duquel la substance a été facilement retirée par un entraînement au moyen de la vapeur d'eau.

Il a été obtenu à partir de 500 gr. de poudre de racine une quantité voisine de 1 gr. 20 de substance odorante, cristallisée en fines aiguilles à odeur fortement vanillinée, solubles, comme précédemment, dans l'alcool, le chloroforme, le benzène; par contre, extrêmement peu solubles dans l'eau froide. Le point de fusion non corrigé, pris au tube capillaire, était de 36-37°.

Le produit fut alors purifié par de très nombreuses cristallisations dans les principaux solvants, et en particulier dans le mélange alcool-éther, jusqu'à point de fusion constant. Celui-ci a été trouvé de 41-42°, au tube capillaire. Prise au bain de mercure, la température de fusion a été identique.

Devant la faible teneur en principe odorant de la racine, il était nécessaire de traiter de grandes quantités de celle-ci, et la maison Charabot et Cie, de Grasse, voulut bien nous prêter son concours; nous lui exprimons notre sincère gratitude.

TRAITEMENT INDUSTRIEL

A. — Extraction par le benzène.

24 Kos 600 de racine concassée furent introduits dans un appareil appelé « batteuse » et composé d'un récipient clos, muni d'agitateurs mécaniques, avec 147 litres de benzène (représentant six fois le poids de la matière première), et malaxés pendant trente heures à la température ordinaire.

Après deux épuisements et distillation sous pression ordinaire, on a obtenu un résidu de 720 gr., sous l'aspect d'une masse solide à froid, pâteuse à chaud, de couleur vert foncé, à odeur forte, complexe, aromatique. Le rendement a été de 2,9 °/₀.

Ce premier extrait a été désigné sous le nom d' « *essence concrète A* ». Les racines étant encore aromatiques, ce qui laissait supposer que la totalité du

©BIU Santé

principe odorant n'avait pas été extraite, il a été procédé à un nouveau traitement.

Les racines déjà épuisées, sorties de l'appareil, puis séchées à l'air libre, furent alors broyées plus finement.

Dans cette opération, 12 K^os furent traités au moyen de 70 litres de benzène pur, pendant vingt-quatre heures, à la température ambiante et de la même manière que précédemment,

Le dissolvant, évaporé par distillation, a donné 59 gr. d'extrait appelé, pour le distinguer du premier, « *Essence concrète B* »; cette fois, le rendement a été de 0,5 °/₀.

Soumise à trois reprises à l'action du benzène, la racine a donc fourni deux extraits appelés « Essence concrète A » et « Essence concrète B », dont la composition était un mélange, en proportions différentes, de produit odorant et d'autres matières extractives.

B. — Reprise par l'alcool.

Traitement de l'essence concrète A.

La totalité de l'essence concrète A, soit 720 gr., a été traitée à trois reprises successives par chaque fois 5 lit. 760 d'alcool à 95°.

Les solutions alcooliques, réunies, puis filtrées, ont été refroidies à une température de — 12 à — 15°, pendant une nuit, puis filtrées à nouveau pour éliminer le dépôt cireux verdâtre qui s'était produit.

Ensuite distillées sous pression ordinaire, elles ont abandonné un résidu de 300 gr., vert foncé, très odorant, collant et poisseux, appelé dans l'industrie « *Essence absolue A* » dont le rendement a été de 1,2 °/₀.

Traitement de l'essence concrète B.

De la même manière, les 59 gr. d'essence concrète B ont été traités par l'alcool fort, ce qui a donné 14 gr. d'*essence absolue B.*

Le rendement est ici de 0,1 °/₀.

C. — Distillation, dans le vide, de l'essence absolue.

Nous avons opéré cette distillation, au laboratoire de Pharmacie galénique de M. le professeur A. Goris. Le vide était obtenu au moyen d'une pompe électrique. On a soumis à cette distillation 114 gr. de produit.

A partir de la température de 90° et sous une pression de 0 mm. 95 de mercure, il distilla un liquide jaunâtre visqueux, analogue à celui déjà décrit. Vers 137°, le distillat prit une teinte plus foncée, par suite d'une légère décomposition pyrogénée; c'est à ce moment que la distillation fut arrêtée.

Le liquide obtenu ne tarda pas à cristalliser. Les cristaux, séparés du liquide jaunâtre par essorage à la trompe, furent purifiés par cristallisations successives dans le mélange alcool-éther.

Le produit se présentait alors sous la forme de beaux cristaux incolores,

©BIU Santé

transparents, à odeur forte rappelant celle de la vanilline ou celle du pipéronal.

Le point de fusion non corrigé, déterminé au tube capillaire, était identique à celui trouvé au cours des essais préliminaires, c'est-à-dire 41-42°.

ÉTUDE DU PRODUIT ODORANT

A. Caractères physiques. — Le principe odorant retiré de la racine de la liane Hang-Hom est, comme nous l'avons dit, une substance concrète, cristallisable.

Son odeur rappelle celle de la coumarine, de la vanilline ou du pipéronal, sans qu'il soit possible de la définir nettement. Elle est particulièrement agréable lorsqu'on étale sur la paume de la main une très petite quantité de produit.

La saveur, d'abord légèrement sucrée, devient âcre et piquante.

Cette substance est soluble en toutes proportions dans l'alcool éthylique, l'éther éthylique, le benzène, l'acétone, l'acétate d'éthyle, l'alcool méthylique, le chloroforme, le sulfure de carbone, les huiles végétales; elle se dissout plus difficilement dans l'éther de pétrole, l'alcool amylique et l'oxyde d'amyle.

Très peu soluble dans l'eau froide, elle l'est un peu plus dans l'eau chaude, mais on peut l'entraîner par la vapeur d'eau.

Elle cristallise de l'éther en très fines et très belles aiguilles incolores; du mélange alcool-éther à parties égales, en petits cristaux, et de l'éther de pétrole en lamelles longues et très minces.

Soumis aux rayons ultra-violets, ces cristaux prennent une teinte jaune, avec fluorescence faible, mais très nette.

Le produit odorant se résinifie en vieillissant; l'odeur devient forte et térébenthinée et la couleur jaune, puis rougeâtre.

Une altération semblable se produit encore plus rapidement par l'action de l'air et surtout de la chaleur.

B. Principaux caractères chimiques. — Le principe odorant est soluble dans l'acide sulfurique en donnant une coloration rouge saumon.

L'acide chlorhydrique le dissout également en prenant, au bout de quelques minutes, une coloration rose.

Si on le fait bouillir pendant une quinzaine de minutes avec de l'acide chlorhydrique au 1/5, il se transforme en une matière colorante violette, complètement insoluble dans l'alcool, l'éther, le benzène, l'éther de pétrole, soluble dans l'acide nitrique (cette solution possède une coloration vert pâle).

L'acide acétique le dissout également.

Avec les alcalis (soude, potasse, ammoniaque), on obtient des solutions douées d'une coloration jaune citron qui, par agitation avec de l'éther ou du chloroforme, ne se communique pas à ceux-ci.

©BIU Santé

La solution de carbonate de sodium à 5 % solubilise à froid le produit colorant en donnant une liqueur verte qui, acidifiée, laisse reprécipiter le corps primitif.

Par contre, il est complètement insoluble dans une solution saturée de bicarbonate de sodium.

Il ne réduit pas l'iodate de potassium, ni le ferricyanure de potassium.

Mis sous une cloche au-dessus de l'acide sulfurique, il devient tardivement violacé et communique au bout d'un temps assez long une teinte violette à l'acide.

Si l'acide sulfurique est remplacé par de l'anhydride phosphorique, c'est la surface de celui-ci qui prend cette coloration violette.

Les vapeurs d'acide chlorhydrique, sous une cloche, produisent cette même coloration après un temps assez prolongé.

Si le produit cristallisé se trouve en contact avec du fer, il prend immédiatement une coloration rouge grenat.

Lorsqu'on dissout des traces de produit dans une très petite quantité d'alcool et qu'on ajoute de l'eau, on obtient un liquide qui donne, avec les solutions diluées de sels ferriques (chlorure, sulfate, alun de fer ammoniacal), une coloration rouge grenat très foncée.

Si l'on agite le produit colorant avec de l'eau distillée, puis ajoute I goutte de perchlorure de fer, on obtient une coloration rouge grenat insoluble dans l'éther ou le chloroforme et disparaissant par addition de I goutte d'acide chlorhydrique ou d'acide acétique.

Cette réaction colorée très sensible permet de déceler des traces infinitésimales de produit odorant.

C. — Étude de la constitution chimique.

a) Recherche et dosage des éléments. — Après les recherches préliminaires, nous avons acquis la certitude que le produit odorant était une substance ternaire.

La combustion a fourni les chiffres suivants :

Carbone	63,2 %
Hydrogène	5,49 %
Oxygène (par différence)	31,31 %

b) Détermination du poids moléculaire (cryoscopie). — On n'ignore pas, et Raoult lui-même fut le premier à attirer l'attention sur ce point, que certaines solutions se congèlent d'une manière anormale et n'obéissent plus à la loi qu'il a établie. C'est le cas, notamment, des solutions benzéniques de composés oxhydrylés.

Or, dès le début de ce travail, nous avions été frappés par l'analogie d'odeur qui rapproche de la vanilline notre produit odorant. De plus, des recherches analytiques préliminaires ayant révélé l'existence, dans

©BIU Santé

la molécule, d'une fonction aldéhyde et d'une fonction phénol (1), la proche parenté avec la vanilline, ou peut-être avec le pipéronal, s'affirmait.

Nous avons alors songé à éviter l'emploi du benzène comme solvant.

Malheureusement, la substance à étudier est pratiquement insoluble dans l'eau et des essais répétés ont démontré que l'acide acétique n'est pas non plus utilisable : pour une même concentration, le point de congélation s'abaisse graduellement en fonction du temps, laissant ainsi supposer une réaction chimique entre le dissolvant et le corps dissous.

Il fallait donc tenter d'utiliser le benzène en s'efforçant d'éliminer la cause d'erreur due à l'incertitude de la valeur de la constante K. Voici comment nous avons essayé de tourner la difficulté.

En faisant abstraction des positions relatives des divers groupements, il semble légitime de supposer que les solutions benzéniques du composé colorant inconnu et celles de la vanilline ou du pipéronal se comporteront d'une manière analogue quand on les refroidira dans les mêmes conditions.

Ceci nous a conduit à étudier successivement la congélation de ces divers solutés en suivant le mode opératoire indiquée par M^lle M.-Th. François (2).

Les résultats obtenus pour la vanilline, le pipéronal et le produit étudié sont condensés dans le graphique ci-contre.

Dès lors, en appliquant la formule établie par M^lle M.-Th. François (3) :

$$\alpha = \frac{9\,C_1 - 4{,}5\,C_2 + C_3}{3\,P_1}.$$

A chacune des courbes relatives aux trois composés étudiés, on trouve les valeurs suivantes :

Vanilline	$\alpha = 0{,}529$
Pipéronal	$\alpha = 0{,}602$
Produit inconnu	$\alpha = 0{,}557$

Remarquons, en passant, que les coefficients angulaires des tangentes à l'origine des courbes correspondant à la vanilline et au composé inconnu sont très voisins; d'ailleurs, dans les régions voisines de l'origine, les deux courbes sont pratiquement confondues : ceci démontre déjà, sans qu'il soit besoin d'aller plus loin, que les poids moléculaires des substances étudiées sont tout à fait comparables.

1. Ces recherches seront décrites en détail plus loin et sont pleinement confirmées par les expériences ultérieures.

2. M^lle M.-Th. François. Influence des corps dissous sur l'abaissement moléculaire du point de congélation dans le benzène et le nitrobenzène. *Thèse Doct. Sc. phys.*, Paris, 1929, p. 123.

3. M^lle M. Th.-François. *Loc. cit.*, 1929, p. 136.

©BIU Santé

Pour calculer la valeur particulière de la constante K du benzène, il suffit d'appliquer la relation :

$$K = \alpha M$$

d'où pour la vanilline :

$$K_v = 0.529 \times 152 = 80,4$$

et pour le pipéronal :

$$Kp = 0,602 \times 151 = 91.$$

Si, maintenant, on attribue à K cette valeur expérimentale pour calculer le poids moléculaire du composé odorant, on obtient :

$$M_1 = \frac{Kv}{\alpha} = \frac{80,4}{0,557} = 144$$

$$M_2 = \frac{K}{\alpha} = \frac{91}{0,557} = 63.$$

L'écart qui sépare ces deux valeurs correspond sensiblement au

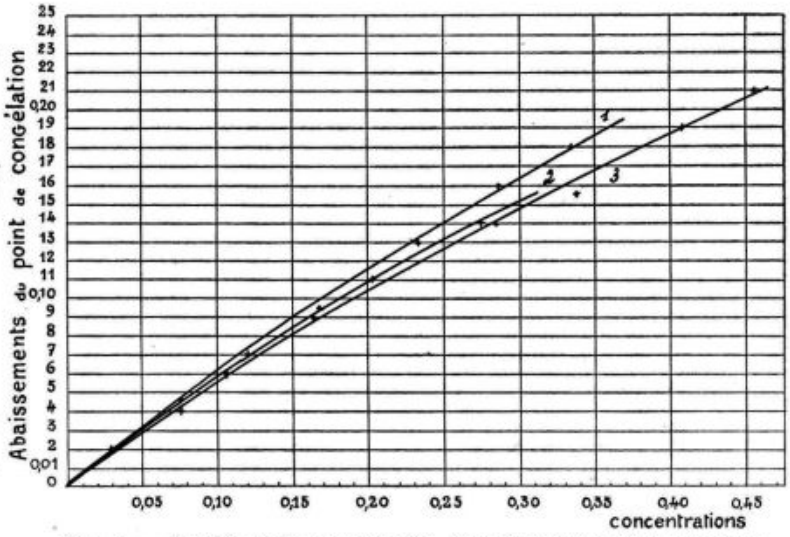


Fig. 5. — Graphique des cryoscopies, dans le benzène, de la vanilline, du pipéronal et de l'aldéhyde extrait de l'*Hanghomia Marseillei*.

degré de précision que l'on peut attendre de la méthode cryoscopique. En attribuant à M la valeur moyenne 153,5 la formule brute du produit odorant devient sensiblement $C^8H^8O^2$, ce qui semble indiquer un composé isomère de la vanilline (poids moléculaire = 152). Pour la formule $C^8H^8O^3$, les pourcentages des éléments constituants sont :

	CALCULÉ %	TROUVÉ %
Carbone	63,157	63,2
Hydrogène	5,263	5,49
Oxygène	31,58	31,31

©BIU Santé

L'accord entre la valeur M et chacune des valeurs M_1 et M_2 obtenues expérimentalement Kv et Kp est excellent; de plus, ces valeurs sont sensiblement symétriques, ce qui milite en faveur de l'exactitude de la méthode.

Notons enfin que l'application sans précaution de la formule de RAOULT, en donnant à la constante K la valeur habituelle (K = 50), aurait conduit à un poids moléculaire de 90 environ, valeur incompatible avec les faits.

c) CARACTÉRISATION DES FONCTIONS CHIMIQUES. — Après l'établissement de la formule brute, il a été procédé à la caractérisation des groupements fonctionnels.

Les recherches des fonctions acide et ester ayant été négatives, nous avons procédé ensuite à la caractérisation de la fonction aldéhyde.

Une petite quantité de substance, dissoute dans de la liqueur de FEHLING, ne produisit aucune réduction, même après ébullition prolongée. Par contre, dans les mêmes conditions, le nitrate d'argent ammoniacal a été réduit lentement.

Le réactif de SCHIFF (solution de rosaniline bisulfitée), additionné de quelques gouttes de solution alcoolique de produit odorant, s'est coloré après quelques instants en rouge violacé (1).

Avec le bisulfite de sodium, on a pu obtenir une combinaison cristallisée caractéristique des aldéhydes.

La fonction aldéhyde a été définitivement identifiée par la formation des dérivés suivants :

Phénylhydrazone : cristaux jaunes qui, après recristallisation dans l'alcool, fondent à 138° (bloc).

Le rendement obtenu a été de 39 °/₀.

Oxime : Une première solution a été faite en dissolvant 0 gr. 27 de chlorhydrate d'hydroxylamine dans la plus petite quantité d'eau possible, puis, elle a été alcalinisée par les quelques gouttes d'ammoniaque à 20 °/₀, nécessaires pour obtenir le virage au bleu du papier de tournesol.

La deuxième solution a été obtenue par dissolution de 0 gr. 30 de substance dans la plus petite quantité d'alcool à 95°.

Les deux solutions furent réunies, puis, après un jour et demi, le mélange a été dilué dans une grande quantité d'eau distillée. Il s'est produit immédiatement un précipité blanc nacré qui, repris par un mélange d'une partie d'alcool pour trois parties d'éther, donne des cristaux fondant au bloc MAQUENNE à 138°.

Semi-carbazone : Produit blanc, cristallin, très peu soluble dans l'eau et l'alcool à froid, mais beaucoup plus soluble à chaud. Son point de fusion instantané au bloc MAQUENNE, assez difficile à saisir, est de 256°-258°.

1. Les auteurs roumains cités à la fin de ce mémoire ont trouvé cette réaction négative. Nous l'avons refaite, *elle est bien positive.*

©BIU Santé

Condensation avec l'aniline : Le produit odorant, mis en solution dans l'alcool, a été condensé à chaud, molécule à molécule, avec de l'aniline. Après un temps assez court d'ébullition dans un petit ballon muni d'un réfrigérant à reflux, le produit de condensation a été obtenu par refroidissement.

Il se présente sous forme de longues aiguilles brillantes, jaunâtres, qui, purifiées plusieurs fois au moyen de l'alcool, fondaient à 67-68°.

De ces expériences, nous nous pensons autorisés à conclure que le produit étudié possède un groupement *aldéhyde*.

Recherche de la fonction phénol.

Le produit, soumis à l'action des réactifs appropriés, atteste la présence dans sa molécule d'une ou plusieurs fonctions phénoliques.

Réactions colorées.

On sait qu'il se développe instantanément une coloration intense rouge grenat si une trace de produit, dissoute dans très peu d'alcool et diluée dans un peu d'eau distillée, est additionnée de 1 goutte de perchlorure de fer officinal au 1/10°:

Le réactif de Millon (nitrate mercurique) donne, même à froid, avec un cristal de produit odorant, une coloration rouge pourpre intense.

Par la réaction d'Aloy et Rabaut, on obtient, avec le nitrate d'uranium, une faible coloration rouge.

La réaction de Liebermann a donné une coloration jaune qui, par chauffage au bain-marie bouillant, est devenue rouge foncé, puis brune. Par addition ménagée d'eau, le liquide avait une couleur rougeâtre très intense.

L'acide sulfurique formolé — réactif de Marquis — a donné à chaud un précipité floconneux; mais, en opérant comme l'indique Denigès, sans addition préalable d'eau, il s'est développé une coloration jaune citron qui est devenue rouge foncé par addition ménagée d'eau distillée. Par contre, la réaction de Crump n'a donné aucune coloration du chloroforme ni de la pastille de potasse.

Formation de dérivés bromés.

Une solution du produit odorant faite avec un peu d'alcool, puis diluée avec quelques centimètres cubes d'eau distillée, a produit, avec une solution saturée d'eau de brome, un précipité blanc floconneux.

Recristallisé de l'eau, dans laquelle il est peu soluble à froid, mais davantage à chaud, il se présente sous forme de fines aiguilles soyeuses, dont le point de fusion déterminé au tube capillaire est de 84-85°.

©BIU Santé

Nous avons déterminé le nombre de groupements phénoliques au moyen de la méthode de dosage de l'ion H mobile imaginée par TSCHUGAEFF et ZEREWITINOFF (1).

La conclusion s'impose que le produit odorant ne contient qu'un seul groupement phénolique.

RECHERCHE DE LA FONCTION ÉTHER-OXYDE.

Nous avons pratiqué à la fois la recherche et le dosage de la fonction méthoxyle en déterminant l'indice de ZEISEL.

Cette méthode, extrêmement élégante, et tout à fait précise, est basée sur la possibilité de transformer le groupement méthoxyle, sous l'action de l'acide iodhydrique, en iodure de méthyle, puis de doser celui-ci à l'état d'iodure d'argent.

La quantité de précipité argentique obtenu a permis de conclure à la présence dans la molécule d'un seul groupement méthoxylé.

d) POSITIONS DES GROUPEMENTS FONCTIONNELS. — Nous venons de voir que la substance odorante retirée de la racine de la liane Hang-Hom possède une fonction aldéhyde, une fonction phénol libre et un groupement méthoxyle.

La formule brute précédemment établie $C^8H^8O^3$, peut s'écrire : $C^6H^3(CHO)(OH)(O.CH^3)$.

Il restait donc à établir l'édifice moléculaire. Pour déterminer les positions respectives de ces groupements, nous avons eu recours à la fusion alcaline. On sait en effet que, sous l'action de la potasse en fusion, une fonction aldéhyde d'abord transformée en fonction acide est finalement détruite, qu'une fonction phénol libre reste identique, mais qu'un groupement méthoxyle redevient phénolique.

Le produit odorant devait donc nous donner, suivant les conditions expérimentales, d'abord un acide diphénol, puis le diphénol correspondant (la formation de pyrocatéchine prouvant l'existence des groupements phénoliques en position *ortho*, celle de résorcine en position *méta*, celle d'hydroquinone en position *para*).

La production et la caractérisation de l'acide diphénol indiquant la position de la fonction aldéhyde par rapport aux autres groupements phénoliques, il ne reste plus ensuite qu'à rechercher, entre les deux fonctions phénol, celle qui est méthylée.

La première substance obtenue par la fusion alcaline fut le résorcinol (résorcine), la seconde était un acide résorcylique dont l'identification fut beaucoup plus délicate. En effet, les auteurs donnent des points de

1. D'après H. MEYER. Analyse et détermination de la constitution des composés organiques (Édit. française, par MARCEL BERNHEIM, Paris, 1924, **2**, p. 899).

©BIU Santé

fusion pour les acides résorcyliques ayant de très grands écarts entre eux. La solution aqueuse de l'acide obtenu donnait une coloration rouge violacée intense avec le perchlorure de fer, et une coloration d'abord violette très fugace, devenant rouge, puis verdâtre avec une solution d'hypochlorite. Ces réactions colorées indiquaient déjà la nature de l'acide résorcylique étudié, mais ce n'est qu'après l'avoir préparé par voie de synthèse que nous avons acquis la certitude que c'était l'acide β-résorcylique.

D. — Discussion des résultats.

De toutes les expériences précédentes, il n'y avait plus de doute que le produit odorant étudié possédait ses groupements phénoliques en position méta, puisqu'il donnait naissance à de la résorcine, et la fonction aldéhyde en ortho par rapport aux fonctions phénols, la fonction aldéhyde oxydée en fonction acide ayant donné l'acide β-résorcylique.

Pour connaître la constitution définitive du produit odorant, il ne restait plus qu'à savoir quelle fonction phénol était méthylée.

Or, les deux dérivés sont connus : le premier, méthylé en position ortho par rapport au groupement aldéhydique, possède un point de fusion de 153°, très différent donc de celui de notre produit, et de plus, il n'est pas entraînable par la vapeur d'eau ; quant à l'autre, méthylé en position para, son point de fusion est de 41-42°, donc semblable à celui de notre produit odorant.

Le produit cristallisé retiré des racines de la liane Hang-Hom est identique à celui extrait par Ernest Goulding et Russell George Pelly, d'une racine odorante appelée *Murundo*, Asclépiadacée appartenant au genre *Chlorocodon* (1), et probablement à l'espèce *C. Whiteii*, et à celui contenu dans la racine d'une autre Asclépiadacée, *Decalepis Hamiltonii* Wight et Arn. (2).

Cependant, nous avons tenu à compléter notre étude chimique en préparant nous-même l'aldéhyde para-méthoxysalicylique afin de le comparer avec le produit naturel.

DOSAGES DU PRODUIT ODORANT

Le produit odorant était dès lors complètement connu, il pouvait être utile de connaître la proportion de cette substance dans les racines, les tiges, et de comparer les chiffres obtenus dans l'une et l'autre des variétés blanche et rouge.

1. E. Goulding et R. G. Pelly. A new isomeride of vanillin occurring in the root of a species of *Chlorocodon*. *Proceed. Chem. Society*, London, 1908, **24**, p. 62-63.

2. Rao et Iyengar. Oel von *Decalepis Hamiltonii*. *Perfumer Record*, 1923, **14**, p. 200; in *Bericht von Schimmel und C°*, Miltitz, Leipzig, 1924, p. 23. — S. G. Sastry. *Perfumer Record*, 1923, **14**, p. 376.

©BIU Santé

Pour doser ce produit isomère de la vanilline, nous avions primitivement adopté la méthode de TIEMANN (1).

Appliquée au dosage de l'aldéhyde para-méthoxysalicylique dans la racine de la liane Hang-Hom, cette méthode s'est montrée défectueuse.

Aussi, nous avons adopté une méthode qui, sans être parfaite, nous a permis d'obtenir un résidu faiblement coloré, sinon à odeur franche, du moins très voisine de celle du produit pur, et des chiffres comparables paraissant très voisins de la réalité.

Principe. — On entraîne la totalité du produit odorant par un courant de vapeur d'eau. Le distillat est épuisé par de l'éther ; le résidu impur est repris par une solution de carbonate de sodium à 5 °/₀, qui laisse une autre substance blanchâtre inodore ou à odeur très faiblement empyreumatique également entraînée par la vapeur d'eau. La solution sodique filtrée, acidifiée par un acide dilué, est épuisée par de l'éther qui, après évaporation, abandonne le produit odorant, que l'on pèse avec précision.

Cependant, pour faire le dosage dans la poudre de tige, nous avons dû employer une méthode colorimétrique, étant donné la faible teneur en produit odorant.

Résultats. — La racine de la liane Hang-Hom contient, en moyenne, pour la variété blanche, 0 gr. 33 °/₀ d'aldéhyde aromatique et pour la variété rouge, 0 gr. 28.

Quant à la tige, elle n'en contient que 0 gr. 0225 °/₀.

ESSAI DE LOCALISATION DU PRODUIT ODORANT DANS LES CELLULES DE LA RACINE

Connaissant les principales réactions colorées du produit colorant, d'ailleurs très voisines de celles de la vanilline, il nous a semblé qu'il serait facile de le localiser dans les cellules de la racine.

Nous avons fait agir sur les coupes une solution de perchlorure de fer, le réactif acide sulfurique-résorcine, l'acide chlorhydrique dilué et gazeux, avant et après un long séjour dans une solution de bisulfite ; en aucun cas, nous n'avons pu localiser le produit odorant.

Nous supposons donc qu'il est dissous dans une matière grasse qui se trouve en abondance dans le latex.

RECHERCHES SUR LA PROVENANCE GLUCOSIDIQUE DU PRODUIT ODORANT

Malgré que nous ne possédions que des racines sèches de la liane Hang-Hom, nous avons cependant tenté d'élucider si le produit odorant

1. F. TIEMANN et W. HAARMANN. Ueber eine Methode zur quantitativen Bestimmun des ¡Vanillins in der Vanille. *Ber. d. d. chem. Gesell.*, 1875, **8**, p. 1115-1122.

©BIU Santé

n'était pas à l'état de glucoside dans la plante, ceci à cause de la très grande difficulté qu'il y aurait eu à obtenir de notre lointaine colonie une plante stabilisée.

Pour cela, nous avons adopté la méthode imaginée par BOURQUELOT, qui a été si fructueuse en résultats.

L'émulsine est sans action sur la liqueur extractive préparée avec la racine. Quant à l'apparition d'une très petite quantité de substance odorante dans le distillat après action de l'acide sulfurique, elle n'est pas le résultat d'une hydrolyse mais d'une action destructive du complexe chimique initial. Cependant, pour conclure définitivement, il faudrait opérer sur des racines fraîches ou stabilisées comme l'ont fait MM. PERROT et GORIS pour de nombreuses espèces, et peut-être aussi en employant de préférence la diastase même du végétal.

CONCLUSIONS

La liane Hang-Hom, dont l'origine paraissait être une espèce voisine des *Hemidesmus*, semble donc, d'après cette étude, devoir être rapportée à un genre nouveau de la famille des Apocynacées. Avec le concours de M. GAGNEPAIN, le savant botaniste du Muséum, collaborateur de la *Flore générale de l'Indochine*, nous avons défini ce genre sous le nom de *Hanghomia*, qui ne comprend jusqu'alors que la seule espèce décrite par nous et qui reçoit le nom de *Hanghomia Marseillei* Gagnepain et Thénint.

Des recherches sur la composition chimique, il se dégage que le principe odorant est l'*aldéhyde para-méthoxy-salicylique*.

Le dosage en a été effectué par entraînement à la vapeur d'eau, purification et pesée du résidu soluble dans l'éther ; la teneur moyenne est de 3 grammes de produit odorant par kilogramme de racine sèche, proportion bien faible pour que l'on puisse espérer un avenir économique de l'exploitation de cette plante.

C'est la première fois que l'aldéhyde paraméthoxysalicylique a été signalée dans une Apocynacée ; on ne le connaissait que chez certains Asclépiadacées et, très récemment, MM. TH. SOLACOLU, A. MAVRODIN et G. HERMANN, en Roumanie, viennent encore de retrouver ce corps dans le *Periploca græca* L (1).

Les affinités des deux familles ne militent pas contre le fait que la liane Hang-Hom soit une Apocynacée.

A. THÉNINT,
Docteur en Pharmacie
de l'Université de Paris.

A. INGÉ,
Pharmacien,
Ancien interne des Hôpitaux de Paris.

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

1. Th. SOLACOLU, MAVRODIN et HERMANN. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1935, 8e s., **22**, p. 548.

©BIU Santé

VARIÉTÉS

Les saponines en pharmacie (1).

Depuis les temps les plus reculés et sur tous les continents, les plantes à saponines furent utilisées comme produits de nettoyage, et de nos jours encore, la tradition s'est conservée, puisque dans certaines campagnes françaises une bonne lessive ne se fait pas sans addition de saponaire.

Par contre, la connaissance des propriétés thérapeutiques de ces drogues semble une acquisition plus récente. Cependant au XVe siècle, au moment de la découverte de l'Amérique par les Espagnols, les indigènes utilisaient déjà les racines de salsepareille dans le traitement de la syphilis, tandis qu'en France la saponaire était préconisée pour ses vertus rafraîchissantes.

Au XVIIIe siècle, on savait que les racines de saponaire, de salsepareille, et autres plantes à saponines contenaient une substance qu'il était possible d'extraire par l'eau et l'alcool et dont la solution aqueuse moussait et nettoyait comme le savon. Il semble que ce soit GMELIN qui, en 1819, donna à cette substance le nom de *saponine* (2).

Mais, sans doute en raison de la difficulté de leur préparation, l'étude chimique de ces substances ne devait faire que peu de progrès. Cependant, de nombreux auteurs et en particulier KOBERT et ses élèves, se sont attachés à la question qui fut envisagée à des points de vue les plus divers. Certains résultats ont été obtenus, et en particulier depuis une dizaine d'années des expériences fort intéressantes sont faites sur les propriétés pharmacodynamiques de ces substances, si bien que leurs applications pharmaceutiques, déjà importantes, voient s'ouvrir un nouveau champ d'expériences, et ces faits nous paraissent suffisants pour justifier ce bref exposé sur les saponines.

* * *

On rencontre les saponines chez de nombreux végétaux. BLEY et BUSSY

1. Nous conservons le terme de « saponines », malgré la nature glucosidique de ces substances, en raison de leur nomenclature très disparate, incompatible avec les règles admises aujourd'hui; de plus, l'étude chimique des saponines n'est encore qu'ébauchée.

2. D'après KOFLER, on ne trouve pas trace en effet de ce terme dans les travaux de SCHRADER.

©BIU Santé

obtinrent une saponine assez pure en partant de la saponaire d'Orient (*Gypsophila Struthium*). GEHLEN retira une saponine du *Polygala senega*. Actuellement, on sait que la douce-amère contient de la dulcamarine, la digitale de la digitonine, le *Quillaja Saponaria* de l'acide quillajique, le *Primula officinalis* de l'acide primulique ou primuline, l'*Agrostemna Githago* de l'agrostemnine, l'*Asclepias Vincetoxicum* de l'acide cyclamique, toutes substances qui, sous des noms divers, répondent aux caractères des saponines. On en rencontre encore dans le gypsophile, la scille, le marron d'Inde, l'herniaire, le gaïac, la gratiole, l'écorce de quassia, etc.

Ces saponines peuvent exister dans toutes les parties du végétal, mais, en général, ce sont les racines qui sont les plus riches, et dans les feuilles, où l'on admet qu'elles prennent naissance, on ne les rencontre pas toujours. LUFT (1926) a même montré que, souvent, les saponines ne sont pas identiques dans toutes les parties du végétal et l'auteur cite l'exemple des feuilles de gaïac, qui contiennent une saponine hémolytique très active, alors que la saponine contenue dans le bois et l'écorce n'agit que très peu sur les hématies.

Toujours d'après LUFT, les plantes à saponines seraient pauvres en autres principes thérapeutiques, et l'auteur fait remarquer qu'on ne les a trouvées que rarement dans les familles tannifères comme les Rosacées, les Rubiacées, les Légumineuses.

* * *

Toutes ces saponines sont extrêmement difficiles à obtenir à l'état pur, car, ainsi que le fait remarquer KOFLER (1927), la plupart des saponines ne cristallisent pas; les solutions aqueuses sont colloïdales et retiennent fortement les substances minérales et colorantes; enfin la souillure par les hydrates de carbone est particulièrement difficile à déceler : le sucre de la molécule de saponine est en effet dissocié dès que l'on emploie des moyens un peu énergiques.

Et comme il existe des différences souvent considérables entre les propriétés physiques et chimiques de ces diverses saponines, il est très difficile d'indiquer une méthode générale de préparation : à chaque drogue correspond une méthode particulière. Voici cependant certains principes dont on s'inspirera avec profit.

La drogue est tout d'abord débarrassée des graisses, des résines, de la chlorophylle, etc.., par épuisement à l'éther ou éther de pétrole, liquides dans lesquels les saponines sont insolubles. Puis on traite par l'alcool à 60°-70° bouillant. On évapore et par refroidissement la saponine se dépose. On la purifie par dissolutions répétées dans l'alcool à 70° et précipitations par l'éther, et enfin on enlèvera les substances minérales par électrodialyse en se servant de préférence de l'appareil de PAULI.

©BIU Santé

Mais, nous le répétons, ce ne sont là que des principes généraux et il est extrêmement difficile d'obtenir un produit pur. Il n'est donc pas étonnant que CHEVALIER et GIROUX (1910) aient constaté des différences d'activité dans les saponines suivant leur mode de préparation, et surtout il n'est pas étonnant que l'on soit encore fort mal renseigné sur la composition chimique des saponines.

On sait en effet, simplement, que ce sont des corps glucosidiques, car l'hydrolyse des saponines fournit un sucre d'ailleurs variable (glucose, galactose, arabinose, rhamnose), et un aglycone ou *sapogénine*, substance à la fois acide et alcool.

On admet également que les saponines constituent une série homologue à poids moléculaire élevé, mais les chimistes ne sont pas d'accord sur la formule de cette série.

FLUCKIGER, en 1877, proposa la formule : $C^nH^{(2n-10)}O^{18}$, et KOBERT, en 1910, les deux formules suivantes : $C^nH^{(2n-8)}O^{10}$ et $C^{2n}H^{(2n-16)}O^{28}$.

Quoi qu'il en soit, les saponines sont des substances le plus souvent amorphes, très solubles dans l'eau à froid et l'alcool dilué à chaud, mais insolubles dans l'alcool absolu, l'éther et l'éther de pétrole. Elles sont plus solubles dans l'alcool méthylique que dans l'alcool éthylique.

Certaines sont actives sur la lumière polarisée, d'autres inactives.

Elles ont une saveur âcre et sont très fortement sternutatoires.

D'autre part, les solutions aqueuses de saponines donnent par agitation une mousse abondante et persistante et c'est là une propriété extrêmement importante susceptible de recevoir de nombreuses applications, et ces applications seraient encore plus étendues s'il n'existait pas deux sortes de saponines, les unes acides, les autres neutres; ces dernières encore appelées *sapotoxines*, sont toxiques. Elles possèdent, en effet, la propriété d'hémolyser les globules rouges.

On peut les séparer par l'acétate neutre de plomb ou le sulfate d'ammonium en excès qui précipite les saponines acides, tandis que les saponines neutres précipitent par le sous-acétate de plomb et l'eau de baryte.

Ces deux propriétés, production de mousse et pouvoir hémolytique, ont pris une certaine importance en analyse, en particulier à la suite des travaux de KOBERT (1912), d'APT (1921) et de KOFLER (1927), et on peut même les utiliser pour doser les saponines dans les drogues végétales.

Il n'existe pas en effet, actuellement, de méthode à la fois simple et précise permettant de déterminer la teneur des plantes en saponines.

Voyons donc ce que l'on entend par : *index hémolytique* et *chiffre mousse*.

L'index hémolytique est la dilution extrême pour laquelle la drogue à étudier détermine l'hémolyse totale.

Quant au chiffre mousse, c'est le degré de dilution pour lequel on obtient une colonne de mousse de 1 cm. de haut, par agitation de

©BIU Santé

quinze secondes, dans un tube dont le diamètre intérieur est de 16 mm. et après un repos de quinze minutes.

Examinons plus en détail, afin de les préciser, chacune de ces données.

***

Le principe de la détermination de *l'index hémolytique* repose sur les mêmes bases que la recherche du pouvoir hémolytique en bactériologie, c'est-à-dire que l'on prépare, avec du sérum physiologique, une émulsion d'hématies; cette émulsion est ensuite répartie en portions égales dans une série de tubes à hémolyse; puis on ajoute des quantités croissantes de solution de saponine et du sérum physiologique jusqu'à obtenir la même quantité de liquide dans tous les tubes. On note, à ce moment, la dilution pour laquelle l'hémolyse est totale.

Mais, certaines difficultés sont rencontrées lorsqu'on veut appliquer cette méthode au dosage de la saponine dans les décoctés de drogues à analyser.

Le degré de finesse de la poudre, utilisée dans l'obtention du décocté, a son importance, ainsi que l'a montré KARSMARK, en 1924.

De même, la concentration en ions hydrogène doit être considérée, ainsi qu'il ressort des expériences de KARSMARK et KOFLER (1925) puis de KOFLER et LAZAR (1927). La meilleure concentration est celle qui correspond à un pH de 7,4.

La température à laquelle on obtient le décocté a également son importance.

Enfin, la sensibilité, vis-à-vis des saponines, des globules rouges des différents animaux, et même parfois de deux individus de la même espèce, n'est pas la même. Aussi, est-il indispensable, de façon à avoir des résultats comparables, de rapporter les valeurs obtenues à celle d'un test qui est la saponine *purissimum albissimum* de MERCK. Ce test a été proposé par WASICKY, en 1913, et constamment adopté depuis. Et KOFLER a fixé arbitrairement comme index hémolytique de cette saponine, vis-à-vis du sang de bœuf, la valeur 1/25.000.

D'après les indications fournies par le même auteur, la technique de la détermination de l'index hémolytique d'une solution sera la suivante:

Tout d'abord, on préparera une solution de chlorure de sodium à 9 °/₀₀ avec un mélange tampon de phosphates m/15, de façon à ce que la solution ait un pH de 7,4.

Puis, avec cette solution, sera obtenue une émulsion de sang défibriné à 2 °/₀.

Enfin, toujours avec la première solution, on préparera, au moment du besoin, une solution de saponine de MERCK à 0,02 °/₀.

Quant à la préparation du décocté, elle se fait au bain-marie bouillant pendant une demi-heure, en employant 0 gr. 20 à 2 gr. de poudre, passée

©BIU Santé

au tamis n° 10, pour 100 cm³ d'eau distillée. L'opération terminée, on filtre à chaud et on complète à 100 cm³ avec de l'eau distillée.

Ensuite, on introduit dans une série de tubes à hémolyse 1 cm³ d'émulsion de sang, puis on ajoute respectivement dans les tubes 0 cm³ 10, 0 cm³ 15, 0 cm³ 20, etc. de solution de drogue à étudier et on complète à 2 cm³ avec la solution de sérum physiologique de pH = 7,4.

On prépare simultanément et de la même façon une série de tubes à hémolyse avec la solution de saponine à 0.02 °/₀.

On abandonne à la température ordinaire et on note, dans chacune des deux séries, la dilution pour laquelle on obtient une hémolyse totale.

***

L'intérêt du *chiffre mousse* est peut-être moindre en ce sens qu'il ne permet pas de déterminer la teneur en saponine des drogues. Sans doute, APT (1921) a bien montré, pour les racines de salsepareille, qu'à un chiffre mousse faible correspondait une action physiologique faible, sur les poissons en particulier, et qu'à un chiffre élevé correspondait une action plus forte; mais comme on le voit, ce n'est qu'une indication extrêmement vague. Les diverses saponines ne diffèrent, en effet, que très peu les unes des autres par la faculté de mousser. Par contre, d'après KOFLER, ce chiffre mousse peut donner des indications sur le pouvoir émulsif et c'est là une notion intéressante en pharmacie.

Voici, d'après les prescriptions de la Pharmacopée allemande, comment on peut déterminer la valeur du chiffre mousse.

On prépare tout d'abord un décocté à 1 °/₀₀ de drogue, pendant une demi-heure au bain-marie bouillant. On neutralise, au fur et à mesure de l'acidification du milieu, par addition goutte à goutte d'une solution de carbonate de sodium à 1 °/₀. Puis, dans 10 tubes à essai d'un diamètre intérieur égal à 16 mm., on met successivement 1, 2, 3, 10 cm³ de décocté; on complète ensuite chaque tube à 10 cm³ avec de l'eau distillée et, en bouchant avec le pouce, on agite successivement pendant quinze secondes dans le sens de la longueur et on abandonne au repos pendant quinze minutes. On note alors le tube à essai dans lequel la mousse atteint une hauteur de 1 cm., puis on calcule la dilution pour ce tube. S'il contient 4 cm³ d'un décocté à 0,1 °/₀ et 6 cm³ d'eau, la dilution est de 1/2.500. Le chiffre mousse sera de 2.500.

***

Ces données, nous le voyons, présentent un intérêt réel pour le pharmacien; elles lui permettent en effet de s'assurer, d'une part, de la toxicité d'une plante à saponine et même d'y doser cette saponine,

©BIU Santé

d'autre part, elles lui permettent d'envisager, à partir de ces drogues, la préparation d'émulsions très stables, et ceci nous amène à l'étude des principaux usages pharmaceutiques des saponines.

Pour en simplifier l'exposé, nous distinguerons :

A. — *L'emploi des saponines ou des drogues à saponines comme agents médicamenteux proprement dits.*

B. — *L'emploi des saponines dans la préparation d'une forme médicamenteuse.*

C. — *L'utilisation des saponines comme adjuvants ou modificateurs de l'absorption* per os *d'autres agents médicamenteux.*

1° Comme *agents médicamenteux*, les saponines ont été beaucoup plus utilisées qu'elles ne le sont aujourd'hui.

La saponaire, en effet, a été vantée, comme la salsepareille, contre la syphilis, comme sudorifique et dépuratif dans la goutte et les rhumatismes. Aujourd'hui, on l'utilise encore parfois, en médecine populaire, comme diurétique et antirhumatismal, mais sa vogue est passée et elle n'est mentionnée au Codex que sous la forme de sirop de saponaire.

De même, la douce-amère, la salsepareille, autrefois vantée, pour leurs vertus sudorifiques, diurétiques et sialagogues, ne sont que rarement prescrites de nos jours. Cela tient peut-être à ce que toutes ces drogues ne sont utilisées qu'à l'état sec ; or les saponines sont altérées au cours de la dessiccation. Chacun sait, en effet, combien les salsepareilles sont actives et mêmes toxiques dans leur pays d'origine à l'état frais. Et peut-être y aurait-il intérêt à *stabiliser* tous ces végétaux, selon la technique préconisée par Perrot et Goris ; à préparer des *alcoolatures stabilisées* de douce-amère, de saponaire, comme l'on prépare une alcoolature stabilisée de marron d'Inde, autre plante à saponine.

Toutefois, il ne faut jamais perdre de vue, lorsqu'on étudie une plante à saponine, la présence toujours possible, sinon probable, de saponines neutres, toxiques par leurs propriétés hémolytiques, et il convient de s'en débarrasser en particulier par la méthode à la baryte.

2° Les saponines entrent également dans la *préparation de certaines formes médicamenteuses*. Leur pouvoir *aphrogène*, c'est-à-dire leur propriété de donner une mousse persistante, va de pair, en effet, avec leur pouvoir émulsif et les saponines sont utilisées pour préparer d'excellentes émulsions, très stables, se rapprochant, nous dit-on, des émulsions naturelles.

C'est ainsi que le coaltar, le goudron et quelques autres produits pyrogénés sont généralement émulsionnés avec la teinture de quillaja qui sert, en particulier, à préparer l'émulsion de coaltar du Codex.

Débarrassées des sapotoxines, les saponines peuvent être utilisées pour préparer des émulsions destinées à l'usage interne, telles les émul-

©BIU Santé

sions d'huile de ricin ou d'huile de foie de morue, de baume de copahu, d'huile de vaseline.

On a préparé des émulsions d'essence de térébenthine, de pétrole, de substances résineuses, d'essence de santal, de *Chenopodium*, etc.

D'après BOURCET et CHEVALIER (1905), c'est encore aux saponines que l'on s'adresse pour rendre mousseux les opiats et les eaux dentifrices, et ces auteurs signalent même que, mettant à profit les propriétés sternutatoires très énergiques de la saponine « quelques industriels ont lancé des substituts de tabac à priser, formés de diverses poudres végétales auxquelles on mélangeait de la poudre de quillaja ou même de la saponine en nature.

D'ailleurs, les saponines servent encore à d'autres usages. Elles entrent dans la composition de shampooings et de certaines lotions capillaires, dans la fabrication des savons liquides, des préparations destinées à lutter contre les insectes et les maladies cryptogamiques. Elles servent dans les mégisseries au dégraissage des peaux de mouton, on les utilise pour l'extinction des incendies, et FROUIN (1911) préconise l'emploi de la saponine pour homogénéiser les échantillons de lait destinés à l'analyse et conservés trop longtemps.

3° Mais, avons-nous dit, les saponines peuvent encore agir comme *adjuvants ou modificateurs de l'absorption* per os *d'autres agents médicamenteux*. Ceci ressort d'expériences faites depuis déjà une dizaine d'années et ce n'est pas la propriété la moins intéressante de ces corps, car elle ouvre la voie à de nombreux travaux.

En 1925, KOFLER et KAUREK signalent que « l'administration simultanée de saponine élève considérablement la toxicité de la strophanthine et de la digitaline », absorbées par voie orale, chez la grenouille et la souris. Et, d'après ces auteurs, il faut en chercher la raison dans l'augmentation de la vitesse et de l'intensité de l'absorption intestinale des glucosides.

En 1926, KOFLER et FISCHER constatent que le curare qui, normalement, n'a pas d'action sur la grenouille, lorsqu'il est absorbé *per os*, exerce, au contraire, ses effets habituels lorsqu'il est ingéré mélangé à de la saponine.

La même année, LASCH et BRUGEL montrent que la saponine favorise également l'absorption du glucose par la voie digestive et ceci non seulement chez le lapin et le chien, mais chez l'homme.

Puis, en 1927, toute une série de corps sont étudiés par ANNAU et HERGLOZ : strychnine, curare, picrotoxine, morphine, cocaïne, chlorure de magnésium, et pour tous ces corps les auteurs trouvent qu'il y a « non seulement accélération de la résorption par la saponine mais également potentialisation des effets de ces corps ».

On a enfin démontré expérimentalement que les saponines sont susceptibles d'augmenter la perméabilité des membranes, et le rôle des

©BIU Santé

« colloïdes protecteurs des saponines » faisait l'objet de tout un rapport, de la part du professeur Ruyssen, au XII[e] Congrès international de Pharmacie à Bruxelles, en 1935.

Il est donc permis, nous le voyons, de songer à utiliser les saponines pour favoriser l'absorption de certains médicaments par le tube digestif. Sans doute, cette voie n'est encore qu'ébauchée, mais elle est susceptible, à notre avis, de fournir des résultats intéressants.

A. Astruc. J. Giroux.

BIBLIOGRAPHIE

Annau (E.) et Hergloz (J.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1927, **127**, p. 93.
Bourcet et Chevalier (J.). *Bull. Sc. pharm.*, 1905, **11**, p. 262.
Bussy. *Journ. Pharm.*, 1833, **19**, p. 1.
Chevalier (J.) et Giroux (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1910, **68**, p. 304.
Fluckiger (F. A). *Archiv der Pharm.*, 1877, III, **10**, p. 532.
Frouin (A.). *Bull. Sc. pharm.*, 1911, **18**, p. 697.
Karsmark (K. A.) et Kofler (L.). *Pharmaz. Zentralb.*, 1925, **66**, p. 717.
Kobert (R.). *Biochem.* Abderhalden *Handlexikon.* J. Springer, Vienne, 1912.
Kofler (L.). Die Saponine. 1 vol., IV-278, avec 7 fig. et 9 tabl. J. Springer, édit., Vienne, 1927.
Kofler (L.) et Fischer (R.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1926, **116**, p. 34.
Kofler (L.) et Kaurek (R.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1925, **109**, p. 362.
Kofler (L.) et Lazar (Z.). *Archiv der Pharm.*, 1927, **265**, p. 610.
Luft (G.). *Mon. für Ch.*, 1926, **47**, p. 259.
Wasicky (R.). *Pharmaz. Post*, 1913, **46**, p. 989.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

GUYÉNOT (E.). **La détermination du sexe et l'hérédité.** Un vol., 77 p., *Act. sc. et ind.* Prix : 20 fr. Hermann, édit., Paris, 1935. — Cet ouvrage est présenté comme une « introduction » dans laquelle l'auteur s'efforce d'exposer comment le problème de la détermination du sexe se présente aux yeux des généticiens. Après de très nombreuses hypothèses sans fondement, on a suggéré (Castle) que la détermination des sexes était un fait d'hérédité. Cette hypothèse a trouvé un argument décisif dans la découverte des *hétérochromosomes*. L'un des sexes produit des gamètes de deux sortes, différant par leur garniture chromosomique. Malgré les phénomènes d'intersexualité, l'explication fondée sur l'intervention des hétérochromosomes conserve toute sa valeur et détermine le sexe. Il existe cependant des cas où cette détermination est faible et où les circonstances extérieures peuvent la modifier. Ces questions, très rudes, sont exposées ici de façon parfaitement claire. M. Mascré.

©BIU Santé

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Biologie générale.

La philosophie de Claude Bernard. ROGER (H.). *Presse médic.*, 11 septembre 1935, **43**, n° 73, p. 1421. — La croyance au déterminisme, c'est-à-dire une liaison nécessaire entre un effet et une cause, est le postulat même de la science; nettement formulée par ARISTOTE, elle a été reprise par BACON, LEIBNITZ, HOLBACH, AUGUSTE COMTE. Le déterminisme a été étendu à la biologie par CLAUDE BERNARD, dans son immortelle œuvre de 1865 : tout changement dans la matière suppose l'intervention d'une relation nouvelle. Les objections à ces conceptions ne sont qu'apparentes : trépidation permanente du monde, mouvement brownien, mouvement intra-atomique, libre arbitre humain. L'auteur conclut, suivant l'idée de SCHOPENHAUER : un homme peut faire ce qu'il veut, mais il ne peut pas vouloir ce qu'il veut. EINSTEIN et VOLTAIRE ont exprimé la même opinion, LOUIS VERWAECK, en Belgique, s'appuyant sur ce concept, a modifié les tendances du régime pénal : il y a un déterminisme de la non-liberté morale. Puisse le « biologisme » de COUTIÈRE faire de même en France. R. R.

Le microscope électronique. STROHL (A.). *Presse médic.*, 2 octobre 1935, **43**, n° 79, p. 1533. — Les inconvénients de la diffraction sont très atténués en employant une lumière de très courte longueur d'onde. Les radiations d'électrons, sous voltage de 1.500, donnent un pouvoir séparateur de 15 angströms, on arrive à distinguer 2 angströms avec 75.000 volts. Mais on doit chercher à protéger la matière organique à observer, car le passage des électrons la détruit rapidement. R. R.

Le docteur Faust. ROGER (H.). *Presse médic.*, 18 mars 1936, **44**, p. 465. — Le doyen expose les idées contenues dans le livre de KLINGER : « Sturm und Drang ». Ce roman de la vie de FAUST est une légende voisine de celle de GOETHE, mais imprégnée de ROUSSEAU. KLINGER était un ami de GOETHE et un admirateur du philosophe de Genève. Son Léviathan est bien du XVIII[e] siècle, il est disciple de LUTHER, LEIBNITZ et de ROUSSEAU. ROGER nous donne une bonne traduction de ce roman philosophique de KLINGER. Ces légendes sont plus véridiques que l'histoire : hâbleur, charlatan, très débauché, FAUST voyageait et vendait remèdes et magies, mais il était savant et lettré. La théologie l'étouffait, il croyait encore en Dieu, mais incarnant les idées de renaissance de son temps (début du XVI[e] siècle), il cherchait à travers le monde la science et la volupté, le secret de la vie et une morale humaine. R. R.

Chimie générale.

Oxydation de l'acide diphénylpyruvique. JARROUSSE (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 16, p. 676. — L'oxydation de l'acide diphénylpyruvique $C^6H^5.CH^2.C(OH)(CO^2H).CH(C^6H^5).CO.CO^2H$ en solution alcaline par le permanganate de potassium à froid porte sur la fonction alcool tertiaire et libère une molécule d'anhydride carbonique pour donner le composé $C^6H^5.CH^2.CO.CH(C^6H^5).CO.CO^2H$; celui-ci perd une molécule d'anhydride carbonique et fournit une aldéhyde $C^6H^5.CH^2.CO.CH(C^6H^5).CHO$. P. C.

©BIU Santé

Préparation de l'anhydride tétraiodophtalique. PERKINS (G. W.) et QUIMBA (G. P.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 12, p. 467-473. — Préparation avec un rendement moyen de 85 °/₀ en employant de l'acide sulfurique fumant contenant 60 °/₀ de SO^3 libre. R. Wz.

Strophanthine. XXXII. Les anhydrostrophanthidines. Strophanthin. XXXII. The anhydrostrophanthidins. JACOBS (W. A.) et ELDERFIELD (R. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, n° 3, p. 693. — Il est possible d'obtenir de la trianhydrostrophanthidine à partir de la dianhydrostrophanthidine et il semble s'agir d'un corps à noyau benzénique. R. L.

Méthode générale de synthèse et propriétés chimiques des éthers isocyaniques α-éthyléniques $R.CH=C(R').N=C=O$. HOCH (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 17, p. 733. — Par passage sous pression réduite des vapeurs des N-carboxéthylcétimines $RR'C=N.CO^2C^2H^5$ sur des agglomérés de terre d'infusoires chauffés a 400°, on obtient des éthers isocyaniques α-éthyléniques. P. C.

Réaction de l'acétylène sur le chlorure d'acétyle. CORNILLOT (A.) et ALQUIER (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 19, p. 837. — L'acétylène réagit sur le chlorure d'acétyle, en présence de chlorure d'aluminium, à 15°, pour donner la méthyl-β-chlorovinylcétone $CH^3.CO.CH=CHCl$. P. C.

Formation de thio-dérivés protéiques à l'aide du sulfure de carbone. LOISELEUR (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 21, p. 966. — Le sulfure de carbone transforme certains protéides (gélatine, ovalbumine, caséine) en thio-dérivés, vraisemblablement par formation de groupes thiosulfocarbamiques sur certaines fonctions aminées. Cette modification des protéides rend les composés formés solubles dans les solvants organiques. P. C.

Sur l'hydrogénation de quelques composés carbonylés par le nickel et le nickel platiné. Influence d'un alcali. DELÉPINE (M.) et HOREAU (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 26, p. 1301. — L'hydrogénation des composés carbonylés sous la pression atmosphérique par le nickel RANEY (nickel obtenu par décomposition de l'alliage nickel aluminium) est plus aisée par adjonction d'alcali ou de platine. P. C.

Sur le pernitrure de phosphore P^4N^6. MOUREU (H.) et WETROFF (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 26, p. 1381. — Ce produit se forme lorsque, après avoir soumis le trichlorure de phosphore à l'action de l'ammoniac liquéfié, on chauffe les produits de la réaction, dans le vide, à 550°, jusqu'à cessation de dégagement gazeux. P. C.

Sur la décomposition pyrogénée des éthers-sels en présence de chlorure d'aluminium. GAULT (H.) et BELOFF (E.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 1, p. 71. — Le chauffage de l'acétate de butyle normal en présence de chlorure d'aluminium à 300° amène une simple coupure de la molécule d'éther-sel avec départ du chlorure d'alcoyle, celui-ci se scindant partiellement en acide chlorhydrique et carbure éthylénique. La quantité de matière transformée est sensiblement proportionnelle à la quantité de chlorure d'aluminium employée, et l'on est amené à en employer une proportion allant jusqu'à 80 °/₀ de la quantité d'éther-sel. P. C.

Sur la synthèse de l'acide cyanhydrique et de l'aldéhyde

©BIU Santé

formique par oxydation des substances organiques. Fosse (R.), *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 6, p. 445. P. C.

Sur le chromate de mercuriammonium. Sul cromato di mercuriammonio. Augusti (S.). *Bollettino chimico farm.*, 1935, **74**, n° 14, p. 505. — Le chromate de mercuriammonium a été obtenu par l'action de l'ammoniaque sur une solution de chlorure mercurique additionnée d'un excès de bichromate de potassium. On peut également employer le chromate neutre de potassium, ou le chromate d'ammonium. L'auteur a montré que l'on peut aussi l'obtenir par double décomposition entre le nitrate de mercuriammonium et les chromates alcalins, ou par action de l'ammoniaque sur le chromate mercurique. Le produit obtenu est soluble dans l'acide chlorhydrique et dans l'ammoniaque en présence des sels ammoniacaux, mais insoluble dans l'ammoniaque pure, et dans les acides nitrique et acétique. Sa formule est : $CrO^4 (NHg^2)^2 . 2 OH^2$, et il est stable à 100°. Le sulfure de sodium, l'hyposulfite de sodium, le bromure, le cyanure, l'iodure de potassium, décomposent le complexe mercurammoniacal pour mettre en liberté l'ammoniaque, ou l'un de ses sels. A. L.

Un nouveau sel, le camphosulfonate de tétraméthylammonium. Sillani (P.) et Curti (L.). *Bollettino chimico farm.*, 1935, **74**, n° 3, p. 77. — L'auteur part de la triméthylamine qui, par l'iodure de méthyle, donne l'iodure de tétraméthylammonium. Celui-ci peut, ou bien être traité par l'oxyde d'argent humide, qui donne l'hydrate, puis par l'acide camphosulfonique qui s'y combine en donnant le sel cherché; ou bien réagir sur le camphosulfonate d'argent, ce qui donne directement le camphosulfonate de tétraméthylammonium.

Ce sont des cristaux blancs, stables à 110°, décomposables à 220°, en dégageant de la triméthylamine. Il est très soluble dans l'eau et l'alcool, ses solutions à 6,14 % sont isotoniques. Il est très bien supporté par l'organisme; son action cardiaque est très intense, car l'action de l'acide camphosulfonique sur les muscles du cœur est complétée par l'action tonique du tétraméthylammonium. A. L.

Sur quelques complexes antimoniés, obtenus à partir de l'acide antimonique. Volmar et Hoffmann. *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e sér., **114**, p. 281-282. — Avec les acides-alcools α (tartrique, malique, oxalique) Sb^2O^5 forme, en milieu acide seulement, des complexes du type $[RR'C(OH)COOH^2]SbO^2(OH)$, très différents des émétiques, insolubles dans les solvants organiques, très solubles dans l'eau, sans hydrolyse, mais décomposés par les alcalis. R. P.

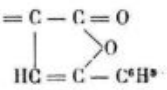
Synthèse de la cyanamide par oxydation du formol et de l'ammoniaque. Fosse (R.) et de Graeve (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 10, p. 799. — L'oxydation d'un mélange de formol et d'ammoniaque par le permanganate de calcium fournit de la cyanamide (environ 2 % du formol employé). P. C.

Hydrogénation des composés carbonylés par le nickel Raney, recouvert des métaux de la famille du platine. Influence des alcalis. Delépine (M.) et Horeau (A.) *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 12, p. 995. — Les métaux de la famille du platine, déposés sur le nickel Raney (nickel provenant de la destruction de l'alliage nickel aluminium), augmentent la vitesse d'hydrogénation des composés carbonylés, surtout en présence d'une

©BIU Santé

minime quantité de soude. Le palladium est le moins efficace; l'osmium, l'iridium et le platine sont les plus actifs. Un examen sommaire du catalyseur montre que les métaux de la famille du platine y sont unis à une petite quantité de nickel. P. C.

Condensation de l'acide phénylpyruvique avec l'acétophénone. Cordier (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 17, p. 1440. — L'acide phénylpyruvique se condense avec l'acétophénone en présence de potasse en donnant, avec un très bon rendement, un acide alcool cétonique $C^6H^5.CH^2.C(OH)(CO^2H).CH^2.CO.C^6H^5$; ce composé se déshydrate en présence d'acide chlorhydrique et fournit une lactone éthylénique.



P. C.

Sur le chlorure de pyruvyle. Carré (P.) et Jullien (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 18, p. 1521. — Le chlorure de pyruvyle, qui n'avait pu être obtenu jusqu'ici, peut être préparé par l'action du chlorure de thionyle sur l'acide pyruvique, si l'on effectue la réaction en présence de pyridine. P. C.

Synthèse de l'acide cyanique par l'action du phosgène sur l'ammoniac. Fosse (R.), de Graeve (P.) et Thomas (P.-E.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 19, p. 1544. — Si l'on fait réagir le phosgène en solution toluénique sur l'ammoniaque en solution aqueuse, à froid, il y a formation d'acide cyanique, à l'exclusion de l'urée. Celle-ci n'apparaît que par chauffage ou par abandon à la température ordinaire de la solution ammoniacale de phosgène. P. C.

Différences de comportement des cis et trans cyclohexanediols au cours de leur déshydratation. Tiffeneau (M.) et Tchoubar (Mlle B.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 23, p. 1931. — La déshydratation catalytique des α-cyclohexanediols peut conduire, soit à des cyclohexanones (déshydratation vinylique), soit à des cyclopentylformaldéhydes (transposition hydrobenzoïnique avec raccourcissement de cycle). Les dérivés *cis* et *trans* présentent des différences de comportement qui sont beaucoup plus marquées pour les glycols bisecondaires que pour les secondaires tertiaires. Chez ces derniers, la transposition hydrobenzoïnique est plus importante pour les composés *trans* que pour les *cis*, mais dans les deux cas la déshydratation vinylique l'emporte de beaucoup. Chez les glycols bisecondaires, la transposition hydrobenzoïnique est exclusive pour les *trans*, alors que pour les *cis* la déshydratation vinylique, quoique non exclusive, est prépondérante. P. C.

Formation constante de dérivés carbonylés (aldéhydes et acétones) de même condensation dans la décomposition explosive des esters nitriques. Denigès (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 24, p. 1998. — La brusque décomposition par la chaleur des éthers nitriques des alcools primaires fournit, en même temps que des vapeurs rutilantes, l'aldéhyde de même teneur en carbone suivant l'équation :

$$2XCH^2.ONO^2 = 2XCHO + NO^2 + NO + H^2O.$$

Les éthers nitriques des alcools secondaires fournissent, dans les mêmes conditions, des cétones. P. C.

©BIU Santé

Chimie biologique.

La dynamique du changement qualificatif des albumines de la viande, déterminé par la méthode de sa digestion par la pepsine. Smorodinzew (I. A.) et Liaskovskaia (J. N.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1549-1553. — Expériences effectuées à divers moments après l'abattage ; le degré de digestibilité dépend de la température et du temps de conservation ; la viande mûre est mieux digérée par la pepsine que la viande fraîche ou gâtée. R. P.

Mesures de pH au moyen de l'électrode de verre. Wolfers (D.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1559-1572. R. P.

Recherches biologiques et biochimiques sur la teneur en acide ascorbique des tissus chlorophylliens et achlorophylliens, Randoin (Mme L.), Giroud (A.) et Leblond (C.-P.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1649-1676. — L'examen des variations pondérales, des symptômes, des lésions, les dosages d'acide ascorbique dans les organes des animaux en expérience prouvent que les tissus chlorophylliens sont les plus riches en acide ascorbique. R. P.

Détermination de l'activité phosphatasique du sang total, du plasma ou du sérum. Cayla (J.)., *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1707-1714. — Description d'une méthode de détermination ; définition d'une unité diastasique. R. P.

La physiologie des lipides et des stérols dans l'inanition complète et l'inanition protéique. Valla (Mlle S.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1715-1740. R. P.

La répartition des représentants du métabolisme azoté et sa signification physiologique. VII. L'évolution du métabolisme azoté endogène spécifique au cours du jeûne protéique. Mourot (Mlle G.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1741-1789. R. P.

Caractérisation et dosage des produits d'hydrolyse de l'élastine. Isolement des monoaminoacides par une technique nouvelle. Engeland (R.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1975, **17**, p. 1790-1804. R. P.

Action des alcools méthylique et éthylique sur les ferments solubles et figurés. I. Action sur la levure de bière et sur le cytoplasma des graines de ricin. Deleano (N. T.) et Mezincesco (M. D.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1805-1813. R. P.

Nouvelle mesure de l'index-tyrosine des polypeptides sériques. Lefaux (R.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1822-1827. — Méthode rapide (une demi-heure), dérivée de la méthode de Goiffon et Spaey, par utilisation d'une autre réaction colorée de la tyrosine : réaction xanthoprotéique suivie d'une sursaturation par la soude. R. P.

Contribution à l'action pharmacodynamique du zinc dans le métabolisme général. Kauffman-Kosla (O.), et Brüll (R.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1828-1835.

©BIU Santé

Dynamique du taux du cholestérol chez l'homme et chez les animaux. POUTCHINSKY (L. I.) et GLOUHENKY (T. T.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1836-1844. — Le dosage du cholestérol sanguin, pratiqué toutes les heures pendant vingt-quatre heures chez le lapin, le chien et l'homme soumis au jeûne, montre des variations considérables qui paraissent régulières et ne sont pas conditionnées par le régime alimentaire. R. P.

Le dosage colorimétrique de l'allantoïne. MOUROT (Mlle G.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1845-1850. — Après action des diastases du *Soja hispida*, dosage colorimétrique de l'acide allantoïque formé par la réaction colorée (rouge) glyoxylique avec le réactif phénylhydrazinique. R. P.

L'enchaînement des processus enzymatiques dans le tissu musculaire. PARNAS (J. K.). *Bull. Soc. Chim., biol.*, 1936, **18**, p. 53-85. — Rapport présenté au Ve Congrès de Chimie biologique. R. P.

Le mécanisme de la respiration intracellulaire. KEILIN (D.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 96-130. — Rapport présenté au Ve Congrès de Chimie biologique. R. P.

Biochimie et biophysique. LECOMTE DU NOÜY (P.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 138-156. — Rapport présenté au Ve Congrès de Chimie biologique. R. P.

Existe-t-il un parallélisme entre le phosphagène et le glycogène dans le muscle de grenouille? MOSCHINI (A.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 160-164. — Étude comparative des variations quantitatives du phosphagène et du glycogène dans divers états physiologiques, pathologiques ou expérimentaux. D'après les résultats obtenus il est impossible d'admettre un parallélisme entre la teneur du muscle en glycogène et sa teneur en phosphagène; d'ailleurs l'importance fonctionnelle du phosphagène est incomparablement supérieure à celle du glycogène. R. P.

Le spectre d'absorption du cytochrome réduit des levures de boulangerie et des levures de bière. ELION (E.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 165-172. — Une distinction entre les deux sortes de levure a été basée par FINK sur les différences du spectre d'absortion du cytochrome réduit (4 bandes pour les levures de boulangerie, 2 bandes pour les levures de bière); l'auteur signale des exceptions : levures de boulangerie se comportant comme des levures de bière, et inversement. R. P.

Recherches sur l'acide ascorbique. GIROUD (A.) et LEBLOND (P.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 173-175. — L'étude de la distribution de l'acide ascorbique dans l'organisme animal révèle des localisations qui sont manifestement en rapport avec des propriétés fonctionnelles très spéciales. R. P.

De l'action inhibitrice de l'acide cyanhydrique sur les oxydations biologiques. BIGWOOD (E. J.), THOMAS (J.) et HERBO (H.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 176-181. R. P.

Sur la recherche histochimique des oxydases par la réaction du bleu d'indophénol. Le cas des lipides. LISON (L.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 185-189. — La coloration bleue que prennent cer-

©BIU Santé

tains corps gras traités par le réactif « Nadi » (α naphtol + diméthyl-paraphénylénediamine) est due à l'action oxydante d'une substance véhiculée par le corps gras (vraisemblablement un peroxyde organique). Il faut donc interpréter la nadiréaction avec prudence et ne pas la considérer comme révélant toujours spécifiquement la présence d'un ferment. R. P.

Utilisation de la méthode spectrophotométrique pour caractériser les substances photosensibles par leur vitesse de destruction. Chevallier (A.) et Dubouloz (P.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 190-194. R. P.

La méthode de conductivité pour les investigations des suspensions colloïdales. Slawinski (A.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 195-202. — Des mesures de conductivité sont effectuées, 1° sur le colloïde initial, 2° sur le colloïde dilué, 3° sur le colloïde additionné de Cl Na, 4° sur une solution de Cl Na de concentration connue, plus ou moins isotonique au liquide dispersif. On peut ainsi déterminer, par comparaison des valeurs obtenues, le volume de la substance dispersée, le volume du liquide adhéré à cette substance, la tonicité du liquide dispersif; application au plasma humain et au plasma de cheval. R. P.

Détermination du pH dans les différents liquides biologiques au moyen de l'électrode de Thompson. Thiesse (X.), Vérain (M.). et Ziegler (A.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 203-207. — Electrode de verre de construction simple, peu coûteuse; elle est robuste et d'un emploi très facile, permettant des déterminations très rapides du pH dans les différents milieux biologiques. R. P,

Sur le rôle physiologique du zinc chez les animaux. Bertrand (G.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 213-224. — Le zinc est présent dans tous les organes des animaux; c'est un élément actif, intervenant comme catalyseur dans diverses fonctions physiologiques; à signaler l'action synergique du zinc avec certaines substances appartenant au groupe des vitamines et à celui des hormones. R. P.

Une réaction micro- et histochimique des esters sulfuriques complexes, la « réaction métachromatique ». Lison (L.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 225-230. — Les solutions très diluées de certains colorants subissent, sous l'influence des esters sulfuriques à poids moléculaire élevé, un virage qui constitue une réaction qualitative extrêmement sensible et spécifique de ces esters. R. P.

Technique pour le dosage du fibrinogène dans le sang humain et remarques sur le temps de coagulation du plasma. Dulière (W. L.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 231-233. R. P.

L'influence de l'anesthésie à la percaïne sur la teneur du plasma en fibrinogène et sur sa coagulabilité. Dulière (W. L.), Hustin (A.) et Bossaert (P.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 234-236. — Dans la demi-heure qui suit l'injection lombaire de percaïne, le volume globulaire diminue; le temps de coagulation diminue également et cependant la concentration en fibrinogène est abaissée. R. P.

Étude spectrographique et biologique des dérivés de la phlo-

©BIU Santé

rhizine. I. Heptacétate de phlorhizine. LAMBRECHTS (A.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 237-238. R. P.

Le dosage spectrographique du phénol dans les tissus. BARAC (G.) et LAMBRECHTS (A.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 239-241. — Les tissus sont triturés avec du sable, puis déféqués à l'acide trichloracétique; le filtrat est extrait par l'éther et la solution spectrographiée dans l'ultraviolet. R. P.

La question de l'emploi des composés magnésiens en agriculture. JAVILLIER (M.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 255-294. — Conférence faite au V[e] Congrès de Chimie biologique. R. P.

Acide succinique et glycérine dans la fermentation alcoolique. GENEVOIS (L.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 295-300. R. P.

Distribution de la vitamine C chez les Invertébrés. GIROUD (A.) et RAKOTO RATSIMAMANGA (A.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 375-383. — Les Invertébrés sont des sources appréciables de vitamine C, en particulier les espèces que l'on consomme à l'état frais (huîtres, moules, oursins); il semble y avoir une certaine corrélation entre l'acide ascorbique, les caroténoïdes et le glutathion. R. P.

La carence en vitamine A en présence de doses variables de vitamine D. EMERIQUE (M[lle] L.). *Bull. Soc, Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 384-389. R. P.

Sur l'oxydation du mannose en acide mannonique par le « Bacterium gluconicum » (Hermann). HERMANN (S.) et NEUSCHUL (P.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 390-394. R. P.

Le dosage du sucre dans des quantités minimes de sang par oxydation avec l'hypoiodite. GOUBAREW (E.) et RUTES (M.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1936, **18**, p. 395-400. — Adaptation de la méthode de dosage des aldoses par oxydation à l'hypoiodite, à 0 cm³ 2 de sang après déprotéinisation par l'acide acétique et la chaleur ou par l'hydroxyde de zinc. R. P.

Lipochromes et glycolyse. FRISCH (M[lle] C.), LEDERER (E.) et WILLHEIM (R.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 401-405. R. P.

Le taux des acides gras des mono-aminophosphatides. FLATTER (M.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 406-413. — L'hydrolyse des phosphatides donne le plus souvent un taux d'acides gras (63 °/₀) inférieur à la théorie (70,1 °/₀ pour la lécithine). Ce déficit est dû à une oxydation; l'auteur propose deux procédés d'hydrolyse qui donnent plus de 67 °/₀ d'acides gras. R. P.

Sur les oscillations de la catalase dans le sang humain. DERIBAS (D.) et KORNMANN (J.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 418-423. R. P.

L'influence du traitement thyroïdien ou thyroxinique sur le chlore musculaire. CAHANE (M.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p 424-427. — Après le traitement thyroïdien, il y a une tendance vers l'augmentation du chlore du tissu musculaire. R. P.

©BIU Santé

Sur un dispositif permettant de transformer un spectrographe en monochromateur. Chevallier (A.) et Dubouloz (P.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 428-430. R. P.

La synthèse de la vitamine C dans l'organisme du nourrisson. Rohmer (P.), Bezssonoff (N.) et Stoerr (F.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e s., **113**. p 669-674. — L'examen de l'urine des nourrissons au moyen du réactif de Bezssonoff montre que la synthèse de la vitamine C est rendne insuffisante par l'action de multiples facteurs pathogènes. R. P.

Action hémopoïétique des lysats globulaires obtenus par photoclase. Zaepffel (H.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e s., **113**, p. 679-681. — Un lysat pancréatique d'hématies en solution diluée est soumis à l'action des rayons ultra-violets qui provoque une véritable digestion physique (photoclase) ; le produit obtenu contient histidine, tryptophane et hématine : son activité hémopoïétique *per os* a été vérifiée expérimentalement et cliniquement. R. P.

Étude expérimentale de l'action antirachitique du phosphore et des composés phosphorés minéraux et organiques. Lecoq (R.). *Bull. Acad. méd.*, 1935, 3e s., **113**, p. 760-767. — L'activité est appréciée par essai biologique : guérison de lésions rachitiques osseuses chez le rat ; sont inactifs : phosphore, phosphures, hypophosphites et phosphites ; sont actifs : tous les dérivés de P^2O^5 ; l'activité croît avec le nombre de molécules d'eau fixées par P^2O^5 dans l'ordre : métaphosphates, pyrophosphates, orthophosphates ; elle décroît par salification des fonctions acides et elle est pratiquement supprimée dans les combinaisons de PO^4H^3 avec certains métaux : fer, manganèse, bismuth. L'estérification œnolique et la fixation de chaînes ouvertes n'ont que peu d'influence ; l'estérification phénolique et la fixation de chaînes glucidiques fermées inhibent l'activité de PO^4H^3 ou de ses sels. R. P.

Action de la pepsine sur le collagène et la globuline musculaire. Smorodinzew (I.) et Adova (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e s., **114**, p. 203-207. — Les fibrilles proprement musculaires sont mieux digérées que les fibres conjonctives ; application à la caractérisation de la qualité de la viande. R. P.

Effets produits sur le rat par l'hormone masculine administrée par différentes voies. Mussio-Fournier (J. C.), Engel (P.), Buffo (W.) et Albrieux (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e sér., **114**, p. 224-227. — Les divers modes d'application se classent dans l'ordre d'efficacité suivant : voie nasale, injections sous-cutanées, voie buccale, frictions cutanées. R. P.

Influence des champs électro-magnétiques sur l'équilibre humoral. Joltrain (Ed.), Morat (D.), et Delherm (L.). *Presse médic.*, 6 mai 1936, **44**, n° 37, p. 745. — Le séjour dans le solénoïde de d'Arsonval ne provoque pas de modification sanguine chez un individu sain, il provoque un notable déséquilibre humoral chez un nerveux du type endocrino-sympathique : le métabolisme basal est abaissé, le réflexe oculo-cardiaque déplacé, les interférométries s'élèvent pour les principales glandes. Cette action des ondes courtes, qui se manifeste dans les variations atmosphériques, détermine aussi un choc hémoclasique passager, avec ses signatures chimiques : leucopénie, troubles de la coagulation, chute de la pression arté-

©BIU Santé

rielle, élévation du *p*H, diminution des protides et des lipides, ainsi que de la glycémie. R. R.

Contribution à l'étude dans l'asthme des protéines du sérum. Leurs points iso-électriques. Drilhon (A.) et Galup (J.). *Presse médic.*, 6 mai 1936, **44**, n° 37, p 749. — L'installation, très minutieuse et longue, demande pile à hydrogène et couple à antimoine, la cataphorèse est délicate à mesurer, le courant passe pendant une heure sous 3 milliampères et 220 volts. Dans les cas étudiés, le point α, iso-électrique principal, est dévié vers les *p*H alcalins, ce qui semble montrer l'importance dans l'asthme de l'état humoral protéinique. Les auteurs étudient le principe de la thérapeutique par l'adrénaline ou les cures thermales. R. R.

Recherches sur les protéides de l'ovocyte (jaune de l'œuf) de la poule. Piettre (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 8, p. 699. — La méthode de précipitation fractionnée par l'acétone a permis de séparer dans le jaune d'œuf de poule une albumine, une petite quantité de globuline, une myxoprotéine et un bloc beaucoup plus important de protéides non étudiés. P. C.

Différence profonde entre le degré de nécessité des vitamines A et B, à une époque précise de la croissance du jeune rat et dans le cas d'un régime très riche en glucides. Randoin (Mme L.) et Netter (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 12, p. 1105. — Vers l'âge de vingt-cinq jours, le jeune rat qui reçoit un régime très riche en glucides et en vitamine B ne semble pas avoir besoin qu'on lui fournisse de la vitamine A. La vitamine A d'origine alimentaire n'aurait aucune fonction immédiate à remplir tout de suite après le sevrage, tandis que les vitamines B de la ration assureraient à ce moment l'utilisation des glucides. P. C.

Le métabolisme du brome dans l'organisme humain. Pierre et Chatagnon (Mlle C.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 12, p. 1119. P. C.

Sur la présence à l'état dissimulé d'une substance acétylcholinique dans le sang normal. Kahane (E.) et Lévy (Mlle J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 13, p. 1210. — Le sang renferme une substance à activité parasympathomimétique, que ses propriétés pharmacologiques et chimiques rapprochent de l'acétylcholine. Cette substance existe dans le sang sous une forme dissimulée; elle est liée à un constituant non ultrafiltrable. P. C.

Production de polynévrite aviaire au moyen de régimes riches en glucides, en protides ou en lipides, comportant de fortes doses de vitamines B, par simple addition d'acide lactique. Lecoq (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 14, p. 1304. — L'introduction de 10 °/₀ d'acide lactique dans une ration suffit à empêcher l'utilisation par le pigeon de doses élevées de vitamines B. L'imprégnation des tissus par l'acide lactique paraît être la cause des accidents polynévritiques observés. P. C.

Influence exercée par la vitamine D et par certains carbures cancérigènes, sur les valeurs prises par le coefficient d'hydrophilie des lipides. Kling (A.) et Lecordier (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 18, p. 1535. — L'addition de stérols libres à l'huile de vaseline

©BIU Santé

accroît son hydrophilie. L'ergostérol manifeste une activité hydrophile plus élevée que le cholestérol, et l'irradiation accentue cette activité. L'activité hydrophile de l'ergostérol irradié est réduite par la présence de traces d'hydrocarbures polycycliques cancérigènes (benzopyrène, etc.), tandis que des carbures analogues, mais dépourvus d'action cancérigène, ne modifient pas le pouvoir hydrophile de l'huile. P. C.

Influence de la suppression des électrolytes, dans les liquides de conservation, sur les valeurs des paramètres de l'excitabilité et sur la résistance au courant galvanique du nerf moteur de « Rana esculenta ». Régnier (J.) et Quevauviller (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 19, p. 1617. P. C.

Action conjuguée de la folliculine et de certains catalyseurs minéraux sur le développement d'une levure. Bertrand (G.) et Weber (A.-P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 20, p. 1629. — Si l'on ajoute à une culture de levure soit de la folliculine seule, soit du zinc seul, la récolte se trouve augmentée dans une faible proportion; mais l'addition simultanée des deux catalyseurs augmente notablement le rendement. D'autres éléments que le zinc donnent, bien qu'à un degré moindre, un résultat analogue. P. C.

Influence du déséquilibre alimentaire sur le quotient respiratoire et le métabolisme de base du pigeon. Lecoq (R.) et Joly (J.-M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 20, p. 1709. P C.

Sur la signification du rapport : albumine-globuline, dans le sérum humain normal et pathologique. Roche (Mme A.), Dorier (M.) et Samuel (L.) *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 20, p. 1720. P. C.

Isolement d'un principe hypoglycémiant dans la muqueuse jéjunale. Rathery (F.), Choay (A.) et de Traverse (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 23, p. 1949. — On peut extraire de la muqueuse jéjunale du bœuf un produit hypoglycémiant qui se présente sous la forme d'une poudre blanche soluble dans l'eau; ce produit titre de 30 à 40 unités internationales par kilogramme de pulpe. Il détermine chez le lapin une chute de la glycémie qui peut atteindre 75 %. P. C.

Influence des constituants organiques alimentaires sur l'intoxication chronique fluorée chez le rat. The effect of organic dietary constituents upon chronic fluorine toxicosis in the rat. Phillips (P. H.) et Hart (E. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 2, p. 657. — Des doses de 78 à 84 milligr. de fluor par kilogramme de poids, ingérées par des rats sous forme de fluorure de sodium, arrêtent toute croissance. 6 à 7 milligr. seulement par jour peuvent être tolérés par ces animaux. Quand le régime est riche en lipides et pauvre en glucides, une certaine croissance s'observe en rapport avec la diminution des ingestions, la ration ayant une plus grande valeur énergétique. Une inhibition enzymatique paraît être la cause des troubles observés. R. L.

Une nouvelle méthode de séparation des stérols à partir des substances contenant la vitamine D. A new method for the separation of sterols from vitamin D-containing materials. Natelson (S.) et Sobel (A. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 2, p. 687. — On peut isoler les sté-

©BIU Santé

rols des substances qui contiennent la vitamine D, telles que l'huile de foie de morue, la cholestérine et l'ergostérol irradiés, en formant les sels potassiques de leurs éthers sulfuriques. R. L.

Les protéines de la levure (Saccharomyces cerevisiæ). Proteins of yeast [*Saccharomyces cerevisiæ*]. CSONKA (F. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 2, p. 703. — Les protéines des levures de bière et des boulangers ont été examinées chimiquement, spécialement les protéines solubles dans l'eau (coagulées par la chaleur), solubles dans les solutions salines (coagulées par la chaleur ou les acides) et solubles dans les alcalis. Les teneurs en cystine, tryptophane, tyrosine, arginine, histidine et lysine de ces substances montrent que l'action de la levure sur la croissance n'est pas uniquement due à ses vitamines, mais encore à l'action complémentaire exercée par ses acides aminés. R. L.

Le dosage des sulfates inorganiques dans le sérum des sujets normaux. The determination of inorganic sulfate in the serum of normal persons. HOFFMAN (W. S.) et CARDON (R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 2, p. 717. — Des erreurs assez importantes peuvent être obtenues dans le dosage des sulfates sériques par précipitation du filtrat trichloracétique par le sulfate de benzidine. Ces erreurs, variant de 35 à 300 °/₀, peuvent être évitées en utilisant un filtrat débarrassé des protéines et des phosphates, la précipitation étant ensuite effectuée par une solution chlorhydrique de chlorure de benzidine. R. L.

Quelques observations sur l'adaptation physiologique du rat blanc à un régime pauvre en sels quand l'édestine est la source des protéines alimentaires. Some observations on the physiological adjustement of the albino rat to a diet poor in salts when edestin is the source of dietary protein. SWANSON (P. P.), TIMSON (G. H.) et FRAZIER (E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 2, p. 735. — Dans un régime pauvre en sels minéraux, l'édestine donnée comme seule source de protéine convient mieux que la caséine, pour le rat. On note de la diurèse et une faible diminution du taux d'hémoglobine, mais la proportion de globules rouges reste normale; on observe, au contraire, un excès de ces globules (polycythémie) avec la caséine. R. L.

Une méthode enzymatique pour le dosage de la vitamine C réelle. An enzymic method for the estimation of true vitamin C TAUBER (H.) et KLEINER (I. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 3, p. 559. — La détermination directe de l'acide ascorbique par réduction du 2-6-dichlorobenzénone-indophénol comporte deux causes d'erreurs, l'une, due à la cystéine et aux tanins, peut être évitée par défécation à l'acétate mercurique; l'autre, l'est plus difficilement. Pour éviter une erreur par excès, l'emploi de la méthode enzymatique préconisée par les auteurs est à recommander, elle assure l'oxydation de l'acide ascorbique et donne ainsi la possibilité de doser seule la substance réductrice qui se surajoute à l'acide ascorbique dans le dosage habituel. Par différence, on connaît ainsi l'acide ascorbique réel. R. L.

L'histochimie de l'hypophyse. La répartition quantitative de la vitamine C. The histochemistry of the hypophysis cerebri. The quantitative distribution of vitamin C. GLICK (D.) et BISKIND (G. R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 3, p. 583. — C'est dans la partie intermédiaire de l'hypo-

©BIU Santé

physe que se trouve la proportion la plus élevée de vitamine C. Celle-ci atteint une fois et demi la quantité présente dans le lobe postérieur et dans la cortico-surrénale. R. L.

La teneur en acide lactique du cerveau des Mammifères. The lactic acid content of mammalian brain. AVERY (B. F.), KERR (S. E.) et GHANTUS (M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 3, p. 637. — La teneur en acide lactique du cerveau, déterminée par la technique de FRIEDEMANN-GRAESER, a été trouvée de 11 milligr. 4 à 35 milligr. 6 pour 100 gr., les chiffres moyens étant de 15 milligr. 3 chez le chat, et de 22 milligr. 3 chez le chien. R. L.

Vitamine E. III. Preuve de la présence d'un groupe hydroxyl. Utilisation biologique des esters. Spectre d'absorption. Vitamin E. III. Evidence for the presence of a hydroxyl group. The biological utilization of esters. Absorption spectrum. OLCOTT (H. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 3, p. 695. — La vitamine E renferme un ou plusieurs groupes oxhydryle. Les esters benzoïque et acétique conservent l'activité biologique de la vitamine. Les esters méthyliques et éthyliques la perdent au contraire, mais peuvent la récupérer par hydrolyse alcaline. L'hydrogénation est sans influence. Il semble enfin que la bande 2940 Å du spectre d'absorption de l'huile de germe de blé et de l'huile de coton ne soit pas liée à l'activité de la vitamine. R. L.

Rats adultes de teneur faible en calcium. Adult rats of low calcium content. CAMPBELL (H. L.), BESSEY (O. A.) et SHERMAN (H. C.). *Journ. of biol. Chem* , 1935, **110**, n° 3, p. 703. — Des rats ont reçu, dès le vingt-huitième jour de leur âge, un régime satisfaisant aux divers points de vue, mais ne contenant que 0,094 % de calcium, soit 0 gr. 021 de Ca pour 100 calories. La croissance, le poids, l'aspect physique et la santé furent normales, mais la reproduction insuffisante. La seconde génération eut une croissance aux trois quarts normale, mais les sujets présentèrent une apparence sénile prématurée vers l'âge d'un an. La teneur en calcium n'était, chez ces animaux, que de 3/4 à 4/5 de celle des rats du même âge recevant une ration contenant 0,13 à 0,19 % de calcium. R. L.

Nouvelles études se rapportant à la provitamine D de sources végétales et animales. Further studies pertaining to provitamin D of plant and animal sources. BETHKE (R. M.), RECORD (P. R.) et WILDER (O. H. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **112**, n° 1, p. 231. — La vitamine D du cholestérol irradié se montre plus active pour le poulet que la vitamine D de l'ergostérol irradié ou du calciférol et sensiblement de même efficacité que celle de l'huile de foie de morue. La vitamine D provenant des produits animaux irradiés (graisse de beurre, cerveau de porc, saindoux) se monte toujours inférieure pour le poulet à la vitamine D résultant de l'irradiation des produits d'origine végétale (huile de coton, recoupettes, feuilles de luzerne, levure, champignons), quoique une même proportion soit mise en œuvre, celle-ci étant exprimée en unités-rat. Les provitamines des sources végétales et animales ne semblent donc pas identiques. R. L.

©BIU Santé

Chimie analytique. — Toxicologie.

Caractérisation de l'ion sodium à l'aide de l'acide picrique par voie microchimique. DENIGÈS (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1933, **71**, n° 3, p. 191. — Les ions de la série potassique : K, Cs, Rb, Th, NH^4 donnent des picrates peu solubles dans l'eau et de forme prismatique ou pyramidale typique. Pour obvier à la grande solubilité (10 à 12 %) du picrate de sodium, l'auteur fait tomber une parcelle du sel à essayer, à l'état solide, dans I goutte de solution aqueuse saturée d'acide picrique placée sur une lame de verre. Au niveau des particules non dissoutes, se forment des touffes cristallines en oursins, rappelant l'aspect de celles de tyrosine. On peut aussi déposer I goutte de réactif picrique sur le résidu d'évaporation sur lame de quelques gouttes de la solution du sel à essayer.
R. R.

Le cholestérol, réactif microchimique des acides de la série acétique. DENIGÈS (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1933, **71**, n° 3, p. 195. — Le cholestérol se dissout facilement à chaud dans l'acide acétique et reprend la forme solide par refroidissement; il se présente alors en aiguilles prismatiques typiques et de composition $C^{27}H^{46}O$, $C^2H^4O^2$. L'évaporation des solutions chloroformiques du cholestérol ordinaire (hydraté à 1 molécule d'eau) donne dans les mêmes conditions du cholestérol anhydre. Sur une lame portant quelques parcelles de cholestérol ordinaire, on dépose une fine gouttelette de l'acide à essayer. Les cristaux rhombiques sont attaqués, dissous, puis il se forme par lente évaporation de fines aiguilles caractéristiques de l'acide employé. Des tests microchimiques, inaltérables, facilitent ces identifications. R. R.

Etude critique de la réaction xanthidique de Weidel. Nouveaux succédanés proposés pour la remplacer. DENIGÈS (GEORGES). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1934, **72**, n° 4, p. 345. — La réaction dite de WEIDEL résulte de l'oxydation indirecte par le chlore libre, des xanthides en produits alloxaniques de teinte rouge, mais l'ammoniaque ne modifie guère la teinte cramoisie du produit en dessiccation. M. DENIGÈS oxyde les xanthines par l'eau bromée au bain-marie, dissout le résidu rouge de la capsule dans l'eau distillée et examine alors l'effet de quelques réactifs; I goutte de lessive de soude, I goutte d'ammoniaque, d'acétate de zinc, d'acétate mercurique, de nitrate d'argent. L'auteur étudie ainsi les épreuves différentielles de la caféine, théobromine, théophylline, xanthine, guanine.
R. R.

Nouveau mode très rapide de dosage du mercure directement applicable au cyanure mercurique. DENIGÈS (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1934, **72**, n° 1, p. 5-13. — L'auteur utilise le réactif à l'iodure mercurico-potassique, qu'il a décrit dans le numéro 3 de l'année 1931. La solution de cyanure à titrer est additionnée du réactif et d'acide chlorhydrique ou nitrique. Il se forme un précipité d'iodure mercurique rouge. On ajoute alors une solution décinormale d'hyposulfite jusqu'à dissolution totale du précipité. R. R.

Réaction microchimique d'identité des composés créatiniques. DENIGÈS (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1935, **73**, n° 2, p. 89-97. — Après les travaux de CHEVREUL, puis de LIEBIG, EGGLETON étudia

©BIU Santé

la créatine. Cette substance, cristallisable, joue un rôle de premier plan dans le fonctionnement du muscle comme du nerf. Elle existe d'ailleurs au même taux dans le muscle et dans le cylindre-axe. Sa combinaison avec l'acide phosphorique donne le phosphagène ou acide créatine-phosphorique, qui s'hydrolyse en ses constituants, pendant que les glucides donnent de l'acide lactique au cours du travail musculaire. L'hydrolyse en milieu acide donne l'anhydride, qui est la créatinine. L'identification des corps créatiniques se fait par des procédés d'ordre micro-cristallin ou par des techniques chromoscopiques. L'évaporation sur lame de verre d'une parcelle de créatine donne des baguettes cloisonnées, tandis que la créatinine donne des cristaux arborescents. En déposant, sur 1 milligr. environ de créatinine placée dans une petite capsule, 1 goutte d'ammoniaque, puis 1 goutte de réactif picrique, il se développe en moins d'une minute une coloration orangée. Avec la créatine, le mélange reste jaune. En remplaçant l'acide picrique par le nitroprussiate à 1 °/₀, la créatinine, seule, donne rapidement une teinte rouge sang. R. R.

Application au colorimètre de la méthode de Schœnheimer et Sperry pour le dosage du cholestérol total et libre. The application to the colorimeter of the Schœnheimer and Sperry method for the determination of total and free cholesterol. Fitz (F.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 2, p. 523. — La méthode initiale de Schœnheimer et Sperry utilisant un photomètre Zeiss-Pulfrich, l'auteur note les modifications à y apporter pour l'emploi du colorimètre. Les erreurs maxima ainsi obtenues ne dépassent pas 3 p. 100. R. L.

Le dosage de l'iode dans les substances biologiques. The determination of iodine in biological material. Trevorrow (V.) et Fashena (G. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 1, p. 29. — Des erreurs notables dans le dosage de l'iode par la méthode de Leipert sont dues à l'emploi d'anhydride arsénieux et d'acide chromique; des résultats meilleurs sont obtenus en utilisant l'acide phosphorique et le bichromate de potassium. Dans ces conditions, l'erreur n'atteint pas 10 °/₀, soit 0,1 microgramme dans les analyses de sang. R. L.

Une microméthode pour le dosage du sodium. A micromethod for the determination of sodium. Weinbach (A. P.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 1, p. 95. — Le sodium est dosé sur 0 cm³ 1 de sérum, de plasma ou de sang entier, préalablement déféqué par l'acide trichloracétique. Ce dosage peut également être adapté à l'urine et aux matières fécales. C'est sous forme d'acétate d'uranyle, de zinc et de sodium que le sodium est apprécié; ce sel, soluble dans l'eau, est titré par la soude avec production d'hydroxydes amphotères. R. L.

Action de l'acide perchlorique sur l'iode et les dérivés iodés. Dosage de l'iode dans les substances organiques. Kahane (E.) et Tomesco (T.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 24, p. 1195. — Dans l'action de l'acide perchlorique sur l'iode, il faut admettre que l'acide perchlorique se dissocie en deux substances également susceptibles de réagir intégralement sur l'iode avec formation exclusive d'acide iodique, d'acide chlorhydrique et d'eau, ou encore que l'acide perchlorique réagit directement sur l'iode. De toute façon le phénomène est différent de celui du simple déplacement d'un halogène par l'autre de Kaemmerer. La méthode peut être appliquée au dosage de l'iode dans les substances organiques, à condition ou bien de recueillir

©BIU Santé

les vapeurs d'iode qui se dégagent dans l'eau bromée, ou bien d'opérer en présence d'acide arsénieux, de manière à libérer tout l'iode, qui est ensuite chassé dans l'eau de brome. P. C.

Méthode rapide de détection des gaz de combat. KLING (A.) et ROUILLY (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 26, p. 1373. — Les gaz suffocants et vésicants possèdent tous au moins un atome d'halogène libre ou très labile; de petites quantités de ces corps, agissant sur l'eau distillée, en abaissent notablement le *p*H. Cette variation du *p*H peut être mise en évidence instantanément par un indicateur convenablement choisi, par exemple le bleu de bromophénol. P. C.

Quelques aspects de la question : créatine et créatinine. KAYSER (F.). *Bull. Doct. Pharm.*, 1935, n°s 1 et 2, p. 3 et 42. — Etude critique des méthodes de dosage de ces corps dans les milieux biologiques et indication d'une technique de choix.

L'absence des corps créatiniques est probable dans le règne végétal; il y a accumulation sélective au contraire dans les membres des vertébrés.

Dans le muscle et le nerf, la créatine est en partie combinée à l'acide phosphorique. Cette combinaison labile joue un rôle essentiel dans la biochimie des tissus animaux. L.-P. B.

Dispositif léger avec blocs « paraffine et soufre » pour H^2S extemporané. BRUÈRE (P.). *Bull. Doct. Pharm.*, 1935, n° 1, p. 16. — Méthode simple, rapide, propre et économique pour dégager H^2S sans manipulation de liquides par simple chauffage dans un tube de verre, type Pyrex, d'un bloc paraffine et soufre. Un gramme de soufre dégage dans ces conditions 700 cm^3 de H^2S. L.-P. B.

La terpine est-elle toxique ? MARCELET (H.). *Bull. Doct. Pharm.*, 1935, n° 2, p. 33. — Cette note a pour objet de mettre les praticiens en garde contre les accidents que peut provoquer un médicament comme la terpine, prescrit à doses maxima dans des suspensions instables.

Comme l'écrit judicieusement l'auteur, « Ce n'est jamais le fautif qui a tort : médecin et pharmacien, bien que n'y étant pour rien, n'en sortent jamais indemnes. » L.-P. B.

Quelques nouveaux indicateurs pour les titrages bromométriques. Su alcuni nuovi indicatori per le titolazioni bromometriche, SOTGIA-ROVELLI (T.). *Bollettino chimico farm.*, 1935, **74**, n° 8, p. 265. — Dans la méthode de GYORY, le titrage des arsénites se fait en les oxydant par le bromate de potassium en liqueur acide. On opère en liqueur acide, et en présence d'une goutte de méthylorange ; la première goutte de bromate en excès dégage du brome, qui décolore méthylorange. Or, le méthylorange se décolore lentement, et consomme une quantité trop importante de bromate, ce qui rend le dosage peu sensible. L'auteur a étudié divers colorants, pour augmenter la sensibilité du procédé. Les résultats les plus satisfaisants ont été donnés par les produits suivants : la safranine, le Bordeaux B, la chrysoïdine, le ponceau RRR, et le bleu de méthylène, pour les solutions N/10; le Bordeaux B, le ponceau RRR, et le bleu de méthylène pour les solutions N/100; et, par ordre de sensibilité pour les différents cas, le ponceau RRR, le bleu de méthylène et le Bordeaux B. A. L.

Dosage de très petites quantités d'acide cyanhydrique.

©BIU Santé

Application en physiologie végétale et en toxicologie. François (Mlle M.-Th.) et Laffitte (N.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1088-1096. — Utilisation du papier picro-sodé de Guignard. Les colorations obtenues dans des conditions déterminées sont comparées à celles d'une gamme étalon; la technique proposée permet de doser des quantités d'HCN comprises entre $1{,}10^{-5}$ et $2{,}10^{-6}$ g.; elle s'applique en présence de divers composés : alcool éthylique, huile, amidon et certains tissus animaux.
R. P.

Microméthode pour la détermination de la teneur du sang et des urines en urée. Levinson. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1157 1162. — Description d'une technique utilisable en clinique, basée sur l'action de l'hypobromite sur l'urée et sur le titrage iodométrique de l'excès de réactif.
R. P.

Recherches sur le dosage de la glycémie. I. Déprotéinisation par l'hydrate de cadmium et glycémie. Dumazert (C.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1163-1170. — La méthode de Hagedorn-Jensen, précédée de la déprotéinisation par l'hydrate de cadmium, permet le dosage direct de la glycémie vraie sur 0 cm³ 1 de sang avec une précision de 1 à 2 °/₀; application à l'étude de la répartition du glucose sanguin entre le sérum et le plasma : 1° chez l'homme normal; 2° chez le diabétique. R. P.

Recherches sur le dosage de la glycémie. II. Microdosage iodométrique de la glycémie. Dumazert (C.). *Bull. Soc. Chim. biol*. 1935, **17**, p. 1171-1177. — Grâce à un mode de déprotéinisation mettant simultanément en jeu le nitrate mercurique et l'hydrate de cadmium, l'auteur a pu mettre au point une microméthode iodométrique de dosage du glucose sanguin permettant de doser la « glycémie vraie » sur 1 cm³ de plasma ou de sang total à 3 °/₀ près. R. P.

Méthode de microdosage de l'acide phosphorique. Application au dosage du phosphore dans les tissus. Thivolle (L.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1427-1450. — Microdosage molybdomanganimétrique du molybdène ; application au dosage de quantités de phosphore comprises entre 0 milligr. 01 et 2 milligr.; description d'un procédé de minéralisation rapide (cupro-nitrique) permettant l'application du dosage du phosphore à tous tissus. R. P.

Sur une méthode de minéralisation applicable au microdosage benzidinique du soufre organique en biologie. Revol (L.) et Ferrand (M.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1451-1454. — Minéralisation du type nitro-perhydrique; appareil spécial. R. P.

Une nouvelle méthode rapide et précise pour le dosage des sucres réducteurs. Solomos (G. I.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1465-1469. — Dans une solution alcaline de ferricyanure chauffée à l'ébullition, on verse, à la burette, la solution sucrée jusqu'à décoloration (transformation en ferrocyanure); la solution de ferricyanure est titrée au moyen d'une solution de glucose pur; applications au sang, au liquide céphalo-rachidien, à l'urine, au lait. R. P.

Dosages opacimétriques par la cellule photo-électrique en biologie. Renaudin (J.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 301-304. — Le dosage opacimétrique de corps en solution pure effectué à l'aide du com-

©BIU Santé

parateur à cellules photo-électriques est peu précis; au sein des milieux complexes que constituent les liquides biologiques, les erreurs deviennent considérables. R. P.

L'alcool dans le sang putréfié et chez le cadavre. Microdosage. Étude chimique, néoformation. Nicloux (M.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 318-351. R. P.

Note sur la toxicité des perchlorates. Kahane (E.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 352-357. — La toxicité de l'ion perchlorique est faible; on peut envisager l'administration des bases organiques actives sous forme de perchlorates, souvent plus faciles à préparer et à purifier que les chlorhydrates. R. P.

Glutathion total des tissus : méthode de dosage; répartition chez les animaux normaux. Binet (L.) et Weller (G.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, 358-374. — 1° Les auteurs exposent une méthode de dosage du glutathion oxydé (total) rigoureusement adéquate à la méthode de dosage du glutathion réduit antérieurement rapportée ; elle consiste dans la réduction du glutathion oxydé par un cyanure, sa précipitation élective par le lactate de cadmium à pH 7 et son dosage par l'iode en solution acide; 2° la méthode a été utilisée pour établir la teneur en glutathion réduit et oxydé de Cyprins dorés entiers et de différents organes de grenouilles, rats, cobayes, lapins et chiens ; 3° le taux du glutathion oxydé varie suivant les tissus. Nul pour les uns, il peut atteindre pour certains 25 à 50 p. 100 du glutathion total ; 4° le taux du glutathion total de différents tissus varie peu ; il est, en outre, caractéristique pour chaque tissu. R. P.

Une nouvelle technique de dosage des sels biliaires dans le sang. Ses résultats cliniques. Cottet (Jean), *Presse médic.*, 25 septembre 1935, **43**, n° 77, p. 1498. — L'auteur préconise la réaction phospho-vanillique. Il étudie la valeur diagnostique de la dissociation des pigments et des sels biliaires dans les différents ictères. R. R.

Action neutralisante « in vitro » de certains corps chimiques sur la toxicité du curare. Vincent (H.) et Morel (F.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 10, p. 803. — Certains corps chimiques (acides gras, acides-phénols) neutralisent *in vitro* la toxicité du curare. La neutralisation des alcaloïdes du curare ne se produit pas à froid; à 38°, elle commence après quarante-huit heures et atteint son optimum au troisième ou au quatrième jour. Les injections réitérées du mélange atoxique n'exercent aucun effet d'accoutumance ; l'animal devient même un peu plus sensible au poison. P. C.

Réaction colorée du titane avec l'acide ascorbique et d'autres molécules contenant le groupement-C(OH) = C(OH). Ettori (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 10, p. 852. — L'acide ascorbique donne avec les sels de titane, en présence de soude, une coloration jaune orangé. La formation du complexe titanique apparaît comme une propriété générale de la fonction ène-orthodiol. P. C.

Améliorations apportées aux méthodes de dosage du calcium dans les substances biologiques. Improvements in the methods for calcium determination in biological material. Wang (C. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 2, p. 443. — Des pertes de calcium

©BIU Santé

peuvent être évitées par lavage du précipité d'oxalate de calcium par une solution contenant 2 % d'ammoniaque et parties égales d'alcool, d'éther et d'eau. Un traitement préalable par l'acide trichloracétique et le charbon permet d'effectuer le dosage direct du calcium dans l'urine. R. L.

Caractérisation et dosage chromométrique du glycocolle à l'aide du réactif alloxanique de l'auteur. DENIGÈS (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1935, **73**, p. 161. — L'alloxane-acide érythrique de BRUGNATELLI colore la peau en rouge comme l'acide nitrique en jaune, mais l'alloxane agit sur le noyau glycocollique, tandis que l'acide nitrique teint parce qu'il forme un dérivé jaune nitré avec le noyau paracrésolique de la tyrosine, autre constituant de l'épiderme. L'alloxane se prépare facilement par l'action, dans une technique précisée par DENIGÈS, de l'acide nitrique sur l'acide urique. La réaction de l'alloxane sur le glycocolle ne se produit qu'avec une certaine lenteur : plusieurs heures. L'auteur arrive à identifier jusqu'à un centième de milligramme de glycocolle. La réaction n'est pas spécifique, elle se produit, mais avec une moindre intensité, avec l'alanine, le tryptophane, la phénylalanine, la leucine, la créatinine. R. R.

L'acide monobromacétique et le brome normal des vins. CHELLE (L.) et VITTE (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1935, **73**, p 179. — A la suite d'une expertise pour vins blancs classés à tort comme fraudés par addition du conservateur monobromacétique, les auteurs établissent la technique de recherche du brome dans un vin : dessiccation de 10 ou 100 cm³ au bain-marie, puis à l'étuve, calcination sur lampe à alcool, puis dans une capsule de platine sur la sole d'un four à moufle, lavage des cendres à l'eau distillée chaude, filtration. Effectuer la réaction de DENIGÈS-CHELLE pour le brome et comparer à une gamme-étalon. Le brome normal d'un vin oscille entre un dixième et sept dixièmes de milligramme par litre. R. R.

Essai rapide du rectanol et du tribromoéthanol. DENIGÈS (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1935, **73**, p. 241. — Le rectanol est une solution à 10 % de tribromoéthanol dans l'alcool amylique tertiaire et sert à l'anesthésie par voie rectale. L'hydrate d'amylène s'identifie par le précipité jaune, puis blanc, qu'il donne avec le sulfate mercurique acide. Le tribromoéthanol se caractérise par la forme rhombique des cristaux formés par l'évaporation spontanée de ses solutions. Ces cristaux, traités à leur tour par une série de solvants : acide acétique, alcool éthylique, benzène, chloroforme, donnent des assemblages de cristallisations microscopiques caractéristiques.
R. R.

Hydrologie. — Climatologie.

Le fluor des eaux minérales françaises. CHARONNAT (R.) et ROCHE (Mlle S.). *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **199**, n° 23, p. 1325. P. C.

Sur l'origine de l'hélium des gaz naturels : Relation entre la richesse en hélium et la richesse en lithium de certaines sources hydrominérales chlorurées sodiques. LEPAPE (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 2, p. 163. — Les sources les plus riches en hélium sont les sources chlorurées sodiques les plus riches en lithium. Dans toutes les sources particulièrement riches en hélium, le lithium est accompagné de rubidium et de cæsium. P. C.

©BIU Santé

La pharmacodynamie hydrologique. Ses buts, ses techniques, ses résultats. VILLARET (MAURICE) et JUSTIN-BESANÇON (L.). *Presse médic.*, 5 janvier 1935, **43**, n° 2, p. 17. — Les auteurs essaient d'objectiver les effets biologiques des eaux, de comparer entre elles les différentes sources thérapeutiques, d'établir leur point d'attaque physiologique, de rechercher les ions actifs et enfin de créer des étalons biologiques. Les auteurs utilisent les eaux de Challes, de Châtel-Guyon, de Vichy et aussi la triade Mont-Dore, La Bourboule, Saint-Honoré. R. R.

Contribution à l'étude de la cure thermale sulfureuse dans les rhumatismes chroniques. RATHERY (F.), WOLFF (R.) et RANGIER (M.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e s., **113**, p. 650-660. — Étude systématique de toute une série de métabolismes et d'épreuves fonctionnelles biologiques; les modifications sont peu importantes, essentiellement individuelles; la cure hydrominérale sulfureuse exerce principalement une action locale. R. P.

Contribution à l'étude de la floculation des eaux minérales. BLANQUET (Mme L.) et ARMAND (L.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e s., **114**, p. 103-105. — Il est possible de conserver en bouteilles des eaux minérales non floculées, sans que diminue leur activité thérapeutique. R. P.

Contribution à l'étude de la cure sulfureuse dans l'élimination du mercure. RANGIER (M.) et RABUSSIER (Mlle H.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e s., **114**, p. 158-161. — Sous l'influence de la cure sulfureuse, il y a, chez un malade ayant subi un traitement mercuriel : 1° mise en mouvement des réserves mercurielles éventuellement contenues dans l'organisme; 2° guérison des accidents mercuriels (en particulier de la salivation) par activation de l'élimination du mercure; emploi possible de doses considérables de Hg, sans accidents, même chez des gens qui s'étaient montrés rebelles à tout traitement. R. P.

Étude de l'action de l'héliothérapie sur l'état phosphatémique. AIMES (A.) et CAYLA (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e s., **114**, p. 168-171. — Généralement, sous l'influence des rayons solaires, il se fait une hyperphosphatémie (d'importance variable) qui persiste même dans l'intervalle des expositions. R. P.

Urologie.

Détermination de l'ammoniaque urinaire et du phosphore des concrétions, par voie gazométrique. D'ESTE. *Bollettino chimico-farm.*, 1934, **73**, n° 11, p. 401. — Lorsque l'on ajoute à de l'urine neutre du phosphate disodique, du sulfate de magnésium et de la potasse, l'ammoniaque précipite intégralement à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien. On lave, dissout le précipité dans l'acide chlorhydrique dilué, puis titre l'azote dégagé dans un uréomètre par l'hypobromite. La même réaction est également employée par l'auteur, pour doser les phosphates, en traitant par l'hypobromite la solution chlorhydrique du phosphate ammoniaco-magnésien obtenu par la méthode habituelle. A. L.

L'acétonémie infantile avec glycosurie et son pronostic. COUTURAT (J.). *Presse méd.*, 10 janvier 1935, **43**, n° 3, p. 57. — La constatation d'acétone dans le sang et l'urine, avec ou sans glucose, ne doit pas étayer le

©BIU Santé

pronostic de diabète pour l'âge adulte. Ces enfants ne seront pas des diabétiques, si on leur fait observer l'hygiène alimentaire et générale.
R. R.

Sur la recherche du dinitrophénol et de ses produits d'élimination dans l'urine. Meyer (A.) et Drutel (H). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1455-1461. R. P.

Teneur de l'urine normale en acide butyrique. Klinc (L.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1540-1545. — Extraction des acides par l'éther, distillation de l'extrait; dans le distillat l'acide butyrique est oxydé en acétone et titré par micro-iodométrie; l'urine normale de vingt-quatre heures contient 4 à 8 milligr. d'acide iso-butyrique; elle ne contient pas d'acide N.-butyrique. R. P.

Un caractère de l'état physiologique normal : l'index de brome des urines. Bezssonoff (N.), Vallette (A.) et Sacrez (R.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1573-1598. — Technique ; valeurs normales aux différents âges; les variations de l'index de brome urinaire reflètent celles du métabolisme de certains acides aminés; l'influence qu'exerce la vitamine C sur l'index permet de supposer une action sur le métabolisme des acides aminés. R. P.

La détection de l'hormone œstrogène dans l'urine de la femme enceinte, par la méthode spectrophotométrique. Chevallier (A.), Cornil (L.) et Verdollin (I.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e sér., **114**, p. 171-173. — Concentration de l'hormone dans l'urine par passages successifs dans des solutions de soude à diverses concentrations (Cohen et Marrian), puis examen direct de la solution obtenue suivant la méthode spectrophotométrique de A. Chevallier et P. Dubouloz; bande d'absorption très marquée avec un maximum à 2.800 Å. R. P.

La teneur en cuivre de l'urine des enfants normaux. The copper content of urine of normal children. Ross (A.) et Rabinowitch (I. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 3, p. 803. — Le cuivre est un constituant normal de l'urine des enfants (pris entre douze et treize ans). La quantité trouvée par les auteurs variait entre 0 milligr. 04 et 0 milligr. 52 par litre (avec 0 milligr. 3 de moyenne) et 0 milligr. 026 et 0 milligr. 62 par jour (avec 0 milligr. 16 de moyenne). R. L.

Nouvelle méthode pour la détermination de très petites quantités de plomb dans l'urine. A new method for the determination of minute amounts of lead in urine. Ross (J. R.) et Lucas (C. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 2, p. 285. — Méthode microcolorimétrique de dosage du plomb dans l'urine. R. L.

Microbiologie. — Parasitologie. — Hygiène.

Obtention d'un chimiovaccin permettant de créer chez le lapin une immunité très manifeste vis-à-vis de l'infection tuberculeuse. Machebœuf (M.) et Dieryck (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **202**, n° 2, p. 164 — Après des traitements successifs des bacilles tuberculeux par l'eau, l'acétone et l'éther, l'épuisement des résidus bacillaires par l'eau, à froid,

©BIU Santé

donne des solutions présentant une activité haptène et une activité antigénique intenses. Si l'on emploie les résidus bacillaires eux-mêmes (épuisés par l'acétone et l'éther, mais non encore mis à macérer dans l'eau), et qu'on injecte à des lapins leur suspension dans l'eau, il ne se produit pas chez l'animal de phénomène toxique, et il se forme des anticorps en grande quantité. Les animaux ainsi vaccinés montrent une immunité manifeste à l'égard de l'infection tuberculeuse. P. C.

Sur l'action bactéricide du mercure. Lisbonne (M.) et Seigneurin (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 2, p. 169. — Si l'on met en contact des suspensions microbiennes avec du mercure métallique, il y a destruction progressive des germes. De plus l'eau distillée acquiert, par contact avec le mercure, des propriétés bactéricides qui persistent après ébullition. Le mercure employé sous cette forme est inoffensif pour les êtres vivants supérieurs. P. C.

L'hexachloroéthane dans la lutte contre les larves de moustiques. May (R.-M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 3, p. 246. — Un mélange d'hexachloroéthane (2/3) et de talc (1/3), étalé à la surface de l'eau, détruit en quelques heures toutes les larves de moustique, et la presque totalité des nymphes; le produit est inoffensif. P. C.

Gélification du sérum humain par les bases. Marczewski (S.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 6, p. 510. — De nombreuses bases (soude, bases organiques, alcaloïdes) gélifient le sérum humain. Quelques bases accélèrent la gélification du sérum par d'autres bases. Il semble que la concentration en ions OH^- ne soit pas la seule condition qui détermine cette gélification. P. C.

Sur un nouveau milieu de culture pour la production de la toxine staphylococcique. Ramon (G.), Berthelot (A.) et Amoureux (Mlle G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 6, p. 515. — L'emploi du bouillon de rate de veau, additionné de tartrate de sodium comme sel tampon, permet d'obtenir une toxine staphylococcique possédant un pouvoir toxique et un pouvoir antigène relativement élevés. P. C.

L'évaluation du pouvoir bactéricide des huiles essentielles par la détermination de leurs coefficients de phénols. Naves (Y. R.). *Les Parfums de France*, Grasse, 1935, **13**, p. 283-284. — Certes, l'action antiseptique des essences naturelles n'est pas une nouveauté, car leur rôle dans les embaumements est plus que millénaire, et les inhalations et l'usage des parfums pour se préserver des maladies épidémiques est de tous les temps. Le pouvoir bactéricide de quelques-unes d'entre elles a même été déterminé, au début du développement de la microbiologie, et chacun sait que l'essence de moutarde est l'un des plus puissants antiseptiques connus. Mais en fait, leur emploi est resté empirique.

Aussi faut-il féliciter M. Y. R. Naves, docteur ès sciences, d'avoir attiré l'attention sur ce point. En chirurgie, pendant la guerre, le Dr Mencière, de Reims, a obtenu, grâce aux essences, des résultats surprenants dans le traitement des plaies.

M. Naves pense que, pour apprécier la valeur thérapeutique des essences, la teneur en phénols peut servir de base à des études comparatives sérieuses puisque les phénols sont parmi les constituants des plus actifs.

Em. P.

©BIU Santé

L'équilibre microbien intestinal. La régulation des germes de l'intestin. La dysmicrobie digestive. ROUX (J.-C.) et GOIFFON (R.). *Presse médic.*, 16 janvier 1935, **43**, n° 5, p. 81. — Dans l'intestin, on peut souvent compter 100 milliards de germes au centimètre cube; quelquefois les microbes vont jusqu'à former le tiers du poids des selles desséchées. Ces espèces vivent sans produire de douleurs à leur hôte si les fermentations (destruction des hydrates de carbone) et les putréfactions (destruction des protéiques) ne sont pas excessives et sont équilibrées. La fermentation donne les acides lactique, acétique, butyrique, oxalique, formique, carbonique, etc. La putréfaction donne : acides aminés, phénol, indol, scatol, ammoniaque, sulfures, tyramine et aussi histamine (ces deux derniers sont toxiques). Les microbes des fermentations semblent s'opposer à ceux des putréfactions et inversement. La plupart des microbes sont morts dans les selles qu'on expulse; les survivants peuvent n'avoir joué qu'un rôle restreint dans le grêle. L'orientation GRAM de la flore est sans valeur clinique, car certains germes (colibacille) peuvent, selon le milieu, jouer le rôle fermentatif ou putréfactif. La flore iodophile et les clostridies ne se voient pas toujours au cours de fermentations. Les auteurs mesurent les produits mêmes des fermentations (dosage VAN SLYKE, des acides organiques) et des putréfactions (dosage RONCHÈSE, de l'ammoniaque). Ils étudient les facteurs de déséquilibre et de régulation : la dysmicrobie intestinale.

R. R.

Les injections antiseptiques intra-artérielles. GOINARD (P.), MONDZAIN-LEMAIRE et PIÉTRI. *Presse médic.*, 16 janvier 1935, **43**, n° 5. p. 83. — Des septicémies aiguës peuvent être rapidement jugulées par une ou deux injections dans l'artère humérale de 10 cm³ d'une solution hydro-alcoolique de violet de gentiane. LERICHE, dans le même but, emploie le mercurochrome.

R. R.

Des repas homogènes. Dans un même repas peut-on associer viandes et légumes. MEUNIER (LÉON). *Presse médic.*, 20 avril 1935, **43**, n° 32, p. 647. — A la suite de nombreuses observations, l'auteur conseille trois repas homogènes. Le repas du matin, à base de cellulose : fruits non pelés, pruneaux, légumes crus et hachés. Le repas de midi à bases d'albuminoïdes : viande et poisson. Le repas du soir à base de féculents : pain, riz, pâtes, légumineuses.

R. R.

Fièvre ganglionnaire. MORHARDT (P. E.). *Presse médic.*, 22 mai 1935, **43**, n° 41, p. 832. — Maladie infectieuse et non réaction organique, cette fièvre est contagieuse, insidieuse, incube cinq à huit jours, arrive souvent par hypofonctionnement des amygdales. La leucocytose est constante, elle varie de 10.000 à 25.000. Le pronostic est favorable, mais il y a souvent des récidives après des mois ou des années. La thérapeutique, symptomatique, se limite à des gargarismes et des antipyrétiques.

R. R.

Essai sur le rôle de l'acide oxalique dans l'immunité antituberculeuse, et contribution à l'étude du virus tuberculeux en pathologie générale. DÉPOIRE (ANDRÉ). *Presse médic.*, 18 mai 1935, **43**, n° 40, p. 810. — L'auteur inocule des cobayes dont l'intoxication oxalique précède de dix jours, est contemporaine, ou suit de dix jours l'inoculation. L'auteur montre la valeur de protection de l'acide oxalique et l'existence de symbiose du bacille de KOCH : états méta- ou paratuberculeux, sans bacillose proprement dite.

R. R.

©BIU Santé

Liquides de dilution destinés à l'hématimètre. PÉGURIER (G.) et GOMBERT (P.). *Bull. Doct. Pharm.*, 1935, n° 1, p. 18. — Après divers essais de numération des globules rouges à l'aide de sérum artificiel (à 7,50 par litre), de sérum de MARCONO ordinaire et de ce même sérum additionné de 0gr. 2 °/₀ de citrate de soude, les auteurs signalent les résultats nettement supérieurs obtenus avec ce dernier milieu, tout à la fois stérilisateur (par le formol) et anticoagulant (par le citrate). L.-P. B.

L'huître et le contrôle sanitaire ostréicole. LAMBERT (L.). *Bull. Doct. Pharm.*, 1935, n°s 4, 5 et 6, p. 101, 146 et 196. — Etude anatomique de l'huître, de sa reproduction et de sa culture avec vue d'ensemble par régions cotières de la France, des parcs de captage, d'élevage et d'engraissement complétée par un exposé critique et pratique des origines et de l'organisation du contrôle sanitaire dans le cadre national et international, à laquelle l'auteur, inspecteur général à l'Office scientifique et technique des Pêches maritimes, a pris une part active et féconde. L.-P. B.

Moyens de protection en état de surprise sans masque et sans abri. BRUÈRE (P.). *Bull. Doct. Pharm.*, 1935, n° 5, p. 141. — Note sur la conduite à tenir, dans l'éventualité d'attaques aériennes brusquées, pour se prémunir contre le péril chimique.

Conseils judicieux concernant la protection des voies respiratoires, des denrées alimentaires, de l'eau, des vêtements, etc., afin de réduire les risques au minimum, si on ne possède pas de masque et si aucun abri n'a été prévu. L.-P. B.

Sérothérapie antipoliomyélitique d'origine animale (S. A. P.). Seize années d'expérimentation. PETTIT (A.). *Biol. méd.*, 1935, **25**, p. 541-627. R. P.

Qualités à exiger des masques «antigaz» destinés à la population civile passive. DAUTREBANDE (L.). *Biol. méd.*, 1936, **25**, p. 629-671. R. P.

Grippe de l'homme, grippe du porc, maladie des chiens (maladie de Carré). Les rapports de leur virus. PANISSET (L.). *Biol. méd.*, 1936, **26**, p. 109-112. — Rapports étroits entre les virus; la preuve a pu en être donnée grâce à l'expérimentation sur le furet. R. P.

La leishmaniose canine (sa fréquence, son diagnostic clinique et biologique, son traitement). FAURE-BRAC. *Biol. méd.*, 1936, **26**, p. 113-158. — La maladie canine est contagieuse pour l'homme. R. P.

Les protéines de l'organisme. Intérêt médical de leurs propriétés physico-chimiques. ACHARD (CH.). *Biol. méd.*, 1936, **26**, p. 161-189. R. P.

Sur quelques difficultés de l'application clinique des résultats expérimentaux relatifs au traitement des trypanosomes, et sur la thérapie synergique de ces infections. LAUNOY (L.). *Biol. méd.*, 1936, **26**, p. 190-219. — 1° La transposition à l'homme des faits de toxicité et d'activité, observés chez le petit animal est périlleuse; 2° les trypanosomes possèdent la curieuse propriété de s'accoutumer aux médicaments; 3° le 205-moranyl possède une action préventive remarquable; 4° la thérapie synergique permet d'empêcher le virus de devenir arséno-résistant. R. P.

©BIU Santé

Études sur les antigènes fixateurs des bacilles tuberculeux (Premier mémoire). Antigènes fixateurs contenus dans les substances lipoïdiques extraites de bacilles tués par la chaleur. — MACHEBŒUF (M.-A.) et LÉVY (Mlle G.), avec la collaboration de CHAMBAZ (M.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1194-1200. — Parmi les fractions lipidiques extraites des bacilles, seules les substances solubles dans l'alcool froid et insolubles dans l'acétone possèdent la propriété de fixer l'alexine en présence de sérum de tuberculeux. R. P.

Études sur les antigènes fixateurs des bacilles tuberculeux (Deuxième mémoire). Essais de fractionnement et de purification de la fraction lipoïdique active comme haptène, extraite de bacilles tués par la chaleur. MACHEBŒUF (M.) et BONNEFOI (A.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1201-1209. — La fraction la plus active est la plus facilement précipitable par l'alcool méthylique à 0° d'une solution chloroformique froide ; elle présente une activité haptène extrêmement intense, mais ne doit cependant pas être considérée comme une substance chimiquement pure. R. P.

Pharmacologie. — Chimie végétale.

Absorption ultra-violette de certaines huiles végétales. GUILLOT (J.). *Annales des falsif.*, 1935. **28**, n° 314, p. 69. — Les huiles sont examinées en solution à 1 °/₀ dans l'hexane, dans une cellule à faces de quartz. L'auteur mesure, pour chaque longueur d'onde, les intensités I et I, et en déduit le coefficient d'absorption : log. 1/1, ce qui lui permet de tracer les courbes d'absorption des diverses huiles. Pour les huiles d'olives, la différence d'absorption entre les huiles ayant subi divers traitement industriels est maxima entre 2.600 et 2.800 Å : Pour 2 700 Å, l'absorption moyenne est : 0,160 pour les huiles vierges, 0,700 pour les huiles raffinées, 1,450 pour les huiles de pulpes raffinées. La neutralisation à froid diminue l'absorption, au contraire, le chauffage l'augmente. L'addition de 10 °/₀ d'huile raffinée est facilement décelée par ce procédé. A. L.

Fluorescence des huiles d'olives. GUILLOT (J.). *Annales des falsif.*, 1935, **28**, n° 314, p. 75. — L'huile placée dans une cuve rectangulaire en verre très mince ou en cellophane, reçoit un faisceau de lumière de WOOD limité par une fente parallèle à la base de la cuve. La lumière émise par fluorescence est recueillie par des lentilles en quartz, qui la condensent sur la fente d'un spectrographe. L'huile vierge donne un spectre qui présente une bande très intense bleu violet, de 3.800 à 4.600 Å, une faible jaune vert de 5.100 à 5.900 Å, une rouge de 6.400 à 6.600 Å. A. L.

Sur les émétiques de bismuth. VOLMAR (YVES) et REVEL (P.). *Bull. Acad. Méd.*, mars 1935, **113**, n° 9, p. 327-329. A. Q.

Sur l'essai des préparations de « ferments lactiques ». TIXIER (G.) et BECK (J.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, n° 2, p. 252-267. — La valeur biologique d'une préparation pharmaceutique à base de ferments lactiques vrais, dépend essentiellement : 1° de la qualité; 2° du nombre de germes contenus dans un poids déterminé de produit. Une méthode directe, bactériologique et une indirecte, bio-chimique, sont proposées en vue de la détermination de cette valeur. A. Q.

©BIU Santé

Notes sur l'essai de l'alcaloïde dans les comprimés de sulfate de strychnine. Amrhein (F. J.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 2, p. 57. — Légère modification de la méthode officielle américaine, en vue d'éliminer l'huile minérale qui a pu être introduite, comme lubrifiant, par l'appareil au cours de la fabrication des comprimés de sulfate de strychnine. R. Wz.

Points de transition des mélanges de beurre de cacao et de beurre de vache. Horn (D. W.) et Wilson (Marg. Alberta). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 2, p. 59. — Procédé simple et graphique permettant, en l'absence d'autre substance, de déterminer le pourcentage de beurre de vache mêlé au beurre de cacao. R. Wz.

L'histoire des cérats et des pommades. Kramer (J. E.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 4, p. 122-134. — Revue des cérats et pommades figurant ou ayant figuré aux Pharmacopées et formulaires des Etats-Unis, ainsi que de leurs composants. R. Wz.

Etude de l'aloès et de quelques-uns de ses constituants. Valaer (P.) et Mallory (G. E.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, p. 81-96. — Dosage colorimétrique des dérivés anthraquinoniques dans les aloès bruts et les préparations d'aloès, même en présence de phtaléine du phénol. Les termes de comparaison sont des verres colorés. Résultats des dosages de l'humidité et des cendres. L'aloès de Curaçao est proposé pour devenir la sorte officinale, en raison de sa richesse en anthraquinones. R. Wz.

« **Rhus Toxicodendron** » **(poison ivy).** Stoneback (W. J.). *Amer. Journ. of Pharm.*, 1934, **106**, n° 10, p. 374-381 (fig.). — Deux sumacs américains, le *Rhus Toxicodendron* L. et le *Rhus radicans* L. ont des propriétés irritantes analogues et très marquées. Le liquide rubéfiant est porté en fines gouttelettes par les poils de la tige; ce liquide résineux devient noirâtre au contact des alcalis ou du perchlorure de fer. Certains individus sont beaucoup plus sensibles à l'action irritante des *Rhus* toxiques. Ces plantes doivent être détruites. R. Wz.

Composition et propriétés toxiques des graines et des feuilles de « Tephrosia Vogelii » Hook. f. Wilbaux (René). *Revue Botan. appliq.* **14**, n° 160, 1934, p. 1019-1027. — Cette Papilionacée est employée, en culture tropicale, comme porte-ombrage; les indigènes s'en servent, en Afrique, pour capturer les poissons. Les principes toxiques des graines et des feuilles sont deux diméthoxylactones, la déguéline, $C^{23}H^{22}O^6$ (isomère de la roténone) et la téphrosine, $C^{23}H^{22}O^7$, qui est une hydroxydéguéline; les feuilles renferment en outre une huile essentielle riche en téphrosal.

Une analyse des graines a donné : Humidité, 8,80 °/₀; cendres, 5,08; albumine brute, 41,78; matières grasses, 10,82; pas de sucre ni d'amidon.

Les feuilles, riches en azote total, semblent pouvoir être employées comme fourrage, car les corps du groupe de la roténone ne sont toxiques pour les animaux supérieurs que lorsqu'ils sont injectés. Par contre, des aspersions à base de 1 °/₀ de *Tephrosia* (plante sèche) tuent certains insectes, les Aphidiens en particulier; les larves de Diptères sont plus résistantes. L'extrait acétonique des graines est doué de propriétés bactéricides, vis-à-vis du bacille typhique et d'autres micro-organismes. R. Wz.

Le ricin dans l'Extrême Sud de Madagascar. Decary (R.). *Revue Botan. appliq.*. 1934, **14**, n° 160, p. 1035. — Dans le sud de l'île, le ricin est

©BIU Santé

le seul produit végétal de grande récolte. L'orseille, l'euphorbe à caoutchouc (*E. Intisy*), l'aloès sont abandonnés ou négligés; le baratra (graine du *Jatropha mahafalensis* Jum.) est irrégulièrement récolté.

Le ricin occupe d'anciennes dunes; on le récolte deux fois par an, en juin et en octobre-novembre. On distingue deux qualités de graines. De 1922 à 1933, les exportations par Fort-Dauphin ont passé de 521 à 1.322 tonnes et semblent avoir augmenté en 1934. Pour l'île entière, l'exportation totale, qui était 548 tonnes en 1922 et 1.391 tonnes en 1931, a atteint 1.850 tonnes en 1933 et 2.475 tonnes pour le premier semestre seul de 1934. R. Wz.

L'alcool de sisal obtenu industriellement en Afrique occidentale française. Brémond (Jean). *C. R. Acad. Agric. de France*, 1934, **20**, n° 20, p. 653-659. — On sait que le sisal (*Agave rigida* var. *Sisalana*) est une Amaryllidacée originaire du Mexique, actuellement cultivée en Afrique occidentale et orientale, à Madagascar et à Java, pour ses fibres textiles. En A. O. F., les plantations de sisal occupent maintenant 20.000 hectares. Mais comme le rendement en textile n'est guère que de 3 %, on a cherché à utiliser les résidus foliaires, contenant 70 à 80 % d'un suc qui renferme lui-même 35 à 50 grammes de sucres par litre et peut donner 2 à 3 % d'alcool. La fermentation est réalisée, dans des conditions convenables, en un milieu assez riche en acides organiques, dans de vastes cuves ouvertes, grâce à l'emploi d'une levure locale, très résistante à la chaleur (l'usine étant installée dans une des localités les plus chaudes du globe); par distillation ultérieure, on peut obtenir par jour jusqu'à 1.800 litres d'alcool industriel, surtout utilisable comme carburant liquide, dans ce pays où on n'exploite aucun gisement de pétrole ni de houille. La pulpe de sisal dont le jus a été retiré par expression sert, après séchage rapide, de combustible pour la distillerie.

C'est la première fois qu'on réalise, à côté de l'usine de défibrage du sisal, l'obtention économique de l'alcool industriel fourni par les mêmes feuilles. R. Wz.

Le mucilage des semences de psyllium, « Plantago Psyllium ». The mucilage from psyllium seed, *Plantago Psyllium* L. Anderson (E.) et Fireman (M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 1, p. 437. — Le mucilage des graines de psyllium est constitué par un mélange de polyuronides, dans lesquels figure l'acide *d*-galacturonique combiné avec le *l*-arabinose. R. L.

Sarsasapogénine II. Sarsasapogenin II. Simpson (J. C. E.) et Jacobs (W. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 2, p. 573. — Les essais des auteurs conduisent à rejeter la formule $C^{26}H^{42}O^3$, proposée par Power et Salway pour la sarsasapogénine, en donnant la préférence à la formule $C^{27}H^{44}O^2$. Le détail de celle-ci est discuté. Un groupe oxhydryle $-CH^2-CH.OH-CH<$ semble situé en position 11. Les connaissances les moins précises concernent la chaîne latérale. R. L.

Les hémicelluloses extraites du bois mesquite après traitement par le chlore. The hemicelluloses extracted from mesquite wood after chlorination. Sands (L.) et Nutter (P.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 1, p. 17. — La moitié environ de l'hémicellulose du bois de mesquite est rendue insoluble par la présence de lignine; toutefois, la soude à 10 % assure sa solubilisation en la délignifiant. Le groupe méthoxyl reste associé au fragment d'hémicellulose qui renferme l'acide uronique, malgré l'hydrolyse. Une ébullition de trente heures en milieu sulfurique dilué (à 2,5 %)

©BIU Santé

n'arrive pas à séparer les deux derniers pentoses liés à l'acide uronique. Seul, le xylose a pu être caractérisé en particulière importance dans l'hémicellulose. On trouve également, dans l'une des fractions, un hexosane facilement hydrolysable, qui donne du glucose. L'oxydation de la cellulose par le chlore est négligeable, tant que la délignification est incomplète.

R. L.

Le henné en Tripolitaine. La henna in Tripolitania. Condelli (F.). *Bollettino chimico-farm.*, 1934, **73**, nos 3, 4, 5, p. 85, 121, 161. — Le henné, dont l'origine est difficile à préciser, croît spontanément dans l'Afrique du Nord et l'Asie sud-occidentale. C'est en Égypte et en Tripolitaine que la culture a acquis la plus grande importance ; elle s'y pratique depuis les temps les plus reculés. Dans le district de Gabès, la culture s'est largement développée depuis vingt ans, et est localisée aux oasis de la Menscia, du Sahel et de Tadjoura, à l'est et au sud-est de Tripoli.

La plante est une Lythracée du genre *Lawsonia*, dont les feuilles sont vert glauque, stipulées. Le climat qui lui convient est le climat désertique, avec un terrain sablonneux et irrigable. La plante, qui est vivace, périclite dès la troisième année ; on l'associe souvent à la fève ou aux céréales. Les engrais doivent comprendre superphosphates, sulfate d'ammoniaque et sulfate de potasse. La graine, semée en juillet-août, donne une plante que l'on met en place l'année suivante. Une irrigation très abondante est nécessaire. On fait deux récoltes par an ; la première, qui se fait en juillet, donne le produit le plus apprécié ; le produit est séché jusqu'à ce que les folioles se détachent.

La superficie cultivée est environ de 400 hectares, produisant environ 5.000 à 10.000 quintaux de feuilles sèches, dont la plus grande partie alimente le commerce intérieur ; l'exportation fournit d'abord l'Algérie et le Maroc, puis l'Europe qui l'utilise de plus en plus.

Les falsifications sont assez nombreuses, surtout pour le produit pulvérisé ; on la décèle par la détermination du pouvoir colorant.

Le henné sert à des usages médicaux et tinctoriaux. Les Arabes l'emploient dans les blessures, les maladies de peau et pour diminuer la transpiration ; l'écorce est employée dans l'ictère et les maladies de la moelle épinière. Les usages tinctoriaux sont : 1° l'art capillaire ; 2° la teinture sur laine et soie.

A. L.

Comparaison entre la camomille hongroise et la camomille italienne. Biscaro (G.). *Bollettino chimico-farm.*, 1934, **73**, n° 20, p. 758. — Des lots égaux de camomille provenant de graines hongroises, et de camomille italienne, récoltés dans des terrains contigus, ont été distillés. L'essence hongroise, peu abondante, était vert brunâtre et d'odeur peu agréable ; l'essence italienne, plus abondante, était fluide, d'un beau bleu et d'odeur agréable.

A. L.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Sur la dépendance entre l'accoutumance, l'hypersensibilité, l'âge et l'action toxique. Vollmer (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 424-465. — Etude de l'accoutumance des souris et des rats à l'alcool éthylique. L'administration répétée de faibles doses d'aniline, de pyrocatéchine et de colchicine détermine une hypersensibilité vis-à-vis du toxique correspondant. Les animaux accoutumés à l'alcool éthylique, c'est-à-

©BIU Santé

dire hyposensibles, deviennent hypersensibles vis-à-vis de l'hydroquinone de la pyrocatéchine, de l'aniline et de la colchicine. Leur hypersensibilité à l'alcool augmente. L'administration répétée de résorcine et de néosalvarsan ne détermine pas d'hypersensibilisation, les animaux accoutumés à l'alcool éthylique ne deviennent pas plus sensibles à ces corps; le traitement préalable avec de faibles doses de résorcine affaiblit l'action de l'alcool. Les animaux accoutumés à l'alcool éthylique présentent la même sensibilité que les témoins vis-à-vis des alcools méthylique et isopropylique, de la paraldéhyde, du chloral, du véronal et de la morphine. Ils sont un peu moins sensibles vis-à-vis de l'uréthane et de l'évipan. Les animaux jeunes sont plus sensibles à l'aniline et à la pyrocatéchine que les animaux âgés. Les animaux jeunes sont moins sensibles que les animaux âgés vis-à-vis de l'alcool éthylique et de l'uréthane; même sensibilité par contre vis-à-vis des autres alcools, de la paraldéhyde, du chloral et du véronal. Les tout jeunes animaux sont hypersensibles à la morphine. P. B.

Influence de l'anion combiné à la base cocaïne sur l'activité anesthésique de cet alcaloïde. Régnier (J.) et David (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, n° 16, p. 1428. — Les auteurs constatent que la même quantité de cocaïne présente une activité très différente suivant l'acide qui la salifie; cette différence d'activité est indépendante du pH. C'est ainsi que la même quantité de cocaïne qui, salifiée par l'acide chlorhydrique, a une valeur 1, n'a plus qu'une valeur de 0,2 lorsqu'elle est salifiée par l'acide citrique, tandis qu'elle atteint la valeur 12 si elle est salifiée par l'acide phénylacétique, ce qui représente, quand on considère les deux extrêmes, une multiplication par 60 de la force anesthésique. On constate, d'autre part que, pour une série de sels étudiés, leur activité s'ordonne selon une série analogue à celle qui a été trouvée par Hofmeister pour le gonflement de la gélatine ou pour la floculation d'une albumine (dans l'ordre inverse). P. C.

L'éphédrine en thérapeutique, et surtout dans les états de choc chez les hépato-biliaires. Lauer (J.). *Revue médico-chir. des Maladie du foie*. Paris, 1934, **9**, n° 4, p. 269-290. — Rapides considérations historiques, botaniques et chimiques sur les *Ephedra* et les éphédrines. L'éphédrine gauche naturelle est douée d'une action excitante sur les terminaisons périphériques du système nerveux sympathique, sur les fibres lisses, enfin accessoirement sur le système nerveux central (1). Son emploi est donc indiqué chez les vagotoniques, dans l'asthme, dans les migraines, urticaires et certains prurits, dans les somnolences post-prandiales des hépato-biliaires, dans certains états de choc.

La dose d'entretien sera de 1 centigr. trois fois par vingt-quatre heures (une heure avant chaque repas); les doses massives, en période de crise, seront du double ou du triple. Parfois l'éphédrine occasionne de l'insomnie; éviter donc de prendre la dose du soir trop près du coucher; ce médicament est contre-indiqué chez les hypertendus, dans les cardiopathies ou chez les sympathicotoniques. R. Wz.

Sur la non modification de l'activité sympathicolytique de la yohimbine par l'introduction d'une double liaison dans la molécule de cet alcaloïde. Raymond-Hamet. *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 7, p. 434. P. C.

1. Voir l'index bibliographique à la fin du mémoire original, et en particulier P. Boyer et M^lle^ J. Lévy. Etude pharmacologique de l'éphédrine. *Bull. Sc. pharm.*, 1928, **35**, p. 431-465.

©BIU Santé

Des variations concomitantes de la chronaxie et de l'excitabilité nerveuse sous une influence pharmacodynamique (action sur le nerf moteur de « Rana esculenta » de la cocaïne et de ses succédanés). RÉGNIER (J.) et QUEVAUVILLER (A.). *C. C. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 20, p. 912. P. C.

De la variation de la chronaxie du tronc nerveux moteur sous l'action prolongée du chlorhydrate de cocaïne et de la novocaïne. RÉGNIER (J.), BRIOLET (B.) et QUEVAUVILLER (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 1, p. 92. P. C.

Étude chimique du muscle prélevé par biopsie dans la myopathie. DEBRÉ (R.), MARIE (J.) et NACHMANSOHN (D.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 6, p. 520. — Dans la myopathie, l'acide lactique et le glycogène sont en quantité normale dans le muscle. Par contre les composés phosphorés présentent des valeurs très diminuées. P. C.

De l'influence de l'acide combiné à la base sur le pouvoir anesthésique de différents sels de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol (base de la novocaïne). RÉGNIER (J.), DELANGE (R.) et DAVID (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 7, p. 591). — Etude de l'action anesthésique sur la cornée de lapin de nombreux sels organiques du para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol. Le pouvoir anesthésique subit des variations considérables suivant l'acide qui salifie la base. Alors que certains acides annulent l'action anesthésique, d'autres l'augmentent très fortement; en substituant à l'acide chlorhydrique l'acide phénylbutylacétique, l'activité anesthésique est augmentée 63 fois. Le phénylpropionate utilisé en clinique sur les muqueuses du nez, de la gorge, du rectum, a donné des résultats comparables à ceux donnés par le chlorhydrate de cocaïne, avec l'avantage de ne pas occasionner de phénomènes toxiques. L'isobutyrate a été choisi pour les applications ophtalmologiques en raison de l'absence d'action irritante; il donne lui aussi des résultats comparables à ceux du chlorhydrate de cocaïne, sans avoir l'inconvénient de provoquer de dilatation pupillaire. P. C.

Le rôle de l'hyperglycémie dans la furonculose. MÉTIVET (G.). *Presse médic.*, 6 mars 1935, **43**, n° 19, p. 371. — La lutte contre l'hyperglycémie est essentielle. Le traitement se fait en appliquant sur le furoncle une couche de vaso-lanoline à 1 °/₀ d'oxyde de cuivre, cette couche recouverte d'un épais cataplasme de farine de lin et d'un imperméable. Au bout de quatre heures, laver à l'éther, puis tamponner à l'alcool pour durcir la peau et remettre pommade et cataplasme. Quand l'anthrax est ouvert, faire des pulvérisations d'eau oxygénée. Ne jamais pincer un furoncle. R. R.

De la toxicité des lipoïdes tissulaires. A propos de l'intoxication par les polypeptides. MARTIN (PIERRE-ÉTIENNE). *Presse médic.*, 6 mars 1935, **43**, n° 19, p. 361. R. R.

Le rôle physiologique et clinique de l'échange du brome. JACOBSON (L. A.). *Presse médic.*, 20 mars 1935, **43**, n° 23, p. 452. — Découvert par BALARD dans l'eau de la Méditerranée en 1825, il était, en 1924, inconnu dans le corps humain. En 1926, BERNHARD constate sa présence dans tous les organes et dans le sang. ZONDEK en étudie l'action pathogénique et son rôle dans les phénomènes du sommeil. Le niveau bromique normal dans le sang

©BIU Santé

est de 8 à 10 milligr. par litre. La thyroïde et surtout l'hypophyse antérieure contiennent beaucoup de brome. ZONDEK a isolé une tétrabromothyroxine et ABELIN une dibromothyroxine, provoquant le sommeil. La dépressivité des états maniaques serait accompagnée d'une baisse en brome du sang, pouvant atteindre 40 °/₀. R. R.

Entérocolite muco-membraneuse. RAMOND (LOUIS). *Presse médic.*, 16 mars 1935, **43**, n° 22, p. 439. — Le maître clinicien de l'hôpital Laennec conseille, comme traitement de fond : éviter fatigues et émotions, suivre un régime mixte avec beurre et pain complet; éviter œufs, alcool, tabac, traiter la constipation par des huiles et mucilages, les spasmes par la belladone, faire une cure à Plombières. R. R.

Une nouvelle méthode d'investigation clinique basée sur la fluorescence. BOUTARIC (A.). *Presse médic.*, 22 mai 1935, **43**, n° 41, p. 817-820. — Les alcaloïdes (strychnine, pilocarpine, émétine, spartéine, morphine et surtout cocaïne) et certains sérums pathologiques (principalement les sérums de cancéreux) donnent une notable diminution du pouvoir fluorescent des solutions d'uranine (sel de sodium de la fluorescéine). Or, les substances inhibitrices de la fluorescence sont toutes anti-oxygènes. L'auteur en déduit, et c'est son hypothèse de travail, que les alcaloïdes agissent dans l'économie comme des réducteurs et, d'autre part, que les sérums cancéreux semblent ralentir les processus d'oxydation. Cette confirmation créerait une technique simple de dépistage des cancéreux, même à leur début.
R. R.

Doit-on préconiser l'huile phosphorée dans le traitement du rachitisme. LECOQ (R.) et GALLIER (R.). *Bull. Doct. Pharm.*, 1935, n° 1, p. 9. — Il résulte de cette note (en confirmation de précédentes observations de MM. LECOQ et ses élèves VILLUIS et VILLETTE) que, pour acquérir une activité antirachitique, le phosphore doit entrer dans les combinaisons dérivées de l'anhydride phosphorique. L.-P. B.

Le choc en thérapeutique. CUNY (L.). *Bull. Doct. Pharm.*, 1935, n° 2, p. 36. — L'auteur expose les données sur le « choc » et son utilisation intentionnelle « en thérapeutique ».

Après avoir rappelé les caractéristiques des chocs humoraux et les hypothèses faites sur leur nature intime, il passe en revue les médicaments que l'on met en œuvre pour les provoquer et les principales indications que ce mode de traitement a trouvées jusqu'ici, tout en tenant compte de l'empirisme qui a présidé à cette thérapeutique. L.-P. B.

Les tréphones de Carrel. LEMAY (P.). *Bull. Doct. Pharm.*, 1335, n° 3, p. 69. — Exposé de la genèse de la découverte de CARREL, de la préparation des tréphones, de leurs propriétés et de leur constitution probable, ainsi que de l'existence d'un agent antagoniste appelé pouvoir inhibiteur.

Le cancer serait un déséquilibre permanent entre les tréphones et le pouvoir inhibiteur. Comme la cicatrisation est une hypertréphocytose contrôlée et momentanée, il en résulte qu'entre la cicatrisation et la cancérisation il n'y a qu'une question de degré. L.-P. B.

Note sur les dithiosalicylates dans le traitement des rhumatismes aigus et chroniques. CHEVALIER (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e s., **113**, p. 799-801. — Expérimentation de sels de soude et de magnésie,

©BIU Santé

ce dernier à la dose de 1 à 4 grammes par jour en plusieurs prises ; résultats très encourageants. R. P.

Action de la vagotonine sur l'anémie (Recherches préliminaires). SANTENOISE (D.), DROUET (P.-L.) et GRANDPIERRE (R.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e s., **113**, p. 801-809. — Les injections de vagotonine stimulent l'érythropoïèse et peuvent être employées dans le traitement des anémies, même de celles qui résistent aux extraits de foie et d'estomac. R. P.

La rage de laboratoire. REMLINGER (P.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e s., **113**, p. 836-849. — Accidents du traitement antirabique. R. P.

Recherches sur la perméabilité aux novarsénobenzols de la barrière hémato-méningo-encéphalique dans la paralysie générale avant et après la malariathérapie. PAULIAN (D.) et TANASESCU (G.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e s., **113**, p. 850-850. — La perméabilité est abaissée par la malariathérapie ; sa mesure peut servir de test de diagnostic et de guérison. R. P.

Action bactéricide de l'acide carbonique sur les germes de l'eau. GUILLERD (A.) et LIEFFRIG (P.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e s., **113**, p. 864-866. — Pas d'action bactéricide appréciable de CO^2 à l'égard des germes banaux ou suspects de l'eau. R. P.

Sur un nouvel alcaloïde d'action hypothermisante et hypotensive. RAYMOND-HAMET et COLAS (R.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e s., **114**, p. 139-143. R. P.

L'épreuve à la santonine comme procédé d'exploration fonctionnelle du foie. CARRIÈRE (G.), MARTIN (P.) et DUFOSSE (A.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e s., **114**, p. 151-153. R. P.

Une thérapeutique nouvelle des infections aiguës par le carbone intraveineux. SAINT-JACQUES (E.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e sér., **114**, p. 227-239. — Une suspension de charbon animal, le plus finement pulvérisé possible, et chimiquement pur, dans de l'eau distillée, est injectée par voie veineuse ; ni frisson, ni choc hémoclasique, ni fièvre ; médication adjuvante favorisant l'hyperleucocytose, antitoxique. R. P.

Contribution à l'étude étiologique des oreillons. LEVADITI (C.) MARTIN (R.), BONNEFOI (M.) et SCHŒN (Mlle R.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e sér., **114**, p. 251-278. — Les auteurs ne peuvent confirmer les expériences de JOHNSON et GOODPASTURE ; ils n'ont pu isoler de la salive ourlienne un ultravirus jouissant d'une activité pathogène définie et constante. R. P.

Variations parallèles de la phosphatémie et de la calcémie au cours de l'héliothérapie (Deuxième note). AIMES (A.) ET CAYLA (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e sér., **114**, p. 327-329. R. P.

Les accidents produits par le benzène, le pyramidon et le dinitrophénol. Antagonisme du luminal. DANIELOPOLU (D.), MARCOU (I.) et GINGOLD. *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e sér., **114**, p. 342-353. R. P.

Action de l'héliothérapie sur l'activité phosphatasique du

©BIU Santé

sérum (Troisième note). Aimes (A.) et Cayla (J.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e sér., **114**, p. 357-361. — Les expositions suffisamment prolongées (7 heures en 8 jours) entraînent une nette augmentation de l'activité phosphatasique du sérum. R. P.

De l'existence d'un complexe strychno-barbiturique. Lavergne (V. de) et Kissel (P.). *Bull. Acad. Méd.*, 1935, 3e sér., **114**, p. 384-388. — Complexe relativement hypotoxique, mais la question de la protection strychno-barbiturique n'est pas complètement élucidée. R. P.

Traitement médical de la pyélo-néphrite colibacillaire. Wolfromm (G.). *Presse médic.*, 9 octobre 1935, **43**, n° 81, p. 1571. — Le double problème est d'affaiblir l'action pathogène du microbe et d'augmenter la résistance de l'organisme. On essaye pendant dix jours un traitement ; s'il réussit on le continue un mois, sinon on prend aussitôt le second traitement. Voici la liste : 1° deux comprimés d'oxyquinoléine à la fin des repas avec alimentation variée, boisson réduite ; 2° traitement de diurèse et d'alcalinisation : boire 2 l. d'eau ou de tisanes par jour, un quart de verre à chaque fois. Prendre en deux fois 10 gr. par jour de citrate trisodique. Alimentation exclusivement végétale ; 3° traitement antiseptique en milieu acide. Prendre quatre fois par jour 1/2 gr. d'hexaméthylène-tétramine et trois doses de 1 gr. d'acide phosphorique officinal. Alimentation de viande grillée et régime cétogène : pas de pâtes, beaucoup de corps gras ; 4° traitement par les sels d'aminopyridine (néotropine) : 40 à 60 centigr. par jour ; 5° traitement par le collargol buccal : 1 gr. par jour ; 6° traitement par les vaccins sous-cutanés buccaux, ou par le bactériophage. A toutes ces médications, ajouter un calmant des spasmes urétéraux : quelques centigrammes d'extrait de belladone. R. R.

Névralgie faciale intermittente guérie par la médication colloïdoclasique. Ramond (Louis.) *Presse médic.*, 2 mai 1936, **44**, n° 36, p. 739. — Dans un exposé lumineux des éléments du diagnostic, Ramond étudie le terrain neuro-arthritique, l'épine irritative qui provoque et localise les douleurs. Traitement : tartrate d'ergotamine et alternance calomel et hectine, thérapeutique de choix de Ravaut pour la désensibilisation des natures colloïdoclasiques. Dans un cas de névralgie faciale rebelle datant de cinq ans, la cause déterminante était une molaire malade. R. R.

Modifications de l'action physiologique du 3. 4-dioxy-phényl-β-amino-butanol par substitution d'un groupement méthyl-aminé au groupement aminé de cette substance. Raymond-Hamet. *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 8, p. 690. — Cette substitution amène un renforcement considérable du pouvoir hypertenseur. P. C.

Le Gérant : Louis Pactat.

Paris. — A. Marbeuheux et L. Pactat, imp., 1, rue Cassette.

©BIU Santé

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

A. GORIS et H. MÛHLEMANN. Sur la coloration des crins de Florence. 689

EM. PERROT, RAYMOND-HAMET et L. MILLAT. Sur les propriétés hypothermisantes de la mitrinermine. 694

GUILLAUME VALETTE et ROGER SALVANET. Les causes de l'action purgative de l'huile de ricin 696

MAURICE-MARIE JANOT et MARCEL MOUTON. Dosage pondéral de la santonine dans le semen-contra. Emploi de la 2-4-dinitrophénylhydrazine 708

ANDRÉ LESEURRE. Stérilisation des eaux par le peroxyde de chlore ClO^2 713

Pages.

Variétés :

J. BOUQUET. L'utilisation du *takrouri*, chanvre indien haché du monopole tunisien, est-elle possible en pharmacie 719

EM. PERROT. Utilisation des graines et des tourteaux d'*Hevea* 723

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux 724

2° Journaux, Revues, Sociétés savantes 725

Tables générales du tome XLIII 727

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Sur la coloration des crins de Florence [2].

Dans une communication faite à l'Académie de Chirurgie (séance du 3 juin 1936), le Dr MÉTIVET [3] a attiré l'attention sur les inconvénients que pouvait présenter l'emploi des crins chirurgicaux colorés. Il rapporte le cas d'un malade opéré par lui, et chez lequel l'emploi de crins colorés en violet avait déterminé, au niveau des orifices de pénétration et de sortie, des ulcérations larges, à fond torpide, qui mirent longtemps à guérir.

Ayant demandé l'avis du pharmacien chef de l'hospice d'Ivry, notre collègue et ami CHARONNAT lui a donné des renseignements très judicieux, et qui par cela même ont soulevé un problème dont nous ne pouvions nous désintéresser pour la fabrication des crins destinés aux services hospitaliers.

Les matières colorantes employées pour la coloration de ces fils à ligature et sur lesquelles, depuis plus de trente ans, il n'avait été fait aucun grief sont désignées sous le nom global de « couleurs d'aniline »;

1. Reproduction interdite sans indication de source.

2. *Bull. de l'Acad. de Médecine*, séance du 27 octobre 1936, 3e série, **116**, n° 32, p. 268.

3. M. G. MÉTIVET. A propos des sutures à « crins perdus » et de la coloration de ces crins. *Mémoires de l'Académie de Chirurgie*, 1936, **62**, p. 822.

©BIU Santé

mais si l'aniline est à la base de la préparation, la constitution chimique de ces divers colorants est parfois très différente.

Certes, les accidents fréquents, parfois mortels, provoqués par les chaussures récemment teintes au « noir d'aniline », ceux assez rares, causés par la « chrysoïdine » des chaussures jaunes, font que « l'aniline » a une réputation fâcheuse comme le fait très justement remarquer Charonnat. Mais il s'agit, dans ce cas, d'intoxication générale par absorption du poison par la surface cutanée. Ces accidents ne se produisent d'ailleurs pas lorsque les teintures sont anciennes et que la matière colorante a été complètement transformée par oxydation et condensation.

Les accidents provoqués par les piqûres aux doigts avec des crayons d'aniline sont d'un tout autre ordre, mais n'en sont pas moins d'une certaine gravité, car elles peuvent entraîner la perte complète d'un doigt. Ces accidents sont particuliers à tous ceux utilisant de ces crayons-encre, crayons à copier, qui sont à base de violet de méthyle.

A la suite d'une de ces piqûres, un fragment volumineux, ou même de simples particules à peine visibles restent inclus dans la peau et y provoquent une nécrose chimique aseptique qui peut conduire à l'ablation d'une phalange ou d'un doigt si l'excision du tissu n'a pas été faite suffisamment à temps.

Cliniquement, de nombreux chirurgiens, Milch [1], Bravo et Canedo [2], Iselin [3], Wilmoth [4] ont signalé des nécroses semblables produites par l'inclusion de petites quantités de crayons d'aniline.

Expérimentalement, Erdheim [5], en insérant dans la peau d'un chien un fragment de mine de ces crayons, observa une nécrose que l'enlèvement du corps étranger ne fit pas cesser.

Ces accidents ne seraient pas uniquement dus au violet de méthyle, car toutes les matières colorantes seraient susceptibles de produire les mêmes inconvénients. D'après Milch, il y aurait une toxicité croissante du vert au bleu, en passant par le rouge, le jaune et le brun.

Certes, la *nature chimique* du produit colorant intervient plus que la *nature de la couleur*. Charonnat fait justement remarquer que l'induration et la nécrose des tissus semblent surtout provoquées par l'injection des dérivés de la rosaniline et que cette action s'accroît à mesure qu'augmente le nombre de groupements méthyle dans la constitution chimique du colorant, c'est-à-dire dans un ordre chimique : fuchsine, violet de gentiane, violet cristal, etc.

La sulfonation (fuchsine acide) diminuerait ces effets nécrotiques.

1. Milch. *Annals of Surgery*, janvier 1928.
2. Brayo et Diaz Canedo. *Archivos de medicina, cirugia y especialides*, juin 1935.
3. Iselin. *La Presse médicale*, 13 avril 1927, p. 467.
4. Wilmoth. *La Presse médicale*, 29 mai 1929.
5. Erdheim. *Archiv f. klin. Chir.*, 1920, **113**, p. 772.

©BIU Santé

D'autre part, on n'observerait rien de semblable avec les colorants du groupe du bleu de méthylène, bleu de toluidine.

Les matières qui servent surtout pour colorer les crins sont : le violet de méthyle, la fuchsine acide, le vert malachite, le bleu de toluidine, la chrysoïdine (1).

Ces colorants sont employés en solution aqueuse à 1 ou 2 p. 1.000, et la quantité de crins mise dans 2 lit. 1/2 à 3 litres de solution est de 3.000 unités. Après un contact de trois à cinq heures avec la solution colorante, les crins sont lavés dans l'eau courante pendant vingt-quatre à quarante-huit heures jusqu'à ce que l'eau de lavage ne se colore plus et ces lavages sont continués pendant un temps très long, pour avoir la certitude que toute la matière colorante est bien fixée sur le crin.

Si tout le composé chimique se trouvait sur la matière mise en œuvre, la quantité fixée sur chaque crin serait de 0 gr. 001 à 0 gr. 002. Mais le bain colorant est loin d'être décoloré après le contact des crins.

Un dosage colorimétrique, avant et après une coloration au vert malachite nous a montré que la quantité fixée était environ de 15 p. 100 de la quantité totale. Dans ces conditions, chaque crin ne retient guère plus de 0 gr. 0002 à 0 gr. 0003 de matière colorante.

Lorsque la coloration est bien faite, le composé est entièrement fixé sur le crin et aucun lavage ne peut l'enlever. Les fils gardent leur coloration dans les tissus, la matière colorante ayant plus d'affinités pour la fibroïne que pour les matières protidiques des tissus.

Dans les accidents précédemment signalés, la nécrose était produite par des quantités plus ou moins grandes de matière colorante libre au milieu des tissus et agissant sur ces derniers; toute substance chimique (même antiseptique) légèrement caustique pourrait, dans ces conditions, produire le même effet.

Dans le cas des crins, si le lavage a été fait convenablement, la matière colorante reste sur le crin et ne peut se dissoudre dans les tissus.

Comme le fait remarquer CHARONNAT, si des accidents nécrotiques sont imputables aux crins, ils ne peuvent être que rares, révélant des sensibilités exceptionnelles plutôt qu'une toxicité protoplasmique élevée du produit chimique.

On ne pouvait, cependant, ne pas tenir compte de l'observation, si précise, du Dr MÉTIVET, et même, avant qu'une enquête complète sur les inconvénients des crins colorés fût faite par les chirurgiens, il était nécessaire d'envisager comment on pourrait y remédier le cas échéant.

La solution la plus simple serait d'employer des *crins non teintés*;

1. La chrysoïdine appartient au *groupe des azoïques*.
Le vert malachite, la fuchsine, le violet de méthyle appartiennent *au groupe du triphénylméthane*.
Le bleu de méthyle et le bleu de toluidine au *groupe des azines*.
Toutes ces matières colorantes sont obtenues à partir de l'aniline.

©BIU Santé

mais c'est à la demande du corps chirurgical que ceux-ci sont colorés pour faciliter leur recherche dans les tissus.

Une autre consisterait en l'adoption d'une *coloration monochrome* par le bleu de méthylène ou le bleu de toluidine qui chimiquement sont les substances chez lesquelles le noyau de l'aniline est difficilement régénérable. Les crins de cette couleur ne semblent pas avoir été incriminés, bien que, d'après MILCH, le bleu de méthylène serait la substance colorante la plus nécrotique.

La troisième solution consisterait à employer des colorants ne dérivant pas de l'aniline.

Nous avons alors essayé d'employer les matières colorantes végétales ou animales, en faisant un choix sur celles susceptibles de se fixer facilement sur la soie; le crin de Florence n'étant, en réalité, qu'un gros fil de soie constitué par la glande sericigène étirée du *Bombyx mori*, privé par des traitements appropriés de la mucoïne et de la sérine (grès) qui recouvrent la fibroïne.

Nous avons fait choix des colorants suivants, végétaux ou animaux (1), dont l'emploi est reconnu inoffensif pour les denrées alimentaires : *vert végétal 49*, *baume persan végétal*, *violet végétal 43*, *alizarine S. extra-concentrée a*, *rouge végétal S. C.*, *bixine à l'eau*, *carmin de cochenille*, *indigotine extra 34,5*, *caraméline végétale O*, *hématéine* et enfin parmi les substances chimiques des sels d'argent colloïdaux : *collargol*, *protargol*.

Le tableau ci-après donne les résultats de ces essais.

Pour tous ces essais, les crins ont été plongés dans des solutions aqueuses à 2 p. 1.000; à la sortie des bains ils ont été lavés à l'eau courante jusqu'à ce que l'eau fût incolore, et le lavage a été continué pendant vingt-quatre heures.

Ces premiers essais ne nous ayant pas donné de bons résultats, nous avons alors essayé de mordancer les crins en les plongeant au préalable dans une solution d'acide acétique à 5 p. 100.

Les résultats n'ont pas été meilleurs.

En résumé, les essais de coloration des crins avec les matières colorantes végétales ou animales ne nous ont donc pas donné de résultats satisfaisants.

Le jaune persan pourrait être le seul colorant à recommander, bien que la coloration des crins ne soit pas très intense.

Les autres colorants donnent des teintes peu nettes, la matière colorante se dissout en partie dans l'eau et il est à craindre que les fils ne se décolorent dans les tissus en y laissant cette fois de la matière colorante. Il y aurait lieu alors de se demander si ces matières colorantes végétales ne se comporteront pas comme les produits chimiques et

1. Ces matières colorantes ont été gracieusement mises à notre disposition par la *Compagnie française de produits chimiques et matières colorantes de Saint-Clair-du-Rhône.*

©BIU Santé

COLORANTS	COULEUR du crin après 24 h. de teinture	COULEUR après lavage	COULEUR après stérilisation de 20 min. à l'autoclave à 115°
Vert végétal 49, solution aqueuse à 2 p. 1.000.	Vert foncé.	La coloration reste.	Le crin se décolore, devient jaune verdâtre et l'eau prend une coloration bleue.
Jaune persan végétal, solution aqueuse à 2 p. 1.000.	Jaune clair.	Jaune clair.	La couleur jaune persiste, l'eau ne se colore que faiblement.
Violet végétal 43, solution aqueuse à 2 p. 1.000.	Violet très clair.	Violet très clair.	Le crin vire au rouge violet, tandis que l'eau prend une coloration bleue violette.
Alizarine S extra concentré a, solution aqueuse à 2 p. 1.000.	Jaune rougeâtre.	Rouge vif.	Le crin reste rouge vif, mais l'eau se colore fortement et est légèrement trouble.
Rouge végétal S. C., solution aqueuse à 2 p. 1.000.	Rouge violet.	Rouge violet.	La couleur devient faible, l'eau se colore en rouge violet.
Bixine à l'eau, solution aqueuse à 2 p. 1.000.	Jaune clair.	Jaune clair.	La coloration disparait presque entièrement.
Carmin de Cochenille, solution aqueuse à 2 p. 1.000.	Reste incolore.		
Même solution additionnée de 0,40 d'ammoniaque.	Reste incolore.		
Vert végétal à l'eau, 4 cent. cubes de solution pour 1.000 cent. cubes d'eau.	Reste incolore.		
Caraméline végétale O, solution aqueuse à 2 p. 1.000.	Reste incolore.		
Indigotine extra 34,5 solution aqueuse à 2 p. 1.000.	Reste incolore.		
Hématine, solution aqueuse à 2 p. 1.000.	A peine coloré en jaune.	Coloration bleue verdâtre de teinte désagréable.	Coloration verte faible désagréable, l'eau est colorée en rouge violet.
Collargol, protargol, solution aqueuse à 2 p. 1.000.	Reste incolore.		

©BIU Santé

n'auront pas d'action nécrotique. Cet inconvénient ne se produit pas, en effet, avec les colorants d'aniline, lorsque la coloration et le lavage des crins ont été faits convenablement.

La solution qui nous paraîtrait la plus rationnelle serait de supprimer le violet de méthyle pour la coloration des crins. Ce colorant ne servant d'ailleurs que pour les crins extra-fins peu employés.

On pourrait continuer à employer les quatre couleurs à base d'aniline indiquées plus haut en recommandant de faire un lavage prolongé des crins après leur coloration, pour s'assurer que toute la matière colorante est bien fixée sur le fil et n'est pas susceptible de diffuser dans les tissus.

A. GORIS. H. MÜHLEMANN.

Sur les propriétés hypothermisantes de la mitrinermine (1).

Après que l'un de nous (2) eut, au retour d'une mission en Afrique Occidentale Française, attiré l'attention sur une Rubiacée-Naucléée de cette région, le *Mitragyna inermis* O. Kuntze, qui est connue des indigènes sous le nom de *Diou*, et est considérée par eux comme un puissant fébrifuge, une quantité importante de l'écorce de cet arbre fut, en vue de son étude systématique, réunie au Laboratoire de Matière médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris.

On en isola d'abord un alcaloïde cristallisé qu'on décrivit sous le nom de mitrinermine (3). Cet alcaloïde fut retrouvé ensuite dans les écorces d'un autre *Mitragyna* d'Afrique, le *Mitragyna stipulosa* O. Kuntze (4).

Après une comparaison minutieuse, la mitrinermine a été reconnue différente de la mitraphylline (5), extraite par MICHIELS d'une drogue africaine que ce chimiste avait rapportée tout d'abord (6) au *Mitragyna stipulosa*, mais qui provient en réalité d'une autre Rubiacée-Naucléée, l'*Adina rubrostipulata* K. Schumann (7).

1. *Bull. de l'Acad. de Médecine*, séance du 27 octobre 1936, 3e sér., **116**, n° 32, p. 266.

2. EM. PERROT. Sur les productions végétales indigènes ou cultivées de l'Afrique Occidentale Française (Notice n° 31, *Office national des Matières premières végétales*). Paris, 1929, p. 344.

3. RAYMOND-HAMET et L. MILLAT. *C. R. Acad. Sciences*, 1934, **199**, p. 587-589. — *Bull. Sciences pharmacol.*, **41**, 1934, p. 533-536.

4. RAYMOND-HAMET et L. MILLAT. *J. Pharm. et Chim.*, 1934, 8e sér., **20**, p. 577-584.

5. RAYMOND-HAMET. *Bull. Sciences pharmacol.*, **42**, 1935, p. 602.

6. MICHIELS et LEROUX. *Bull. Acad. roy. de Méd. de Belgique*, 1925, 5e sér., **5**, p. 403-418.

7. L. MICHIELS. *J. de Pharm. de Belgique*, 1935, **17**, p. 1049-1050.

©BIU Santé

La mitrinermine a paru également différente (1) de la mitraversine, découverte par FIELD (2) dans un *Mitragyna* des Iles Philippines, le *Mitragyna rotundifolia* O. Kuntze (= *M. diversifolia* Haviland).

Après qu'une étude pharmacologique préliminaire (3) eut montré que la mitrinermine est douée d'un fort pouvoir hypotenseur, mais agit faiblement sur le système nerveux sympathique, il nous a paru utile de rechercher si, comme la quinine, cet alcaloïde produit de l'hypothermie et est toxique pour les Paramécies.

L'action hypothermisante de la mitrinermine est extrêmement marquée chez les cobayes, dont la température, après injection d'une dose de cette substance, peut s'abaisser durablement de 2° et même 3°.

Voici, parmi beaucoup d'autres, les protocoles de deux de nos expériences.

EXP. I. — *Cobaye mâle de 770 grammes.*

13 h. 30 . . . . . 38°6

Injection intrapéritonéale de 77 milligrammes de mitrinermine dissous, après neutralisation par l'acide chlorhydrique, dans 7 cm³ 2 de soluté physiologique de chlorure de sodium.

14 heures	36°9	17 h. 30	37°1
14 h. 30	36°6	18 heures	37°2
15 heures	37°	18 h. 30	37°1
15 h. 30	37°2	19 heures	37°2
16 heures	37°	19 h. 30	37°8
16 h. 30	37°	20 heures	38°2
17 heures	37°		

EXP. II. — *Cobaye mâle de 565 grammes.*

15 h. 30 . . . . . 38°2

Injection intrapéritonéale de 62 milligr. 15 de mitrinermine dissous, après neutralisation par l'acide chlorhydrique, dans 6 cm³ 21 de soluté physiologique de chlorure de sodium.

19 septembre.	16 heures	36°6	19 septembre.	21 heures	35°
	16 h. 30	36°		21 h. 30	35°2
	17 heures	35°4		22 h. 30	35°2
	17 h. 30	35°		23 h. 30	35°4
	18 heures	35°	20 septembre.	0 h. 30	35°2
	18 h. 30	35°		8 h. 30	36°
	19 heures	35°		16 heures	36°2
	19 h. 30	35°1	21 septembre.	10 heures	37°2
	20 heures	35°2	22 septembre.	10 heures	38°
	20 h. 30	34°6			

1. RAYMOND-HAMET et L. MILLAT. *J. Pharm. et Chim.*, 1936, 8e sér., **24**, p. 92.
2. E. FIELD. *J. of the chem. Soc.*, 1921, **119**, p. 887-891.
3. RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. de Biol.*, 1934, **116**, p. 1339.

©BIU Santé

D'autre part, la mitrinermine s'est montrée très toxique pour les Paramécies.

A la dilution de 1 p. 1.000, elle tue ces Protozoaires en six minutes environ, alors que la quinine, à la même dilution, les fait mourir à peu près en deux minutes.

A la dilution de 1 p. 10.000, la mort des Paramécies survient en deux heures environ avec la mitrinermine, en une heure environ avec la quinine.

On peut conclure de ces expériences que la mitrinermine est douée comme la quinine, d'une part, d'une forte action hypothermisante, d'autre part, d'un pouvoir toxique élevé à l'égard des Paramécies. Toutefois, de nouvelles investigations seront nécessaires avant qu'on soit autorisé à considérer la mitrinermine comme un succédané de la quinine.

Il convient de remarquer qu'ici comme dans tant d'autres cas, les acquisitions de l'empirisme millénaire des indigènes s'accordent avec les résultats de l'expérimentation systématique. Aussi, croyons-nous qu'une des tâches les plus urgentes de la phytopharmacologie est de rechercher, parmi les « drogues usitées par les indigènes pour « faire médicament »... celles qui ont vraiment une action spéciale » (1). Grâce à la connaissance des affinités botaniques des plantes qui fournissent ces drogues, cette étude devra être ensuite complétée par celle des végétaux du même groupe systématique. Ce sont ces directives qui ont toujours été à la base des investigations poursuivies au Laboratoire de recherches de Matière médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris.

EM. PERROT. RAYMOND-HAMET. L. MILLAT.

Les causes de l'action purgative de l'huile de ricin.

Les premiers travaux consacrés à l'étude pharmacologique de l'huile de ricin ont été entrepris de 1857 à 1873 par BUCHHEIM et ses élèves [3, 8]. Ces recherches ont abouti à l'identification du principe actif de l'huile purgative, l'acide ricinoléique. Nous avons fait ressortir dans un précédent article [26] la part d'incertitude que comportait la conclusion de BUCHHEIM aussi bien que le résultat des travaux ultérieurs de H. MEYER [16] et nous avons pu établir d'une façon certaine la preuve de l'activité purgative de cet acide gras.

C'est à partir de 1890 que l'on s'avisa d'étudier les modalités de

1. EM. PERROT. *Loc. cit.*

©BIU Santé

l'action purgative de ce médicament. BRANDL et TAPPEINER [2] appliquèrent à l'étude des purgatifs la technique proposée par HESS pour l'étude des mouvements de l'intestin et constatèrent que la vitesse de progression d'une ampoule de caoutchouc introduite dans le duodénum d'un chien porteur d'une fistule stomacale était notablement accrue à la suite de l'ingestion d'huile de ricin. Les auteurs purent conclure de là que l'action de ce purgatif sur le péristaltisme se faisait sentir dès les premières portions de l'intestin grêle.

Plus récemment, à la suite de l'application faite par CANNON [4] des moyens d'investigation de la radioscopie à l'étude des mouvements du tube digestif, MAGNUS [14] observa également chez un chat ayant absorbé une purée additionnée de sous-azotate de bismuth que l'huile de ricin excite les mouvements pendulaires et péristaltiques de l'intestin grêle, si bien qu'en moins de deux heures, le contenu du grêle est passé dans le côlon. Les mouvements de défécation du côlon se produisent un certain temps après l'apparition du contenu du grêle au cæcum. D'autre part, MAGNUS remarqua que l'action purgative de l'huile de ricin se produit chez un animal auquel on a injecté ultérieurement une dose constipante de morphine. Cet alcaloïde ayant son point d'attaque sur les fibres lisses et les plexus de l'intestin, on est déjà conduit à penser que l'action du purgatif est déclenchée en un autre endroit.

AUBOURG et LEBON [11] utilisèrent également la radioscopie pour l'étude de l'effet des différents purgatifs chez l'homme et aboutirent, en ce qui concerne l'huile de ricin, à des conclusions semblables à celles de MAGNUS: l'huile de ricin excite les contractions des fibres circulaires et longitudinales de l'intestin grêle; les mouvements du gros intestin sont également accrus.

Aucun des auteurs que nous venons de citer n'avait envisagé les causes de l'action de l'huile de ricin, et c'est tout récemment que LECOQ et ses collaborateurs ont proposé une explication de l'effet purgatif. LECOQ et SAVARE [11] ont montré ici même que l'huile de ricin, administrée à fortes doses à des pigeons, produit chez ces animaux des phénomènes de déséquilibre alimentaire qui persistent si l'on adjoint au régime des doses élevées de levure de bière, source de vitamine antinévritique. Pour LECOQ [10], ce déséquilibre serait la cause des propriétés purgatives de l'huile et il en serait de même dans le cas de substances laxatives comme la manne et la sorbite [12]. LECOQ et CAREL [13] ont montré en outre que l'huile de ricin est résorbée au niveau de l'intestin comme les huiles alimentaires. L'administration de cette substance à l'homme ou aux animaux est suivie, en effet, d'une augmentation de la quantité d'acide β-oxybutyrique trouvée dans le sang. Ces auteurs en déduisent que l'action déséquilibrante — et par suite purgative — des constituants de l'huile de ricin semble bien plutôt la conséquence d'un processus chimique que d'un effet physique.

©BIU Santé

En présence de ces résultats, nous avons cherché à dissocier le mécanisme de l'action de l'huile de ricin en envisageant les propriétés physiologiques de son principe actif, et nous allons exposer les conclusions des différentes expériences qui nous ont permis d'aboutir à une explication de cette action médicamenteuse, assez différente de celle qu'à proposée LECOQ.

1. *Le ricinoléate de sodium n'augmente ni en fréquence ni en amplitude, les mouvements d'un intestin privé de ses connexions nerveuses et vasculaires.*

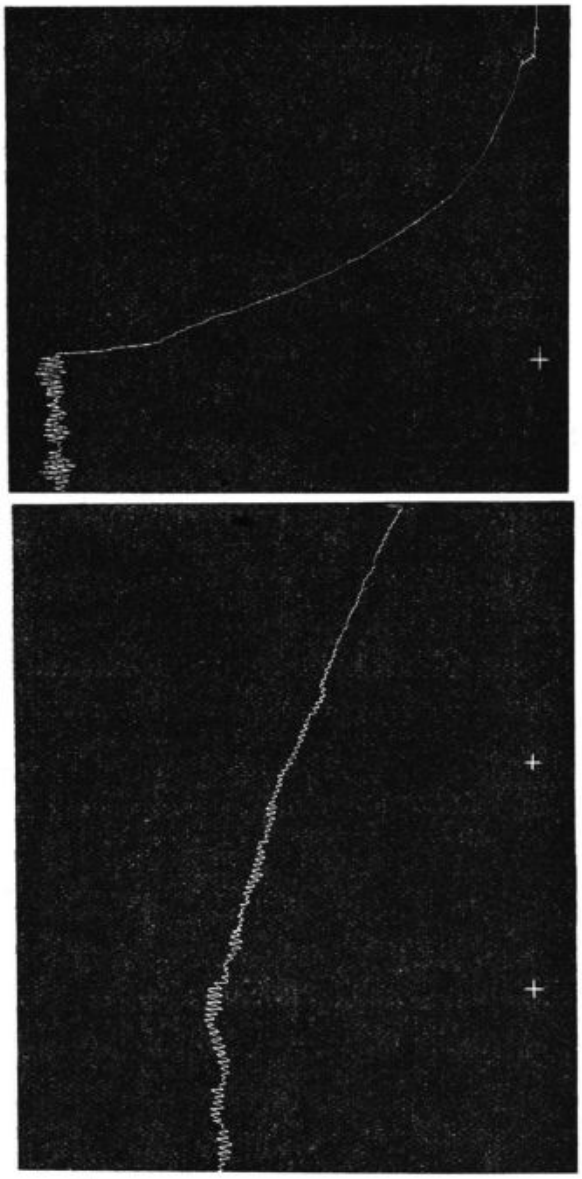
Nous avons envisagé l'action du principe actif de l'huile de ricin sur un intestin isolé en suivant la technique de MAGNUS. Un segment d'intestin de rat étant maintenu en survie dans un bain de liquide de TYRODE oxygéné et porté à 37° C., on ajoute au liquide du bain un certain volume d'une solution de ricinoléate de sodium neutre préparée suivant les indications de M. PICON [22]. On constate alors que l'addition de 1 goutte de solution au 1/10 sur 100 cm³ de liquide de TYRODE produit une baisse du tonus avec diminution de l'amplitude des contractions ; avec 1 cm³ de ricinoléate de sodium, on obtient une inhibition des mouvements avec baisse définitive du tonus (fig. 1). Cette action toxique du ricinoléate de sodium avait déjà été constatée par MEISSNER [15] sur l'intestin du lapin, mais cet animal, contrairement au rat, est réfractaire à l'action de l'huile de ricin.

L'essai du ricinoléate de sodium sur un intestin de lapin perfusé selon la technique de GLENARD [6] ne nous a pas fourni davantage de résultats positifs, contrairement aux observations rapportées par cet auteur. Dans ces expériences où l'intestin grêle d'un lapin est isolé en entier du corps de l'animal et où la solution physiologique irrigue le système vasculaire dans des conditions aussi voisines que possible de la normale, l'huile de ricin et le ricinoléate de soude ne produisent aucune modification des mouvements. L'introduction par le bout oral d'un fragment d'empois d'amidon coloré permet d'apprécier facilement l'intensité et la forme des contractions, de même que l'influence du péristalisme sur la progression du contenu intestinal, et l'on constate que le temps mis par le fragment d'empois à parcourir la longueur totale de l'intestin n'est pas influencé par la présence de l'huile de ricin et de ses acides gras.

Nous avons ensuite étudié l'action du ricinoléate de sodium sur l'intestin du chien *in situ* en utilisant la technique du ballon : on choisit dans la partie jéjunale de l'intestin d'un chien chloralosé une anse de 12 cm. de longueur. Cette anse est limitée par deux ligatures respectant l'innervation intrapariétale. Pour cela, on incise longitudalement, sur une longueur de 2 cm., la séreuse et la musculeuse ; la muqueuse est alors délaminée sur le pourtour de façon à permettre le passage d'un

©BIU Santé

fil entre la couche épithéliale et la couche musculeuse sous-jacente; on lie fortement. La muqueuse étant ensuite incisée à l'extrémité cæcale



b

a

FIG. 1. — Action du ricinoléate de sodium sur l'intestin isolé de rat.
a) Baisse momentanée du tonus et diminution de l'amplitude des contractions pendulaires après action successive de I et de II gouttes de ricinoléate de sodium à 10 °/₀₀.
b) Baisse définitive du tonus après action de 1 cm³ de la même solution.

du segment sur une longueur de 1 cm., on introduit et on fixe par une ligature un ballon constitué par un doigtier de « braudruche » adapté à

©BIU Santé

une sonde de NÉLATON de petit calibre. L'extrémité de la sonde, percée d'une dizaine de trous, pénètre jusqu'au fond du doigtier de manière à faciliter l'introduction du dispositif dans l'anse intestinale, et l'autre extrémité est mise en relation avec un manomètre à eau. Sur le tube de caoutchouc établissant la liaison entre les deux appareils est adapté un robinet à trois voies en relation avec une seringue de 20 cm³, au moyen de laquelle on peut exercer à l'intérieur de l'ensemble une pression déterminée, dont on enregistre les variations au moyen d'un style solidaire du flotteur du manomètre. Ce dispositif expérimental est analogue

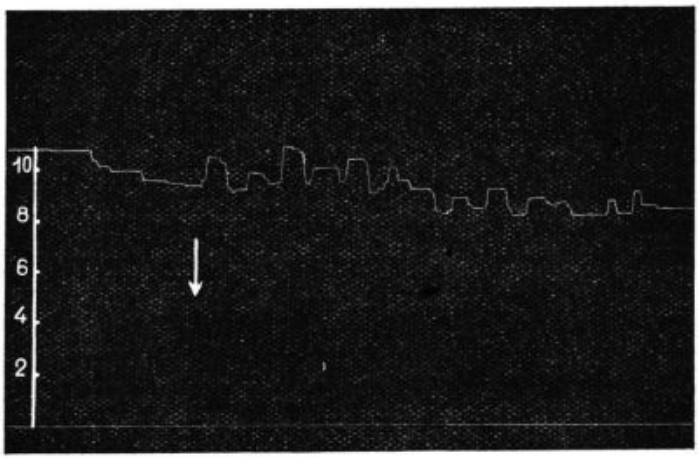


FIG. 2. — Action du ricinoléate de sodium sur l'intestin de chien *in situ*. Anse intestinale intacte.

à celui qui a été décrit récemment par OETTEL [18], à cela près que le chien utilisé est porteur d'une fistule de THIRY-VELLA. L'anse préparée est replacée dans la cavité abdominale en évitant les coudures et la paroi est refermée en prenant les précautions indiquées par RAYMOND-HAMET [23] pour éviter les perturbations apportées par les mouvements respiratoires de l'animal.

Au moyen de la seringue, on exerce une pression de 10 cm³ d'eau et, après une demi-heure de repos, on enregistre la pression. On constate alors (fig. 2) que le péristaltisme de l'anse intéressée fait totalement défaut et la pression baisse légèrement par suite de sa distension. Cette inhibition du péristaltisme doit être attribuée d'une part à l'action de l'anesthésique, encore que le chloralose soit un de ceux qui affectent le moins le fonctionnement de l'intestin [5] et, d'autre part, aux dimensions assez limitées du segment considéré. On injecte alors dans ce segment 2 cm³ d'une solution de ricinoléate de sodium à 5 % (pH : 7,0) et on

©BIU Santé

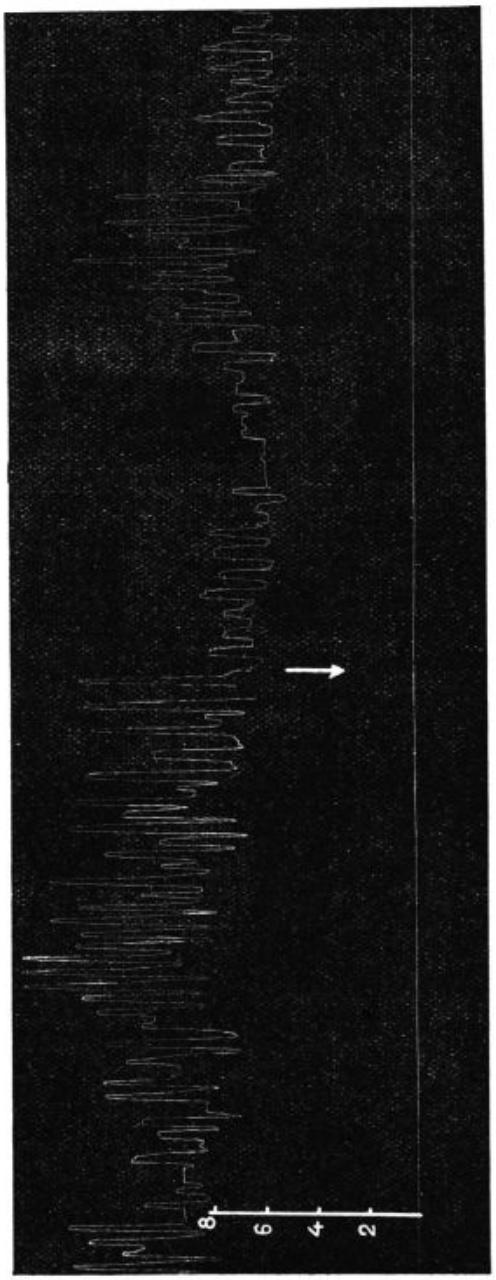


Fig. 3. — Action du ricinoléate de sodium sur l'intestin de chien *in situ*.
Anse intestinale privée de son innervation.

©BIU Santé

referme la paroi abdominale. On observe alors des contractions prolongées, mais de faible amplitude, sans élévation du tonus.

Dans une seconde partie de l'expérience, nous avons fait agir le ricinoléate de sodium sur un segment intestinal privé de ses connexions nerveuses. Un segment limité par deux ligatures faites avec les mêmes précautions que ci-dessus est énervé par section de tous les filets entourant l'artère et la veine tributaires de ce segment. On coupe en outre, entre deux fils, aux deux extrémités du segment, les anses vasculaires juxta-intestinales et les filets nerveux qui les accompagnent. L'enregistrement des contractions réalisé comme précédemment met en évidence des variations de pression de grande amplitude (7 cm³ d'eau). Cette exagération du péristaltisme résulte de la suppression du système frénateur issu du plexus solaire. L'injection de 2 cm³ d'une solution de ricinoléate de sodium à 5 °/₀ provoque aussitôt, contrairement à ce que nous avons observé dans la première partie de l'expérience, une diminution de l'amplitude des contractions avec légère baisse du tonus (fig. 3).

Ces résultats confirment ce que nous avons observé sur l'intestin isolé de rat et sur l'intestin perfusé de lapin. Ils permettent en outre de mettre hors de cause l'influence des conditions d'irrigation de cet organe, puisque nous opérons sur un intestin où la circulation sanguine s'effectue normalement.

On peut déduire de toutes ces expériences que l'exagération du péristaltisme intestinal produite par le purgatif n'est pas due, au moins à l'origine, à une action périphérique sur les plexus de MEISSNER et d'AUERBACH. Cette action ne peut se produire que sur l'intestin ayant conservé l'intégrité de ses connexions nerveuses.

II. *L'action purgative de l'huile de ricin est déclenchée au niveau de la muqueuse intestinale; elle est indépendante de la résorption des constituants de l'huile.*

Nous avons déjà montré [25] que l'huile de ricin administrée à dose purgative est résorbée en partie au niveau de l'intestin. Le bilan des matières grasses calculé chez un homme soumis à un régime dépourvu autant que possible de graisses et auquel on a fait ingérer une dose purgative d'huile nous a permis de conclure que la quantité résorbée n'atteint pas le quart de la quantité ingérée. Des examens histologiques pratiqués sur des coupes d'intestin de rat, obtenues au microtome à congélation et imprégnées à l'acide osmique ou au Soudan III montrent, d'autre part, la présence de gouttelettes graisseuses dans les cellules de la muqueuse à un degré plus faible toutefois chez les rats ayant absorbé de l'huile de ricin que chez ceux auxquels on a administré de l'huile d'olive. Les méthodes histologiques apportent la confirmation du résultat obtenu par les dosages chimiques : l'huile de ricin est au moins en partie résorbée par la muqueuse intestinale.

©BIU Santé

Une troisième preuve de ce fait nous a été fournie par l'examen du sang d'un animal purgé : un chien à jeun reçoit 20 cm³ d'huile de ricin à la sonde œsophagienne et l'on prélève de temps à autre le sang de la saphène pendant une durée de six heures. On laisse les échantillons de sang se coaguler et on centrifuge les sérums. On constate alors une hémolyse nette dans le sang recueilli à partir du moment où l'effet purgatif commence à se manifester et le degré de cette hémolyse croît dans les échantillons prélevés ultérieurement. Il est évident que ce phénomène est lié au passage dans le sang des constituants de l'huile de ricin. Nous verrons plus loin l'explication que l'on peut donner de ce fait.

Tous ces résultats sont en contradiction avec ceux de MYERS, QUIDDY et BAKER [17]. Par contre, LECOQ et CAREL (*loc. cit.*) ont pu prouver, comme nous l'avons vu plus haut, que l'huile de ricin est résorbée par l'intestin de l'homme et des animaux, en procédant au dosage des corps cétoniques du sang, avant et après ingestion d'huile.

L'effet purgatif de l'huile de ricin est-il dû à une action générale, conditionnée par sa résorption ?

S'il en était ainsi, nous serions en droit de penser que cet effet purgatif peut se manifester dans le cas où le principe actif de l'huile est administré par voie parentérale. Afin de nous en rendre compte, nous avons injecté à la souris par voie intraveineuse une solution de ricinoléate de sodium isotonique et neutre préparée suivant la méthode de M. PICON (*loc. cit.*). Après avoir utilisé au début une solution de savon à 2 °/₀, nous avons pu augmenter progressivement la concentration jusqu'à atteindre 20 °/₀ de ricinoléate de sodium. 1 cm³ de cette solution injecté dans la veine de la queue d'une souris de 20 gr. — ce qui correspond à la dose énorme de 10 gr. par kilogramme — ne produit aucun effet exonérateur bien que cette dose corresponde à plus du double de la dose purgative de l'huile de ricin chez l'animal employé (¹).

Les résultats ont été également négatifs lorsque nous avons injecté la solution de ricinoléate de sodium par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale à la souris, au rat ou au chat. Ces observations sont en désaccord avec les constatations faites sur l'homme par RÉMOND et SAUVAGE [24] qui auraient observé un effet purgatif à la suite de l'injection sous-cutanée de 2 cm³ d'huile de ricin.

Nous avons donc été amenés à penser que l'effet purgatif de l'huile de ricin ne résulte pas d'une action générale, et nous sommes arrivés à la même conclusion en abordant le problème par une autre face : la résorption des graisses peut être considérablement entravée chez un animal

1. Ces injections ont été faites, bien entendu, aussi lentement que possible (au moins trois minutes). C'est ce qui explique la divergence que l'on constate entre nos résultats et ceux de PAGE et ALLEN [19]. La dose toxique trouvée par ces auteurs est, en effet, de 120 milligr. par kilogramme, les injections ayant été faites en l'espace de vingt secondes.

©BIU Santé

dont la fonction biliaire est supprimée; ceci résulte des expériences bien connues de Cl. Bernard et de Dastre. Il était par suite intéressant de voir si un tel animal pouvait être purgé par l'huile de ricin.

Nous avons pratiqué chez le chat une fistule de la vésicule biliaire avec section du canal cholédoque. L'animal est laissé à jeun le jour suivant puis nourri ensuite exclusivement avec du lait. Trois jours après, on lui administre à la sonde œsophagienne 10 cm³ d'huile de ricin; trois heures quinze plus tard, l'animal expulse par l'anus quelques gouttes huileuses et rosées. Dix minutes après il rejette une selle blanchâtre contenant du mucus sanguinolent. Une deuxième selle de même apparence est éliminée vingt-cinq minutes plus tard.

Cette expérience a été répétée chez un autre chat; les résultats obtenus ont été comparables, à cela près que la présence de sang n'a pas été observée dans les matières rejetées. Nous avons tenu à nous assurer de l'absence de résorption des graisses par l'examen histologique de l'intestin de cet animal : des coupes faites par congélation et traitées par l'acide osmique n'ont montré aucune trace de globules gras dans les cellules de la muqueuse.

Nous avons donc là une preuve définitive du fait que l'huile de ricin exerce une action purement locale : son principe actif, l'acide ricinoléique, agissant sous forme de savon alcalin, déclenche au niveau même de l'intestin, et indépendamment de sa résorption, le mécanisme de la purgation.

Cette action locale consiste en une irritation de la muqueuse, pouvant atteindre dans certains cas le parenchyme conjonctif et les capillaires des villosités, comme dans une des expériences que nous avons faites sur un chat privé de sa sécrétion biliaire. Nous avons mis en évidence l'action irritante du ricinoléate de sodium de la manière suivante :

Sur un rat anesthésié au somnifène, on isole par quatre ligatures deux segments du jéjunum. Le premier segment O reçoit 0 cm³ 4 d'une solution d'oléate de sodium à 1 °/₀ amenée à pH 7,0 et l'on injecte dans le deuxième segment R, 0 cm³ 4 d'une solution de ricinoléate de sodium neutre et de même titre. Les anses intestinales sont remises en place et la paroi abdominale est refermée. Après une heure trente on examine l'intestin; on constate alors que le segment R est gonflé par une sécrétion plus abondante que le segment O; il présente en outre une congestion plus accentuée. L'animal étant sacrifié, on prélève les deux segments. Après fixation au liquide de Bouin, on pratique des coupes que l'on colore les unes par l'hématéine-éosine, les autres par la méthode de Prenant (hématéine-éosine-vert lumière). L'examen de ces coupes permet d'observer dans le cas du segment ayant reçu le ricinoléate de sodium une désagrégation de l'épithélium localisée en particulier au sommet des villosités. De plus, les éléments du tissu conjonctif des villosités sont, par endroits, libérés et les noyaux sont nettement visibles dans la

©BIU Santé

lumière intestinale (fig. 4). Enfin, le mucus, coloré par le vert lumière, est beaucoup plus abondant dans le segment R que dans le segment O.

Vulpian [29] avait observé des phénomènes comparables au cours de l'action des purgatifs salins (sulfate de magnésium) et résineux (jalap). Des constatations qu'il avait faites, il déduisit la théorie suivante concernant le mécanisme de l'action des purgatifs :

« ... Les purgatifs introduits dans les voies digestives agissent en irri-

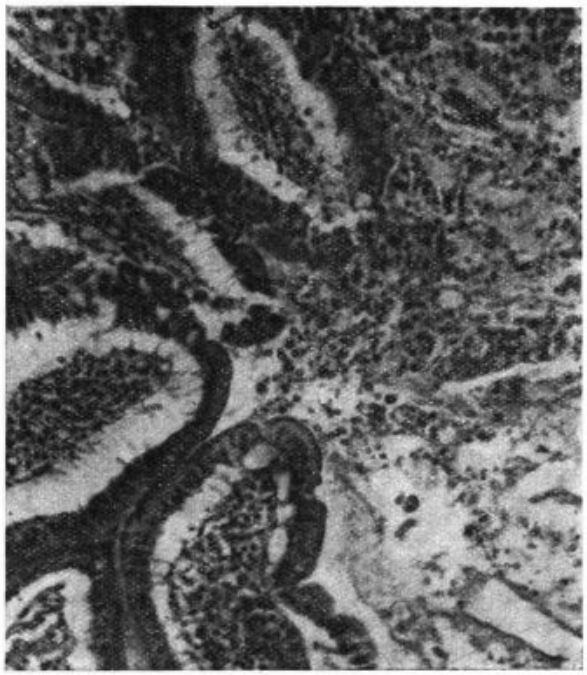


Fig. 4. — Aspect de la muqueuse intestinale de rat après action du ricinoléate de sodium.

tant la membrane muqueuse de ces voies. Cette irritation détermine des modifications de l'épithélium intestinal et une excitation des extrémités périphériques des nerfs intestinaux centripètes. Cette excitation est portée jusqu'aux ganglions nerveux thoracique inférieur et intra-abdominaux (ganglions des plexus solaire et mésentérique, ganglions des plexus de Meissner et d'Auerbach) ; puis elle se réfléchit par les nerfs vaso-moteurs sur les vaisseaux des parois intestinales et, par les nerfs sécréteurs, sur les éléments anatomiques de la muqueuse, entre autres sur ceux des glandes de Lieberkühn. Il en résulte une congestion plus ou moins vive de la membrane muqueuse intestinale (action réflexe

©BIU Santé

vaso-dilatatrice), une desquamation épithéliale avec production rapide et abondante de mucus, diapédèse ou non de leucocytes et une sécrétion active de suc intestinal... »

III. *L'action particulière des ricinoléates alcalins sur la muqueuse intestinale peut être attribuée à leur pouvoir cytolytique notablement plus élevé que celui des autres savons; cette action semble résulter de leur pouvoir dissolvant vis-à-vis d'un constituant cellulaire, la lécithine.*

L'effet irritant que le principe purgatif de l'huile de ricin exerce sur la muqueuse intestinale peut être considéré comme une conséquence de l'action cytolytique particulière des ricinoléates de sodium. Déjà, PAGE et ALLEN (*loc. cit.*) avaient pu observer que la toxicité de ce corps introduit par voie parentérale est notablement plus élevée que celle des autres savons. L'importance de la fonction alcool contenue dans la molécule de l'acide ricinoléique est bien mise en évidence par le fait que le ricinoléate d'éthanolamine a une toxicité encore supérieure à celle du ricinoléate de sodium.

Récemment PAGE, SCHONLE et CLOWES [**20**] ont étudié l'action des différents savons sur les œufs d'oursin et ont observé que dans le cas du ricinoléate de sodium, la libération du pigment est plus rapide qu'en présence des autres savons. De plus, l'effet cytolytique maximum du ricinoléate s'exerce aux environs de pH 6,0 alors que les savons du groupe oléate, linoléate et linolénate agissent le mieux à pH 9,0; or, nous savons depuis les travaux de VERZAR et v. KUTHY [**28**] que le pH de l'intestin est toujours très voisin de 7,0.

L'action hémolytique du ricinoléate de sodium n'est qu'un cas particulier de son effet cytolytique; nous avons vu cette action se manifester dans les vaisseaux mésentériques à la suite de la résorption intestinale de l'huile.

Les résultats que l'un de nous a exposés récemment ici même [**27**] à propos du comportement particulier du ricinoléate de sodium vis-à-vis de la lécithine apportent quelque lumière à ce sujet : une suspension de lécithine peut être clarifiée par addition de ricinoléate de sodium à partir de pH 7,4 tandis que la même action n'est obtenue avec l'oléate de sodium qu'à partir de pH 9,8. Il est probable que la dissolution partielle de la lécithine est réalisée à des pH légèrement inférieurs à ceux que nous avons trouvés, mais le phénomène est alors masqué par l'apparition d'un trouble dû à l'hydrolyse de la solution de savon. Cette hydrolyse devient complète à pH 6,2 dans le cas du ricinoléate de sodium, d'après nos résultats d'ultrafiltration et à pH 8,6 dans le cas de l'oléate de sodium, d'après les chiffres de JARISCH [**7**] et l'on voit que la même différence (2,4) subsiste entre les pH trouvés dans chaque cas pour les deux savons. Quoi qu'il en soit, le ricinoléate de sodium est susceptible d'agir sur la lécithine, constituant cellulaire, dans les conditions de pH

©BIU Santé

du milieu intestinal et, par là, de modifier le fonctionnement des cellules de son épithélium.

L'effet purgatif de l'acide ricinoléique, et, partant, de l'huile de ricin, peut donc être attribué à une action physico-chimique localisée sur la muqueuse. L'action irritante qui en résulte déclenche, par un mécanisme réflexe où interviennent les parties extrinsèques de l'innervation intestinale, une sécrétion de mucus et de suc intestinal, une vaso-dilatation intense et une accélération du péristaltisme, toutes causes qui tendent à accélérer l'exonération intestinale.

Ces conclusions sont à rapprocher de la théorie exposée par VULPIAN et des résultats de LENZ [9] concernant le mécanisme de l'action purgative des dérivés anthraquinoniques, l'excitation motrice du gros intestin observée à la suite de l'administration de ces substances devant être considérée comme une action de défense d'origine réflexe, consécutive à l'excitation de la muqueuse.

GUILLAUME VALETTE. ROGER SALVANET.

(*Laboratoire national de contrôle des médicaments, section de Physiologie et Laboratoire de la Pharmacie de l'hôpital Beaujon, Clichy.*)

BIBLIOGRAPHIE

[1] AUBOURG et LEBON : Action purgative de l'huile d'olive et de l'huile de ricin. Contractions du gros intestin. *Bull. Soc. Radiol.*, 1911, p. 279.

[2] BRANDL (J.) et TAPPEINER (H.) : Versuche über Peristaltik nach Abführmitteln. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1889-1890, **26**, p. 177.

[3] BUCHHEIM (R.) : Ueber die « scharfen » Stoffe. *Arch. f. Heilk.*, 1872, p. 1; et 1873, p. 1.

[4] CANNON (W.) : The movements of the intestines studied by means of the Roentgen-ray. *Am. Journ. Physiol.*, 1902, **6**, p. 251.

[5] FREY (E.) : Vergleich der narkotische Wirkung am Darm und am ganzen Tier. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1931, **159**, p. 163.

[6] GLÉNARD (R.) : Les mouvements de l'intestin en circulation artificielle. *Thèse Doct. Sc.*, Paris, Baillière, 1913.

[7] JARISCH (A.) : Ueber das Verhalten von Seifenlösungen bei verschiedener H. Ionenkonzentration. *Biochem. Zeits.*, 1923, **134**, p. 163.

[8] KRICH : Experimenta quædam pharmacologicæ de oleis Ricini, Crotonis et Euphorbiæ Lathyridis. *Diss. Dorpat.*, 1857.

[9] LENZ (E.) : *Verhandl. Schw. Naturforsch. Ges.*, 1922, **2**, p. 274, cité par GORDONOFF (T.), Ueber Abführmittelkombinationen, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1927, **126**, p. 48.

[10] LECOQ (R.) : *Pharm. franç.*, 1923, **37**, p. 266.

[11] LECOQ (R.) et SAVARE (J.) : Doit-on attribuer l'action purgative de l'huile de ricin à un déséquilibre alimentaire ? *Bull. Sc. pharm.*, 1935, **42**, p. 161.

[12] LECOQ (R.) : La manne de Frêne envisagée comme source de vitamines et cause de déséquilibre alimentaire. *Bull. Soc. bot. Fr.*, 1934, **81**, p. 782; et *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **199**, p. 894.

©BIU Santé

[13] Lecoq (R.) et Carel (R.) : L'huile de ricin productrice de déséquilibre alimentaire. *Bull. Sc. pharm.*, 1936, **43**, p. 37.
[14] Magnus (R.) : Der Einfluss des Rizinusöles auf die Verdauungsbewegungen. *Pflüg. Arch.*, 1908, **122**, p. 261.
[15] Meissner (R.) : Pharmakologische Versuche am überlebenden Darm. *Biochem. Zeits.*, 1916, **73**, p. 236.
[16] Meyer (H.) : Ueber den wirksamen Bestandtheil des Ricinusöls. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1890-1891, **28**, p. 145 ; et 1896-1897, **38**, p. 336.
[17] Myers (J.), Quiddy (E.) et Baker (Ch.) : Natrium ricinoleat. I. Ein Versuch seine Wirkung im Verdauungskanal zu ermitteln. *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1934, **19**, p. 462.
[18] Oettel (H.) : Untersuchungen am normalen Dünndarm des Hundes. *Arch f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **175**, p. 588.
[19] Page (I.) et Allen (E.) : Das Verhalten der Seife im tierischen Organismus. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, **152**, p. 1.
[20] Page (I.), Schoule (H.) et Clowes (G.) : The relation of interfacial tension to cytolysis of sea-urchin eggs by soaps. *Protoplasma*, 1933, **19**, p. 213.
[21] Patein (G.). : Les purgatifs. 1 vol. 222 pages, Rueff et Cie, Paris, 1892.
[22] Picon (M.) : Solution injectable isotonique de savon. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1930, **11**, p. 481.
[23] Raymond-Hamet. Action sur l'intestin *in situ* de la coniine, de la pelletiérine, de la lobéline, de la cytisine et de la pseudopelletiérine. *Rev. Pharmac. Thér. exp.*, 1931, **2**, p. 133.
[24] Remond et Sauvage. *Bull. Ac. Méd.*, 1912, **68**, p. 378.
[25] Valette (G.) et Salvanet (R.) : Sur l'absorption intestinale de l'huile de ricin. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 911.
[26] Valette (G.) et Salvanet (R.) : Le constituant purgatif de l'huile de ricin. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, p. 68, et *Bull. Sc. pharm.*, 1936, **43**, p. 289.
[27] Valette (G.) : Action de l'oléate et du ricinoléate de sodium sur la lécithine. *Bull. Sc. pharm.*, 1936, **43**, p. 408.
[28] Verzar (F.) et Kuthy (A.) : Die Bedeutung des Gallensäuren für die Fettresorption. *Biochem. Zeits.*, 1929, **205**, p. 369 ; 1929, **210**, p. 265 et 280 ; 1930, **230**, p. 24.
[29] Vulpian (A.) : *C. R. Soc. Biol.*, 1873, **25**, p. 182 et cité par Patein (*loc. cit.*).

Dosage pondéral de la santonine dans le semen-contra. Emploi de la 2-4 dinitrophénylhydrazine.

(3e Mémoire.)

La santonine $C^{15}H^{18}O^3$ étant une cétone, on a songé depuis longtemps à utiliser cette fonction, pour en préparer des dérivés susceptibles de se prêter au dosage de cette substance dans les capitules floraux non épanouis de l'*Artemisia maritima* L., ou semen-contra.

L'oxime [1] et la phénylhydrazone [2] sont d'une obtention facile, mais la solubilité notable de ces deux produits dans les liquides hydroalcooliques en fait différer l'application à l'analyse quantitative. Par

©BIU Santé

contre, la 2-4 dinitrophénylhydrazone, préparée et préconisée en 1932 par O. FERNANDEZ et L. SOCIAS [3] pour le dosage pondéral, semble à première vue s'imposer.

Nous regrettions à l'époque [4] de ne pouvoir expérimenter le procédé des auteurs espagnols, faute de réactif. Aujourd'hui, la 2-4 dinitrophénylhydrazine est devenue accessible [5, 6] et nous avons pu réaliser notre projet. Nous avons constaté alors un désaccord important entre les résultats obtenus par cette technique et ceux fournis par les méthodes pondérales basées sur l'isolement de la santonine en nature.

En effet, le cas excepté où l'on recueille l'hydrazone préparée à partir de solutions hydroalcooliques faibles (< 40 °/₀) de santonine pure et où les erreurs sont rarement supérieures à 3 °/₀, dans tous les autres cas relatifs à la drogue officinale, les quantités pesées sont manifestement exagérées.

La technique de O. FERNANDEZ et L. SOCIAS peut être décrite ainsi :

On soumet 10 gr. de poudre à une lixiviation benzénique pendant vingt-quatre heures ; on évapore le lixivié jusqu'à siccité, au bain-marie, et élimine les dernières traces de benzène par insufflation d'air; on ajoute au résidu 50 cm³ d'alcool à 15 °/₀, on chauffe à reflux pendant quinze minutes, on filtre à chaud et on lave trois fois le ballon et le filtre, chaque fois avec 5 cm³ d'alcool à 15 °/₀ bouillant. Dans les solutions alcooliques réunies et encore chaudes, pour éviter la cristallisation de la santonine, on ajoute 85 cm³ de réactif obtenu en dissolvant 1 gr. de 2-4 dinitrophénylhydrazine dans un mélange de 38 cm³ d'eau et 38 cm³ d'alcool à 95°, additionné de 10 cm³ d'acide sulfurique concentré et pur. On laisse reposer quarante-huit heures au froid et à l'obscurité. On filtre, lave le précipité avec un liquide hydroalcoolique composé de 100 cm³ d'eau et 50 cm³ d'alcool à 95°. On fait sécher pendant trois heures à l'étuve 105°-110°. On laisse refroidir dans un dessiccateur et on pèse.

Le 2-4 dinitrophénylhydrazone de la santonine a pour formule :

$$C^{15}H^{18}O^3 = N - NH - C^6H^3(NO^2)^2 \quad \text{ou} \quad C^{21}H^{22}O^6N^4 = 426.$$

Le coefficient de transformation est $\frac{C^{15}H^{18}O^3}{C^{21}H^{22}O^6N^4} = \frac{246}{426} = 0{,}5775$.

La matière première utilisée est un semen-contra dit « d'Alep » d'excellente qualité : humidité : 7,8 °/₀; cendres : 6 °/₀; extrait benzénique [par épuisement au Soxhlet] (¹) : avec traitement NH³ : 9,2 °/₀; sans traitement NH³ : 15,6 °/₀.

Santonine : La technique publiée par l'un de nous avec CH. ESTÈVE a été modifiée en ce qui concerne l'extraction. En effet, on a constaté que la macération est une cause d'erreur, variable avec chaque échantillon

1. *Erratum* : in MM. JANOT et CH. ESTÈVE. *Bull. Sc. pharm.*, 1933, **40**, p. 283. Au lieu de : Les extraits benzéniques pèsent 0 gr. 45-0 gr. 47 °/₀, lire 0 gr. 45-0 gr. 47 p. 10.

©BIU Santé

de drogue ; car, en ne recueillant qu'une partie aliquote du liquide mis en œuvre, on rapporte arbitrairement les volumes de filtrat à des quantités proportionnelles de drogue initiale. Il est plus simple de procéder à un épuisement total par lixiviation, qui présente, de plus, l'avantage de permettre une réduction de la prise d'essai. La méthode est donc la suivante :

Technique. — 5 gr. de semen-contra sont triturés au mortier avec de l'ammoniaque officinale diluée au 1/2 jusqu'à complète imbibition, c'est-à-dire jusqu'à la formation d'une masse n'adhérant plus ni au mortier, ni au pilon. Il faut en général utiliser 2 cm³ 5. On laisse sécher à l'air douze à seize heures, ou à l'étuve à 37° pendant cinq heures. Le produit devenu noir verdâtre, pulvérisé de nouveau, est introduit dans la cartouche d'un appareil à extraction continue, puis épuisé au benzène jusqu'à décoloration totale de la solution benzénique nouvellement condensée. La solution benzénique verte collectée dans le ballon est distillée aussi complètement que possible au bain-marie. On chasse les dernières traces de benzène par un courant d'air desséché par barbottage dans l'acide sulfurique, en laissant le ballon sur le bain-marie.

Le résidu est alors repris par 40 cm³ de solution saturée d'hydroxyde de baryum ($Ba(OH)^2$, $8\,H^2O$) et ceci pendant dix minutes au bain-marie bouillant. La solution est immédiatement filtrée, sur un filtre plissé de 7 cm. de diamètre, dans une fiole conique de 100 cm³ (lavée au mélange sulfo-chromique). On lave ballon et filtre avec deux fois 10 cm³ de solution barytique dans les mêmes conditions. On bouche, laisse refroidir à l'abri de la lumière. Puis on ajoute 5 cm³ d'acide chlorhydrique officinal dilué *de 1/3* d'eau distillée (soit à environ 25 gr. ClH pour 100 cm³), ce qui rend le milieu incolore et légèrement acide. On bouche et laisse cristalliser dans un endroit frais pendant vingt-quatre heures à l'abri de la lumière et en agitant assez fréquemment, surtout au début.

Le produit est recueilli par filtration sur un creuset en verre poreux taré. On entraîne les cristaux demeurés dans la fiole par quelques centimètres cubes du filtrat, puis on lave lentement avec deux fois 10 cm³ d'eau distillée froide. Pour obtenir un produit blanc, il suffit de laver les cristaux avec quelques gouttes d'ammoniaque, puis avec un peu d'eau distillée. On dessèche à l'étuve à 100° pendant deux heures. On laisse refroidir dans un dessiccateur et on pèse.

Le résultat trouvé multiplié par 20 donne le poids de santonine contenu dans 100 gr. de semen-contra.

Par cette méthode on a obtenu : santonine : 2,86 ; 2,88 ; 2,94 °/₀.

Selon O. Fernandez et L. Socias : santonine : 4,60 ; 4,72 ; 4,82 °/₀ (1).

La discordance observée entre les deux séries est grande et on pouvait

1. Ces valeurs sont très voisines de celles obtenues par acidimétrie : 4,90 ; 4,90 °/₀. Dans ce cas, on sait que l'on dose simultanément des acides résiniques.

©BIU Santé

se demander immédiatement, si elle n'était pas due au traitement préalable par l'ammoniaque, que nous faisons subir à la matière première selon le procédé qui vient d'être décrit : traitement NH^3, passage par la 2-4 dinitrophénylhydrazone; calculé en santonine : 3,91 ; 3,80 °/₀.

Soit une diminution relative d'environ 20 °/₀ sur les valeurs précédentes.

L'action de l'ammoniaque diminue donc la quantité d'hydrazone brute obtenue.

Remarques. — 1° La 2-4 dinitrophénylhydrazone de la santonine pure se présente sous la forme de belles aiguilles ou paillettes prismatiques rouge légèrement orangé, fusibles en se décomposant à 266°-268° au bloc de Maquenne.

Le produit obtenu directement à partir du semen-contra est rouge orangé et fond à 220°. L'hydrazone brute obtenue, dans le cas du traitement par l'ammoniaque, est également rouge orangé, mais fusible à 242°.

2° Sur le même échantillon de semen-contra, on a séparé l'essence, puis sur cette essence, d'une part, et sur le semen-contra privé de celle-ci, d'autre part, on a fait agir la 2-4 dinitrophénylhydrazine.

Essence : Elle est obtenue par entraînement à la vapeur d'eau. L'eau d'entraînement est épuisée totalement au benzène; les solutions benzéniques, séchées par agitation sur du sulfate de sodium anhydre, sont filtrées et distillées. Le résidu huileux, jaune pâle est épuisé par l'alcool à 15 °/₀ à l'ébullition. On filtre et traite par le réactif. Il se forme d'abord un précipité jaunâtre qui ne tarde pas à rougir.

Semen-contra : Le contenu du ballon renfermant la matière première est filtré et on étudie séparément le filtrat et la poudre :

a) Filtrat : liquide jaune brun, que l'on épuise totalement au benzène; l'émulsion est détruite par centrifugation. Les solutions benzéniques séparées sont ensuite traitées comme dans le cas précédent : Hydrazone rouge orangé.

b) Poudre : elle est séchée à l'étuve, puis épuisée au benzène dans un appareil de Soxhlet et traitée selon O. Fernandez et L. Socias. Hydrazone rouge orangé.

Le bilan se présente ainsi : pour 10 gr. de semen-contra :

	GRAMMES	P. F.
Hydrazone de l'essence à la vapeur d'eau. . .	0,0535	76°-79°
— de l'eau-mère	0,2860	216°-218°
— du semen-contra épuisé	0,2980	220°-222°

Soit, au total, en santonine : $0{,}6375 \times 0{,}5775 = 0{,}368$ ou 3,68 °/₀.

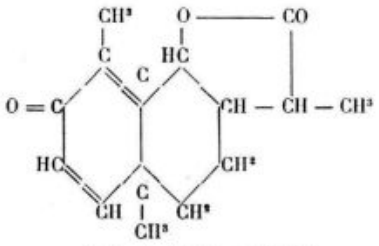
Cette expérience, malgré ses imperfections, montre cependant que, par suite de la grande sensibilité de la 2-4 dinitrophénylhydrazine au groupe — CO —, on précipite à côté de la santonine d'autres produits. Sans perdre de vue, évidemment, que, dans le cas présent, on a dosé la santonine entraînée par la vapeur d'eau et celle passée en solution aqueuse

©BIU Santé

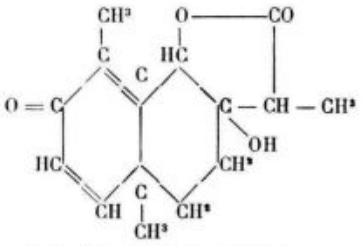
dans le ballon d'entraînement, il faut néanmoins expliquer l'effondrement des points de fusion des hydrazones vis à-vis de celui de la santonine.

Il existe dans le semen-contra, à côté de la santonine, une autre cétone : l'*artémisine* $C^{15}H^{18}O^4$ et tout récemment on a signalé deux autres produits dans des espèces indiennes d'*Artemisia* : la *K-santonine*, P. F. : 216-218° [7] et la *pseudo-santonine* P. F. : 184-186° [8].

Se trouve-t-on en présence de ces substances carbonylées?



Santonine P. F. : 170°-172°.



Artémisine [9] P. F. : 202°-203°.

Possédant quelques grammes d'artémisine, nous en avons préparé la 2-4 dinitrophénylhydrazone, non décrite jusqu'alors.

L'artémisine utilisée forme des cristaux incolores et inodores fusibles à 202-203° ; $[\alpha_D]$ ($CHCl^3$) = —84°. L'hydrazone se prépare par précipitation d'une solution d'artémisine dans l'alcool à 96° par le réactif suivant : 2-4 dinitrophénylhydrazine : 1 gr. ; acide sulfurique concentré : 10 cm^3 ; eau : 90 cm^3. On recueille, après vingt-quatre heures, le magma cristallin et après recristallisation dans l'alcool à chaud, on obtient des prismes rouge sombre ou des paillettes rouge mordoré fusibles avec décomposition à 260-262° au bloc (1),

L'artémisine est plus soluble que la santonine dans l'alcool à 15 °/₀ (en poids) et on pourrait lui attribuer partiellement l'excédent constaté dans la précipitation par la 2-4 dinitrophénylhydrazine et ceci est encore rendu plus vraisemblable par le fait que, dans le cas de notre méthode, on peut obtenir des eaux-mères de cristallisation une hydrazone rouge.

Les eaux-mères sont privées du baryum en solution par addition juste suffisante d'acide sulfurique, on centrifuge et épuise au chloroforme. Les solutions chloroformiques desséchées, filtrées, sont distillées. Le résidu mis en solution hydroalcoolique est précipité par le réactif aqueux à la 2-4 dinitrophénylhydrazine.

Le produit obtenu est rouge foncé, hétérogène au microscope, et fusible à partir de 134°.

Conclusions. — 1° L'emploi de la 2-4 dinitrophénylhydrazine dans le dosage pondéral de la santonine dans le semen-contra donne des résul-

1. On retire des eaux-mères une deuxième hydrazone. Aiguilles rouges fusibles à 240-245° dont nous poursuivons l'étude.

©BIU Santé

tats trop élevés. Ceci est dû à la précipitation simultanée de composés carbonylés autres que la santonine.

2° Cette note comporte une légère modification de la méthode indiquée en 1933.

MAURICE MARIE JANOT. MARCEL MOUTON.

(*Laboratoire de Pharmacie galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris.* Professeur : M. A. GORIS.)

BIBLIOGRAPHIE

[1] GUCCI (P.). Ricerche sopra la santoninossima e suoi derivati. *Gazz. Chim. Ital.*, 1889, **19**, p. 367-381.

[2] GRASSI-CRISTALDI (G.). Sulla Santoninfenilidrazina e sui prodotti di riduzione Iposantonina ed Iso-iposantonina. *Gazz. Chim. Ital.*, 1889, **19**, p. 382-395.

[3] FERNANDEZ (O.) et SOCIAS (L.). Dosage de la santonine par la 2-4 dinitrophénylhydrazine. *Journ. Pharm. Chim.*, 1932 [8], **16**, p. 49-55.

[4] JANOT (M.-M.) et ESTÈVE (CH.). Dosage pondéral de la santonine dans le semencontra (2e mémoire). *Bull. Sc. pharm.*, 1933, **40**, p. 280-286.

[5] JANOT (M.-M.) et CIONGA (E.). Dosage de la pyrryl-α-méthylcétone, principe actif de la valériane, à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone. *Bull. Sc. pharm.*, 1935, **42**, p. 319-331.

[6] JANOT (M.-M.) et MOUTON (M.). Dosage du camphre à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone dans les teintures de camphre concentrée et faible. *Journ. Pharm. Chim.*, 1936 [6], **23**, p. 547-549.

[7] CLEMO (G.-R.). β-santonin. *Journ. Chem. Soc.*, 1934, **137**, p. 1343-1346.

[8] SMITH (T. et H.). Two new crystalline principles from indian species of Artemisia. *Pharm. Journ.*, 1935, **134**, p. 3-5.

[9] TETTWEILER (K.), ENGEL (O.) et WEDEKIND (E.). Ueber die Konstitution des Artemisins. *Ann. Chem.*, 1932, **492**, p. 105-128.

Stérilisation des eaux par le peroxyde de chlore ClO^2.

L'efficacité des antiseptiques employés à la stérilisation de l'eau étant fonction de leur pouvoir oxydant, le peroxyde de chlore est le plus recommandable puisque dégageant au contact de l'eau 5 fois plus d'oxygène que le chlore ($2ClO^2 + H^2O = 2HCl + 5O$ par 5 oxygène) et 2,5 fois plus que les hypochlorites.

Contrairement à l'eau de Javel il ne laisse, en outre, aucun résidu minéral et sa faible teneur en chlore élimine pour autant la formation éventuelle des chlorophénols.

PRÉPARATION. — « Verser au fond d'une cornue 3 gr. au plus de chlorate de potasse sur lequel on fait couler un petit excès d'acide sul-

©BIU Santé

furique bien refroidi, puis distiller avec précaution au bain-marie, le peroxyde formé faisant explosion tant par la chaleur que par contact avec les matières organiques (chimie de A. GAUTIER). »

De préparation dangereuse, comme l'indique cette citation, le peroxyde était donc pratiquement inutilisable, même en employant l'acide oxalique comme préconisé plus récemment :

$$3ClO^3K + 2SO^4H^2 = 2ClO^2 + ClO^4K + 2SO^4KH + H^2O$$

ou

$$3ClO^3K + C^2O^4H^2 = 2ClO^2 + ClO^4K + C^2O^4K^2\,aq.$$

Dans les deux cas, la distillation sèche de 100 gr. de chlorate donnerait ainsi théoriquement 36 gr. de peroxyde, mais en fait le rendement atteint à peine 2 gr. mélangé d'autant de chlore libre. Le peroxyde formé est en effet décomposé tant par la chaleur que par l'eau et l'acide chlorhydrique qui en résulte est réduit en chlore par le chlorate.

Enfin, la réaction est fortement explosive, soit immédiatement si on opère avec des acides anhydres, soit postérieurement par suite du desséchement des acides initialement hydratés avant distillation. Ce phénomène pourrait provenir de la formation d'acide perchlorique, libéré du perchlorate produit dans les précédentes réactions.

NOUVEAU PROCÉDÉ « G. H. ». — Éliminant la formation du perchlorate, ce procédé réduit les dangers d'explosion et augmente le rendement théorique qui passe de 36 à 55 %.

Partant de l'oxyde de carbone produit, par action de l'acide sulfurique sur l'acide oxalique :

$$C^2O^4H^2.2aq. + SO^4H^2 = CO + CO^2 + SO^4H^2\,aq.$$

le procédé utilise ce gaz à la réduction du chlorate

$$2ClO^3K + 2SO^4H^2 + CO = 2ClO^2 + 2SO^4KH + CO^2 + H^2O$$

la formule globale étant finalement

$$2ClO^3K + C^2O^4H^2.2aq + 2\,SO^4H^2 = 2ClO^2 + 2CO^2 + 2SO^4KH + 4H^2O.$$

Encore était-il désirable que la préparation put se faire sans chauffage, objectif réalisé : d'une part, parce que la nouvelle réaction est beaucoup plus exothermique, d'autre part en diluant fortement les réactifs par mélange intime avec de la silice fossile, corps à la fois inerte et léger.

En résumé, procéder au mieux en prenant :

Chlorate de potasse cristallisé ClO^3K	100 gr.
Acide oxalique cristallisé $C^2O^4H^2.2aq$.	150 —
Silice fossile pulvérisé	200 —
Acide sulfurique 43°B. SO^4H^2.	600 cm³.

pulvériser et mélanger séparément chlorate et acide oxalique avec

©BIU Santé

moitié de la silice puis, le jour de l'emploi, mélanger intimement ces deux poudres et en faire deux parts qu'on ajoutera chaque quart d'heure à l'acide initialement froid.

RENDEMENT. — La solution de peroxyde, dite chloraseptine, contenant du chlore libre, il y a lieu de procéder à un double titrage :

L'un du chlore total, Cl, directement dosable par l'hyposulfite

$$S^2O^3Na^2 + KI + Cl = S^2O^3Na + KCL + NaI$$

l'autre du chlore combiné, sachant que d'une part le sulfate ferreux est oxydé par l'oxygène libéré du peroxyde

$$O + 2FeSO^4 + SO^4H^2 = (SO^4)^3Fe^2 + H^2O \qquad 1 \text{ gr. } FeSO^4 = 0.11\, ClO^2$$

et que, d'autre part, le chlore libre ou combiné à l'oxygène, c'est-à-dire total, réagit de façon analogue :

$$2Cl + 2FeSO^4 + SO^4H^2 = (SO^4)^3Fe^2 + 2HCL \qquad 1 \text{ gr. } Cl = 4.28\, FeSO^4$$

données d'où on peut conclure

$$(FeSO^4 \text{ consommé} - Cl \times 4.28)\, 0.11 = ClO^2.$$

CHLORE TOTAL. — Prélever 10 cm³ de chloraseptine, y ajouter 5 cm³ d'iodure KI 1/10 et verser la liqueur d'hyposulfite N/100 jusqu'à décoloration. Soit H le nombre de centimètres cubes consommés.

$$1 \text{ cm}^3 = 1^m/_{g}58\, S^2O^3Na^2 = 0^m/_{g}355\, Cl.$$

CHLORE COMBINÉ. — Prélever 1 cm³ de chloraseptine, ajouter 10 cm³ de sulfate de fer $SO^4FeN/100$ et 1 cm³ d'acide sulfurique. Chauffer jusqu'à ébullition, puis refroidir. Diluer avec 50 cm³ d'eau et doser finalement l'excès de fer non oxydé en versant jusqu'à coloration rose du permanganate de potasse N/100.

$$1 \text{ cm}^3 N/100 = 1^m/_{g}52\, FeSO^4 = 0^m/_{g}316\, Mn^2O^8K^2.$$

Ces données (H cm³ pour l'hyposulfite — F cm³ pour le sulfate consommé) étant finalement rapportés à 10 cm³ de chloraseptine, on aura :

$$(F - H)\, 0.167 = ClO^2 \qquad \text{et} \qquad \text{Chlore total} - ClO^2 \times 0.526 = \text{Chlore libre.}$$

Le titre en peroxyde est toutefois minimum, soit par manque d'oxydation du fer, soit par excès de consommation du permanganate (HCl).

MATÉRIEL. — Variable suivant les quantités à produire, quantités qui sont de l'ordre de $0^m/_{g}2$ de peroxyde par litre d'eau à stériliser, le dispositif doit dans tous les cas :

1° Éviter toute accumulation ou mise en pression du gaz qui, dès sa génération, doit être entraîné aux barboteurs. Pour ce faire, on utilise dans les appareils portatifs, d'une part une poire de caoutchouc faisant

©BIU Santé

soufflerie, d'autre part la succion naturelle provoquée par la chute de l'eau qui traversant le barboteur s'en échappe par un siphon.

Dans les grands appareils à poste fixe, la cornue toujours ouverte à l'atmosphère est parcourue par un courant d'air se rendant aux barboteurs sous appel d'un aspirateur greffé en queue de batterie.

En ce dernier cas doit-on noter que la chloraseptine perdrait tout ou partie de son gaz, tant sous l'action d'un courant d'air excessif que sous celle d'un vide trop accentué.

2° La condensation doit être méthodique, l'eau circulant en sens inverse du gaz.

3° Enfin le matériel doit être inattaquable, en verre, porcelaine ou grès.

APPAREIL DE LABORATOIRE

Deux bocks gradués de 5 litres en tôle émaillée, un ballon de 1 litre en pyrex, une éprouvette raccordés par tubes de verre et joints de caoutchouc, sont montés sur une caisse également utilisée à l'emballage du dispositif.

Sous commande d'un robinet, l'eau circule de haut en bas entre les deux bocks en traversant l'éprouvette où elle dissout le peroxyde qui, généré à froid dans le ballon, est aspiré par siphonage.

Les réactifs étant constitués par deux poudres composées, peser 30 gr. de chacune d'elles (= 15 gr. CPO^3K), les mélanger intimement au mortier et diviser le tout en quatre doses.

D'autre part, introduire à la pipette dans le ballon 45 cm^3 d'acide sulfurique à 43° B (refroidi s'il y a lieu), puis la première dose de poudre et un quart d'heure après la deuxième. Après une demi-heure, introduire de même une dose d'acide et successivement les doses de poudre.

On obtiendra ainsi en une heure 5 litres de chloraseptine, contenant au total : 2 gr. de peroxyde ClO^2 + 1 gr. de chlore libre Cl, en notant toutefois que la soufflerie doit être actionnée avant chaque chargement et que le robinet d'écoulement de l'eau ne doit être ouvert qu'autant que la coloration de la chloraseptine sera suffisante.

Cette production permet la stérilisation de 10 m^3 d'eau filtrée.

INSTALLATION INDUSTRIELLE A MARCHE CONTINUE

Tout en grès, l'installation comporte : 2 cornues C, 6 barboteurs B accouplés en série, 1 absorbeur A pour émanations, 1 collecteur D, 1 soutireur E et 1 vacuomètre M

En outre : 1 aspirateur, 1 bac jaugeur pour l'eau brute et 1 mélangeur pour les réactifs pulvérulents.

Les touries remplies d'eau par c et tous robinets c ouverts sauf c^6, l'air aspiré à la demande dans les cornues C gagne par G^1 le barbo-

©BIU Santé

teur B¹, puis par *c* traverse les cinq autres barboteurs et finalement l'absorbeur A'.

Par entraînement, le gaz généré à froid dans les cornues suit le même trajet, la chloraseptine produite étant d'autant plus riche que le barbo-

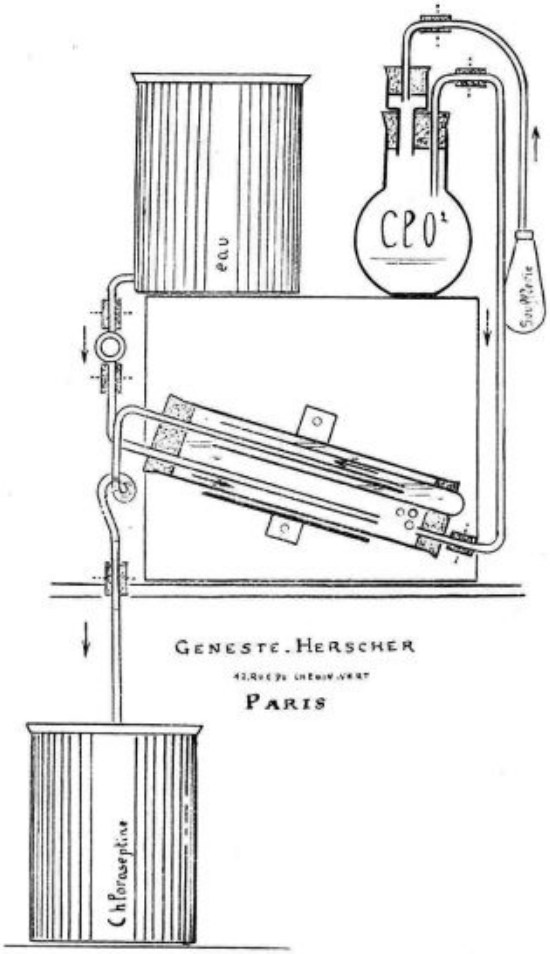


FIG. 1.

teur sera plus en tête de la batterie. Arrivant à saturation, B¹ sera donc isolé par fermeture de tous ses robinets et le gaz dirigé par G³ sur le barboteur B⁵.

B⁴ est alors vidangé par b^4 et la chloraseptine étant évacuée au collecteur D, la tourie est à nouveau remplie d'eau et remise en batterie, les robinets de communication c^6 et de vide V⁴ ouverts à cet effet.

©BIU Santé

C'est ainsi que successivement tous les barboteurs passant de tête en queue de série, la condensation sera méthodique.

Enfin, faisant par a', le vide dans E, la chloraseptine aspirée du collecteur D est ensuite répartie en bonbonnes par *b*.

Le rendement moyen du travail continu à froid étant pour 100 gr. de chlorate ClO^3K de 20 gr. de peroxyde ClO^2.

10.000 m³ d'eau à stériliser par jour nécessiteraient par exemple 2 K^{os} de peroxyde à produire en huit heures.

A cet effet, verser dans la cornue 3 lit. 750 d'acide sulfurique à

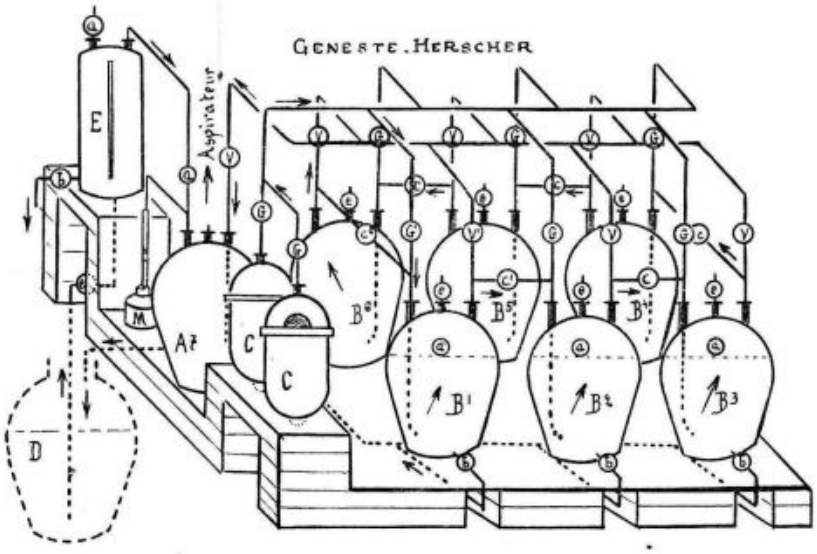


FIG. 2.

43° Baumé (refroidi si besoin), puis une première dose de 1.250 gr. de poudre composée (soit 312 gr. ClO^3K) et un quart d'heure après une deuxième dose de poudre.

De demi-heure en demi-heure, répéter dans le même ordre ces trois chargements et éviter si besoin tout échauffement excessif.

Enfin, la capacité utile des barboteurs étant supposée de 185 litres, un barboteur devrait être vidangé par durée de quarante-cinq minutes.

ANDRÉ LESEURRE,

Chimiste, ancien expert de la Ville de Paris,
Pharmacien, ex-interne des Hôpitaux.

©BIU Santé

VARIÉTÉS

L'utilisation du « takrouri », chanvre indien haché du monopole tunisien, est-elle possible en pharmacie?

Le takrouri, préparé par la Manufacture des Tabacs de Tunis, est la forme hachée du chanvre indien, pour la consommation locale dûment surveillée.

Le chanvre indien du Protectorat n'est pas officinal, car il ne contient guère que 3 à 6 °/₀ de résine active (les différentes Pharmacopées exigent une teneur sensiblement double) et le takrouri, une quantité encore moindre.

La plante ne rencontre-t-elle pas les conditions nécessaires ou la variété cultivée est-elle inférieure? C'est ce qu'il faudrait rechercher.

Déjà, en 1925, à la réunion qui s'est occupée des stupéfiants à Genève, où j'ai eu l'honneur de représenter le Gouvernement français, j'avais obtenu que fût interdite la circulation de la « chira », résine brute très active entrant dans la composition du « hachich ». Depuis cette époque, une Commission a été nommée, à laquelle fut désigné comme expert tunisien, notre distingué confrère J. Bouquet, *docteur en pharmacie et inspecteur des Pharmacies de la Régence, qui a repris l'étude de la drogue tunisienne et m'envoie l'intéressante lettre ci-dessous, qu'il convient de reproduire dans son entier.*

A M. le Professeur Em. Perrot,
Directeur du Centre de Documentation technique sur les Plantes médicinales à Paris.

Les recherches que je poursuis actuellement, en tant que membre du Comité des Experts de la Sous-Commission du « *Canabis indica* » à la Société des Nations, m'ont amené à étudier la fabrication du *takrouri*, préparé et vendu en Tunisie par les Monopoles.

J'ai pu, grâce à l'extrême obligeance de M. le Directeur de la Manufacture des Tabacs de Tunis et de M. Dinvault, chef de service à cette Manufacture, non seulement assister, à plusieurs reprises, à toutes les manipulations effectuées, mais, en outre, faire tous les prélèvements nécessaires aux analyses que je désirais pratiquer.

Le chanvre indien utilisé est cultivé en Tunisie (région de Tabarka et de Sedjenane), acheté, emmagasiné, puis traité par la Manufacture des Tabacs.

Voici quelles sont les manipulations successives que subit le chanvre entier pour être transformé en *takrouri* (chanvre haché) :

1° Les plants de chanvre femelle sont débarrassés, au couteau, des racines et portions de tiges ne portant pas d'inflorescences;

©BIU Santé

2° Des ouvriers prennent une à une les tiges d'inflorescences; ils les passent, à deux ou trois reprises, dans leur main gauche demi-fermée, le pouce étant opposé aux autres doigts rapprochés l'un de l'autre; l'inflorescence se comporte comme une sorte de goupillon qu'on ferait aller et venir dans un cylindre; par ce traitement, les feuilles se détachent et tombent;

3° Les inflorescences, ainsi débarrassées de feuilles, passent à un second groupe d'ouvriers qui séparent, une à une, toutes les grappes de fleurs constituant l'inflorescence. Ce mondage élimine le reste des tiges, une partie des graines et les feuilles ayant échappé à la première opération;

4° Les sommités ainsi mondées sont remises aux hacheurs; ces ouvriers indigènes, accroupis sur le sol, ont, devant eux, une planche en bois dur, épaisse de 10 à 12 cm., un hachoir en forme de croissant et une série de tamis variés.

Les sommités sont hachées, puis tamisées. Les débris de feuilles et d'axes d'inflorescences ne traversant pas le tamis à larges mailles sont éliminés; un tamis plus fin laisse passer les graines et les parties poussiéreuses. *Ce qui est retenu par le tamis à mailles moyennes constitue le takrouri*, qui, à l'aide de machines spéciales, est réparti en paquets de 5 gr. pour la vente dans les débits de tabacs.

En somme, on élimine ce qui ne traverse pas les tamis à mailles larges et ce qui traverse les tamis les plus fins.

J'ai été, tout de suite, frappé du fait que les glandes sécrétrices, frêles organes disposés sur l'épiderme de la plante, ne pouvaient guère résister à pareil traitement. Celles que le premier mondage a respectées, doivent certainement traverser les tamis à fines mailles. Cela suffit à expliquer pourquoi les fumeurs indigènes reprochent au takrouri des Monopoles d'être pauvre en résine et, par suite, peu actif.

Je rapproche de cette constatation qu'en Algérie j'ai, jadis, remarqué (Biskra et Touggourt) que les M'zabites vendeurs de chanvre gardaient les sommités en bottelettes attachées au plafond de leur boutique; le client choisissait, au toucher et à l'odorat, le paquet qui lui plaisait. Le marchand sortait un hachoir et une planche à hacher, puis, en présence de l'acheteur surveillant l'opération, réduisait la drogue en poudre grossière. Ensuite, l'acheteur ramassait le produit de hachage, en ayant bien soin de recueillir soigneusement, d'un revers de main, la poussière fine (glandes résineuses) restant sur la planchette.

J'ai effectué des dosages de résine (cannabine, hachichine) sur différents échantillons.

Méthode de dosage adoptée : lixiviation par un mélange à parties égales d'alcool à 90° et d'éther à 66°; le résidu est, en fin d'opération, lixivié à l'éther de pétrole jusqu'à ce que le solvant s'écoule incolore. On obtient un soluté brun-verdâtre.

Traiter par le noir animal pendant quarante-huit heures pour éliminer la chlorophylle.

Évaporation à l'air libre, terminée à l'étuve électrique à + 40° jusqu'à obtention d'une masse de consistance d'extrait ferme (il faut de trente-six à quarante-huit heures). Peser et calculer le pourcentage.

Moyenne des résultats :

©BIU Santé

a) Sommités femelles, récolte 1934 (origine : Tabarka), prélevées après mondage, mais avant hachage : *5 gr. 92 °/₀ de résine*;

b) Sommités femelles, récolte 1935 (origine : Sedjenane) prélevées dans les mêmes conditions : *5 gr. 02 °/₀ de résine*;

c) Paquet de takrouri, préparé avec les sommités *a* : *4 gr. 62 °/₀ de* résine.

Le takrouri contient donc *moins de résine que les sommités qui servent à le préparer*.

Pour mettre en évidence les causes de cette anomalie, je prélève un échantillon de 50 gr. de chanvre, récolte 1934 (origine : Tabarka), même lot que les sommités femelles *a*.

Je lui fais subir le mondage suivant la technique des Monopoles, *mais en opérant au-dessus d'une feuille de papier épais et glacé, pour conserver toutes les poussières*.

Ces manipulations me donnent, en partant de 50 gr. de chanvre entier :

a) *Elimination des tiges* (au-dessous des inflorescences) *et de la racine* : *12 gr.* Il reste 38 gr. de produit.

b) *Premier mondage* : en passant à plusieurs reprises les inflorescences dans la main demi-fermée, on élimine :

Tige	3 gr. 70	Soit 12 gr. 12 de déchet.
Feuilles.	7 gr. 07	
Graines.	1 gr. 37	

Il reste 25 gr. 86 de produit.

c) *Mondage des sommités femelles restant* : le deuxième mondage, fait avec soin, enlève :

Axes d'inflorescence.	2 gr. 26	Soit 10 gr. 36 de déc6et.
Graines	8 gr. 10	

Il DOIT rester 15 gr. 50 de produit utilisable pour être transformé en takrouri, car le calcul de pourcentage donne :

Racines, tiges, axes d'inflorescences	35,92 p. 100
Feuilles.	14,14 —
Graines.	18,94 —
Drogue transformable en takrouri	31,00 —

Normalement, il devrait donc, sur la prise de 50 gr. (chanvre entier), rester 15 gr. 50 de sommités mondées, réellement utilisables pour la préparation du takrouri. *Par pesée je trouve seulement 12 gr. 80, soit 2 gr. 70 de* perte.

Le dosage de la résine, effectué sur 5 gr. de ce produit, donne 5 gr. 21 °/₀ seulement.

Tous les débris, restés sur le papier au-dessus duquel j'ai opéré, sont soigneusement triés; j'élimine à la main, et à l'aide d'une pince à échardes, tous les déchets un peu volumineux; je tamise pour retenir les graines; il reste, en fin d'opération, *2 gr. 74* de poudre.

Examinée au microscope, cette poudre se montre (à part quelques grains

©BIU Santé

de poussière), entièrement constituée par des poils tecteurs et sécréteurs du *Cannabis*; les masses résineuses abondent sur la préparation.

Donc, les manipulations diverses, le tamisage enlèvent au « Cannabis » une forte proportion de ses organes sécréteurs, et, par suite, de son activité.

Ces constatations faites, je me suis rendu de nouveau à la Manufacture des Tabacs et ai prélevé, sur les tables où s'effectuent les manipulations de mondage, les débris pulvérulents que j'y ai pu trouver; j'y ai joint des prélèvements faits sur les balayures du sol autour des ouvriers hacheurs, ainsi que les poussières ayant traversé les tamis les plus fins.

Il s'agit là de déchets que la Manufacture n'utilise pas; chaque jour ils sont balayés et incinérés.

Ces détritus se présentent sous la forme d'une poudre vert jaunâtre, très odorante, s'agglomérant facilement par pression entre les doigts.

Examinée au microscope, la poudre est presque entièrement constituée par des poils sécréteurs gorgés de résine, des poils tecteurs et des fragments épidermiques.

Sa richesse en résine est (sur ce premier échantillon) *de 24 gr. 05* °/₀, donc pourcentage voisin de la *chira* du commerce illicite.

Sont en cours actuellement des dosages de résine sur de nouveaux prélèvements analogues, mais faits dans des conditions plus rationnelles (je m'en tiens aux produits de tamisage soigneusement recueillis). Le Dr Balozet, sous-directeur de l'Institut de Tunis, va effectuer sur le chien l'essai physiologique de la résine extraite.

D'ores et déjà, ce produit me paraît constituer *une matière première de haute valeur* pour la préparation des extraits pharmaceutiques de *Cannabis*.

1° Sa teneur en résine est bien plus élevée que celle des meilleurs chanvres indiens du commerce; il est vraisemblable que le pourcentage est à peu près constant;

2° La préparation des extraits serait moins longue et plus aisée;

3° La drogue ne serait jamais surannée, la Manufacture des Tabacs récoltant chaque été, sans stocker (et il ne faut pas oublier que les chanvres surannés perdent toute activité);

4° Il s'agit là d'un produit cultivé dans un pays sous protectorat français, alors que le marché du chanvre indien est Londres;

5° La Direction des Monopoles Tunisiens pourrait céder ce produit en sacs plombés, sous son cachet, ce qui éliminerait toute crainte de sophistications.

Si l'*Office national des Matières premières végétales* estime que ce résidu de la fabrication du takrouri peut intéresser les préparateurs d'extraits pharmaceutiques, il devra se mettre en relations avec M. le Directeur de la Manufacture des Tabacs de Tunis, pour étudier, avec la Direction des Finances de Tunisie, tous les détails de la partie commerciale.

J. Bouquet.

Cette lettre suscite évidemment quelques réflexions. Tout d'abord, la consommation pharmaceutique de l'extrait de chanvre indien — main-

©BIU Santé

tenu dans la nouvelle Pharmacopée française en voie d'impression — est très réduite et ne présente qu'un intérêt secondaire.

D'autre part, si l'on fabriquait un extrait avec le produit pulvéralent détaché du takrouri, sa teneur en résine deviendrait considérable et ne correspondrait plus aux usages actuels. Ce serait plutôt une résine brute, se rapprochant de la « chira » interdite, et toute la posologie serait à refaire.

Est-ce à dire qu'il résulterait de son emploi un progrès? La chose est, pour le moins, discutable. Toutefois, la suggestion de M. Bouquet n'est pas à rejeter et l'étude qu'il vient d'entreprendre doit être poursuivie, notamment par les physiologistes.

Comme elle est commencée, nous attendrons, pour soumettre la question à une discussion générale, les suggestions que ne manquera pas de faire l'auteur, dont la compétence est tout à fait particulière dans la circonstance.

Em. Perrot.

Utilisation des graines et des tourteaux d'« Hevea ».

Cultivé à basse altitude, chaque pied d'*Hevea* porte 600 à 800 graines; à 300 m., il n'en fournit déjà plus qu'une centaine; à 600 m., quelques-unes seulement, et à 800 m. et au-dessus, elles deviennent une rareté. Aux Indes néerlandaises et en Indochine, on les récolte au mois de septembre.

Elles renferment environ 44 °/₀ d'huile, 50 °/₀ de tourteau et 6 °/₀ de déchets divers; mais, par pression simple ou double, on n'obtient que 18 à 20 °/₀ d'huile.

La composition de cette huile est la suivante : 32 °/₀ d'oléine, 14 °/₀ de stéarine, des glycérides linoléique et linolénique; elle est siccative et employée comme succédané de l'huile de lin, à cause de son prix inférieur, aux États-Unis et en Argentine. Les tourteaux pulvérisés sont passés au tarare sur un tamis à mailles de 7 mm. 5; on obtient ainsi des débris ligneux qui constituent la partie la plus grossière et une sorte de farine dont voici l'analyse comparée à celle du lin et du coton :

	HEVEA d'après Jumelle	HEVEA d'après Pope	LIN	COTON
	—	—	—	—
Eau	13,36	5 à 6	9,4	11,12
Matières grasses .	6	4,5 à 6	7,5	8,78
Hydr. de carboue.	43,61	40 à 44	35	25,5
Protéines	26,81	30 à 33,8	35,6	38,47
Cendres.	5,19	3,6 à 6	5,4	6,10
Cellulose	6,03	7,2 à 12	7,1	9,78

©BIU Santé

Ils sont principalement utilisés comme engrais; or, comme on le sait, leurs qualités alimentaires sont voisines de celles des tourteaux de coton et de lin, et les animaux en sont friands; toutefois leur usage ne va pas sans inconvénients. Les graines d'*Hevea* renferment, en effet, un glucoside cyanogénétique qui, après broyage, donne en présence de l'eau, de l'acide cyanhydrique. Les tourteaux de graines fraîches pressées à froid contiennent 30 milligr. °/₀ d'acide cyanhydrique, mais ceux obtenus avec des graines sèches n'en renferment plus que 4 milligr., ce qui explique leur emploi.

Lorsqu'on extrait l'huile des graines à chaud, le principe toxique disparaît; il en est de même si l'on traite les tourteaux obtenus à froid par l'eau bouillante. Dans ces conditions, l'usage des tourteaux tamisés d'*Hevea* n'a plus aucun inconvénient.

EM. P.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

SUTRA (D.). **Contribution à l'étude de la constitution de l'amidon**, 1 fasc. de 60 p., *Actualités sc. et industr.*, prix : 15 fr., HERMANN, éditeur, Paris, 1935. — L'auteur rejette toutes les théories qui défendent l'hétérogénéité chimique de l'amidon : tous les produits de dégradation de l'amidon ont des édifices moléculaires semblables. Dans les réactions chimiques de l'amidon intervient uniquement l'élément glucosidique $C^6H^{10}O^5$, et les éléments glucosidiques sont unis par les valences habituelles de la chimie organique; les liaisons qui les réunissent sont du type α. Les restes de maltose de la chaine sont de forme labile et leurs deux groupements glucosidiques ont : l'un, un pont oxydique 1-5, l'autre un pont oxydique 1-4.

M. MASCRÉ.

BENOIT (J.). **Le testicule. L'ovaire**. 2 fasc. de 64 et 68 p. *Actualités sc. et industr.*, prix : 15 fr. chaque, HERMANN, éditeur, Paris, 1935. — L'auteur étudie, pour chacun des deux organes considérés : leur morphologie, puis leur histophysiologie. Dans le fascicule consacré à l'ovaire, il étudie de plus le problème de l'élaboration des hormones sexuelles chez les intersexués.

Voici ses conclusions :

Il y a dans le testicule trois catégories cellulaires distinctes : cellules séminales, cellules de SERTOLI, cellules de LEYDIG. Les premières représentent la lignée germinale; les cellules de SERTOLI jouent, vis-à-vis des éléments séminaux, le rôle d'un terrain somatique assurant leur nutrition; les cellules interstitielles sécrètent l'hormone testiculaire qui conditionne le développement et le fonctionnement des caractères sexuels secondaires.

©BIU Santé

On retrouve les trois mêmes types de cellules dans l'ovaire : il existe une grande unité dans la genèse et l'activité fonctionnelle des gonades des deux sexes.

La spécificité sexuelle des glandes endocrines des gonades normales n'est ni stricte, ni définitive. Chaque cellule endocrine serait, du point de vue hormonal, bisexuée, mais cette bisexualité resterait masquée dans les conditions normales; elle devient effective dans certaines conditions et se traduit alors par les faits d'intersexualité. M. MASCRÉ.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Etudes sur le métabolisme des acides aminés. I. La destinée du glycocolle, de la d-l-alanine et de la d-alanine chez l'animal normal. Studies in amino acid metabolism. I. Fate of glycine, *d-l*-alanine, and *d*-alanine in the normal animal. BUTTS (J. S.), DUNN (M. S.) et HALLMAN (L. F.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **112**, n° 1, p. 263. — Le glycocolle apparaît définitivement comme un producteur de glycogène, ce qui explique son action cétogène. La *d-l*-alanine exerce une action glycogénique et cétogène plus marquée encore et la *d*-alanine une action sensiblement double de cette dernière, la *l*-alanine paraissant inefficace. R. L.

Expériences d'alimentation avec des mélanges d'acides aminés grandement purifiés. VII. Dualité du facteur inconnu essentiel pour la croissance. Feeding experiments with mixtures of highly purified amino acids. VII. The dual nature of the « unknown growth essential ». WOMACK (M.) et ROSE (W. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **112**, n° 1, p. 275. — Le facteur de croissance indispensable à la croissance mis précédemment en évidence par les auteurs se montre constitué de deux substances différentes inégalement solubles dans l'alcool butylique, dont l'une — la plus soluble — est l'iso-leucine. R. L.

Expériences d'alimentation avec des mélanges d'acides aminés grandement purifiés. VIII. Extraction et identification d'un nouvel acide aminé essentiel. Feeding experiments with mixtures of highly purified amino acids. VIII. Isolation and identification of a new essential amino acid. MC COY (R. H.), MEYER (C. E.) et ROSE (W. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **112**, n° 1, p. 283. — Le facteur indispensable à la croissance qui restait inconnu a été obtenu sous forme pure et cristallisée; c'est l'un des quatre isomères qui répondent à la formule de l'acide α-amino-β-hydroxy-*n*-butyrique. La quantité minimum nécessaire dans la ration serait de 0,6 °/₀. L'acide hydroxyglutamique et la citrulline sont deux acides aminés dont l'organisme peut se passer. R. L.

Un polysaccharide spécifique du bacille Calmette-Guérin. (BCG). A specific polysaccharide from the bacillus Calmette-Guérin (BCG). CHARGAFF (E.) et SCHAEFER (W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **112**, n° 1,

©BIU Santé

p. 393. — Deux polysaccharides précipitant sous l'action du sérum de cheval anti-BCG ont été isolés, dont la composition chimique est discutée. R. L.

Expériences sur l'extraction et la stabilité de la vitamine B_1 et de la lactoflavine. Experiments upon the extraction and stabilities of vitamin B (B_1) and of lactoflavin. Bisbey (B.) et Sherman (H. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **112**, n° 1, p. 415. — Les meilleures conditions d'extraction de la vitamine B_1 et de la lactoflavine à partir de la poudre de lait semblent être l'emploi d'alcool à 80 centièmes en poids; l'acidification par l'acide acétique n'a que peu d'importance. La flavine se trouvait toutefois plus détruite que la vitamine B_1 au cours de cette extraction, sous l'influence de la lumière et de l'oxygène résiduel. R. L.

Un sous-produit cristallisé obtenu au cours de l'extraction sur une grande échelle de la theeline et du theelol. A crystalline by-product obtained in the large scale extraction of theelin and theelol. Dox (A. W.), Bywater (W. G.) et Tendick (F. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **112**, n° 1, p. 425. — Un sous-produit cristallisé, soluble dans les alcalis, a été obtenu au cours de l'extraction du theelol et de la theeline à partir de l'urine de femme enceinte. Sa formule est $C^{14}H^{22}O^3N^4$. Cette substance, toxique pour la souris à raison de 0 gr. 00055 par gramme, ne paraît pas être une hormone. R. L.

Etudes chimiques sur les cortico-surrénales. I. Etudes sur le fractionnement des concentrés d'hormone. Chemical studies on the adrenal cortex. I. Fractionation on hormone concentrates. Pfiffner (J. J.), Wintersteiner (O.) et Vars (H. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 3, p. 585. — Il a été possible d'extraire par fractionnement différentes préparations cristallisées de l'hormone cortico-surrénale. Chaque milligramme de ces préparations correspond à 400 unités-chien. L'unité-chien représente la dose quotidienne minimum qu'il faut donner par kilogramme corporel à des chiens dont on a enlevé les surrénales pour maintenir un taux normal d'urée sanguine. Cette hormone ne semble pas contenir d'azote, mais renferme une fonction cétone et des groupes hydroxyle. R. L.

Préparation et valeur nutritive de l'hépatoflavine. The preparation and nutritional value of hepatoflavin. Stare (F. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 3, p. 567. — Un procédé d'extraction de l'hépatoflavine à partir du foie de cheval, plus rapide que ceux décrits jusqu'ici, permet l'obtention de cristaux. Cette substance pure ajoutée au régime de rats ou de poulets privés de vitamine B_2 n'empêche pas l'apparition de la dermatite que prévient cependant une autre substance présente également dans le foie. L'hépatoflavine et cette substance inconnue seraient toutes deux nécessaires. R. L.

©BIU Santé

TABLE DES MATIÈRES

DU TOME XLIII

(1936)

Les chiffres en **caractères gras** renvoient au *Bulletin des Intérêts professionnels*. L'abréviation (*an.*) indique que l'article mentionné est l'analyse bibliographique d'un ouvrage nouveau.

Pages.

A

Absence illégale du pharmacien . . **133**
Absorption U. V. des huiles. 680
Académie française. Tricentenaire. . **55**
—. Prix de l' — — **214, 258**
— **de Médecine**. Election de membres correspondants. **76**
— —. Prix de l' — —. **280**
— —. Elections **135**
— — de Roumanie **76**
— **nationale de Chirurgie**. **280**
— **des Sciences**. Election. **281**
— — **morales et politiques**. Election **13**
Accidents du travail. Commission du tarif **158**
— —. Tarification **46**
Accoutumance à l'alcool. . . . 60, 246
— à l'héroïne. 60
— à la morphine. 60, 189
— aux poisons 396
—, hypersensibilité, etc. 683
Acétate de sodium pour bouillottes. **142**
Acétone et hydrolyse du saccharose. 602
Acétonémie infantile. 675
Acétphenarsine sodique 606
Acétylarsan. Toxicité 606
Acétylcholine. Adrénaline et— 190, 191
—. Antagonisme — et pilocarpine. . 254
— et intestin. 244
— et organes isolés. 192
— dans le sang 329, 665
—. Pharmacodynamie. 328, 329
Acétylène et chlorure d'acétyle . . . 657
Acétyl-β-méthylcholine. . 256, 328, 329
Acide acétique et cholestérol. . . . 669
— **acétyl-acétique**. Ether de l' — —. 399
— **adénosine-phosphorique**. 332
— **amino-β-hydroxy-*n*-butyrique** . . 725
— **antimonique**. Complexes 658
— **ascorbique**. 239
— —. Réactions colorées 327
— — et chlorophylle 461, 660
— — du cynorrhodon. 324
— —. Oxydase de l' — —. 598
— —. Répartition 661
— —. Structure. 340
— — et titane 673
— **butyrique** dans les fèces. 603
— — de l'urine. 676
— **carbonique** et germes de l'eau. . 687
— **créatine-phosphorique**. 460, 669 670, 671
— **cyanhydrique**. Formation 238

Pages.

Acide cyanhydrique et oxydations. 241, 661
— —. Synthèse. 657
— —. Toxicité 608
— —. Antidotes de l' — — 608
— **cyanurique**. Toxicité 605
— **diphénylpyruvique** 656
— **filicique**. Action 609
— **hydroxy-glutamique** 725
— **β-indolylacétique** 589
— **lactique** du cerveau 668
— — dans le foie. 539
— —. Formation d' — — 601
— — chez les lapins 597
— —. Dosage dans le muscle. . . . 581
— — et polynévrite aviaire. 665
— **lithocholique** et toxines 541
— **lysergique**. 240, 482
— **mannonique**. Formation 663
— **monobromacétique**. 674
— **oxalique** et immunité antituberculeuse. 678
— **phénylpyruvique** 237
— **perchlorique**. Action sur l'iode. . 670
— **picrique** pour l'ion Na. 669
— **ricinoléique**. 290
— **salicylique**. Action antiseptique . 534
— **succinique** de fermentation . . . 663
— **tropique**. Ester de l' — —. . . . 330
— **tubaïque**. 264
— **urique**. Oxydation chromique. 213, 435
Acides aminés. Identification. . . . 397
— — et croissance. 725
— **biliaires**. Action comparée sur deux toxines 541
— **gras** du saindoux 188
— — des amino-phosphatides. . . . 663
— — dans une ration 240
— — volatils des selles 537
Acocanthera divers. 596
Aconit, Nouvel extrait d' — 320
—. Action sur le cœur 544
Aconitine. Action cardiaque. 544
Adenia rubrostipulata 694
— **venenata**. 596
Adénine. Nucléotide d' —. 187
Adlumine comme convulsivant . . . 544
Adonidine. Réaction colorée 327
Adonis microcarpus 596
Adrénaline et acétylcholine . . 190, 191
—. Action mydriatique 246
—. Action vaso-dilatatrice 244
—. Antagonisme — -laudanosine . . 191
— et calcémie du chien 242
— et glycogène du lapin 246

©BIU Santé

Pages.

Adrénaline. Hyperglycémie par —. 189, 243
—. Hypertension par —. 250
— et intestin isolé. 189, 244
—. Inversion par les amines 248
— et muscles lisses. 191
—. Oxydation et stabilisation. . . . 245
— et Paramécies. 246
—. Pharmacodynamie . . 190, 192, 244
— et K du sérum. 245
—. Modifications du pouls 243
— et son rôle. 395
—. Sensibilisation à l' —. . . . 58, 189
—. Solutions trop acides 494
—. Spectre d'absorption. 461
— et *Ustilago maidis* 251
—. Vaso-constriction rénale 189, 191, 192
Adrénaliniquea. Effets des — 191, 192, 245
Adrénalino-sécrétion. . . 190, 330, 458
Adsorption chromatographique. . . 603
Aerua Bovei 596
Afrique. La France en — occidentale. 233
—. L' — noire occidentale (*an.*). . . 315
—. Plantes médicinales des colonies italiennes d' — 595
— **du Nord.** 596
Agave rigida (sisal). 682
Agrégation. Examen d'aptitude . . . **137**
— des Facultés mixtes de Médecine et de Pharmacie. **182, 237**
— du Service de Santé de la Marine. **214**
— du Val-de-Grâce **281**
Agriculture. Commission pour l'emploi des substances toxiques . . . **139**
Ajmaline 364
Ajmalinine 364
Alanine. Rôle de l' —. 725
Albumines de la viande. 660
— du sérum humain 666
Alcaloïde. Nouvel — hypothermisant. 687
Alcaloïdes isoquinoléiques . . 339, 462
— de l'aconit. 544
— **convulsivants** (hydrastine, bicuculline, adlumine et bicucine) 544
— de l'ergot de seigle. 465
— des Lobélies. 198
— et réflexes vasomoteurs 332
— et tension superficielle. 332
Alcool. Accoutumance à l' — 216
—. Anesthésie et —. 61
— comme carburant 386
—. Microdosage 673
— **butylique.** Formation bactérienne. 540
— **laurylique** sulfoné. 57
— **méthylique.** Microdosage. 398
— **salicylique.** Action antiseptique , 534
— de sisal 682
Aldéhydes. Réaction colorée des — . 236
— et hydrolyse du saccharose . . . 602
Aldéhyde benzoïque. Dosage . 105, 398
— **formique.** Synthèse 638
— **para-méthoxy-salicylique** 647
— **α-phénylcrotonique** 237
— **salicylique.** Action antiseptique . 534
Alépol. Pharmacologie 542
Aliment. Physiologie de l' — excitant (*an.*). 313
Aliments. Balance acide-base 187
— Efficacité de leur calcium 600
— et fluor chez le rat. 666
— et système régulateur 317
Alimentation animale. 632

Pages.

Alkannine 323
Alkyl-cholines 256
Allantoïne. Dosage de l' — 661
Allemagne. Préservation aéro-chimique **184**
Allochrysine 607
Aloès. Étude de l' — 681
—. Préparations d' —. 320
Aloïne. Constitution 323
American pharmaceutical Association, 1933 (vol. XXII). 184
Amides. Action musculaire 605
Amidon. Constitution de l' — (*an.*) . 724
Amines broncho-dilatatrices. 244
— voisines de l'adrénaline 245
— inversant l'adrénaline 248
— et membrane nictitante . . 247, 251
— sympathicolytiques 251
Aminocoumaranes. . 250, 251, 252, 253
— sympathicolytiques 189
Aminoéthylbenzodioxanes 253
Aminométhylbenzodioxanes. . 189, 250, 251, 254
ω-Aminopropionitrile. 607
Ammoniaque formée dans certaines cultures microbiennes. 460
— des laits. 602
—. Oxydation 658
— et PCl^5 237
— urinaire 675
Ammoniums quaternaires. Adrénalino-sécrétion et — 330
Amygdaloside 320
Amygdonitrile-glucoside 320
Amyrine de l'élémi 325
Anaérobies. Culture des — 57
Anaphylaxie *in vitro* 460
Anatoxine staphylococcique **87**
Androcymbium gramineum. 257
Androstérone. 294
Anémie Vagotonine et —. 687
Anesthésie cocaïnique 60
Anesthésiques locaux 59
Angio-cholécystites infectieuses . . 462
Anhydride sélénieux. Oxydations par — —. 238
— **sulfureux** dans les vins 398
— **tétraiodophtalique.** 657
Anhydrostrophanthidines. 657
Animaux. — [Voir : Adrénaline]. . . 395
—. Choline 395
—. Manganèse 396
—. Préparations contre la tuberculose des — **227**
— **reviviscents** et eau lourde 155
—. Zinc chez les —. 662
Anthraquinones de l'aloès. 681
Anions et activité amylolytique. . . 535
Année. L' — de l'Obélisque (*an.*) . . **55**
Annuaire de la défense des cultures. 315
Antagonisme adrénaline-laudanosine. 191
— céphaline-calcium 607
— des ions K et Mg. 190
— des ions Ca et K. 191
— pilocarpine et acétylcholine . . . 254
Antagonismes de la pilocarpine (I et II) . . . . . » . 331
Anthelminthiques et excitabilité . . 609
Anticorps. Proportion antigène- —. . 460
Antidiurétiques chez la souris . . . 604
Antigènes et anticorps. 460

©BIU Santé

Pages

Antigène. Lipoïdes et — 600
— et ondes courtes 462
— **tuberculeux** (I et II) 680
Antimoine. Complexes de l' — . . . 658
Antitoxygènes. Médicaments —. . . 601
Antisyphilitiques. Fourniture 237
Antithermiques. Médicaments — . . 601
Antitoxines. Action immunisante. . 317
Apnée adrénalinique 335
Apocodéine et intestin 246
—. Antagonisme pilocarpine et —. . 331
Apomorphine et diurèse 128
Appareils de T. S. F. Déclaration. . 278
Application en pharmacie des nouvelles lois sociales 193
Arbutoside du *Lathyrus niger* . . . 276
Argent. Action sur l'eau 318
Arginine (*an.*) 459
Arrêté du 21 novembre 1935, portant supplément au *Codex* 6
— du 6 août 1936 concernant les préparations pour la tuberculose des animaux 227
Arrhénal. Dosage. 115
Arséniates contre le *Doryphora*. . . 131
Arsenic. Dosage de traces d' —. 606, 607
—. Hydrogène arsénié. 607
Artères. Régulation des — . . 246, 332
Artérénol, bronchodilatateur 244
Arundo Phragmites. 448
Aryléthanolamines 58
Asiles de la Seine. Inte nat. 49
Assistance et prévoyance confraternelles. 78
— **médicale gratuite.** Cas d'un médecin suspendu. 229
Assistantes du Devoir national. . . 278
Association amicale des Etudiants en pharmacie de France . . . 29, 283
— — des Internes en pharmacie des Hôpitaux de Paris, ... 78
— **biologique** (*an.*). 312
— **confraternelle** des internes en pharmacie 159
— des Docteurs en pharmacie. 26, 78, 101, 139, 184, 258, 283
— **française de Normalisation** (A. F. NoR) 138
— — pour l'Avancement des Sciences. 140
— — des Officiers Pharmaciens de Réserve. 28, 239, 260
— **générale.** Le Congrès de l' — —. 199
— **des Médecins** et Pharmaciens écrivains. 49
— **professionnelle de la Phytopharmacie** 178, 203, 241
— **syndicale** des Biologistes Pharmaciens. 49, 137, 238
Associations avec les médecins . . . 3
Assurances sociales. Frais pharmaceutiques 75
— —. Mode de remboursement. 91, 134, 155, 279
Asthme. Protéines du sérum 665
Atlas micrographique des drogues de la Pharmacopée suisse 121
Atropine et adrénalino-sécrétion . . 330
— chez les enfants 331
—. Action hypertensive 330
— et intestin 64
— et organes isolés 192

Pages.

Atropine. Pharmacologie 330
— dans les syncopes cardiaques. . . 330
Attaques aériennes. Protection contre les — — (*an.*) 31, 103, 192
Avenir de la Pharmacie. L'— —. . 137
Avis de concours de chef de travaux. 183
— — de professeur suppléant. . 25, 51, 77, 137
— — pour l'internat en pharmacie. 51, 78
Avitaminoses. . 185, 186 239, 602, 663
Azote des cultures microbiennes . . 460
— dans les tissus isolés 599

B

Bacille B. C. G. Polysaccharide spécifique. 725
— **diphtérique.** Lipides du — — . . . 318
— —. Sa toxine 318
Bacilles dysentériques type FLEXNER. 462
— **paratyphiques.** 540
— **tuberculeux** et ricinoléate de sodium. 317
— **typhiques** et tabac. 539
Bacillus megatherium. Croissance. . 540
— —. Irradiation. 541
— **subtilis.** Irradiation 541
Bactéries. Mobilité des — 540
—. Différenciation des — mortes et vivantes 540
—. Echanges de — dans l'eau. . . . 540
— **butyriques** Stimulation. 540
— **du sol.** Morphologie 541
Bactériologie Diplôme d'Hygiène et — 285
— médicale (*an.*). 183
Bactériophage du Cl. tetani 540
Bacterium coli 539
— **gluconicum** 663
Balance acide-base. 187
Balata en Guyane française. 388
Ballote fétide. 253
Banquet annuel du *B. S. P.* . . 232, 265
— de l'Association des Internes en pharmacie 159
Baratra (*Jatropha m*). 682
Barbiturique. Complexe strychno- —. 688
Barbituriques. Identification 587
—. Tension superficielle 537
Barrage de Sansanding. 233
Barrière hémato-encéphalique . . . 603
Baryum et intestin isolé 244
Benzène. Intoxication. 687
Benzol Intoxication par le —. . . . 463
Benzoyl-aconine et cœur 544
Benzyl β phényléthylamines 249
Béribéri. Action des digitaliques sur le — des pigeons (I et II). 336
Beryllium. Rachitisme par le — . . 188
Beurre de cacao mêlé de beurre de vache. 681
Bicucine, alcaloïde convulsivant . . 544
Bicuculline comme convulsivant . . 544
Bile. Elimination de cholestérine par la — 242
—. Elimination de la quinine. . . . 395
Bilirubine. Dosage de la — dans le sang 397
Biochimie et biophysique. 661
— des pigments respiratoires (*an.*). . 393
Biologistes-Pharmaciens. Association syndicale des —. 49, 137, 238

©BIU Santé

Pages.

Biophysique. Biochimie et —. . . . 661
Biotypes. Les quatre — humains. . 317
Bismuth Emétiques de — 680
Bleu de bromophénol. 671
— d'indophénol. 661
— de **méthylène**. Solution 326
— —, pour le diagnostic de la mort. **141**
— — dans les intoxications par CO. 462
Bloc cardiaque et N. d'amyle. . . . 544
— **Maquenne**. Chauffage électrique . 571
Bois abeille (Balata) 389
— **mesquite**. Hémicelluloses 682
Boissons fermentées de ménage . . 326
Boîtes postales. 228
Botanique. La — au désert. 104
Bouillottes de longue durée. 142
Bourbon-Lancy. Station thermale. . **163**
Bourses d'enseignement supérieur (étudiants en pharmacie) 140
— **familiales** du Dr Roussel. 140
Brome chez l'homme. 665
—. Physiologie du —. 685
— normal des vins 674
Bromométrie. Indicateurs pour —. . 671
Bromofenchone. 464
Bromure d'éthyle. Dosage 397
— —. Microdosage 397
— **d'isopropyle**. Microdosage. . . . 397
— **de propyle**. Microdosage. 397
Bronches et acétylcholine. 255
—. Action des amines 251
Broncho-dilatateurs. 244
Brosse à dents « Obolos » 78
Brucea antidysenterica. 596
Bubon climatique 461
Bugrane. Micro-sublimation. 323
Bulletin des Biologistes-Pharmaciens. **137**
β-butyl-choline. 256

C

Cadavre. Alcool chez le —. 673
Caféine. Perméabilité du placenta. . 463
—. Courants d'action et — 399
—. Réaction xanthidique 669
— et suc gastrique. 604
Calcémie du chien 242
—. Influence de la spartéine. 399
—. Héliothérapie, — et phosphatémie. 687
Calciférol. 354
Calcium. Antagonisme avec le potassium 191
—. Antagonisme céphaline-—. . . . 607
— de quelques aliments. 600
—. Dosage en biologie 673
—. Ion — et organes isolés. 192
—. Rats pauvres en — 668
— du sang de vache. 598
Camomille. Fleur de — vulgaire. . . 324
—. Vente réservée **134**
Camomilles. Comparaison. 683
Camphocarbonate de bismuth . . . **87**
Camphocarbonates d'alcaloïdes . . . 314
Camphosulfonate de césium 399
— **de tétraméthylammonium**. . . . 638
Cancer. Gélification sérique. 317
—. Protéides sériques. 600
Capsicum. Leur expertise (*an.*) . . . 536

Pages.

Capsules surrénales [Voir : *Surrénales*].
Carbagel, pour dessécher. **141**
Carbaminocholine. Chlorhydrate de —. 254
Carbogène contre CO. 462
Carbone intraveineux 687
Carbures monobromés 238
Cardiazol. Courants d'action 399
Cardio-réglages. 395
Carence en vitamine A 602
Carotènes 319, 347
Carotinoïdes 349
Cartilage. Composition du —. . . . 599
Carvi. Essence de — 326
Caséine. Digestion 185
Cassia acutifolia 596
— **occidentalis** 302
Catalase dans le sang. 663
Catalyseurs et levure. 666
Catéchol. Dérivés du —. 247
Catgut. Le — et le tétanos. 65
Catha edulis 596
Celastrus febrifuga. 596
Cellule photo électrique 672
Cellulose dans les fèces. 398
— du son de blé 537
Céphaline. Antagonisme —-calcium. 607
Céphalopode (*Loligo Pealii*). 192
Cérats et pommades 681
Cerveau. Acide lactique. 668
—. Extirpation partielle. 460
Cétones chlorées (*an.*) 316
Cétose. Etudes sur la — 188
Chambre de commerce de Paris. . . **19**
Chambre syndicale des fabricants de produits pharmaceutiques médicaux **77**
Champs électro-magnétiques et équilibre humoral. 664
Champignons pathogènes nouveaux. 461, 462
Chanvre indien de Tunisie 719
Chat. Cumulation des digitaliques. 335, 336
Chauffage électrique du bloc Maquenne 571
Chaulphosphate. 542
Chaux officinale. 205
Chef de travaux. Liste d'aptitude pour — — dans les Facultés mixtes. **283**
— —. Avis de concours. **183**
Chèvrefeuilles. Biochimie. 324
Chiens. Maladie des — 679
Chiffre d'affaires. Forfait **132**
— —. Taxe. **154**
— **de mousse**. 650
Chimie. Mécanismes chez les êtres vivants. 316
—. Précis de — (*an.*) 392
—. Le VIe Congrès roumain de —. . **152**
— **biologique**. Travaux complémentaires. **137, 214**
— **générale** et physico-chimie (*an.*). 310
— **industrielle**. Revue de —. . 376, 514
— **organique**. Traité (*an.*). 453
Chimiovaccin antituberculeux . . . 676
Chlore dans les milieux biologiques. 398
— **musculaire** et thyroïde 663
Chlorhydrate de lobéline 197
— **de pinène**. 58
— **de quinine**. Toxicité. 542

©BIU Santé

Pages.

Chlorophylle et acide ascorbique 461, 660
—. Spectrochimie. 602
Chlorure d'acétyle. Réaction. 657
— **d'aluminium**. Réactions 657
— **d'ammonium**. Effet diurétique . . 603
— **de calcium** Carbagel. **141**
— **d'éthyle**. Syncope après adrénaline. 190
Chlorures sanguins. Dosage. 85
Chlorurie et diurétiques. . . . 603, 604
Choc. Etats de — et éphédrine . . . 684
— en thérapeutique. 686
Cholestérine. Elimination 242
— Spectrographie. 460
Cholestérinémie 242
Cholestérol. Structure 353
—. Variations du — 661
—. Dosage colorimétrique. 670
— comme provitamine D 538
—, réactif des acides 669
Choline et artères. 246
— chez les Labiées 148, 255
— dans l'organisme. 395
—. Dosage dans les tissus 329
—. Pharmacodynamie 255
—. Dérivés de la — 255, 256
Chromate de mercuri-ammonium. . 658
Chromatophores d'un mollusque . . 192
Chrome. Etude toxicologique (*an.*) . 55
Chronaxie. Anesthésiques locaux et —. 59
—. Morphine et — 60
— et cocaïnes 685
— et novocaïne. 685
— et mélanophores. 189
— du pied de l'escargot. 604
— et sympathicolytiques. 253
—. [Voir : *Muscle*]. 63
Cinchonine. Solubilité 58
Cinchophène et métabolisme. . . . 463
Circulation. Régulation de la —. . . 242
— et tropine 331
— **cérébrale**. Régulation de la — —. 332
— **coronaire** 334
Cire d'abeilles. Recherche de la cire de Carnauba 325
— **de Carnauba**. Recherche 325
Cires et matières grasses (*an.*) . . . 124
Citrulline. 725
Claude Bernard. Philosophie de — —. 656
Coagulation de sang *in vivo*. 464
Cocaïne. Influence de l'anion. . . . 684
— et chronaxie. 685
—. Succédanés 58, 189
Codéine. Effets respiratoires 127
— et intestin. 62
—. Isomères de la —. 62, 63, 64
— et pression sanguine 63
—. Réaction colorée 126
Codex. Arrêté du 21 novembre 1935, portant supplément au —. **6**
Cœur. [*Voir* : Bloc cardiaque] 544
—. — : *Digitaline* 333
—. — : *Digitalisation*. 334
—. — : *Digitoxine* 334
—. — : *Méthylglyoxal*. 399
—. — : *Strophanthine* 334
— **de grenouille**. Courant d'action . 399
— **isolé** de grenouille 542, 607
Cola. Noix de — 606
Colchicine. Plante à —. 257
Coléoptères. Polymorphisme (*an.*). . 312

Pages.

Colibacilles. Cultures. 539
—. Pyélonéphrite à — 688
Colibacillose urinaire. **223**
Collagène et pepsine 664
Colloïdale. Conception — de la vie . 595
Colloïdes. Solutions colloïdales . . . 462
—. Conductivité 662
Colloïdoclasie et névralgie 688
Colonies. Le gouverneur général Victor Liotard (1858-1916) 224
— **italiennes**. Plantes des — —. . . 595
Coloration des crins de Florence . . 689
Colorimétrie de l'allantoïne. 661
— de l'arsenic 607
— du cholestérol. 670
— des nitrites 544
Colportage des médicaments. . **105**, **204**, **217**, **270**
—. A propos de la loi sur le —. **241**, **270**
Combretum micranthum 301
Combustibles liquides 385
Comité d'organisation de la Phytopharmacie **16**, **98**, **108**
Commandeurs de la Légion d'honneur. **16**
Commission pour l'emploi des substances toxiques en Agriculture . . **139**
— **intersyndicale** d'arbitrage des spécialités réglementées **77**
— **du tarif** des accidents du travail. **158**
Comparateur photo-électrique. . . . 606
Complexes antimoniés 658
Composé 878 F. 250, 251
— **883** F. 250, 251, 254
— 928 et 929 F. 251
— **933** F. 250, 251, 252, 254
Composés carbonylés. Hydrogénation. 658
Comprimés. Fabrication des —. . . . 325
— de strychnine 681
Comptabilité régulière **255**
Concentré d'hormone cortico-surrénale 726
Conchyliculture **167**
Concours. [Voir : *Internat*, *Prix*, *Professeurs suppléants*.
Condonopsis Tangshen 543
Conférences internationales de standardisation des hormones sexuelles. 429
— **de standardisation biologique** (Genève, octobre 1935) **176**
Congo. Plantes à fruits comestibles . **124**
Congrès. Le — de l'A. G. (Dinard, juillet 1936). **199**
—. V^e^ — roumain de Chimie **152**
— **de la goutte** et de l'acide urique. **163**
— international d'Hydrologie **257**
— des Sociétés savantes. **25**
Connais-toi (*an.*) **225**
Conservateur monobromacétique. . 674
Conserves. Recherche du plomb. . . 536
Contractions spontanées des veines 243
Contrôle sanitaire ostréicole. . **167**, 679
Convallamarine. Réaction colorée. . 327
Convulsivants et système nerveux. . 399
Coprologie clinique (*an.*) 125
Cornée. Anesthésie. 60
Corporation. Du syndicalisme à la —. **33**
Corps de santé colonial. . . . **184**, **240**
Corynanthéine et échitamine 252
Corynanthine. Action. 253
—. Constitution 320

©BIU Santé

Pages.

Cosine. Action de la — 609
Cotarnine. Toxicité. 68
Courant d'action du cœur. 399
— — du système nerveux central . . 399
Courge. Enzyme de l'ac. ascorbique. 598
Cours de perfectionnement pour les Pharmaciens de Réserve . . . 239, 261
Cracca insecticides. 260, 263
Créatine. Microchimie 669
— et créatinine 671
Créatiniques. Composés — 601
Crin de Florence (*an.*). 144
—. Coloration du — — 689
Croisières des professions libérales. 163
Croissance. Acides aminés et —. . . 725
— Maladie de la —. 186
Croix des services militaires volontaires. 212
Crossopteryx africana 596
Cryptoxanthine. 349
Cubé du Pérou 262
Cuirs. Analyse des —. 29
Cuivre de l'urine d'enfant. 676
Culture des anaérobies 57
Cultures. Défense des — 277
—. Annuaire de la défense des — . . 315
— **microbiennes.** Formation d'ammoniaque. 460
— — et tabac 539
Cumulation des digitaliques. 335
Curare. Antagonisme — pilocarpine. 331
—. Neutralisation du —. 673
Cure sulfureuse et mercure. 675
— — et rhumatismes 675
Curarine. Action convulsivante . . . 606
— et cœur 605
—. Préparation 606
Curarisants dérivés d'homoneurine . 604
— divers 605
Curcuma. Identification de la poudre de —. 511
— **domestica** 606
Cyanamide. Synthèse de la — . . . 658
Cyanate de potassium. Toxicité. . . 605
Cyanure. Effet sur le muscle 605
— **de benzyle** et acide phényl-pyruvique. 237
— **de mercure.** Dosage 669
— **de potassium** et respiration . . . 400
Cyclohexanes et cycloheptanes . . . 238
Cynorrhodon. Pulpe de — 324
Cystéine et cystine 538
Cystine. Valeur dans une ration. . . 186
Cystinurie 538
Cytochrome. Spectre d'absorption. . 661
— C. Constitution. 603
Cytoplasma du ricin. 660

D

Dattes. Analyse comparée 284
Déclaration des maladies contagieuses 185
Décorations étrangères. Autorisation. 284
Décret du 16 mars 1936, réglementant la pharmacie en Tunisie . . . 92
— du 3 juin 1936 Exonération de droits universitaires. 158
— du 26 août 1936, relatif à la fabrication et la vente des sérums. . . 205

Pages.

Décrets autorisant des sérums, vaccins et produits analogues. 12, 68, 70, 87, 175, 176, 229, 254
— **-lois** du 30 octobre 1935 . . . 57, 279
Dédoublement catalytique. 238
Défense passive. Plan de — —. . . 189
— **sanitaire des végétaux** 276
Déguéline 261, 264, 269, 681
Déliquescence et efflorescence . . . 55
Dentine. Composition de la —. . . . 599
Députés pharmaciens 135
Dermatomycose tropicale. 462
Derride 261, 265
Derris . . . . . 260 a 270
Déséquilibre par huile de ricin . . . 37
— **alimentaire** du pigeon 666
Désert. La botanique au —. 104
Désinfectants liquides 323
Dessiccation et vitamine A 187
Déterminisme (*an.*). 313
Deutérium 153
Développement. Physiologie du — (*an.*) 235
Diabète. Diététothérapie. 317
Diaryléthanolamines 555
Diastase du *Periploca graeca*. . . . 490
Dichaulmoogryl-3 glycérophosphate de sodium (Chaulphosphate) . . . 542
Dictionnaire étymologique 288
Diéthylaminométhyl-3-benzodioxane, ou 883 F. . . 250, 251, 252, 335
Digestion de la caséine dans les avitaminoses. 185
Digitale. Glucosides de la —. 324
—. Activité et fixation 334, 335
—. Standardisation . . 57, 177, 179, 182
Digitaline. Action sur l'utérus . . . 332
—. Méthode du vomissement chez le pigeon. 333
— et quinidine combinées 333
Digitaliques. Réaction colorée . . . 327
—. Cumulation et élimination (I, II et III) 335, 336
—. Glucosides — 333, 334, 335
« **Digitalis** »(*an.*) 310
Digitalis lanata 333, 334
— —. Standardisation 179, 182
— **purpurea.** Pharmacologie 333
Digitalisation prophylactique 334
Digitoxine. Sérum de lapin **et** — . . 334
Digoxine. Pharmacologie 334
Dihydrocodéine (I et II). 63
—. Effets respiratoires 127
Diiodotyrosine. Elimination. 608
—. Spectres 461
Dinaphtolméthane 397
Dîner annuel du *B. S. P.* . . . 232, 265
— de l'Internat en pharmacie. . . . 159
Dinitrobenzènes. Réactions colorées par les —. 327
Dinitronaphtols. 85
Dinitro-orthocrésols 85
α **Dinitrophénol.** Essais. 327
—. Actions et toxicité 463
—. Intoxication. 687
—. Recherche 676
Dinitrophénylhydrazine 398
Dinitrophénylhydrazone de la santonine 708
Dionine, nom déposé. 101
Diou (*Mitragyna inermis*) 694

©BIU Santé

Pages.

Dioxane. Dérivés du — . . 250, 251, 252
Dioxyphénylaminobutanols hypertenseurs 688
Diphénylhydroxyéthanolamine . . . 556
Diphtérie. — [Voir : *Toxine diphtérique*]. 541
Distilleries. Eaux résiduaires. . . . 327
Distinctions honorifiques . . 16, 48, 75, 135, 157, 181, 240, 257 280
Dithiosalicylates 686
Diurèse et aminodioxanes. 254
— chez la souris 604
Diurétiques mercuriels organiques . 603
— de la série purique. 603
Division cellulaire 460
Docteurs en pharmacie. Association des — —. 26, 78, 101, 139, 184, 258, 283
Doryl, nouveau myotique 254
Doryphora. Poudrages insecticides . 267
—. lutte contre le —. 131
Dosages. Approximation obtenue dans les —. 129
Drogueries. Règlement en Suisse. . 142
Droits universitaires. Décret du 3 juin 1936 158
Dynamomètres 277
Dysmicrobie digestive 678

E

Eau rendue bactéricide 318
—. Influence sur la préparation de l'infusé de thé 528
—. Germes de l'— et CO^2. 687
— **de chaux** et son essai 204
— **distillée.** Présence de l'eau lourde. 161
— — **de laurier-cerise** 105
— **douce.** Bactéries 540
Eaux. Stérilisation par ClO^2. 713
— **lourdes** 153
— **chlorurées sodiques.** 674
— **minérales.** Floculation. 675
— — . Fluor des — —. 674
— **polluées**; épuration (*an.*). 456
— — par déversements industriels . 462
— **résiduaires.** Purification. 327
Echinénone de l'oursin 240
Echinus esculentus. 240
Echitamine 252
Ecole de Médecine et de Pharmacie d'Angers. Avis de concours. . 25, 183
— — — **de Limoges.** Avis de concours. 77
— — — **de Nantes.** Avis de concours. 137
— — — **de Rennes.** Avis de concours 51, 77
— — —. Nomination de professeurs. 158
— — —. Concours de suppléant . . 281
— **pratique des Hautes-Etudes.** Technique physiologique 51
Edestine. Régime avec —. 667
Education nationale. Un ordre de l'— — 286
Efflorescence et déliquescence . . . 55
Elastine. Hydrolyse de l'— 660
El bassal n'gaboubé. 258
Elections sénatoriales 48, 281
Electrodes de verre. 660, 662
Electrodialyse. Applications (*an.*). . 315

Pages.

Elémi de Manille. 325
Emétiques de bismuth 680
Empreintes digitales. 141
Encyclopédie. L'— française 273
Endosomase (diastase) 460
Energamétrie 462
Enfants. Atropine chez les —. . . . 331
—. Elimination du cuivre 676
Entérocolite muco-membraneuse . . 686
Enzymes et avitaminoses. . . . 185, 186
Ephedra campylopoda 596
Ephédrine. Vaso-constriction. . . . 192
— comme bronchodilatateur. 244
— en thérapeutique. 684
Ephédrines et muscle lisse 191
Epinine et muscles lisses 191
—. Vaso-constriction 192
— comme broncho-dilatateur 244
Epuration des eaux polluées (*an.*) . . 456
Equilénine. Isolement. 603
— et développement de la jacinthe . 319
Equilibre acide-base 602
— **glycémique** 601
— **humoral.** 664
— **microbien** intestinal 678
Ergine 482
Ergobasine 320, 474
Ergostérol. Structure 354
— chez les poulets 187
Ergot de seigle. Alcaloïdes de l'— —. 465
Ergotamine et organes isolés. . . . 192
— et membrane nictitante 234
— et ergotaminine 471
—. Cristallographie. 602
—. Tartrate d'— 253
Ergotaminine 251, 471
Ergothionéine 466
Ergotinine. Dédoublement 240
—. Historique de l'— 469
Erythrosuctus punctatus. 258
Escargot. Biochimie du jeûne. . . . 600
— Chronaxie du pied. 604
« **Esprit de fourmi** » 321
Essai biologique de la lobélie. . . . 463
Essences. Rendements 326
— **de camomille** 683
— des *Juniperus* 139
Essence de carvi de Norvège. . . . 326
— de *Curcuma domestica*. 606
— **de marjolaine** 331
— de *Primula acaulis* 340
— **de térébenthine** 58
Essences de sabine du commerce. . 14
Esters de la choline 256
— **phosphoriques** de l'ortho crésol. . 464
— **sulfuriques** complexes. 662
Estérase et lipase du tissu adipeux . 58
— du pancréas. 185
Estomac et tartrate d'ergotamine . . 253
Etalons internationaux 182
Etalonnage des vitamines. 178, 180, 182, 396, 602
Ether éthylique de l'ac. acétyl-acétique 399
— **de pétrole.** Paralysie par — —. . 190
Ethers isocyaniques α-éthyléniques . 657
Ethers-sels. Décomposition. 657
Ethylacétphénarsine 606
β **éthylcholine** 256
Ethyl 1-cyclohexène-2 238
Ethyl ester de la glycine 249

©BIU Santé

Pages.

Ethyluréthane. Toxicité. 605
Etres vivants. Déterminisme et variabilité 313
— —. Mécanismes chimiques chez les — — 316
Etudes pharmaceutiques. La réforme des — — 101
— —. Le stage et les — — 145
Etudiants en médecine étrangers. . 228
— **en pharmacie**. Association amicale des — —. 29, 283
— —. Bourses 140
Euphorbia Intisy. 682
Eupitton 126
Excitabilité du tronc nerveux. . . . 401
— neuro-musculaire 609
— et résistance du nerf moteur . . . 666
— et homoneurine 604
Exonération de droits universitaires. 158
Exploration fonctionnelle du foie. 241, 687
Extrait d'aconit 320
— **hématique total**. Autorisation . . 68
Extraits hépatiques. Action. 242
— **injectables**. Autorisation. 230
— des *Juniperus* 139
Extrait testiculaire (hombréol) . . . 34
— —. Titrage biologique. . . . 293, 424

F

Fabricants de produits pharmaceutiques médicaux 77
Facteur stimulant les bactéries butyriques 540
Facultés. Maintien de l'ordre dans les — 131, 132
Faculté de Médecine et de Pharmacie d'Alger. Nomination du doyen 49
— — —. Nomination de professeur . 283
— — —. Chaire transformée 283
— — — **de Bordeaux**. Prix. 21
— — — **de Lille**. Diplôme d'Hygiène et Bactériologie 285
— — — **de Marseille**. Nomination . 158
— **de Pharmacie de Nancy**. Leçon inaugurale 167
— — —. Nomination 283
— — **de Paris**. Concours des prix 20, 259
— — —. Cours complémentaire d'Optique. 183
— — —. Travaux complémentaires de Chimie biologique. 137, 214
— — **de Strasbourg**. Nomination. . 136
— **des Sciences de Lille**. Nomination. 77
Facultés mixtes. Agrégation. . 182, 237
— —. Chefs de travaux. 283
— **de Pharmacie**. Agrégation 137
Familles nombreuses. Bourses . . . 140
Farines. Glucides fermentescibles. . 602
Faust. Le docteur —. 656
Fèces. Acide butyrique 603
—. Résidu indigestible 398
Fédération internationale pharmaceutique 28
— de la Presse médicale latine. . . 28
— — pour le développement des plantes médicinales, aromatiques, etc. 162, 185

Pages.

Ferments. Mécanisme d'action . . . 601
— dits « de raisin » 326
— **lactiques**. Essai 680
Fermentation alcoolique 663
Fibrinogène. Dosage du —. 662
Fièvre ganglionnaire 678
Filtrats-vaccins. Autorisations . 70, 230
Flavines. Structure. 344
— et vitamine B_2 537
Floculation des eaux minérales. . . 675
Flore mellifère (*an.*) 185
Fluor des eaux minérales. 674
Fluorescence de la quinine. 600
—. La — en clinique 686
— des huiles d'olives. 680
—. Spectrochimie de —. 602
Fluosilicates. Toxicité 85
Foie. Poudre de — (*Codex*). 12
—. Teneur en acide lactique 597
—. Formation d'acide lactique. . . . 539
—. Solution huileuse d'extrait lipidique de —. 87
—. Epreuve à la santonine 687
—. Réaction de TAKATA-ARA. 241
—. Substance hématopoïétique . . . 597
—. Syndromes hépato-ovariens . . . 242
Folliculine. Action sur le rat mâle. 27
—. Isolement de la —. 603
— et développement de la jacinthe . 319
— et levure. 666
Forfait sur le chiffre d'affaires. . . . 132
Forme inapparente des maladies infectieuses. 56
Formol. Dosage et identification. . . 397
— et hydrolyse du saccharose. . . . 602
—. Oxydation. 658
—. Synthèse 657
Formulaire de Parfumerie 287
Formule d'HENDERSON 602
Fournitures pharmaceutiques. Paiement 133
Fruits comestibles du Congo 124
Fumeurs. Sort de la nicotine 58
Furonculose. Hyperglycémie et —. . 685

G

Gaïacol. Réactions colorées 126
Ganglions parasympathiques. . . . 328
Gardénal et adrénaline 190
Gardenia lutea 596
Gaz carbonique et germes de l'eau . 687
— **naturels** des sources. 674
— **de combat** (*an.*) 457
— —. Détection. 671
Gazométrie urinaire. 675
Gélatine. Structure de la —. 599
Gélification sérique. 317, 677
Gélose. Milieux nutritifs. 221
Gelsemium sempervirens. 247
Genêt. Principe vaso-constricteur . . 189
Génétique et développement (*an.*). . 235
Genévrier à encens. 139
Génomorphine. Essai physiologique. 128
Génoscopolamine. Essai physiologique. 128
Germanine et coagulation du sang . 464
Gesses indigènes 270
Globules rouges. Action des sels . . 400
Glucidases. Action des substances volatiles (*an.*). 235

©BIU Santé

Pages

Glucides des Viciées. 270
— de la matricaire. 324
—. Métabolisme cellulaire. 601
—. Métaboli-me dans le muscle. . . 577
—. Utilisation chez le rat 665
— et synthèse des vitamines B. . . . 598
— **fermentescibles** des farines. . . . 602
Glucinium. Rachitisme par le — . . 188
Glucose. Dosage dans le muscle. . . 580
Glucoside toxique du *Rosa canina*. . 399
— — du *Thevetia*. 399
Glucosides des Labiées 150
Glutathion et avitaminose B_1 229
—. Métabolisme. 538
— **total** des tissus. 673
Glutathionémie et pellagre 461
Glycémie. Equilibre de la — 601
—. Dosage (I et II) 672
—. Titrage 507
—. Hypophyse et —. 240
— et 883 F. 250, 251
Glycérine par fermentation 663
— pour conserver les virus 57
— et moelles rabiques 318
Glycérophosphatase et avitaminose . 602
Glycine dans la gélatine. 599
—. Ester de la —. 249
Glycocolle. Dosage du — . . . 187, 674
— Rôle du — 725
Glycogène et cétose 188
— chez les lapins 246
— dans le muscle. 661
—. Transformation du — 601
Glycolyse. Lipochromes et — 663
Glycorachie. Titrage de la — 507
Glycosurie infantile. 675
Glycurogénèse et morphinisme . . 61
Golarsyl 606
Goyl sodique 606
Goutte. Congrès de la — 163
Graisses et cires (*an.*). 124
Graisse humaine. Pigments. 602
Grenouille. Cumulation des digitaliques 335
Grossesse. Lactose dans la — . . . 599
Guanine. Réaction xanthidique . . . 669
Guanosine de l'ergot 466
Guimauve. Culture de la —. . . . 356
Guyane française. Le balata en — —. 388
Gymnosporia obscura 596

H

H. Ions — et intestin. 332
Hang-Hom, liane parfumée . . 545, 635
Hanghomia Marseillei sp. nov. 545, 635
Héliothérapie et phosphatémie. 675, 687
Hélium des gaz naturels 674
Hématimètre. Liquides pour —. . . 679
Hémicelluloses indigestibles 398
— du bois mesquite 682
Hémocyanine pendant le jeûne . . . 600
Henné en Tripolitaine 683
Hépatoflavine 537
—. Valeur nutritive 726
Hépatonéphrite expérimentale . . . 461
Heptacétate de phloridzine. 663
Heptose chez les *Sedum* 7
Herbe de la Saint-Jean. 463
Hérédité 655
Héroïne. Accoutumance à l'—. . . . 60

Pages.

Hétéro-glucosides cardiotoniques. . 327
Hétérosides des *Lathyrus*. 276
Hevea. Saignée de l'— 123
—. Graines et tourteaux 723
Hexachloréthane (insecticide). . . . 677
Hexyl-méta-crésol. Excrétion. . . . 464
Hexylrésorcinol. Excrétion. 464
Hibernation chez les *Helix* 600
Histamine et artères 332
Histidine (*an.*) 459
Hombréol (extrait testiculaire) . . . 34
Homéopathie. Préparations d'aloès . 320
Homométhionine. 186
Homoneurine. Dérivés de l —. . . . 604
Hôpital de Mostaganem. Avis de concours 183
Hôpitaux de Lyon. Internat en pharmacie 50
— **de Paris**. Concours de l'Internat. 186
Hordénine et respiration. 247
Hormone cortico-surrénale. 726
— **de croissance** de l'hypophyse . 188
— — des plantes 539
— **œstrogène** de l'urine. 676
— **masculine**. Effets sur le rat . . . 664
— **sexuelle mâle** 25, 424
Hormones sexuelles. Spécificité. . . 24
— — Standardisation . . 178, 182, 429
Hospices civils de Rouen. Internat. 283
Huile d'arachide et réaction de Berlier 322
— **de foie de morue**. Photochimie . 58
— — — (U. S. A.) 327
— — — chez les vaches laitières. . 538
— — **de requin** 538
— — **de saumon**. 538
— **de germe de blé**. 186, 238
— **de millepertuis** 323
— **d'olive**. Fluorescence. 680
— **phosphorée** et rachitisme 686
— **de ricin** et désequilibre 37
— —. Constituant purgatif . . 289, 696
Huiles végétales. Absorption ultraviolette. 680
— **essentielles** 326
— — bactéricides. 677
Huître et son contrôle 167, 679
Hydnocarpate de sodium. 542
Hydrastine et adrénaline. 190
— et réflexes vasomoteurs 332
—. Effets respiratoires 463
—. Pharmacologie 544
Hydrate de cadmium et glycémie. . 672
Hydrémie et diurétiques 603
Hydrogénation par le nickel 657
Hydrogène arsénié. Intoxication . . 607
— **sulfuré**. Blocs générateurs. . . . 671
Hydrologie. 675
—. Congrès d'— 257
Hydroxydéguéline 681
—. [Voir : *Iéphrosine*].
Hydroxylamine. Formation d'— . . 318
Hydroxyphénanthrène substitué . . 63
Hydroxyproline dans la gélatine . . 599
Hygiène alimentaire (*an.*). 458
— **et Bactériologie**. Diplôme de l'Université de *Lille*. 285
— **industrielle** des eaux 462
— **publique**. Médaille d'honneur. . . 48
Hygrométriques. Etats — critiques (*an.*) 55

©BIU Santé

Pages.

Hyoscyamine chez les enfants . . . 331
Hyoscyamines. Pharmacologie. 330, 331
Hyperglycémie adrénalinique. . . . 189, 243, 250
— et furonculose. 685
Hypericum. Huile d'— 323
— **perforatum**. Pigment 463
Hypertension adrénalinique 250
— par la choline 255
— nicotinique 250
Hypnotiques. Action des —. 60
Hypoglycémiant. Principe — dans la muqueuse jéjunale du bœuf. . . . 666
Hypoiodite pour doser le sucre. . . 663
Hypophyse Poudre d'— totale . . . 11
—. Soluté injectable 88
— et glycémie 240
— et protéines 188
—. Standardisation. . . . 177, 179, 182
—. Vitamine C. 667
Hyposulfite de Na comme antidote . 607, 608
Hypotension par la choline. 255
Hypothermisant. La mitrinermine, nouvel —. 695
—. Alcaloïde — 687

I

Ibogaïne et vésicule séminale. . . . 252
Ictère et toluylène-diamine. 463
Ido, langue internationale 53
Immunité antituberculeuse 678
— — et Si. 461
Importation pour essais thérapeutiques 205
Imprimés. Tarifs postaux. 91
Inanition. Lipides et stérols 660
Incompatibilités pharmaceutiques (*an.*) 80
Index de brome des urines. 676
— **hémolytique**. 650
— **tyrosine** des polypeptides 660
Indicateur acidimétrique 126
Indicateurs bromométriques 671
Indice de Hager Salkowsky 58
— **de** Kreis. 58
— **de mousse**. 650
Injections antiseptiques intra-artérielles 678
Insecticides toxiques. 85
— à roténone 259
Inspection des Pharmacies en Tunisie. 162
— **du travail**. 257
Instillations vésicales de bleu de méthylène. 326
Instruments de pesage. . 90, 155, 277
Insuffisance cardiaque et strophanthine 334
— **hépatique** 241
— **parathyroïdienne** 242
Insuline et glycogène du lapin . . . 246
—. Précipitation et purification. . . 396
—. Standardisation. 177
—. Solutions d'—. Autorisation. . . 231
—. Autorisation d'importation . . . 232
Insulinoïdes et vitamines B. 460
Intégration. Phénomènes d'—. . . . 311
Internat en pharmacie des Asiles de la Seine 49

Pages.

Internat en pharmacie des Hôpitaux de Lyon 50
— — des Hôpitaux de Marseille. . . 21
— — des Hôpitaux de Paris . . 51, 186
— —. Prix de l'— — des Hôpitaux de Paris. 165
— — des Hospices de Rouen. . . . 283
— — de la Maison départementale de Nanterre. 78
Internes en pharmacie. Application des lois sociales 198
— — des Hôpitaux de Paris. Association 78
— —. Association confraternelle des — —. 159
Intestin. Adrénaline et — 189
—. Action de l'apocodéine 246
— Germes de l'— 678
— et morphine 62, 63, 128
—. pH du contenu 188
— **grêle**. Action des nitrites 543
—. Pharmacodynamie . . 64, 243, 244
—. Action du séné 606
— **isolé** de cobaye 191, 330, 332
Intoxication expérimentale par benzol 463
— **chronique** fluorée 666
— **par CO** 462
Intraits des lobélies 200, 202
Iode. Dosage de l'— 670
—. Elimination de l'— 608
— et acide perchlorique 670
Iodométhylate d'hexaméthylène-tétramine 604
Iodométrie de la glycémie 672
— de l'urée. 672
— du mercure 669
Iodo-nitro-phénols 238
Iodures. Action des — 543
Iodure de pyridine-homoneurine. . 604
— **de tétraméthylammonium** 605
Ionone 348
Ipéca. Extraction et dosage. 322
Irak. Pétroles de l'— 382
Irradiation de virus végétaux par l'ultra-violet (I et II). 541
Isocodéine et intestin. 62
— et pression sanguine. 64
Isohespéroside 461
Iso-leucine et croissance 725
Iso-sulfocyanate de phényle 398
Isoquinoléiques. Alcaloïdes — . . . 332
Ivresse. L'— (*an.*). 313

J

Jacinthe et hormones féminines . . 319
Jatropha mahafalensis 682
Jaune d'œuf. Composition 685
Jéjunum. Principe hypoglycémiant . 666
Jeûne. Métabolisme azoté 660
— et sucre sanguin. 597
— chez les *Helix* 600
Joseph ou l'école de la sensualité. . 43
Journée de la Défense sanitaire des végétaux 276
Juniperus. Essences et extraits . . . 139
— **phœnicea**. Essence. 14
— **Sabina** Essence 14
Jurisprudence pharmaceutique . 120, 270

©BIU Santé

Pages.

K

Kinkéliba. 301
— de Kita 247
Kola. Chimie et pharmacologie . . . 606

L

Labiées. Sur quelques —. 148
—. Présence de choline. 255
Lactation. Lactose pendant la — . . 599
Lactoflavine. Constitution. 344
— et croissance. 239
—. Stabilité. 726
Lactogélification et tuberculose. . . 461
Lactone ascorbique. 340
— amère des *Teucrium* 255
Lactose dans le plasma des femmes. 599
Laine synthétique 189
Lait et anesthésie 60
— **de femme**. Ammoniaque 602
— **de vache**. Ammoniaque 602
— —. Influence des huiles ingérées. 538
Lanadigoside. Toxicité 333
Langue internationale. 53
Lanoline et antigènes. 317, 318
Laos. Liane « Hang-hom » 545
Lapin. Action des iodures 543
—. Teneur en acide lactique. 597
—. Utérus isolé. 253, 332
Lathyrus tuberosus 272
— (*Orobus*) **niger**. 276
Laudanosine. Antagonisme adrénaline— 191
— et réflexes vaso-moteurs 332
Lécithine. Action de l'oléate et du ricinoléate de Na 408
Leçon inaugurale de Matière médicale. 167
— **d'ouverture** du professeur H. Coutière 76
Légion d'honneur . 16, 75, 157, 181, 210, 257, 280
Législation française des substances vénéneuses (*an.*) 128
Légumineuses insecticides 261
Leishmaniose canine 679
Lettres de change 154
Lévulose. Oxydation du — 238
Levure. Action de la folliculine et des catalyseurs sur une — 666
— **de bière**. Action des alcools . . . 660
— —. Protéines de la — —. 667
Levures. Spectre de leur cytochrome. 661
— pour boissons. 326
Lignine dans les fèces 398
Ligue nationale de lutte contre les ennemis des cultures 276
Liliacée. Nouvelle — à colchicine . . 257
Limitation des pharmacies 196
— — en Tunisie 96
Lipase et avitaminose 185
— des rats rachitiques 186
— du tissu adipeux. 58
Lipides chez les animaux. 240
—. Dosage des — dans les poudres d'organes. 9
— du bacille diphtérique 318
— dans l'inanition 660
— et vitamine B 238
—. Vitamine D et — 665

Pages.

Lipochromes et glycolyse 663
Lipoïdes. Dosage des — animaux . . 126
— et antigènes 600
— des bacilles tuberculeux 680
— **tissulaires**. Toxicité 685
Lippia adoensis 302
Liquides. Réactions morphologiques. 396
— **biologiques**. Leur pH 662
Liquide céphalo-rachidien. Réactions dans la syphilis 462
Lithium et hélium des eaux. 674
Lobelia cardinalis 199, 202
— **Erinus**. 200
— **inflata**. Action 193
— **syphilitica**. 200
— **urens** 199
Lobélie. Alcaloïdes de la —. 463
Lobéline et respiration. 247
Lofont, plante à colchicine 257
Loi du 4 septembre 1936, sur le colportage des médicaments 204
—. A propos de la — —. . . . 217, 270
Loligo Pealii (mol usque) 192
Lonchocarpus 260
Lonicera divers. 324
Lumichrome 344
Luminal et accidents par le benzène et le pyramidon 687
Lutéine (xanthophylle) 350
Luzerne. Vitamine A de la —. 187
Lycopène. 349
Lymphogranulomatose inguinale . . 461
Lysats globulaires. Action 664

M

Madagascar. Le ricin à — 681
Magnésium en agriculture 663
—. Antagonisme 190
— dans la dentine 599
— et organes isolés. 192
— et rachitisme 396
—. Tétanie par privation de — . . . 185
—. Sels de — et chronaxie 604
Maladie des chiens 679
— **de Carré** 679
Maladies contagieuses. Liste 185
— **infectieuses**. Forme inapparente. 56
Malariathérapie et perméabilité. . . 687
Maltose d'un *Lathyrus* 272
Mandats-poste internationaux. . . . 278
Manganèse chez les animaux. . . . 396
Maniguette dans le poivre 322
Manilkara dentata A. Chev. 389
Mannose Oxydation du — 663
Mapharsène. Etude du — 606
Marianne, la femme sans homme . . 288
Marjolaine. Essence de — 331
Maroc Plantes du — oriental. . . . 311
—. Typhus exanthématique. 462
Marques de fabrique publiées. 30, 31, 52, 79, 102, 143, 166, 190, 215, 240, 262, 286
Masques « antigaz » 679
Masseur. Droit d'exercer 91
Mastic. Résènes du —. 325
Matière médicale. La — — d'après les conceptions modernes. 167
Matricaria Chamomilla. 324
Médaille d'or des Assurances sociales. 135

©BIU Santé

Pages.

Médaille des Epidémies. 19
— de vermeil des Epidémies. . . . 214
— d'honneur de l'Assistance publique **48**. **135**, **157**, **182**, 213
— — de l'Hygiène publique . . **48**, 135
— d'argent de l'Hygiène et de la Santé publique 135
— de la Prévoyance sociale. 214
Médecins. 16e Salon des — 25
Médecine populaire des Colonies italiennes. 595
Mélanges chimiques binaires (*an.*). . 455
— de plantes. **105**, **134**, 270
Mélanine purifiée. 319
Mélanines. Etude spectrale 461
Melianthium gramineum 257
Membrane nictitante. . . 247, 251, 252
Mémoires pour soins 256
Menthe. Vente réservée. 134
Mer. Echanges de bactéries. 540
Mercure. Action bactéricide 677
—. Dosage iodométrique 669
— et cure sulfureuse. 675
Mercuriammonium. Chromate. . . . 658
Meriandra benghalensis 596
Mescaline. 62
Métabolisme cellulaire des glucides. 601
Méta-dinitrobenzène. Réactions colorées 327
Métanitrophénols iodés. 238
Méthionine. Métabolisme (I et II). . 538
Méthode de Schæfer 460
Méthoxyéthylamines 245
Méthylarsinate disodique 115
Méthyl-2 butène-2 238
Méthyl-β-chlorovinylcétone. 657
β-Méthylcholine 256
Méthyl-cholines 328
Méthylglyoxal. Action cardiaque . . 399
Microanalyse toxicologique (*an.*) . . 183
Microchimie. Recherches de —. . . 669
Microdosage de l'acide phosphorique. 672
— de l'alcool 673
— de la glycémie 672
— du sodium 670
— du soufre 671
— des sucres réducteurs 307
Microorganismes et ricinoléate de sodium 317
Microscope électronique 656
Microsublimation de la bugrane . . 323
Milieux gélosés. 221
Milletia. 261
Mimusops Balata. 388
Mission scientifique en A. O. F. . . 215
Mitraphylline de Michiels 543
Mitrinermine. 252
—, nouvel hypothermisant 695
Mobilité bactérienne 540
Moelles rabiques. Conservation dans la glycérine. 318
Molybdo-manganimétrie 672
Monoaminoacides. Leur isolement . 660
Monochromateur. 664
Monométhyltryptophanes 398
Moranyl et coagulation du sang . . . 464
Morphine. Accoutumance. . . . 60, 189
— et chronaxie 60
—. Essai physiologique. 128
—. Effets respiratoires 127
— et intestin grêle. 62, 63

Pages.

Morphine et péristaltisme intestinal. 64, 128
—. Intoxication chronique 61
—. Réaction colorée 126
—. Combinaison —strychnine . . . 128
Morphinisme et glycurogénèse . . . 61
Mort. Diagnostic de la —. 141
Mosaïque du tabac (I et II) 541
Moustiques. Hexachloréthane. . . . 677
Muguet. Feuilles de — 325
Muqueuse jéjunale du bœuf. 666
Muscle. Métabolisme des glucides. . 577
—. Changements chimiques. 460
—. Effets du cyanure 605
—. Action de la pepsine. 664
—, Processus enzymatiques. 661
— dans la myopathie. 685
— de grenouille 661
— gastrocnémien et mercuriels. . . 603
Muscles lisses. Pharmacodynamie. I, II, III 191
— —. Sensibilisation. 58
Mydriase par l'adrénaline. 246
Myopathie. Chimie du muscle. . . . 685
Myotique. Doryl, — nouveau 254
Myticulture 167

N

Naphtylamines. Pharmacodynamie . 247
Narcose. Prolongation de la — . . . 252
Narcotine. Effets respiratoires . . . 463
—. Pharmacologie 127
— et réflexes vaso-moteurs 332
Naringoside 461
Nationale pharmaceutique de Belgique. Nomination 100
Nécrologie. Bertaut (René) **16**
—. Berthe (Paul). **75**
—. Bourcet (Paul) **232**
—. Chapelle (Philippe) **15**
—. Cousin (Henri). **15**
—. Gautrelet (Emile). **48**
—. Gérard (Ernest). 45
—. Gerard (René). **279**
—. Grignard (Victor) **14**, 306
—. Houdas (Jules) **235**
—. Huguet (Robert). **236**
—. Jumelle (Henri) **99**
—. Lobstein (J. E.) **75**
—. Maillard (Louis) **156**
—. Marliana (Anna) **279**
—. Michiels (Louis). **74**
—. Nicklès (Adrien). **181**
—. Nicolle (Charles) **74**
—. Pagel (Camille) **100**
—. Poirault (Georges) **156**
—. Van Schoor (Oscar) **209**
Nécrose du muscle cardiaque. . . . 345
Néphrite au sublimé 604
Neptal. Action diurétique. 603
— et muscle gastrocnémien. 603
Nerf moteur. Excitabilité. 666
Névralgie faciale. Traitement . . . 688
Nickel Raney 657, 658
—. Hydrogénation par le — 657
Nicotine et adrénalino-sécrétion. . . 330
—. Antagonisme de la —. 604
— chez les fumeurs 58
—. Hypertension par — 250
— et rayons ultra-violets 249

©BIU Santé

Pages.

Nicotine et respiration 247
—. Toxicité. 249
Niger. Barrage de Sansanding . . . 233
Nipagine 322, 323
Nipasol 322, 323
Nitrate d'ammonium et formation d'hydroxylamine 318
Nitriles des amino-acides 607
Nitrites et intestin 543
—. Dosage dans le sang 544
Nitrite d'amyle. Action. 543
— —. Action sur le bloc cardiaque . 544
— — et intestin grêle. 543
— **de soude** comme antilote 608
Nitro-phénols iodés 238
Noircissement des *Lathyrus* 278
Nominations d'agrégés des Facultés mixtes 237
— — du Service de Santé de la Marine 214
— — du Service de Santé militaire . 281
— de professeurs. 77, 158, 283
— de chargé de cours. 283
— de professeurs suppléants 281
Noradrénaline et sécrétion 190
Normalisation. Association 138
Nor-nicotine. Toxicité. 249
Nourrisson. Synthèse de vitamine C. 664
Novarsénobenzols. Perméabilité aux — 687
Novasurol. Effet diurétique. 603
— et suc gastrique 604
Novocaïne. Activité comparée de deux sels 401
— et chronaxie. 685
—. Influence de l'acide combiné. . . 685
Nucléotide de l'adénine. 187

O

Obélisque. L'année de l'— (*an.*) . . . 55
Ocimum gratissimum. 596
— **suave** 596
Octavérine 61
Œnanthe safranée. Toxicité. 416
Officier de la Couronne de Belgique . 214
Officiers de l'Instruction publique. 135, 182
— de la Légion d'honneur. 17, 157, 181, 210
OH. Ions — et intestin 332
Oléate de Na et lécithine. 408
Ondes courtes et antigènes. 462
— — et venins. 318
Onocol 323
Ononis spinosa. 323
Opacimétrie en biologie 672
Ophioxylum serpentinum. 364
Opium officinal. 630
Opothérapie et pharmacie 321
Optique. Enseignement complémentaire 183
Or. Sort dans l'organisme 607
—. Vitesse de diffusion. 607
Orcanette dans une huile. 323
Ordonnances. Stérilisation des — . . 171
Ordre dans les Facultés . . . 131, 132
— de l'Education nationale. 286
— **de Léopold** 157
Oreillons. Etiologie des —. 687
Organes. Poudres d'— 6

Pages.

Organisation de la profession. . . . 101
Ormocarpum 261
Oroboside 278
Orseille de Madagascar 682
Ortal 537
Orthocrésol. Esters phosphoriques . 464
Oryzanine 342
Os. Composition des — 599
Ostéogénèse. L'—. 601
Ostréiculture et son contrôle . 167, 679
Oursin. Caroténoïdes de l'— 240
Ovaire. L'— (*an.*) 724
—. Poudre d'— (*Codex*). 11
—. Syndromes hépato-ovariens . . . 242
Ovocyte. Protéines de l'—. 665
Oxalémie et colibacil ose 223
Oxydase de l'acide ascorbique. . . . 598
Oxydases. Recherche des — 661
Oxydation des substances organiques. 658
— **chromique** de l'acide urique. 213, 435
Oxydations par l'anhydride sélénieux. 238
—. Inhibition des — biologiques . . 241
—. Inhibition par CNH 661
Oxyde de carbone et oxydations . . 241
— —. Traitement des oxydations par l'— — 462
— **de méta-amino-para-hydroxyphénylarsine** (mapharsène). 606
Oxygène et dinitrophénol 463
—. Consommation d'— dans les eaux. 456
Oxy-méthoxy-acétophénone. 320

P

Padutine et artères. 332
Pain. Fermentation panaire. 602
Paludisme. Mélano-floculation . . . 319
Pancréatine. Activité amylolytique. 535
Pansements Stérilisation des — en boîtes 145, 618
— au vioforme. 324
Papavérine. Effets respiratoires . . 463
— et intestin 64
— et réflexes vaso-moteurs. 332
Papier picro-sodé 672
Para-diméthoxydiphénylhydroxyéthanalamine 560
Paraffine. Blocs de — et soufre . . . 671
Paralysant des vaso-constricteurs. . 364
Paramécies et adrénaline. 246
— et quinine. 600
Parathyroïdes. Les — (*an.*). 457
Parathyroïdien. Extrait — et croissance. 537
Para-tolyl-méthylcarbinol 606
Parfumerie. Formulaire de —. . . . 287
Passiflore. Son histoire 57
Pays-Bas. Retraite de M. le professeur L. Van Itallie 237
Pêcher. Ecorce de — 320
Peganum Harmala 596
Pellagre. Glutathionémie 461
Pelletiérine. Action nicotinique. . . 256
Pentachlorure d'antimoine. Réactions colorées avec les phénols. 126
— **de phosphore** 237
Pentaxanthine de l'oursin. 240
Pentocystine 186
Pentosanes du son de blé 537

©BIU Santé

Pages.

Pepsine. Action de la — 664
—. Digestion de la viande 660
Peptides complexes (gélatine). . . . 599
Percaïne. Influence sur le plasma. . 662
Perchlorates. Toxicité 613
Péril aéro-chimique (*an.*) . **31, 103, 192**
— —. Protection 679
Periploca græca. Aldéhyde parfumée du — — 647
— —. Diastase du — — 490
Periplocibiase 493
Périplocoside 490
Périplocymarine 491
Péristaltique et morphine 128
— et aminométhyl-2-coumarane. . . 250
Perméabilité aux novarsénobenzols. 687
— placentaire à la caféine 462
Pernitrure de phosphore 657
Peroxyde de chlore pour la stérilisation des eaux 713
Persicoside 320
Pétrole. Industrie française du — . 376, 514
pH. Applications industrielles. . . . 234
— du contenu intestinal 188
— gastro intestinal des rats 598
— des liquides biologiques. 662
—. Mesures de —. 660
Pharmacie La — aux Colonies : S.O.S. 1
—. Décret en Tunisie. 92
—. Organisation de la —. 101
—. Place de la — dans l'Encyclopédie française 273
—. Réglement en Suisse 142
—. Réglementation en Tunisie . . . 92
— **chimique** (*an.*). 391
Pharmacien. Absence illégale. . . 133
—. Notes médicales du —. 457
— et protection anti-aérienne. . . . 103
— sous-lieutenant. Concours d'admission 185
Pharmaciens agréés. Vœu 151
— **députés** 135
— **sénateurs** 48, 281
—. Sociétés entre — 120, 169
— des stations thermales et climatiques. 57
— **étrangers** exerçant en France . . 256
Pharmaciens chimistes de la Marine. 45
— **militaires.** Promotions. . . 100, 103
— **de réserve.** Association française des — —. 28, 239, 260
— **des troupes coloniales** . . 184, 240
— **volontaires Z** 164, 284
Pharmacodynamie hydrologique . . 675
Pharmacognosie. Atlas. 121
—. Guide pour les recherches . . . 122
Pharmacopée suisse. Drogues de la — — (*an.*) 121
Phénanthrène. Dérivés du — 63
Phénol. Dosage dans les tissus . . . 663
Phénols. Action antiseptique. . . . 534
—. Dosage dans les excrétats 464
—. Réactions colorées. 126
— des huiles essentielles 677
Phénoxyéthylamines sympathicolytiques 189
—. 251, 252, 253
Phénylalkylamines et muscle lisse . 191
Phénylaminopropanol et muscle lisse. 191
Phényl-azo-2-4-diaminopyridine. . . 464

Pages.

Phényléthénylglycol 237
β-phényléthylamines méthylées . . 250
Phényléthylmalonylurée et adrénaline 190
Phénylpropionate de novocaïné . . 401
Philosophie de Claude BERNARD . . . 656
Phloridzine. 663
Phosphagène dans le muscle 661
—. 670
Phospham 237
Phosphates. Dosage gazométrique . 675
Phosphate de tri tétraéthyl-ammonium 605
Phosphatémie et héliothérapie. 675, 687, 688
Phosphatides 240
—. Acides gras des —. 663
Phosphopentamide 237
Phosphore. Action antirachitique. . 664
—. Dosage dans le muscle 583
—. Microdosage. 672
— du sang de vache 598
— dans le sérum des poules 186
—. Pernitrure de —. 657
Photochimie de l'huile de foie de morue 58
— et vitamine G 599
Photoclase des lysats d'hématies . . 664
Phragmites communis 448
Phycomyces et vitamine B^1 602
Physiologie. La — sans pleurs (*an.*). **225**
Phytol 351
Phytopharmacie La —. **47, 56, 203, 276**
—. Réunion préliminaire **16**
—. Première réunion. **98, 108**
— Deuxième réunion. **178**
—. Troisième réunion. **204, 241**
Phytopharmacien. Le — **47**
Pigeons. Béribéri et digitaliques. . . 336
— Injection de digitoxine 336
—. Déséquilibre alimentaire. 666
— pour doser la digitaline 333
Pigment du millepertuis 463
Pigments chlorophylliens. Fluorescence. 602
— de la graisse humaine 602
— respiratoires. 393
Pilocarpine. Antagonismes. . . 254, 331
—. Action hypertensive. 330
— et intestin 64, 244
—. Mode d'action. 331
Piments des *Capsicum* (*an.*). 536
Pipéridométhyl-2-benzodioxane (produit 933 F.). . . . . 250 à 254
Pitocine et intestin 64
Pitressine et intestin 64
Pittakal. 126
Pituitrine et intestin 64
Placenta. Perméabilité 462
Plantago divers. 57
— **Psyllium**. 682
Plantes à colchicine 257
— à roténone. 259
— du Maroc oriental 311
— du nord de l'Afrique 596
— **officinales** des colonies italiennes d'Afrique. 595
— **oléagineuses** (*an.*). 310
—. Mélanges de — **105, 134, 270**
—. Vente de — en sachets. **134**

©BIU Santé

Pages.

Plantes médicinales. Fédération internationale pour la production des — —. 185
— — de France (*14e série*). 29
— — (*15e série*). 215
Plasma. Coagulabilité 662
— **sanguin** des vaches. 598
Plomb. Intoxication chronique . . . 246
— dans les conserves (*an.*) 536
—. Dépôt dans les reins. 608
— dans l'urine 676
Poèmes (*an.*) 168
Poids et mesures. Vérification . 90, 155
— non réglementaires. 277
« **Poison Ivy** » 681
Poisson. Mélanophores des écailles de — 189
—. Intestin isolé 243
Poivre. Falsification du — 322
Poivres rouges. Les — — (*an.*). . . 536
Pollen de narcisse et eau lourde . . 155
Pollution des eaux. 456, 462
Polygonatum. Feuilles de — 325
Polymorphisme des Coléoptères. . . 312
Polynévrite aviaire. Sa production. 665
Polypeptides. Intoxication par —. . 685
— **sériques**. 660
Polysaccharide du BCG. 725
Pommade boriquée 327
Pommades. Histoire des — 681
Porc. Grippe du —. 679
Potassium. Antagonismes . . . 190, 191
—. Ion — et organes isolés 192
— du sérum et adrénaline. 245
Potion de Todd. Conservation. . . . 286
Poudre de rhubarbe et curcuma. . . 511
Poudres opothérapiques (*Codex*) . . 6
Poulets. Action de l'ergostérol. . . . 187
—. Sucre sanguin. 597
Pouls modifié par l'adrénaline . . . 213
Prélèvement de 10 °/₀ sur certains mémoires de fournitures 133
Préparations médicamenteuses. Stabilité et stérilisation 323
Préparations d'aloès 320
— **opiacées**. 630
— **de valériane**. 100
Presse médicale latine. Fédération de la — —. 28
Pression artérielle. Atropine et — —. 330
— **sanguine** et codéine. 63, 64
Primula acaulis. Essence 324
Prix de l'Académie française . . 214, 258
— — de Médecine 280
— — des Sciences. 258
— de l'Association des Biologistes-Pharmaciens. 238
— **de la Faculté** de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux. 21
— — de Pharmacie de Paris. . . 20, 259
— Gilbert et Pellerin 238
— **de l'Internat en pharmacie**. . . . 165
Procaïne. Dose mortelle 59
Produit 413 J. L. 254
— 416 J. L. 254
Professeurs. Nominations de —. 77, 158, 283
Professeur suppléant. Avis de concours 25, 51, 77, 137
—. Nominations 281
Proline. Dosage 599

Pages.

Promotions de pharmaciens militaires 100, 103, 191. 240
β-propylcholine. 256
Protection contre les attaques aériennes (*an.*). 31, 103, 192
— contre le péril chimique 679
Protéides. Plasticité des — (*an.*) . . 459
— **sériques** dans le cancer 600
Protéines. Dosage du glycocolle. . . 187
— et hormone hypophysaire. 188
— du jaune d'œuf. 665
— de la levure 667
— de l'organisme 679
— dans le régime. 338
— **du sérum** dans l'asthme. 665
Provitamines D. 187, 668
— —. Cholestérol comme — — . . . 538
Pseudocodéine 62, 64
Psicaïne nouvelle. 127
Psyllium. Mucilage de —. 682
Publicité pharmaceutique. 3
Pulpe de cynorrhodon 324
Pyélo-néphrite colibacillaire 688
Pyramidon. Intoxication 687
Pyréthrines insecticides. 268
Pyrétogènes. Action des agents — . 67
Pyridium. Pharmacologie du —. . . 464

Q

« **Quelques écrits** » 43, 225
Questions posées aux ministres. 45, 90, 131, 154, 227, 255, 277
Queue. Phénomène de la — de souris. 128
Quinidine et digitaline combinées. . 333
Quinine. Elimination 395
—. Fixation de la — 600

R

Rachitisme. Huile phosphorée et — . 686
— expérimental. 396
— par le glucinium. 188
Raffinage des pétroles. 385, 519
Rage. La — de laboratoire 687
Rat. Azote dans ses tissus 599
—. Intaxication fluorée chronique. . 666
—. pH gastro-intestinal. 598
—. Nécessité du zinc 539
Rats pauvres en calcium 668
Rate. Acétylcholine dans la — . . . 329
—. Solution aqueuse injectable . . . 89
—. Lipides injectables 89
Ration déséquilibrée 240
Rayons X. Action chimique (*an.*) . . 395
— **ultra-violets** et nicotine 249
Réactif alloxanique. 674
— de Millon 587
— **sulfo-arsénique**. Réactions. . . . 126
Réaction anaphylactique *in vitro* . . 460
— de Bellier. 322
— de Bordet-Wassermann. 400
— **métachromatique** 662
— de Schiff 236
— de Takata-Ara. 241
— de Vernes 319
— **xanthidique** de Weidel. 669
Réactions de fixation. 462
Rectanol Essai rapide 674
Réflexes vaso-moteurs 250
— — sino-carotidiens. 332
— — du sinus 399

©BIU Santé

Pages.

Régence de Tunis. Nomination d'inspecteur des pharmacies 162
— —. Règlements sur la pharmacie . 92
Régime à l'édestine pour le rat . . . 667
Réglementation de l'exercice de la pharmacie 195
— — à la Réunion 159
— — en Suisse. 142
— — en Tunisie 92
Régulation des artères 246
— vaso-motrice. 242
Rein. Vaso constriction. 189
—. Dépôt du plomb. 608
Remboursement des frais aux assurés sociaux. 91, 134, 155, 279
Repas homogènes 678
Réponses des ministres aux questions écrites. 45, 90, 131, 154, 227, 255, 277
Répression des fraudes. Nomination du directeur 258
Résènes du mastic et de l'élémi . . 325
Résidu indigestible dans les fèces. . 398
Résine de chanvre indien, ... 721
Résorcinols. Absorption des — . . . 464
Respiration et alcaloïdes isoquinoléiques 463
—. Effets de la codéine, de ses isomères et dérivés 127
— et 883 F. 251
—. Action du cyanure de K. 400
—. Stimulants de la — 247
— **artificielle**. 460
— **intracellulaire**. 661
Réunion (Ile de la). Loi sur les substances vénéneuses 159
Revue de Chimie 153
— **du Service de Santé militaire** . . 29
Rhizopus suinus. Hormone du — —. 539
Rhodoxanthine 350
Rhubarbe. Poudre de — et curcuma. 511
Rhumatismes. Cure sulfureuse . . . 675
— et dithiosalicylates. 686
Rhus Toxicodendron 681
Rhynchophylline 250, 252
Ricin. Cytoplasme du — 660
—. Le — à Madagascar 681
Ricinoléate de sodium. Action sur les spirochètes 317
— —. Action purgative 317, 698
— — et lécithine 408
Rosa canina. Pharmacologie 399
Roseau à balais. 448
Roténone. Plantes à —. 259, 263
Roumanie. Académie de Médecine de — 76
—. Le V^e^ Congrès de Chimie 152
—. Voyage et conférence du professeur R. Fabre. 52
Ruta graveolens. Rutine 280
Rutoside. Sur le —. 279

S

Sabine. — [Voir *Juniperus*].
Saccharose. Hydrolyse diastasique . 602
Sachets de plantes (Vente) 134
Saindoux. Valeur nutritive 188
Salicacées. Etude biochimique . . . 461
Salicylate de soude . Toxicité. . . . 542
Salicyliques. Dérivés — antiseptiques. 534
Salipurposide. 461
Salivation par 883 F. 251

Pages.

Salive. Activité amylolytique. . . . 535
Salon. Le XVI^e^ — des médecins, pharmaciens, etc. 25, 125
Salons de coiffure. Liquides dangereux 84
Salvia. Composants chimiques . . . 255
Salygarn (e). Effet diurétique 603
Sang. Acétylcholine. 665
—. Contient-il acétylcholine? 329
—. Alcool méthylique. 398
—. Dosage de la bilirubine 397
—. Ca et P du — des vaches. 598
—. Caroténoïdes du — 602
—. Variations de la catalase 663
—. Dosage des chlorures 85
—. Présence de choline 329
—. Coagulation du —. 464
—. Action du *Condonopsis Tangshen* . 543
—. Dosage du fibrinogène. 662
—. Individualité du —. 601
—. Teneur en acide lactique 597
—. Dosage des nitrites 544
—. Nucléotide d'adénine 187
—. Activité phosphatasique 660
—. Réactions de fixation 462
—. Dosage du sucre. 663
— traité par certains sels 400
—. Microdosage d'urée 672
[Voir : *Sérum*.]
Sangsues 324
Santé publique. Produits antisyphilitique 237
Santonine. Action de la — 609
—. Epreuve à la — 687
—. Dosage pondéral 708
Sapindus. Saponine de — 325
Saponine du soja 319
Saponines. Hydrolyse des —. 325
— des Labiées 150
—. Les — en pharmacie (*Revue*). . . 648
Sarsasapogénine 682
Saturnisme et adrénal ne 246
Scaphoidite tarsienne. 461
Sceau-de Salomon. Feuilles 325
Schizosaccharomyces nouveau . . . 461
Scille. Glucosides de la —. 324
Scopolamine. Essai biologique. . . . 128
Scopolia carniolica 596
Scurocaïne et hyperglycémie 243
—. Sensibilisation à l'adrénaline . . 189
Sédoheptose 7
Sedum. Présence de l'heptose. . . . 7
Segmentation. La — (*an.*). 394
Sels. Action sur les hématies 400
— et réaction de Wassermann. . . . 410
— **biliaires**. Dosage. 673
— **reconstituants**. 321
— **de Vichy**. 227
Selles. Acides gras volatils 537
Semaine de quarante heures. . . . 193
Semen-contra. Titrage. 708
Sempervirine (I et II). 247
Sénateurs. Pharmaciens élus —. 48, 281
Séné. Infusion de — 606
Sensibamine (de l'ergot). 479
Sensibilisation à l'adrénaline . . 58, 189
— aux sympathomimétiques 58
— par la eocaïne 247
— **anaphylactique** 317
Sensualité. Joseph ou l'école de la —. 43
Seringues inexactement graduées . . 39

©BIU Santé

Pages.

Séroflocculation palustre. 319
Séro-réaction de WIDAL. 462
Sérothérapie antipoliomyélitique . 679
Serpentinine 364
Serratia marcescens (bactérie). . . . 541
Sérum. Le — normal (*an.*). 54
— et digitoxine. 334
—. Gélification dans le cancer. . . . 317
—. Lactogélification 461
—. Activité phosphatasique. . . 660, 688
—. Potassium du —. 245
— **de** MARCONO 679
Sérum humain. Albumine et globuline. 666
— —. Gélification. 677
— —. Dosage des sulfates 667
Sérums. Réactions morphologiques. 396
—. Standardisation. 179, 181
—. Décret n° 88. . . . . **175**
—. Décret n° 89. . . . . **176**
—. Décret d'autorisation n° 91 . . . **254**
—. Demandes d'autorisation (Décret du 26 août 1936). **205**
— **antivenimeux** et ondes courtes. . 318
Service de Santé de la Marine. Nomination d'agrégé. **214**
— — militaire. **185, 281**
— — des Troupes coloniales. . **184, 240**
Sexe. Détermination du —. 655
Sideroxylon diospyroides. 596
Silice dans les tissus animaux . . . 240
Silicium et tuberculose 461
Sinus carotidien 399
Sisal. Alcool de —. 682
Société de Chimie biologique **76**
— **de Pharmacie le Lyon**. **49**
— **des Pharmaciens agréés**. **151**
— **des Pharmaciens volontaires Z** . **164, 284**
— **de secours mutuels**. Soins médicaux **284**
— **de Thérapeutique** **27**
Sociétés. Les — entre pharmaciens. **120, 169**
— **savantes**. LXIX[e] Congrès des — — **25**
Sodium. Caractérisation du —. . . . 669
—. Microdosage. 670
Soins aux bénéficiaires de l'article 64. **228, 284**
—. Remboursement des — 279
— **pharmaceutiques**. Tarification. **46, 57**
Soja. Saponine du — 319
Sol. Bactéries du —. 541
Solutés injectables. Autorisations. **68 70, 88, 255**
Solutions d'adrénaline 494
— **concentrées** (*an.*) 455
— **injectables stériles** **321**, 322
Solution stable de sulfate de cuivre ammoniacal 503
Son de blé. Résidu indigestible . . . 398
— ingéré par l'homme 537
Souris pour l'étude des diurétiques (II et III). 604
Spartéine. Antagonisme pilocarpine et — 331
— et calcémie 399
— et intestin. 246
— et réflexes vaso-moteurs. 399
Spasmolytique Action —. 332
Spatholobus 261

Pages.

Spécialités pharmaceutiques médicales (*an.*) **216**
— **réglementées**. Commission d'arbitrage **77**
—. Taxe sur les — **132**
Spectres de l'adrénaline, de la tyramine, de la tyrosine, etc. 461
Spectrographe transformé. 664
Spectrographie de la cholestérine. . 460
— des **mélanines** 461
— du phénol 663
— des dérivés de la phlorhizine. . . 663
— de la tyrosinase 461
Spectrophotométrie. 662
— de l'hormone œstrogène dans l'urine 676
Spirochètes et ricinoléate de sodium. 317
Spirochétose du lapin 462
Splanchnique. Excitation du **nerf** —. 330
Stachyose. 274
Stage. Manuel de — (*an.*) 125
—. Le — et les études **145**
—. A propos du —. **151**
Standardisation biologique. Conférence de Genève (octobre 1935) . . 176
— des hormones sexuelles 178, 182, 429
Stations thermales et climatiques. . **65**
Sterigmatocystis nigra. Formation d'hydroxylamine 318
Stérilisation. Principes de la —. . . 370
— des eaux par le peroxyde de chlore. 713
— des médicaments. 323
— des ordonnances médicales . . **171**
— des pansements en boîtes . 145, 618
Stérols dans l'inanition 660
—. Séparation des —. 666
Stimulation respiratoire. 247
Stovarsol sodique. Toxicité. 606
Strophanthine et cœur insuffisant. . 334
— Action sur les pigeons béribériques 336
—. Relations chimiques. 657
Strophanthobiase. 491
Strychnine. Comprimés de —. . . . 681
—. Pharmacodynamie. 128
Strychno-barbiturique. Complexe — —. 688
Sublimé. Néphrite expérimentale. . 604
Substances toxiques. Emploi en agriculture **139**
— — [Voir : *Phytopharmacie*].
— **vénéneuses** non désignées. . . . **81**
— —. Ile de la Réunion. **159**
Sucre sanguin. Dosage 663
— — des poulets 597
Sucres réducteurs. Dosage. 672
— —. Microdosage 507
Sudorifique. Mélange —. 452
Suisse. Règlement des pharmacies et drogueries. **142**
Sulfate de cuivre ammoniacal . . . 503
— **cuprotétrammonique**. 504
Sulfates. Dosage dans le sérum humain. 667
Sulfhydryle. Groupe — et avitaminose B_1. 239
—. Métabolisme du groupe —. 538
Sulfure de carbone. Action du — —. 657
Sumatrol **265**
Supplément du *Codex*. **6**
Suppositoires. Masse pour —. . . . 321

©BIU Santé

Pages.

Surrénales. Poudre de —. 9
—. Mécanisme neuro-humoral. . . . 242
Sympathicolytiques. 189, 253
Sympathicothérapie. 155
Sympathomimétiques. 244
Syncope. Ether de pétrole-adrénaline. 190
— mono-chloro-éthanique. 190
Syncopes cardiaques. Atropine dans les —. 330
Syndicalisme. Du — à la corporation. 33
— Le — et la pharmacie. 275
Syndicat général de la Droguerie française. 139
— — **de la Réglementation** 238
— **des Grandes Pharmacies** de France et des Colonies. 22, 238
— professionnel de la Presse scientifique 158
Syndromes hépato-ovariens. 242
— **vago-sympathiques** et équilibre glycémique. 601
Synéphrine et muscles lisses. . . . 191
Syntropan (ester de l'ac-tropique). . 330
Syphilis. Réactions de fixation . . . 462
Système nerveux autonome . 191, 192

T

Tabac. Mosaïque du —. 541
— **à fumer** et culture de bacilles . . 539
Takrouri tunisien. 719
Tarif en matière d'accidents du travail. 158
Tarification en matière pharmaceutique. 46, 57, 134
Tartrate d'ergotamine 253
Taxe sur le chiffre d'affaires. 154
— à la production 91
— **unique** de 5 %. 132
Technique physiologique. 51
Teclea sp. (Rutacées). 301
Teintures. Préparation des —. . . . 320
Teinture de lobélie. 201
Température et dinitrophénol . . . 463
Tension superficielle des barbituriques 537
— — des colloïdes 462
— — et action spasmolytique . . . 332
Tephrosia 261, 262
— **Vogelii** 681
Téphrosine (= dihydrodéguéline) . . 261, 264, 269, 681
Terpènes volatils. 325
Terpine. Toxicité. 671
Test végétal pour la vitamine B_1 . . 601
Testicule. Le — (*an.*). 724
Testostérone 33, 296, 431
—. Standardisation. 182
Tétanie par carence de Mg. 185
Tétanos. Le catgut et le —. 65
—. Toxine tétanique 541
Tétrachlorure de carbone. Pharmacodynamie. 93
Tétraméthylammonium. Camphosulfonate 658
Teucrium. Composants chimiques. . 255
Thé. Eau et infusé de —. 528
—. Vente libre 134
Théeline et Théelol. Produit secondaire cristallisé 726
Théobromine. Réaction xanthidique. 669

Pages.

Théocine comme diurétique. 604
Théophylline et suc gastrique. . . . 604
—. Réaction xanthidique 669
Théphyldine 604
Thermostats. Les — (*an.*) 394
Thevetia neriifolia 399
Thiobarbital 537
Thiocaïne. Chlorhydrate de — . . . 59
Thio-dérivés protéiques 657
Thiosemicarbazide 237
Thiosemicarbazones argentiques . . 237
Thymol. Excrétion urinaire 464
Thymoxéthyldiéthylamine 251
Thyroïde. Poudre de — 10
—. Préparations de — (Autorisation). 255
— et chlore musculaire. 663
Thyroxine. Spectres d'absorption. . 461
Tilleul. Vente réservée 134
Tissus. Cultures de —. 311
—. Dosage du phosphore 672
—. Glutathion total. 673
Tissus animaux. Caroténoïdes des — —. 602
— —. Silice des — —. 240
— **chlorophylliens** et ac. ascorbique. 660
Tissu adipeux 58
Titane et acide ascorbique 673
Titrage biologique de l'extrait testiculaire 293
Toluylène-diamine. Action 463
Tonéphrine et artères. 332
— (antidiurétique) 604
Tortue. Centre régulateur vagal. . . 247
Tourteaux d'*Hevea* 723
Toxicarol. 261, 265 269
Toxicologie. Electrodialyse en —. . 315
—. [Voir : *Benzol, Chrome, Dinitrophénol, Fluosilicates, Gaz, Hydrogène arsénié, Microanalyse, Oxyde de carbone Plomb.*]
Toxines. Action immunisante. . . . 317
Toxine diphtérique. 318
— — et ac. biliaires 541
— **staphylococcique** 677
— **tétanique** et ac. biliaires. 541
Toxiques. Inscription légale 85
— et réaction du milieu. 542
Travaux complémentaires de Chimie biologique. 137, 214
Tréphones de Carrel. 686
Tribromoéthanol. Essai. 674
Triméthylamine et respiration. . . . 247
Tripolitaine. Henné en —. 683
Tropanol. Action sur l'intestin . . . 330
Tropine et circulation 331
—. Antagonisme pilocarpine et —. 331
— et vessie *in situ* 330
Trypanosomiases. 679
Tuba insecticides. 261
Tuberculose. Diagnostic 319
—. Lactogélification sérique 461
—. Silicium et — 461
—. Vaccination par le BCG 462
—. Préparations pour le diagnostic ou le traitement de la — des animaux. 227
Tunisie. Le typhus en —. . . . 56, 57
—. Chanvre indien haché. 719
—. Nomination. 162
—. Règlements sur la pharmacie . . 92
Typhus exanthématique 56
— —. Vaccin 462

©BIU Santé

Pages.

Typhus murin en Tunisie. . . . 56, 57
Tyramine et membrane nictitante. . 247
— et muscles lisses 191
—. Vaso-constriction 192
—. Sensibilisation à la —. . . . 58, 247
—. Spectre d'absorption. 461
Tyrosinase. Réaction de la —. . . . 461
—. Spectrographie 461
Tyrosine. Spectres d'absorption . . 461

U

Ultra-pression et virus 318
Ultra violet. Irradiation des virus par — (I et II) 541
Union nationale des Syndicats des Grandes Pharmacies **184**
— **pharmaceutique.** L' — — **53**
— **thérapeutique** **27**
Univers. L'— organisme **72**
Université de Lille. Diplôme d'Hygiène et de Bactériologie **285**
Uracile de l'ergot. 466
Uranine. Fluorescence par —. . . . 686
Urée. Formation 238
— comme diurétique 603
—. Microdosage 672
—, toxique musculaire 605
Urine. Acide butyrique. 676
—. Index de brome. 676
—. Teneur en cuivre 676
— et apomorphine 128
— après cinchophène. 463
—. Gazométrie 675
—. Recherche du dinitrophénol. . . 676
—. Hormone œstrogène. 676
—. Recherche du plomb 676
—. Dosage des phénols. 464
—. Propriétés colloïdogènes 601
Ustilago maidis 251, 253
Utérus. Action de la digitaline . . . 332
— **isolé** de lapine 253, 332

V

Vaccin anticharbonneux et lanoline. 318
— immunisant le lapin contre la tuberculose 676
— du typhus exanthématique. . . 462
Vaccins. Autorisations. . **12, 68, 70, 87, 175, 177, 229,** 255
Vaccination antituberculeuse 482
— T. A. B. 462
Vaches. Ca et P du plasma. 598
Vagotonine et anémie 687
Valériane et ses préparations 100
Variabilité chez les organismes (*an.*). 313
Vaso constricteurs. Paralysie des — par l'ajmalinine. 364
Vaso-dépresseurs. Anesthésiques —. 59
Vasodilatation par nitrite d'amyle. . 543
— par *Condonopsis Tangshen*. . . . 543
Veines. Contractions spontanées . . 243
Venin de cobra. Autorisation. . . . **230**
— **de vipère Daboia.** Autorisation. . **230**
Venins et ondes courtes . . . 318, 462
Verbascum ternacha 596
Verveine. Vente réservée. **134**
Vésicule séminale. Pharmacodynamie 191

Pages.

Vésicule séminale et ibogaïne . . . 252
Vessie. Action de la tropine 330
—. Tonus et contractions. 328
Vétérinaires. Délivrance de médicaments **45**
—. Préparations — **227**
Viande. Albumines de la —. 660
Vie. Conception colloïdale. 595
Vins. Brome normal des — 674
—. Pouvoir désinfectant **253**
—. Dosage de SO^2 398
Vioforme. Dosage du —. 324
Viostérol et croissance. 537
— et rachitisme 188
Virus. Conservation par la glycérine. 57
—. Ultrapression et activité des —. . 318
— **végétaux.** Irradiation. 541
— de la grippe, etc. 679
— **typhique murin** 56, 57
— **du typhus de Tunisie** 57
Vitamines. Constitution chimique. . 337
—. Standardisation ou étalonnage. . 178, 180, 182, 396, 602
— et croissance. 665
— des dattes 286
Vitamine A et dessiccation 187
— —. Carence en — 663
Vitamines B et insulinoïdes. 460
— —. Conservation. 238
— —. Extraction. 239
Vitamine B_1. Etalonnage 602
—. Stabilité. 726
Vitamine B_2. Carence en —. 239
— — et flavines 537
Vitamine C. Dosage enzymatique . . 667
— — dans l'hypophyse. 667
— — des Invertébrés. 663
— —. Synthèse. 664
— —. Titrage des traces de —. . . . 539
— — [Voir *Acide ascorbique*].
Vitamine D et lipides 665
— — et stérols. 666
— — de diverses origines 668
Vitamine E. Concentrés de —. . . . **238**
— —. Constitution 668
Vitamine G. Concentration 187
— —. Phénomènes photochimiques. 599
Vœu de la Société des Pharmaciens agréés **151**
Vomissement chez le pigeon 254

W-X-Y

Withania somnifera 596
Xanthines. Réaction des —. 669
Year Book of the American pharmaceutical Association. 184
Yohimbine. Action sympatholytique. 684

Z

Zéaxanthine 350
Zinc chez les animaux. 662
— et croissance du rat. 539
— et métabolisme. 660
— et vitamines. 602
Zones réflexogènes sino-carotidiennes. 400

©BIU Santé

ERRATA du Tome **XLIII** (1936).

Page 314, ligne 14 (en bas). — *Lire* : Leulier (Maurice) [et non Leulier (A.)].

Page 320, ligne 3 (en bas). — *Lire* : Östby (O.) [et non Otsby].

Page 325, ligne 3 (en bas). — Référence Passalacqua, *lire* : p. 86 [et non p. 36].

Page 329, ligne 15 (en bas). — *Lire* : Kahlson (G.) [et non (E.)].

— ligne 7 (en bas). — *Lire* : Vol. **175** [et non **165**].

Page 334, ligne 21. — *Lire* : Schäfer (H.) [et non Schaefer].

— ligne 27. — *Lire* : Brücke (F.-Th.) [et non Bruecke].

— ligne 6 (en bas). — *Lire* : Rühl (A.) et Wiehler (A.) [au lieu de Ruehl et Wichler].

Page 399, ligne 10 (en bas). — *Lire* : Holz (Bernhard) [et non Holtz].

©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.). — Protéines de l'organisme; leurs propriétés. 679
— et BOUTARIC (A.). — Tension superficielle et pénétration de solutions colloïdales 462
ADOVA (A.). — [Voir SMORODINZEW (I.) et —]. 664
AIMES (A.) et CAYLA (J.). — Héliothérapie et état phosphatémique. 675, 687, 688
ALBRIEUX (A.). — [Voir MUSSIO-FOURNIER (J.-C.), ENGEL (P.), BUFFO (W.) et —]. 664
ALLEN (W. F.). — Modifications du pouls par l'adrénaline. 243
ALLES (G. A.) et KNŒFEL (P. K.). — Esters des aryléthanolamines . . . 59
ALQUIER (H.). — [Voir CORNILLOT (A.) et —]. 657
AMBARD (L.) et TRAUTMANN (Mlle S.), — Action des ferments 601
AMOUREUX (Mlle G.). — [Voir RAMON (G.), BERTHELOT (A.) et —]. 677
AMRHEIN (F. J.). — Comprimés de sulfate de strychnine 681
ANDERSON (E.) et FIREMAN (M.). — Mucilage de psyllium. 682
ANDERSON (H. H.). — [Voir EMERSON (G. A.), — et LEAKE (C. D.).] . . . 542
ANSBACHER (S.). — [Voir SUPPLEE (G. C.), — et BENDER (R. C.).] 599
ANSCHEL (E.). — [Voir SAINTON (P.), KAYSER (F.) et —]. 608
ANTOINE (G.). — Silice chez les animaux. 240
APPELMANS (M.). — Doryl, myotique . 254
ARBASSIER (H.). — [Voir LESTRA (H.), MASSOT (A.) et —]. 85
ARCHIBALD (R. C.). — [Voir EVANS (H. M.), MURPHY (E. A.), — et CORNISH (R. E.).] 238
ARMAND (L.). — [Voir BLANQUET (Mme L.) et —]. 673
ASAERT (L.). — [Voir BESSEMANS (A.) et —]. 462
ASTRUC (A.) — Le stage et les études. **145**
— et GIROUX (J.). — *Les saponines en pharmacie* (Revue) 648
AUFFRET (Ch.-Fr.). — Promotion . . **240**
AUGUSTI (S.). — Chromate de mercuri-ammonium 658
AVERY (B. F.), KERR (S. E.) et GHANTUS (M.). — Acide lactique du cerveau 668

Pages.

B

BACH (D.). — *Milieux nutritifs à base de gélose* 221
BACQ (Z. M.). — Dérivés du catéchol et membrane nictitante. 247
— — Action contracturante des amines. 247
. — Ergotamine et ergotaminine . 251
—. — Système nerveux autonome 191, 192
— et FRÉDÉRICQ (Henri). — Action adrénolytique du 933 F. 252
— et LEFEBVRE (F.). — Sensibilisation des muscles lisses 58
— et —. — Sensibilisation par les anesthésiques. 58
—. — [Voir MATHIEU (F.) et —] . . . 242
—. — [Voir MONNIER (A. M.) et —] . 252
BALANSARD (Jules). — Ballote fétide . 255
—. — Sur quelques Labiées. 148
—. Nomination d'agrégé **237**
— et RIZZO (Mlle C.). — Effets cholinigues de l'hysope 255
— et —. Chimie des *Teucrium* et *Salvia* 255
BALODIS (K.). — Anesthésie et alcool. 60
—. — Mydriase adrénalinique, . . . 246
BARAC (G.) et LAMBRECHTS (A.). — Dosage du phénol dans les tissus . 663
BARDONNET (L.). — Manifeste au corps pharmaceutique **72**
BARRAL (François). — Officier de la Légion d'honneur. **157**
BARTHET (G.). — Vice-président de la Chambre de commerce de Paris . . **19**
BASSET (J.), NICOLAU (S.) et MACHEBOEUF (M. A.). — Ultrapression et virus 318
BAUER (H.). — Cumulation des digitaliques (II et III). 335
BAUGHMAN et KEENAN. — Recherche de la cire de Carnauba. 325
BECQ (J.). — [Voir TIXIER (G.) et —] . 680
BÉGUIN (Ch.). — Fleur de matricaire. 324
—. — Biochimie des chèvrefeuilles. 324
BEAUVALLET (Marcelle). — Mélanophores et chronaxie. 189
BÉHAL (A.). — En l'honneur de —. . **67**
BELLIS (C. J.). — Effets du cyanure. . 605
BELOFF (E.). — [Voir GAULT (H.) et —]. 657
BÉNARD (H.). — [Voir CAMUS (L.), — et MERKLEN (F. P.).]. 400
BENDER (R. C.). — [Voir SUPPLEE (G. C.), ANSBACHER (S.) et —] 599

©BIU Santé

Pages.

Bénévent (Mlle M.-Th.). — [Voir Roche (J.) et —] 603
Bergmann (M.). — Sels complexes d'acides aminés et de peptides (II . 599
Bernardbeig et Caujolle (F.). — Quinine éliminée par la bile 395
Bernard-Griffiths. — [Voir Limousin (H.) et —]. 462
Bernheim (F.). — Pharmacologie de l'intestin isolé. 243, 244
—. — Action des nitrites sur l'intestin grêle. 543
Bertaut (André). — Officier de la Légion d'honneur 157
Bertaut (René). — Nécrologie. . . . 16
Berthe (Paul). — Nécrologie 75
Berthelot (A.). — [Voir Ramon (G.), — et Amoureux (Mlle G.).] 677
Bertrand (Gabriel). — Zinc chez les animaux 662
— et Bhattarcherjee (R. C.). — Zinc et vitamines dans l'alimentation animale 602
— et Nakamura (H.). — Manganèse chez les animaux 396
— et Weber (A. P.). — Action de la folliculine sur une levure. 666
Bessemans (A.) et Asaert (L.). — Réactions du sang dans la syphilis . . 462
Bessey (O. A.). — [Voir Campbell (H. L.), — et Sherman (H. C.).]. . . 668
Bethke (R. M.), Record (P. R.) et Wilder (O. H. M.).]. — Provitamine D de sources diverses. 668
Bezssonoff (N.), Vallette (A.) et Sachez (R.). — Index de brome des urines 676
—. — [Voir Rohmer (P.),—et Stoerr.]. 664
Bhattacherjee (R. C.). — [Voir Bertrand (G.) et —] 602
Bidou (Gabriel). — Energamétrie . . 462
Bigwood (E. J.) et Thomas (J.). — Inhibition des oxydations biologiques. 241
—, — et Herbo (H.). — Inhibition, par CNH, des oxydations 661
Bills (C. E.), Massengale (O. N.), Mc Donald (F. G.) et Wirick (A. M.). — Ergostérol chez les poulets . . 187
Binet (Léon) et Weller (G.). — Glutathion total des tissus 673
Bird (J. C.), Panciera (Z.) et Shafer (E. G. E.). — α-dinitrophénol. . . 327
Bisbey (B.) et Sherman (H. C.). — Stabilité de Vitamine B_1 et lactoflavine. 726
Biscaro (G.). — Camomille hongroise et camomille italienne 683
Biskind (G. R.). — [Voir Glick (D.) et —]. 667
Bizard (G.). — [Voir Lespagnol (A.), — et Turlur (J.).]. 555
Blanc (Georges) et Gaud (M.). — Vaccin vivant bilié contre le typhus au Maroc 462
Blancher (M.). — Action du 883 F sur l'hyperglycémie 250
Blanquet (Mme L.) et Armand (L.). — Floculation des eaux minérales . . 675
Blumberg (H.). — Croissance et huile de germe de blé 186
Blume (W.). — Curarine. 606

Pages.

Bobichon (H.). — Le gouverneur général Victor Liotard 224
Bœdecker (Fr) et Ludwig (H.). — Anesthésique substitué 60
Bogdanovic (S. B.). — [Voir Lévy (Mlle J.) et —] 251
Bogdanovitch (S. B.). — *Ustilago maidis* 253
Bonnefoi (A.). — [Voir Macheboeuf (M. A.) et —] 680
Bonnefoi (M.). — [Voir Levaditi (C.), Martin (R.), — et Schoen (Mlle R.).]. 687
Bonnet (R.). — Action neuro-musculaire de l'urée, etc. 605
Bonsmann (M. R.). — Apomorphine et excrétion urinaire 128
—. — Diurèse 604
Bonvallet (Marthe) et Le Beau (J.). — Morphine et chronaxie 61
Borsook (H.) et Jeffreys (C. E. P.). — Azote dans les tissus isolés du rat 599
Bossaert (P.). —[Voir Dulière (W. L.), Hustin (A.) et —]. 662
Bosviel (Jacques). — Sociétés entre pharmaciens. Leur légalité 120
—. — Sociétés entre pharmaciens. Nécessité d'une réforme. 169
—. — Quelques considérations sur la loi sur le colportage. 217
—. — A propos de la loi sur le colportage et des mélanges de plantes. 270
—, Dufau (Em.), Razet (Ph.) et Toraude (L. G.). — Législation française des substances vénéneuses. 128
Bott (P. A.) et Wilson (D. W.). — Acide lactique dans le foie 539
— et —. — Acide lactique chez les lapins 597
Bouckaert (J. J.). — [Voir Heymans (C.) et —]. 242
Boudin (Paul). — Associations médico-pharmaceutiques 3
Bouffart (H. R.). — Officier de la Légion d'honneur. 181
Bouillat (Maurice). — Promotion . . 240
Boulanger (Paul). — [Voir Polonovski (M.) et —]. 602
Bouquet (Jules). — Nomination . . . 162
—. *L'utilisation du Takrouri tunisien est-elle possible en pharmacie?* . . 719
Bourcet (Paul). — Nécrologie. . . . 232
Bourgoin (Léon). — Promotion . . . 191
Bousquet (F.). — Inscription légale de certains toxiques 85
Boutaric (Aug.). — Investigation clinique par la fluorescence 686
— et Gautier (J. A.). — Propriétés antioxygènes des antithermiques. . . 601
—. — [Voir Achard (Ch.) et —] . . . 462
Bouvet (Maurice). — Histoire de la Pharmacie en France 263
Boutoucos (B. G.). — Diurèse par les sels mercuriels organiques 603
—. Neptal et gastro-cnémien 603
Bovet (D.). — Amines sympathicolytiques et musculature des bronches. 251
— et Simon (Mlle A.). — Vasoconstriction rénale et sympathicolytiques. 189

©BIU Santé

Pages.

Bovet (D.) et Mlle Simon (A.). — Prolongation de la narcose 252
—, — et Depierre (Mlle F.). — Amines sympathicolytiques 253
—. — [Voir Fourneau (E.), — et Maderni (P.)] 250
Brand (E.), Cahill (G. F.) et Harris (M. M.). — Cystine, glutathion, méthionine 538
Brand (K.) et Peruche (Ed.). — Eupitton 126
Brasseur (Henri). — Ergotamine . . . 602
Brémond (Jean). — Alcool de sisal . . 682
Brenans (Paul) et Larivaille (P.). — Méta-nitrophénols iodés 238
Brenugat (G.). — Le Congrès de Dinard 199
Breugelmans (J.). — La maladie de — 136
Brewer (G.). — [Voir Brotman (I.), — et Hamilton (W. F.)] 328
Briolet (Mlle B.). — [Voir Régnier (J.), — et Quevauviller (A.)] . . . 685
Brock (H. J.). — [Voir Hubbard (R. S.) et —] 600
Brotman (I.), Brewer (G.) et Hamilton (W.F.). — Réponses à l'acétylcholine 328
Broun (Daniel). — [Voir Tiffeneau (M.) et —] 332, 397
Brown (J. W.). — [Voir Skinner (C. E.) et —] 539
Brücke (Franz Th.). — Sérum et digitoxine 334
Bruère (Paul). — Blocs pour H2S . . 671
—. Protection contre le péril chimique 679
Brüll (R.). — [Voir Kauffman-Kosla (O.) et —] 660
Brumpt (Em.). — Lymphogranulomatose ou bubon climatique 461
Bruwers (A.). — Mydriase et saturnisme 246
Buchanan (K. S.). — [Voir Sure (B.), Kik (M. C.) et —] (I et II) 185
Büchi (J.). — Alcaloïdes de l'ipéca. . 322
—. — « Esprit de fourmi » de la Pharmacopée suisse 321
Büchner (F.). — Nécrose du cœur . . 335
Buell (M. V.). — Nucléotide d'adénine du sang humain 187
Buffo (W.). — [Voir Mussio Fournier (J. C.), Engel (P.), — et Albrieux (A.)] 664
Buisson (Albert). — Election 13
Bulir. — Test de —. 539
Burckhardt (E.). — [Voir Stoll (A.) et —] 320
Burke (V.). — Echanges de bactéries. 540
Burrel (R. C.) et Walter (E. D.). — Saponine du soja 319
Burrows (W. H.), Fritz (J. C.) et Titus (H. W.). — Sucre sanguin des volailles 597
Busquet (H.). — Adrénaline et intestin 189
Buttiaux (R.). — [Voir Surmont (H.), — et Sevin (A.)] 462
Butts (J. S.), Dunn (M. S.) et Hallman (L. F.). — Métabolisme des acides aminés 725
Bywater (W. G.). — [Voir Dox (A. W.), — et Tendick (F. H.)] 726

Pages.

C

Cahane (M.). — Thyroïde et chlore musculaire 663
Cahen (Raymond). — *De la spécificité des hormones sexuelles* 24
—. — *Constituants de l'extrait testiculaire ; titrage biologique* . . 293, 424
—. — Action des agents pyrétogènes. 60
—. Action des hypnotiques 60
Cahill (G. F.). — [Voir Brand (E.), — et Harris (M. M.)] 538
Cahn (T.) et Houget (J.). — Transport des lipides 240
— et —. — Transformation du glycogène en acide lactique 601
Calcagno (O.). — [Voir Roffo (A. H.), — et Roffo (A. E.)] 460
Caldwell (M. E.). — Paratyphiques . 540
—. — [Voir Jordan (E. O.), — et Reiter (D.)] 540
Campbell (H. L.), Bessey (O. A.) et Sherman (H. C.). — Rats pauvres en calcium 668
Camus (L.), Bénard (H.) et Merklen (F. P.). — Cyanure de K et respiration 400
Canal (H.). — [Voir Goris (A.) et —] 320
Canalis (J.). — [Voir Pardo Canalis] . 461
Candia (de). — Alimentation et système régulateur sympathique . . . 317
—. Diétothérapie du diabète 317
Caramaounas (P.). — [Voir Mercier (F.) et —] 399
Cardon (R.). — [Voir Hoffman (W. S.) et —] 667
Carel (René). — [Voir Lecoq (Raoul) et —] 37
Caron (Marcel). — *Action des alcaloïdes et des préparations de* Lobelia inflata *et espèces voisines* . . . 193
Carré (P.) et Jullien (P.). — Chlorure de pyruvyle 659
Carrel (A.). — Les tréphones de —. 686
Carrière (G.) et Gineste (P. J.). — Equilibre glycémique 601
—, Martin (P.) et Dufosse (A.). — L'épreuve à la santonine 687
Cartier (Jean). — Promotion 191
Carrutrers (A.) et Lee (W. Y.). — Glycogène et extrait de muscle . . 239
Casparis (P.) et Naef (P.). — Résènes du mastic et de l'élémi 325
Cassagne (H.). — [Voir Machebœuf (M. A.) et —] 318
Caujolle (F.) et Roche (Pierre). — Elimination et localisation des molybdates 395
—. — [Voir Bernardbeig et —] 395
Cayla (J.). — Phosphatase du sang . 660
—. — [Voir Aimes (A.) et —]. 675, 687, 688
Chambaz (M.). — [Voir Machebœuf (M. A.), Lévy (Mlle G.) et —] 680
Chantrel (Jacques J. M.). — Nomination de professeur suppléant . . . 282
Chapelle (Philippe). — Nécrologie . . 15
Charaux (C.) et Rabaté (J.). — Sur le persicoside 320

©BIU Santé

Pages.

CHARGAFF (E.) et SCHAEFER (W.). — Polysaccharide du B. C. G. 725
CHARONNAT (R.). — Notice biographique sur Victor GRIGNARD. 306
— et ROCHE (Mlle Simone). — Fluor des eaux minérales. 674
CHATAGNON (Mlle C.). — [Voir Pierre et —]. 665
CHATELAIN (G.). — Le balata et sa gomme en Guyane française . . . 388
CHAUDUN (Mlle A.). — Hydrolyse diastasique du saccharose 602
CHELLE (L.). — Election académique. 135
— et VITTE (G.). — Brome normal des vins 674
CHEN (A. Ling). — [Voir CHEN (K. K.).—]. 399
CHEN (K. K.) et CHEN (A. Ling). — Action de la thévétine cristallisée. 399
CHEVALIER (Joseph). — *Les plantes a roténone utilisées comme insecticides* 259
—. — Dithiosalicylates 686
CHEVALLIER (A.), CORNIL (L.) et VERDOLLIN (I.). — Hormone œstrogène. 676
— et DUBOULOZ (P.). — Spectrophotométrie. 662, 664
CHEVREL (J.-P.-M.). — Promotion . . 191
CHOAY (André). — [Voir RATHERY (F.), — et DE TRAVERSE (P.)] 666
CLARK (A. R.). — [Voir GAY (F. P.) et —] 540
CLARK (G. A.). — Vaso-dilatation par adrénaline. 245
CLERC (A.), STERNE (J.) et PARIS (R.). — Alcool octylique 543
CLOAREC (René-A.). — Promotion . . 191
COELST (Jules). — Promotion. 157
COLAS (Robert). — [Voir HAMET (Raymond) et —] 687
COLLARD (E.). — Sels reconstituants . 321
COLLAZO (J. M.). — [Voir MARANON (J. G.) et —]. 242
CONDELLI (F.). — Le henné. 683
COOK (E. F.). — Titre requis de l'huile de foie de morue 327
COOPER (G. A.). — [Voir TATUM (A. L.) et —]. 606
COOPER (N.) et HATCHER (R. A.). — Narcotine 127
COPE (O.) et CORKILL (A. B.). — Adrénaline et insuline 246
CORDIER (P. L.). — Discours au banquet des Internes en pharmacie. . 159
CORDIER (Paul). — Acide phénylpyruvique. 237, 659
CORKILL (A. B.). — [Voir COPE (O.) et —]. 246
CORNIL (L.). — [Voir CHEVALLIER (A.), — et VERDOLLIN (I.)]. 676
CORNILLOT (A.) et ALQUIER (R.). — Réduction du chlorure d'acétyle. . . 657
CORNISH (R. E.). — [Voir EVANS (H. M.), MURPHY (E. A.), ARCHIBALD (R. C.) et —] 238
COTTET (Jean). — Sels biliaires. . . . 673
COTUI (F. W.). — Procaïne et états pathologiques. 59
COUILLAUD (J.-J.-Ph.). — Promotion . 191
COURANT (J.-A.). — Officier de la Légion d'honneur. 210

Pages.

COURTOIS (Jacques). — Récompense à l'Académie des Sciences 258
COURTY (Clément). — *Considérations sur les « eaux lourdes »* 153
COUSIN (Henri-Ch.). — Nécrologie 15, 117
COUTIÈRE (H.). — Leçon d'ouverture . 76
—. — Cardio-réglages 395
COUTURAT (J.). — Acétonémie infantile avec glucosurie. 675
COWLES (P. B.). — Bactériophage du *Cl. tetani*. 540
CRAIG (L. C.). — [Voir JACOBS (W. A.) et —]. 240
CREISSENT (Paul). — *L'Avenir de la Pharmacie* 137
CRESP (G.-L.-Eug.). — Promotion . . 240
CREYX (M.) et LASSALLE-SAINT-JEAN (V.). — Intoxication par la morphine. 61
CSONKA (F. A.). — Protéines de la levure 667
CUNY (Louis). — Le choc en thérapeutique. 686
CURTI (L.). — [Voir SILLANI (P.) et —] 658
CURTIS (G.). — [Voir OLMSTED (W. H.), — et TIMM (O. K.)] 537

D

DAKIN (H. D.) et WEST (R.). — Substance hématopoiétique du foie. . 597
DAMANY (G. J. J. M.). — Nomination d'agrégé du Service de Santé de la Marine 214
DAMIENS (A.). — En l'honneur du professeur A. BÉHAL 67
DANIELOPOLU (D.), MARCOU (I.) et GINGOLD. — Antagonisme du luminal dans certaines intoxications. . . . 687
DANTEC. — Récompense. 19
DAON (B.). — [Voir GUILLAUME (A.) et —]. 376, 514
DASTUGUE (Gaston). — [Voir DODEL (Pierre) et —]. 93
DAUTREBANDE (L.). — Masques antigaz. 679
—, MARTINETTI (R.) et MARÉCHAL (R.). — Syncope éther de pétrole-adrénaline. 190
DAVENPORT (L. F.). — [Voir FULTON (M. N.), VAN AUKEN (H. A.), PARSONS et —] 603
DAVID (R.). — [Voir RÉGNIER (J.) et —]. 684
—. [Voir RÉGNIER (J.), DELANGE (R.) et —] 685
DAVIDSON (J.) et LE CLERC (J. A.). — Rapport acide-base des aliments. . 187
DAVIS (M. E.). — [Voir MACHT (D. I.) et —] 249
DEBRÉ (R.), MARIE (J.) et NACHMANSOHN (D.). — Le muscle dans la myopathie 685
DECARY (R.). — Le ricin malgache. . 681
DEHAY (Charles). — *Essai de culture expérimentale de guimauve* 356
—. — Nomination d'agrégé. 237
DELABY (R.). — [Voir MORVILLEZ (F.) et —]. 45
DELANGE (R.). — [Voir RÉGNIER (J.), — et DAVID (R.)]. 685

©BIU Santé

Pages.

DELATER (G.). — Joseph ou l'école de la sensualité. 43
DELEANO (N. T.) et MEZINCESCO (M. D.). — Action des alcools sur la levure et sur le cytoplasma. 660
DELÉPINE (M.) et HOREAU (A.). — Hydrogénation par le nickel. . . 657, 658
DELHERM (L.). — [Voir JOLTRAIN (Ed.), MORAT (D.) et —] 664
DELPHAUT (Jean). — Antagonisme adrénaline-laudanosine 191
—. — [Voir MERCIER (F.) et —]. 332, 463
—. — [Voir MERCIER (F.), RIZZO (Mlle C.) et —]. 247
—. — [Voir MERCIER (F.), — et RIZZO Mlle C.)]. 399
DENIGÈS (G.). — Composés créatiniques 601
—. — Dérivés carbonylès. 659
—. — Glycocolle 674
—. — Essai du tribromoéthanol. . . 674
—. — Réactif des acides 669
—. — Dosage du mercure. 669
—. — Microchimie du sodium. . . . 669
—. — Réaction de la créatine. . . . 669
—. — Réaction de WEIDEL 669
DEPIERRE (Mlle F.). — [Voir BOVET (D.), SIMON (Mlle A.) et —] 253
DÉPOIRE (André). — Acide oxalique et immunité antituberculeuse 678
DERIBAS (D.) et KORNMANN (J.). — Catalase du sang humain 663
DESBORDES (J.). — [Voir ECK (M.) et —]. 461
DESGREZ (Alexandre). — Distinction . 16
— et SANNIÉ (C.). — Intoxication par l'α-aminopropionitrile. 607
D'ESTE. — Gazométrie urinaire. . . . 675
DESVEAUX (R.). — [Voir LEMOIGNE (M.) et —] 318, 460
DEUSS (J. J. B.), — *Influence de l'eau sur la qualité de l'infusé de thé* . . 528
DHÉRÉ (Ch.) et RAFFY (Mlle A.). — Spectrochimie des pigments chlorophylliens 602
DIECKHOFF (J.). — [Voir WEESE (H.) et —] 336
DIERYCK (J.). — [Voir MACHEBŒUF (M.) et —] 676
DIETZE (W.). — Pouvoir désinfectant du vin 253
DITZ (E.). — [Voir LÉVY (Mlle J.) et —]. 248
DODEL (Pierre) et DASTUGUE (G.). — *Propriétés pharmacodynamiques du tétrachlorure de carbone* 93
DONARD (E.). — [Voir LABBÉ (H.) et —]. 460
DORIER (M.). — [Voir ROCHE (Mme A.), — et SAMUEL (L.).] 666
DORVEAUX (Paul). — Prix THORLET à l'Académie des Sciences. 258
DOX (A. W.), BYWATER (W. G.) et TENDICK (F. H.). — Sous-produit du theelol et de la theeline. 726
DREVON (B.). — Dosage du chlore dans les substances biologiques 398
DRILHON (Mme A.) et GALUP (J.). — Protéines du sérum dans l'asthme. 665
DROUET (P.-L.). — [Voir SANTENOISE (D.), — et GRANDPIERRE (R.)] 687
DRUTEL (H.). — [Voir MEYER (A.) et —]. 676
D'SILVA (J. L.). — Potassium du sérum et adrénaline 245

Pages.

DUBOULOZ (P.). — [Voir CHEVALLIER (A.). et —] 662, 664
DUBREUIL (G.). — Election 76
DUFAU (Em.) et TORAUDE (L.-G.). — Substances vénéneuses non classées dans les tableaux officiels. . 81
—. — [Voir BOSVIEL (J.), —, RAZET (Ph.) et TORAUDE (L.-G.)] 128
DUFFAU (Roger). — *Dosage des substances participant au métabolisme des glucides dans le muscle* 577
DUFOSSE (A.). — [Voir CARRIÈRE (G.), MARTIN (P.) et —]. 687
DUGGAR (B. M.) et HOLLAENDER (A.). — Irradiation d'un virus par U.-V. (I et II) 541
DUJARRIC DE LA RIVIÈRE (R.) et KOSSOVITCH (N.). — Action des sels sur les globules rouges. 400
— et —. — Réaction de B. W. sur le sang traité par les sels. 400
DULIÈRE (W. L.). — Dosage du fibrinogène chez l'homme 662
—, HUSTIN (A.) et BOSSAERT (P.). — Percaïne et fibrinogène 662
DUMAZERT (C.). — Microdosage de la glycémie (I et II). 672
DUNCAN (C. W.), HUFFMAN (C. F.) et ROBINSON (C. S.). — Tétanie par privation de Mg. 186
DUNN (M. S.). — [Voir BUTTS (J. S.), — et HALLMAN (L. F.)]. 725
DURAND (Roger). — Glycérine pour conserver les virus 57
—. — [Voir LAIGRET (Jean) et —]. . . 57
DUSCHINSKY (Robert) et LEDERER (E.). — Isolement de folliculine et d'équilénine. 603
DUTCHER (R. A.). — [Voir GUERRANT (N. B.). — et TOMEY (L. F.)] 598
DUTKY (S. R.). — [Voir KNAYSI (G.) et —]. 540
DUVAL (Mlle G.). — [Voir GUILLAUME (A.). et —]. 105
DU VIGNEAUD (Vincent), — [Voir DYER (H. M.) et —]. 186
DYER (H. M.) et DU VIGNEAUD (V.). — Pentocystine et homométhionine . 186

E

EASTMAN (I. M.) et MILLER jor (E. G.). — pH gastro intestinal des rats . . 598
EBEL (A.) et MAUTNER (H.). — Diurétiques et suc gastrique 604
ECK (M.) et DESBORDES (J.). — Hépatonéphrite du lapin (I, II et III). . . 461
EDDY (N. B.). — Dérivés monosubstitués du phénanthrène. 63
— et SMALL (L. F.). — Codéine et dérivés 63
EIJKMAN. — Test de — pour le colibacille 539
EKKERT (L.). — Réactions des phénols (I et II) 126
ELDERFIELD (R. C.). — [Voir JACOBS (W. A.) et —]. 657
ELION (E.). — Cytochrome réduit . . 661
ELLINGER (Ph.), KOSCHARA (W.) et SEEGER (H.). — Octavérine. 61

©BIU Santé

Pages.

ELLIS (Laurence-B.). — [Voir WEISS (S.) et —]. 329
ELPHICK (G. K.) et GUNN (J. A.). — Pharmacologie des amines 245
ELVEHJEM (C. A.) et KOEHN Jor (C. J.). — Vitamine B_2 et flavines. 537
—. — [Voir STIRN (F. E.), — et HART (E. B.).]. 539
EMERIQUE (Mlle Lise). — Glycérophosphatase et avitaminose A. 602
—. — Avitaminose A en présence de vitamine D 663
EMERSON (G. A.), ANDERSON (H. H.) et LEAKE (C. D.)]. — Alépol et chaulphosphate. 542
ERST et FÖRSTER. — Méthode d'— et — pour la bilirubine 397
ENGEL (P.). — [Voir MUSSIO-FOURNIER (J. C.), —, BUFFO (W.) et ALBRIEUX (A.)] 664
ENGELAND (R.). — Elastine 660
ENSELME (J.). — [Voir FLORENCE (G.), — et POZZI (M.)] 461
EPELBAUM (S.). — [Voir FOMINE (S.) et —] 460
ESCHENBRENNER (H.). — Solutions injectables exemptes de germes. . . 322
—. — Stérilisation des médicaments. 323
ESTE (D'). — Gazométrie urinaire . . 675
ETTORI (J.). — Réaction du titane . . 673
EVANS (H. M.) et LEPKOVSKY (S.). — Lipides et vitamine B. 238
—, MURPHY (E. A.), ARCHIBALD (R. C.) et CORNISH (R. E.). — Concentrés de vitamine E 238
—. — [Voir LEPKOVSKY (S.), OUER (R. A.) et —] 188
—. — [Voir LEPKOVSKY (S.), POPPER (W.) et —] 187

F

FABRE (René). — Voyage et conférence en Roumanie. 52
—. — Distinctions 76, 257, 280
— et RÉGNIER (M.-Th.). — Perméabilité placentaire à la caféine. . . . 463
FABRONI. — Diagnostic de la mort. . 141
FALK (K. G.) et Mc GUIRE (G.). — Lipase des rats rachitiques 186
FANDRE (A.). — *Le catgut et le tétanos*. 65
FARJOT (A.). — La réaction de VERNES pour la tuberculose. 319
FASHENA (G. J.). — [Voir TREVORROW (V.) et —]. 670
FAUBERT (G. F.). — Carbagel. 141
FAURE (Jean). — Promotion. 157
FAURE-BRAC. — Leishmaniose canine. 679
FERRAND (M.). — [Voir REVOL (L.) et —] 672
FERRETI (Ant.). — Laine synthétique. 189
FINCKE (M. L.) et SHERMAN (H. C.). — Calcium fourni par quelques aliments 600
FIREMAN (M.). — [Voir ANDERSON (E.) et —]. 682

Pages.

FISCHER (M. H.) et LOEWENBACH (H.). — Convulsivants et système nerveux 399
FISSOT (Ernest-Pierre). — Officier de la Légion d'honneur 17
FITZ (F.). — Dosage du cholestérol . 670
FLATTER (M.). — Acides gras des amino-phosphatides 663
FLEURY (Georges). — Tabac à fumer et cultures de bacilles. 539
FLORENCE (G.), ENSELME (J.) et POZZI (M.). — Spectres des mélanines. . 461
—, — et —. Spectres de la tyrosine. 461
—, — et —. Réaction de la tyrosine. 461
FLORENTIN (P.). — L'ostéogénèse. . . 601
FOMINE (S.) et EPELBAUM (S.). — Cerveau extirpé et chimie des muscles. 460
FÖRSTER. — Méthode d'ERST et — pour la bilirubine. 397
FOSDICK (L. S.) et HANSEN (H. L.). — Chlorhydrate de thiocaïne. 59
FOSSE (R.). — Synthèse de CNH et H.CHO 657
— et GRAEVE (P. DE). — Synthèse de la cyanamide 658
—, — et THOMAS (P. E.). — Identification des acides aminés 397
—, — et —. — Identification du formol 397
—, — et —. — Synthèse de l'acide cyanique 659
—, THOMAS et GRAEVE (P. DE). — Dosage du formol.] 397
FOSTER (R. H. K.). — Codéine et pression sanguine 63, 64
FOURNEAU (E.), BOVET (D.) et MADERNI (P.). — Dérivés des aminocoumarines 250
FOURTON (Alfred). — Allocution au Syndicat des grandes pharmacies. 22
FOVEAU DE COURMELLES. — Médaille d'or de l'Hygiène publique. 48
—. — Nomination 158
—. — Prix FURTADO à l'Académie française. 214
—. — Prix FOVIEN. 258
FRANÇOIS (Mlle M.-Th.). — Leçon inaugurale de Matière médicale. . 167
—. — *Origine et identification du kinkéliba*. 301
— et LAFFITTE (N.). — Dosage d'acide cyanhydrique 672
FRAZIER (E.). — [Voir SWANSON (P. P.), TIMSON (G. H.) et —]. 667
FRED (E. B.). — [Voir TATUM (E. L.), PETERSON (W. H.) et —]. 540
FREDERICQ (Henri). — [Voir BACQ (Z. M.) et —] 252
FREUDWEILER (R.). — Extrait d'aconit. 320
—. — L'opothérapie en pharmacie. . 321
FRISCH (Mlle C.), LEDERER (E.) et WILLHEIM (R.). — Lipochromes et glycolyse 663
FRITZ (J. C.). — [Voir BURROWS (W. H.), — et TITUS (H. W.)]. 597
FROMMEL (E.). — Tartrate d'ergotamine. 253
FULTON (M. N.), VAN AUKEN (H. A.), PARSONS (R. J.) et DAVENPORT (L. F.). — Effets comparés des diurétiques. 603

©BIU Santé

Pages.

G

Gaehlinger (H.). — Colibacillose . . 223
Gajdos (Alfred). — Dosage de la bilirubine 397
Gallier (R.). — [Voir Lecoq (Raoul) et —]. 486
Galup (J.). — [Voir Drilhon (Mme A.) et —]. 665
Gant (V. A.). — Rayons ultra-violets et nicotine 249
Garello (A.). — Pharmacologie du *Rosa canina* 399
Garnal (Paul). — Du syndicalisme à la corporation 33
—. — Pour l'application de la loi du 21 juin 1936. 193
—. —Application des lois sociales aux internes en pharmacie 198
—. — La place de la Pharmacie dans l'*Encyclopédie française*. 273
Garrelon (L.) et Thuillant (R.). — Action vagotonisante de l'essence de marjolaine. 331
—, — et Malkyrie (R.). — Atropine dans les syncopes. 330
Gaud (Maurice). — [Voir Blanc (G.) et —]. 462
Gaudin (O.). — [Voir Hazard (R.) et —]. 330
Gault (H.) et Beloff (E.). — Décomposition des éthers-sels 657
Gautier (J. A.). — [Voir Boutaric (A.) et —]. 601
Gautrelet (Emile). — Nécrologie . . 48
Gautrelet (Jean). — La choline et l'adrénaline dans l'organisme . . . 395
— et Halpern (N.). — Antagonisme de la nicotine et de certains iodures d'hexaméthylène-tétramine . . 604
Gay (F. P.) et Clark (A. R.). — Réactions de coloration des bactéries mortes 540
Gehlen (W.). — Chimie de la kola . 606
Genevois (L.). — Acide succinique et glycérine par fermentation 663
—. Métabolisme cellulaire des glucides 601
Geoffroy (R.). — Glucides des farines et fermentation panaire. 602
Gérard (Ernest). — Nécrologie. . . . 45
Gérard (René). — Nécrologie 279
Gesteau (Paul). — *Utilisation d'un bloc* Maquenne *chauffé électriquement* 571
Gfeller (H.). — Masse pour suppositoires. 321
Ghantus (M.). — [Voir Avery (B. F.), Kerr (S. E.) et —] 668
Giberton. — Nomination de professeur 283
Gibrin (Commandant). — Un plan de défense passive. 189
Gilchrist (A. R.). — Nitrite d'amyle et bloc cardiaque complet. 544
Gineste (P. J.). — [Voir Carrière (G.) et —] 601

Pages.

Gingold. — [Voir Danielopolu (D.), Marcou (I.) et —]. 687
Giordano (G. B.). — Morphinisme et glycurogenèse. 61
Giroud (A.) et Leblond (C. P.). — Répartition de l'ac. ascorbique . . . 661
— et Rakoto-Ratsimamanga (A.). — Vitamine C des Invertébrés 663
—, — et Leblond (C. P.). — Acide ascorbique et chlorophylle 461
—. — [Voir Randoin (Mme L.), — et Leblond (C. P.] 660
Giroud (Paul). — [Voir Nicolle (Ch.) et —]. 57
Giroux (J.). — [Voir Astruc (A.) et —]. 648
Glick (D.). — Titrage de vitamine C. 539
— et Biskind (G. R.). — Vitamine C dans l'hypophyse. 667
Gloubenky (T. T.). — [Voir Poutchinsky (L. I.) et —] 661
Glowczynski (Z.). — [Voir Rogozinski (F.) et —]. 396
Goehring (Mina F.) et Pottebaum (S. M. E.). — Réaction des amines avec les isosulfocyanates. 398
Goiffon (R.). — [Voir Roux (J. C.) et —]. 678
Goinard (P.), Mondzain-Lemaire et Piétri. — Injections antiseptiques intra-artérielles. 678
Gold (Harry). — [Voir Kwit (N. T.) et —]. 333
Goldenberg (M.), Gottdenker (F.) et Rothberger (C. J.). — Action cardio-vasculaire du méthylglyoxal . . . 399
Goldfarb (A. R.). — [Voir Sobel (A E.), — et Kramer (B.)]. 188
Goljachowski (N. W.). — Réaction actuelle et action des toxiques. . . 542
Gollwitzer-Meyer (Kl.) et Krueger (E.). — Acétylcholine dans la rate et le sang. 329
Gombert (P.). — [Voir Pégurier (G.) et —]. 679
Gomez (D. M.) et Langevin (A.). — Piézographie directe. 395
Gordon (W. G.) et Jackson (R. W.). — Monométhyltryptophanes . . . 598
Goris (Albert). — Nécrologie de H. Cousin 117
— et Canal (H.). — Essence de rhizome de *Primula acaulis* 320
— et Legroux (R.). — *Des inconvénients des solutions d'adrénaline trop acides* 494
— et Mühlemann (H.). — *Sur la coloration des crins de Florence*. . . . 689
Goris (André). — Médaille d'argent de l'internat en pharmacie 166
Gottdenker (F.). — [Voir Goldenberg (M.), — et Rothberger (C. J.)] . . . 399
Goubarew (E.) et Rutes (M.). — Dosage du sucre sanguin 663
Grabe (F.). — *Curcuma domestica* . . 106
Grabfield (G. P.) et Gray (M. G.). — Cinchophène et métabolisme . . . 463
Grace (G. S.). — Action de la mescaline 62

©BIU Santé

Pages.

GRAEVE (P. DE). — [Voir FOSSE (R.) et —]. 658
—. — [Voir FOSSE (R.), — et THOMAS (P.-E.)] 397, 659
—. [Voir FOSSE (R.), THOMAS (P. E.) et —]. 397
GRAHAM (J. H.). — Nicotine chez les fumeurs 58
—. —. Photochimie de l'huile de foie de morue. 58
—. —. Tension superficielle des barbituriques 537
GRANDPIERRE (R.). — [Voir SANTENOISE (D.), DROUET (P. L.) et —]. 687
GRAU (Carlos A.). — *Solution stable de sulfate de cuivre ammoniacal.* . 503
GRAY (M. G.). — [Voir GRABFIELD (G. P.) et —] 463
GRIFFITH (I.). — Alcool laurylique sulfoné 57
GRIFFITHS (B.). — [*Lire* : BERNARD-GRIFFITHS]. 462
GRIFFON (Henri). — Nomination d'agrégé du S. de Santé militaire **281**
GRIGNARD (Victor). — Nécrologie. **14**, 306
GRIMOUILLE (P.-A.-L.). — Promotion . **191**
GROGG (O.). — Levures de commerce. 326
GRUBER (Ch. M.). — Adrénaline et sinus auriculaire 244
GUÉRIN (C.). — Vaccination par BCG . 462
GUÉRIN (G.). — Nommé sénateur . . **281**
GUERRANT (N. B.), DUTCHER (R. A.) et TOMEY (L. F.). — Synthèse des vitamines B 598
GUIART (J.). — Prix à l'Académie des Sciences 258
GUICHARD (F.). — Récompense. . . . **19**
GUILLAUME (Albert) et DAON (B.). — L'industrie française du pétrole (*Revue*). 376, 514
— et DUVAL (Mlle G.). — *Dosage de l'aldéhyde benzoïque dans l'eau distillée de laurier-cerise* 105
GUILLEMONAT (A.). — Oxydations par l'anhydride sélénieux 238
GUILLERD (A.) et LIEFFRIG (P.). — Acide carbonique et germes de l'eau. . 687
GUILLOT (J.). — Absorption U.-V. des huiles végétales. 680
—. Fluorescence des huiles d'olives. 680
GUNN (J. A.). — [Voir ELPBICK (G. K.) et —]. 245
GUTMANN (J.). — [Voir TIFFENEAU (M.). WEILL (P.), — et TCHOUBAR (B.)]. . 238

H

HAAG (H. B.) et WOODLEY (J. D.). — Pigeons pour doser la digitaline. . 333
HAAG (J. B.) et JONES (I. R.). — Phosphore et calcium du plasma de vache. 599
HAFERKORN (M.) et LENDLE (L.). — Activité et fixation de la digitale. . . 334
— et —. — [Voir WEESE (H.)]. . . . 335
HAHN (F. L.). — Dosage de traces de bromure d'éthyle 397
HALLMANN (L. F.). — [Voir BUTTS (J. S.), DUNN (M. S.) et —] 725
HALPERN (N.). — [Voir GAUTRELET (J.) et —]. 604
HAMET (R.). — *L'ajmalinine, alcaloïde paralysant des vaso-constricteurs* . 364
— — Antagonisme du curare et de la pilocarpine 331
—. — Antagonisme pilocarpine et acétylcholine 254
—. — Antagonisme de la pilocarpine. 331
—. — Apocodéine et intestin. . . . 246
—. — Effets de la choline. 255
—. — Dioxyphénylaminobutanols hypertenseurs. 688
—. — Hydrastine et adrénaline. . . 191
—. — Echitamine. 252
—. — Mitrinermine. 252
—. — Sur la rhynchophylline. . . . 250
—. — Tropine et vessie. 330
—. — Activité sympathicolytique de l'yohimbine. 684
— et COLAS (R.). — Nouvel alcaloïde hypothermisant. 687
—. — [Voir PERROT (Em.), — et MILLAT (L.]. 694
—. — [Voir ROTHLIN (E.) et —]. 247, 252, 253, 332
HAMILTON (W. F.). — [Voir BROTMAN (I.), BREWER (G.) et —] 328
HANFORD (W. E.) et PERKINS (G. W.). — Camphre de synthèse. 58
HANSEN (H. L.). — [Voir FOSDICK (L. S.) et —] 59
HARLAY (V.). — Thiosemicarbazones. 237
HARRIS (M. M.). — [Voir BRAND (E.), CAHILL (G. F.) et —]. 538
HART (E. B.). — [Voir PHILLIPS (P. H.) et —]. 666
—. [Voir STIRN (F. E.), ELVEHJEM (C. A.) et —] 539
HATCHER (R. A.). — Solubilité de la cinchonine 58
—. [Voir COOPER (N.) et —] 127
HATHAWAY (M. L.) et KOCH (F. C.). — Cholestérol traité par la chaleur . 538
HAUGE (S. M.) — Vitamine A et dessiccation 187
HAUSCHILD (F.). — Curarine 606
HAZARD (R.) et GAUDIN (O.). — Tropanol et intestin isolé. 330
— et WURMSER (Mlle L.). — Antagonisme K et Mg sur l'adrénalino-sécrétion 190
— et —. — Sels de Mg et chronaxie du pied de l'escargot 604
HÉDERER (C.). — Respiration artificielle. 460
HEIM DE BALSAC (F.). — Eaux polluées. 462
HENDERSON. — Formule d'— 602
HENDERSON (V. E.) et ROEPKE (M. H.). — Acétylcholine, vessie et ganglions parasympathiques 328
—. — [Voir WELCH (A. D.) et —] . . 544
HEPBURN (J. S.) et MC DUFFY MOORE (H.). — Estérase et lipase du tissu adipeux. 58
HERBO (H.). — [Voir BIGWOOD (E. J.), THOMAS (J.) et —]. 661
HÉRISSEY (E. H.). — Distinction. . . **212**
HERMANN (G.). — [Voir SOLACOLU (Th.) et —]. 490

©BIU Santé

Pages.

HERMANN (H.) et VIAL (J.). — Syncope adrénalino-monochloroéthanique . 190
HERMANN (S.) et NEUSCHUL (P.). — Oxydation du mannose 663
HESSE (E.) et SWOBODA (O.). — Nouvel amino-alcool anesthésique 60
HEYMANS (C.) et BOUCKAERT (J. J.). — Mécanisme neuro-humoral des surrénales 242
HIGHSTONE (W. H.). — [Voir QUIGLEY (J. P.), — et IVY (A. C.)] 64
HJORT (A. M.). — Benzyl-β-phényl-éthylamines 249
—. — Phényléthylamines méthylées. 250
HOCH (J.). — Ethers isocyaniques . . 657
HOCH (J. H.). — Passiflore 57
HOCKETT (A. J.). — [Voir THIENES (C. H.), —, PATEK (P.) et SHUTTER (L.)]. 191
HOFF (H. E.). — [Voir NAHUM (L. H.) et —] 463
HOFFMAN (W. S.) et CARDON (R.). — Dosage des sulfates de sérum. . . 667
HOFFMANN. — [Voir VOLMAR (Y.) et —] 658
HOLLAENDER (A.). — [Voir DUGGAR (B. M.) et —] 541
HOLM (A.). — [Voir LEONARD (G. F.) et —] 319
HOLTZ (B.) et MISSKE (B.). — Ether éthylique de l'ac. acétyl-acétique . 399
HOREAU (A.). — [Voir DELÉPINE (M.) et —] 657, 658
HORN (D. W.) et WILSON (Marg. Alberta). — Mélanges de beurres de vache et de cacao 681
HORSLEY (C. H.). — Pigment rouge de l'*Hypercium perforatum* 463
HOUDAS (Jules). — Nécrologie 235
HOUGET (J.). — [Voir CAHN (T.) et —]. 240, 601
HOUGHTON (R E.). — Dosage de l'ald. benzoïque par la dinitrophénylhydrazine 398
HOULBERT (C.). — Tableaux sur les parasites des végétaux 247
HOUSSAY (B. A.) et ORIAS (O.). — Bronches et acétylcholine 255
HOYT (E.), PATEK (P.) et THIENES (C. H.). — Pharmacodynamie des muscles lisses 191
HUBBARD (R. S.) et BROCK (H. J.). — Lactose chez les femmes 600
HUFFMANN (C. F.). — [Voir DUNCAN (C. W.), — et ROBINSON (C. S.)] 186
HUG (E.). — Acide cyanhydrique . . 608
—. Antidotes de CNH 608
HUGHES (J. S.). — [Voir RŒPKE (R. R.) et —] 186
HUGONOT (G.) et SOHIER (R.). — Réaction de TAKATA-ARA 241
HUGUET (Robert). — Nécrologie . . . 236
HULPIEU (H. R.). — [Voir WEATHERBY (J. H.) et —] 249
HUNT (Reid). — Acétyl-β-méthylcholine 329
— et RENSHAW (R. R.). — Méthylcholines 328
HUSTIN (A.). — [Voir DULIÈRE (W. L.), — et BOSSAERT (P.)] 662

Pages.

I-J

INGÉ (A.). — [Voir THÉNINT (A.) et —]. 545, 635
ISSEKUTZ (B. VON), LEINZINGER (M.) et ISSEKUTZ junior (B. VON). — Action spasmolytique des alcaloïdes et tension superficielle 332
— et VARADY (M.). — Morphine et accoutumance 189
IISSEKUTZ junior (B. VON). — [Voir ISSEKUTZ (B. VON), LEINZINGER (M.) et —] 332
ITTER (S.), ORENT (E. R.) et MC COLLUM (E. V.). — Extraction de vitamine B 239
—, — et —. — Lactoflavine 239
—, — et —. — Carence en vitamine B_2 et groupe sulfhydryle 239
IVY (A. C.). — [Voir QUIGLEY (J. P.), HIGHSTONE et —] 64
JACKSON (R. W.). — [Voir GORDON (W. G.) et —] 598
JACOBS (W. A.) et CRAIG (L. C.). — Clivage de l'ergotinine 240
— et ELDERFIELD (R. C.). — Les anhydrostrophanthidines 657
—. — [Voir SIMPSON (J. C. E.) et —]. 682
JACOBSON (L. A.). — Brome . . . . .
JACQUEWAIN (R. P.) et MISTROFF (Mlle H.). — Dosage de l'arrhénal 115
JAMES (M.). — [Voir TAINTER (M. L.), PEDDEN (J. R.) et —] 244
JANOT (M.-M.). — Folliculine et équilénine 319
— et MOUTON (Marcel). — *Dosage pondéral de la santonine à l'aide de la 2-4-dinitrophénylhydrazine* 708
JARETZKY (R.) et SIEVERS (A.). — Microsublimation de la bugrane . . . 323
JARROUSSE (J.). — Acide diphénylpyruvique 656
JAVILLIER (Maurice). — *La constitution chimique des vitamines* 337
—. Mg en agriculture 663
—. Election à l'Académie des Sciences 280
—. Officier de la Légion d'honneur . 17
JEFFREYS (C. E. P.). — [Voir BORSOOK (H.) et —] 599
JERMSTAD (Axel) et OSTBY (O.). — Préparation des teintures 320
— et —. — Essence de carvi 326
JOFFARD (Raymond). — Compte rendu à l'Association de la Phytopharmacie 243
JOLTRAIN (Ed.), MORAT (D.) et DELHERM (L.). — Champs électro-magnétiques et équilibre humoral 664
JOLY (J. M.). — [Voir LECOQ (R.) et —] 666
JONES (I. R.). — [Voir HAAG (J. R.) et —] 598
JORDAN (E. O.), CALDWELL (M. E.) et REITER (D.). — Mobilité bactérienne. 540
JOUAN (C.) et POULENC (P.). — *Stérilisation des pansements en boîtes fermées* 618
JOURDAIN (R.). — [Voir LESTRA (H.), — et VAN MOORLEGHEM (G.)] 630

©BIU Santé

Pages.

Jourdan (Fernand). — [Voir Zunz (E.) et —] (I, II et III). . . . 251, 254, 335
Jude (A.). — [Voir Pilod (M.) et —] . 462
Jullien (P.). — [Voir Carré (Pierre) et —]. 659
Jumelle (Henri). — Nécrologie . . . 99
Jung (L.), Pierre (M.) et Madelenat (P.). — Actions du syntropan . . . 330
Justin-Besançon (L.). — [Voir Villaret (M.) et —] 675

K

Kahane (Ernest). — Toxicité des perchlorates 673
— et Lévy (Mlle J.). — Acétylcholine dans le sang 665
— et Tomesco (T.). — Acide perchlorique ; dosage de l'iode 670
Kahlson (G.). — Acétylcholine dans le sang. 329
—. — Dosage de la choline libre. . 329
— et Römer (R.). — Présence de choline dans le sang 329
Kassil (G.). — [Voir Stern (L.) et —]. 603
Katz (G.) et Schwartz (A.). — Adrénaline et acétylcholine 190
Kauffman-Kosla (O.) et Brüll (R.). — Zinc dans le métabolisme. 660
Kayser (F.). — Créatinine. 671
—. Nomination 282
—. [Voir Sainton (P.), — et Anschel (E.). 608
Keenan. — [Voir Baughman et —] . . 325
Keil (W.) et Kluge (A.). — Essai de la morphine et de la scopolamine . 128
Keilin (D.). — Respiration intracellulaire 661
Kerr (S. E.). — [Voir Avery (B. F.), — et Grantus (M.)] 668
Kik (M. C.). — [Voir Sure (B.), — et Buchanan (K. S.)] 185
King-Li-Pin et Shih-Yuan-Kao. — Action de *Condonopsis Tangshen* sur le sang. 543
Kissel (P.). — [Voir Lavergne (V. de) et —]. 688
Klein et Linser. — Méthode de — et —. 187
Kleiner (I. S.). — [Voir Tauber (H.) et —] 239, 667
—. [Voir Tauber (H.), — et Mishkind (D.)] 598
Klemt (E.). — Diurèse 604
Klinc (Ladislav). — Acide butyrique dans les fèces 603
—. —. Acide butyrique dans l'urine. 676
Kling (A.) et Lecordier (G.). — Hydrophilie des lipides. 665
— et Rouilly (M.). — Détection des gaz de combat 671
Klouche (A.). — Excitabilité et dérivés de l'homo-neurine. 604
Kluge (A.). — [Voir Keil (W.) et —]. 128
Knatsi (G.) et Dutky (S. R.). — Croissance du *Bacillus megatherium* . . 540
Knoepfel (P. K.). — [Voir Alles (G. A.) et —]. 59
Koch (F. C.). — [Voir Hathaway (M. L.) et —] 538

Pages.

Koehn jer (C. J.). — [Voir Elvehjem (C. A.) et —] 237
Kofman (Th.). — Réactions morphologiques dans les liquides. 396
Kopaczewski (W.). — Gélification sérique dans le cancer. 317
—. Lactogélification et tuberculose . 461
—. Protéides sériques dans le cancer. 600
Koranyi (A.). — Néphrite au sublimé. 604
Kornmann (J.). — [Voir Debibas (D.) et —] 663
Koschara (W.). — [Voir Ellinger (Ph.), — et Seeger (H.)]. 61
Koskowski (Bronislas). — Nécessité de stériliser les ordonnances . . . 171
Kossovitch (N.). — [Voir Dujarric de la Rivière (R.) et —]. 400
Kramer (B.). — [Voir Sobel (A. E.), Goldfarb (A. R.) et —]. 188
Kramer (J. E.). — Céréals et pommades 681
Krueger (E.). — [Voir Gollwitzer-Meyer (Kl.) et —]. 329
Krueger (H. M.). — Morphine et codéine : action sur l'intestin. 62, 63, 128
Kwit (N. T.) et Gold (Harry). — Effets combinés de digitaline et quinidine 533

L

Labat (J.-A.). — Les études et l'organisation pharmaceutiques. 101
Labbé (Henri) et Donard (E.). — Insulinoïdes et vitamines B 460
Lacroix (Alfred). — Nomination . . 258
Laffitte (N.). — Mission scientifique. 215
—. — [Voir François (Mlle M.-Th.) et —] 672
Laigret (Jean) et Durand (R.). — Atténuation des virus du typhus. . . 57
— et —. — Culture des anaérobies. 57
Lambert (Louis). — L'huître et le contrôle sanitaire. 167, 679
Lambrechts (A.). — Spectrographie de l'heptacétate de phlorhizine . . 663
—. — [Voir Barac (G.) et —] 663
Lancepleine. — Récompense. 19
Langevin (A.). — [Voir Gomez (D. M.) et —]. 395
Lapicque (L.) et Lapicque (Mme M.). — Sympathicolytiques et chronaxie. 253
— et —. — Mode d'action de la pilocarpine 331
Lapicque (Mme M.). — [Voir Lapicque (L.) et —]. 253, 331
Lapp (Ch.). — Notice nécrologique du doyen J.-E. Lobstein 436
Larivaille (P.). — [Voir Brenans (P.) et —]. 238
Lassalle-Saint-Jean (V.). — [Voir Creyx (M.) et —] 61
Lattes (L.). — Individualité du sang. 601
Laubender (W.) et Raufenbarth (C.). — Anesthésiques locaux et chronaxie. 59
Lauer (J.). — L'éphédrine 684

©BIU Santé

Pages.

LAUNOY (Léon). — Trypanosomiases . 679
LAVERGNE (V. DE) et KISSEL (P.). — Complexe strychno-barbiturique. . 688
LAWSON (E. H.). — [Voir WALTON (R. P.) et —] 464
LEAKE (C. D.). — [Voir EMERSON (G. A.), ANDERSON (H. H.) et —] 342
LE BEAU (J.). — [Voir BONVALLET (Marthe) et —] 61
LE BERRE (Maud-z). — *Microdosage des sucres réducteurs des liquides organiques* 507
—. Nomination de professeur suppléant **282**
—. — [Voir LE GAC (P.) et —]. . . . 39
LEBLANC. — Nomination de doyen . . 49
LEBLOND (C. P.). — [Voir GIROUD (A.) et —]. 661
—. — [Voir GIROUD (A.), RAKOTO RATSIMAMANGA (A.) et —] 461
—. [Voir RANDOIN (Mme L.), GIROUD (A.) et —] 660
LECLAIR (Edmond-L.-A.). — Officier de la Légion d'honneur. **210**
LECLERC (Henri). — *Les vieilles panacées : le roseau à balais* 448
LE CLERC (J. A.). — [Voir DAVIDSON (J.) et —]. 187
LE COMTE DU NOÜY (P.). — Biochimie et biophysique 661
LECOQ (Raoul). — *Analyse chimique et biologique comparée de dattes algériennes*. 284
—. — Acide lactique et polynévrite aviaire 665
—. — Glycérides dans une ration équilibrée. 240
—. Action antirachitique du phosphore. 664
—. Récompense à l'Académie des Sciences **258**
— et CAREL (R.). — *Comment agit l'huile de ricin productrice de déséquilibre* 37
— et GALLIER (R.). — Huile phosphorée et rachitisme 686
— et JOLY (J. M.). — Déséquilibre alimentaire chez le pigeon. 666
LECORDIER (G.). — [Voir KLING (A.) et —]. 665
LEDERER (Edgar). — Caroténoïdes . . 240
—. — [Voir DUSCHINSKY (R.) et —] . 602
—. — [Voir FRISCH (Mlle C.), — et WILLHEIM (R.).] 663
LEE (M.). — [Voir SCHAFFER (N. K.) et —]. 188
LEE (W. Y.). — [Voir CARRUTHERS (A.) et —]. 239
LEFAUX (R.). — Index-tyrosine. . . . 660
LEFEBVRE (F.). — Surocaïne et sensibilisation à l'adrénaline. 189
—. — Scurocaïne et hyperglycémie. 243
—. — [Voir BACQ (Z. M.) et —]. . . 58
LE GAC (P.) et LE BERRE (M.). — Seringues pour injections à graduations inexactes **39**
LEGEAY (Maurice). — Le bois des arbres et arbustes de France **263**
LEGROUX (R.). — [Voir GORIS (A.) et —]. 494
LEHMANN (H.). — Les sangsues. . . . 324

Pages.

LEINZINGER (M.). — [Voir ISSEKUTZ (B. VON), — et ISSEKUTZ junior] 332
LEMAY (P.). — Les tréphones 686
LEMÉTAYER (E.). — [Voir RAMON (G.) et —] 317
LEMOIGNE (M.) et DESVEAUX (R.). — Formation d'hydroxylamine par un champignon 318
— et —. — Azote dosé dans les cultures microbiennes 460
LENDLE (L.). — Cumulation et élimination des digitaliques 335
— . — [Voir HAFERKORN (M.) et —] . 334
LENDNER (A.). — Poivre falsifié . . . 322
LENORMAND (Ch.). — Purification des eaux résiduaires de distillerie . . 327
—. — *Toxicité des racines* d'Œnanthe crocata *et de leur décocté* . . . 416
LEONARD (G. F.) et HOLM (A.). — Toxine diphtérique 319
LEPAPE (A.). — Hélium des sources . 674
LÉPINE (P.). — Glycérine et moelles rabiques 318
LEPKOVSKY (S.), OUER (R. A.) et EVANS (H. M.). — Valeur nutritive du saindoux 188
—, POPPER (W.) et EVANS (H. M.). — Vitamine G. 187
—. — [Voir EVANS (H. M.) et —]. . . 238
LESEURRE (André). — *Stérilisation des pansements en boîtes fermées* . . . 145
—. — *Principes de la stérilisation* . 370
LESPAGNOL (Albert), BIZARD (G.) et TURLUR (J.). — *Etude de quelques diaryléthanolamines* 555
LESPINASSE (A.-F.). — Officier de la Légion d'honneur. **182**
LESTRA (H.), JOURDAIN (R.) et VAN MOORLEGHEM (G.). — *Opium officinal et préparations opiacées*. . . . 630
—, MASSOT (A.) et ARBASSIER (H.). — *Dosage des chlorures sanguins*. . . 85
LEULIER (Albert-Lucien). — Promotion **103**
— et PAYRE-FICOT (L.). — L'or dans l'organisme. 607
— et —. Diffusion de l'or. 607
LEUPIN (Kurt). — Hydrolyse acide des saponines. 325
LEVADITI (C.), MARTIN (R.), BONNEFOI (M.) et SCHŒN (Mlle R.). — Etiologie des oreillons 687
LÉVÊQUE (A.) et MOULIN (J.). — *Oxydation chromique de l'acide urique*, 213, 435
LEVINSON. — Microdosage d'urée. . . 672
LÉVY (Mlle G.). — [Voir MACHEBŒUF (M. A.), — et CHAMBAZ (M.).] . . . 680
LÉVY (Jeanne). — Accoutumance expérimentale aux poisons 396
— et BOGDANOVIC (S. B.). — Action de l'*Ustilago maidis*. 251
— et DITZ (E.). — Amines inversant l'adrénaline. 248
—. — [Voir KAHANE (E.) et —]. . . . 665
LEWIS (J. T.) et LUDUENA (F. P.). — Atropine et adrénalino-sécrétion. . 330
LIASKOVSKAIA (J. N.). — [Voir SMORODINZEW (I. A.) et —]. 660
LIEB (C. C.) et MULINOS (M. G.). — Vomissement chez le pigeon 254

©BIU Santé

Pages.

LIEFFRIG (G.). — [Voir GUILLERD (A.) et —]. 687
LIMOUSIN (H.) et BERNARD-GRIFFITHS. — Intoxications par CO traitées par le bleu et le carbogène 462
LINGLE (R. M.). — Pommade boriquée 327
LINSER. — [Voir KLEIN et —]. 187
LIOTARD (Victor). — Biographie . . . 224
LISBONNE (M.) et SEIGNEURIN (R.). — Action bactéricide du mercure . . 677
LISON (L.). — Recherche des oxydases. 661
—. — Réaction métachromatique. . 662
LOBSTEIN (J.-E.). — Nécrologie **75**, 436
— et SIMONET-JEANGUYOT (Mme). — *Action de la santonine, de la cosine et de l'acide filicique sur l'excitabilité* 609
LOEWENBACH (H.). — [Voir FISCHER (M. H.) et —]. 399
LOGAN (M. A.). — Cartilage, os, dentine et émail 599
LOISELEUR (J.). — Thio-dérivés protéiques 657
LUCAS (C. C.). — [Voir (ROSS (J. R.) et —]. 676
LUDUENA (F. P.). — [Voir LEWIS (J. T.) et —] 330
LUDWIG (H.). — [Voir BŒDECKER (Fr.) et —]. 60
LUMIÈRE (Aug.) et MEYER (Paul) — Anaphylaxie *in vitro* et anticorps . 460

M

MACHEBŒUF (M. A.) et BONNEFOI (A.). — Antigènes tuberculeux (II) . . . 680
— et CASSAGNE (H.). — Lipides du bacille diphtérique 318
— et DIERYCK (J.). — Chimio-vaccin antituberculeux. 676
—, LÉVY (Mlle G.) et CHAMBAZ (M.). — Antigènes tuberculeux (I) 680
—. — [Voir BASSET (J.), NICOLAU (S.) et —]. 318
MACHT (D. I.) et DAVIS (M. E.). — Toxicité des α, β et nor-nicotines . 249
MACKINNEY (G.) — Carotènes 319
MADELENAT (P.). — [Voir JUNG (L.), PIERRE (M.) et —]. 330
MADERNI (P.). — [Voir FOURNEAU (E.), BOVET (D.) et —] 250
MAIGNON (F.). — Sensibilisation anaphylactique. 317
MAILLARD (Louis). — Nécrologie. . . **156**
MALET (P. B.). — La salon des Médecins **125**
MALEYRIE (R.). — [Voir GARRELON (L.), THUILLANT (R.) et —] 330
MALLORY (G. E.). — [Voir VALAER (P.) et —]. 681
MALMÉJAC (J.). — [Voir TOURNADE (A.), — et ROCCHISANI (L.).] 543
MALOFF (G. A.). — Contraction des veines 243
MANCEAU (Paul-Alexis). — Promotion. **191**

Pages.

MANCEAU (Pierre), REVOL (L.) et VERNET (Mlle A.). — *Essences authentiques* de Juniperus Sabina *et de* J. phœnicea. 14
MANCIER (Rob.-Eug.-Al.). — Promotion **100**
MANN (D.). — Désinfectants liquides. 323
MARANON (J. G.) et COLLAZO (J. M.). — Action des extraits hépatiques . 242
MARCELET (Henri). — Terpine 671
MARCILLE (R.). — Dosage de l'anhydride sulfureux dans les vins . . . 398
MARCONO. — Liquide de — 679
MARCOU (I.). —[Voir DANIELOPOLU (D.), — et GINGOLD.] 687
MARCZEWSKI (S.). — Gélification du sérum humain 677
MARÉCHAL (R.). — [Voir DAUTREBANDE (L.), MARTINETTI (R.) et —] 190
MARIE (J.). — [Voir DEBRÉ (R.), — et NACHMANSOHN (D.).] 685
MARINI (Ofelia). — [Voir RABBENO (A.), et —] 333
MARLIANI (Anna). — Nécrologie. . . . **280**
MARSHALL (I. H.). — [Voir ŒTTINGEN (W. F. VON) et —]. 330
MARTHOUD (R.). — [Voir MOREL (A.) et et —] 327
MARTIN (P.). — [Voir CARRIÈRE (G.), — et DUFOSSE (A.).]. 687
MARTIN (Pierre-Ét.). — Lipoïdes tissulaires et polypeptides. 685
MARTIN (R.). — [Voir LEVADITI (C.), — BONNEFOI (M.) et SCHŒN (Mlle R.).] . 687
MARTINETTI (R.). — [Voir DAUTREBANDE (L.), — et MARÉCHAL (R.).] 190
MARTINY. — Les quatre biotypes humains 317
MASCRÉ (M.) et PARIS (René). — *Recherches biochimiques et pharmacologiques sur le rutoside* 279
MASSENGALE (O. N.). — [Voir BILLS (C. E.), —, Mc DONALD (F. G.) et WIRICK (A. M.).] 187
MASSION (L.). — Mitraphylline. . . . 543
MASSOT (A.). — [Voir LESTRA (H.), — et ARBASSIER (H.).] 85
MATHIEU (F.) et BACQ (Z. M.). — Adrénaline et calcémie. 242
MATHIS (Louis). — Pour un groupement des pharmaciens des stations thermales et climatiques **65**
MAUTNER (H.). — [Voir EBEL (A.) et et —] 604
MAY (R. M.). — Hexachloroéthane contre les moustiques. 677
MAYNARD (L. A.). — [Voir Mc CAY (C. M.) et —]. 538
MAYOR (Jules). — Prix académique. . **258**
Mc CAY (C. M.) et MAYNARD (L. A.). — Influence des huiles de foies sur le sang et le lait des vaches. 538
Mc COLLUM (E. V.). — [Voir ITTER (S.), ORENT (E. R.) et —] 239
Mc COY (R. H.), MEYER (C. E.) et ROSE (W. C.). — Acides aminés et croissance. 725
Mc DONALD (F. G.)) — [Voir BILLS (C. E.), MASSENGALE (O. N.), — et WIRICK (A. M.).]. 187

©BIU Santé

Pages.

Mc Duffy Moore (H.). — [Voir Hepburn (J. S.) et —] 58
McGuire (G.). — [Voir Falk (K. G.) et —]. 186
Méhes (J.). — Béribéri des pigeons et digitaliques. 336
— et Péter (F.). — Digitoxine et pigeons. 336
Mercier (F.) et Caramaounas (P.). — Spartéine et calcémie 399
— et Delphaut (J.). — Alcaloïdes isoquinoléiques et réflexes vasomoteurs 332
— et —. Effets respiratoires des alcaloïdes isoquinoléiques. 463
—, — et Rizzo (Mlle C.). — Spartéine et réflexes vaso-moteurs 399
—, Rizzo (Mlle C.) et Delphaut (J.). — Stimulation respiratoire 247
— et Santonacci (A.). — Camphosulphonate de césium 399
Merklen (F. P). — [Voir Camus (L.), Bénard (H.) et —] 400
Merlin (A. L.). — Officier de la Légion d'honneur. 17
Metalnikoff (N.). — Eau bactéricide. 318
Métivet (G.). — Hyperglycémie et furonculose. 685
Meunier (André). — *Nature et répartition des glucides dans les Viciées.* 270
Meunier (Léon). — Repas homogènes. 678
Meunier (Paul). — *Approximation dans le calcul des dosages.* 129
Meyer (A.) et Drutel (H.). — Dinitrophénol dans l'urine. 676
Meyer (C. E.). — [Voir Mc Coy (R. H.), — et Rose (W. C.)]. 725
Meyer (J.). — [Voir Sartory (A.), Sartory (R.) et —] 461
—. — [Voir Sartory (A.), Sartory (R.). — et Weiss (R.)]. 462
Meyer (Paul). — [Voir Lumière (Aug.) et —] 460
Mezincesco (M. D.). — [Voir Deleano (N. T.) et —]. 660
Michiels (Louis). — Nécrologie . . . 74
Millat (Louis). — [Voir Perrot (Em.), Hamet (Raymond) et —]. 694
Miller jor (E. G.). — [Voir Eastman (I. M.) et —] 598
Mishkind (D). — [Voir Tauber (H.), Kleiner (I. S.) et —] 598
Misske (B.), — [Voir Holtz (B.) et —]. 399
Mistroff (Mlle H.). — [Voir Jacquemain (R. P.) et —] 115
Mondzain-Lemaire. — [Voir Goinard (P.), — et Pietri] 678
Monnet (Robert). — *A propos de l'eau de chaux* 204
—. Nomination d'agrégé 237
Monnier (A. M.) et Bacq (Z. M.). — Effets du 933 F. 252
Monnier (E.). — Récompense. . . . 19
Montagu (Pierre). — Officier de la Légion d'honneur. 157
Morat (D.). — [Voir Joltrain (Ed.), — et Delherm (L.).] 664
Moreau (Louis). — Passage à la retraite 101
Morel (A.) et Marthoud (R.). — Réactions des hétéro-glucosides et de l'ac. ascorbique. 327

Pages.

Morel (F.). — [Voir Vincent (H.) et —]. 673
Morgan (A. F.) et Samisch (Z.). — Vostérol et parathyroïde. 537
Morhardt (P. E.). — Fièvre ganglionnaire. 673
Morvillez (F.) et Delaby (R.). — Nécrologie du prof[r] E. Gérard. . . . 45
Moschini (A.). — Phosphagène et glycogène du muscle. 661
Moulin (J.). — [Voir Lévêque (A.) et —]. 213, 435
Mounié (Auguste). — Médaille d'or de l'Hygiène publique 48
Moureu (H.) et Rocquet (P.). — Ammoniaque et PCl[5]. 237
— et Wetroff (G.). — Pernitrure de phosphore 657
Mourot (Mlle G.) . — Dosage de l'allantoïne 661
—. — Métabolisme azoté au cours du jeûne protéique. 660
Mouton (Marcel). — Voir Janot (M.-M.) et —] 708
Mühlemann (H.). — [Voir Goris (A.) et —]. 689
Mulinos (M. G.). — [Voir Lieb (C. C.) et —]. 254
Munch (J. C.). — [Voir Wolffe (J. B.) et —]. 544
Muraine. — Analyse des cuirs pour équipements 29
Murphy (E. A.). — [Voir Evans (H. M.), —, Archibald (R. C.) et Cornish (R. E.).]. 238
Mussio-Fournier (J. C.), Engel (P.), Buffo (W.) et Albrieux (A.). — Hormone masculine, effets sur le rat . 664

N

Nachmansohn (D.). — [Voir Debré (R.), Marie (J.) et —] 685
Naef (P.). — [Voir Casparis (P.) et —]. 323
Nahum (L. H.) et Hoff (H. E.). — Intoxication et mort par le benzol. . 463
Nakamura (Hiroshi). — [Voir Bertrand (G.) et —]. 396
Natelson (S.) et Sobel (A. E.). — Séparation des stérols. 666
Naves (Y. R.). — Pouvoir bactéricide des huiles essentielles. 677
Netter (R.). — [Voir Randoin (Mme L.) et —]. 665
Neugebauer (H.). — Préparations homéopathiques d'aloès. 320
Neuschul (P.). — [Voir Hermann (S.) et —] 663
Nicklès (Adrien). — Nécrologie . . . 181
Nicloux (M.). — Microdosage de l'alcool méthylique. 398
—. — Alcool dans le sang. 673
Nicolau (S.). — [Voir Basset (J.), — et Machebœuf (M. A.).] 318
Nicolle (Charles). — Nécrologie. . . 74
—. — Forme inapparente. 56
—. — Typhus murin contracté . . . 57
— et Giroud (Paul). — Typhus exanthématique en Tunisie. 57
Nitzescu (I. I.) et Secareanu (St.). — Précipitation de l'insuline. 396

©BIU Santé

Pages.

Nitzulescu (J.), Ornstein (I.) et Teodoru (Mlle). — Glutathionémie chez les pellagreux. 461
Nutter (P.). — [Voir Sands (L.) et —] 682

O

Oberdisse (K.). — Circulation et tropine 331
Oettingen (W. F. von) et Marshall (I. H.). — Atropine et hyoscyamines. 330
Olcott (H. S.). — Vitamine E. . . . 668
Olmsted (W. H.), Curtis (G.) et Timm (O. K.). — Acides gras des selles et son ingéré 537
—. — [Voir Williams (R. D.) et —] . 398
Orent (E. R.). — [Voir Itter (S.), — et Mc Collum (E. V.).]. 239
Orias (O.). — [Voir Houssay (B. A.) et —]. 255
Ornstein (I.). — [Voir Nitzulescu (J.), — et Teoduru (Mlle).] 461
Östby (O.). — [Voir Jermstad (A.) et —]. 320, 326
Ouer (H. A.). — [Voir Lepkovsky (S.), — et Evans (H. M.).] 188

P

Pagel (Camille). — Nécrologie. . . . 100
Paget (M.). — *Bulletin des Biologistes-Pharmaciens* 137
Palmer (A. E.). — [Voir Stieglitz (E. J.) et —]. 544
Pancièra (Z.). — [Voir Bird (J. C.), — et Shafer (E G E.).] 327
Panisset (L.). — Grippe et virus . . . 679
Papilian (V.), Spataru (T.) et Preda (V.). — Actions hypertensives . . . 330
Pardo Canalis (J.). — [Voir Royo Villanova (R.) et —] 461
Paris (René). — [Voir Clerc (A.), Sterne (J.) et —] 543
—. — [Voir Mascré (M.) et —] . . . 279
Parnas (J. K.). — Processus enzymatiques dans le muscle. 661
Parrod (J.). — Formation de CNH et d'urée. 238
Parsons (R. J.). — [Voir Fulton (M. N.), Van Auken, — et Davenport (L. F.).]. 603
Parturier (Gaston). — Syndromes hépato-ovariens, ... 242
Passalacqua (Niccolo). — Fabrication des comprimés pharmaceutiques . 325
Pasteur (Félix) — [Voir Phisalix (Mme M.) et —] 318, 462
Patek (P.) et Thienes (C. H.), — Dérivés adrénaliniques et muscles lisses. 191
—. [Voir Hoyt (E.), — et Thienes] . . 191
—. [Voir Thienes (C. H.), Hockett (A. J.). — et Shutter (L.).] 191
Patton (R. A.). — Dosage du glycocolle 187
Pattou (Raymond). — Distinctions. 157, 181
Patzsch (H.). — Dosage des lipoïdes. 126
Paulian (D.) et Tanasescu (G.). — Perméabilité aux novarsénobenzols. . 687
Payre-Ficot (L.). — [Voir Leulier (A.) et —]. 607

Pages.

Pedden (J. R.). — [Voir Tainter (M. L.), — et James (M.).] 244
Pégurier (G.) et Gombert (P.). — Liquides pour hematimètre 679
Pende (N.). — Alimentation et biotype individuel. 317
Perdrigeat (C. A.). — Commandeur de la Légion d'honneur. 17
Perkins (G. W.) et Quimba (G. P.). — Anhydride tétraiodophtalique. . . 657
—. — [Voir Hanford (W. E.) et —] . 58
Péronnet (G.-O.-Marcel). — Promotion. 103
Perreau (E. H.). — Frais pharmaceutiques des assurances sociales. . . 57
Perrot (Em.). — *Une plante saharienne à colchicine*, le lofout (*Liliacées*). . 257
—. — Le balata et sa gomme en Guyane française 388
—. — Réunions du Comité professionnel de la Phytopharmacie 108, 180, 243
—. Le Ve Congrès roumain de Chimie. 152
—. — Distinctions. 76, 100
—, Hamet (Raymond) et Millat (Louis). — *Propriétés hypothermisantes de la mitrinermine.* 694
Peruche (Ed.). — [Voir Brand (K.) et —]. 126
Péter (F.). — [Voir Mühes (J.) et —]. 336
Peterson (W. H.). — [Voir Tatum (E. L.), — et Fred (E. B.).]. . . . 540
Pettit (Aug.). — Sérothérapie antipoliomyélitique 679
Pfiffner (J. J.), Wintersteiner (O.) et Vars (H. H.). — Hormone corticosurrénale. 726
Phillips (P. H.) et Hart (E. B.). — Aliments et intoxication fluorée. . 666
Phisalix (Mme M.) et Pasteur (F.). — Sérums antivenimeux et ondes courtes. 318
— et —. — Ondes courtes et antigènes. 462
Pierce (I. H.). — [Voir Plant (O. H.) et —]. 61
Pierre et Chatagnon (Mlle C.). — Brome chez l'homme 665
Pierre (M.). — [Voir Jung (L.), — et Madelenat (P.).]. 330
Piétri. — [Voir Goinard (P.), Mondzain-Lemaire et —] 678
Pietttre (M.). — Protéines du jaune d'œuf. 665
Pilcher (J. D.). — Atropine chez les enfants (I et II). 331
Pilod (M.) et Jude (A.). — Séro-réaction de Widal et vaccin T. A. B . . 462
Pinoy (E.). — Election. 76
Pitzorno (P.). — Effets vasculaires des adrénaliniques. 192
Plant (O. H.) et Pierce (I. H.). — Intoxication morphinique chronique. 61
Plouvier (V.). — Amygdaloside . . . 320
Poirault (G.). — Nécrologie. 156
Polonovski (Michel) et Boulanger (Paul). — Ammoniaque des laits de femme et de vache 602
Popper (W.). — Voir Lepkovsky (S.), — et Evans (H. M.).]. 187
Potteraum (S. M. E.). — [Voir Goehring (Mina F.) et —]. 398

©BIU Santé

Pages.

POTTIER (R.) et VAN DEN BRANDEN (F.). — Toxicité comparée de deux arsenicaux 606
POULENC (Pierre). — [Voir JOUAN (C.) et —]. 618
POUTCHINSKY (L. I.) et GLOUBENKY (T.T.). — Variations du cholestérol. . . . 661
POZZI (M.) — [Voir FLORENCE (G.), ENSELME (J.) et —] 461
PREDA (V.). — [Voir PAPILIAN (V.), SPATARU (T.) et —] 330
PRÉVOST ( ). — Nomination de professeur 77
PRITZKER (J.). — Pulpe de cynorrhodon. 324
PROCA-KAYSER. — Coloration de —. . 540
PRONER (Mieczyslaw). — *Présence de l'heptose dans quelques* Sedum. . . 7

Q-R

QUEVAUVILLER (A.). — [Voir RÉGNIER (J.) et —]. 401, 666, 685
—. [Voir RÉGNIER (J.), BRIOLET (Mlle B.) et —]. 685
QUIGLEY (J. P.), HIGHSTONE (W. H) et IVY (A. C.). — Pharmacodynamie de l'intestin 64
QUIMBA (G. P.). — [Voir PERKINS (G. W.) et —]. 637
RABATÉ (Jacques). — Biochimie des Salicacées (V, VI et VII). 461
—. — [Voir CHARAUX (C.) et —]. . . 320
RABBENO (Angelo) et MARINI (Ofelia). — Pharmacologie des *Digitalis lonata* et *D. purpurea* 333
RABINOWITCH (I. M.). — [Voir ROSS (A.) et —]. 673
RABUSSIER (Mlle H.). — [Voir RANGIER (M.) et —]. 675
RAFFY (Mlle Anne). — [Voir DHÉRÉ (Ch.) et —] 602
RAKOTO RATSIMAMANGA (A.). — [Voir GIROUD (A.), — et LEBLOND (C. P.)] . 461
—. [Voir GIROUD (A.) et —] 663
RAMON (G.). — Lipoïdes et antigènes. 600
—, BERTHELOT (A.) et AMOUREUX (Mlle G.). — Milieu pour toxine staphylococcique 677
— et LEMÉTAYER (E.). — Renforcement de l'action immunisante. . 317
— et STAUB (A.). — Vaccination charbonneuse. 318
RAMOND (Louis). — Entéro-colite. . . 686
—. — Névralgie faciale guérie par colloïdoclasie 688
RANDOIN (Mme Lucie). — Etalonnage des vitamines. 396
—, GIROUD (A.) et LEBLOND (C. P.). — Acide ascorbique dans les tissus. . 660
— et NETTER (R.). — Vitamines et croissance. 665
RANGIER (M.) et RABUSSIER (Mlle H). — Cure sulfureuse et élimination du mercure. 675
—. — [Voir RATHERY (Fr.), WOLFF (R.) et —]. 675
RANNOU (Guy-Marcel). — Promotion. 191
RATCHEVSKY (Ph.). — Caroténoïdes. . 602

Pages.

RATHERY (Fr.), CHOAY (André) et TRAVERSE (P. DE). — Principe hypoglycémiant du jéjunum. 666
—, WOLFF (R.) et RANGIER (M.). — Cure sulfureuse et rhumatismes. 675
RATSIMAMANGA. — [Voir RAKOTO RATSIMAMANGA (A.).] 461, 663
RAUFENBARTH (C.). — [Voir LAUBENDER (W.) et —] 59
RAUH (F.). — Plomb dans les reins. 608
RAYMOND-HAMET. — [Voir HAMET (Raymond)].
RAZET (Ph.). — [Voir BESVIEL (J.), DUFAU (Em.), — et TORAUDE (L.-G.).] . 128
REBER (K.). — Huile de millepertuis. 323
RECORD (P. R.). — [Voir BETHKE (R. M.)], — et WILDER (O. H. M.)]. 668
RÉGNIER (Jean), BRIOLET (Mlle B.) et QUEVAUVILLER (A.). — Variation de la chronaxie par cocaïne et novocaïne. 683
— et DAVID (R.). — Anion combiné à la base cocaïne. 684
—, DELANGE (R.) et DAVID (R.). — Acide combiné à la novocaïne. . . 685
— et QUEVAUVILLER (A.). — *Stabilisation des paramètres de l'excitabilité. Activité comparée du chlorhydrate et du phénylpropionate de novocaïne.* 401
— et —. — Excitabilité du nerf moteur 666, 685
RÉGNIER (Mlle M.-Th.). — [Voir FABRE (R.) et —]. 463
REMLINGER (P.). — Rage de laboratoire 687
REITER (D.). — [Voir JORDAN (E. O.), CALDWELL (M. E.) et —]. 540
REMY (Lucien). — Officier de la Légion d'honneur 181
RENARD (Raymond-Georges). — Ordination 261
RENAUDIN (J.). — Opacimétrie 672
RENSHAW (R. R.). — [Voir HUNT (R.) et —]. 328
REVEL (P.). — [Voir VOLMAR (Y.) et —]. 680
REVOL (Louis). — *L'essence est-elle l'unique principe des Juniperus ? Action des extraits.* 139
— et FERRAND (M.). — Microdosage du soufre. 672
—. — [Voir MANCEAU (Pierre), — et VERNET (Mlle A.).] 14
RIVIÈRE (J.-M.). — Distinction. . . . 19
RIZZO (Mlle C.). — [Voir BALANSARD (J.) et —]. 255
—. — [MERCIER (F.), — et DELPHAUT (J.).] 247
—. — [Voir MERCIER (F.), DELPHAUT et —]. 399
ROBBINS (B. H.). — Absorption et excrétion des résorcinols et crésols. 464
ROBINSON (C. S.). — pH du contenu intestinal. 188
—. — [Voir DUNCAN (C. W.), HUFFMANN (C. F.) et —] 186
ROCCHISANI (L.). — [Voir TOURNADE (A.) et —]. 190
—. — [Voir TOURNADE (A.), MALMÉJAC (J.) et —]. 543

©BIU Santé

Pages.

Roche (Mme Andrée) et Roche (Jean). — Hémocyanines pendant le jeûne chez les *Helix* 600
—, Dorier (M.) et Samuel (L.). — Albumines du sérum humain 666
Roche (Jean) et Bénévent (Mlle M.-Th.). — Cytochrome C 603
—. — [Voir Roche (Mme A.) et —]. . 600
Roche (Pierre). — [Voir Caujolle (F.) et —]. 395
Roche (Mlle Simone). — [Voir Charonnat (R.) et —]. 674
Rocques (Jacques — R.). — Distinction **181**
Rocquet (P.). — [Voir Moureu (H.) et —]. 237
Rœpke (M. H.). — [Voir Henderson (V. E.) et —). 328
Rœpke (R. R.) et Hughes (J. S.). — Phosphore dans le sérum des poules. 186
Roffo (A. E.). — (Voir Roffo (A. H.), Calcagno (O.) et —]. 460
Roffo (A. H.), Calcagno (O.) et Roffo (A. E.). — Spectographie du cholestérol, etc. 460
Roger (H.). — La philosophie de Claude Bernard. 656
—. Le docteur Faust. 656
Rogozinski (F.) et Glowczynski (Z.). — Rachitisme et magnésium. . . 396
Rohmer (G.), Bezssonoff (N.) et Stoerr (F.). — Synthèse de vitamine C. . 664
Römer (R.). — [Voir Kahlson (G.) et —]. 329
Roques (Henri). — Nomination d'agrégé. **237**
Rose (W. C.). — [Voir Mc Coy (R. H.), Meyer (C. E.) et —]. 725
—. — [Voir Womack (M.) et —]. . . 725
Rosenthaler (L.). — Aloïne. 323
—. — Psikain-neu **127**
Ross (A.) et Rabinowitch (I. M.). — Cuivre de l'urine des enfants. . . 676
Ross (J. R.) et Lucas (C. C.). — Plomb dans l'urine. 676
Rotberger (C. J.). — [Voir Goldenberg (M.), Gottdenker (F.) et —]. . 399
Rothlin (E.) et Hamrt (R.). — Action de la corynanthine. 253
— et —. — Action de la digitaline sur l'utérus. 332
— et —. — Ibogaïne 252
— et —. — Effets de la sempervirine (I et II). 247
Rouche (Henri). — Promotion **191**
Rouilly (M.). — [Voir Kling (A.) et —). 671
Roux (J. C.) et Goiffon (R.) — Equilibre microbien intestinal. 678
Roy (Jules). — Prix académique. . . **258**
Royo Villanova (R.) et Pardo Canalis (J.). — Silicium et immunité tuberculeuse. 461
Ruehl (A.). — [Lire Rühl (A.).] . . . 334
Ruemele (Th.). — Etude des huiles essentielles. 326
Rühl et Wiehler (A.). — Strophanthine et cœur insuffisant. 334
Rutes (M.). — [Voir Goubarew (E.) et —]. 663

S

Sacrez (R.). — [Voir Bezssonoff (N.), Vallette (A.) et —]. 676
Saint Jacques (E.). — Carbone intraveineux. 687
Sainton (P.), Kayser (F.) et Anschel (E.). — Iode éliminé après diiodotyrosine 608
Sakussow (W. W.). — Dosage physiologique de la lobéline. 463
Salvanet (Roger). — [Voir Valette (G.) et —) 289, 696
Samisch (Z.). — [Voir Morgan (A. F.) et —] 537
Samuel (L.). — [Voir Roche (Mme A.), Dorier (M.) et —]. 666
Sanchez de la Cuesta (Gabriel). — [Voir Zunz (E.) et —]. 333
—. — [Voir Zunz (E.), — et Vesselovsky (O.),] 464
Sandront (Louis). — Promotion. . . **157**
Sands (L.) et Nutter (P.). — Hémicelluloses du bois mesquite 682
Sannié (C.). — [Voir Desgrez (A.) et —]. 607
Santenoise (D.), Drocet (P. L.) et Grandpierre (R.). — Vagotonine et anémie. 687
Santonacci (A.). — [Voir Mercier (F.). et —] 399
Sarreau (Louis). — S. O. S. **1**
Sartory (A.). — Nomination de doyen. **136**
—, Sartory (R.) et Meyer (J.). — *Schizosaccharomyces* pathogène nouveau 461
—, —, — et Weiss (R.). — Champignon levuriforme d'une dermatomycose. 462
Sartory (René). — [Voir Sartory (A.), — et Meyer (J.).] 461
—. — [Voir Sartory (A.), —, Meyer (J.) et Weiss (R.).] 462
Sauvageau (C.). — Prix de l'Académie des Sciences. **258**
Schaefer (H.). — Digitalisation prophylactique. 334
Schaefer (W.). — [Voir Chargaff (E.) et —]. 725
Schaffer (N. K.) et Lee (M.). — Hormone hypophysaire et protéines. . 188
Scheiner (H.). — Antagonisme céphaline-calcium sur le cœur 607
Schneider (Dietrich). — [Voir Schneider (Max) et —.] 332
Schneider (Max) et Schneider (Dietrich). — Circulation cérébrale . . 332
Schoen (Mlle R.). — [Voir Levaditi (C.), Martin (R.), Bonnefoi (M.) et —]. 687
Schoenheimer et Sperry. — Méthode de — — pour le cholestérol. . . . 670
Scholz (C. R.). — Corynanthine . . . 320
Schönmann (P.). — Falsification des feuilles de muguet 325
Schopfer (W. H.). — Vitamine B_4. . 602
Schretzenmayr (A.). — Régulation des artères. 216, 332
Schwartz (A.). — [Voir Katz (G.) et —]. 190
Schwarz (A. J.). — Standardisation de la digitale. 57
Secareanu (St.). — [Voir Nitzescu (I. I.) et —]. 396

©BIU Santé

Pages.

Sechétan (Michel). — Solution stable de bleu de méthylène. 326
Seeger (H.). — [Voir Ellinger (Ph.), Koschara (W.) et —]. 61
Seigneurin (R.). — [Voir Lisbonne (M.) et —]. 677
Senderens (J. B.). — Dédoublement catalytique des carbures monobromés 238
Sevaux (A.). — Dosage de l'As. . . . 606
Sevin (A.). — [Voir Surmont (H.), Buttiaux (R.) et —]. 462
Shafer (E. G. E.). — [Voir Bird (J. C.), Panciera (Z.) et —]. 327
Shapiro (I.). — Glycogène et cétose. 188
Sherman (H. C.). — [Voir Bisbey (B.) et —] 726
— —. [Voir Campbell (H. L.), Bessey (O. A.) et —]. 668
—. — [Voir Fincke (M. L.) et —]. . 600
Shih-Yuan-Kao. — [Voir King-Li-Pin et —]. 543
Shutter (L.). — [Voir Thienes (C. H.), Hockett (A. J.), Patek (P.) et —] . 191
Siegfried (K.). — Réaction de Bellier. 322
Sievers (A). — [Voir Jaretzky (R.) et —]. 323
Sillani (P.) et Curti (L.). — Camphosulfonate de tétraméthylammonium. 658
Silva (J. L. D'). — Potassium du sérum et adrénaline 245
Simon (Mlle A.). — [Voir Bovet (D.) et —]. 189, 252
—. — [Voir Bovet (D.), — et De Pierre (Mlle F.).]. 253
Simon (Italo). — Pharmacologie du phosphate de tri-tétraéthylammonium. 603
Simonart (André). — Alkyl-cholines (I et II). 256
Simonart (E. F.). — Contractions par certains dérivés de la choline. . . 255
Simonet-Jeanguyot (Mme). — [Voir Lobstein (J. E.) et —] 609
Simpson (J. C. E.) et Jacobs (W. A). — Sarsapogénine. 682
Skinner (C. E.) et Brown (J. W.). — Recherche du *Bacterium coli*. . . . 539
Slawinski (A.). — Conductivité des colloïdes 662
Small (L. F.). — [Voir Eddy (N. B.) et —]. 63
Smilga (J.). — Anesthésie et héroïne. 60
Smith (M. I.) et Stohlmann (E. F.). — Esters phosphoriques de l'orthocrésol. 464
Smorodinzew (I. A.). et Adova (A.). — Digestion par la pepsine. 664
— et Liaskovskaïa (J. N.). — Digestion pepsique de la viande 660
Sobel (A. E.), Goldfarb (A. R.) et Kramer (B.). — Rachitisme et viostérol. 188
—. — [Voir Natelson (S.) et —]. . . 666
Sohier (R.). [Voir Hugonot (G.) et —]. 241
Solacolu (Th.) et Hermann (G.). — *La diastase hydrolysante de l'écorce de* Periploca graeca *L.* 490
Solomos (G. I.). — Dosage des sucres. 672
Sotgia-Rovelli (T.). — Nouveaux indicateurs par bromométrie 671

Pages.

Soubiges (René). — *Identification, au microscope, de la poudre de curcuma dans celle de rhubarbe* 511
Soumet (P.-J.-M.). — Officier de la Légion d'honneur. 181
Souza (de). — Récompense. 19
Spataru (T.). — [Voir Papilian (V.), — et Preda (V.).] 330
Sperry. — [Voir Schœnheimer et —]. 670
Stare (F. J.). — Hépatoflavine . . . 726
Staub (A.). — [Voir Ramon (G.) et —] 318
Stekol (J A). — Méthionines. . . . 538
Stender (O.). — Combinaison morphine-strychnine 128
Stern (L.) et Kassil (G.). — Diurétiques de la série purique. 603
Sterne (Jean). — [Voir Clerc (A.), — et Paris (R.).]. 543
Stieglitz (E. J.) et Palmer (A. E.). — Nitrites dans le sang 544
Stirn (F. E.), Elvehjem (C. A) et Hart (E. B.). — Zinc nécessaire pour le rat 539
Stoerr (F.). — [Voir Rohmer (P.), Bezssonoff (N.) et —]. 664
Stohlman (E. F.). — [Voir Smith (M. I.) et —]. 464
Stoll (A.). — Glucosides de la scille et de la digitale. 324
—. *Les alcaloïdes de l'ergot de seigle.* 465
— et Burckhardt (E.). — Ergobasine. 320
Stoneback (W. J.). — Poison Ivy . . 681
Straub (W.) et Triendl (E.). — Action de l'infusion de séné 606
Strazewicz (W. J.). — *La valériane et ses préparations galéniques*. . . 100
Strohl (A.). — Microscope électronique. 656
Supplee (G. C.), Ansbacher (S.) et Bender (R. C.). — Photochimie et vitamine G. 599
Sure (B.), Kik (M. C.) et Buchanan (K. S.). — Enzymes et avitaminoses. I et II 185
Surmont (H.), Buttiaux (R.) et Sevin (A.). — Angio-cholécystites dysentériques. 462
Swanson (P. P.), Timson (G. H.) et Frazier (E.). — Régime avec édestine pour le rat blanc. 667
Swoboda (O.). — [Voir Hesse (E.) et —] 60

T

Tainter (M. L.). — Dinitrophénol . . 463
—, Pedden (J. R.) et James (M.). — Amines bronchodilatatrices 244
Tanasescu (G.). — [Voir Paulian (D.) et —]. 687
Tatum (A. L.) et Cooper (G. A.). — Etude du mapharsène 606
Tatum (E. L.), Peterson (W. H.) et Fred (E. B.). — Facteur stimulant les bactéries butyriques 540
Tauber (H.) et Kleiner (I. S.). — Dosages de vitamine C. 239
— et —. — Dosage enzymatique de la vitamine C. 766

©BIU Santé

Pages.

TAUBER (H.), KLEINER (I. S.) et MISHKIND (D.). — Oxydase de l'acide ascorbique 598
TAUBMANN (G.). — Dosage de l'arsenic. 607
TCHOUBAR (B.). — [Voir TIFFENEAU (M.), WEILL (P.), GUTMANN (J.) et —]. . . 238
TÉCHOUEYRES (E.). — Officier de la Légion d'honneur. 17
TENDICK (F. H.). — [Voir DOX (A. W.), BYWATER (W. G.) et —]. 726
TEODORU (Mlle). — [Voir NITZULESCU (J.), OBNSTEIN (I.) et —] 461
TESTONI (P.). — Bromofenchone . . . 464
THAUER (A.). — Intoxication par AsH³. 607
THÉNINT (A.) et INGÉ (A.). — Etude de la liane parfumée *Hanghomia Marseillei* sp. nov. 545, 635
THIENES (C. H.), HOCKETT (A. J.), PATEK (P.) et SHUTTER (L.). — Dérivés de l'adrénaline et muscles lisses. . . 191
—. [Voir PATEK (P.) et —]. 191
—. [Voir HOYT (E.), PATEK (P.) et —]. 191
THIESSE (X.), VÉRAIN (M.) et ZIEGLER (A.). — pH des liquides biologiques. 662
THIMANN (K. V.). — Hormone de croissance végétale 539
THIVOLLE (L.). — Dosage du phosphore. 672
THOMANN (J.). — Solutions injectables. 321
—. — Dosage du vioforme 324
THOMAS (J.). — [Voir BIGWOOD (E. J.) et —]. 241
—. — [Voir BIGWOOD (E. J.), — et HERBO (H.)]. 661
THOMAS (P. E.). — [Voir FOSSE (R.), — et DE GRAEVE (P.).] 397
—. [Voir FOSSE (R.), DE GRAEVE (P.) et —] 397
THUILLANT (R.). — [Voir GABRELON (L.) et —]. 331
—. — [Voir GABRELON (L.). — et MALEYRIE (R.).] 330
THURET. — Phytopharmacie. 251
TIFFENEAU (M.) et BROUN (D.). — Ions H ou OH et tonus intestinal. 332
— et —. — Microdosage des bromures anesthésiques. 397
— et WEILL (P.). — Aldéhyde phénylcrotonique 237
—, —, GUTMANN (J.) et TCHOUBAR (B.). — Transpositions en série hexanique. 233
TILLY (F.). — *Identification des barbituriques par le réactif de* MILLON. . 587
TIMM (O. K.). — [Voir OLMSTED (W. H.), CURTIS (G.) et —]. 537
TIMSON (G. H.). — [Voir SWANSON (P. P.), — et FRAZIER (E.).] 667
TITUS (H. W.). — [Voir BURROWS (H. W.), FRITZ (J. C.) et —]. 597
TIXIER (G.) et BECQ (J.). — Essai des ferments lactiques 680
TOMESCO (T.). — [Voir KAHANE (E.) et —] 670
TOMEY (L. F.). — [Voir GUERRANT (N. B.), DUTCHER (R. A.) et —]. 598
TORAUDE (L.-G.). — Quelques écrits . 43, 225
—. — Le dîner annuel du B. S. P. . . 265
—. — [Voir BOSVIEL (J.), DUFAU (Em.), RAZET (Ph.) et —] 128

Pages.

TORAUDE (L.-G.) [Voir DUFAU (Em.) et —]. 18
TOUBEAU (Maxime). — Nomination . . 258
TOURNADE (André), MALMÉJAC (J.) et ROCCHISANI (L.). — Action périphérique du nitrite d'amyle 543
— et ROCCHISANI (L.). — Noradrénaline. 190
TRAUTMANN (Mlle S.). — [Voir AMBARD (L.) et —]. 601
TRAVERSE (P. DE). — [Voir RATHERY (Fr.), CHOAY (A.) et —]. 666
TRENSZ (F.). — Séroflocculation palustre 319
TREVORROW (V.) et FASHENA (G. J.). — Dosage de l'iode en biologie. . . . 670
TRIENDL (E.). — [Voir STRAUB (W.) et —] 606
TRUHAUT (René). — Médaille d'or de l'internat en pharmacie 166
TSCHIRCH (Al.). — 80e anniversaire. . 257
TURLUR (J.). — [Voir LESPAGNOL (A.), BIZARD (G.) et —] 555
TUSZON (P.). — [Voir ZECHMEISTER (L.) et —]. 602

U-V

UNGAR (G.). — Gardénal et adrénaline. 190
VALAER (P.) et MALLORY (G. E.). — Aloès et ses constituants 681
VALETTE (Guillaume). — *Action de l'oléate et du ricinoléate de Na sur la lécithine* 408
—. — Quinine fixée sur les Paramécies. 600
— et SALVANET (R.). — *Le constituant purgatif de l'huile de ricin.* 289
— et —. — *Les causes de l'action purgative de l'huile de ricin* 696
VALLA (Mlle S.). — Lipides et stérols dans l'inanition. 660
VALLETTE (A.). — [Voir BEZSSONOFF (N.), — et SACREZ (R.).] 676
VAN AUKEN (H. A.). — [Voir FULTON (M. N.), —, PARSONS (R. J.) et DAVENPORT (L. F.).] 603
VAN CAMP (G.). — Endosomase. . . . 460
VANDECAVEYLE (S. C.) et VILLANUEVA (B. R.). — Morphologie des bactéries du sol 541
VAN DEN BRANDEN (F.). — [Voir POTTIER (R.) et —]. 606
VAN DER LINDEN (P.). — Centre cardio-régulateur vagal de la tortue . . . 247
VAN ITALLIE (L.). — Retraite. 237
VAN MOORLEGHEM (G.). — [Voir LESTRA (H.), JOURDAIN (R.) et —] 630
VAN SCHOOR (Oscar). — Manifestation confraternelle et médaille —. . . . 136
—. Nécrologie (1873-1936). 209
VAN SLYKE (D.). — Equilibre acide-base et formule d'HENDERSON . . . 602
VARADY (M.). — [Voir ISSEKUTZ (B. VON) et —]. 189
VARS (H. H.). — [Voir PFIFFNER (J. J.), WINTERSTEINER (O.) et —] . . . 726
VELLUZ (Léon). — Acides biliaires, toxines tétanique et diphtérique. . 541
—. — Prix à l'Académie des Sciences. 258
VÉRAIN (M.). — [Voir THIESSE (X.), — et ZIEGLER (A.).]. 662

©BIU Santé

Pages.

VERDOLLIN (I.). — [Voir CHEVALLIER (A.), CORNIL (L.) et —]. 676
VERNET (Mlle A.). — [Voir MANCEAU (Pierre), REVOL (L.) et —]. 14
VESSELOVSKY (Olga). — [Voir ZUNZ (E.), SANCHEZ DE LA CUESTA (G.) et —]. . 464
VIAL (J.). — [Voir HERMANN (H.) et —]. 190
VIGNOLI (Louis). — Nomination de professeur 158
VILLANOVA (R.). — [Voir ROYO VILLANOVA (R.)] 461
VILLANUEVA (B. R.). — [Voir VANDECAVEYLE (S. C.) et —] 541
VILLARET (M.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — Pharmacodynamie hydrologique. 675
VILLENEUVE (Ch. P. H.). — Promotion. 191
VINCENT (Emile). — Election de sénateur 48
VINCENT (H.) et MOREL (F.). — Neutralisation du curare. 673
VIOLLE (H.). — Ricinoléate de sodium. 317
VITTE (G.). — [Voir CHELLE (L.) et —]. 674
VLEESCHHOUWER (G. DE). — Action des dérivés du dioxane (I et II) 250
VOLLMER (H.). — Accoutumance, hypersensibilité, âge, etc. 683
VOLMAR (Yves). — Election académique 135
— et HOFFMANN ( ). — Complexes antimoniés 658
— et REVEL (P.). — Emétiques de bismuth. 680

W

WAGENAAR (M.). — Empreintes digitales 141
WALTER (E. D.). — [Voir BURREL (R. C.) et —]. 319
WALTON (R. P.) et LAWSON (E. H.). — Pharmacologie du pyridium. . . . 464
WANG (C. C.). — Dosage du calcium. 673
WEATHERBY (J. H.) et HULPIEU (H. R.). — Ethyl-ester de la glycine. . . . 249
WEBER (A. P.). — [Voir BERTRAND (G.) et —]. 666
WEESE (H.). — Digitale 335
— et DIECKHOFF (J.). — Cumulation des digitaliques chez le chat. . . . 336
WEILL (P.). — [Voir TIFFENEAU (M.) et —] 237
—. [Voir TIFFENEAU (M.), —, GUTMANN (J.) et TCHOUBAR (B.)]. 238
WEINBACH (A. P.). — Microdosage du Na 670
WEISS (R.). — [Voir SARTORY (A. et R.), MEYER (J.) et —]. 462
WEISS (Soma) et ELLIS (L. B.). — Acétylcholine et acétyl-β-méthylcholine intraveineuses 329
WELCH (A. D.) et HENDERSON (V. E.). — Hydrastine, bicuculline et adlumine 544
WELCH (A. DE M.). — Oxydation et stabilisation de l'adrénaline. . . . 245
WELLER (G.). — [Voir BINET (L.) et —]. 673

Pages

WENSE (T.). — Adrénaline et Paramécies. 246
WEST (R.). — [Voir DAKIN (H. D.) et —] 597
WESTRA (J. J.). — Iodures alcalins. . 543
WETROFF (G.). — [Voir MOUREU (H.) et —] 657
WHITE (A. C.). — Digoxine 334
WICHLER. — [Lire : WIEHLER (A.).]. . 334
WIEHLER (A.). — [Voir RÖHL (A.) et —]. 334
WILBAUX (René). — *Tephrosia Vogelii*. 681
WILDER (O. H. M.). — [Voir BETHKE (R. M.), RECORD (P. R.) et —] . . . 668
WILLHEIM (R.). — [Voir FRISCH (Mlle C.), LEDERER (E.) et —] 663
WILLIAMS (R. D.) et OLMSTED (W. H.). — Résidu indigestible du son. . . 398
WILSON (D. W.). — [Voir BOTT (P. A.) et —] 539, 597
WILSON (Marg. Alberta). — [Voir HORN (D. W.) et —]. 681
WINTERSTEINER (O.). — [Voir PFIFFNER (J. J.), — et VARS (H. H.)]. . . . 726
WIRICK (A. M.). — [Voir BILLS (C. E.), MASSENGALE (O. N.), MC DONALD (F. G.) et —] 187
WOLFERS (D.). — Mesures de pH. . . 660
WOLFF (H. J.). — Toluylène-diamine. 463
WOLFF (R.). — [Voir RATHERY (Fr.), — et RANGIER (M.).] 675
WOLFFE (J. B.) et MUNCH (J. C.). — Aconit et aconitine 544
WOLFROMM (G.). — Pyélo-néphrite colibacillaire 688
WOMACK (M.) et ROSE (W. C.). — Acides aminés et croissance 725
WOODLEY (J. D.). — [Voir HAAG (H. B.) et —]. 333
WRIGHT (Charle I.). — Effets respiratoires de la codéine et de ses isomères 127
—. Effets de la dihydrocodéine, etc. 127
WURMSER (Mlle Lise). — [Voir HAZARD (R.) et —]. 190, 604

Y-Z

YARDIN (Henri). — Nomination de professeur suppléant 282
YOUNGKEN (H. W.). — Graines et épis des *Plantago* 57
ZAEPFFEL (H.). — Lysats globulaires. 664
ZECHMEISTER (L.) et TUSZON (P.). — Pigments de la graisse humaine. . . 602
ZIEGLER (A.). — [Voir THIESSE (X.), VÉRAIN (M.) et —] 662
ZUNZ (E.). — Hypophyse et glycémie. 240
— et JOURDAN (Fernand). — Effets respiratoires du 883 F. 251, 535
— et —. — Effets du 883 F. sur la glycémie 251
— et —. Effets excito sécréteurs. . . 251
— et —. — Diurèse et amino-dioxanes. 254
— et SANCHEZ DE LA CUESTA (Gabriel). — Toxicité du lanadigoside 333
—, — et VESSELOVSKY (O.). — Coagulation sanguine *in vivo* 464

©BIU Santé

TABLE DES OUVRAGES ANALYSÉS

Pages.

A

ALPHANDÉRY (E.). — Flore mellifère . 185
ANCONA (U. D'). — [Voir VOLTERRA (V.) et —]. 312
AUNIS (M.). — Influence des anions sur l'activité de la pancréatine et de la salive (*Thèse D. Pharm.*) 535

B

BENOIT (J.). Le testicule. 724
—. — L'ovaire. 724
BOSVIEL (J.), DUFAU (Em.), RAZET (Ph.) et TORAUDE (L.-G.). — Législation française des substances vénéneuses 128
BOUVET (Maurice). — Histoire de la Pharmacie en France des origines à nos jours. 263
BRARD (D.). — Etude toxicologique du chrome (*Thèse D. Pharm.*) 55
BRETIN (PH.). — [Voir PLANCHON (L.), — — et MANCEAU (P.).] 122
BRETON (R.). — Recherche, dosage et rôle du plomb dans les aliments de conserve (*Thèse D. Pharm.*) . . 536
BROCQ-ROUSSEU (D.) et ROUSSEL (G.). — Le sérum normal. Récolte et caractères physiques 54
BRUÈRE (PL.). — Rôle du pharmacien dans la protection contre les attaques aériennes 103
— et VOULOIR (G.). — Face au péril aéro-chimique 192
BUSSIT (JACQUES). — Sur l'arginine et l'histidine. 459

C

CAHN (TH.). — Mécanismes chimiques chez les êtres vivants. 316
CAILLON (O.). — Dictionnaire étymologique (*nouv. édit.*). 288
CERBELAUD (R.). — Formulaire de Parfumerie, 3e vol 287
CORDIER (D.). — [Voir MAGNE (H.) et —]. 457
CORTESI (FABRICIO). — Plantes officinales et médecine populaire des colonies italiennes d'Afrique . . . 595
CORTESI (R.). — Notes médicales du pharmacien. 457
COUTIÈRE (H.). — Connais-toi, ou la Physiologie sans pleurs 225

Pages.

CRINON (J.). — Marianne la femme sans homme 288
CROZIER (W. J.). — Déterminisme et variabilité chez les organismes. . . 313

D

DELATER (G.). — Joseph ou l'école de la sensualité 43
DELAUNEY (PIERRE). — Action, sur les microbes, des substances phénoliques. Action antiseptique des dérivés salicyliques (*Thèse D. Sc. nat.*). 334
DÉRIBÉRÉ (M.). — Les applications industrielles du *p*H 234
DIESNIS (M.). — Déliquescence et efflorescence. Etats hygrométriques critiques (*Thèse D. Pharm.*). . . . 55
DUFAU (Em.). — [Voir BOSVIEL (J.), —, RAZET (Ph.) et TORAUDE (L.-G.). . . 128
DURAND-DESTOUCHES (MARCEL). — Poèmes. 168

E-F

EPHRUSSI (B.). — Phénomènes d'intégration dans les cultures de tissus. 311
FANDRE (A.). — Le crin de Florence . 144
FLUCK (H.), SCHLUMPF (E.), SIEGFRIED (K.). — Atlas micrographique des drogues de la Pharmacopée helvétique 121

G

GAIN (F.-J.). — Sur la saignée de l'*Hevea* 123
GAUTIER (E.-F.). — L'Afrique noire occidentale 315
GIBRIN et HECKLY (L. C.). — Défense passive organisée. Personnel et matériel. 535
GOIFFON (R.). — Manuel de coprologie clinique (3e *édit.*). 125
GORIS (A.) et LIOT (André). — Incompatibilités pharmaceutiques 80
GRAUX (Lucien). — L'année de l'Obélisque 55
GRIGNARD (Victor). — Traité de Chimie organique, tome I 453

©BIU Santé

Pages.

Guépin (Jacques). — La conception colloïdale de la vie, d'après A. Lumière 595
Guillaume (A.). — Protégeons-nous contre les attaques aériennes . . . 31
Guillot (C.) et Guillot (M.). — Manuel de stage en pharmacie (8e *édit.*). 125
Guillot (Marcel). — [Voir Guillot (C.) et —]. 125
Guyénot (E.). — La détermination du sexe et l'hérédité 655

H-K

Heckly (L. C.). — [Voir Gibrin et —]. 535
Koltzoff (N. K.). — Physiologie du développement et génétique. . . . 235

L

Lafond (R.). — Les poivres rouges, leur expertise (*Thèse D. Pharm.*) . 536
Lalande (André). — Les thermostats 394
Lambert (Louis). — L'ostréiculture, la mytiliculture et la conchyliculture; leur contrôle sanitaire. . . . 167
Laurent (J.). — La langue internationale *Ido*; application aux sciences pharmaceutiques (*Thèse D. Pharm.*). 53
Legeay (Maurice). — Etude anatomique du bois des arbres et arbustes de France (*Thèse D. Pharm.*) . . . 253
Lespagnol (Albert). — Pharmacie chimique avec les préparations industrielles des médicaments. . . 391
Leulier (Maurice). — Camphocarbonates d'alcaloïdes (*Thèse Pharm. sup.*) 314
Leys (André). — Eaux polluées. Consommation d'oxygène et capacité d'épuration (*Thèse*). 456
Liot (André). — [Voir Goris (A.) et —]. 80
Loureiro (J. A. de). — L'ivresse (Physiologie de l'aliment excitant). . . 313
—. Problèmes d'hygiène alimentaire. 458

M

Magne (H.) et Cordier (D.). — Les gaz de combat 457
Manceau (Pierre). — [Voir Planchon (L.), Bretin (Ph.) et —] 122
Margaillan (L.). — [Voir Rivals (P.), — et Padova (R.)]. 124
Markovitch (D.). — Pharmacognosie du *Scopolia carniolica*. Jacq. . . . 596
Mauricio (Frère). — [Voir Sennen (Fr.)]. 311
Minz (B.). — La sécrétion de l'adrénaline; son système neuro-humoral. 458
Mund (W.). — L'action chimique des rayons α en phase gazeuse 395

Pages.

N-O

Nicklès (Adrien). — La botanique au désert] 104
Okkels (H.). — Les parathyroïdes . . 457

P

Padova (R.). — [Voir Rivals (P.), Margaillan (L.) et —] 124
Paris (René). — Action de substances volatiles sur quelques glucidases (*Thèse D. Sc. nat.*) 235
Paulian (R.). — Le polymorphisme des mâles de Coléoptères 312
Philibert (A.). — Précis de Bactériologie médicale (3e *édit.*) 183
Planchon (L.), Bretin (Ph.) et Manceau (Pierre). — Précis de Matière médicale (Tome I) 122

R

Ravina (A.). — L'année thérapeutique, 1935 (5e *année*) 314
Razet (Ph.). — [Voir Bosviel (J.), Dufau (Em.), — et Toraude (L.-G.)] . 128
Richard (G.). — Etude des cétones chlorées (*Thèse D. Sc. phys.*) . . . 316
Rivals (P.), Margaillan (L.) et Padova (R.). — Matières grasses. Cires (Vol. I) 124
Roche (Andrée). — Plasticité des protéides et spécificité de leurs caractères 459
Roche (Jean). — Essai sur la biochimie des pigments respiratoires . . 393
—. [Voir Tian (A.) et —]. 392
Rosenthaler (L.). — Microanalyse toxicologique. 183
Roussel (Gaston). — [Voir Brocq-Rousseu (D.) et —] 54
Rumpf (B.). — Recherches sur la réaction colorée des aldéhydes (*Thèse D. Sc.*). 236

S

Schlumpf (E.). — [Voir Fluck (H.), — et Siegfried (K.).]. 121
Sennen (Frère). — Campagnes botaniques du Maroc oriental 311
Siegfried (Kurt). — [Voir Fluck (H.), Schlumpf (E.) et —] 121
Soueges (R.). — La segmentation. I et II. 394
Sprecher von Bernegg (A.). — Plantes productrices d'huiles 310
Staner (P.). — Plantes congolaises à fruits comestibles 124
Sutra (D.). — Etude de la constitution de l'amidon 724

©BIU Santé

Pages.

T

TABONE (J.). — L'électrodialyse en toxicologie (*Thèse Pharm. sup.*) . . 315
TIAN (A.). — Notions de chimie générale et physico-chimie 310
— et ROCHE (J.). — Précis de chimie à l'usage du P. C. B. 392
TIMMERMANS (JEAN). — Les solutions concentrées ; les mélanges binaires de composés organiques. 455
TORAUDE (L.-G.) — [Voir BOSVIEL (J.), DUFAU (Em.), RAZET (Ph.) et —] . . 128
TRABUT (L.) — Répertoire des noms indigènes des plantes de l'Afrique du Nord. 596

V

VOLTERA (V.) et D'ANCONA (U.). — L'association biologique au point de vue mathématique 312
VOULOIR (G.). — [Voir BRUÈRE (P.) et —]. 192

Pages.

W

WASICKY (R.). — Guide pour les recherches de Pharmacognosie. . . . 122
WEESE (H.). — Digitalis 310

X

(*Anonymes*)

X... — Annuaire de la défense des cultures. 315
X... — L'Avenir de la Pharmacie (*périodique*) 137
X... — Bulletin des Biologistes-Pharmaciens (*périodique*) 137
X... — Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques médicales. . . . 216
X... — Nutrition (*périodique*). 317
X... — Trois siècles de l'Académie française 55
X... — L'Union pharmaceutique (*périodique*) 53
X... — Year Book of the American pharmaceutical Association 1933, (vol. XXII) 184

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

Paris. — A. MARETHEUX et L. PACTAT, imp., 1, rue Cassette.