Bibliothèque numérique
medic@

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

1937. - Paris : [s.n.], 1937.
Cote : Pharmacie P 31249

PARIS biu Santé

(c) Bibliothèque interuniversitaire de santé (Paris)
Adresse permanente : http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/medica/cote?pharma_p31249x1937x4401

©BIU Santé

P 31.219

Tome XLIV. — 39e année. N° 1 Janvier 1937.

Bulletin
DES
Sciences Pharmacologiques

BIBLIOTHÈQUE DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE 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, 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, VIGNOLI (Marseille); LENORMAND, P. LE GAC, CORMIER, TIOLLAIS (Rennes); GUÉRITHAULT (Nantes); CARON, CARREZ, RAQUET, M. PAGET (Lille),
et MM. EM. ANDRÉ, L. ANDRE, BACH, BEDEL, J. BOUQUET, F. BOUSQUET, BRISSEMORET, P. BRUÈRE, CHOAY, DELABY, DUMESNIL, FOURNEAU, Mlle M. Th. FRANÇOIS, MM. P. GARNAL, LESPAGNOL, LÉVÊQUE, Mlle J. LÉVY, MM. R. MASSY, A. MEUNIER, CH. MICHEL, PICON, J. RÉGNIER, L. REVOL, 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.***

Ce numéro contient une feuille supplémentaire.

©BIU Santé

ARSÉNOMYL

NOUVEL ARSÉNOBENZOL

en solution aqueuse pour injections intramusculaires indolores

Boîte de 1 ampoule à	0 gr. 30,	prix marqué.		8 »
— —	0 gr. 50,	—		11 50
— —	0 gr. 70,	—		13 »
— —	0 gr. 90,	—		14 50
— —	1 gr. 05,	—		15 30

OLBIA

Solution huileuse de Bismuth pour injections intramusculaires

Boîte de 10 ampoules de	2 cmc.,	prix marqué		22 50
— 10 —	1 cmc.,	—		15 »
— 6 —	2 cmc.,	—		14 50
— 6 —	1 cmc.,	—		10 »

ÉTABLISSEMENTS MOUNEYRAT

12, Rue du Chemin-Vert, à VILLENEUVE-LA-GARENNE (SEINE)

Tél. : NORD 03-34 et NORD 66-53

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

1937. Tome XLIV.

©BIU Santé

©BIU Santé

P.31.24

Bulletin

DES

Sciences Pharmacologiques

ORGANE SCIENTIFIQUE ET PROFESSIONNEL

ANNÉE 1937

TOME XLIV

FACULTÉ DE PHARMACIE PARIS BIBLIOTHÈQUE



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-XIII[e].
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 (D[r]), *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-VI[e].
BERTAUT-BLANCARD (A.), Pharm., 66, rue de La Rochefoucauld, Paris-IX[e].
BERTRAND (G.), *Membre de l'Institut*, membre de l'Ac. de Médec., Chef de service à l'Inst. Pasteur, 28, rue Dutot, Paris-XV[e].
BLAQUE (G.), D[r] U. (Ph[ie]), 5, rue Mesnil, Paris-XVI[e].
BLOCH (A.), ancien Pharm. Général des Troupes coloniales, 10, avenue Constant-Coquelin, Paris-VII[e].
BONJEAN (E.), D[r] ès sc., 77, rue de Prony, Paris-XVII[e].
BOST (D[r]), Pharm., à Villefranche-sur-Saône (Rhône).
BOTTU, *Prof. honoraire* à l'Ecole de Médecine et de Pharm. de Reims.
BOUQUET (D[r] H.), 23, r. de Lille, Paris-VII[e].
BOUSQUET (D[r] F.), Pharm., ancien prépar. à la Fac. de Méd. de Paris, 73, avenue Victor-Emmanuel-III, Paris-VIII[e].
BOYER (D[r] P.), Ancien préparateur à la Fac. de Médecine de Paris.
BRISSEMORET (D[r] M.), Pharm., Chef de laboratoire hon[re] à la Fac. de Méd. de Paris, rue Besson, à Chelles (Seine-et-Marne).
BRUÈRE (P.), D[r] U. (Ph[ie]), D[r] ès sc., ancien Pharmacien Colonel de l'Armée, 5, rue Boucicaut, Paris-XV[e].
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 (D[r]), *Agrégé* des Fac. de Méd., 11, rue Condorcet, Paris-IX[e].
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, D[r] ès sc., Industriel à Grasse, Insp. de l'Enseignement technique, 1, rue de Chazelles, Paris-XVII[e]
CHARONNAT (R.), Pharm. des hôp., assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
CHEVALIER (D[r] J.), 11, rue Mademoiselle, Versailles.
CHOAY (E.), Pharm., méd. d'or des hôp. de Paris, 48, rue Théophile-Gautier, Paris-XVI[e].
CORMIER (M.), *Prof.* à l'Ecole de Méd. et de Pharm. de Rennes.
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, D[r] U. (Ph[ie]) Paris, fabric. de prod. pharmac. à Courbevoie (Seine).
DELABY (R.), *Agrégé* à la Faculté de Pharmacie de Paris.
DELÉTANG (R.), D[r] U. (Ph[ie]) Paris, anc. chef de laborat. des Hôpitaux de Paris.
DESGREZ (D[r] A.), *Membre de l'Institut*, *Prof. honoraire* à la Fac. de Méd., 78, bd. St-Germain, Paris-V[e].
DOLIQUE (R.), Assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
DOURIS (R.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Nancy.
DUBAR (D[r]), ex-secr. adj. de la Soc. de Méd., 47, r. Pierre-Charron, Paris-VIII[e].
DUMESNIL (E.), Pharm., D[r] U. (Ph[ie]) Paris, 10, rue du Plâtre, Paris-IV[e].
FAUCON, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Montpellier.
FAURE (J.), Pharm., D[r] U. (Ph[ie]), Président du Syndicat des Produits pharmaceutiques, 8, rue Rembrandt, Paris-VIII[e].
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 (D[r]), Prof[r] libre d'élect. méd. à la Fac. de Méd de Paris.
FRANÇOIS (M[lle] M.-Th.), *Chargé de cours*, Faculté de Pharmacie, Nancy.
FREYSSINGE, Pharm., 6, r. Abel, Paris-XII[e].
GARNAL (P.), Président du Syndicat des Pharmaciens du Lot, à Cahors.
GAUDIN (O.), D[r] ès Sc., D[r] U. (Ph[ie]), 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-XV[e].
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-V[e].
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-VI[e].
GUÉRITHAULT (D[r] B.), *Prof.* à l'Ecole de plein exercice Méd. et Pharm., Nantes.
GUIART (D[r] 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 hôpitaux 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.), *Membre de l'Institut*, *Prof.* à la Fac. des Sciences et au Conservatoire nat. des Arts et Métiers, 19, rue Ernest-Renan, Paris-XV[e].

©BIU Santé

JUILLET (A.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Montpellier.
KAYSER (F.), *Chargé de cours*, Faculté de Pharmacie de Nancy.
LAMBIN (M^lle^ 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 (D^r^ H.), 19, avenue de Ségur, Paris-VII^e^.
LECOQ, D^r^ U. (Ph^ie^) 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.
LESPAGNOL (A.), *Agrégé* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Lille.
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 (M^lle^ J.), *Agrégé* à la Fac. de Médecine de Paris.
LIOT (A.), Pharm. sup^r^, D^r^ U. (Ph^ie^), 47, quai de la Tournelle, Paris-V^e^.
LUTZ (L.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Paris et à l'Inst. d'Agronomie coloniale.
MALMANCHE (L.-A.), D^r^ ès sc., Pharm. à Rueil (Seine-et-Oise).
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 (D^r^ P.), *Doyen honoraire* de la Fac. de Médecine de Strasbourg.
MEUNIER (A.), *Chargé de cours*, Faculté de Pharmacie de Nancy.
MICHEL (D^r^ 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, Maire d'Antony (Seine).
MOUSSERON, *Prof.* à la Faculté de Pharmacie de Montpellier.
PAGET (M.), *Prof.* 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, 100, rue Chardon-Lagache, Paris-XVI^e^.
PELTRISOT, D^r^ ès sc., anc. Chef de travaux à la Faculté de Pharm. de Paris, Avesnes-sur-Helpe (Nord).
PICON (M.), *Agrégé* à la Fac. de Pharm. de Paris, Pharm. des hôpitaux.
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.), D^r^ U. (Ph^ie^), 49, rue du Château-d'Eau, Paris-X^e^.
DE SAINT-RAT (L.), Préparateur de Chimie à l'Inst. Pasteur, Paris.
SARTORY (A.), *Doyen* de 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-V^e^.
TIFFENEAU (M.), Membre de l'Académie de Médecine, *Prof.* à la Fac. de Méd., Pharm. des hôp., Hôtel-Dieu, Paris-IV^e^.
TIOLLAIS (R.), *Prof.* à l'Ecole de Méd. et de Pharm. de Rennes.
TORAUDE (L.-G.), D^r^ U. (Ph^ie^), homme de lettres, 63, boulevard Saint-Michel, Paris-V^e^.
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.), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Marseille.
WEILL (G.), D^r^ U. (Ph^ie^), Pharmacien, 7, avenue d'Orléans, Paris-XIV^e^.
WEITZ (D^r^ R.), Pharm. des Dispensaires, Assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
WILDEMAN (E. DE), D^r^ ès sc., Conservateur au Jardin botanique de Bruxelles, 122, rue des Confédérés, Bruxelles.
ZOTIER (V.), D^r^ U. (Ph^ie^) Paris, Pharm. à Fontenay-sous-Bois (Seine).

RÉDACTEURS EN CHEF : **Prof. Em. PERROT — Prof. 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

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

René Tiollais. La série cacodylique (*à suivre*) 7

C.-J. Ravaud. Etude de l'administration des médicaments par suppositoires et ovules 36

Raymond-Hamet. Sur la présence, dans les écorces du *Corynanthe paniculata* Welwitsch, d'un isomère lévogyre de la yohimbine. 54

C. Galaine et C. Houlbert. Procédé pratique nouveau pour la conservation des liquides fermentescibles et plus spécialement du lait. 59

Notes de phytothérapie :

Henri Leclerc. Les vieilles panacées : le bédégar 61

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux 69

2° Journaux, Revues, Sociétés savantes. 73

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]



La série cacodylique.

A la suite d'études entreprises sur les cacodylates alcalino-terreux, nous avons eu l'occasion de faire la bibliographie des composés du cacodyle et nous avons pensé qu'il serait intéressant de rassembler et de résumer les travaux effectués sur ces composés arsenicaux. Nous allons donc ici essayer de faire un exposé aussi complet que possible de cette série cacodylique depuis son origine jusqu'à nos jours.

Liqueur de Cadet.

Louis-Claude Cadet de Gassicourt [1], pharmacien militaire, découvrit en 1760, en chauffant un mélange d'anhydride arsénieux et d'acétate de potassium, un liquide d'odeur alliacée, spontanément inflammable, qui reçut le nom de liqueur fumante de Cadet [2].

Ce produit fut étudié par Bunsen [3]. Ce savant reconnut qu'il était constitué, pour la plus grande partie, par un mélange de diméthylarsenic (*Arsendimethyl*) et d'oxyde de diméthylarsenic (*Arsen-*

1. Reproduction interdite sans indication de source.

©BIU Santé

dimethyloxyd). Berzelius le nomma « cacodyle » à cause de son odeur.

Valeur et Gailliot [4] ont déterminé la composition de cette huile de Cadet, et ont pu montrer qu'elle était formée du mélange suivant :

Triméthylarsine	2,6 °/₀
Oxyde de cacodyle	40 °/₀
Cacodyle	55,9 °/₀
Penta et heptaméthyltriarsine	1,3 °/₀
Méthylarsenic (CH^3As)	0,2 °/₀

Ces auteurs indiquent que l'huile de Cadet fraîchement préparée se présente en liquide noirâtre, s'enflammant spontanément à l'air. On peut la conserver dans un flacon à l'abri de l'air. Il se forme peu à peu un dépôt noir constitué par de l'arsenic et un polymère du méthylarsenic, puis un produit rouge apparaît dans la partie liquide. Ce composé rouge se dépose à son tour et le liquide s'éclaircit; ce corps rouge isolé, constitué par du méthylarsenic, a été étudié par Auger [5].

Valeur et Gailliot ont étudié le polymère du méthylarsenic et lui ont attribué la formule : $(CH^3As)^5$. Il bout à 190° sous 5 mm.

Le méthylarsenic se décompose en donnant de l'arsenic, du cacodyle et de la triméthylarsine. Il se fait d'abord de l'arsenic et du cacodyle :

$$4\,CH^3As \rightarrow 2\,As + (CH^3)^2As - As(CH^3)^2.$$

Puis une partie du cacodyle donne la triméthylarsine :

$$(CH^3)^2As - As(CH^3)^2 \rightarrow CH^3As + (CH^3)^3As.$$

La triméthylarsine à son tour peut réagir sur le méthylarsenic pour donner la penta- et l'heptaméthyltriarsine :

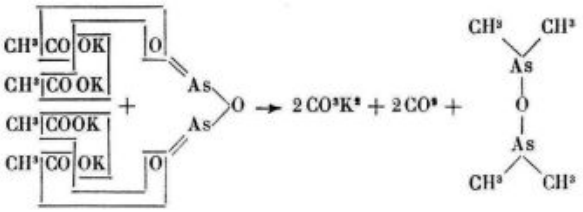
$$(CH^3)^3As + 2\,CH^3As \rightarrow (CH^3)^5As^2$$
$$2\,(CH^3)^3As + CH^3As \rightarrow (CH^3)^7As^3.$$

La formation du méthylarsenic est expliquée de la façon suivante : une partie de l'anhydride arsénieux se trouvant réduit en sous-oxyde d'arsenic OAs^2, ce dernier réagit sur l'acétate de potassium.

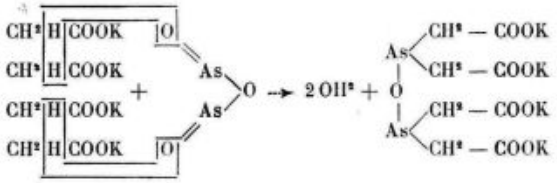
$$\begin{matrix} CH^3\boxed{COOK} \\ CH^3\boxed{CO}\boxed{OK} \end{matrix} + \boxed{O}\boxed{As^2} \rightarrow 2\,CH^3As + CO^3K^2 + CO^2$$

©BIU Santé

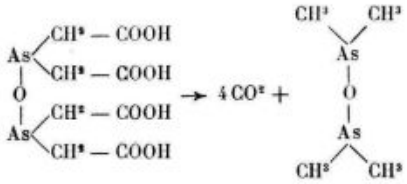
Quant à l'oxyde de cacodyle, constituant la majeure partie de la liqueur de CADET, il se forme d'après la réaction classique :



Il serait d'ailleurs possible d'admettre que l'anhydride arsénieux analogue à l'acide azoteux, réagirait comme un aldéhyde en produisant une véritable réaction de PERKINS de la façon suivante :



Le sel obtenu, par hydrolyse et perte de CO^2, fournirait l'oxyde de cacodyle :



Ces séries de réactions nous expliquent donc la présence des différents composés retirés de la liqueur de CADET. Nous dirons maintenant quelques mots de la penta- et de l'heptaméthyltriarsine.

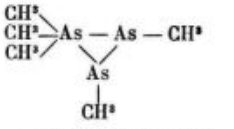
L'étude de ces deux produits a été faite par VALEUR et GAILLIOT [6]. Après avoir séparé le cacodyle, l'oxyde de cacodyle et la triméthylarsine par distillation fractionnée dans une atmosphère de gaz carbonique, ces auteurs ont pu extraire du résidu, par une nouvelle distillation dans le vide, un liquide bleu, spontanément inflammable, à odeur alliacée, dont le point d'ébullition est de 115° à 120° sous 5 mm., la densité 1,647 à 15° et devenant visqueux à —80° sans cristalliser. Ce liquide insoluble dans l'eau se dissout légèrement dans l'acide chlorhydrique concentré; il est soluble dans l'alcool, le benzène, l'éther. La détermination de son poids moléculaire par

©BIU Santé

cryoscopie indique qu'il contient trois atomes d'arsenic dans sa molécule. Analysé, il répond à la formule $(CH^3)^6As^3$.

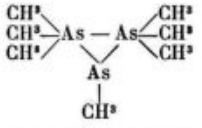
Mais l'action de l'iodure de méthyle montre que ce corps est un mélange de pentaméthyltriarsine (42,6 %) dont la formule brute est $(CH^3)^5As^3$ et d'heptaméthyltriarsine (57,4 %) $(CH^3)^7As^3$.

Leurs formules développées s'écrivent ainsi :



Pentaméthyltriarsine.

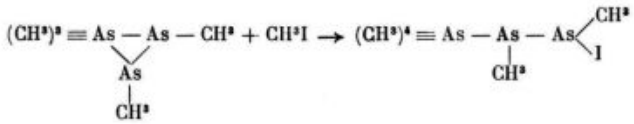
et



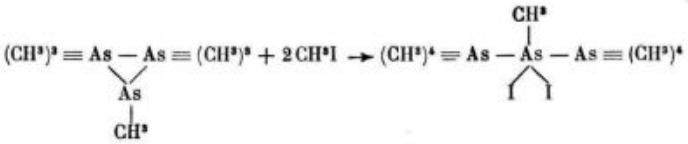
Heptaméthyltriarsine.

L'iodure de méthyle réagissant sur ces deux méthyltriarsines donne des combinaisons différentes :

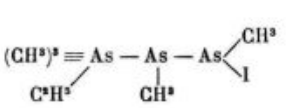
Avec la pentaméthyltriarsine, on a un produit liquide jaunâtre dont la composition est représentée par la formule :



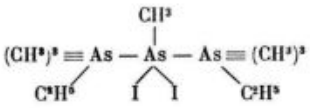
Avec l'heptaméthyltriarsine la réaction exige deux molécules d'iodure de méthyle, et donne un corps cristallisé.



Avec l'iodure d'éthyle les produits obtenus sont analogues et ont respectivement pour formule :



et



Tous ces corps à trois atomes d'arsenic dans la molécule sont très stables, mais, jusqu'à présent, il n'a pas été possible de faire leur synthèse autrement qu'en partant de l'huile de Cadet. Leur coloration bleue serait due à un phénomène de diffraction, grâce à la présence dans le liquide de petites particules d'oxyde d'arsine qui se seraient formées pendant la distillation dans le vide. Cette coloration

©BIU Santé

disparaît à l'air par suite d'une oxydation, néanmoins le liquide bleu peut être conservé plusieurs années à l'abri de l'air et de la lumière.

Cacodyle.

$$(CH^3)^2 = As - As = (CH^3)^2.$$

Le cacodyle a été isolé à l'état de pureté par Bunsen [3] qui l'a préparé en faisant agir le zinc, le fer ou l'étain, sur le chlorure de cacodyle à la température de 100°, en prenant certaines précautions [7].

$$2\,ClAs(CH^3)^2 + Zn \rightarrow Cl^2Zn + (CH^3)^2 = As - As = (CH^3)^2.$$

Il suffit de reprendre par l'eau ; le Cl^2Zn se dissout et il reste une couche huileuse de cacodyle.

Le sulfure de cacodyle est aussi réduit par le mercure en donnant du cacodyle, mais cette réduction se fait à la température de décomposition de ce dernier. Ce n'est donc pas un moyen de préparation.

Le cacodyle s'obtient encore en faisant réagir un excès d'hypophosphite de sodium en solution chlorhydrique sur l'acide cacodylique [8]. On distille dans un courant de CO^2.

Bunsen a considéré le cacodyle comme un radical isolé [9], opinion admise par Dumas [10], et c'est Berzélius qui lui donna le nom de cacodyle à cause de son odeur. Sa constitution chimique a été établie par Cahours et Riche [11] qui en firent la synthèse à partir de l'iodure de méthyle et de l'arséniure de calcium :

$$4\,CH^3I + As^2Ca^3 \rightarrow 2\,I^2Ca + (CH^3)^2 = As - As = (CH^3)^2.$$

Sa densité de vapeur permet de lui attribuer la formule :

$$(CH^3)^2 = As - As = (CH^3)^2.$$

Propriétés. — Le cacodyle est un liquide incolore, d'odeur alliacée infecte, caractéristique, bouillant à 163°, fondant à — 5°, de densité 1,447 à 15° [12].

Il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, l'acide sulfurique. Il est très oxydable, s'enflamme spontanément à l'air ; les produits de sa combustion sont le gaz carbonique, l'anhydride arsénieux et l'eau. Si l'oxygène n'est pas en quantité suffisante, il se fait une oxydation partielle qui donne de l'érythrarsine et de l'arsenic métalloïdique [13]. Par oxydation ménagée, il fournit l'oxyde de cacodyle et l'acide cacodylique.

Le cacodyle se combine encore au soufre, au chlore, au brome, à

©BIU Santé

l'iode, aux chlorures, bromures, iodures de méthyle et d'éthyle, au sulfate de méthyle, à l'iodure d'amyle.

L'acide nitrique l'oxyde et donne du nitrate d'oxyde de cacodyle [**14**].

Il réduit le chlorure mercurique en donnant du chlorure double de cacodyle et de mercure.

A 400°-500°, maintenu sous une cloche en présence de SO^4H^2, il se décompose, avec formation de méthane, d'éthylène et d'arsenic :

$$(CH^3)^2 = As - As = (CH^3)^2 \rightarrow 2As + CH^4 + C^2H^4.$$

Réduit par l'hydrogène, le cacodyle donne naissance à la diméthylarsine. Cette diméthylarsine traitée par le chlorure de cacodyle régénère le cacodyle [**15**] :

$$(CH^3)^2AsH + ClAs(CH^3)^2 \rightarrow ClH + (CH^3)^2 = As - As = (CH^3)^2.$$

Traité par le bromure de méthyle à 100°, le cacodyle donne le bromure de tétraméthylarsonium et le dibromure de triméthylarsine [**16**].

Avec l'iodure de méthyle à la température ordinaire, on obtient l'iodure de tétraméthylarsonium et avec un excès d'iodure de méthyle, il se fait un mélange équimoléculaire d'iodure de tétraméthylarsonium et de triiodure, mélange qu'on ne peut séparer que par la solubilité de ce dernier dans l'acétone [**16**].

COMBINAISONS DU CACODYLE

Chlorures de cacodyle.

On connaît deux chlorures de cacodyle :
le monochlorure $ClAs(CH^3)^2$
et le perchlorure ou trichlorure $Cl^3As(CH^3)^2$.

Monochlorure.

$ClAs(CH^3)^2$ [3].

Il est préparé en traitant la combinaison de l'oxyde de cacodyle avec le chlorure mercurique, par l'acide chlorhydrique concentré :

$$(CH^3)^2As - O - As(CH^3)^2 \quad 2Cl^2Hg + 2ClH \rightarrow 2ClAs(CH^3)^2 + 2Cl^2Hg + OH^2.$$

Si on traitait directement l'oxyde de cacodyle par l'acide chlorhydrique, on obtiendrait un oxychlorure non décomposable par distillation en présence de ClH.

Auger [**17**] prépare encore le chlorure de cacodyle par action

©BIU Santé

d'une solution chlorhydrique d'acide hypophosphoreux sur l'acide cacodylique :

$$2(CH^3)^2AsOOH + 3PO^2H^3 + 2ClH \rightarrow 3PO^3H^3 + OH^2 + 2ClAs(CH^3)^2.$$

On opère en quantité calculée. On distille le mélange ; le chlorure de cacodyle se sépare sous forme d'huile lourde. Pratiquement on opère avec l'hypophosphite de sodium et l'acide chlorhydrique [**18**].

On l'obtient encore en faisant agir le trichlorure de phosphore sur l'acide cacodylique :

$$2(CH^3)^2AsOOH + 2Cl^3P \rightarrow OCl^3P + ClH + 2ClAs(CH^3)^2.$$

On projette l'acide cacodylique dans le trichlorure de phosphore bien refroidi puis on traite par l'acide chlorhydrique concentré à froid, qui décompose l'oxychlorure de phosphore, lequel serait impossible à séparer du chlorure de cacodyle.

Le chlorure de cacodyle peut encore se former par réduction du chlorure ferrique par la diméthylarsine [**15**] :

$$(CH^3)^2AsH + 2Cl^3Fe \rightarrow ClAs(CH^3)^2 + 2Cl^2Fe + ClH.$$

Enfin une autre méthode consiste à traiter l'acide cacodylique par l'acide chlorhydrique en réduisant par le chlorure stanneux. On décante l'huile formée, on sèche sur du chlorure de calcium et on distille dans une atmosphère de gaz carbonique. Le liquide obtenu bout à 107° [**19**].

Propriétés. — Le chlorure de cacodyle est un liquide incolore, bouillant vers 100°, qui ne se solidifie pas encore à —45°. Distillé à l'air, il donne des vapeurs spontanément inflammables.

Le chlore du chlorure de cacodyle est complètement précipité par l'azotate d'argent.

Le chlorure de cacodyle est décomposé par une solution alcoolique de potasse.

Traité par des acides fixes comme l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique, l'acide chlorhydrique en est déplacé.

Par action du chlore gazeux il s'enflamme. Si cet élément est employé avec ménagement, il y a fixation d'une molécule de ce gaz pour donner le trichlorure $Cl^3As(CH^3)^2$.

Avec le brome, il se fait un chloro-bromure : $ClBr^2As(CH^3)^2$.

Le chlorure de cacodyle s'unit aux sels métalliques. Ainsi avec le chlorure cuivreux, on a un composé de formule $2[ClAs(CH^3)^2]Cl^2Cu^2$, obtenu avec un solution chlorhydrique de chlorure cuivreux et de chlorure de cacodyle.

©BIU Santé

Avec le chlorure cuivrique dans l'éther de pétrole, il se forme $ClAs(CH^3)^2Cl^2Cu$ qui, hydrolysé, donne un produit basique :

$$(CH^3)^2AsOHCl^2Cu.$$

Si on fait réagir le chlorure de cacodyle dans l'éther anhydre, il y a formation de chlorure d'éthyle et du composé $[(CH^3)^2As]^2O,2Cl^2Cu$. Le chlorure ferrique est réduit par le chlorure de cacodyle avec formation de chlorure ferreux et de trichlorure de cacodyle [**20**].

Avec le chlorure mercurique, on obtient des lamelles rhomboèdriques fondant à 210° analoges à la combinaison d'oxyde de cacodyle et de chlorure mercurique de Bunsen. La formule de ce composé serait : $(CH^3)^2AsClOHClHg$. Il est soluble dans l'eau (20). Avec le chlorure de platine, le chlorure de cacodyle donne un précipité rouge brique de formule $2[ClAs(CH^3)^2],Cl^4Pt$, obtenu avec une solution alcoolique de chlorure platine, et une solution alcoolique de chlorure de cacodyle. Il est décomposé par l'eau [**3**].

Le chlorure de cacodyle donne un composé d'addition avec la triméthylarsine [**21**].

Il existe également un composé d'addition avec la cinchonine qui peut être représenté par la formule $C^{19}H^{22}N^2O(CH^3)^2AsCl$. Ce corps peut cristalliser dans le chloroforme et retenir deux molécules de ce solvant : $C^{19}H^{22}N^2O(CH^3)^2AsCl,2Cl^3CH$ [**22**].

Enfin, en remplaçant les radicaux CH^3 du chlorure de cacodyle par des atomes de chlore, on peut arriver au trichlorure d'arsenic ; ce sont ces transformations analogues à celles du chlorure d'allyle [**23**].

Trichlorure.

$$Cl^3As(CH^3)^2 \text{ [3].}$$

Le trichlorure de cacodyle est préparé par action du chlore sur une solution froide de monochlorure dans le sulfure de carbone, ou encore par action du pentachlorure de phosphore sur l'acide cacodylique [**23**] :

$$(CH^3)^2AsOOH + 2Cl^5P \rightarrow 2OCl^3P + ClH + Cl^3As(CH^3)^2.$$

Il se présente en cristaux solubles dans l'éther anhydre. Il est décomposé par l'alcool en donnant du chlorure d'éthyle et le perchlorure basique de cacodyle de Bunsen $ClAs(CH^3)^2(OH)^2$.

Il est également hydrolysé en produisant de l'acide chlorhydrique et de l'acide cacodylique.

Oxychlorure de cacodyle [**3**].

Il est obtenu en chauffant le monochlorure avec l'eau, ou en traitant l'oxyde de cacodyle par l'acide chlorhydrique.

©BIU Santé

Il se présente sous forme d'un liquide bouillant à 109°. Sa constitution serait $6ClAs(CH^3)^2,(CH^3)^2As—O—As(CH^3)^2$.

Chlorure basique de cacodyle [3] [23].

$(CH^3)^2As(OH)^2Cl$.

Il se produit par action de l'air humide sur le chlorure de cacodyle, ou encore par action de l'acide cacodylique sur l'acide chlorhydrique concentré. PF. = 92° [20].

Il donne avec le chlorure mercureux un composé d'addition :

$(CH^3)^2AsClOHClHg$,

qui se présente en lamelles rhomboèdriques décomposables à 210° par la chaleur et par l'eau bouillante avec formation d'acide cacodylique, d'acide chlorhydrique, de mercure et de chlorure mercureux.

Chlorure double de cacodyle et de cuivre.

Il s'obtient par action de l'oxyde de cacodyle sur le chlorure cuivreux dissous dans l'acide chlorhydrique. Il précipite en blanc. On le lave à l'acide chlorhydrique, puis à l'eau distillée, en évitant le plus possible l'accès de l'air. Le lavage ne doit pas être trop poussé, car il y aurait décomposition. On le dessèche dans le vide.

Le chlorure double de cacodyle et de cuivre serait représenté par la formule $2(CH^3)^2AsCl,Cl^2Cu^2$.

C'est une poudre blanche, à odeur de cacodyle, s'oxydant à l'air en verdissant par suite de la production de chlorure cuivrique et de produits arsenicaux malodorants. Il est insoluble dans l'alcool et l'éther et est décomposable par la chaleur et l'eau bouillante.

BROMURE DE CACODYLE.

Le bromure de cacodyle a été obtenu par BUNSEN [3] en distillant le chloromercurate de cacodyle avec l'acide bromhydrique concentré, ou en réduisant l'acide cacodylique par l'hypophosphite de sodium en présence d'acide bromhydrique concentré à la température de 60° [16], [24].

Il peut aussi être préparé par action du chlorure de cacodyle sur le bromure de sodium.

Enfin, il se forme encore en fixant l'acide bromhydrique sur la diméthylarsine. On obtient ainsi un composé d'addition :

$(CH^3)^2AsH,BrH$,

se décomposant au-dessus de —10° en bromure de cacodyle et hydrogène [15] :

$$(CH^3)^2AsH,\ BrH \rightarrow BrAs(CH^3)^2 + H^2.$$

©BIU Santé

Propriétés. — Le bromure de cacodyle est un liquide jaune, bouillant de 128° à 129°.

Il peut fixer du brome pour former le tribromure $Br^3As(CH^3)^2$, composé instable se dédoublant facilement en bromure de méthyle et bibromure de méthylarsine Br^2AsCH^3.

Chauffé avec l'eau, le bromure de cacodyle donne naissance à l'oxybromure.

Oxybromure de cacodyle [3].

Il se prépare comme l'oxychlorure. Sa formule, d'après BUNSEN serait $[(CH^3)^2As]^2O,3[Br^2(As[CH^3]^2)^2]$.

C'est un liquide jaune à froid, incolore à chaud, qui, avec le mercure, donne un composé jaune citron volatilisable sans décomposition, mais décomposable par l'eau à l'ébullition avec mise en liberté de mercure, de protobromure de mercure et de produits arsenicaux.

IODURE DE CACODYLE.

L'iodure de cacodyle a été préparé en distillant l'oxyde de cacodyle avec l'acide iodhydrique concentré [3]. Il passe un liquide jaunâtre abandonnant des cristaux constitués par de l'iodure basique. La partie liquide forme l'iodure de cacodyle.

On peut l'obtenir encore par distillation du triodure de tétraméthylarsine (periodure d'arsenméthyle) $As(CH^3)^4I^3$ [25], ou par action du chlorure de cacodyle sur l'iodure de sodium. C'est un liquide jaunâtre, sirupeux, bouillant à 155-160° [20], insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther, l'alcool.

Il donne des combinaisons avec le chlorure mercurique. Il brûle à l'air et est décomposé par l'acide sulfurique et l'acide azotique.

Oxyiodure de cacodyle [3].

L'oxyiodure de cacodyle se forme pendant la préparation de l'iodure ; on le purifie en l'exprimant entre deux feuilles de papier sous l'eau privée d'air, ou encore, en le faisant cristalliser dans l'alcool. On le dessèche sur du chlorure de calcium.

L'oxyiodure de cacodyle est formé de cristaux jaunes très oxydables. Il est considéré comme formé d'iodure de cacodyle et d'oxyde de cacodyle, car il se forme par union de ces deux composés en présence d'eau. Sa formule n'a pas été déterminée exactement.

©BIU Santé

Fluorure de cacodyle.

Il s'obtient comme le chlorure et le bromure [3]. C'est un liquide incolore qui attaque le verre.

Cyanure de cacodyle.

Le cyanure de cacodyle est obtenu en distillant l'acide cyanhydrique concentré avec l'oxyde de cacodyle [3] :

$$(CH^3)^2As - O - As(CH^3)^2 + 2\,CNH \rightarrow OH^2 + (CH^3)^2 = As - CN - CN - As = (CH^3)^2$$

mais il est mélangé d'oxyde.

Il vaut mieux le préparer en traitant le cyanure de mercure par l'oxyde de cacodyle; il se fait un liquide huileux, jaunâtre, qui se prend en cristaux par refroidissement. On décante, on sèche les cristaux sur du papier non collé. Il est utile de prendre de nombreuses précautions de façon à éviter de respirer les vapeurs de ce composé qui sont extrêmement toxiques. On le purifie par distillation sur la baryte en opérant en présence de gaz carbonique.

On peut aussi faire du cyanure de cacodyle en traitant le chlorure de cacodyle par le cyanure de sodium [20] ou encore, à partir de la triméthylarsine qu'on fait réagir sur le bromure de cyanogène [26] [27] :

$$(CH^3)^3As + BrCN \rightarrow BrCH^3 + (CH^3)^2AsCN.$$

Propriétés. — Le cyanure de cacodyle est formé de cristaux, fondant à 33° en donnant un liquide très réfringent. Il bout à 138° [20]. Il est peu soluble dans l'eau. Il se dissout dans l'alcool et l'éther. Traité par l'azotate d'argent, il donne un précipité blanc de cyanure d'argent. Avec le chlorure mercurique, il se fait un précipité de chloromercurate de cacodyle.

En milieu acétique, en présence de sel de fer, il ne donne pas de bleu de Prusse, mais, avec un acide fort, le ferrocyanure ferrique apparaît. Il n'est donc pas décomposé par les acides faibles, mais l'est par les acides forts.

C'est un corps extrêmement toxique.

Il existe de nombreux cyanures analogues [28]. Ces cyanures sont hydrolysables en donnant un acide de la forme R^2AsOH [29].

©BIU Santé

Sulfocyanure de cacodyle.

$SCNAs(CH^3)^2$.

On le prépare en faisant réagir le chlorure de cacodyle sur le sulfocyanure de sodium.

C'est une huile incolore bouillant à 92° sous 17 mm. et jaunissant par vieillissement [30].

Sulfure de cacodyle.

Il existe trois sulfures de cacodyle : le monosulfure ou protosulfure, le bisulfure et le trisulfure ou persulfure.

Protosulfure [3].

La préparation du protosulfure peut s'effectuer par l'un des procédés suivants :

1° Distillation d'une solution de sulfure *acide* de baryum avec du chlorure de cacodyle; le sulfure de cacodyle est entraîné à la vapeur d'eau;

$$2\,ClAs(CH^3)^2 + SH^2,\ SBa \rightarrow (CH^3)^2 = As - S - As = (CH^3)^2 + Cl^2Ba + SH^2.$$

2° Action d'un courant d'acide sulfhydrique sur une solution d'acide cacodylique. Si l'acide cacodylique est dissous dans l'alcool, il se fait du bisulfure;

3° Addition de sulfure acide de baryum au liquide acide qui distille dans la liqueur de Cadet. Le sulfure de cacodyle précipite;

4° Décomposition de la combinaison formée par l'acide sulfurique et la diméthylarsine [15].

Propriétés. — Le protosulfure de cacodyle est un liquide dense à odeur de mercaptan et de cacodyle. Il est encore liquide à — 40°. Il bout à une température supérieure à 100°, mais il est entraînable à la vapeur d'eau.

Il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, d'où il est reprécipité par l'eau.

Il s'enflamme à l'air; avec l'oxygène, il donne un mélange d'acide cacodylique et de bisulfure. Il peut se combiner au soufre pour former un composé plus sulfuré : le bisulfure. Il se combine aussi au sélénium et à l'iode.

Traité par l'acide chlorhydrique, il se forme de l'hydrogène sul-

©BIU Santé

furé et du chlorure de cacodyle. Avec l'azotate de cuivre, il donne des cristaux.

Enfin, le protosulfure de cacodyle est décomposé par les acides minéraux (SO^4H^2, PO^4H^3), mais non par l'acide acétique.

Bisulfure de cacodyle.

Il y a deux formules possibles pour représenter ce sulfure de cacodyle :

$$(CH^3)^2 = As - S - S - As(CH^3)^2 \quad \text{ou} \quad (CH^3)^2 = \underset{\underset{S}{\|}}{As} - S - As = (CH^3)^2$$

Il est préparé par action du soufre sur le protosulfure ou encore en traitant une solution alcoolique concentrée d'acide cacodylique par l'acide sulfhydrique. Le bisulfure précipite accompagné de soufre. On le purifie par cristallisation dans l'alcool.

Propriétés. — Le bisulfure de cacodyle se présente en plaques rhomboïdales à odeur d'*asa fætida*. Il fond vers 40° ; si on le chauffe davantage, il se décompose en donnant du soufre et du sulfure de cacodyle. Il est insoluble dans l'eau qui le précipite en gouttelettes huileuses de ses solutions alcooliques ou éthérées.

Il est oxydé par l'acide azotique. Il est réduit par le mercure à froid qui donne du sulfure de mercure et du protosulfure de cacodyle. A 200°, tout le soufre est enlevé par le mercure.

Enfin, le bisulfure de cacodyle en solution alcoolique précipite de nombreux sels métalliques en donnant naissance à des sulfocacodylates [3].

Sulfocacodylates.

Bunsen a préparé un certain nombre de ces composés, soit par précipitation des sels métalliques au moyen du bisulfure de cacodyle, soit en traitant les cacodylates correspondants par l'acide sulfhydrique. Il a signalé les suivants :

le sulfocacodylate cuivreux :

$$(CH^3)^2\underset{\underset{S}{\|}}{As} - S - Cu - Cu - S - \underset{\underset{S}{\|}}{As}(CH^3)^2$$

qui est une poudre jaune, insoluble dans l'eau, l'alcool et l'éther, décomposable par la chaleur;

le sulfocacodylate de bismuth $[(CH^3)^2AsS^2]^3Bi$, écailles cristallines jaunes, insolubles dans l'eau, l'alcool et l'éther, décomposables par la chaleur;

©BIU Santé

le sulfocacodylate de plomb $[(CH^3)^2As — S^2]^2Pb$, lamelles blanches, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool;

le sulfocacodylate d'antimoine $[(CH^3)^2AsS^2]^3Sb$, aiguilles jaune clair;

le sulfocacodylate d'or $(CH^3)^2AsS^2Au$, poudre jaunâtre, insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther et les acides.

Un autre sel de ce genre a été signalé. C'est le sulfocacodylate d'uranyle [**31**] qui répondrait à la formule $[(CH^3)^2AsOS]^2UO^2$. On l'obtient cristallisé par évaporation de sa solution alcoolique dans le vide : c'est une masse rouge brun à odeur de mercaptan fondant vers 60-65°.

Persulfure de cacodyle ou trisulfure [**3**].

$$(CH^3)^2 = As — S — As = (CH^3)^2$$
$$\qquad\quad \| \qquad\quad \|$$
$$\qquad\quad S \qquad\quad S$$

Il se produit en dissolvant deux atomes de soufre dans une molécule de sulfure de cacodyle. C'est une masse cristalline décomposable par l'alcool.

Séléniure de cacodyle [**3**].

$[(CH^3)^2As]^2Se$.

Il a été obtenu en distillant le chlorure de cacodyle avec une solution aqueuse de séléniure de sodium. Il est entraîné par la vapeur d'eau.

C'est un liquide insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther. Il précipite de nombreux sels métalliques en donnant le séléniure du métal et le sel de cacodyle.

Avec le chlorure mercurique, il donne un précipité de sulfure de mercure, et avec un excès de bichlorure, il se fait une combinaison de bichlorure de mercure et d'oxyde de cacodyle soluble dans l'eau bouillante et précipitant en écailles soyeuses par refroidissement.

Carbure de cacodyle.

$(CH^3)^2As — C \equiv C — As(CH^3)^2$.

Le carbure de cacodyle est préparé en ajoutant peu à peu du chlorure de cacodyle à une solution d'acétylène bromomagnésien dans l'éther bouillant [**32**]. C'est un liquide jaune doré bouillant à 84°5 sous 14 mm. Traité par les alcalis, il donne de l'acétylène. Il se conduit comme un corps non saturé, et explose avec NO^3H.

©BIU Santé

Oxyde de cacodyle.

$(CH^3)^2As - O - As(CH^3)^2$.

L'oxyde de cacodyle s'obtient dans la préparation de la liqueur de Cadet. On fait un mélange d'anhydride arsénieux et d'acétate de potassium que l'on chauffe dans un ballon relié à un réfrigérant de Liebig, et débouchant dans un flacon à deux tubulures rempli d'eau. Un tube à dégagement permet d'entraîner les vapeurs au loin. Il distille du gaz carbonique, du méthane, et une couche huileuse souillée d'arsenic se dépose sous l'eau. Ce liquide est lavé à l'abri de l'air et distillé à nouveau dans un courant de gaz carbonique en prenant les précautions indiquées par Bunsen [3].

L'oxyde de cacodyle peut encore se préparer par action du carbonate de sodium sur le chlorure de cacodyle [33] :

$$2\,ClAs(CH^3)^2 + CO^3Na \rightarrow CO^2 + 2\,ClNa + (CH^3)^2As - O - As(CH^3)^2.$$

L'oxyde de cacodyle se forme également en faisant agir le bioxyde d'azote sur le diméthylarsine [15] :

$$2(CH^3)^2AsH + 4\,ON \rightarrow (CH^3)^2As - O - As(CH^3)^2 + OH^2 + 2\,ON^2.$$

Propriétés. — L'oxyde de cacodyle est un liquide incolore, réfringent, insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther.

PF = 25° ; Eb = 149-151° ; D = 1,486 à 15°. Il s'enflamme spontanément à l'air. Conservé sous l'eau, il absorbe l'oxygène doucement en se transformant en acide cacodylique.

L'oxydation de l'oxyde de cacodyle a été étudiée en détail par Valeur et Gailliot [33]. Ces auteurs sont partis d'oxyde de cacodyle pur et bien défini. En faisant arriver un courant lent d'oxygène à la surface d'oxyde de cacodyle sous l'eau, il y a absorption de ce gaz et le volume d'oxyde de cacodyle diminue. Quand ce volume est réduit de 50 %, l'absorption se ralentit et les produits formés sont caractérisés.

Le mélange contient : de l'oxyde de cacodyle non transformé, de l'acide cacodylique, de la triméthylarsine, de l'anhydride arsénieux, de l'acide méthylarsinique, de l'oxyde de triméthylarsine (très peu).

Or, l'oxygène absorbé est employé uniquement à la transformation de l'oxyde de cacodyle en acide cacodylique. Les autres corps en présence sont formés sans l'intervention de l'oxygène.

Voici la série des réactions expliquant ces phénomènes :

1° *Réaction avec l'oxygène* :

$$(\alpha)\quad (CH^3)^2As - O - As(CH^3)^2 + O^2 + OH^2 \rightarrow 2(CH^3)^2AsOOH;$$

©BIU Santé

2° *Réaction sans intervention d'oxygène* :

$$(b)\quad (CH^3)^2As - O - As(CH^3)^2 \longrightarrow (CH^3)^3As + CH^3AsO.$$

Dans cette réaction, il y aurait une migration d'un groupement méthyle qui donnerait un produit intermédiaire :

$$(CH^3)^2 \equiv As = \underset{\underset{O}{\|}}{As} - CH^3$$

et coupure de la molécule par la suite :

$$(c)\quad 3\,CH^3AsO \longrightarrow (CH^3)^3As + As^2O^3.$$

$$(d)\quad 4\,CH^3AsO \longrightarrow (CH^3)^2As - O - As(CH^3)^2 + As^2O^3.$$

Les réactions *a*, *b*, *c* sont les plus importantes. La production de ces oxydations se fait bien par un courant d'oxygène ou par l'eau oxygénée en milieu alcalin. Mais si on oxyde par l'oxyde de mercure ou l'eau oxygénée en milieu acide, les réactions *b*, *c*, *d* sont sensiblement nulles et on a presque exclusivement la réaction *a*, c'est-à-dire formation d'acide cacodylique.

La présence de triméthylarsine, d'oxyde de méthylarsine et d'anhydride arsénieux serait due à une action catalytique de l'oxygène, ou plutôt d'un peroxyde, comme dans les cas d'autoxydation de Moureu et Dufraisse.

L'oxyde de cacodyle se combine au chlore, au brome, à l'iode, au soufre, au phosphore. Avec les hydracides, il donne les chlorure, bromure et iodure de cacodyle. Il réagit aussi avec les acides sulfurique, azotique et phosphorique. Avec l'acide azotique concentré, il y a explosion. La combinaison avec l'acide sulfurique est cristallisée; celles qui sont obtenues avec l'acide azotique et l'acide phosphorique sont des masses visqueuses, fétides, incristallisables.

L'oxyde de cacodyle réduit l'oxyde de mercure avec formation d'acide cacodylique et mise en liberté de mercure. Il réduit également le cyanure de mercure. Il est réduit par l'hydrogène en donnant la diméthylarsine [**15**].

Enfin, on a déterminé ses propriétés optiques [**34**].

COMBINAISONS DE L'OXYDE DE CACODYLE

Chloromercurate d'oxyde de cacodyle.

Le chloromercurate d'oxyde de cacodyle est préparé par action d'une solution de bichlorure de mercure sur une solution alcoolique étendue d'oxyde de cacodyle. Le chloromercurate précipite en

©BIU Santé

blanc. On le purifie par cristallisation dans l'eau bouillante. Il y a pour ce composé deux formules possibles :

$$(CH^3)^2 = As - As = (CH^3)^2OHg^2 \qquad (1)$$
$$\quad\quad\quad

©BIU Santé

Chauffée, cette combinaison est stable à 90°, mais vers 100° explose en donnant des produits inflammables.

Oxyde de paracacodyle.

Il se forme par l'oxydation directe de la liqueur de Cadet en faisant arriver l'air très lentement au contact du liquide et en ayant soin d'éviter un échauffement. Il se fait des cristaux d'acide cacodylique nageant dans une masse sirupeuse qui résiste bien à l'oxydation. En traitant cette masse sirupeuse par l'eau, et en distillant, il passe à 120° une partie huileuse peu soluble dans l'eau qui constitue l'oxyde de paracacodyle. Bunsen admettait la possibilité d'une combinaison d'oxyde de cacodyle et d'acide cacodylique se décomposant vers 130° en donnant de l'acide cacodylique et un isomère de l'oxyde de cacodyle qui a la même composition que l'oxyde de cacodyle normal, la différence avec ce dernier c'est qu'il ne fume pas à l'air et se transforme plus difficilement en acide cacodylique.

En général, l'oxyde de paracacodyle fournit les mêmes composés que l'oxyde de cacodyle; toutefois, avec le cyanure de mercure, il ne se fait pas de cyanure de cacodyle, mais une substance pulvérulente brune.

Bunsen l'a considéré comme un hydrate du composé $C^4H^{10}As^2$. Sa formule serait donc $C^4H^{10}As^2OH^2$; mais il n'a pas été possible d'obtenir $C^4H^{10}As^2$ par déshydratation de ce composé. Il est donc difficile d'admettre cette dernière formule.

Bioxyde de cacodyle [3].

Ce bioxyde se formerait par oxydation lente de l'oxyde de cacodyle à l'air. Sa composition est représentée par la formule :

$$(CH^3)^2As - O - O - As(CH^3)^2.$$

C'est une masse sirupeuse, soluble dans l'eau, mais hydrolysable en donnant de l'acide cacodylique et de l'oxyde de cacodyle :

$$2[(CH^3)^2As - O - O - As(CH^3)^2] + OH^2 \rightarrow 2\left[(CH^3)^2As\begin{matrix}=O\\ -OH\end{matrix}\right] + (CH^3)^2As - O - As(CH^3)^2.$$

La distillation de la solution aqueuse produit le même dédoublement vers 120°. Il fournit difficilement l'acide cacodylique par oxydation à l'air. On l'a considéré comme du cacodylate de cacodyle :

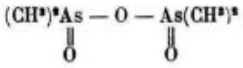
$$(CH^3)^2As\begin{matrix}=O\\ -O - As(CH^3)^2\end{matrix}$$

©BIU Santé

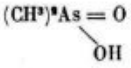
Erythrarsine [3].

L'érythrarsine se forme dans la préparation du chlorure de cacodyle et se produit aussi dans la distillation de l'oxyde de cacodyle sous l'eau. On peut l'obtenir en faisant passer des vapeurs de cacodyle ou d'oxyde de cacodyle sur des tubes faiblement chauffés, mais elle est alors souillée d'arsenic.

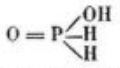
Cette érythrarsine est un produit rouge brique qui se décompose à l'air en donnant de l'anhydride arsénieux. Elle est insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther et la potasse. Elle brûle à l'air. Elle est attaquable par l'acide azotique. Bunsen lui a attribué la formule $(CH^3)^2As - O^3 - As(CH^3)^2$. Formule confirmée par Dehn et Wilcox [15]. Il nous semble qu'il serait rationnel de la considérer comme l'anhydride de l'acide cacodylique et de l'écrire :



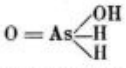
ACIDE CACODYLIQUE



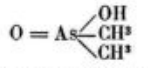
L'acide cacodylique peut être considéré comme un dérivé diméthylé de l'acide hypoarsénieux théorique, acide inconnu jusqu'à présent, mais qui aurait une formule analogue à celle de l'acide hypophosphoreux et dans laquelle les deux atomes d'hydrogène non acides seraient remplacés par deux groupements méthyle :



Acide hypophosphoreux.



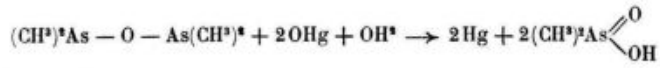
Acide hypoarsénieux.



Acide cacodylique.

Modes de préparations.

1. Par oxydation de l'oxyde de cacodyle. — *a) Oxydation par l'oxyde de mercure* [3]. — L'oxyde de mercure oxyde l'oxyde de cacodyle en présence d'eau d'après la réaction :



On ajoute l'oxyde de mercure à l'oxyde de cacodyle sous l'eau en ayant soin de refroidir, car la réaction est très énergique.

©BIU Santé

S'il y a un excès d'oxyde de mercure, il se fait du cacodylate de mercure. On décompose ce sel par un excès d'oxyde de cacodyle. Le précipité de mercure obtenu, traité par l'acide azotique, est transformé à nouveau en oxyde. L'acide cacodylique est purifié par cristallisation dans l'alcool.

Nous avons vu que l'oxydation de l'oxyde de cacodyle à l'air pouvait donner de l'acide cacodylique ; mais, dans ces conditions, il se fait surtout du bioxyde de cacodyle.

b) Oxydation par l'hydroxyde ferrique. — En 1923, INVERNI indique une nouvelle préparation de l'acide cacodylique **[35]**.

Trouvant l'oxyde de mercure d'un prix trop élevé pour être utilisé dans cette préparation, il indique la méthode suivante :

Il part de produits peu coûteux, l'acétate de potassium fabriqué à partir des sels de potassium provenant de l'industrie des sucres, et de l'acide pyroligneux brut. Le résidu salin obtenu est fondu, séché, puis mélangé avec de l'anhydride arsénieux dans une cornue de fer.

A travers le produit de la distillation, on fait barboter un courant d'air qui sert à transformer le cacodyle en oxyde de cacodyle.

On traite alors l'oxyde de cacodyle par l'hydroxyde ferrique :

$$3(CH^3)^2As - O - As(CH^3)^2 + 2(HO)^3Fe \rightarrow 2[(CH^3)^2AsOO]^3Fe + 3OH^2.$$

Le cacodylate ferrique est ensuite transformé en cacodylate de baryum par la baryte :

$$2[(CH^3)^2AsOO]^3Fe + 3(HO)^2Ba \rightarrow 3[(CH^3)^2AsOO]^2Ba + 2(HO)^3Fe.$$

L'hydrate ferrique précipite en même temps d'ailleurs que d'autres substances mal définies : probablement un mélange d'hydrate ferreux, d'hydrate ferrique et d'hydrate ferroso-ferrique.

Quoi qu'il en soit, la liqueur contenant le cacodylate de baryum dissous est portée à l'ébullition et traitée par l'acide sulfurique à 60° BEAUMÉ. L'acide cacodylique est mis en liberté :

$$[(CH^3)^2As(=O)-O]^2Ba + SO^4H^2 \rightarrow SO^4Ba + 2[(CH^3)^2AsOOH]$$

Le sulfate de baryum est séparé et la solution contenant l'acide cacodylique est évaporée à sec puis reprise par l'alcool pour faire cristalliser.

INVERNI a constaté que le résidu de la distillation du mélange acétate de potassium et anhydride arsénieux n'était pas seulement formé de carbonate de potassium et d'arsenic. Il prévoyait déjà des réactions plus complexes que celles indiquées par BUNSEN, réactions qui

©BIU Santé

ont été mises en évidence par VALEUR et GAILLIOT lors de leur étude de la constitution de l'huile de CADET.

c) Oxydation par les hypochlorites [**36**]. — L'huile de CADET est placée sous une couche d'eau qui renferme de l'acide chlorydrique en quantité calculée pour décomposer la quantité d'hypochlorite nécessaire à l'oxydation. On fait arriver doucement cet hypochlorite (eau de Javel à 28-30°). On agite et on refroidit. La réaction est terminée quand l'odeur cacodylique a disparu. Il y a à ce moment en solution : de l'acide cacodylique, du chlorure de sodium, et un léger excès d'acide chlorhydrique. Cet excès d'acide chlorhydrique est saturé par la soude en présence de rouge congo comme indicateur (sans action sur l'acide cacodylique).

La solution est alors concentrée en agitant. Le chlorure de sodium cristallise le premier, et on le sépare deux ou trois fois. Puis, la solution sirupeuse restante, riche en acide cacodylique, est évaporée à sec. On pulvérise et on reprend par l'alcool fort bouillant. On filtre, on laisse refroidir : l'acide cacodylique cristallise. On a ainsi un premier rendement de 70 % en acide pur. On peut encore obtenir de l'acide des liqueurs mères, et en définitive le rendement atteint 90 %.

d) Oxydation par l'oxygène pur [**36**]. — GUINOT a montré que l'oxygène, directement ou même en présence de catalyseurs, transformait difficilement la liqueur de CADET en acide cacodylique; le rendement maximum n'atteint que 50 % de la théorie.

Mais, en se basant sur la propriété de l'acide cacodylique d'être insoluble dans l'acétone, GUINOT a montré qu'on pouvait, par un courant d'oxygène, oxyder l'huile de CADET dissoute dans l'acétone, en lui ajoutant la quantité d'eau exactement nécessaire à sa transformation en acide cacodylique.

L'absorption de l'oxygène présente une anomalie due probablement à la formation de cacodylate de cacodyle ou bioxyde de cacodyle. On peut néanmoins, par ce procédé, obtenir l'acide cacodylique pur avec un rendement de 82 %. Si l'oxydation est effectuée dans des solvants anhydres [**36**] (benzène, ligroïne), au lieu d'obtenir de l'acide cacodylique il y a formation d'un précipité pulvérulent à odeur de cacodyle, brunissant à l'air, se décomposant à la chaleur dans le vide en donnant de l'anhydride arsénieux. La solution aqueuse de ce composé précipite par l'acide sulfhydrique. Sa composition n'a pas été déterminée.

e) Oxydation de la liqueur de Cadet par électrolyse [**36**]. — On dissout la liqueur de CADET dans l'acide sulfurique étendu et la solution est mise dans un vase poreux qui contient l'anode; le vase extérieur contient de l'acide sulfurique à 20 %. L'oxygène dégagé

©BIU Santé

à l'anode produit l'oxydation. La réaction devient de plus en plus lente par suite de la formation d'une couche d'huile de cacodyle sur la cathode. Le rendement est de 70 à 80 %.

f) Oxydation par l'eau oxygénée [**33**]. — Au lieu d'un courant d'oxygène, on peut utiliser l'eau oxygénée en milieu acide, pour transformer l'huile de CADET en acide cacodylique.

2° A PARTIR DE LA TRIMÉTHYLARSINE. — Nous avons vu que la triméthylarsine existait dans la liqueur de CADET (3 à 7 %).

Cette triméthylarsine bouillant à 52° peut être séparée des autres constituants de la liqueur arsenicale de CADET, et elle peut être transformée en acide cacodylique de la façon suivante [**37**] :

En faisant réagir le trichlorure d'arsenic et la dichlorométhylarsine sur la triméthylarsine, on obtient des produits d'addition qui sont :

$$(CH^3)^3As + Cl^3As \rightarrow (CH^3)^3As,\ Cl^3As.$$
$$(CH^3)^3As + Cl^2CH^3As \rightarrow (CH^3)^3As,\ Cl^2CH^3As.$$

Ces produits d'addition sont cristallisés, solubles dans l'alcool et l'éther. Si on les chauffe à l'air, ils se décomposent en s'enflammant. En les chauffant dans une atmosphère de gaz carbonique, ils se subliment vers 100°; chauffés sous pression, vers 200°, toujours en présence de CO^2, ils se décomposent avec formation de tétraméthylarsonium, d'arsenic et de chlorure d'arsenic. BAYER a montré que le perchlorure de cacodyle pouvait se décomposer en chlorure de méthyle et dichlorure de monométhylarsine; il doit donc être possible de dégrader le chlorure de tétraméthylarsonium par la série de réactions suivantes :

$$Cl(CH^3)^4As \rightarrow (CH^3)^3As + ClCH^3$$
$$Cl^2(CH^3)^3As \rightarrow Cl(CH^3)^2As + ClCH^3$$
$$Cl^3(CH^3)^2As \rightarrow Cl^2CH^3As + ClCH^3$$
$$Cl^4CH^3As \rightarrow Cl^3As + ClCH^3.$$

Ces réactions avaient été effectuées, sauf la deuxième. VALEUR et GAILLIOT ont pu la réaliser en chauffant le dichlorure de triméthylarsine au bain d'huile vers 180°. Il se fait donc du chlorure de cacodyle et du chlorure de méthyle. Le rendement est de 90 %. Il suffit ensuite d'oxyder ce chlorure de cacodyle par l'eau oxygénée pour obtenir l'acide cacodylique d'après la réaction :

$$Cl(CH^3)^2As + O^2H^2 \rightarrow ClH + (CH^3)^2AsOOH.$$

On sature l'acide chlorhydrique par le carbonate de sodium, on évapore à sec et reprend par l'alcool à 95°. Le chlorure de sodium

©BIU Santé

reste insoluble, l'acide cacodylique se dissout et on fait cristalliser. On obtient un rendement de 83 à 85 %.

Le dichlorure de triméthylarsine est obtenu en envoyant un courant de chlore gazeux dans une solution benzénique de triméthylarsine : il se fait des cristaux de $Cl^2(CH^3)^3As$ qu'on lave avec du benzène et qu'on sèche dans le vide.

3° A PARTIR DE L'OXYDE DE MONOMÉTHYLARSINE [38]. — L'oxyde de méthylarsine traité par la soude et l'iodure de méthyle donne naissance à l'acide cacodylique.

L'oxyde de monométhylarsine, se conduisant comme un acide faible, peut donner un sel disodique :

$$CH^3 - As = O + 2HONa \longrightarrow CH^3 - As\begin{matrix}ONa\\ONa\end{matrix} + OH^2$$

Ce sel disodique (ou sa forme tautomère), traité par l'iodure de méthyle, donne le cacodylate de sodium, suivant la réaction :

$$CH^3 - As\begin{matrix}ONa\\ \| O\\Na\end{matrix} + ICH^3 \longrightarrow INa + CH^3 - As\begin{matrix}-ONa\\ \| O\\CH^3\end{matrix}$$

L'oxyde de cacodyle, d'ailleurs, traité dans les mêmes conditions, fournirait l'oxyde de triméthylarsine :

$$(CH^3)^2As - O - As(CH^3)^2 + 2HONa \longrightarrow 2(CH^3)^2As\begin{matrix}\| O\\Na\end{matrix} + OH^2.$$

$$(CH^3)^2As\begin{matrix}O\\Na\end{matrix} + ICH^3 \longrightarrow INa + (CH^3)^2As = O.$$

Ces réactions se produisent également avec l'iodure d'éthyle.

4° PAR OXYDATION DE LA DIMÉTHYLARSINE [15]. — Cette oxydation se fait par NO^2, NO^3H, SO^4H^2 et $Cr^2O^7K^2$, acide molybdique, bioxyde de plomb.

Propriétés. — L'acide cacodylique se présente en cristaux bien formés [3] appartenant au système monoclinique avec les combinaisons mp et g^1.

Contrairement aux autres produits cacodyliques, il est inodore. Il est très soluble dans l'eau, moins dans l'alcool et insoluble dans l'éther. Il fond à 200° sans décomposition. A température plus élevée, il donne naissance à des produits arsenicaux mal odorants. Il est stable à l'air sec, déliquescent à l'air humide. Ses caractères de pureté ont été indiqués par ASTRUC. Il est neutre à l'hélianthine, acide à la phtaléine du phénol [39].

©BIU Santé

La chaleur de substitution du sodium à l'hydrogène acide a été mesurée et trouvée égale à 41 cal. 72 [40]. Cette chaleur de substitution a été comparée à celle de l'acide méthylarsinique dont la moyenne des deux acidités est 44 cal. 70, et à l'acide arsénique, dont la moyenne est 47 cal. 92. Il y a environ une diminution de 3 cal. 23 par introduction d'un groupement méthyle dans la molécule, ce qui est en accord avec la règle de DE FORCRAND pour l'acidité des alcools [41].

L'étude des propriétés amphotères de l'acide cacodylique a fait l'objet d'une longue discussion au début de ce siècle. JAN VON ZAWIDSKI [42] annonça que l'acide cacodylique était un acide si faible qu'il ne pouvait donner de sel avec l'ammoniaque, mais que par contre il pouvait donner des combinaisons avec les acides forts.

Etant donné que l'acide cacodylique peut être titré par la soude ou la baryte, en présence de phtaléine, il s'ensuit que les cacodylates de sodium et de baryum ne sont pas hydrolysés. Ceci a d'ailleurs été confirmé par la conductibilité électrique de ces sels.

La constante de dissociation de l'acide cacodylique est de $4{,}2 \times 10-7$ environ, donc sensiblement la même que celle de l'acide carbonique $3{,}2 \times 10-7$ et que celle du phénol $5 \times 10-7$, résultat en contradiction avec la façon de se comporter de l'acide cacodylique quand on le titre par des bases fortes en présence de phtaléine comme indicateur.

Cette façon anormale de se comporter de l'acide cacodylique ne peut être attribuée à la présence d'anhydride dans les solutions aqueuses, puisque l'examen cryoscopique montre qu'en solution l'acide cacodylique possède son poids moléculaire normal. L'acide cacodylique peut donc être considéré comme un électrolyte amphotère ou comme un pseudo-acide.

Si dans une solution d'acide chlorhydrique ou azotique on ajoute de l'acide cacodylique, la conductibilité électrique de ces acides chlorhydrique ou azotique est considérablement diminuée. La constante de dissociation basique de l'acide cacodylique serait $4{,}05 \times 10-13$.

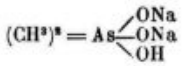
La présence d'ions OH dans la solution aqueuse d'acide cacodylique a été prouvée par l'accélération que produit ce composé sur la birotation du dextrose. Pour ZAWIDSKI, l'acide cacodylique ne peut être ni un pseudo-acide, ni une pseudo-base, puisque la température n'a qu'une influence extrêmement faible sur la constante de dissociation, soit acide, soit basique de l'acide cacodylique. C'est donc un électrolyte amphotère typique. D'ailleurs, ZAWIDSKI considère les pseudo-acides et les pseudo-bases comme des cas spéciaux d'électrolytes amphotères [43].

HANTZSCH [44] contredit la théorie de ZAWIDSKI en affirmant que

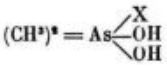
©BIU Santé

l'acide cacodylique est un pseudo-acide puisqu'il donne un seul neutre de sodium. Pour cet auteur, les électrolytes amphotères ne pourraient pas donner de sels neutres avec les bases. De plus, le fait que l'acide cacodylique est titrable par la soude en présence de phtaléine n'est pas une anomalie, car il donne, dans ces conditions, un sel monobasique.

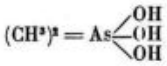
L'acide cacodylique aurait cependant une certaine tendance à la bibasicité en donnant des sels très dissociés du type :



tandis que l'acide cacodylique fonctionnant comme base fournirait des sels du type :

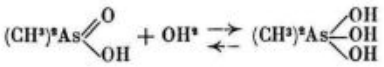


provenant de la base

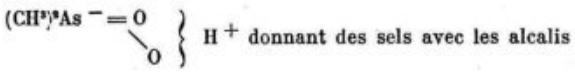


base qu'on pourrait considérer comme une sorte d'alcool donnant des esters avec les acides.

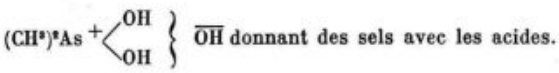
En réalité, pour Hantzsch, il y aurait donc en solution aqueuse un équilibre du système.



Le premier étant dissocié suivant le mode



et le second suivant le mode



L'acide cacodylique serait donc normal.

Cette opinion a été admise également par Th. Muller et Bauer [45], après mesure de la réfraction moléculaire de l'acide cacodylique et de son sel de sodium; de plus, la chaleur de neutralisation de l'acide cacodylique, qui est de 14 cal. 11, et par suite sa chaleur de dissociation de 0 cal. 4 sont équivalentes à celles de l'acide acétique, mais de signe opposé et le coefficient de température de la constante d'affinité K n'est par conséquent pas anormal.

Zawidski [46] reprend ses expériences sur l'acide cacodylique pour répondre aux objections de Hantzsch. Contrairement à ce dernier,

©BIU Santé

il soutient que l'hydrolyse du cacodylate de sodium est nulle; de plus, l'acide cacodylique ne peut devenir bibasique si on le compare à l'acide carbonique dans ses sels acides. En étudiant la birotation du glucose ou du lactose en présence de cet acide, et en la comparant à la birotation en présence d'urée, il maintient son affirmation que l'acide cacodylique donne en solution aqueuse des ions hydroxyle. Enfin, il ne partage pas la façon de voir de HANTZSCH, à savoir : que le coefficient de température anormal de la constante de dissociation de l'acide cacodylique proviendrait de changement intramoléculaire de cet acide. Dans un dernier travail sur cette question, ZAWIDSKI montre comment on calcule la constante d'ionisation d'un pseudo-acide [47].

HANTZSCH [48] répond à ces objections et conclut qu'il faut admettre qu'avec l'acide chlorhydrique il se fait un chlorure analogue à celui formé par l'action de l'acide chlorhydrique sur l'anhydride arsénieux, chlorure qui serait en dissociation variable suivant les concentrations et qui, étant peu ionisé, serait relativement stable.

D'autres auteurs ont repris les travaux pour départager les avis de ZAWIDSKI et de HANTZSCH. C'est d'abord JOHNSTON [49] qui, reprenant l'étude de la conductibilité de l'acide cacodylique, conclut que cet acide est bien un électrolyte amphotère. Cette façon de voir est confirmée par J. WALKER [50] et BREDIG [51].

Enfin, HOLMBERG [52] a clos cette discussion en confirmant la théorie de ZAWIDSKI et de JOHNSTON, à savoir que l'acide cacodylique est bien un électrolyte amphotère et non pas un acide normal comme l'a prétendu HANTZSCH.

La constante thermodynamique de dissociation de l'acide cacodylique a été déterminée par MORTON [53].

L'acide cacodylique, comme nous l'avons vu, est neutre au méthylorange, mais, vis-à-vis de la phtaléine, se comporte comme un monoacide. Sa chaleur de neutralisation est de 14 cal. 10 [54].

L'acide cacodylique est réduit par l'hydrogène naissant [55] suivant les réactions :

$$2(CH^3)^2AsOOH + 2H^2 \rightarrow (CH^3)^2As - O - As(CH^3)^2 + 3OH^2$$
$$(CH^3)^2As - O - As(CH^3)^2 + H^2 \rightarrow (CH^3)^2As - As(CH^3)^2 + OH^2.$$

Cette réduction nous montre les transformations de l'acide cacodylique dans l'appareil de MARSH : il se produit de l'oxyde de cacodyle et du cacodyle, mais il ne se forme par d'hydrogène arsénié. Toutefois, à côté de ces produits, si on chauffe le tube à dégagement à blanc, on observe, à une faible distance du point chauffé, un léger dépôt d'arsenic mélangé d'érythrarsine [56]. La formation de taches d'arsenic serait empêchée en utilisant dans l'appareil de MARSH le

©BIU Santé

zinc pur et en catalysant la réaction par du chlorure de platine [57].

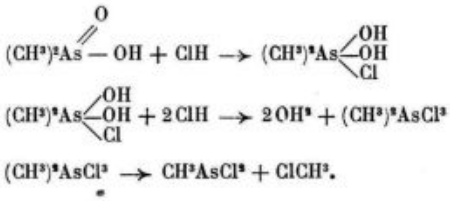
L'hydrogène non naissant serait sans action sur l'acide cacodylique [58]. En général, les réducteurs faibles n'agissent pas, mais les réducteurs plus énergiques, comme les acides phosphoreux ou hypophosphoreux le ramènent à l'état de cacodyle ou d'oxyde de cacodyle. L'action de l'acide hypophosphoreux a été utilisée par Bougault [59] pour caractériser l'acide cacodylique et les cacodylates soit seuls, soit mélangés aux méthylarsinates. Si la quantité de cacodylate est faible et qu'on la traite par le réactif hypophosphoreux, on perçoit une odeur de cacodyle sans dépôt d'arsenic ; si la quantité de cacodylate est plus importante, il y a en même temps que l'odeur un dépôt d'arsenic. Les méthylarsinates, eux, donnent toujours un dépôt d'arsenic et jamais d'odeur cacodylique.

Le chlorure stanneux en milieu chlorhydrique réduit également l'acide cacodylique avec formation de chlorure de cacodyle.

L'acide cacodylique, contrairement aux autres produits de cette série, est extrêmement peu oxydable. L'acide azotique, l'eau régale, l'acide sulfurique, le permanganate de potassium, le mélange sulfochromique sont sans action à froid. La Coste a essayé de convertir l'acide cacodylique en acide dicarboxylique correspondant au moyen du permanganate alcalin ; mais n'a pu y réussir [60].

Combinaisons de l'acide cacodylique avec les hydracides.

Traité par l'acide chlorhydrique gazeux, l'acide cacodylique donne du chlorure de méthyle et du dichlorure de monométhylarsine. Le processus de la réaction est le suivant [61].



Avec les acides bromydrique et iodhydrique secs, il se fait du bromure et de l'iodure de cacodyle.

Si on traite l'acide cacodylique par les hydracides en solution, les produits obtenus sont différents.

a) *Avec l'acide fluorhydrique.* — En mélangeant une solution d'acide cacodylique et une solution concentrée d'acide fluorhydrique, on obtient par évaporation des cristaux dont la formule serait, d'après Bunsen :

$$(CH^3)^2AsO^2FH - [(CH^3)^2As]^2O^3,\ 2[(CH^3)^2AsF^3].$$

©BIU Santé

b) *Avec l'acide chlorhydrique.* — La solution d'acide cacodylique dans l'acide chlorhydrique concentré évaporée dans le vide fournit des cristaux décomposables par l'eau en acide cacodylique et acide chlorhydrique, et également décomposables par la chaleur en donnant du chlorure de méthyle, de l'acide chlorydrique et de l'anhydride arsénieux, et un liquide huileux. La formule de ces cristaux serait, d'après BUNSEN :

$$[(CH^3)^2As]^2O^3(CH^3)^2AsCl^3,\ 3OH^2$$

et d'après GERHARDT :

$$(CH^3)^2AsOOH,\ ClH.$$

c) *Avec l'acide bromhydrique.* — La combinaison serait analogue à la précédente et serait représentée par la formule suivante d'après BUNSEN :

$$[(CH^3)^2As]^2O^32[(CH^3)^2AsBr^3],\ 6OH^2$$

et d'après GERHARDT :

$$(CH^3)^2AsOOH,\ BrH.$$

Cette combinaison est réduite par le zinc en bromure de cacodyle et est également décomposable par l'eau.

d) *Avec l'acide iodhydrique.* — L'acide iodhydrique ne se combine pas comme les autres hydracides à l'acide cacodylique, mais le réduit à l'état d'oxyde de cacodyle pendant qu'il y a une mise en liberté d'iode.

$$2(CH^3)^2AsOOH + 6IH \rightarrow (CH^3)^2As - O - As(CH^3)^2 + 3I^2 + 3OH^2.$$

Il suffit de mélanger du cacodylate de sodium avec de l'acide sulfurique et quelques gouttes de solution d'iodure de potassium pour qu'il y ait mise en liberté d'iode. En chauffant, on perçoit l'odeur de cacodyle. Cette réaction peut servir à distinguer le cacodylate de sodium de l'arrhénal [**62**].

L'acide cacodylique réagit sur le pentachlorure de phosphore en donnant le trichlorure de cacodyle.

Traité par l'acide sulfhydrique, en solution aqueuse, l'acide cacodylique donne le bisulfure de cacodyle ; en solution alcoolique, il se fait seulement le monosulfure.

Combinaisons avec le chlorure mercurique.

En traitant une solution alcoolique d'acide cacodylique par une solution alcoolique de chlorure mercurique, on obtient un précipité

©BIU Santé

blanc très soluble dans l'eau et presque insoluble dans l'alcool dont la composition est représentée par la formule.

$$[(CH^3)^2As]^2O^3,\ Cl^2Hg.$$

Combinaison avec le chlorure cuivrique.

On l'obtient comme la précédente, en mélangeant des solutions alcooliques d'acide cacodylique et de chlorure cuivrique. Il est soluble dans l'eau et décomposable par la chaleur. Sa formule serait, d'après Bunsen : [3]

$$[(CH^3)^2AsOO]^2Cu,\ 7\,Cl^2Cu.$$

Combinaison avec le trichlorure d'antimoine [63].

Une solution sirupeuse d'acide cacodylique traitée par le trichlorure d'antimoine déliquescent fournit un cacodylate dichloroantimonique de formule

$$(CH^3)^2As\begin{matrix}=O\\ -O-SbCl^2\end{matrix}$$

Composé stable, cristallisant en prismes longs et brillants, solubles dans l'eau chaude et l'alcool.

L'acide cacodylique se combinerait également au trioxyde de molybdène, MoO^3, comme l'acide phosphoreux [64].

Enfin l'acide cacodylique électrolysé en solution alcaline est oxydé en acide arsenique [65].

Propriétés physiologiques. — L'acide cacodylique, quoique contenant une forte proportion d'arsenic, 53,4 %, est peu toxique. L'arsenic organique étant masqué à ses réactions est beaucoup moins nocif que l'arsenic minéral. Lors des premières expériences faites sur la toxicité de ce composé, on avait d'abord cru qu'il était dangereux [66] [67], mais l'acide utilisé pour les essais sur les animaux ne devait pas présenter toutes les garanties de pureté et devait certainement être souillé d'anhydride arsénieux étant donné son mode de préparation. Il ne tarda pas à être reconnu beaucoup moins toxique que l'anhydride arsénieux lorsqu'on l'eut utilisé pur [68].

Au point de vue thérapeutique, il a surtout été employé sous forme de sel de sodium, son mode d'administration a été indiqué par Armand Gautier [69].

(*A suivre.*)

René Tiollais,
Professeur à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Rennes.

©BIU Santé

Etude de l'administration des médicaments par suppositoires et ovules.

1. — Historique.

Les suppositoires sont, à n'en pas douter, une des plus anciennes formes pharmaceutiques et il est permis d'affirmer que leur origine remonte à la plus haute antiquité.

La thérapeutique israélite utilisait déjà des « suppositoires à base d'argent », dits « Margerata ». Hippocrate [10] mentionne fréquemment les suppositoires qu'il nommait d'ailleurs du terme grec: βαλανης (gland), en raison de la forme qu'ils avaient alors. Il semble que le mot suppositoire n'apparut que vers le XVI[e] siècle. Nous lisons à ce sujet dans la *Pharmacopée universelle*, de Lémery (1763) [12] : « *Suppositorium*, *suppositoire*, « a supponere, substituer, parce qu'on « s'en sert en place d'un lavement »; puis plus loin : « Ils ont été in- « ventés pour suppléer au défaut des lavements, pour lesquels plu- « sieurs personnes ont de la répugnance, aussi le mot de suppositoire « vient du verbe latin *supponere* qui signifie substituer ou mettre une « chose à la place d'une autre. »

De nombreuses formules de suppositoires données par Hippocrate [10] prouvent que cette forme pharmaceutique était très usitée.

Il est d'ailleurs curieux de noter que certaines formules indiquées par Hippocrate, sont encore prescrites actuellement, sans grande modification; tels sont les suppositoires de bile contre la constipation, ou ceux à base d'alun et de noix de galle contre les hémorroïdes. Remarquons qu'à cette époque, les suppositoires étaient constitués par un support solide, corne ou miel cuit par exemple, que l'on enduisait d'un médicament approprié. D'autre part, les suppositoires étaient généralement destinés, soit à une action laxative, soit à une action topique locale.

Dioscoride prescrivait des suppositoires. Rufus, d'Ephèse, qui aurait vécu vers l'an 150 après Jésus-Christ, consacre dans ses œuvres, un chapitre important aux suppositoires. Il conseille d'employer les suppositoires pour les malades qui, en raison de leur faiblesse, ne peuvent pas supporter les lavements, « tantôt à cause des matières du- « res se trouvant dans le rectum..., mais surtout dans les cas de fiè- « vres très fortes, ainsi que pour ceux chez qui la matière tend à re- « monter et sur lesquels l'emploi du lavement produit un effet « contraire ».

La bibliographie médicale signale d'ailleurs, à toutes les épo-

©BIU Santé

ques, les suppositoires dont la vogue paraît croître avec celle des clystères.

Mais jusqu'à la fin du XVII[e] siècle, les suppositoires sont encore constitués par un support solide que l'on enduit d'une substance grasse ou bien par du miel cuit enduit ou mêlé à des poudres.

C'est dans les *Eléments de Pharmacie*, de BAUMÉ (1762) [2], que nous avons trouvé pour la première fois mention des suppositoires au beurre de cacao.

A l'heure actuelle, la forme suppositoire est très couramment prescrite, non seulement en vue d'une action laxative ou locale, mais, également, en vue d'une action générale.

*
* *

L'origine des ovules se confond avec celle des suppositoires. On les appela d'abord pessaires (du grec τεσσος : plumasseau), puis suppositoires vaginaux et enfin ovules, en raison de leur forme.

Dans le serment d'HIPPOCRATE [10], que prononçaient les médecins, nous trouvons cette phrase :

« Je ne remettrai à personne de poison, si on m'en demande, ni « ne prendrai l'initiative d'une pareille suggestion, semblablement, « je ne remettrai à aucune femme un pessaire abortif. »

A cette époque, les pessaires étaient déjà donc utilisés. Dans différentes parties de ses œuvres, HIPPOCRATE [10] prescrit « l'application de pessaires pour combattre les douleurs des parties sexuelles, après un accouchement et la fièvre ».

La bibliographie médicale nous montre que les ovules se sont développés parallèlement aux suppositoires, mais alors qu'à l'origine ils étaient constitués par des nouets d'étoffe imprégnés de substances actives, ils sont devenus vers la fin du XIX[e] siècle les masses gélatineuses que nous connaissons et qui apparurent dans notre pharmacopée avec le Codex de 1908. La plupart des ovules sont destinés à exercer une action sur les organes pelviens. On trouve cependant des ovules, comme ceux à la folliculine, qui sont destinés non seulement à avoir une action ovarienne, mais également sur tout le système endocrinien.

2. — ACTION DES SUPPOSITOIRES.

Nous venons de voir que l'on utilisait, de plus en plus, la forme suppositoire, soit pour combattre la constipation, soit en vue d'une action locale ou générale. On doit se demander, par quels proces-

©BIU Santé

sus agit un médicament, introduit dans l'organisme par le rectum.

Pour répondre à cette question, il nous paraît indispensable d'étudier les systèmes circulatoires veineux et lymphatique du rectum qui permettent aux substances médicamenteuses d'atteindre les différents organes. Nous pourrons alors examiner le problème de l'absorption rectale et voir comment agissent les suppositoires.

Les veines du rectum sont les veines hémorroïdales supérieures, moyennes et inférieures. Alors que les veines hémorroïdales supérieures se jettent dans la veine-porte, par la petite veine mésentérique, les veines hémorroïdales moyennes et inférieures, qui seules nous intéressent, puisqu'elles proviennent du riche plexus veineux du canal anal entourant la partie basse du segment pelvien avec laquelle se trouvent en contact les suppositoires, vont directement à la veine cave inférieure, par les veines iliaques internes, sans passer par le système porte (voir schéma).

On voit déjà toute l'importance de cette constatation. Les veines qui font suite aux capillaires de l'estomac, de l'intestin, de la rate et du pancréas se réunissent en un gros tronc veineux : la veine porte qui pénètre dans le foie. Seule, la portion basse du tube digestif échappe à la barrière hépatique.

Si l'on considère les lymphatiques du rectum, on peut distinguer également trois groupes, tous, par des relais différents, conduisent la lymphe dans le canal thoracique.

En résumé, le rectum offre trois voies d'absorption : 1° voie veineuse directe, 2° voie lymphatique, 3° voie veineuse par le foie. Seules les deux premières voies sont à retenir, puisque les suppositoires introduits dans le rectum, restent dans la région anale, l'absorption se faisant dans le secteur des hémorroïdales inférieures ou moyennes.

D'où la conclusion du plus haut intérêt : *Les médicaments introduits en suppositoires arrivent dans la circulation générale, comme s'ils avaient été administrés par injection intra-veineuse, c'est-à-dire sans avoir à franchir la barrière hépatique.*

Si l'on considère un médicament administré dans un grand lavement, on voit qu'il n'en est plus ainsi, car celui-ci remontant assez haut dans le côlon, ne pourra être absorbé que par les veines hémorroïdales supérieures ou par les mésaraïques et traversera le foie. Le schéma d'absorption sera là, à peu de chose près, le même que par la voie buccale.

Mais il faut se garder d'être trop absolu, car les veines hémorroïdales s'anastomosent entre elles, dans la tunique sous-muqueuse, en formant le plexus hémorroïdal et réalisant une importante anastomose porto-cave. Le médicament n'échappe donc pas entièrement à

©BIU Santé

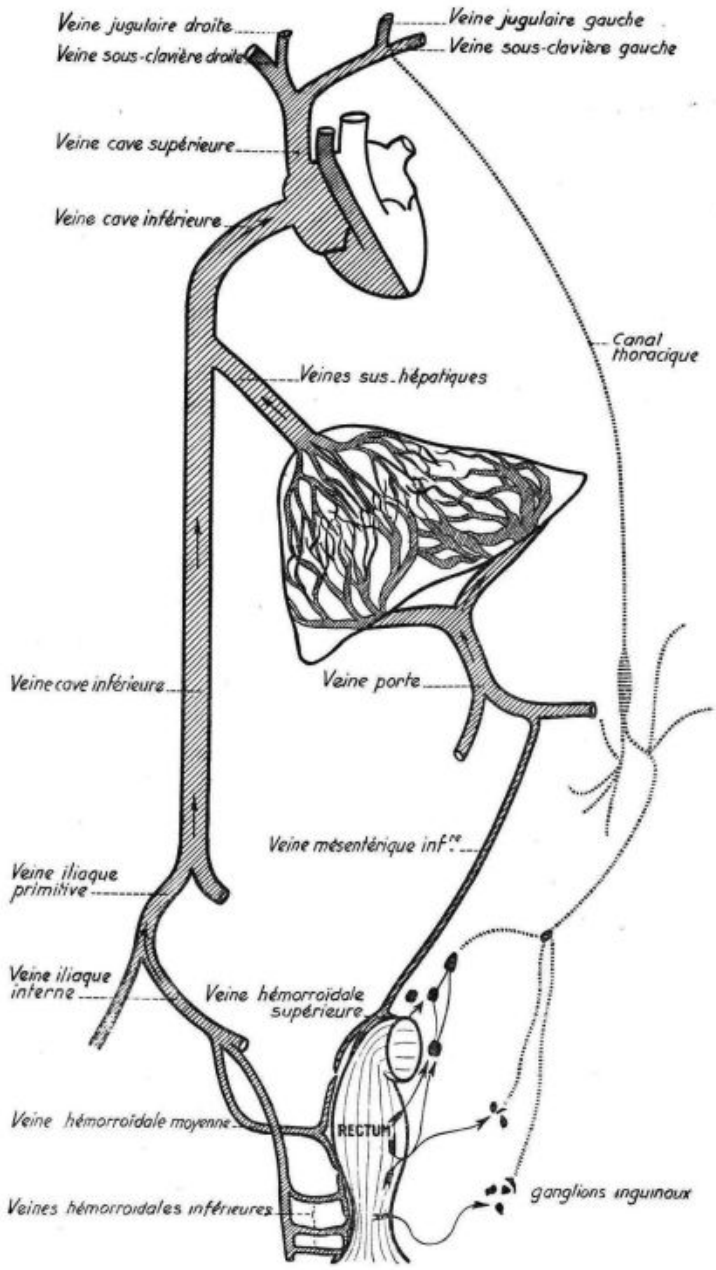


Schéma de la circulation veineuse et lymphatique du rectum.

©BIU Santé

la barrière hépatique, mais la majeure partie de l'absorption se fera néanmoins par le système cave.

Nous venons donc de voir les voies ouvertes aux médicaments introduits dans le rectum, pour atteindre d'autres régions de l'organisme.

Le rectum, dans sa partie basse, est-il capable d'absorber les substances mises à son contact ? *A priori*, il est vraisemblable que les médicaments introduits en suppositoires, traversent, par osmose, la muqueuse rectale. Sont-ils ensuite entraînés par les voies veineuses ou lymphatiques dont nous avons vu la richesse dans cette région ? Les expériences précises effectuées à ce sujet ne permettent plus le moindre doute. Les praticiens savent depuis longtemps, et c'est un fait d'observation courante, que les douleurs pelviennes ou celles des voies urinaires sont calmées par des suppositoires à l'extrait d'opium ou à l'extrait de belladone.

L'anesthésie générale peut être obtenue par voie rectale et, depuis 1930, on utilise couramment le tribromoéthanol dont l'absorption par le rectum est très rapide.

Les suppositoires à base de barbituriques (hémypnal) sont conseillés pour l'analgésie obstétricale et semblent donner d'excellents résultats.

L'absorption par la voie rectale n'est donc plus à prouver ; mais on peut se demander, toutefois, si toutes les substances sont susceptibles d'être ainsi absorbées. Pour Manquat [13], la muqueuse rectale est complètement ouverte à l'absorption, à condition que les substances introduites dans cette partie de l'intestin n'aient pas besoin d'une élaboration spéciale et soient compatibles avec la réaction chimique du milieu.

L'absorption y est ordinairement plus rapide parce qu'elle n'est pas retardée par le séjour dans l'estomac ; elle est aussi plus complète, parce qu'elle ne subit aucune cause de destruction. Toutefois, Manquat [13] trouve à cette règle quelques exceptions : les résines (térébenthine, santal) ne seraient pas absorbées; le salol ne le serait qu'après quatre heures ; le bleu de méthylène serait plus rapidement absorbé par l'estomac.

E. Zunz [16] donne d'autre part d'intéressantes précisions : « Le « rectum absorbe les produits de scindage des protéides, les sucres, « les lipides, beaucoup de médicaments introduits en lavements ou « en suppositoires. Les effets de certains alcaloïdes sont même parfois « plus rapides que par voie buccale. »

De l'étude personnelle que nous avons faite, nous pouvons conclure que l'administration de nombreux médicaments par la voie rectale basse, sous forme de suppositoires, est particulièrement avan-

©BIU Santé

tageuse. Elle est, en effet, commode, généralement plus rapide que les autres voies d'absorption et elle évite aux médicaments la traversée du foie. L'action du foie sur un médicament quelconque n'est jamais indifférente, puisque, vis-à-vis des apports alimentaires ou médicamenteux qui lui sont livrés par la veine porte, le foie peut représenter un arrêt, un transformateur ou même un destructeur. De toutes façons, il constitue un relai ou un modificateur.

Nous avons vu que nous avions une absorption veineuse et une absorption lymphatique : la première permet l'absorption des substances hydro-solubles, la seconde, celle des substances liposolubles.

Il semble donc que l'on puisse poser la règle suivante :

Les médicaments hydrosolubles ou liposolubles peuvent, avec avantage, être introduits par voie rectale, surtout lorsqu'on veut une action rapide et non influencée par la barrière hépatique ou les sucs digestifs.

3. — Posologie des médicaments administrés par suppositoires.

A quelles doses doivent être prescrits les médicaments administrés par suppositoires? C'est là, évidemment, pour le thérapeute, un point important. Théoriquement, une substance ainsi introduite, arrive dans la circulation plus rapidement que si elle avait été absorbée par voie buccale, puisqu'elle évite deux relais : l'estomac et le foie. On pourrait donc conclure que les doses à prescrire doivent être plus faibles que celles habituellement données par voie stomacale.

Il est difficile de répondre avec précision à la question ainsi posée, car toutes les substances introduites par suppositoires ne sont pas également et aussi rapidement absorbées. Nous avons constaté qu'il y avait même des différences très sensibles.

Les formulaires classiques, et même certains traités récents, établissent que la dose par suppositoire peut être sept fois plus forte que la dose normale par voie buccale. Cette règle, d'abord trop absolue, doit être condamnée. La pratique courante suffit, seule, à en démontrer l'inexactitude. On sait que les suppositoires à l'extrait d'opium ou de belladone, par exemple, agissent avec des doses de ces calmants, qui ne suffiraient pas, par la voie buccale, pour obtenir les mêmes effets sédatifs.

Dans l'analgésie obstétricale on utilise, avons-nous dit, des suppositoires à base de barbituriques; les doses employées ne diffèrent pas sensiblement de celles administrées par voie buccale.

Nous avons relevé une intoxication par des suppositoires contenant 4 milligr. de sulfate d'atropine et pourtant les doses maxima indi-

©BIU Santé

quées par notre pharmacopée sont de 1 milligr. par dose et 2 milligr. par vingt-quatre heures.

C'est pourquoi il nous paraît possible de conclure : *qu'en règle générale, on ne doit pas, pour les suppositoires, dépasser les doses indiquées pour la voie stomacale.*

4. — Action des ovules.

Les ovules sont introduits dans le vagin, qui est un conduit situé dans la cavité pelvienne.

Les veines forment, sur les côtés du vagin, le plexus vaginal anastomosé en haut avec le plexus utérin, en avant avec le plexus vésical, en bas avec la veine honteuse interne par les veines bulbaires, en arrière avec le plexus hémorroïdal.

Ces relations expliquent l'action des ovules sur tous les organes pelviens.

Les veines vaginales qui partent du plexus vaginal se jettent soit directement dans la veine iliaque interne, soit dans l'un de ses affluents.

Les vaisseaux lymphatiques du vagin suivent, les uns l'artère utérine, les autres, l'artère vaginale. Les premiers sont tributaires des ganglions iliaques externes, les autres des ganglions hypogastriques, parfois aussi des ganglions du promontoire. Dans tous les cas, la lymphe arrivera dans le canal thoracique.

Les médicaments introduits dans le vagin, qu'ils soient absorbés par voie veineuse ou par voie lymphatique échappent donc, tout comme ceux introduits par suppositoires, à la barrière hépatique.

Nous avons ainsi un double réseau très abondant veineux ou lymphatique, qui explique, par ses anastomoses nombreuses, la propagation souvent rapide des phénomènes congestifs ou inflammatoires et des infections microbiennes du vagin aux organes voisins et aussi, l'absorption des médicaments; leur action sur le vagin, l'utérus et les organes pelviens. Nous aurons donc, ici, comme pour les suppositoires, deux voies d'absorption : voie veineuse et voie lymphatique.

Certains biologistes ont nié la faculté d'absorption de la muqueuse vaginale ; mais il semble bien, qu'à l'heure actuelle, il n'y ait plus le moindre doute sur ce point.

Une preuve de l'absorption des médicaments par la muqueuse vaginale nous est d'ailleurs fournie par certains cas d'intoxication.

Depuis 1890, sous l'influence de Tarnier, s'est répandu l'emploi du sublimé en obstétrique. De nombreux accidents d'intoxication ont été observés chez les femmes qui, à la suite de l'accouchement, ont reçu des injections vaginales ou intra-utérines de bichlorure de

©BIU Santé

mercure. SAUVAGNAT, en 1901, a relevé 37 cas d'intoxications mortelles ayant cette cause et GILLARD, plus récemment, a signalé 10 nouveaux cas.

*
* *

ROBINSON [15], qui a fait de nombreuses expériences sur l'absorption vaginale, conclut qu'il y a absorption rapide des substances cristallines à molécules relativement petites, telles que les sels (iodure de potassium). Elle serait également rapide pour l'acide cyanhydrique et certains alcaloïdes (strychnine, pilocarpine, atropine). Elle serait faible pour l'adrénaline, ce qui ne doit pas surprendre, étant donnée l'action constrictive locale de ce médicament. L'absorption de l'insuline paraît très nette, alors que la sécrétine ne serait pas absorbée.

5. — ÉTUDE DE L'ADMINISTRATION DE LA QUININE PAR SUPPOSITOIRES.

Il nous a semblé intéressant, d'étudier plus spécialement les suppositoires de quinine, et cela, pour une double raison : tout d'abord, ils sont d'un emploi très courant et, d'autre part, malgré de nombreux travaux, un désaccord existe encore à leur sujet, certains auteurs, comme POUCHET et ZUNZ, allant même jusqu'à proscrire l'administration de la quinine par suppositoires. Et, cependant, les praticiens savent quel emploi est fait des suppositoires de quinine.

Mais la quinine est-elle absorbée par la muqueuse rectale?

On pourrait en douter après la lecture des différents travaux publiés sur ce point. C'est pourquoi nous avons cru utile de reprendre la question, déjà examinée par plusieurs auteurs, et par René FABRE en particulier.

Nous avons limité notre expérimentation à la comparaison de l'élimination de la quinine, selon qu'elle est administrée en cachets ou en suppositoires. Pour avoir une idée plus précise du rythme de l'élimination, nous avons dosé la quinine, non pas dans la totalité des urines émises, comme l'avaient fait la majorité des auteurs, mais dans chaque émission.

Avant d'entreprendre ces expériences, nous devions adopter une technique précise et très sensible de dosage de la quinine dans les urines.

Dosage de la quinine dans les urines

La technique idéale est certainement la méthode spectro-photométrique, mise au point par R. FABRE. Mais un spectro-photomètre n'est pas encore un instrument courant dans les laboratoires d'analyses,

©BIU Santé

c'est pourquoi nous avons cherché un autre procédé de dosage.

Les méthodes pondérales, volumétriques, colorimétriques et opacimétriques que nous avons successivement essayées ne nous ont pas donné de résultats satisfaisants. Elles étaient ou trop peu spécifiques ou pas assez sensibles. Aussi, avons-nous songé à utiliser, pour nos dosages, les phénomènes de fluorescence, dont R. Fabre [5] a exposé les applications aux analyses biologiques. Denigès avait d'ailleurs utilisé la fluorescence bleue des solutions sulfuriques de quinine, pour la recherche de cet alcaloïde. Il examinait les liqueurs, soit à la lumière solaire, soit à la lueur d'un petit ruban de magnésium incandescent.

En effet, les phénomènes de fluorescence, pour le sulfate de quinine, sont déjà visibles en lumière ordinaire, pour une concentration de l'ordre de 5/100.000.000, si l'on utilise, comme radiation excitatrice, le rayonnement d'une lampe à mercure, filtré par l'interposition d'un écran de Wood.

Les filtres de Wood sont constitués par un verre rendu opaque au moyen d'une forte addition d'oxyde de nickel et présentant une transparence très grande pour la région ultra-violette 3.650 Å.

Grâce à ce dispositif, nous avons pu mettre au point un mode de dosage de la quinine très sensible et suffisamment précis pour les dosages comparatifs que nous voulions effectuer.

L'œil un peu exercé est capable, en effet, d'apprécier une différence de fluorescence au moins aussi facilement qu'il apprécie une différence de tonalité pour les dosages colorimétriques.

Le seul inconvénient sérieux de la méthode réside dans le fait que l'urine est normalement fluorescente, mais si cette fluorescence passe en liqueur chloroformique alcaline, elle est retenue par cette liqueur, lorsqu'on agite avec une solution d'acide sulfurique à 1 %, alors que la quinine passe dans cette solution.

Nous avons donc adopté le mode opératoire suivant :

L'urine, après alcalinisation, est agitée vigoureusement et à plusieurs reprises, avec son volume de chloroforme.

La liqueur chloroformique, après filtration, est agitée, avec partie égale d'eau additionnée de 1 % d'acide sulfurique. On ajoute de l'eau acidulée, de manière à obtenir un volume égal à celui de l'urine primitive; on a ainsi, dans la solution, la même concentration en quinine que dans l'urine. La solution sulfurique de quinine ainsi obtenue est comparée à une échelle de tubes témoins obtenus par dissolution de sulfate de quinine dans l'eau acidulée par 1 % d'acide sulfurique. Le tube renfermant la solution à filtrer et les tubes témoins sont rigoureusement de même diamètre, et sont soumis au rayonnement ultra-violet filtré par un écran de Wood.

©BIU Santé

On a, ainsi, avec une approximation suffisante, la teneur en quinine des urines prélevées.

Notons qu'une bonne appréciation de la fluorescence est difficile, lorsque les teneurs en quinine sont trop faibles ou trop élevées. Nous estimons que pour obtenir des résultats satisfaisants, on doit se maintenir dans des concentrations en sulfate de quinine, comprises entre les 1/10.000 et le 1/10.000.000.

On pourrait nous reprocher que la fluorescence des solutions sulfuriques de quinine n'est pas proportionnelle à leur teneur en alcaloïde. C'est exact. Aussi, avons-nous toujours eu soin d'effectuer nos dosages par comparaison avec des échelles témoins établies extemporanément et dans des limites de concentration très rapprochées. Les très nombreux essais que nous avons effectués sur ce point, nous permettent d'affirmer que (la méthode spectrophotométrique étant mise à part) la technique que nous proposons est plus sensible que celles utilisées par la plupart des auteurs.

Nous ne pouvons reproduire ici les résultats de tous les essais que nous avons effectués. Nous avons résumé, dans les tableaux ci-dessous, les expériences effectuées sur deux sujets différents.

L'une de ces expériences (sujet A) reflète, à peu près, la moyenne des résultats que nous avons, en général, obtenus. La seconde (sujet B) se rapporte au cas le plus extrême que nous avons trouvé, l'élimination de la quinine, par l'urine, étant particulièrement faible chez cette personne.

Sujet A. — Elimination, par l'urine, du sulfate de quinine, après administration de 0 gr. 50 de cet alcaloïde.

	QUANTITÉ DE QUININE ÉLIMINÉE en milligrammes après administration par	
	Cachet	Suppositoire
Premier jour	148	72,4
Deuxième jour	52,2	30,9
Troisième jour	18,9	103,4
Quatrième jour	19,8	39,7
Cinquième jour	14,3	7,7
Sixième jour	21,1	34,3
Septième jour	12,1	3,6
Huitième jour	18,5	0
Neuvième jour	0	0
Dixième jour	0	0
Total	305,4	292

Nous devons signaler qu'au cours de nos premières expériences,

©BIU Santé

nous avons été frappé par les différences notables, dans l'élimination de la quinine, selon les individus, et c'est pourquoi nous avons toujours comparé, chez un même sujet, l'élimination urinaire, après l'absorption du sulfate de quinine, par cachets et par suppositoires.

Sujet B. — Elimination par l'urine, du sulfate de quinine, après administration de 0 gr. 50 de cet alcaloïde.

	QUANTITÉ DE QUININE ÉLIMINÉE en milligrammes après administration par	
	Cachet	Suppositoire
Premier jour	45,6	27,5
Deuxième jour	35,1	34,2
Troisième jour	22,2	8,8
Quatrième jour	11,6	42,7
Cinquième jour	3,5	7,3
Sixième jour	0,6	11,6
Septième jour	2	4,1
Huitième jour	0,8	5,4
Neuvième jour	0	0
Dixième jour	0	0
Total	121,4	141,6

Pour ne pas allonger démesurément les tableaux précédents, nous avons totalisé par journée, la quinine retrouvée dans les différentes émissions. Nous arrêtions nos dosages lorsque la teneur en quinine était telle que la fluorescence n'était plus appréciable.

L'examen des tableaux précédents nous montre que l'élimination de la quinine a été :

Pour le sujet A (représentant des résultats moyens) : de 305 milligr. 4 après ingestion d'un cachet, soit 61 % de la dose ingérée et de 292 milligr. après administration d'un suppositoire, soit 58,4 % de la dose ingérée.

Pour le sujet B, l'élimination a été extrêmement faible et presque anormale : 24,3 % en cachets et 28,3 % en suppositoires.

En conclusion de l'ensemble des résultats que nous avons obtenus, nous pouvons tirer quelques déductions :

1° Il y a des variations individuelles considérables dans le taux d'élimination urinaire de la quinine. Ceci semblerait expliquer les divergences dans les résultats obtenus par divers auteurs;

2° Il y a un parallélisme parfait, entre l'élimination urinaire de la quinine administrée par voie rectale et ingérée par cachets;

3° L'élimination urinaire de la quinine s'effectue pendant les sept ou huit jours qui suivent l'administration.

©BIU Santé

6. — Étude de l'administration du véronal par suppositoires.

Une des raisons qui nous ont conduit à étudier l'administration du véronal, par suppositoires, est la fréquence de l'emploi des barbituriques et les nombreux accidents qu'ils provoquent.

Les barbituriques figurent, maintenant, parmi les produits que l'on délivre le plus couramment dans nos officines et il n'est guère de pharmacien qui n'ait eu, dans sa clientèle, d'accidents, parfois mortels, dus à ces composés. Ces intoxications proviennent, à peu près uniquement, de l'absorption d'un nombre exagéré de cachets ou de comprimés. Il ne semble pas qu'on puisse avoir la même crainte avec les suppositoires et pour cette forme pharmaceutique, la réglementation que nous souhaitons pourrait être moins sévère. D'ailleurs, l'utilisation des barbituriques, en suppositoires, tend à se généraliser, notamment pour l'anesthésie obstétricale.

D'après les essais nombreux que nous avons faits, sur nous-même et sur notre entourage, nous pouvons dire que les suppositoires de 0 gr. 50 de véronal, ont une action hypnotique, tout à fait comparable à celle des cachets.

Nous avons étudié l'élimination du véronal, selon qu'il est administré, par voie buccale (cachets) ou par voie rectale (suppositoires).

L'étude de l'élimination des barbituriques a déjà été fort étudiée, notamment par R. Fabre et P. Fredet [6], par Fleury et Guinnebault [7], Lagarce [11], C. Desodt [4].

Mais la plupart de ces travaux ont été effectués à la suite d'une administration, par voie buccale et répétée pendant plusieurs jours, de divers barbituriques.

Les conclusions que l'on peut en tirer sont les suivantes : il y a de notables différences dans l'élimination des divers barbituriques et pour une même substance, les variations personnelles sont très appréciables.

En général, pour le véronal, si l'on suit suffisamment longtemps l'élimination du produit, on retrouve dans l'urine 90 % de la dose ingérée et l'élimination cesse de six à dix jours après administration.

Pour pouvoir comparer les cachets et les suppositoires de véronal, nous avons étudié leur action sur les mêmes sujets, en laissant vingt jours de repos entre les deux administrations. Les cachets et les suppositoires contenaient toujours, très rigoureusement dosés, 0 gr. 50 de véronal.

Les urines étaient recueillies, dès après l'administration, et le véronal dosé dans chaque émission.

©BIU Santé

Pour effectuer ces dosages, nous avons adopté la technique suivante :

L'urine est déféquée avec le 1/10 de son volume de sous-acétate de plomb. Après filtration, l'excès de plomb est éliminé par addition d'une solution saturée de sulfate de sodium. Une nouvelle filtration permet d'obtenir une liqueur faiblement colorée.

Le filtrat acidifié est agité à plusieurs reprises avec deux à trois fois son volume d'éther; la solution éthérée est évaporée. Le résidu est impur, on le reprend par de l'eau en présence de « Norit » et on le porte au bain-marie bouillant pendant trente minutes. Une filtration donne une solution limpide, qui, évaporée, donne un résidu cristallin.

Nous avons séparé le véronal, par microsublimation, suivant la technique de René FABRE.

Le résidu cristallin précédent est soumis à la sublimation sous pression réduite. Elles est pratiquée dans de petits tubes à essais de 8 mm. de diamètre où est introduit le résidu et où on fait le vide avant fermeture. Les tubes sont placés dans un bain de sable, et, sous l'action de la chaleur, on voit, lorsque celle-ci atteint 180° environ, le véronal se sublimer et cristalliser à la partie supérieure du tube. On pèse le sublimat cristallin et on en vérifie la nature par son point de fusion et ses réactions caractéristiques.

Nous avons obtenu des résultats assez variables selon les sujets, et chez une même personne ils ne sont pas toujours comparables. Les tableaux ci-après donnent les chiffres obtenus dans une expérience qui représente, à peu près, la moyenne de nos résultats.

Elimination, par l'urine, du véronal après administration de 0 gr. 50 de cet alcaloïde.

	QUANTITÉ DE VÉRONAL ÉLIMINÉE en milligrammes après administration par	
	Cachet	Suppositoire
Premier jour.	149,5	123,5
Deuxième jour.	162,3	80
Troisième jour.	65	132
Quatrième jour	4,3	50
Cinquième jour	0	18
Sixième jour.	0	0
Total	381,1	403,5

Nous avons donc retrouvé dans l'urine, après cinq jours d'élimination, 80 p. 100 de la quantité de véronal absorbée.

©BIU Santé

Nous devons dire que, dans quelques-uns de nos essais, le véronal s'est éliminé avec le même rythme, qu'il soit administré par suppositoires ou par cachets. Mais on trouve généralement dans l'urine une quantité totale de véronal un peu moindre, lorsque le médicament a été administré par suppositoire.

Néanmoins, de l'ensemble des résultats que nous avons obtenus, nous croyons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

1° Le véronal administré par suppositoires est absorbé par la muqueuse rectale et se retrouve dans les urines à des doses très sensiblement identiques à celles constatées après administration du même médicament, sous forme de cachets;

2° Le véronal administré sous forme de suppositoires s'élimine souvent de l'organisme plus rapidement que lorsqu'on l'absorbe par voie buccale.

7. — Préparation des suppositoires et des ovules.

Etude des excipients. — Les produits ou les mélanges de produits proposés comme excipients des suppositoires ou des ovules sont innombrables, et nous ne pouvons songer à les mentionner tous.

Si nous examinons les éditions successives des différentes pharmacopées, nous voyons l'évolution des formules d'excipients, depuis le miel cuit jusqu'au beurre de cacao et à la glycérine solidifiée.

Actuellement, les deux excipients les plus employés pour la préparation des suppositoires sont le beurre de cacao et la glycérine solidifiée, cette dernière masse étant le plus souvent utilisée pour la préparation des ovules.

Beurre de cacao. — Il fond, dit le Codex, de + 30° à + 33°. Il conserve facilement l'état liquide au-dessous de cette température par suite de surfusion, puis se solidifie à + 23°.

Nos essais personnels nous ont permis d'observer que certains échantillons de beurre de cacao répondant par ailleurs aux exigences du Codex, avaient un point de fusion inférieur à 30°. Quant au point de solidification de 23° indiqué par le Codex, il est un peu élevé.

Le beurre de cacao est un excipient convenant parfaitement à la préparation des suppositoires; son point de fusion étant d'environ 33°. Il a l'inconvénient de ne se solidifier qu'à 23°, mais un opérateur exercé résoudra facilement les difficultés résultant de ce défaut.

Nous avons constaté en étudiant les suppositoires au chloral que le point de fusion du beurre de cacao était notablement diminué par addition de ce médicament. Cela nous a amené à penser que l'addition de médicaments pouvait influer sur le point de fusion et nous avons cherché à savoir dans quelles limites il pouvait varier.

©BIU Santé

Nous avons donc étudié les deux points suivants :

a) Le point de fusion d'un suppositoire varie-t-il notablement avec le temps?

b) Dans quelle mesure le point de fusion du beurre de cacao varie-t-il lorsqu'on lui ajoute des doses normales de médicaments usuels?

En ce qui concerne la première question, nous devons dire que le point de fusion du beurre de cacao ne varie pas très sensiblement avec le temps, la variation ne peut pas, en tout cas, être un obstacle à l'emploi du beurre de cacao comme excipient des suppositoires, elle ne dépasse pas, en effet, 1° après douze mois de conservation.

Les médicaments ajoutés au beurre de cacao, aux doses courantes, ne font pas non plus varier sensiblement son point de fusion. Le chloral serait le produit qui l'abaisserait le plus notablement et il n'est guère possible d'obtenir des suppositoires se solidifiant convenablement et renfermant plus de 10 % d'hydrate de chloral si l'on utilise le beurre de cacao, comme seul excipient. Nous verrons comment il est possible de remédier à cet inconvénient.

On a proposé de mêler le beurre de cacao à d'autres excipients, pour permettre notamment l'addition de liquides aux suppositoires. Nous avons examiné plusieurs de ces mélanges, un seul mérite de retenir l'attention, c'est *l'addition de cire au beurre de cacao.*

Nous avons étudié ce mélange, en déterminant, tout d'abord le point de fusion du beurre de cacao additionné de proportions variables de cire. Nous pouvons conclure de nos expériences que l'addition de 2 à 4 % de cire donne une masse dont le point de fusion varie entre 32 et 34°, mais qui se solidifie beaucoup plus rapidement; si on dépasse le taux de 4 %, le point de fusion s'élève rapidement, pour atteindre 38° avec une teneur en cire de 6 %.

Glycérine-gélatine. — Nous avons étudié les formules et les modes opératoires des différentes Pharmacopées, nous en avons conclu que le procédé de préparation indiqué par le Codex de 1908 était un des plus pratiques pour les besoins courants de l'officine. La masse doit contenir environ 10 % de gélatine et elle peut, sans inconvénient, contenir 30 % d'eau, mais, à notre avis, ce doit être un maximum.

Nous avons étudié un très grand nombre d'autres formules d'excipients à base d'agar-agar, de lanoline, de paraffine, de blanc de baleine, d'huile de coco, etc... Aucune ne nous a donné de résultats aussi satisfaisants que la glycérine-gélatine ou le beurre de cacao additionné, au besoin, de 3 à 4 % de cire.

Mode opératoire pour la préparation des suppositoires et des ovules. — Après avoir essayé les divers modes opératoires proposés, nous nous sommes arrêtés aux suivants :

©BIU Santé

Suppositoires à base de beurre de cacao. — On triture le médicament finement divisé, avec le tiers du beurre de cacao râpé, de manière à avoir une masse parfaitement homogène. D'autre part, on fait fondre, au bain-marie, sans dépasser la température de 40°, les deux tiers restant du beurre de cacao, que l'on a eu soin de râper finement, au préalable. Cette masse étant retirée du bain-marie, on y incorpore le premier mélange, en remuant, et non en agitant, avec un thermomètre. La température du mélange descend presque immédiatement à 28° ou 30°; on coule quand la température est voisine de 25°. La solidification est alors très rapide.

On évite ainsi de chauffer le médicament. Ce procédé permet de faire des suppositoires avec tous les médicaments. Les extraits, s'ils répondent aux qualités exigées par le Codex, s'incorporent très bien au beurre de cacao, par trituration au mortier. Dans des cas très rares, et si l'extrait est particulièrement ferme, on pourra le ramollir à la chaleur, dans une goutte de glycérine, avant de l'incorporer au beurre de cacao.

Si on doit incorporer un liquide dans un suppositoire, nous conseillons d'employer le mélange de beurre de cacao et de 3 p. 100 de cire, qui donne d'excellents résultats. Dans ce cas, on fait, comme précédemment, la masse avec le médicament liquide et le tiers du beurre de cacao râpé; on a rapidement une pâte homogène. Puis on fait fondre, d'abord la petite parcelle de cire nécessaire, et, quand elle est fondue, on ajoute le beurre de cacao qui fond, à son tour rapidement. On coule la masse quand la température est voisine de 28°, car la solidification est plus rapide que lorsque le beurre de cacao ne contient pas de cire.

En coulant les suppositoires, lorsque le thermomètre marque 25° ou 28°, on a une prise en masse presque instantanée, le moule étant froid; les médicaments ne se déposent pas à l'extrémité du suppositoire, mais restent, au contraire, répartis dans la masse.

Suppositoires et ovules à base de glycérine-gélatine. — Nous suivons le mode opératoire indiqué, au Codex de 1908, pour la masse à ovules.

Une première prescription de la Pharmacopée, sur laquelle nous insistons, car elle est trop souvent omise, est l'emploi de gélatine lavée et séchée. Si l'on veut obtenir des suppositoires ou des ovules, parfaitement limpides et se conservant bien, il est indispensable de laver la gélatine, à l'aide d'un tampon de coton imbibé d'eau, de l'essuyer et de la sécher convenablement.

Puis, le mode opératoire du Codex est le suivant :

« Laissez la gélatine en contact avec l'eau jusqu'à ce que celle-ci soit entièrement absorbée. D'autre part, chauffez modérément la gly-

©BIU Santé

cérine et ajoutez la gélatine. Après dissolution, passez à travers un linge et coulez dans des moules appropriés, légèrement enduits d'huile de vaseline. »

Nous estimons que quelques précisions seraient nécessaires. La gélatine doit être finement coupée avant d'être mise en contact avec l'eau, l'absorption est ainsi plus rapide. D'autre part, « chauffez modérément la glycérine » est un peu vague; une indication de température serait, à notre avis, préférable.

Le Codex, en effet, nous dit que si les solutions de gélatine sont maintenues longtemps à la température de l'ébullition, elles perdent la propriété de se prendre en gelée par refroidissement. La gélatine s'est transformée en glutine, qui ne coagule pas.

Il ne faut donc jamais atteindre la température de 100°, pour que la masse se gélifie bien.

Mais, sans atteindre ce degré, on peut se demander l'influence que peut avoir la température à laquelle s'effectue la préparation, sur les suppositoires ou les ovules. Nous avons préparé des suppositoires en mettant la gélatine dans la glycérine chauffée respectivement à 40°, 50°, 60° et 100°; nos observations nous ont montré que jusqu'à 100° le point de fusion de la masse ne change pas. Mais, si l'on chauffe trop, il faut attendre le refroidissement de la masse, ce qui demande un certain temps. D'autre part, il faut une température de 50° environ pour obtenir une dissolution assez rapide de la gélatine. C'est pourquoi, nous estimons que pour obtenir de bons résultats, on doit chauffer la glycérine à une température de 50° à 60°, et ne pas dépasser cette température pour dissoudre la gélatine. En tout cas, on ne devra couler la masse dans les moules, que lorsque la température du mélange sera abaissée à 35°.

Voilà pour ce qui est des suppositoires ou des ovules à la glycérine. Mais on leur incorpore souvent des médicaments. Comment doit être faite cette incorporation? Si nous en croyons le Codex (ovules à l'ichthyol), le médicament sera mêlé à l'eau, avant que celle-ci ne soit absorbée par la gélatine. Nous n'approuvons pas ce mode opératoire, car les médicaments sont ainsi chauffés avec la masse à 50° ou 60°. Nous préférons le procédé suivant, qui est d'ailleurs adopté par plusieurs Pharmacopées. On prépare la masse à ovules en ne mettant que 50 gr. de glycérine au lieu de 60. Puis on dissout le médicament (ichthyol, extrait...) dans les 10 gr. de glycérine ainsi prélevés. On ajoute ce mélange médicament-glycérine, dans la masse fondue, ce qui a pour premier effet d'en abaisser la température au voisinage de 40°. La masse à ovules ou suppositoires est ainsi prête à couler, et les médicaments n'auront pas subi l'action du feu.

©BIU Santé

Conclusion.

Ayant à traiter de la question des suppositoires et des ovules, nous avons tenté de faire une étude, aussi complète que possible, de ces deux formes pharmaceutiques.

Nous avons constaté que si, autrefois, elles n'étaient utilisées qu'en vue d'une action locale, on tendait, de plus en plus, à les employer pour administrer des médicaments destinés à une action générale.

Cette utilisation, d'ailleurs, se justifie par l'anatomie et la physiologie du rectum et du vagin. Elle pose les problèmes de l'absorption rectale et de l'absorption vaginale, que nous avons développés. Pour apporter quelques précisions, sur ce point, nous avons voulu étudier, en détail, deux cas particulièrement intéressants : administration de la quinine et des barbituriques par suppositoires.

De l'ensemble de notre travail, nous croyons pouvoir conclure que les suppositoires constituent une forme pharmaceutique excellente, pour l'administration des médicaments, supérieure même dans certains cas aux autres modes d'administration.

(*Travail du Laboratoire de Pharmacie galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris.*)

C.-J. Ravaud,
Docteur en pharmacie.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

[1] Astruc (J.). *Traité des maladies des femmes*, Avignon, 1763.
[2] Baumé. *Eléments de Pharmacie*, Paris, 1762.
[3] Busquet (P.). *Traité d'Anatomie clinique*, Paris, 1927.
[4] Desodt (C.). Les barbituriques, *Thèse Doct. Univ.* (*Pharm.*), Lille, 1932.
[5] Fabre (R.). Contribution à l'étude de l'application des phénomènes de fluorescence en chimie biologique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1925, 7, p. 1024-1037
[6] Fabre (R.) et Fredet (P.). Etude de la localisation et de l'élimination de quelques dérivés alcoyles de la malonylurée. *Journ. Pharm. et Chim.* 1925, p. 321-334.
[7] Fleury et Guinnebault. L'élimination de la phényléthyl-malonylurée *C. R. Soc. Biol.*, 1925, 93, p. 1508-1510.
[8] Gilbert (A.). *L'Art de prescrire*, Paris, 1920.
[9] Goris (A.) et Liot (A.). *Incompatibilités pharmaceutiques*, Le François, Paris, 1935.
[10] Hippocrate. *Œuvres complètes* d'Hippocrate. Traduction de Littré, Paris, 1861.
[11] Lagarce. Contribution à la toxicologie des dérivés barbituriques. *Thèse Doct. Univ.* (*Pharm.*), Paris, 1930.
[12] Lemery. *Pharmacopée universelle*, Paris, 1763.
[13] Manquat (A.). *Traité élémentaire de thérapeutique*. Baillière, édit., Paris.

©BIU Santé

[14] Ravaud. Etude de l'administration des médicaments par suppositoires et ovules. *Thèse Doct. Univ.* (*Pharm.*), Paris, 1936.
[15] Robinson. Absorption vaginale. *Journ. of Pharm. exp. Ther.*, 1917, **32**, p. 81-88.
[16] Zunz (E.). *Eléments de Pharmacologie générale*, Masson, édit., Paris, 1930.

Sur la présence, dans les écorces du « Corynanthe paniculata » Welwitsch, d'un isomère lévogyre de la yohimbine.

Le *Pausinystalia Johimbe* (K. Schum.) Pierre, est, nul ne le conteste aujourd'hui, la véritable drogue qui fournit la yohimbine. C'est, en effet, cette Rubiacée qui, désignée par elles sous les noms de *Yohimbehe*, *Yumbehoa ou Njumbehoa* (1), est considérée par certaines populations indigènes du Cameroun comme un puissant aphrodisiaque. C'est aussi cette Rubiacée qui a donné lieu aux nombreuses recherches chimiques et physiologiques qui ont assuré le succès de la yohimbine auprès des thérapeutes du monde entier. Mais parce que, du moins pour un non botaniste, le *Pausinystalia Johimbe* ne se distingue que difficilement des autres espèces de *Pausinystalia* ainsi que de celles qui constituent les genres voisins *Corynanthe* et *Pseudocinchona*, ce sont trop souvent de celles-ci et non de celui-là que proviennent les écorces vendues par les droguistes sous la dénomination de yohimbé. Les industriels qui s'adonnent à l'extraction des alcaloïdes ont ainsi appris à leurs frais que ces écorces ne contiennent que peu ou même pas de yohimbine, et c'est leur dépit qu'exprime la qualification de « faux yohimbé » dont on a accoutumé de stigmatiser ces Rubiacées voisines du *Pausinystalia Johimbe*. Mais, si l'on excepte celle du *Pseudocinchona africana* A. Chevalier, qui doit aux travaux des professeurs Em. Perrot et E. Fourneau et de nous-même d'être aujourd'hui connue, la composition chimique de ces faux yohimbé demeure encore presque totalement ignorée. C'est ainsi que, jusqu'à ces derniers temps, on ne savait rien des principes extractifs des *Corynanthe*, alors cependant que le prototype de ce genre, le *Corynanthe paniculata* Welwitsch, est utilisé comme fébrifuge par les indigènes de l'Angola.

Ce n'est, en effet, qu'en 1934 que, grâce au concours de Son Excellence le Gouverneur général de l'Angola, auquel nous voulons exprimer ici encore toute notre gratitude, nous avons pu constater (2)

1. E. Gilg et P. N. Schürhoff. *Aus dem Reiche der Drogen*. Dresden, 1926, p. 200.
2. Raymond-Hamet, *Journ. Pharm. Chim.*, 1934. (8e s.), **19**, p. 209-214.

©BIU Santé

que le *Corynanthe paniculata* est assez riche en yohimbine pour pouvoir être employé à la préparation de cet alcaloïde.

Toutefois, depuis que les recherches de WARNAT, HAHN et ses élèves, LILLIG, HEINEMANN ont révélé que le *Pausinystalia Johimbe* contient non seulement de la yohimbine mais encore de nombreux isomères de celle-ci, depuis surtout que LILLIG (3) a montré que, parce qu'elle est d'ordinaire mélangée d'α-yohimbine dont le pouvoir rotatoire est beaucoup plus bas que celui de la yohimbine, la déviation polarimétrique des yohimbines commerciales est presque toujours très notablement inférieur à celui de la yohimbine purissime, il devenait nécessaire de rechercher si la yohimbine que nous avions extraite des écorces du *Corynanthe paniculata* ne renfermait pas une petite quantité d'un isomère connu ou inconnu de cet alcaloïde.

La yohimbine base obtenue par nous a donc été transformée en chlorhydrate qui a été soumis à la cristallisation fractionnée.

Les chlorhydrates des cinq premières fractions possèdaient les mêmes caractères et accusaient notamment un pouvoir rotatoire identique, mais ceux des sixième et septième fractions, qui ne cristallisèrent que quand le solvant fut presque totalement évaporé, offraient un aspect cristallin tout à fait particulier. Alors que la substance des cinq premières fractions se présentait sous la forme de petites plaquettes superposées en feuillets, celle des sixième et septième fractions était constituée par de petits groupes de cristaux aciculaires disposés en éventail, c'est-à-dire divergeant régulièrement depuis leur extrémité inférieure par laquelle ils sont soudés jusqu'à leur sommet.

En solution dans l'eau distillée, le chlorhydrate des sixième et septième fractions a montré la déviation polarimétrique suivante :

$$\alpha_D = \frac{+\,0{,}91 \times 10}{0{,}099 \times 2} = +\,45{,}95$$
$$\rho = +\,55'.$$

Une portion de ce chlorhydrate ayant été dissoute au bain-marie dans l'eau distillée, on a ajouté à cette solution, jusqu'à réaction alcaline au papier de tournesol, une solution saturée de bicarbonate de soude. Le précipité a été recueilli sur filtre SCHOTT n° 3, lavé à l'eau distillée puis séché à l'étuve à 30°. Le pouvoir rotatoire de la base ainsi obtenue est, en solution dans l'alcool éthylique absolu, de :

$$\alpha_D = \frac{-\,0{,}63 \times 10}{0{,}075 \times 2} = -\,42°$$
$$\rho = -\,38'.$$

3. R. LILLIG : *E. Merck's Jahresber.*, 1929, 42, p. 18-22.

©BIU Santé

200 milligr. de cette base ayant été dissous au bain-marie dans 5 cm³ d'alcool méthylique à 99°9, on ajoute à cette solution 5 cm³ d'eau distillée chaude. Après deux jours de repos, aucune cristallisation ne s'est produite. La solution est alors fortement concentrée au bain-marie et est de nouveau abandonnée au repos pendant quarante-huit heures, mais on n'obtient encore aucune cristallisation. Il en est tout autrement avec la yohimbine. Si, en effet, on dissout au bain-marie 1 gr. de cette base dans 25 cm³ d'alcool méthylique à 99°9 et si, à cette solution, on ajoute 25 cm³ d'eau distillée chaude, on constate après quelques heures que la presque totalité de la base dissoute est admirablement cristallisée. On peut donc tenir pour acquis que la base accessoire du *Corynanthe paniculata* est beaucoup plus soluble que la yohimbine dans l'alcool méthylique à 50°.

100 milligr. de la base accessoire du *Corynanthe paniculata* ayant été dissous à froid dans 10 cm³ d'alcool éthylique absolu, on abandonna la solution à l'évaporation lente on obtient ainsi de beaux cristaux blancs aciculaires groupés en ombelles disséminées à la surface d'une très mince pellicule ayant l'aspect d'un vernis translucide et un peu jaunâtre.

La base accessoire du *Corynanthe paniculata* est très hygroscopique.

Séchée dans le haut vide à 100° et en présence de pentoxyde de phosphore, elle a perdu une moyenne de 7,57 % de son poids, ce qui paraît correspondre à la présence, dans le produit cristallisé, d'une molécule 1/2 d'eau.

4 milligr. 169 donnent 3 milligr. 855, soit une perte de. . .	7,53 °/₀
5 milligr. 657 donnent 5 milligr. 232, soit une perte de. . .	7,51 °/₀
5 milligr. 663 donnent 5 milligr. 238, soit une perte de. . .	7,68 °/₀
Moyenne	7,57 °/₀
Calculé pour $C^{21}H^{26}N^2O^3$, 1 1/2 H^2O	7,26 °/₀

Ainsi desséchée à 100° dans le haut vide et en présence de pentoxyde de phosphore, cette base a fourni, à la micro-analyse, les résultats suivants :

Détermination de la teneur en H et en C.

MILLIGRAMMES d'alcaloïde utilisés	MILLIGRAMMES d'H^2O obtenus	MILLIGRAMMES de CO^2 obtenus	TENEUR en H pour 100	TENEUR en C pour 100
3,856	2,51	9,95	7,28	70,37
3,855	2,52	9,92	7,35	70,18
3,794	2,52	9,76	7,42	70,20
	Moyenne		7,35	70,25

©BIU Santé

Détermination de la teneur en N (Micro-Dumas).

MILLIGRAMMES d'alcaloïde	*p*	*t*	*v*	TENEUR en N pour 100
5,232	754	22°	0,363	7,97
5,238	754	22°	0,361	7,92
	Moyenne			7,94

Ces valeurs micro-analytiques s'écartent quelque peu de celles qu'exige la formule de la yohimbine $C^{21}H^{26}N^2O^3$, à savoir :

C . . . . . 71,14 %
H . . . . . 7,39 %
N . . . . . 7,90 %

mais elles s'accordent parfaitement avec celles que donne d'ordinaire la yohimbine dont le séchage n'a pas été complet. C'est ainsi qu'une yohimbine parfaitement pure, recristallisée de nombreuses fois dans l'alcool méthylique à 50°, mais séchée seulement à la température du laboratoire, dans le vide moyen et en présence d'acide sulfurique, a donné les valeurs micro-analytiques que voici :

Détermination de la teneur en H et en C.

MILLIGRAMMES d'alcaloïde utilisés	MILLIGRAMMES d'H^2O obtenus	MILLIGRAMMES de CO^2 obtenus	TENEUR en H pour 100	TENEUR en C pour 100
6,806	4,485	17,507	7,37	70,22

C'est pourquoi, tenant compte de ce que l'alcaloïde cristallisé qui accompagne la yohimbine dans les écorces du *Corynanthe paniculata* est très hygroscopique, nous n'hésitons pas à le considérer comme un isomère de cette dernière.

Ajoutons d'ailleurs que les réactions colorées des deux alcaloïdes sont absolument identiques, en particulier celles qu'on obtient tant avec le réactif de Kilian ou celui d'Hopkins et Cole qu'avec l'acide sulfurique et le chloral, c'est-à-dire celles que nous tenons pour caractéristiques de la yohimbine.

Ajoutons aussi que les deux alcaloïdes produisent les mêmes effets physiologiques, et que notamment la base accessoire du *Corynanthe paniculata* est vaso-dilatatrice comme la yohimbine, et provoque comme elle l'inversion de l'action hypertensive de l'adrénaline.

L'isomère de la yohimbine dont nous avons constaté la présence

©BIU Santé

dans les écorces du *Corynanthe paniculata* doit-il être tenu pour nouveau, ou faut-il au contraire le considérer comme identique à l'un de ceux qu'on a déjà extraits du *Pausinystalia Johimbe*? Il est, croyons-nous, fort difficile d'en décider, car on n'est d'accord ni sur les caractères de ces derniers, ni même sur l'existence de certains d'entre eux en tant qu'espèces chimiques distinctes. Sur ces points, en effet, on se heurte non seulement à des contradictions entre les dires des quelques auteurs qui en ont traité, mais encore à des divergences dans les affirmations successives d'un même auteur, et ce sont là des problèmes qui ne seront résolus que par un monographe s'inspirant des méthodes de la botanique systématique, c'est-à-dire comparant scrupuleusement les échantillons authentiques de chacun de ces isomères.

Toutefois, si l'on se borne à faire état des données publiées jusqu'à ce jour, on peut ranger en quatre groupes ces isomères de la yohimbine. Au premier appartiennent seulement la corynanthine et *la* δ-yohimbine qui sont lévogyres à l'état de base et à l'état de chlorhydrate. Du second font partie les alcaloïdes qui, comme la yohimbine, sont dextrogyres sous l'une et l'autre de ces deux formes. Dans le troisième, on doit insérer ceux dont le pouvoir rotatoire est droit s'il s'agit de la base, gauche si l'on a affaire au chlorhydrate. Enfin, le quatrième est constitué exclusivement par l'α-yohimbine de Lillig, par l'allo-yohimbine et la γ-yohimbine de Hahn, enfin par la β-yohimbine de Heinemann qui sont dextrogyres mais dont les chlorhydrates sont lévogyres.

C'est à ce dernier groupe qu'il faut incontestablement attribuer le corps que nous avons isolé des écorces du *Corynanthe paniculata*, mais, bien que, comme le montre le tableau ci-dessous, ce corps diffère par le pouvoir rotatoire tant de l'allo-yohimbine que

ISOMÈRES DE LA YOHIMBINE	POUVOIR ROTATOIRE DES BASES	POUVOIR rotatoire des chlorhydrates en solution dans l'eau
Allo-yohimbine de Hahn . .	— 72°7 (en sol. dans la pyridine).	+ 30°3
α-yohimbine de Lillig . . .	— 25°05 (1) [en sol. dans l'éthanol].	+ 58°3 (2)
β-yohimbine de Heinemann .	— 54° (en sol. dans la pyridine).	+ 27°7
γ-yohimbine de Hahn. . . .	— 28°3 (en sol. dans la pyridine).	+ 37°6
Alcaloïde accessoire du *Corynanthe paniculata* . .	— 42° (en sol. dans l'éthanol).	+ 45°95

1. Le pouvoir rotatoire de l'α-yohimbine dissous dans l'alcool éthylique absolu serait de — 22°5 d'après Hahn, de — 28° à en croire Heinemann.
2. La déviation polarimétrique du chlorhydrate d'α-yohimbine en solution dans l'eau, est de + 55° pour Hahn, de + 53°6 pour Heinemann.

©BIU Santé

de l'α-yohimbine, de la β-yohimbine et de la γ-yohimbine nous n'osons affirmer qu'il s'agisse d'une substance nouvelle. Toutefois, s'il en était ainsi, l'alcaloïde annexe du *Corynanthe paniculata* devrait être désigné sous le nom de *paniculatine*.

RAYMOND-HAMET.

Procédé pratique nouveau pour la conservation des liquides fermentescibles et plus spécialement du lait (1).

I. Les procédés de conservation des substances alimentaires sont nombreux; toutefois, lorsqu'il s'agit de liquides fermentescibles et plus spécialement du lait, aucun d'eux ne donne un résultat absolument satisfaisant. Pendant l'été surtout, pour peu que la stérilisation ait été insuffisante, tous ces liquides peuvent provoquer des troubles digestifs : douleurs d'estomac, diarrhées et même des phénomènes d'intolérance qu'il est, au plus haut point, désirable d'éviter.

Le principe essentiel de la pasteurisation est, comme on le sait, le suivant : *chauffage, pendant un temps plus ou moins long, de la substance à pasteuriser, vers* 70°, *puis, refroidissement rapide, à une température, aussi basse que possible, à l'abri de l'air.*

Dans la pratique ménagère, il est bien connu que le chauffage du lait, à une température voisine de 80°, aussitôt après la traite, pendans un temps relativement court (quatre à cinq minutes), suffit pour détruire la plus grande partie des germes pathogènes; mais, si ce chauffage n'est pas suivi d'un refroidissement rapide, capable d'amener le liquide à une température inférieure à 10°, la prolifération des microbes non détruits se produira très vite. Même refroidi, le lait doit être maintenu à cette température d'environ 10°, autrement il se réchauffe progressivement, et atteint avant sa consommation, les températures auxquelles se développent les micro-organismes provoquant son altération.

II. Le procédé que nous proposons, et dont l'expérience a permis d'apprécier les excellents résultats, supprime tous ces inconvénients; il permet de conserver le lait d'une façon parfaite, pendant une trentaine d'heures, ce qui est largement suffisant, dans la pratique de l'alimentation journalière.

Ce procédé consiste, comme la pasteurisation ordinaire, à porter le

1. Note communiquée à l'Académie de médecine, séance du 5 janvier 1937.

©BIU Santé

lait, le plus tôt possible après la traite, à 80°, ou au voisinage de cette température : pratiquement, au point où les cuisinières considèrent qu'il entre en ébullition. Ensuite, et *c'est en cela que réside la nouveauté du procédé*, au lieu de le refroidir, *on s'efforcera de le maintenir à cette dite température, voisine de* 80°, pendant un certain nombre d'heures, jusqu'au moment de sa consommation. Dans ces conditions, les ferments qui peuvent encore exister dans le lait, ne pourront plus se développer. Notre lait, ainsi conservé, peut être considéré comme pratiquement stérile; quelque variation qu'ait pu subir sa constitution interne, il est à peine modifié dans ses qualités organoleptiques. Contrairement au lait ordinaire, il est toujours parfaitement toléré par les enfants, par les adultes, et même par les personnes âgées; son coefficient de digestibilité est augmenté.

III. Pour maintenir le lait à 80°, ou au voisinage de cette température, on pourra utiliser, avec avantage, n'importe quel récipient calorifugé, par exemple les bouteilles à double paroi de verre du type Thermos. Ces récipients, très pratiques pour les simples besoins familiaux, pourraient même être remplis dans les laiteries, et livrés ensuite directement aux consommateurs.

Nous attribuons les propriétés nouvelles des laits ainsi traités aux particularités suivantes :

1° Au bout de quelques heures (quatre heures environ) à 80°, certaines albumines, contenues dans le lait et coagulables par la chaleur, sont précipitées; on les retrouve, en effet, sous l'aspect d'une mince pellicule à la surface du lait. Ainsi disparaît l'une des causes principales d'intolérance, si l'on attribue, à la présence de ces albumines, quelques-uns des phénomènes anaphylactiques observés parfois.

2° La caséine, de son côté, a subi une sorte de cuisson ; elle est peut-être légèrement peptonisée; elle reste, en tout cas, dans un état de division voisin de l'état colloïdal, qui se traduit par une plus grande fluidité du lait, et en rend la digestion plus facile et plus rapide.

3° L'émulsion stable des graisses (beurre), dans les laits ordinaires, se maintient grâce à la présence des albuminoïdes. Dans les laits, sortant des ampoules Thermos, les matières albuminoïdes étant détruites, les globules graisseux nagent simplement dans la masse fluide et se trouvent dans les meilleures conditions pour être absorbés directement par la muqueuse intestinale.

En résumé, la nouveauté du procédé que nous préconisons peut se formuler ainsi :

A. *Chauffer le lait au pasteurisateur, pendant quatre à cinq minutes, à* 80° *environ. L'introduire, ainsi chauffé, dans des récipients*

©BIU Santé

type Thermos, dont les parois internes auront été préalablement stérilisées par un jet de vapeur.

B. *Si l'on opère le remplissage dans les centres de production, aussitôt après la traite, on obtiendra un lait pratiquement stérile, susceptible de se conserver chaud pendant vingt-cinq à trente heures. On pourra, dès lors, le transporter et le livrer directement à la clientèle.*

C. *Les particuliers qui reçoivent le lait suffisamment frais, à domicile, pourront facilement préparer eux-mêmes ce lait stérile, qui leur servira à tous usages pendant le même espace de temps.*

Signalons enfin que tous les liquides altérables : bouillons, tisanes, etc., d'une manière générale, toutes les préparations qui se doivent consommer tièdes ou réchauffées, peuvent être conservées par le même procédé.

C. GALAINE. C. HOULBERT.

NOTES DE PHYTOTHÉRAPIE

Les vieilles panacées : le bédéguar.

Quiconque désire se faire une idée de l'ingéniosité, on pourrait dire aussi de la fantaisie, qui guident la Nature dans les moyens qu'elle met en œuvre pour favoriser la reproduction des espèces ne peut rien trouver de plus significatif que l'étude des excroissances pathologiques connues sous le nom de *galles* qui se développent sur les plantes par suite de la piqûre que leur font subir certains insectes dans le but d'y déposer leurs œufs. Leur mode de formation, malgré les nombreux travaux qui leur ont été consacrés, reste encore assez obscur. A la suite de MALPIGHI qui, le premier, reconnut qu'une galle succédait toujours à une piqûre dont le venin faisait enfler la partie blessée à la façon d'une piqûre d'abeille, la plupart des auteurs, comme LACAZE-DUTHIERS, BEYERNICK, LABOULBÈNE, font entrer en jeu l'action chimique d'un liquide sécrété soit par l'insecte femelle au moment de la ponte, soit par la larve dont la plante est devenue l'habitat. C'est aux transformations chimiques que détermine dans les tissus végétaux l'introduction de ce liquide qu'il faudrait attribuer la morphologie propre à chaque galle, « production

©BIU Santé

complexe résultant d'une action combinée de la plante et de l'animal [Gaetano Lipocoli (1)] ». Mais il est probable, comme l'a fait remarquer M. Molliard, que l'action exercée par le parasite est de moindre importance et qu'elle se réduit à des réactions analogues à celles qu'engendrent de simples traumatismes : on en peut voir la preuve dans les échecs qui ont suivi les essais de reproduction expérimentale de galles au moyen de liquides extraits des insectes qui les produisent (2). Il n'en est pas moins tentant d'émettre, avec le professeur Henri Coutière, l'idée que, « sans doute, quelque sécrétion toxique change le comportement des plastides végétaux, les incite à se multiplier exagérément et de façon anormale vis-à-vis de la nourriture qu'ils reçoivent, les transforme, en un mot, en tumeur cancéreuse ». A l'appui de cette hypothèse, l'éminent biologiste invoque l'analogie qu'offrent ces néoformations végétales avec certaines tumeurs animales « que l'on sait pertinemment être provoquées par des irritants chimiques ou par la présence de parasites, et qui se développent seulement sur des tissus en voie de multiplication active (3) ».

Une des galles les plus curieuses est celle qui se forme sur les rosiers, notamment sur l'églantier (*Rosa canina* L.), le bédéguar auquel on a aussi donné les noms populaires de galle chevelue, de pomme moussue, d'éponge d'églantier. Elle est produite par la piqûre du *Cynips Rosæ*, insecte noir de la famille des Hyménoptères, long de 5 mm., à corselet plus gros que la tête, ce qui le fait paraître comme bossu, avec des ailes dépassant de beaucoup le corps, des pattes rouges et un abdomen de la même couleur d'où naît, chez la femelle, une tarière qui, peu apparente au repos, se contourne en tire-bouchon et cache son extrémité dans une gouttière formée par les anneaux du ventre. Cette tarière, composée de plusieurs pièces, est parcourue par un canal, l'oviducte, destiné à conduire les œufs dans la plaie qu'elle a creusée et agrandie, en enfonçant dans les tissus de la plante son extrémité garnie de petites dentelures comme une flèche barbelée.

C'est en mai que la femelle utilise cet ingénieux appareil pour perpétrer ses cambriolages et préparer, en diverses parties de l'églantier, le plus souvent sur la tige, parfois sur les feuilles, les cavités qui serviront d'asiles à sa progéniture. Dès le quinzième jour qui suit cette opération, chacun des points piqués devient le siège d'une excroissance qui se développe rapidement et prend un aspect de plus

1. Gaëtano Lipocoli. *Le Galle nella flora di alcune province Napolitane*, 1877.
2. Molliard. Remarques sur la détermination des galles. *Bull. Soc. bot. de Fr.*, 14 janvier 1910.
3. Henri Coutière. *Le Monde vivant*. 1928, 3, p. 308.

©BIU Santé

en plus hirsute dû à des filaments déliés qui s'enchevêtrent les uns les autres, de façon à former une touffe sphérique, une sorte de pompon moussu d'une teinte verte nuancée de grenat. Ces excroissances atteignent généralement les dimensions d'une noisette ou d'une petite noix : mais certaines sont plus volumineuses : une jeune et distinguée botaniste, Mlle Jeanne Goyet, m'en a envoyé une de la grosseur d'un œuf de poule et, tout récemment, j'ai reçu du Dr Raymond Tallet, de l'Isle-sur-Sorgue, bien connu dans le monde médical comme phytologiste, comme clinicien et comme auteur de contes charmants où l'on retrouve les délicates traditions du félibrige le plus pur, plusieurs échantillons ayant l'embonpoint d'une orange de belle taille. A leur point d'implantation sur la partie lésée, ces excroissances sont creusées de loges à parois épaisses et de consistance ligneuse dont chacune sert de berceau à une larve d'un blanc nacré garnie de petits mamelons qui lui tiennent lieu de pieds. C'est dans ce logis qui leur offre le gîte et la nourriture que les larves passent l'hiver, plongées dans un engourdissement d'où elles ne sortent qu'au printemps, époque à laquelle elles subissent leur nymphose et quittent leur retraite à l'état d'insectes parfaits.

Réaumur qui a consacré aux galles de si pittoresques et si minutieuses descriptions (4) a été le premier à remarquer qu'on voyait parfois sortir des bédéguars, au lieu de *Cynips* vêtus de deuil, des insectes verts ou bleus à reflets métalliques d'un rouge cuivré. C'est la descendance d'autres Hyménoptères, en particulier de l'*Ichneumon bedeguaris* et du *Diplolepis bedeguaris*, dont les femelles n'ont trouvé rien de plus ingénieux que d'utiliser les cloisons de la galle pour y déposer leurs œufs, devenus, par ce procédé pratique mais indélicat, les parasites de parasites : curieuse manifestation de l'incessante lutte qui se livre pour la vie à tous les échelons du monde organisé et dont nous retrouverions même encore un exemple dans les réactions bio-chimiques auxquelles donne lieu la piqûre du Cynips. En effet, dès que

> Le Cynips a frappé d'un coup de sa Zagaie
> L'épiderme luisant d'un robuste églantier,
> Puis, un à un, versé jusqu'au fond de la plaie
> Les œufs qui vont éclore au soleil printanier (5).

la sève de l'arbuste met en œuvre, pour réagir contre l'élément vulnérant, les matières organiques qui, en cherchant à s'extérioriser, se heurtent au traumatisme occasionné par la tarière de l'insecte. Ainsi que l'a démontré M. Marcel Dagan, il se formerait un bour-

4. Réaumur. *Mémoires pour servir à l'histoire des Insectes*, 3. p. 1738.
5. Henri Leclerc. *Similitudes et contrastes : le Pourpnis (Sornets)*, 1935.

©BIU Santé

geon qui, au lieu de donner naissance à une branche, produit la galle, dont les petits filaments ne sont que de simples divisions embryonnaires des feuilles et des fleurs réduites à la forme la plus rudimentaire. La galle n'est donc pas une pure excrétion et les phénomènes de la vie végétative s'y produisent de la même façon que dans un organisme non traumatique, ainsi que le prouve la présence fréquente d'un organe bien visible, tel un jeune cynorrhodon, au milieu de la boule filamenteuse. Ainsi, tandis que la loge nourricière de la larve se formerait, le système floral, à côté d'elle et soudé à elle, poursuivrait son évolution normale (6).

Peut-être est-ce à cette lutte entre la plante traumatisée et l'élément traumatisant qu'il faut rattacher la forte proportion de tanin qui existe dans le bédéguar, qu'on lui attribue avec Sachs, Gardiner, Charbonnel-Salle, le rôle d'un simple produit d'excrétion, avec Kraus celui d'un agent protecteur contre la pourriture, qu'on en fasse, comme Gerber, un principe oxydable susceptible de se transformer en sucre ou qu'on se range à l'avis du professeur L. Lutz qui, dans ses remarquables travaux, lui assigne la propriété de catalyser négativement l'oxygène et de se comporter comme un conservateur de l'énergie intracellulaire (7).

Comme beaucoup d'autres substances d'une forme singulière et d'un aspect bizarre, le bédéguar passa jadis pour un remède efficace contre une foule de maux. Dès l'antiquité, se basant, sans doute, sur sa ressemblance avec une tignasse ébourifée, Pline recommandait, contre l'alopécie, de se frotter la tête avec un mélange de miel et de la petite éponge qui croît au milieu des épines de l'églantier, *spongiolæ quæ in mediis spinis ejus nascitur* (8). Les Siciliens se faisaient une telle idée de ses vertus qu'ils l'avaient surnommé *sanatodos* (qui guérit tout). Désigné au Moyen-Age et à la Renaissance sous les noms de *Spongiola cynorrhodi*, de *Fungus rosaceus*, de *Muscus cynorrhodi*, de *Pilula hirsuta* (9), il avait la réputation d'être un lithontriptique puissant : « L'esponge et escrescence qui croît sur le rosier sauvage, dit R. Dodonœus, est de grande efficace contre la pierre et difficulté d'urine : car elle fait sortir la pierre et gra-

6. Marcel Dagan. Le bédéguar, galle de l'églantier : observations botaniques. *Le Monde des plantes*, 1928, 29.

7. L. Lutz. Le tanin comme antioxygène. *C. R. Acad. des Sciences*, 1927, p. 1493. — Sur le rôle biologique du tanin dans la cellule végétale. *Bull. Soc. bot. de Fr.*, 19 janvier 1928.

8. Pline. *Historia naturalis*. Lib. XXV, Cap. III.

9. Le terme de bédéguar qui commença à être employé au XVII[e] siècle a été judicieusement critiqué par G. Bauhin ; ce mot, emprunté aux Arabes, désignant, non pas une galle, mais probablement une plante épineuse telle que le chardon Marie.

©BIU Santé

velle et provoque l'urine (10). » D'autres auteurs l'employaient dans le traitement des hémorragies : Thomas Willis rapporte que, par l'usage seul de ce remède, un médecin de son temps obtenait d'insignes succès dans le traitement des hémoptisies et il cite le cas d'un de ses malades, atteint de phtisie, qui, après l'avoir utilisé, fut guéri de crachements de sang d'une extrême gravité (11). De Berniz en faisait la base d'une huile destinée à arrêter le flux sanguin des hémorroïdaires; il vantait également, pour tarir les épistaxis, l'introduction dans les narines de bédéguar préalablement imbibé d'eau de frai de grenouille puis desséché. C'était, au dire de Tragus, de Senert, de Simon Paulli un remède si populaire de l'insomnie que les bonnes femmes l'appelaient en Allemagne *Schlaffkumtz* ou *Schlaffapfel :* son mode d'emploi était des plus simples : il suffisait de le placer, sans lui avoir fait subir de préparation, sur l'oreiller du malade : il s'en exhalait des effluves soporifiques qui, véhiculés par l'air, excitaient, chez le patient, une disposition au sommeil. Geoffroy dit qu'on peut l'employer en gargarismes pour les ulcères de la bouche et du gosier et signale sa cendre mêlée à celle de l'éponge commune pour résoudre les écrouelles (12). Christian Mantzel, le premier auteur qui ait reconnu l'origine parasitaire du bédéguar, « petit édifice dans lequel est engendrée une petite espèce de guêpe », lui attribue de bons effets contre la diarrhée, la dysenterie et les autres flux atoniques (13) et J. Schrœder le fait entrer dans la composition d'un esprit antinéphrétique (*Spiritus alcalisatus*) dont une vingtaine de gouttes prises dans un liquide approprié assurent infailliblement l'expulsion des calculs (14). Dans sa *Cynosbatologia*, E. Hagendorn pousse la confiance jusqu'à déclarer le bédéguar un remède sans égal de l'épilepsie, de la rage, des morsures de serpents, des prolapsus utérins : imbu des théories de la médecine des signatures, il lui prête une grande efficacité dans les affections de la tête, à cause de sa ressemblance avec cette partie du corps, et dans les maladies strumeuses dont il représente exactement les tuméfactions ganglionnaires (15). L'hôte de la galle avait aussi ses partisans : Fabrice Bartholeto, en 1633, employait une huile grasse extraite des larves, en frictions sur les tempes, pour provoquer le sommeil et J. Sempius les prescrivait comme un remède éprouvé de l'épilepsie, après les avoir desséchées, pulvérisées

10. R. Dodonæus. *Historia stirpium*. Pempt. II. Lib. 1. Cap. CLXXXVII, 1583.
11. Thomas Willis. *Pharmaceutice rationalis*. Lect. 1, Cap. VII, p. 74, 1676.
12. Geoffroy. *Suite de la matière médicale*, 1750, 9.
13. *Ephem. Acad. Naturæ curiosorum*. Dec. II. Ann. II, p. 30.
14. J. Schrœder. *Pharmacopeia medico-chymica*, 1665.
15. E. Hagendorn. *Cynosbatologia*, 1688.

©BIU Santé

et délayées dans de l'eau bénite : elles étaient, en outre, selon J. Camerarius, utilisées fréquemment et avec succès pour tuer et chasser les vers intestinaux (16).

S'il faut se féliciter qu'une saine critique ait fait justice de légendes qui, suivant l'expression de H. Cloquet « ont figuré, pendant tant d'années, sur les pages du livre d'Hygie et que des profanes ignorants seuls prétendaient faire consacrer dans le temple imposant du sévère Esculape (17) », on aurait tort de considérer le bédéguar comme une substance absolument inerte et de condamner en bloc ce qu'en on dit nos devanciers. L'emploi que j'en ai fait, lorsque j'exerçais à la campagne, m'a permis d'apprécier les services qu'il peut rendre en bien des cas justiciable de la prescription du tanin tel qu'il existe, à l'état physiologique, dans les plantes.

J'ai vu à Chaumont-en-Vexin une religieuse de l'Hospice de la Compassion qui me fut une précieuse collaboratrice dans mes premiers essais de phytothérapie, la vénérable sœur Pascaline, utiliser avec avantage son infusion à 5 % dans le traitement des diarrhées opiniâtres auxquelles sont si souvent sujets les vieillards. Elle en obtenait également de bons effets dans les catarrhes bronchiques où la médication produisait une diminution marquée de la bronchorrhée. Ces résultats m'engagèrent à essayer d'un extrait fluide et d'une teinture au 1/5 qu'un pharmacien de Chars, M. Juvigny, eut la complaisance de mettre à ma disposition. Ces préparations, mieux tolérées par l'estomac que la plupart des médicaments riches en tanin, me furent très utiles, à la dose moyenne de 2 gr. par jour, non seulement comme remèdes frénateurs des sécrétions intestinales chez plusieurs malades atteints d'entérite, mais aussi dans divers cas de néphrites où leur action se traduisait par une diminution de l'albuminurie, par la disparition des érythrocytes dans l'urine et par une augmentation de la diurèse. J'en vis également bénéficier des hémorroïdaires à qui je les administrais à la dose de XL à LX gouttes avant chacun des trois repas, et des tuberculeux dont l'appétit se réveillait, les sueurs s'atténuaient, l'expectoration diminuait et les forces se relevaient grâce à l'usage d'un vin ainsi composé :

Teinture de bédéguar	20 gr.
Extrait fluide de sauge des bois	10 gr.
Vin de Grenache	Q.S. pour 400 gr.

Une cuillerée à soupe avant les repas de midi et du soir.

Un obstacle à l'emploi du bédéguar était la difficulté que les

16. Joachim Camerarius. *Hortus medicus et philosophicus*, 1588.
17. H. Cloquet. *Faune des médecins*, 1822.

©BIU Santé

droguistes éprouvent à le faire récolter et à s'en procurer en quantité suffisante pour répondre aux besoins des expérimentateurs lorsque, récemment, grâce à l'inlassable sollicitude de Mlle Jeanne Goyet et du Dr Raymond Tallet, j'ai pu en obtenir un important approvisionnement et en faire préparer par mon ami M. Vigneron, l'éminent directeur des Laboratoires Boulanger-Dausse, la quantité de teinture nécessaire à de nouveaux essais ayant, cette fois, pour objectif l'emploi du médicament dans le traitement de certaines plaies.

J'ai relaté dans *La Presse médicale* deux cas de plaies opératoires dont la vascularisation insuffisante et la formation de fongosités retardaient la cicatrisation et qui évoluèrent normalement à la suite de pansements pratiqués avec de la gaze imbibée de teinture. Le premier cas est celui d'une femme de soixante-treize ans que le Dr Maurice Sureau, chirurgien des hôpitaux, avait opérée d'un volumineux abcès périnéal qui menaçait d'envahir la fosse ischio-rectale. Les suites de l'intervention furent aussi satisfaisantes que possible, mais les lèvres de l'incision étaient mal vascularisées et le fond de la plaie envahie par des fongosités qui sécrétaient un liquide ichoreux et déterminaient une sensation insupportable de brûlure. Il suffit de deux jours d'applications de compresses imbibées de teinture de bédéguar pour produire un réveil du tonus vasculaire et une atténuation des phénomènes douloureux : le sixième jour les fongosités avaient complètement disparu, toute sécrétion avait cessé et le dixième la cicatrisation s'effectuait dans les meilleures conditions. Dans le second cas, il s'agit d'un jeune homme qui, à la suite d'une piqûre d'épine de prunellier, fit une grave lymphangite suivie d'un phlegmon diffus du dos de la main nécessitant une profonde incision cruciforme avec abrasion de tissus criblés d'abcès miliaires à staphylocoques. La cicatrisation tardant à se faire à cause de la persistance de la suppuration et de la présence de plaques de sphacèle, on bourra la plaie de charpie stérilisée imbibée de teinture de bédéguar. Dix jours de ce traitement eurent pour résultats le réveil du tonus cellulaire, la transformation progressive du pus en un liquide séro-sanguinolent, la liquéfaction des croûtes et la coaptation des lèvres de l'incision (18).

J'ai recueilli, depuis, d'autres observations qui confirment l'utilité de cette thérapeutique. L'une d'elles concerne un malade de soixante-dix ans chez lequel l'application d'une poche de caoutchouc remplie d'eau bouillante avait produit, à la région épigastrique, une brûlure étendue qui, trois semaines durant, résista à tous les topiques

18. Henri Leclerc. Emploi du bédéguar en chirurgie. *La Presse médicale*, 31 octobre 1936.

©BIU Santé

employés : les bords en étaient décollés et soulevés par le pus, la surface dénudée encombrée de plaques nécrosées d'une teinte grisâtre. Cet état céda en moins de huit jours à des lavages pratiqués avec de l'eau bouillie, additionnée d'un quart de teinture de bédéguar et à l'application quotidienne de compresses imbibées de la même solution. Chez un homme âgé de soixante-quinze ans qui avait subi le second temps de prostatectomie, la plaie opératoire présentait, sur une étendue de 5 cm. un sphacèle, siège d'une suppuration assez abondante et que surplombaient des bords taillés à pic dont un semis de granulations jaunâtres empêchait l'épidermisation. Sous l'influence de pansements à la teinture de bédéguar étendue de deux tiers de sérum physiologique, le fond de la plaie se détergea rapidement, les croûtes se ramollirent, se liquéfièrent et disparurent, les granulations s'affaissèrent, les lèvres de l'incision reprirent une coloration rosée, se nivelèrent et se rapprochèrent progressivement jusqu'à ce que leur coaptation fût complète, ce qui se produisit le neuvième jour du traitement. J'aurais encore à citer le cas d'un ulcère variqueux qui, après avoir été soumis vainement aux topiques habituellement employés, s'épidermisa au bout de douze jours d'applications d'une pâte ainsi composée :

Teinture de bédéguar	5 grammes.
Oxyde de zinc	
Lanoline	ââ 10 grammes.
Vaseline	

Enfin non moins intéressant et instructif est le résultat que j'ai obtenu, il n'y a guère plus d'un mois, chez ma fille, dont la septième grossesse avait nécessité l'opération césarienne. L'intervention, pratiquée par mon ami le professeur Ecalle dans des conditions que rendait particulièrement critiques l'existence d'une bronchite provoquant de véritables accès de toux coqueluchoïde, eut les suites les meilleures et la malade se rétablit rapidement, ne conservant qu'une fistule sous-cutanée longue de 4 cm. consécutive à un hématome provoqué par une violente quinte de toux. Sur mon conseil, Mlle Renée Lesieux, l'éminente sage-femme en chef de l'Hôpital Hahnemann, employa comme pansement des mèches de gaze imbibées de teinture de bédéguar. Au bout de quinze jours de ce traitement, elle obtint une cicatrisation complète du trajet fistuleux. Un chirurgien auquel je faisais part de ces résultats me demandait si l'on ne pouvait pas les attribuer à un effet analogue à celui qu'on obtient en utilisant les produits extraits des larves de *Lucilia sericata*. Mais cette hypothèse me paraît inadmissible parce que la galle de l'églantier, avant de servir à préparer la teinture, est soigneusement

©BIU Santé

débarrassée des larves qui l'habitent et que, d'autre part, s'il arrivait qu'il en restât, l'alcool modifierait leurs propriétés biochimiques et infirmerait leurs effets. Il faut donc invoquer plutôt une action astringente, cytophylactique et légèrement antiseptique dévolue au tanin que la drogue renferme en fortes proportions et qui permet de lui assigner le rôle d'un utile adjuvant, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur, parmi les agents de la médication tannique.

Henri LECLERC,
Ancien président de la
Société de Thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

1° LIVRES NOUVEAUX

GELLHORN (E.) et RÉGNIER (J.). **La perméabilité en physiologie et en pathologie générale**. Un vol. in-8° raisin, 938 pages. Prix, 160 fr., MASSON édit., Paris, 1936. — L'ouvrage que nous allons analyser est une traduction de la monographie de E. GELLHORN, parue en allemand en 1929, sous le titre : « Permeabilitætsproblem ». Jean RÉGNIER a entrepris la traduction de cet ouvrage en 1932; rapidement, il s'est rendu compte de nombreuses lacunes, et avant tout de l'abstraction faite par l'auteur allemand, de recherches effectuées dans des pays de culture latine. Il a tout d'abord pensé combler ces lacunes par des annotations hors du texte traduit; mais, chemin faisant, il a constaté que, malgré les compléments bibliographiques apportés par GELLHORN en 1932, ces annotations seraient tout à fait insuffisantes. En effet, les recherches récentes ont permis de creuser les problèmes essentiels concernant non seulement les applications de la perméabilité à la biologie et à la médecine, mais aussi le mécanisme même des phénomènes. Il a donc intercalé entre les chapitres de GELLHORN bien des chapitres supplémentaires. C'est ainsi qu'est né ce singulier ouvrage; singulier, car, en réalité, J. RÉGNIER aurait pu, en supprimant des passages vieillis ou périmés, et en ordonnant les faits conformément à l'état actuel de nos connaissances, écrire une monographie critique et originale. Il aurait pu rendre ainsi l'ouvrage plus compréhensible et plus facile à lire. Tel qu'il est, il représente une source de documentation unique en son genre.

Laissant de côté le texte traduit, nous allons rendre compte des avantages et des quelques menus défauts de la partie originale rédigée par J. RÉGNIER. Soulignons avant tout la rédaction claire, objective, des chapitres additionnels, et ils sont nombreux : sur 860 pages de ce livre, environ 500 pages sont écrites par J. RÉGNIER.

Parmi ces chapitres, soulignons ceux qui concernent : la nature et l'existence de la membrane cellulaire que nous avons proposé de dénommer « couche limitante », le mécanisme physique de la perméabilité (rôle des phénomènes électriques et capillaires, du gonflement, du pH, de l'équilibre de

©BIU Santé

DONNAN, de l'adsorption, etc.) ; les erreurs que l'on peut commettre en étudiant la pénétration des diverses matières dans la cellule, et enfin les théories de la narcose, le rôle de la perméabilité dans l'éclosion des divers états pathologiques, tels que cancer, anaphylaxie, œdèmes, troubles de la diurèse, etc.

Partout la documentation de l'auteur est correcte, solide et vaste. Soulignons, en particulier, la bibliographie. Elle est complète et on a l'impression nette, formelle, qu'elle a été consultée. Mais, comme il est impossible de faire un ouvrage irréprochable, J. RÉGNIER s'attend sans doute, à ce qu'on lui fasse quelques critiques. Nous sommes, tout d'abord, personnellement choqué par le nombre exagéré des appréciations flatteuses distribuées par l'auteur. En second lieu, nous reprocherons à J. RÉGNIER la terminologie « mouillage » (ou mouillement?) — « gelée » (ou gel?) — « propriétés amphotères et charge des protéides », « micelles non membraneuses », « granules » (ou micelles?) — « dégonflement » (ou synérèse?) — « pression osmotique des colloïdes » (ou pression micellaire?). Enfin, ne serait-il pas utile de mentionner par un signe spécial les mémoires que l'auteur cite d'après les résumés parus dans divers « Zentralblätter », lesquels peuvent ne pas correspondre toujours à la vérité? Pour terminer, nous demanderons à J. RÉGNIER d'adjoindre à son ouvrage un index des matières qu'il a examinées lui-même et des noms, index particulièrement utile pour faciliter la consultation d'un ouvrage ainsi conçu.

Ces quelques reproches qui sont probablement les seuls que l'on puisse adresser au travail de J. RÉGNIER, car nous l'avons soigneusement épluché, disparaissent d'ailleurs totalement lorsqu'on les compare au travail honnête et probe de l'auteur, caractères rares, à notre époque d'à peu près et de poudre aux yeux.

Physiologistes ou médecins auront recours, à chaque instant, au travail de J. RÉGNIER ; il leur épargnera des recherches pénibles dans les bibliothèques. Ils peuvent être persuadés que les renseignements qu'ils y trouveront ont été soigneusement vérifiés ; bien plus, pour ceux qui ignorent les langues étrangères, l'auteur n'a pas négligé de donner des extraits étendus.

Une telle production scientifique honore le savant et le pays.

W. KOPACZEWSKI.

DELORE (P.). **Tendances de la médecine contemporaine**. Un vol. in-8° de 218 pages. Prix, 28 francs, MASSON, édit., Paris, 1936. — Le titre de cet ouvrage indique déjà l'étendue du sujet traité ; il comporte l'examen de toutes les applications médicales, basées sur les données biologiques, chimiques et physiques ; il nécessite, par conséquent, de profondes connaissances de tous ces domaines. L'auteur, disons-le tout de suite, n'a pas réussi à dépasser les bornes de l'examen purement spéculatif, en laissant de côté les données expérimentales, la critique en profondeur.

L'ouvrage peut être divisé, *grosso modo*, en deux parties : causes de la crise dans la médecine actuelle et les tendances nouvelles.

La première partie est satisfaisante. On applaudirait l'auteur lorsqu'il s'élève contre la spécialisation médicale à outrance en y voyant l'intervention de la mentalité étrangère à la culture latine, et lorsqu'il préconise le retour à la solide connaissance de la médecine, dite générale, et à la médecine de famille ; lorsqu'il critique l'incompréhension qui préside aux applications des diverses méthodes, dites de « laboratoire » ; lorsqu'il fustige, avec MAURIAC, la graphomanie des divers « maîtres » ; lorsqu'il voit dans les cumuls révoltants l'abaissement du niveau intellectuel des médecins et du corps enseignant en particulier. On l'approuvera quand il considère l'influence des études morphologiques (anatomie et bactériologie) comme « le drame

©BIU Santé

de la médecine actuelle » ou bien lorsqu'il s'élève contre le pullulement des spécialités pharmaceutiques, etc.

Mais, lorsque l'auteur essaie de dégager les tendances de la médecine actuelle, ses informations sont véritablement insuffisantes : ni dans l'examen du rôle du terrain dans l'éclosion des maladies infectieuses, ni dans l'étude de la spécificité microbienne, ni dans la pathogénie du cancer ou des états de choc, ni dans la critique des diverses doctrines médicales non officielles (homéopathie, naturisme, météoropathologie, etc.), l'auteur ne dépasse les limites de la discussion superficielle. Parfois, ses conclusions sont bien opportunistes ; après avoir critiqué la spécificité de la sérothérapie et de la vaccinothérapie... il en fait l'éloge ! Mais, en tout état de choses, on se séparera de lui quand il considère la graphologie, l'astrologie médicale, la psychothérapie, la réflexothérapie, la « musicothérapie », la vertébrothérapie et la radiesthésie comme susceptibles de faire partie de l'arsenal curatif moderne. Une telle appréciation, à l'état de connaissances actuelles, et ceci en vrac, sans aucun esprit critique, est, certes, peu scientifique. Nous considérons donc comme des anticipations très dangereuses l'explication des actions microbiennes par des « phénomènes de résonnance », de la thérapeutique des maladies infectieuses par des « ondes vitalisées », etc.

Comment expliquer ce singulier mélange dans un livre que l'auteur a voulu scientifique et synthétique ? Nous croyons que l'erreur commise réside, tout simplement, dans la documentation très rudimentaire de l'auteur : parmi les périodiques cités nous relevons un grand nombre de publications adressées gratuitement par des fabricants de spécialités pharmaceutiques (*Vie médicale*, *Siècle médical*, *Monde médical*, *Vieux bistouri*, *Art et médecine*, *Avenir médical*, etc.), ou des journaux de vulgarisation (*Revue des vivants*, *Vu*, etc.) ; nous sommes surpris du fait que l'auteur puisse faire état de publications de Lakhovsky, de Leprince, de Regnault (*Radiesthésistes freudiens*, etc.) et parler sérieusement de l'enregistrement « des bruits du cancer ».

Le côté romancé de l'ouvrage mis à part, on souhaiterait pour l'auteur de se documenter dans des périodiques scientifiques sérieux (*Journal de Physiologie*, *Protoplasma*, *Année biologique*, *Scientia*, *Archives de Physique biologique*, *Revue scientifique*, *Société de Biologie*, *Académie des sciences*, *Bulletin de la Société de Chimie biologique*), pour ne citer que la presse française et quelques publications étrangères acceptant les mémoires rédigés en français ; l'auteur approfondira son exposé, en lisant attentivement les monographies signées non pas par des cliniciens, ayant subi l'empreinte des doctrines régnantes, mais par des biochimistes et par des biophysiciens.

Souhaitons pour les médecins français une deuxième édition de cet ouvrage ainsi mise à jour et creusée en profondeur ; les lacunes et les imperfections que nous signalons s'expliqueront donc par une hâte dictée par l'actualité du sujet. W. Kopaczewski.

THOMAS (Pierre). **Manuel de biochimie**. 1 vol., 978 p., 51 fig., 1 pl. hors texte. Prix : relié, 180 fr., Masson, édit., Paris, 1936. — M. Thomas offre aux biochimistes un excellent ouvrage, tableaux d'ensemble des résultats acquis dans le domaine de la biochimie. L'inventaire à dresser n'est pas des plus faciles, non seulement en raison du nombre considérable des questions à traiter, mais encore en raison des progrès réalisés journellement dans ce domaine. On peut dire que l'auteur y a parfaitement réussi.

Il est impossible, à l'heure actuelle, d'aborder l'étude de la chimie biologique sans posséder des notions assez étendues sur la structure de la matière : la première partie de l'ouvrage est consacrée à la physico-chimie des cel-

©BIU Santé

lules et des organismes (atomes et molécules, colloïdes, adsorption, tension superficielle, perméabilité cellulaire, enzymes). La deuxième partie expose la composition et la constitution chimique des principes immédiats; la troisième : les phénomènes de synthèse, de dislocation et de desmolyse. Enfin, dans la dernière, l'auteur étudie les tissus et leur fonctionnement (sang, vitamines, hormones, appareils digestifs, musculaire, nerveux, reproducteur, élimination chez les animaux et les végétaux).

A l'exposé théorique des faits, M. THOMAS a joint la description d'exercices pratiques nombreux, se rapportant à des applications biologiques ou médicales courantes.

La librairie MASSON avait édité précédemment les livres de MM. POLONOVSKY et LESPAGNOL et de M. CRISTOL, consacrés, eux aussi, à la biochimie, mais rédigés dans un esprit différent. L'ensemble de ces trois ouvrages constitue une véritable bibliothèque de chimie biologique qui servira grandement l'étude et les progrès de cette science.

Qu'il me soit permis d'émettre un vœu. L'effort considérable des biochimistes apporte chaque jour des faits nouveaux et de nouvelles conceptions. J'aimerais que M. THOMAS, sans attendre une nouvelle édition de son ouvrage nous donne de temps à autre un « supplément » dans lequel se trouveraient classés ces faits et ces théories. Il rendrait ainsi un service signalé à tous les biochimistes, auxquels il est difficile, devant l'abondance des publications, de se tenir au courant des progrès réalisés dans les chapitres où ils ne sont pas eux-mêmes spécialisés. M. MASCRÉ

POZZI-ESCOT (M. E.). **Le pH, force d'acidité et d'alcalinité. Définitions, déterminations et applications. Oxydo-réduction : rH. Principes de titrimétrie.** 1 vol. 16 × 25, 176 p. et 31 fig. Prix : 36 fr., DUNOD, édit., Paris, 1936. — Nous possédions déjà sur le pH, force d'acidité et d'alcalinité, d'excellents ouvrages écrits par des biologistes ou des physico-chimistes. M. le professeur POZZI-ESCOT nous apporte le point de vue du chimiste et plus particulièrement de l'analyste. Le livre qu'il vient de publier chez DUNOD est la reproduction des leçons de son cours de chimie analytique consacrées à la concentration en ions hydrogène. L'auteur a su leur conserver le caractère vivant et imagé imposé par les nécessités de l'enseignement! Ce n'est pas le moindre mérite de cet excellent ouvrage, qui se situe entre les monographies bourrées de données numériques et bibliograpiques et les traités à allure par trop mathématique.

Si le symbole de SÖRENZEN est de date relativement récente, l'idée qu'il a si heureusement concrétisée est vieille comme la chimie et M. POZZI-ESCOT rappelle, non sans humour, des phrases de PASTEUR, voire même de PELOUZE, où ces notions que nous croyons essentiellement modernes, sont clairement envisagées.

La concentration en ions hydrogène ne domine pas seulement l'acidimétrie; elle déborde sur le cadre entier de la chimie analytique. Après quelques chapitres où les fondements théoriques de la question sont clairement exposés et dans la forme qui convient à de jeunes étudiants, l'auteur étudie les principes des méthodes de détermination du pH par voie colorimétrique et potentiométrique. Il a eu ensuite l'excellente idée d'introduire un chapitre sur les phénomènes d'oxydo-réduction et le symbole rH de MANSFIELD CLARK.

De nombreuses données analytiques, des explications claires et précises sur le mécanisme des réactions envisagées enrichissent cet ouvrage qui sera lu avec profit par tous ceux que ces questions intéressent. Ils ne sauraient trouver une meilleure initiation. D. BACH.

©BIU Santé

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Effet de l'âge sur la teneur en calcium du plasma chez l'homme. The effect of age on the plasma calcium content of men. KIRK (E.), LEWIS (W. H.) et THOMPSON (W. R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 3, p. 641. — Les variations de la concentration du plasma humain en calcium, étudiées aux divers âges et jusqu'à quatre-ving-cinq ans, ont paru n'être que de peu d'importance. R. L.

Maladie hémorragique des poulets, d'origine alimentaire. Hemorrhagic chick disease of dietary origin. ALMQUIST (H. J.) et STOKSTAD (E. L. R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 1, p. 105. — L'existence d'une vitamine K antihémorragique, établie par DAM, est confirmée par les auteurs. En son absence, il se développe chez les poulets une maladie caractérisée par des hémorragies sous-cutanées, intramusculaires et abdominales, de l'anémie, de l'hémophilie, des altérations du gésier et une grande mortalité, malgré la présence des autres vitamines connues. Cette vitamine serait localisée dans la fraction liposoluble, insaponifiable, non stérolique. Elle se trouve dans la luzerne alfalfa, le foie de porc, les tomates, le chou, le chènevis et, aussi, de nombreuses céréales. R. L.

Les exigences du poulet en vitamine G. The vitamin G requirements of the chick. LEPKOVSKY (S.) et JUKES (T. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 1, p. 119. — Un régime de farine de maïs chauffée, de recoupes de froment et de caséine commerciale entraîne l'apparition chez le poulet d'un syndrome que guérit l'adjonction d'un extrait de foie dont les flavines ont été éliminées par adsorption avec la terre à foulon. Il semble que cet extrait apporte deux vitamines distinctes, la vitamine G antipellagreuse (ancienne vitamine P-P) et un facteur nouveau, dont l'existence a été signalée par KLINE, KEENAN, ELVEHJEM et HART. R. L.

Nouvelles observations sur l'interrelation possible entre les actions physiologiques possibles des glandes parathyroïdes et de la vitamine D. Further observations on the possible interrelationship between the physiological actions of the parathyroid glands and vitamin D. JONES (J. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 1, p. 155. — Les jeunes chiens recevant le régime de KARR-COWGILL additionné de 0,75 % de carbonate de béryllium, deviennent rachitiques en quelques semaines et l'irradiation ultra-violette, pas plus que l'huile de foie de morue, l'extrait de parathyroïdes ou l'ergostérol irradié, même à doses toxiques, n'y peuvent remédier. R. L.

Action trichogénique du groupe sulfhydryle dans l'hypotrichose héréditaire du rat. The trichogenic action of the sulfhydryl group in hereditary hypotrichosis of the rat. MARTIN (G. J.) et GARDNER (R. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111** n° 2, p. 200. — Des rats dérivés d'animaux privés de poils ont reçu le régime dépourvu de MC COLLUM dépourvu de groupes sulfhydryle. La meilleure action trichogénique fut obtenue avec la cystéine, la cystine donnait encore de bons résultats, mais le glutathion se

©BIU Santé

montra sans action. Ce manque d'action paraît attribuable à l'absence d'un enzyme capable de dissocier le groupe dithiol. R. L.

La synthèse partielle des nucléotides du ribose. II. L'acide inosinique du muscle. The partial synthesis of ribose nucleotides. II. Muscle inosinic acid. LEVENE (P. A.) et TIPSON (R. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 2, p. 313. — On traite l'inosine-mono-acétone (ou 2-3-isopropylidène-hypoxanthine-ribofuranoside), par l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine. On obtient ainsi après hydrolyse chlorhydrique la 5-phosphoinosine, dont le sel de baryum cristallisé est identique au sel de baryum de l'acide inosinique du muscle naturel. R. L.

Synthèse de l'homocystine. The synthesis of homocystine. PATTERSON (W. I.) et DU VIGNEAUD (V.). *Journ. of biol. Chem*, 1935, **111**, n° 2, p. 393. — La méthionine peut être convertie en homocystine par un procédé nouveau utilisant l'acide sulfurique, supérieur à l'ancien dans lequel la S-benzylhomocystéine était obtenue comme produit intermédiaire. R. L.

Application de la microélectrode de quinhydrone à la détermination du pH de l'humeur aqueuse des rats normaux et rachitiques. The application of the microquinhydrone electrode to the determination of the pH of the aqueous humor of rachitic and normal rats. PIERCE (J. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 2, p. 501. — Tandis que le pH de l'humeur aqueuse est en moyenne de 7,38 chez les rats rachitiques, il est de 7,46 chez les sujets normaux. R. L.

La question de l'utilisation du tryptophane administré par voie sous-cutanée. The question of the utilization of tryptophane administred subcutaneously. DU VIGNEAUD (V.), SEALOCK (R. R.) et VAN ETTEN (C.), *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **112**, n° 2, p. 451. — Contrairement aux observations antérieures d'ALCOCK, les auteurs montrent que le tryptophane est aussi bien utilisé par l'organisme du rat, qu'il soit donné par voie orale ou sous-cutanée. R. L.

L'activité biologique du theelol. The biological activity of theelol. MEYER (R. K.), MILLER (L. C.) et CARTLAND (G. F.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **112**, n° 2, p. 597. — Selon les techniques physiologiques mises en œuvre, l'activité du theelol par rapport à la theeline varie considérablement : de deux cent cinquante fois moins à quatre fois plus. R. L.

Études sur les oxydations biologiques. V. Le cuivre et les hémochromogènes comme catalyseurs d'oxydation de l'acide ascorbique. Le mécanisme de l'oxydation. Studies on biological oxidations. V. Copper and hemochromogens as catalysts for the oxidation of ascorbic acid. The mechanism of the oxidation. BARRON (E. S. G.), DE MEIO (R. H.) et KLEMPERER (F.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **112**, n° 2, p. 625. — Le cuivre paraît être le seul catalyseur d'oxydation de l'acide ascorbique ; son action se manifeste encore pour des concentrations aussi faibles que 46 microgr. de cuivre par litre. Les hémochromogènes de la nicotine, de la pyridine et de la pilocarpine favorisent également l'oxydation de l'acide ascorbique par l'oxygène atmosphérique. R. L.

La chimie des lipides des bacilles tuberculeux. XLII. Etudes sur l'acide phthioïque. The chemistry of the lipids of tubercle bacilli.

©BIU Santé

XLII. Studies on phthioic acid. SPIELMAN (M. A.) et ANDERSON (R. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **112**, n° 2, p. 759. — L'acide phthioïque, préparé par saponification de l'ester méthylique fond à + 20-21° et correspond à la formule $C^{26}H^{52}O^2$. Une chaîne latérale serait en position α, au voisinage du onzième atome de carbone. Injecté à des animaux, il produit un tissu tuberculeux typique. R. L.

Synthèse des acides α-amino-β-hydroxy-n-butyriques. Synthese of α-amino-β-hydroxy-*n*-butyric acids. CARTER (H. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **112**, n° 2, p. 769. — L'acide α-amino-β-hydroxy-*n*-butyrique qui est apparu à MC COY, MEYER et ROSE comme indispensable à la nutrition a été préparé synthétiquement. Mais, comme il existe 4 isomères, un mélange de deux d'entre eux au moins fut obtenu. La stimulation de la croissance observée avec 0,5 à 0,6 °/₀ du produit naturel ne l'était plus qu'avec 2 et 3 °/₀ des produits synthétiques. R. L.

Etudes d'histochimie. V. Concentration de la vitamine C dans le corps jaune en rapport avec le stade du cycle estrogène et la grossesse. Studies in histochemistry. V. The vitamin C concentration of the corpus luteum with reference to the stage of the estrous cycle and pregnancy. BISKIND (G. R.) et GLICK (D.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 1, p. 27. — La teneur en vitamine C des corps jaunes de la vache atteint son maximum quand l'organe est le plus développé, elle retombe parallèlement à sa régression. R. L.

Microbiologie. — Parasitologie. — Hygiène.

Études sur les antigènes fixateurs des bacilles tuberculeux (Troisième mémoire.) Purification de l'haptène lipoïdique de bacilles tués par la chaleur, séparation d'avec les phosphatides, élimination des impuretés azotées. Étude de quelques-uns des caractères physico-chimiques de la fraction active. MACHEBŒUF (M.-A.), LÉVY (M^lle^ G.) et FAURE (M^lle^ M.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1210-1234. — Les phosphoaminolipides sont inactifs comme haptène; la fraction active est riche en phosphore, privée d'azote, exempte d'impuretés glucidiques; par saponification, elle ne donne pas trace d'insaponifiable éthéro-soluble. L'haptène lipoïdique étudié ici est un haptène de fixation de l'alexine dans le sens le plus strict; il n'est pas antigène, ni haptène de précipitation. R. P.

La centrifugation des bactériophages. GRATIA (A.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 208-212. — Utitisation d'un centrifugeur à air comprimé tournant à des vitesses de 10.000 à 120.000 tours par minute; établissement de courbes de centrifugation; en bouillon ordinaire les résultats sont faussés par la présence d'une substance gélatineuse qui entraîne le bactériophage; on évite cette cause d'erreur en utilisant du bouillon préalablement centrifugé ou de l'eau peptonée.

Quelques raisons de défectuosité dans la fabrication actuelle du pain. LABBÉ (H.). *Bull. Acad. méd.*, 1935, 3^e^ s., **113**, p. 674-679. — L'auteur regrette surtout l'emploi de la levure au lieu du levain pour la fermentation; les modes de cuisson modernes sont aussi moins bons que la cuisson au bois; l'emploi du mazout devrait être interdit. R. P.

©BIU Santé

Étude d'un « Cladosporium » nouveau « Cladosporium tropicalis » n. sp. isolé d'une dermatomycose tropicale. SARTORY (A. et R.), MEYER (J.) et WEISS (R.). *Bull. Acad. méd.*, 1935, 3e s., **113**, p. 890 892.

Le caractère ambosexuel des hormones génitales et ses conséquences. CHAMPY (Ch.). *Bull. Acad. méd.*, 1935, 3e s., **113**, p. 915-917.

Les fluorescences bactériennes étudiées au moyen de l'analyse spectrale : bacilles de la tuberculose et de la diphtérie. DHÉRÉ (Ch.). et RAPETTI (L.). *Bull. Acad. méd.*, 1935, 3e s., **114**, p. 96-103. — Il semble que, cultivés sur certains milieux, les bacilles de la tuberculose et de la diphtérie possèdent, à l'état vivant, une fluorescence de couleur rouge orangé due à la présence de coproporphyrine. R. P.

L'influence des facteurs activants spécifiques contenus dans les filtrats de champignons inférieurs, sur la croissance du « Micrococcus gonorrheæ ». SARTORY (A. et R.), MEYER (J.) et SAUTER (Mme B.). *Bull. Acad. méd.*, 1935, 3e s., **114**, p. 134-138.

Remarques sur la communication de MM. Giraud et Claude « sur la valeur de la réaction au sulfarsénol pour le diagnostic de la leishmaniose interne ». CAMINOPETROS (J.). *Presse médic.*, 2 octobre 1935, **43**, n° 79, p. 1530. — Le sérum de malades atteints de kala-azar provoque, dans une solution de sulfarsénol, une floculation, laquelle est réversible. R. R.

La posologie du sérum antidiphtérique dans le traitement de la diphtérie (Étude clinique, essais expérimentaux). ZAGDOUN-VALENTIN (MICHELLE). *Presse médic.*, 25 septembre 1935, **43**, n° 77, p. 1498. — Le traitement doit être précoce, avant le troisième jour. Bien plus que le volume total, c'est la première dose qui seule compte; elle doit être massive. L'apparition des paralysies ne coïncide pas avec une baisse de l'antitoxine dans le sang. R. R.

Le diagnostic rapide des troubles humoraux par la maladie post-opératoire. LETULLE (RAYMOND). *Presse médic.*, 9 octobre 1936, **43**, n° 81, p. 1568. — La chirurgie met en valeur l'équilibre humoral ou le déséquilibre, lequel est souvent inapparent avant l'opération. Ces troubles humoraux post-opératoires ont pour origine : 1° le traumatisme, lequel dévitalise une masse appréciable de tissu, libère, pour le foie et les reins, des protéines et des lipides toxiques dégradés. Ce traumatisme entraîne le passage du chlorure de sodium tissulaire, antitoxique, sur la zone opératoire, d'où hypochlorémie; 2° L'anesthésique, lequel se fixe sur les cellules (sur leurs lipides) hépatiques, rénales, nerveuses et les altère; 3° La déficience organique de l'opéré. L'auteur conseille un ensemble d'analyses, exécutable en deux heures, qui donne l'image de l'état humoral de l'opéré : dosage de l'urée, des polypeptides, du chlore globulaire et plasmatique, de la réserve alcaline, de l'acidité en pH, de la glycémie. R. R.

Pourquoi l'infection tuberculeuse est-elle allergisante et n'est-elle pas vaccinante? PONS (R.). *Presse médic.*, 21 septembre 1935, **43**, n° 76, p. 1477. — L'allergie est un état d'hypersensibilité à une substance endogène ou hétérogène. La réaction à la tuberculine est dans le cadre de l'allergie non spécifique. La tuberculose est un état d'anaphylaxie à la faible quantité des protéines bacillaires libérées. R. R.

©BIU Santé

Obtention d'un sérum actif contre le venin de scorpion. SERGENT (E.). *C. R. Ac. Sc.*, 1926, **202**, n° 11, p. 989.

Lactogélification des protéides sériques dans le cancer. KOPACZEWSKI (W.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 11, p. 990. — La gélification des myxoprotéines du sérum par l'acide lactique est notablement accélérée dans le cancer; cette accélération n'est pas parallèle aux indices de néoformation. P. C.

Titrage de divers sérums thérapeutiques par neutralisation des anticorps « in vitro ». COTONI (L.) et POCHON (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 12, p. 1121. — Méthode basée sur la floculation déterminée dans le sérum par l'addition d'un antigène spécifique. P. C.

Réversibilité spontanée de la gélification sérique. KOPACZEWSKA (Mlle I.), KOPACZEWSKI (W.) et MARCZEWSKI (S.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 13, p. 1212. — La gélification du sérum humain par la soude est suivie rapidement d'une liquéfaction du gel formé; cette réversibilité de la gélification est spontanée. P. C.

Les septicémies streptococciques expérimentales et leur traitement par le p-amino-phénylsulfamide. NITTI (F.) et BOVET (D.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 13, p. 1221. — La *p*-amino-phénylsulfamide a une action préventive et curative dans les spectrococcies expérimentales; elle agit par voie buccale et parentérale. P. C.

Pluralité des zones de floculation et de gélification sériques. KOPACZEWSKA (Mlle I.) et KOPACZEWSKI (W.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 20, p. 1716. — L'action de l'acide chlorhydrique et de la soude caustique sur le sérum humain normal se traduit par l'apparition de cinq zones de floculation, entre lesquelles s'intercalent cinq zones de gélification. P. C.

Diagnostic bactériologique de la tuberculose pulmonaire par la recherche du bacille dans le contenu gastrique. ARMAND-DELILLE (P.). *Presse médic.*, 8 février 1936, **44**, p. 233. — Depuis SAENZ et COSTIL, l'auteur effectue systématiquement la culture sur milieu de LŒWENSTEIN et l'inoculation au cobaye. Cet ensemble donne un pourcentage élevé de résultats vrais. R. R.

L'alimentation dans le monde et la Société des Nations. LAPICQUE (L.). *Presse médic.*, 29 janvier 1936, **44**, p. 177. — La commission technique élabore un accord international sur les besoins alimentaires de chaque pays, en s'appuyant sur des bases énergétiques. R. R.

Pharmacologie. — Chimie végétale.

Contribution à l'étude chimique des pigments du poivre. Le pigment rouge du piment Perfection (Capsicum annuum). A contribution to the chemistry of pepper pigments. The red pigment in the Perfection pimiento (*Capsicum annuum*). BROWN (W. L.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 1, p. 91. — L'étude des caractéristiques de la matière colorante rouge du piment Perfection est en faveur de son identification avec la capsanthine qui a été isolée du paprika hongrois. R. L.

©BIU Santé

Les pigments des pamplemousses roses, « Citrus grandis » (L.), Osbeck. Pigments of pink grapefruits, *Citrus grandis* (L.), Osbeck. MATLACK (M. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 1, p. 249. — Les pigments des pamplemousses roses ayant été isolés à l'état de pureté par la méthode chromatographique de TSWETT se sont montré un mélange de lycopène et de β-carotène. R. L.

Les sapogénines de la digitale. The digitalis sapogenins. JACOBS (W. A.) et SIMPSON (J. C. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 2, p. 429. — Les sapogénines qui ont été isolées des feuilles et des graines du *Digitalis purpurea* sont au nombre de quatre : la digitogénine $C^{28}H^{46}O^5$, la gitogénine $C^{28}H^{46}O^4$, un isomère de la sapogénine et la tigogénine $C^{27}H^{44}O^3$. Des précisions sont fournies quant au développement des formules de la digitogénine, de la gitogénine et de la tigogénine. R. L.

La formation d'acides gras à partir du glucose par l' « Aspergillus niger ». The formation of fatty acids from glucose by *Aspergillus niger*. SCHMIDT (C. F.), *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 2, p. 511. — Dans des conditions telles que la croissance de l'*Aspergillus niger* ne puisse se faire, cette moisissure entraîne une formation d'acides gras dans le mycélium en quantité double (en trois jours) aux dépens du glucose du milieu. Cette formation se produit en anaérobiose ; elle est nettement entravée en aérobiose. R. L.

Action de divers composés chimiques sur les phosphatases végétales. COURTOIS (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 19, p. 855. P. C.

Alcoolyse de l'huile d'olive. VOLMAR (Y.) et BJÖRGE HANSEN. *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 21, p. 968. — L'alcoolyse de l'huile d'olive (traitement par l'alcool en présence d'acide chlorhydrique sec) montre qu'elle renferme un peu d'acide arachidique. P. C.

Sur l'assimilation de l'acide oxalique par l' « Aspergillus niger ». BACH (D.) et FOURNIER (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 21, p. 982. P. C.

Sur l'hydrolyse des glucosides et de quelques composés organiques par les rayons ultraviolets. GUILLAUME (A.) et TANRET (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 22, p. 1057. — Les rayons ultraviolets ont une action hydrolysante nette, particulièrement marquée vis-à-vis des glucosides et des éthers-sels. Ils agissent comme des catalyseurs d'hydrolyse. P. C.

Caractérisation de l'hydroxylamine dans les feuilles vertes autolysées. LEMOIGNE (M.) MONGUILLON (P.) et DESVEAUX (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 22, p. 1067. — La méthode de caractérisation de l'hydroxylamine consiste tout d'abord à détruire les nitrites par l'urée en présence d'acide chlorhydrique. La distillation en présence d'acétone fournit un produit ayant les caractères de l'acétoxime. Les expériences des auteurs montrent qu'il se forme de l'hydroxylamine pendant l'autolyse de la pulpe de feuilles vertes. P. C.

Sur un acide-ester contenu dans la racine de valériane officinale. CIONGA (E.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 23, p. 1152. — L'acide liquide (bouillant à 120-122° sous 0 mm. 6) de la valériane officinale stabilisée est un acide éther-sel de constitution $(CH^3)^2CH.CH[O.CO.CH^2.CH(CH^3)^2]CO^2H$. P. C.

©BIU Santé

Comparaison de l'action acétonémiante de quelques lipides alimentaires et de l'huile de ricin. Lecoq (R.) et Carel (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 23, p. 1154. — L'ingestion d'huile de ricin provoque dans le sang du sujet une élévation du taux de l'acétone totale et de l'acide β-oxybutyrique; le phénomène est le même que celui qui se produit à la suite de l'ingestion de beurre ou d'huile d'olive. Ces faits fournissent une preuve de l'assimilation intestinale de l'huile de ricin et de sa désintégration dans l'organisme. Il semble donc que l'activité de l'huile de ricin ne puisse être attribuée à une simple action physique, mais doive être rapportée à une action chimique. P. C.

Sur l'absorption de l'acide oxalique par « l'Aspergillus repens ». Bach (D.) et Fournier (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 26, p. 1416. — L'*Aspergillus repens*, comme l'*A. niger*, peut absorber une quantité considérable d'acide oxalique; l'assimilation est manifeste quand l'acide se trouve sous la forme d'ions oxalate acide. Les résultats négatifs obtenus avec la forme non ionisée ne démontrent pas que celle-ci ne soit pas absorbable, mais indiquent seulement que la concentration des formes toxiques est suffisante pour inhiber le développement. P. C.

Sur une 2′.6′-dioxy-4′-méthoxy-β-phénylpropiophénone, retirée de l'essence de « Populus balsamifera » L. Goris (A.) et Canal (H.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 26, p. 1435. P. C.

Présence de combinaisons de l'hydroxylamine dans les feuilles fraîches des végétaux supérieurs. Lemoigne (M.), Monguillon (P.) et Desveaux (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 26, p. 1437. P. C.

Teneurs comparatives en soufre et en phosphore de plantes cultivées sur le même sol. Bertrand (G.) et Silberstein (L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 27, p. 1449. — Le rapport du soufre au phosphore chez les plantes examinées est supérieur à l'unité dans la moitié des cas; il ne descend pas au-dessous de 0,38, et il s'élève parfois jusqu'à 4 (chou). Les résultats des auteurs montrent également que les teneurs différentes des espèces végétales en soufre et en phosphore ne dépendent pas seulement de la composition des sols, mais aussi des besoins physiologiques de ces espèces et de leur aptitude à les satisfaire. P. C.

Sur la synthèse de la 2′.6′-dioxy-4′-méthoxy β-phénylpropiophénone retirée de l'essence de Populus « balsamifera » L. Goris (A.) et Canal (H.). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **201**, n° 27, p. 1520. — La condensation du nitrile phénylpropionique avec la phloroglucine fournit la 2′.4′.6′-trioxy-β-phénylpropiophénone. Ce composé, méthylé par le sulfate de méthyle, donne la 2′.6′-dioxy-4′-méthoxy-β-phénylpropiophénone, fondant à 168°, identique au produit naturel retiré de l'essence de *Populus balsamifera*. P. C.

Teneurs comparatives en soufre et en azote de plantes cultivées sur le même sol. Bertrand (G.) et Silberstein (L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 4, p. 261. P. C.

La spartéine, antagoniste de l'yohimbine sur l'hyperglycémie adrénalinique. Hazard (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 4, p. 344. P. C.

Sur la présence d'amygdonitrileglucoside dans le genre

©BIU Santé

« Cotoneaster » et les feuilles de « Cydonia vulgaris » Pers. PLOUVIER (V.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 4, p. 352.

La bulbocapnine, type d'un nouveau groupe de médicaments. RAYMOND-HAMET. *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 4, p. 357.

Le latex et ses applications industrielles. Dr PH. D. FLINT. *Rev. gén. Caoutchouc*, Paris 1936, **12**, p. 5-13. — Conférence très intéressante faite devant l'Association française des Ingénieurs du Caoutchouc par l'auteur, attaché au Laboratoire de recherches de l'*Imperial chemical Industries* de Londres. Il y traite les caractéristiques du latex de caoutchouc, les avantages techniques de son emploi, des méthodes de broyage, des dispersions et de leurs agents, etc. E. P.

Les huiles d'olive marocaines. VALIN (J.). *Ann. falsif. et fraudes*, Paris, 1936, **29**, p. 31-41. — Travail analytique du Laboratoire de Chimie de Casablanca portant sur cinq années, sur des produits non prélevés dans le commerce, mais extraits par l'auteur sur des échantillons authentifiés. La technique employée est celle de M. MARCILLE, directeur du Laboratoire officiel de Tunis.

Des chiffres exposés dans 9 pages de tableaux, M. VALIN conclut que les huiles d'olive marocaines renferment en général peu de margarine, moins de 10 °/₀; les rendements sont élevés et atteignent jusqu'à 40 °/₀ de la pulpe et 30 °/₀ des fruits entiers; on a récolté jusqu'à 60 K^os par arbre et par récolte.

Les huiles préparées par les indigènes sont défectueuses mais conformes à leur goût et donnent souvent 17 °/₀ en acide oléique. EM. P.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

Paris. — A. MARETHEUX et L. PACTAT, imp., 1, rue Cassette.

©BIU Santé

SOMMAIRE

	Pages.
Mémoires originaux :	
J. RÉGNIER, S. LAMBIN et E. SZOLLOSI. De la détermination de la toxicité des substances médicamenteuses. Techniques pouvant s'appliquer à l'essai, le moins dispendieux, de substances nouvelles, pour lesquelles il n'y a pas lieu de renouveler des recherches en séries. Etude de la toxicité de sels nouveaux de novocaïne et de morphine.	81
L. DANZEL. Notes pratiques sur le *Derris* insecticide	108
Yves RAOUL. A propos du rôle et de l'origine des alcaloïdes	114
† P. BOURCET. Sur un petit « double effet » de laboratoire	120
Nomenclature chimique :	
La XII[e] Conférence de l'Union internationale de Chimie (Lucerne et Zurich : 16-22 août 1936)	122
Bibliographie analytique :	
Journaux, Revues, Sociétés savantes.	127

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

De la détermination de la toxicité des substances médicamenteuses.

Techniques pouvant s'appliquer à l'essai, le moins dispendieux, de substances nouvelles, pour lesquelles il n'y a pas lieu de renouveler des recherches en séries. Etude de la toxicité de sels nouveaux de novocaïne et de morphine.

Avant d'exposer les résultats de nos essais relatifs à la détermination de la toxicité de sels nouveaux de novocaïne et de morphine, et, espérant ainsi éviter aux chercheurs qui débutent dans les essais de toxicité, les difficultés auxquelles nous nous sommes heurtés nous-mêmes, nous rappellerons très brièvement les données actuellement acquises qui permettent la mesure, le calcul et l'expression du pouvoir toxique des substances médicamenteuses. Nous regrettons de ne pouvoir exposer ici en détails, faute de place, l'ensemble des conceptions dont l'étude approfondie nous a été nécessaire pour choisir une ligne de conduite. Nous en donnerons ultérieurement, dans une autre revue (*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1937), un exposé aussi complet qu'il nous a été possible de le faire, exposé

1. Reproduction interdite sans indication de source.

©BIU Santé

auquel pourront se reporter les lecteurs qui désirent se documenter de façon plus précise. En effet, nous y insistons, on encourt de grands risques à appliquer, sans examen critique préalable, ces notions qui, simples en apparence, sont, en fait, nettement complexes.

Pour expliquer dès maintenant le titre de cet article, notons que, du seul point de vue pratique, deux alternatives peuvent se rencontrer :

1° On peut avoir à suivre, par des essais fréquemment renouvelés, la toxicité de divers échantillons d'un même produit, synthétique (arsénobenzènes, adrénaline...), ou naturel (insuline, digitaliques...), déjà très largement utilisé en thérapeutique.

2° On peut, et c'est précisément notre cas, avoir à effectuer, une fois pour toutes, l'essai de substances nouvelles, pouvant être nombreuses, et dont on recherche la toxicité avant de les mettre en usage.

Dans ce dernier cas, il ne sera évidemment pas possible de dépenser, pour étudier la toxicité d'une seule substance, autant d'animaux et de peine que dans la première alternative, où l'essai de toxicité fait partie, en quelque sorte, de la préparation industrielle d'un produit connu, et où l'on peut avoir intérêt à effectuer, sur des animaux extrêmement nombreux, des essais préliminaires qui permettront, dans les essais ultérieurs, d'obtenir à moindres frais des résultats plus exacts.

Nous insistons sur ce point, car les travaux parus à l'étranger dans ces dernières années, concernent, en fait, plus particulièrement, l'essai de substances préparées industriellement ; et nous verrons que les règles établies par ces auteurs, et dont certaines semblent avoir apporté de réels progrès, ne peuvent que difficilement s'appliquer à l'étude des corps nouveaux dont on doit déterminer de façon précise, mais une fois pour toutes et rapidement, la toxicité.

Par ailleurs, si l'on envisage la question du point de vue technique, on constate que deux cas, théoriquement fort différents, peuvent se présenter :

1° Le cas où la nature et le mode d'action de la substance sont tels que l'on peut déterminer, directement, pour chaque animal en expérience, la plus petite quantité de la substance qui suffit à le tuer.

2° Le cas où la nature et le mode d'action de la substance sont tels que l'on ne peut pas déterminer directement la quantité qui aurait été juste suffisante pour tuer l'animal. On se trouve alors dans l'obligation de faire des mesures collectives et de déterminer la proportion d'individus qui succombent lorsqu'on leur administre des doses variables de la substance (1).

1. Ces deux types de mesures se retrouveront encore s'il s'agit de noter l'apparition d'un phénomène physiologique autre que la mort.

©BIU Santé

Nous allons passer en revue, rapidement, ces divers cas, en insistant plus particulièrement sur ceux qui nous intéressent.

I. — Mesure et interprétation de la toxicité de substances dont on peut déterminer directement la « dose minima mortelle individuelle ».

La détermination expérimentale directe de la dose minima mortelle individuelle représente, de beaucoup, le cas le plus favorable, puisqu'elle fournit une réponse pour chaque animal en expérience ; mais elle n'est évidemment possible que lorsque la substance étudiée exerce sur l'organisme une action immédiate ; la quantité de la substance administrée à l'animal jusqu'à l'apparition de la mort peut alors être considérée comme la *dose minima mortelle* pour cet animal. Le type de telles mesures est la détermination de la toxicité des corps digitaliques selon la méthode de Hatcher-Magnus, par perfusion lente et régulière, jusqu'à l'obtention de l'arrêt cardiaque.

Mais en fait, la question est moins simple qu'elle apparaît au premier abord : les individus, même convenablement sélectionnés, d'une même espèce, présentent souvent des différences de sensibilité très marquées. On obtient donc, avec chacun d'eux, une « dose minima mortelle » différente, et l'on doit finalement prendre comme résultat la *valeur moyenne* d'un certain nombre d'entre elles. On est donc amené à se demander, d'une part, dans quelle mesure ce résultat moyen peut être exact, et, d'autre part, combien de mesures individuelles il faut effectuer pour assurer au résultat final une exactitude suffisante.

A. — Conceptions de L. van Wijngaarden. — Ces questions ont été étudiées, de façon très approfondie, en 1928, par le pharmacologue hollandais L. v. Wijngaarden [**28**]. Cet auteur, se basant sur les résultats de nombreux titrages de préparations de substances digitaliques, effectués sur un ensemble de 573 chats, au cours de plusieurs années, chercha à apprécier le degré de précision que pouvait lui fournir dans ces conditions, c'est-à-dire en effectuant un grand nombre d'essais, la technique qu'il utilisait (technique de Hatcher-Magnus modifiée). Dans ce but, à l'aide des pourcentages d'écarts, positifs et négatifs, que présentaient les divers résultats individuels vis-à-vis de leur valeur moyenne, il établit une courbe de fréquence des écarts, laquelle lui permit d'apprécier le mode de distribution de ces écarts ; il constata, ainsi, que les écarts positifs et négatifs se répartissaient de façon sensiblement symétrique de chaque côté de la valeur zéro, c'est-à-dire que les résultats expérimentaux se répartis-

©BIU Santé

saient de façon sensiblement symétrique de chaque côté de leur valeur moyenne (courbe en cloche). Calculant alors, par la méthode générale de calcul de l'écart quadratique moyen :

$$\varepsilon = \sqrt{\frac{\Sigma v^2}{n-1}}\ (^2)$$

l'erreur moyenne d'une détermination pour $n = 573$, il put, en appliquant ensuite la loi de l'erreur exponentielle de Gauss :

$$\varepsilon \times h = \frac{1}{\sqrt{2}},$$

connaître h, c'est-à-dire le « mode de précision de ses mesures ». Grâce à ces deux données (ε et h), il établit, par le calcul, la courbe théorique de distribution des résultats. La concordance de cette courbe « en cloche », théorique et de la courbe expérimentale rectifiée, qu'il avait précédemment établie, justifia, *a posteriori*, l'application du calcul de l'erreur moyenne à ses résultats expérimentaux.

Admettant donc l'applicabilité de la loi de Gauss aux données expérimentales, et connaissant la valeur de l'écart quadratique moyen et la valeur appelée « mode de précision » de ses mesures, L. v. Wijngaarden chercha combien de déterminations individuelles il convenait d'effectuer pour obtenir, dans un tel genre de mesures, une précision donnée. Il jugea que ce nombre pouvait être, généralement, assez restreint, (de 3 à 10), en raison des faibles écarts que présentaient entre eux les résultats individuels, dans la plupart des cas étudiés. Mais, par mesure de prudence, étant donné l'obtention, toujours à craindre, de résultats aberrants, il pensa que le nombre des essais individuels devait être fonction de la grandeur des écarts qu'ils présentent vis-à-vis de la valeur moyenne ; et, afin d'éviter l'admission, dans les calculs, d'un résultat par trop aberrant qui obligerait à augmenter par trop le nombre des déterminations, l'auteur admit que l'on pouvait faire appel à certaines données mathématiques pour fixer les limites du plus grand écart acceptable pour le calcul du résultat. En définitive, L. v. Wijngaarden établit des règles de conduite précises, dont le principe est le suivant : poursuivre les déterminations individuelles jusqu'à ce que l'écart moyen pour 100 des résultats individuels d'avec la valeur moyenne soit, sans considération de signe, inférieur à une première valeur limite ; puis, pour le calcul du résultat, éliminer les résultats individuels qui s'écartent

2. v = l'écart individuel, en valeur absolue, entre chaque résultat et la valeur moyenne de l'ensemble des résultats, $\Sigma\ v^2$ = la somme des écarts individuels portés chacun au carré, n = le nombre de déterminations effectuées, diminué de 1 pour augmenter la précision du résultat.

©BIU Santé

de la valeur moyenne d'une quantité supérieure à une autre valeur limite ; ces deux valeurs limites dépendent finalement, d'après l'auteur, de l'erreur quadratique moyenne individuelle et du nombre des essais.

Des critiques ont été élevées contre les bases mêmes des déductions de L. v. Wijngaarden. Ces critiques ont porté notamment (Raymond-Hamet) sur le fait que les 573 essais, considérés par l'auteur, n'ont pas tous été réalisés dans les mêmes conditions, et sur le fait que l'auteur a été obligé, pour obtenir des courbes expérimentales symétriques, de procéder à des « régularisations » assez poussées. Mais on a surtout reproché à l'auteur hollandais d'avoir éliminé, pour calculer la valeur finale, les résultats aberrants.

Les premières de ces critiques sont évidemment les plus importantes, puisqu'elles suffisent à nous enlever la certitude que la loi de Gauss est applicable aux données présentées par l'auteur hollandais. Il faut cependant reconnaître à L. v. Wijngaarden le grand mérite, que n'ont pas eu ses successeurs, d'avoir sinon résolu, tout au moins abordé la question, et de l'avoir présentée avec la plus grande netteté. Enfin si nous admettons l'applicabilité de la loi de Gauss, les données mathématiques, formules et équations, que l'auteur a utilisées nous paraissent tout à fait compréhensibles.

B. Conceptions de J.-H. Burn. — C'est également en appliquant, d'ailleurs sans examen préalable, aux résultats expérimentaux, les méthodes de calcul des statisticiens, que J.-H. Burn [5], dans son livre « Methods of biological assay » (1928), conseille d'apprécier l'exactitude des résultats expérimentaux.

Pour juger du degré de dispersion des résultats individuels qui concourent à donner la valeur moyenne, il suffit, d'après cet auteur, d'appliquer aux résultats expérimentaux la formule générale de l'écart quadratique moyen :

$$s = \sqrt{\frac{\Sigma d^2}{n-1}},$$

que Burn dénomme : « déviation standard d'une seule détermination ».

De plus, si l'on veut savoir dans quelle mesure varient les résultats quand on emploie, non plus des observations individuelles, mais des séries de n observations, on appliquera la formule :

$$\sqrt{\frac{\Sigma d^2}{n(n-1)}}$$

qui représente, d'après l'auteur, la « déviation standard de la

©BIU Santé

moyenne » (« écart individuel moyen » de PÉNAU et SIMONNET [18], « écart type moyen » de TIFFENEAU). Dans ces deux formules, les lettres ont la même signification que pour L. v. WIJNGAARDEN, d correspondant au v de cet auteur.

Admettant donc la dernière formule pour une série de n observations, c'est-à-dire pour le résultat moyen donné par une série de n animaux, et appliquant à cette dernière formule, comme à la précédente, les lois de la probabilité, l'auteur pose en principe que la dose mortelle cherchée (Dm) présente le maximum de chances (369 sur 370), de se trouver dans la zone des valeurs déterminées par la formule :

$$D \pm 3\sqrt{\frac{\Sigma d^2}{n(n-1)}},$$

D étant la valeur moyenne trouvée expérimentalement. Si l'on préfère exprimer en pourcentages cette zone de valeurs, on dira que l'erreur relative maxima pour cent, en plus ou en moins, est représentée par :

$$\frac{300 \times \sqrt{\frac{\Sigma d^2}{n(n-1)}}}{D},$$

ou, plus simplement, en désignant par E la « déviation standard » de la moyenne », par :

$$\frac{300\,E}{D}.$$

Malheureusement, les données de J.-H. BURN présentent, tout d'abord, un certain caractère d'incertitude, en raison du fait que l'auteur admet *a priori* l'applicabilité des lois de probabilité aux essais pharmacodynamiques, et qu'il ne donne aucune véritable précision sur le nombre d'essais qu'il convient d'effectuer. Mais, surtout, il semble bien que la formule qui représente, pour l'auteur, la « déviation standard de la moyenne », ainsi que l'utilisation de cette formule pour obtenir la zone des valeurs probables, soient vraiment critiquables. On verra, en effet, dans l'article que nous publierons au *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, que la formule :

$$\sqrt{\frac{\Sigma d^2}{n(n-1)}},$$

telle que la présente J.-H. BURN, n'est plus l'erreur quadratique moyenne d'observations particulières, et n'est pas, non plus, l'erreur quadratique moyenne de séries d'observations ; et que, en tous cas, même si elle l'était, l'auteur ne serait pas en droit d'encadrer

©BIU Santé

une moyenne donnée par des observations particulières entre deux écarts représentant des erreurs quadratiques moyennes de séries d'observations.

Quoi qu'il en soit, H. PÉNAU et H. SIMONNET utilisant les données expérimentales fournies par des essais de toxicité d'ouabaïne chez le chien (R. CAHEN [6]), ont étudié les variations de cette « déviation standard de la moyenne », en fonction du nombre d'animaux mis en expérience. Ils ont ainsi montré que les résultats obtenus en prenant moins de 10 animaux offrent une grande imprécision, tandis qu'ils deviennent de plus en plus cohérents lorsqu'on utilise 10, 20, et surtout 30 et 40 animaux.

Ces auteurs admettent donc qu'il convient de fixer à 30, d'une façon générale, le nombre minimum d'animaux à mettre en expérience pour obtenir une réponse suffisamment précise.

Pour terminer l'étude rapide du cas que nous examinons, il nous paraît encore nécessaire d'insister, quitte à paraître nous répéter, sur le fait que les calculs qui ont été effectués, même si leur principe mathématique est indiscutable, comme ceux qu'a effectués L. v. WIJNGAARDEN, reposent entièrement sur la possibilité d'appliquer aux résultats expérimentaux biologiques les lois du calcul des probabilités.

Donc, à notre avis, si l'on se trouve placé dans le cas envisagé ici, et s'il paraît avantageux, pour les essais ultérieurs, d'établir, par de très nombreuses expériences préliminaires, la valeur de la technique, il faudra, tout d'abord, chercher si vraiment les résultats obtenus sont suffisamment homogènes pour être justiciables de la loi de GAUSS. Par ailleurs, nous savons que, dans ces dernières années, les expérimentateurs et les mathématiciens eux-mêmes, se sont élevés contre une application imprudemment exagérée des lois du calcul des probabilités aux résultats expérimentaux physiques, chimiques, et, à plus forte raison, biologiques. C'est donc avec une arrière-pensée qui ne devrait céder qu'à des preuves indiscutables, en s'appuyant sur de très nombreuses expériences et sur des formules d'une rigueur absolue, qu'on pourra se permettre d'appliquer les lois du calcul des probabilités aux résultats expérimentaux. En tous cas, il est bien évident que l'application de formules, même exactes, et à plus forte raison, de formules artificielles, à des résultats provenant d'un tout petit nombre d'expériences, ne peut conduire qu'à des résultats de valeur nulle ou extrêmement douteuse. Les formules mathématiques, aussi parfaites qu'elles soient, ne peuvent pas, en fin de compte, permettre d'économiser les expériences.

©BIU Santé

II. — Mesure et interprétation de la toxicité des substances dont on ne peut pas déterminer directement la « dose minima mortelle individuelle ».

Comme nous l'avons dit plus haut, certaines substances ne se prêtent pas à la détermination de la dose minima mortelle individuelle exacte. Ce sont celles qui nécessitent, pour exercer leur action, un certain temps de latence, quelle que soit leur voie d'introduction, ou celles qui entraînent la mort par un processus, ou un ensemble de processus mal connus, ou se succédant avec une rapidité, ou dans un ordre plus ou moins bien définis. Pour mesurer la toxicité de telles substances, il est évident que l'on ne peut pas évaluer, même approximativement, la quantité de substance qui aurait été *juste suffisante* pour entraîner la mort de l'animal.

D'autres substances encore existent qui, pour d'autres raisons, ne se prêtent pas à l'injection intraveineuse continue, c'est-à-dire à la mise en jeu de doses progressivement croissantes.

Considérons donc le cas général de toutes les substances qui, pour une raison ou pour une autre, ne se prêtent pas à la détermination de la dose minima mortelle individuelle, c'est-à-dire à la mesure de la dose juste nécessaire pour tuer l'animal en expérience (3).

Dans ce cas, on est obligé d'opérer par *déterminations collectives* et, en quelque sorte, par tâtonnement. On injecte à divers lots d'individus, aussi semblables que possible, des quantités arbitrairement choisies, croissantes d'un lot à l'autre, de la substance, et on observe après un certain intervalle de temps l'effet de chacune d'elles : nombre de morts et nombre de survies des animaux. On note le pourcentage de mortalité de chaque groupe d'animaux en fonction de la dose de la substance qu'ils ont reçue. On obtient ainsi des valeurs pouvant varier de 0 % (aucune mort) à 100 % (mort de tous les animaux mis en expériences).

Ceci fait, il s'agit de choisir, parmi ces valeurs, celle qui rend le mieux compte de la toxicité du corps essayé pour l'espèce mise en expérience, et qui prête à erreur minima. On traduit alors la toxicité d'une substance en disant que cette substance donne, pour une dose a, b % de morts sur les animaux mis en expérience.

Le choix du pourcentage de mortalité a prêté à diverses controverses :

a) Certains auteurs ont adopté, comme étant plus particulièrement caractéristique, la plus forte dose de la substance qui permette encore

3. Il nous arrivera, dans les lignes suivantes, d'employer à la suite de Trevan le terme « dose léthale individuelle ». Ce terme n'aura plus la signification précise, qu'il avait plus haut, de dose léthale minima (exacte) mortelle individuelle.

©BIU Santé

la survie de tous les animaux. Cette dose, 0 % est souvent désignée sous le nom de « dose maxima tolérée » ou de « dose maxima jamais (ou exceptionnellement) mortelle » ;

b) D'autres, et ce sont plus particulièrement, comme les premiers, des auteurs travaillant sur les anciennes données, ont adopté la plus petite dose qui réussit à tuer la totalité des animaux du groupe. On désigne cette dose, 100 %, sous le nom de « dose minima toujours ou sûrement mortelle » ;

c) Mais, à la suite des récentes recherches, la plupart des auteurs s'accordent pour rejeter l'emploi de ces deux doses extrêmes, et ils adoptent une dose intermédiaire, celle qui provoque un pourcentage de mortalité de 25, 75, et surtout de 50 %.

Nous allons donc examiner maintenant les récents travaux relatifs aux mesures collectives de toxicité, et particulièrement les conceptions de J.-W. Trevan, auxquelles se sont ralliés actuellement la plupart des chercheurs.

A. Conceptions de J.-W. Trevan. Cas ou l'on peut établir la « courbe caractéristique » d'une substance. — Shackell [**21**] avait montré que les phénomènes biologiques, produits par des doses croissantes d'une substance, s'expriment, d'une façon générale, par une courbe en S dont la partie moyenne est sensiblement en ligne droite, ce qui signifie que, dans cette zone, l'action varie proportionnellement à la dose. Il avait noté, d'autre part, que de telles courbes en S peuvent servir à caractériser l'action d'une substance pour une espèce animale donnée.

A la suite de cet auteur, J.-W. Trevan [**24**], notant que l'inclinaison de ces courbes en S était due à la différence de sensibilité individuelle des animaux en expérience, pensa que l'on pouvait tirer parti de ces différences de sensibilité, jusqu'alors considérées comme une entrave aux mesures de toxicité, pour établir des courbes de toxicité « caractéristiques » des substances étudiées, pour l'espèce animale en expérience.

Ainsi donc, selon l'auteur, si l'on détermine, sur un nombre infiniment grand d'animaux, *les pourcentages de mortalité* fournis par des doses croissantes de la substance essayée, on obtient une courbe « *caractéristique* » de toxicité, qui prend figure théorique. Lorsqu'on aura ultérieurement, à apprécier la toxicité d'un nouvel échantillon de la même substance, il suffira d'injecter, dans des essais préliminaires, des doses variables du nouvel échantillon à des groupes comprenant des nombres restreints d'animaux; puis, ayant ainsi déterminé la zone des doses qui produisent 50 % de mortalités environ, il faudra estimer plus exactement ce point, en utilisant, cette fois,

©BIU Santé

des groupes d'animaux plus nombreux. Connaissant alors la dose qui tue 50 % des animaux en expérience (« *dose léthale* 50 »), il ne restera plus qu'à la comparer à la dose de l'échantillon étalon qui a donné le même résultat, pour obtenir l'activité relative du nouvel échantillon.

L'auteur anglais a appuyé par un certain nombre de considérations le choix qu'il a fait de la « *dose léthale* 50». Il a ainsi montré que c'est au voisinage de cette dose que l'accroissement du pourcentage de mortalité, en fonction d'un léger accroissement de dose, est le plus grand. Puis, s'appuyant, lui aussi, sur le calcul des probabilités, mais utilisant d'autres formules, de valeur plus théorique que celles que nous avons étudiées plus haut, il a cherché à démontrer que c'est au voisinage de la « *dose léthale* 50 » que les probabilités des erreurs sont les plus restreintes. Pourtant, sur ce point particulier, il ne semble pas que la démonstration de l'auteur soit absolument convaincante, et il apparaît même, en complétant ses calculs, que cet essai de démonstration mène, au contraire, tout au moins dans certains cas, à la conclusion inverse. Par ailleurs, l'auteur a établi, en s'appuyant sur ses calculs, que le nombre de 30 animaux représente un nombre minimum, mais suffisant, pour retrouver avec une approximation acceptable la « *dose léthale* 50 », étant bien entendu que la courbe « caractéristique » en S a été établie au préalable, et qu'elle sert de base à toutes ces déductions.

Nous ne suivrons pas ici l'auteur anglais dans tout son exposé, c'est-à-dire dans l'étude des variations périodiques de la sensibilité des animaux, dans l'étude des erreurs pouvant provenir de l'utilisation d'un nombre trop restreint d'animaux pour l'établissement de la courbe caractéristique, dans l'essai qu'il fait pour établir à moindres frais, avec deux points seulement (correspondant aux « D. L. 25 » et « D. L. 75 »), la partie centrale, à peu près droite, de la courbe, dans l'effort méritoire qu'il fournit pour chercher si les fréquences des déviations observées forment une série normale homogène. Nous retiendrons simplement de tout ceci que l'auteur s'est efforcé d'examiner toutes les causes d'erreur susceptibles de gêner la mesure de la dose léthale 50, et qu'il n'a pas caché que l'établissement d'une courbe caractéristique exacte présente un travail fort grand et une dépense d'animaux considérable, dépense du reste difficile à fixer d'avance, mais de l'ordre de plusieurs centaines d'animaux pour chaque point de la « caractéristique » à fixer. C'est donc par une extension exagérée des discussions présentées par J.-W. Trevan que l'on a admis qu'il suffisait de 30 animaux pour établir un point de la courbe caractéristique. De plus, il faut, tout d'abord, reconnaître qu'une grande partie de ces discussions, si sa-

©BIU Santé

vantes qu'elles apparaissent, ont, du point de vue pratique, la faiblesse de s'appliquer à des valeurs trouvées pour le chlorhydrate de cocaïne; or, d'après l'auteur lui-même, on n'observerait pas, pour cette substance, de variations de sensibilité selon l'époque, ce qui ferait apparaître le cas choisi par l'auteur comme un cas presque exceptionnellement favorable. Mais encore, et surtout, il faut se rendre compte, et ce point nous paraît extrêmement lourd pour les discussions ultérieures, que l'auteur, travaillant sur des nombres relativement restreints d'animaux (326, groupés en 10 séries, pour l'établissement de 6 points), a admis, pour les besoins de sa discussion, que la courbe ainsi obtenue avait valeur théorique, c'est-à-dire qu'elle pouvait être considérée comme ayant été établie sur des nombres d'animaux infiniment grands. De cette hypothèse, toute gratuite, découle une série de malentendus et, en premier lieu, l'idée, admise par la plupart des expérimentateurs, que l'établissement d'une courbe caractéristique, théoriquement valable, est une chose facile et simple. Certes, la seconde partie de l'exposé fait par J.-W. Trevan montre suffisamment toute la difficulté de semblables recherches, mais c'est surtout, et, généralement, seulement, la première partie de sa publication que les auteurs ont étudiée et commentée.

Quoi qu'il en soit, si l'on tient compte de tout ceci, et aussi des critiques apportées aux résultats de J.-W. Trevan par d'autres auteurs, comme Raymond-Hamet, on doit conclure que les conceptions de l'auteur anglais n'ont pas apporté la simplification que nous en attendions, après lecture d'exposés trop peu poussés, et que, en tout cas, ces conceptions n'apportent aucune précision valable pour le cas général où nous ne connaissons pas d'avance le comportement de la substance que nous étudions et où il ne nous est pas possible d'effectuer des études préalables sur des animaux extrêmement nombreux.

Pourtant, les conceptions de l'auteur anglais, toutes critiques étant faites, on apporté une notion profitable : celle de la dose qui tue 50 % des animaux mis en série. Nous allons donc voir maintenant comment l'on peut évaluer la « *dose léthale* 50 », dans le cas qui nous occupe particulièrement, c'est-à-dire dans le cas où nous ne pouvons pas déterminer la dose minima mortelle individuelle, et où nous voulons déterminer la toxicité d'un corps, en quelque sorte une fois pour toutes, et où il est, par conséquent, inutile de dépenser des nombres extrêmement grands d'animaux pour établir une « courbe caractéristique » qui n'aurait plus à être employée ultérieurement.

B. — Cas ou l'on ne dispose pas de la courbe caractéristique. — Pour exposer au mieux ce cas, nous montrerons à quelles difficultés nous nous sommes heurtés, dans nos essais personnels, quand nous

©BIU Santé

avons voulu déterminer la toxicité de divers sels nouveaux de novocaïne et de morphine.

a) Au moment où nous avons commencé ces recherches nous n'avions des travaux de J. W. TREVAN que des vues assez superficielles. Nous admettions la nécessité de construire la courbe caractéristique pour déterminer la D. L. 50, mais nous n'écartions pas l'idée de trouver directement une dose amenant la mort de 50 % des animaux à l'essai. Nous pensions donc chercher par tâtonnement, sur de petits nombres d'animaux, les doses extrêmes donnant 0 % et 100 % de morts, puis consacrer de plus grands nombres d'animaux à l'étude des doses provoquant des pourcentages de mortalité intermédiaires.

Voyons, par exemple, la marche que nous avons suivie pour l'étude de la novocaïne (chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol). Bien entendu nous ne donnons pas cette expérience à titre d'exemple à suivre. Nous la donnons simplement pour mieux faire comprendre les difficultés que rencontrent les débutants, et aussi pour exposer les fautes qu'ils peuvent commettre.

Sachant, d'après les données bibliographiques, que la dose toxique de la novocaïne (chlorhydrate) est, pour la souris, en injection sous-cutanée, comprise entre les limites de 0,55 (KLENKE) à 0,90 (SCHMITZ et LŒWENHART) par kilogramme d'animal, et ayant décidé d'utiliser, pour les essais préliminaires en général, des groupes de 5 souris d'un lot homogène convenablement sélectionné, nous avons injecté à chaque animal d'un groupe la dose (en solution à 1 gr. %), de 1 gr. par kilogramme. Nous avons obtenu 1 mort sur 5 animaux mis en expérience.

Nous avons donc augmenté nettement la dose : avec 1 gr. 40 : 5 morts sur 5. La D. L. 50 nous parut donc se trouver entre 1 gr. et 1 gr. 40, d'où les essais suivants : avec 1 gr. 30 : 4 morts sur 5, avec 1 gr. 20 : 5 morts sur 5. Un nouvel essai avec cette dernière dose nous donna : 1 mort sur 5.

Devant ces résultats irréguliers nous éprouvâmes le besoin, d'une part, de vérifier notre D. L. 100 % et, d'autre part, de chercher la D. L. 0 %.

Un nouvel essai avec 1 gr. 40 confirma le premier résultat : 5 morts sur 5. Un essai avec 0 gr. 20 nous donna 0 mort sur 5, avec 0 gr. 30: 1 mort sur 5. Mais avec 0 gr. 40 deux essais successifs ne montrèrent aucune mort; cette dose fut donc prise pour la D. L. 0 %, et nous augmentâmes peu à peu les doses : 0 gr. 50 : 1 mort sur 5; 0 gr. 60 : 2 morts sur 5, puis 2 morts sur 7; 0 gr. 70 : 1 mort sur 5, puis : 2 morts sur 4; 0 gr. 75 : 3 morts sur 5. Il nous resta finalement 6 souris que nous injectâmes avec 0 gr. 85 : 1 mort sur 6.

©BIU Santé

Les résultats de ces essais poursuivis sur 87 animaux, sont exposés dans le tableau suivant, les morts étant marquée + et les survies 0. On voit ainsi nettement la distribution irrégulière des résultats obtenus.

TABLEAU I. — *Essais de toxicité du chlorhydrate de novocaïne, par voie sous-cutanée, chez la souris.*

DOSES EN GRAMMES PAR KILOGRAMME D'ANIMAL											
0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,75	0,85	1,0	1,20	1,30	1,40
0 0 0 0 0	+ 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	+ 0 0 0	+ + + + 0 0 0 0 0 0 0 0	+ + + 0 0 0 0 0	+ + + 0	+ 0 0 0 0	+ 0 0 0 0 »	+ + + + + 0 0 0 0	+ + + + 0	+ + + + + + + + + +
Nombres d'animaux en essai :											
5	5	10	5	12	9	5	6	5	10	5	10
Pourcentages de mortalité :											
0	20	0	20	33	33	60	17	20	60	80	100

Nous avions donc dépensé un lot relativement important d'animaux, et pourtant il nous était impossible non seulement d'obtenir une courbe en S acceptable, mais encore d'avoir une valeur, même approchée, de la D. L. 50.

Avant de montrer comment nous avons, à la suite des travaux d'autres auteurs, résolu la difficulté, nous devons insister sur les fautes que nous avons commises et sur les conséquences que nous en tirons pour les essais futurs, en nous aidant de ce que nous avons appris, par ailleurs.

La première faute et la plus importante, est évidemment dûe au choix que nous avons fait d'un chiffre trop restreint pour chaque groupe d'animaux soumis à l'essai. Certes le nombre 5 nous paraissait seulement valable pour des essais préliminaires. En fait, nous avons épuisé notre stock d'animaux à la recherche de la zone des doses tuant exactement 50 % d'un groupe, sans pouvoir même arriver

©BIU Santé

à circonscrire nos recherches; si bien que ce nombre 5 qui ne devait être que préliminaire, a fini par être, pour certaines doses, définitif. La seconde faute, découlant du désir de trouver directement cette dose léthale 50 %, est d'avoir cherché parfois, quand nous nous croyions dans la zone favorable, à trop serrer nos doses. Nos intervalles de doses ne sont donc pas réguliers, ce qui représente un désavantage.

Ceci étant dit, voyons comment nous avons pu utiliser nos résultats :

a) Il ne pouvait s'agir, ce qui nous apparaît encore bien mieux depuis que nous avons pris réellement connaissance des conceptions de TREVAN, de construire *une courbe en* S, en accroissant artificiellement, par calcul, le nombre des animaux mis en expérience. Nous restions, en effet, même ainsi, et avec de nouvelles causes d'erreur, beaucoup trop en deçà des nombres qui sont nécessaires pour la construction d'une véritable courbe caractéristique. C'est pourquoi nous n'avons pas appliqué à la construction d'une courbe caractéristique le procédé de DRAGSTEDT et LANG [7], qui s'appuie sur le principe qu'un animal ayant succombé à une dose donnée aurait succombé à toute dose supérieure, et qu'inversement un animal ayant survécu à l'administration d'une dose aurait survécu à l'administration de toute dose inférieure, principe qui permet de transporter les résultats de l'ensemble des groupes à un seul groupe. Au surplus BEHRENS [1] (1929) qui, du reste, a été l'un des premiers à utiliser, comme nous allons le voir, ce même principe, a montré qu'il ne pouvait servir à construire une véritable courbe caractéristique.

Nous n'avons pas voulu non plus, et nous n'aurions du reste pas pu, dans les conditions où se présentent nos résultats, appliquer les conceptions de J.-H. GADDUM [11]. Cet auteur en 1929, avec F.-M. DURHAM et J.-E. MARCHAL (*Medical Research Council*, Londres 1929), a étudié l'activité de produits arsénicaux, en construisant la courbe caractéristique. En 1933 (Methods of biological assay depending on a quantal response. *Medical Research Council Special Report Series*, n° 183) il a proposé de construire la courbe caractéristique, sans recourir aux chiffres excessifs d'animaux, indispensables dans la méthode de TREVAN, en se bornant à déterminer expérimentalement deux points de cette courbe et en cherchant, ensuite, les points intermédiaires, par voie purement mathématique, en admettant que la courbe de mortalité correspond sensiblement à un binôme.

D'après BEHRENS et KÆRBER [3] (1935) cette méthode serait assez critiquable, en théorie parce qu'elle s'applique mal aux courbes asymétriques, et en pratique parce qu'elle ne tient pas compte, dans le résultat final, des très nombreuses expériences préliminaires né-

©BIU Santé

cessaires pour que les deux points construits expérimentalement se trouvent bien sur la partie droite centrale, seule intéressante, de la courbe.

b) Ne pouvant ni d'une façon, ni d'une autre, construire la courbe caractéristique, c'est-à-dire repérer la « dose médiane » tuant exactement 50 % des animaux, nous avons cherché, par le calcul, *la « dose moyenne » arithmétique*, très voisine de la « dose médiane », en utilisant les doses mises en expériences et les pourcentages de morts constatés :

1° La première idée qui vient à l'esprit est de prendre, à la suite de T. Sollmann [**22**], la moyenne arithmétique entre la plus faible dose toujours mortelle et la plus forte dose jamais mortelle. Nous avons obtenu, ainsi, dans le cas étudié :

$$\frac{1 \text{ gr. } 4 + 0 \text{ gr. } 4}{2} = 0 \text{ gr. } 90.$$

Pourtant un tel calcul ne tenant pas compte des doses intermédiaires ne pouvait avoir qu'une valeur indicative.

2° Nous avons pensé, alors, à effectuer le calcul de la moyenne arithmétique de la façon même indiquée par Trevan, en tenant compte de l'accroissement du pourcentage de mortalité correspondant à chaque intervalle de doses. Nous savons que la valeur de la dose léthale moyenne est, ainsi, donnée par la formule suivante :

$$D_M = \frac{\Sigma (f \times d)}{\Sigma f}$$

où f est l'accroissement des pourcentages de mortalité entre deux doses successives, et d le point médian des intervalles de doses, ou moyenne arithmétique entre deux doses successives. Mais le simple examen du tableau résumant nos résultats (Tableau I) montre que ceux-ci se prêtent mal à l'application de cette formule; en effet, les pourcentages de mortalité n'augmentent pas toujours lorsque croissent les doses administrées, par suite la différence de ces pourcentages donne parfois des valeurs négatives. On peut admettre cependant avec Behrens, que ceci ne rend pas le calcul impossible; nous donnons donc ci-dessous l'application de cette formule au calcul de nos résultats (Tableau II).

Mais pourtant on peut craindre que cet inconvénient ne soit fortement augmenté par le fait que l'on calcule sur des pourcentages d'animaux, alors que l'expérimentation n'a été effectuée que sur des nombres très restreints. Il était donc toujours à craindre que les pourcentages de mort calculés diffèrent fortement de ceux qu'on

©BIU Santé

aurait observés. Nous n'attachons donc finalement à ce mode de calcul, *pour nos résultats*, qu'une valeur documentaire.

TABLEAU II. — *Calcul de la* moyenne arithmétique *selon la formule de* TREVAN.

INTERVALLES des doses	POURCENTAGES de mortalités à chaque dose	POINTS MÉDIANS des intervalles de doses d	DIFFÉRENCES des pourcentages de mortalités f
0,20	0	»	»
»	»	0,25	20
0,30	20	»	»
»	»	0,35	— 20
0,40	0	»	»
»	»	0,45	20
0,50	20	»	»
»	»	0,55	13
0,60	33	»	»
»	»	0,65	0
0,70	33	»	»
»	»	0,725	27
0,75	60	»	»
»	»	0,8	— 43
0,85	17	»	»
»	»	0,925	3
1	20	«	»
»	»	1,1	40
1,2	60	»	»
»	»	1,25	20
1,3	80	»	»
»	»	1,35	20
1,4	100	»	»

$$\Sigma f = 100.$$
$$\Sigma (f \times d) = 98{,}1.$$
$$\text{Moyenne arithmétique} = \frac{\Sigma (f \times d)}{\Sigma f} = 0{,}98.$$

3° Le calcul de la moyenne arithmétique des doses léthales par la méthode de W. WIECHOWSKI [**27**], proposée indépendamment de TREVAN, et sensiblement à la même époque, et qui se rapproche beaucoup du précédent, ne nous a pas paru, non plus, pouvoir être appliqué aux résultats dont nous disposions.

Ce mode de calcul est basé sur le raisonnement suivant : supposons que l'on administre à des groupes égaux d'animaux des doses graduelles d'une substance; pour connaître le nombre d'animaux qui ont succombé exactement à une dose donnée, il faut retrancher du nombre des animaux morts à cette dose le nombre de ceux qui ont succombé à la dose inférieure à celle-ci (le nombre des animaux ayant succombé par exemple à 0 gr. 10 d'une substance comprenant logiquement ceux qui ont été tués par 0 gr. 05 de cette même substance).

©BIU Santé

Ainsi, injectons à des groupes de 10 animaux des doses croissantes d'un corps, par exemple :

0 gr. 003 0 gr. 004 0 gr. 005 0 gr. 006 0 gr. 008 0 gr. 010.

Soit les nombres de morts observés respectivement dans chaque groupe :

0 1 3 8 10 10

les résultats devront être interprétés comme suit :

NOMBRE D'ANIMAUX ayant succombé	RESPECTIVEMENT aux doses de (grammes)
0	0,003
1	0,004
2	0,005
5	0,006
2	0,008
0	0,010

Et, en prenant comme base de calcul, non pas comme ci-dessus les limites des groupes, mais leurs *points médians*, afin d'être plus précis, ce raisonnement conduit à l'application de la formule suivante :

$$Dm = \frac{\Sigma (a \times b)}{m},$$

où a représente l'accroissement du nombre réel d'animaux morts à deux doses successives, où b représente le point médian entre ces deux doses successives et m est le nombre d'animaux mis en essai dans chaque groupe.

Cette formule est donc tout à fait semblable à celle de Trevan. La seule différence réside dans le fait que Trevan considère l'accroissement des *pourcentages* de mortalité à deux doses successives, et doit nécessairement diviser la somme :

$$\Sigma (f \times d)$$

par : $\Sigma f = 100$,

pour arriver au résultat cherché.

Wiechowski, par contre, calculant directement ses résultats sur le nombre m, constant, d'animaux par groupes, divise par ce nombre m la somme :

$$\Sigma (a \times b)$$ (4).

4. On trouvera une application de ce mode de calcul dans le travail de J. Ripert et O. Gaudin, *Annales des Falsifications et des Fraudes*, mars 1936, n° 327.

©BIU Santé

Le mode de calcul de WIECHOWSKI n'est pas, non plus, applicable à nos résultats, pour la seule raison que nous n'avons pas utilisé un nombre constant d'animaux pour chaque dose injectée. Nous ne sommes donc pas autorisés à retrancher du total du nombre d'animaux morts à une dose quelconque le nombre de ceux qui ont succombé à la dose immédiatement inférieure; car les résultats auraient pu être modifiés, dans chaque groupe, par la mise en essais d'autres animaux. Tout ce que nous pouvons faire, c'est de calculer, par rapport à un nombre constant, de 10 animaux par groupe, par exemple, le nombre d'animaux ayant succombé à chaque dose. Mais ceci, qui, en fait, revient à l'établissement du pourcentage de mortalité, introduit un facteur par trop arbitraire dans l'interprétation des résultats expérimentaux.

4° Dans notre cas, où les mortalités ne croissent pas régulièrement avec les doses administrées, il semble que nous puissions appliquer la formule de KÆRBER, à laquelle s'est rallié BEHRENS, et qui n'est d'ailleurs qu'une modification de la formule de WIECHOWSKI.

Cette formule s'exprime par :

$$D_M = D_f - \frac{\Sigma a \times b}{m}$$

où Df = la dose minima toujours mortelle;
b = la différence entre 2 doses successives;
a = la moyenne de la somme des morts à deux doses successives;
m = le nombre d'animaux utilisés par groupe.

Nous voyons que cette formule diffère des deux précédentes en ce qu'elle est basée sur l'établissement du produit :

1/2 somme des morts à deux doses successives × *différence entre deux doses* successives, alors que les précédentes établissaient le produit : 1/2 somme des doses successives × *différence entre les morts* ou les pourcentages de morts, à deux doses successives.

Il s'ensuit que dans la présente formule de KERBER, il faut finalement retrancher

$$\frac{\Sigma (a \times b)}{m}$$

de la dose (D. *f.*) qui tue tous les animaux du groupe.

Il est facile de constater que la formule de KÆRBER et BEHRENS permet toujours d'obtenir une valeur positive pour le nombre d'animaux morts à un intervalle de doses quelconque. En effet, ce nombre de morts est obtenu ici, non pas par différence, mais en faisant la 1/2 somme des animaux morts à deux doses successives; il est donc toujours positif, même si la dose la plus forte a entraîné moins de mortalités que la dose la plus faible.

©BIU Santé

Le tableau suivant montre comment l'on peut, avec nos résultats, arriver à l'évaluation de ces termes.

TABLEAU III. — *Calcul de la moyenne arithmétique selon la formule de* KÆRBER *et* BEHRENS.

	DOSES (en grammes par kilogramme d'animal)											
	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,75	0,85	1,0	1,2	1,3	1,4
Différence entre deux doses successives = b.		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,05	0,1	0,15	0,2	0,1	0,1
Nombre d'animaux utilisés .	5	5	10	5	12	9	5	6	5	10	5	10
Morts	0	1	0	1	4	3	3	1	1	6	4	10
Moyenne de la somme des morts à deux doses successives = a.		0,5	0,5	0,5	2,5	1	3	2	3,5	6	5	7
$b \times a$.		0,05	0,05	0,05	0,25	0,35	0,15	0,20	0,525	1,2	0,5	0,7
$df = 1,4$. $\Sigma (a \times b) = 3,65$. m (1) moyen = 7,25.	$D_M = Df - \frac{\Sigma a \times b}{m} = 1,4 - \frac{3,65}{7,25} = 1,4 - 0,503 = 0,89$. $D_M = 0,87$.											

1. Notre nombre d'animaux par groupe n'étant pas constant, nous avons dû, pour les besoins du calcul, prendre pour m le nombre moyen.

5° En dehors de ces méthodes de calcul de la dose mortelle moyenne, basées sur les relations existant entre le nombre de morts et les intervalles de doses, nous avons encore pu chercher la dose léthale médiane, celle qui tue sensiblement 50 % du nombre des animaux, en utilisant le procédé de DRAGSTEDT et LANG. Ces auteurs sont partis des mêmes considérations que BEHRENS [1929] (5) : tout

5. B. BEHRENS [1] voulant appliquer aux essais sur grenouille les conceptions de LIND VAN WIJNGAARDEN, trouvées sur le chat, a appliqué à cet animal, pour le titrage des digitaliques, la méthode d'infusion lente intraveineuse de HATCHER. Après avoir comparé les chiffres ainsi obtenus à ceux qu'avait obtenus l'auteur hollandais, il a constaté qu'il fallait, pour obtenir une détermination aussi exacte avec la grenouille qu'avec le chat, utiliser 2,4 fois plus d'animaux de la première espèce que de la seconde. Il s'efforça donc de mettre au point des méthodes de calcul statistique permettant d'obtenir, avec le plus petit nombre possible de grenouilles, la plus grande exactitude réalisable. C'est ainsi qu'il proposa d'utiliser le principe que nous avons exposé, de la survie d'un animal pour toutes les doses inférieures à la dose pour laquelle la survie a été effectivement constatée et inversement. Ce principe, nous le verrons, figure dans notre exposé sous le nom de DRAGSTEDT et LANG [7], dont la publication est antérieure d'un an à celle de BEHRENS. Nous avons vu que ce principe a été repris en 1930 par KOCHMANN [16] qui a voulu l'utiliser pour la construction de la courbe caractéristique. En 1931, G. KÆRBER [15] a critiqué cette méthode et lui a substitué le mode de calcul

©BIU Santé

animal ayant survécu à une dose donnée, peut être considéré comme ayant survécu à toutes les doses inférieures à celles-ci, et tout animal ayant succombé à une dose donnée peut être considéré comme ayant succombé à toutes les doses plus fortes. Ce raisonnement permet donc de totaliser, pour chaque dose, le nombre de morts et de survies observées. Il suffit, pour avoir la D. L. 50, de lire la dose pour laquelle les valeurs des chiffres totaux de mort et de survie sont les plus rapprochées. Nous voyons dans notre exemple (Tableau n° IV) que cette dose est approximativement : 0 gr. 85. Notons que cette interprétation des résultats, d'après Dragstedt et Lang, est très en vogue dans les pays anglo-saxons. Elle a été utilisée, notamment, par N.-B. Eddy au cours de ses essais de toxicité de la morphine sur la souris.

Tableau IV.

DOSES en gramme par kilogrammes de souris	OBSERVÉ		CALCULÉ	
	Survies	Morts	Survies	Morts
0,2.	5	0	53	0
0,3.	4	1	48	1
0,4.	10	0	44	1
0,5.	4	1	34	2
0,6.	8	4	30	6
0,7.	6	3	22	9
0,75	2	3	16	12
0,85	5	1	14	13
1.	4	1	9	14
1 2.	4	6	5	20
1,3.	1	4	1	24
1,4.	0	10	0	34

D. L. 50 = 0 gr. 85 sensiblement.

Si nous comparons les résultats que nous donnent ces diverses méthodes, nous obtenons, pour la valeur toxique du chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol (novocaïne) :

exposé plus haut, modification, plus pratique, du mode de calcul de Wiechowski (1928). Depuis, en 1932, Behrens, avec Gros et Hildebrandt [2], a étudié cette méthode, et en 1935, B. Behrens et G. Kærber ont publié, ensemble, une note critiquant la méthode de Gaddum préconisée pour la construction « économique » de la courbe caractéristique de Trevan, et montrant mathématiquement la supériorité de la méthode de G. Kærber, particulièrement dans le cas d'asymétrie de la courbe de mortalité. Dans cette note, Behrens et Kærber [3] exposent encore la vérification qu'ils ont faite, par voie mathématique (recherche de l'intégrale de la surface limitée par la courbe), des formules de Kærber et de Wiechowski formules qu'ils rapprochent l'une de l'autre.



©BIU Santé

Par le mode de calcul de SOLLMANN : 0 gr. 90 (dose moyenne) ;

Par le mode de calcul de BEHRENS et KÆRBER : 0 gr. 89 (dose médiane).

Par le mode de calcul de DRAGSTEDT et LANG : 0 gr. 85 (dose moyenne).

TABLEAU V. — *Toxicité des divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, par voie sous-cutanée, chez la souris* (Résultats expérimentaux).

		DOSES INJECTÉES (en grammes par kilogramme d'animal)															
		0,10	0,15	0,20	0,30	0,40	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	1,0	1,2	1,3	1,4
Chlorhydrate de novocaïne.	M (1).	»	»	0	1	0	1	»	4	»	3	3	»	1	1	6	4	10
	T (2).	»	»	5	5	10	5	»	12	»	9	5	»	6	5	10	5	10
Isobutyrate de novocaïne.	M . .	»	»	»	»	»	0	3	8	»	6	3	»	2	1	4	5	5
	T . .	»	»	»	»	»	5	5	14	»	12	5	»	6	5	5	5	5
Phénylpropionate de novocaïne.	M . .	»	»	»	»	»	0	3	3	4	2	»	2	2	»	4	10	»
	T . .	»	»	»	»	»	5	11	11	10	10	»	10	5	»	5	10	»
Phénylbutylacétate de novocaïne.	M . .	»	»	»	»	2	1	3	2	5	»	»	»	»	»	»	»	»
	T . .	»	»	»	»	4	5	5	5	5	»	»	»	»	»	»	»	»
Chlorhydrate de cocaïne.	M . .	0	2	4	5	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
	T . .	5	10	5	5	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»

1. M, nombre d'animaux ayant succombé.
2. T, nombre total d'animaux utilisé pour chaque dose.

TABLEAU VI. — *Toxicité des divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, par voie sous-cutanée, chez la souris* (Calcul de la dose léthale moyenne ou de la dose léthale médiane.)

DÉTERMINATION DE LA DOSE LÉTHALE moyenne ou médiane	PHÉNYLPROPIONATE de novocaïne (en grammes par kilogramme)	ISOBUTYRATE de novocaïne (en grammes par kilogramme)	CHLORHYDRATE de novocaïne (en grammes par kilogramme)	PHÉNYLBUTYLACÉTATE de novocaïne (en grammes par kilogramme)	CHLORHYDRATE de cocaïne (en grammes par kilogramme)
Par la méthode de SOLLMANN (dose léthale moyenne)	0,90	0,90	0,90	0,47	0,15
Par la méthode de KÆRBER et BEHRENS (dose léthale moyenne)	0,99	0,90	0,88	0,53	0,19
Par la méthode de DRAGSTEDT et LANG (dose léthale médiane)	0,75	0,70	0,85	0,55	0,17

©BIU Santé

On peut donc admettre comme dose toxique moyenne ou médiane de la novocaïne, par voie sous-cutanée, sur la souris 0 gr. 88 (6).

TABLEAU VII. — *Toxicité des divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, par voie intraveineuse, chez la souris.* (Résultats expérimentaux).

		DOSES INJECTÉES (en grammes par kilogramme d'animal)						
		0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08
Chlorhydrate de novocaïne.	M (1)	»	0	3	5	7	5	»
	T (2)	»	10	10	11	10	5	»
Isobutyrate de novocaïne.	M	»	0	2	7	7	6	5
	T.	»	10	10	10	11	9	5
Phénylpropionate de novocaïne.	M	0	1	1	2	2	4	5
	T.	5	10	5	5	5	4	5
Phénylbutylacétate de novocaïne.	M	0	2	1	3	3	»	5
	T.	5	10	5	5	5	»	5

1. M, nombre d'animaux ayant succombé.
2. T, nombre total d'animaux utilisé pour chaque dose.

TABLEAU VIII. — *Toxicité des divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, par voie intraveineuse, chez la souris.* (Calcul de la dose léthale moyenne ou de la dose léthale médiane).

DÉTERMINATION DE LA DOSE LÉTHALE moyenne ou médiane	PHÉNYLPROPIONATE de novocaïde (en grammes par kilogramme)	ISOBUTYRATE de novocaïne (en grammes par kilogramme)	CHLORYDRATE de novocaïne (en grammes par kilogramme)	PHÉNYLBUTYLACÉTATE de novocaïne (en grammes par kilogramme)
Par la méthode de SOLLMANN (dose léthale moyenne)	0,060	0,055	0,05	0,060
Par la méthode de KÆRBER et BEHRENS (dose léthale moyenne)	0,047	0,053	0,05	0,053
Par la méthode de DRAGSTEDT et LANG (dose léthale médiane)	0,050	0,050	0,05	0,050

6. Nous avons vu, dans l'exemple donné par J.-W. TREVAN pour le chlorhydrate de cocaïne, que dose léthale moyenne arthmétique et dose léthale mediane se confondent sensiblement : 0 milligr. 51 et 0 milligr. 49. Nous constatons qu'il en est sensiblement de même pour les valeurs que nous avons obtenues. Mais il faut bien remarquer qu'il peut fort bien n'en être pas toujours ainsi, notamment lorsque la courbe caractéristique est fortement asymétrique. Il est possible, ici encore, de tourner la difficulté en comparant l'action de la préparation à étudier avec celle d'une préparation standard. Nous savons que, dans les cas de courbes asymétriques, cette asymétrie provenant souvent de variations saisonnières ou autres du matériel animal, c'est à la comparaison avec une préparation standard que s'était déjà rallié J.-W. TREVAN.

©BIU Santé

Nous constatons par ailleurs que les trois méthodes, basées chacune sur des principes différents, nous ont donné des chiffres très suffisamment voisins. Il en sera, du reste, de même comme le montrent les tableaux suivants, pour toutes les substances dont nous avons

TABLEAU IX. — *Toxicité des sels divers de morphine, par voie sous-cutanée, chez la souris* (Résultats expérimentaux).

		DOSES INJECTÉES (en grammes par kilogramme d'animal)									
		0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	1,0	1,1	1,2
Benzoate de morphine.	M (1)	0	»	2	3	4	2	4	2	3	5
	T (2)	3	»	5	5	6	5	5	4	4	5
Chlorhydrate de morphine.	M	0	2	1	1	1	8	7	9	5	»
	T	5	5	5	5	5	10	9	10	5	»
Phénylpropionate de morphine.	M	»	»	0	0	0	3	2	1	3	4
	T	»	»	5	5	4	9	5	4	5	5
Cinnamate de morphine.	M	0	1	1	3	7	6	3	7	»	5
	T	5	5	5	5	10	8	5	10	»	5
Citrate de morphine.	M	»	»	0	1	1	7	4	4	»	»
	T	»	»	4	5	4	10	5	4	»	»
Salicylate de morphine.	M	1	3	»	3	»	4	»	»	»	»
	T	5	5	»	5	»	4	»	»	»	»

1. M, nombre d'animaux ayant succombé.
2. T, nombre total d'animaux utilisé pour chaque dose.

TABLEAU X. — *Toxicité des divers sels de morphine, par voie sous-cutanée, chez la souris* (Calcul de la dose léthale moyenne ou de la dose léthale médiane).

DÉTERMINATION de la dose léthale moyenne ou médiane	PHÉNYLPROPIONATE de morphine (en grammes par kilogramme)	BENZOATE de morphine (en grammes par kilogramme)	CHLORHYDRATE de morphine (en grammes par kilogramme)	CITRATE de morphine (en grammes par kilogramme)	CINNAMATE de morphine (en grammes par kilogramme)	SALICYLATE de morphine (en grammes par kilogramme)
Par la méthode de SOLLMANN (dose léthale moyenne) . .	0,90	0,70	0,65	0,70	0,70	0,40
Par la méthode de KÆRBER et BEHRENS (dose léthale moyenne).	0,97	0,61	0,64	0,55	0,60	0,33
Par la méthode de DRAGSTEDT et LANG (dose léthale médiane) .	1,00	0,60	0,65	0,55	0,55	0,30

étudié la toxicité. En raison de tout ce dont nous avons pris connaissance plus haut, et dans le cas particulier où nous nous trouvons, il semble bien que seule cette concordance des résultats, obtenus par

©BIU Santé

des voies différentes, puisse nous donner une idée de la précision de nos mesures.

c) Nous donnons (voir tableaux V, VI, VII, VIII, IX, X) l'ensemble des résultats que nous avons obtenus dans la détermination de la toxicité comparée de divers sels de « novocaïne » et de morphine. On trouvera dans ces tableaux, pour chaque sel, le nombre d'animaux morts (M) et celui des animaux mis en essai au total (T), pour chaque dose (Résultats expérimentaux.)

Puis nous présenterons l'ensemble des valeurs obtenues pour la dose léthale moyenne (méthodes de SOLLMANN et de BEHRENS et KÆRBER), ou pour la dose léthale médiane (méthode de DRANGSTEDT et LANG) pour chacun des corps étudiés, par l'une ou l'autre des voies d'introduction.

Les résultats sont toujours représentés en grammes de sels par kilogramme d'animal.

On verra que malgré les fautes que nous avons signalées plus haut, grâce aux modes de calcul qui peuvent s'appliquer à nos résultats, nous avons pu obtenir des valeurs de toxicité pratiquement acceptables. On constate, en effet, que dans chacun des trois groupes d'essais que nous avons effectués, pour chaque substance étudiée, les doses léthales, moyennes ou médianes, sont à peu près les mêmes, et que l'ordre dans lequel se présentent les pouvoirs toxiques est également à peu près le même, quel que soit le mode d'obtention des résultats.

CONCLUSIONS.

a) Nous n'insisterons pas ici sur les conclusions à tirer de l'examen beaucoup trop rapide que nous avons pu faire ici, des deux premiers cas cités, c'est-à-dire du cas où l'on peut déterminer directement la dose léthale minima individuelle, et du cas où, ceci étant impossible, on doit procéder à des mesures collectives et on trouve avantage à établir la courbe caractéristique de toxicité. Nous nous bornerons à dégager de l'examen, très succinct, que nous avons fait, la nécessité de se rendre tout à fait compte, avant de s'engager dans des recherches semblables à celles qu'ont poursuivies, avec plus ou moins de succès, les auteurs étrangers, que ces travaux, si on les veut exacts, ne peuvent qu'être fort longs et dispendieux. D'autre part, nous devons insister sur le fait primordial qu'il est absolument nécessaire, avant d'appliquer telle ou telle formule au calcul des erreurs, de vérifier ces formules, et de bien comprendre qu'aucun calcul ne permet d'économiser les expériences. Les relations nouvelles mises en évidence par ces calculs, aussi indiscutables soient-ils, n'auront, finalement,

©BIU Santé

de valeur, qu'autant que l'on aura pris plus de soin et de peine pour établir les résultats expérimentaux introduits dans les formules.

b) En ce qui concerne le troisième cas que nous avons envisagé, lequel nous intéresse particulièrement pour l'étude de la toxicitié de nouveaux sels d'alcaloïdes, nous n'avons pu ni mesurer directement la dose léthale minima individuelle, ni établir, par des essais extrêmement nombreux, une « courbe caractéristique » pour chaque corps étudié. Nous avons donc, pour rechercher la dose léthale 50 de chacun d'eux, appliqué à nos résultats expérimentaux des calculs simples établissant, non plus, comme ci-dessus, des écarts caractéristiques et des pourcentages d'erreurs, mais simplement des valeurs moyennes, en tenant compte des diverses doses mises en jeu et des divers pourcentages de mortalité trouvés avec ces doses. De ce point de vue, applicable à la plupart des essais habituels de toxicité, il semble que l'on puisse formuler les conclusions suivantes :

Parmi les formules proposées pour déterminer la dose léthale moyenne (arithmétique), généralement très voisine de la dose léthale 50, celles de J.-W. Trevan et de Wiechowski sont applicables si les essais sont très réguliers, soit dans leurs résultats, soit dans l'espacement des doses administrées, et si les nombres d'animaux utilisés pour chaque dose sont semblables. Pour notre part, nous donnons la préférence à la formule de Kærber, à laquelle s'est rallié Behrens, formule qui permet d'utiliser tous les résultats, même s'ils sont irréguliers, même si les nombres d'animaux utilisés pour chaque dose sont variables, et ces doses irrégulièrement espacées.

La formule de Sollmann qui ne s'appuie que sur les doses extrêmes (la plus forte dose inefficace, et la plus faible dose toujours efficace), ne peut donner que des résultats approchés.

Quant à la recherche de la dose léthale médiane selon le principe exposé successivement par Dragstedt et Lang, Behrens et Kochmann, d'après lequel un animal ayant succombé à une dose donnée aurait succombé à toutes les doses plus fortes, et un animal ayant résisté à une dose donnée aurait résisté à toutes les doses plus faibles, elle doit aussi être considérée avec profit.

En confrontant les résultats obtenus par cette dernière technique et ceux que fournit l'application de la formule de Kærber et Behrens, on pourra se faire une idée de l'exactitude de ces résultats.

Il est évident que le résultat est d'autant plus exact que le nombre des animaux mis en essai pour chaque dose d'un même corps est plus grand, et que le nombre de doses étudiées est lui-même plus élevé. En pratique, il semble que l'on ne puisse pas utiliser pour chaque dose un nombre d'animaux inférieur à 10 ; mais des nombres de 20 à 30 animaux nous paraissent être suffisants en pratique. On

©BIU Santé

pourra ainsi se faire une idée très nette de la toxicité relative de plusieurs substances essayées et obtenir des résultats ayant, mais jusqu'à un certain point seulement, valeur par eux-mêmes; mais il faut pour cela que la sensibilité des animaux d'essai ne varie pas d'une époque à l'autre. C'est pourquoi, malgré tout, il est toujours nécessaire d'effectuer des mesures relatives, en prenant comme type de comparaison, une substance de toxicité bien connue en pratique. C'est ainsi que nous avons pris comme substance de comparaison, pour nos essais sur des sels anesthésiques locaux, la novocaïne (chlorhydrate), et le chlorhydrate de cocaïne, et, pour l'essai des sels de morphine, le chlorhydrate de morphine.

Si l'on utilise donc 10 à 30 animaux pour chaque dose, et si, après avoir effectué un certain nombre d'essais préliminaires, on étudie, pour chaque substance, l'action de 6 à 10 doses, depuis la plus forte qui ne tue aucun animal, jusqu'à la plus faible qui les tue tous, on voit qu'il faut, en tout, une centaine d'animaux et plus, pour l'étude de chaque substance; et pourtant, répétons-le, les résultats ainsi obtenus, valables en pratique, sont dénués de toute valeur absolue théoriquement indiscutable, et ils ne pourront, ni servir à l'établissement de la « courbe caractéristique », ni permettre d'appliquer les lois de probabilité des erreurs.

c) Pour ce qui est de la toxicité des nouveaux sels de novocaïne et de morphine que nous avons examinés, *bien que nos essais soient critiquables, en raison du nombre relativement restreint d'animaux mis en expérience*, il semble que nous puissions en tirer les conclusions suivantes :

1° En ce qui concerne les sels de novocaïne :

a) Par voie sous-cutanée, le phénylpropionate et l'isobutyrate de novocaïne présentent, très sensiblement, la même toxicité, relativement petite (0 gr. 80 à 0 gr. 90 par kilogramme de souris) que le chlorhydrate (novocaïne ordinaire). Le phénylbutylacétate, par contre, est légèrement plus toxique (0 gr. 50). Si nous comparons ces toxicités à celle, choisie comme témoin, du chlorhydrate de cocaïne (0 gr. 17) nous constatons que les trois premiers sels sont 5 à 6 fois moins toxiques et le dernier 3 fois moins toxique que le chlorhydrate de cocaïne;

b) Par voie intraveineuse, fait remarquable, les trois nouveaux sels de novocaïne présentent la même toxicité que le chlorhydrate (sensiblement 0 gr. 05 par kilogramme de souris). Le phénylbutylacétate est donc, relativement, moins toxique par voie intraveineuse que par voie sous-cutanée.

2° En ce qui concerne les sels de morphine :

Les valeurs trouvées, par voie sous-cutanée, se répartissent en trois

©BIU Santé

groupes : le benzoate, le cinnamate et le citrate de morphine présentent sensiblement la même toxicité que le chlorhydrate (0 gr. 55 à 0 gr. 70 par kilogramme de souris). Par contre le phénylpropionate présente une toxicité nettement plus faible (0,90 à 1 gr.) et le salicylate une toxicité nettement plus forte (0 gr. 30 à 0 gr. 40).

J. RÉGNIER S. LAMBIN E. SZOLLOSI.

BIBLIOGRAPHIE

[1] B. BEHRENS. Zur Auswertung der Digitalisblætter im Froschversuch. *Arch. f. experiment. Path. u. Pharmakol.*, 1929, **140**, p. 237.

[2] B. BEHRENS, O. GROS et HILDEBRANDT. Auswertung von Digitalispræparaten des Handels und von Apothekenzubereitungen. *Arch. f. experiment. Path. u. Pharmakol.*, 1932, **167**, p. 365.

[3] B. BERHENS et G. KERBER. Wie sind Reihenversuche für biologische Auswertungen am zweckmæssigsten anzuordnen ? *Arch. f. experiment. Path. u. Pharmakol.*, 1935, **177**, p. 379.

[4] BOREL et DELTHEIL. *Probabilités, erreurs.* A. COLIN, édit., Paris, 1934.

[5] J. H. BURN. *Methods of biological assay.* Oxford Univers. Press, 1928.

[6] R. CAHEN. Dosage biologique et étalonnage de quelques glucosides cardiotoniques. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1930.

[7] DRAGSTEDT et LANG. *Journ. of Pharm. and experim. Therap.*, 1928, **32**, p. 215.

[8] N. B. EDDY. *Journ. of Pharm. a. experim. Therap.*, 1932, **45**, p. 339.

[9] EGGLESTON (CARY). *Amer. Journ. Pharm.*, 1913, **85**, p. 99.

[10] FERIGNAC et MORICE. *Pour comprendre le calcul des probabilités.* G. DOIN, édit., Paris, 1935.

[11] J. H. GADDUM. Methods of biological assay depending on a quantal response. *Medical research council ; Spec. Rep. Ser.*, 1933, n° 183.

[12] RAYMOND-HAMET. *Revue de Pharm. et de Thérap. expérim.*, 1929, **1**, p. 240.

[13] RAYMOND-HAMET. *Revue de Pharm. et de Thérap. expérim.*, 1933, n° 4, p. 1.

[14] C. C. HASKELL. *Journ. of Pharmacol. and experim. Therap.*, 1928, **33**, p. 207.

[15] G. KERBER : Beitrag zur kollektiven Behandlung pharmakologischer Reihenversuche. *Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol.*, 1931, **162**, p. 480.

[16] M. KOCHMANN. *Arch. f. experim. Path. u. Pharm.*, 1930, **152**, p. 47.

[17] J. LÉVY. Essais et dosages biologiques des substances médicamenteuses. MASSON, édit., Paris, 1930.

[18] H. PÉNAU et H. SIMONNET. Règles générales de l'essai biologique des médicaments. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1932, 8e s., **15**, p. 116.

[19] H. SAWASAKI. *Pflüg. Archiv*, 1925, **209**, p. 137.

[20] L. F. SHACKELL. *Journ. gen. Physiol.*, 1923, **9**, p. 783.

[21] L. F. SHACKELL, W. WILLIAMSON, M. M. DEITCHMAN, G. M. KATZMAN et B. S. KLEINMAN. The relation of dosage to effect. *Journ. of Pharmacol.*, 1925, **24**, p. 53.

[22] SOLLMANN. Comparative toxicity of local anesthetics and of antipyretics for Earthworms. *Journ. of Pharm. a. exp. Therap.*, 1920, **14**, p. 319.

©BIU Santé

[23] M. Tiffeneau : La Pharmacologie en 1928, *Paris médical*, 1928, p. 537.
[24] J. W. Trevan. The error of determination of toxicity. *Proceedings of the Royal Society*, sér. B, 1927, **101**, p. 483.
[25] J. W. Trevan et E. M. Book. *Quarterly Journ. of Pharmacy*, 1928, **1**, p. 7.
[26] J. W. Trevan et J. H. Burn. *Pharmac. Journ.*, 1926, **117**, p. 439.
[27] W. Wiechowski. Die Messung pharmakologischer Wirksamkeit am lebenden Tier, insbesondere die Ermittelung der minimal tödlichen Gabe und die biologische Definition von Maszpræparaten. *Verhandl. d. Deutsch. Pharmakol. Ges.*, Würzburg, 1927 ; in *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1928, **128**, p. 135.
[28] L. v. Wijngaarden. Untersuchungen über die Wirkungsstærke von Digitalispræparaten. II. Mitt. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1926, **113**, p. 40.

Notes pratiques sur le « Derris » insecticide.

Les plantes dites à roténone viennent d'enrichir la phytopharmacie de matières premières végétales qui sont à l'ordre du jour par leurs intéressantes propriétés insecticides, remarquablement exposées dernièrement par J. Chevalier dans des revues pharmacologiques et agricoles [**1**].

Parmi ces plantes qui ont conquis en ce moment droit de cité dans la pharmacopée agricole, le *Derris*, d'origine malaise, est celle dont l'étude, l'essai et l'emploi semblent le plus avancés aujourd'hui en Europe et, en particulier, dans les milieux scientifiques, agricoles et coloniaux français.

Pouvons-nous ajouter, après quelques premiers essais comparatifs avec des *timbo*, *cubé* (*Lonchocarpus*), essais relatifs et à titre d'indication d'ailleurs, par suite de notre ignorance de « l'âge » exact et de la valeur réelle des échantillons étudiés, que, probablement par son extrait total, riche d'une bonne association synergique de ses principes actifs, le *Derris* paraît posséder une activité plus grande et plus rapide que celle d'autres plantes à roténone utilisées en ce moment.

Quoique nouveau venu dans l'actualité, le *Derris* n'est pourtant pas un inconnu, car cette Légumineuse exotique figure depuis longtemps dans la matière médicale, qui signale l'*aker tuba*, ou *Derris elliptica*, comme poison de flèches très actif par son corps résineux [**2**], comme stupéfiant des poissons et insecticide recherché à Sumatra [**3**] (p. 221).

Il n'est toutefois pas question ici de rappeler ce qui a été déjà dit et écrit sur ce sujet et, au point de vue bibliographique, nous ne

©BIU Santé

pouvons mieux faire que signaler le très érudit travail de R.-C. Roark, de Washington [4], sur le *Derris ;* mais, devant des applications chaque jour plus réalisables et étendues, il nous semble bon d'attirer l'attention sur quelques ennuis que peut comporter pratiquement l'emploi du *Derris*, ennuis qui, pour être sans danger, n'en sont pas moins désagréables, tout en restant faciles à éviter avec un minimum de précautions.

En effet, si, du fait que l'ingestion de la roténone est inoffensive pour l'homme et les animaux à sang chaud, chez lesquels seules l'injection directe dans l'organisme ou la blessure vive sont à redouter, il ne faut pas conclure trop vite, par extension, de la roténone aux plantes à roténone, c'est-à-dire du simple au complexe.

De même que, par exemple, la quinine n'est pas tout le quinquina, que le menthol n'est pas toute la menthe, la roténone n'est pas tout le *Derris*.

C'est pourquoi il est prudent de se souvenir que le *Derris*, — ainsi que les autres plantes à roténone tant qu'elles sont douées d'activité, — ne se comporte pas comme une substance inerte, sans que, pour cela, sa toxicité puisse être vraiment mise en cause.

Chez l'homme, le *Derris*, en racine ou en poudre d'obtention récente, possède une action indiscutable sur les voies respiratoires et parfois digestives. (Nous ne parlons pas, bien entendu, dans toutes ces notes, d'un *Derris* ancien et, par suite, inactif.)

Mâchée légèrement pendant quelques secondes, la racine sèche de *Derris* provoque, au bout de deux à trois minutes, une sensation de fourmillement et de chaleur sur la langue. Si le contact a été un peu prolongé, il s'ensuit une sorte d'anesthésie faible mais réelle de la bouche, analogue à celle produite par un badigeonnage de cocaïne ou de scurocaïne, avec sécheresse de la gorge. Une impression de malaise peut même se prolonger, en s'atténuant, au delà de la gorge.

La poussière de *Derris* possède un goût franchement âcre. Respirée simplement par le nez, la poudre de *Derris* ou sa poussière provoque souvent une irritation de la muqueuse nasale se traduisant soit par des éternuements, du larmoiement, soit par un fourmillement désagréable. Nous avons même observé, chez des personnes hypersensibles sans doute, des nausées très pénibles.

Notons, par contre, que certaines préparations à base de racine ou de poudre de *Derris* : extraits, résine, pulpe, teintures, etc., comportant l'emploi d'un liquide, n'ont que peu ou pas d'action définie sur la bouche ou la langue, d'après nos expériences, avantage intéressant à retenir, le cas échéant, pour la présentation et la dénaturation de préparations insecticides par ingestion.

Chez les animaux à sang chaud, l'ingestion de *Derris* ne produit pas

©BIU Santé

d'intoxication et ne semble entraîner aucun malaise sérieux, surtout, dans la pratique, aux doses faibles d'emploi contre les parasites des cultures ou des animaux domestiques. A ce point de vue, du reste, l'activité du *Derris* est rappelée depuis quelques années par M. Delassus, d'Alger, et ses collaborateurs [5]. De notre côté, nous signalons parfois une dilatation pupillaire passagère chez le chien et le chat au cours d'applications de poudres insecticides à base de *Derris*, qui peuvent causer jusqu'à des nausées, des vomissements et de petits troubles nerveux.

Disons cependant que l'odorat si sensible chez le chien de chasse n'est pas affecté par un traitement de poudrages au *Derris* dilué contre les parasites : puces, poux bleus, tiques, poux de bois, etc., pratiqué avec soin même deux fois par semaine.

Chez les insectes, comme chez les autres animaux à température variable, — toutes les observations concordent sur ce point, — le *Derris* possède une action toxique remarquable. Employé en poudre comme insecticide de contact, il apparaît, dans la plupart des cas, plus toxique peut-être que le meilleur pyrèthre.

Enfin, sur les végétaux, ainsi qu'on l'a partout constaté, l'action du *Derris*, en poudrages ou en pulvérisations bien compris, est dénuée de toute nocivité pour la plante elle-même et d'une efficacité assurée sur les parasites.

D'autre part, la pulvérisation du *Derris* présente, dans son application, une importance certaine pour la valeur de la poudre recueillie.

Au début, cette opération recélait en elle-même des difficultés, dues à la résistance fibreuse spéciale de la racine de la plante, mais l'industrie les a définitivement résolues. Si bien qu'aujourd'hui son application est réalisée souvent au pays d'origine ou d'embarquement des plantes à roténone océaniennes ou américaines, permettant ainsi, au départ de la marchandise, une première référence sur la valeur, la pureté, voire le titrage des lots expédiés.

L'aspect de la poudre de *Derris*, comme des plantes similaires, varie suivant la technique appliquée et l'opération plus ou moins poussée mécaniquement, d'après la résistance de la fibre, l'échauffement de la masse, le mode de broyage adopté, le grain de poudre obtenu, etc. C'est pourquoi les parties recueillies les premières au broyage sont habituellement les plus fines, les plus sèches, les plus pulvérulentes, ce qui ne veut pas dire finalement les plus actives de la poudre préparée.

Sous la forme pulvérisée, nous avons remarqué que l'action de la poudre de *Derris* pure est moins rapide par contact qu'une trituration concentrée de cette même poudre avec une poudre fine inerte. Des essais, plusieurs fois renouvelés en Algérie, sur des fourmis, cafards,

©BIU Santé

sauterelles, punaises, puces, poux, etc., nous en ont permis maintes fois la constatation.

Ce fait se comprend d'ailleurs et est dû, à notre avis, à la consistance « laineuse » de la poudre pure de *Derris* qui retarde le contact de l'application, de sorte que, pratiquement, les poudres simples ou composées à base de *Derris* doivent être tamisées finement pour leur complet rendement à l'usage. Pour être généralement moins gênante chez d'autres plantes à roténone, cette consistance de la poudre n'en est pas moins à prévoir.

De ces quelques notes réduites et isolées, — qui, comme on le voit, n'ont aucune prétention scientifique et n'ont qu'un but essentiellement pratique, — il apparaît déjà d'un intérêt primordial de bien étudier l'emploi du *Derris* qui, du fait de ses applications de plus en plus précises et nombreuses, tant en phytopharmacie qu'en médecine, hygiène et prophylaxie vétérinaires, voire humaines, — (car l'homme lui-même doit, contre certains parasites tenaces, recommander parfois... son corps au dieu Mercure, tout-puissant mais brutal et indiscret, et aussi, ce qui est plus grave, il doit se protéger contre de dangereux insectes, tels que « les puces propagatrices de la peste, les poux transmetteurs de fièvres à spirochètes et de typhus mortels », comme le rappelle judicieusement M. le prof. H. Coutière [6]), — du fait de ses applications, disons-nous, le *Derris* a sa place indiquée dans l'officine du pharmacien.

Il convient donc d'écarter les quelques risques légers d'une confusion possible, quoique peu probable, de la racine de *Derris* (et aussi de la racine de cubé), avec les racines de réglisse, de pyrèthre, etc., et, pour les éviter sûrement, l'étiquetage en vert du *Derris* nous semble suffisant.

De leur côté, les industries agricoles et pharmaceutiques vont se préoccuper, avec raison, de tirer profit au plus tôt des remarquables vertus insecticides du *Derris*. Dès lors, pour éloigner tous ennuis dans sa manipulation ou son emploi, il serait nécessaire d'ordonner en usine l'usage obligatoire du voile, afin de mettre le nez et la bouche à l'abri des poussières irritantes de la plante.

Certes, des essais et des expérimentations sont encore indispensables pour bien définir la valeur et développer le pouvoir du *Derris*.

Au premier plan des recherches techniques à entreprendre, nous n'hésitons pas à inscrire, pour notre part, comme l'essentielle et la plus profitable pour l'avenir, dès qu'elle sera possible, la mise en pratique régulière de la stabilisation de la racine fraîche de *Derris*.

Cette stabilisation, basée sur la méthode classique si féconde des professeurs Perrot et Goris [7], nous paraît en effet dès maintenant réalisable par l'utilisation de certaines bases qui pourront, du reste,

©BIU Santé

varier ou s'associer suivant les formes d'application du *Derris*, soit en poudre, soit en liquide, soit pour un emploi par ingestion ou par contact.

L'intérêt de la stabilisation du *Derris* n'a d'ailleurs pas échappé à certains producteurs hollandais de Malaisie qui, comprenant la grande plus-value pour la marchandise ainsi traitée, nous en ont demandé, il y a plus de trois ans déjà, la réalisation pratique.

En France, la production coloniale tropicale et peut-être subtropicale se doit de fournir bientôt, — et nous avons bon espoir que cela ne saurait tarder, — non seulement des terres françaises d'Asie ou d'Amérique, mais aussi d'Afrique plus proches, une plante de récolte récente, riche en roténone, ou mieux, en extrait total ou résineux insecticide, la roténone n'étant pas seule à agir comme insecticide dans les plantes dites à roténone [**8**].

Sur cette matière première végétale fraîche, — support naturel, parfait et vivant, de ses principes insecticides, — il sera possible de pratiquer sur place, à la production, dans les meilleures conditions (sans crainte, par exemple, des poussières irritantes), un traitement de stabilisation approprié et efficace. La substance nouvellement récoltée sera mise ainsi indéfiniment à l'abri des attaques des ferments et des oxydases, de la dessiccation mal comprise, de l'oxydation par les agents extérieurs : lumière, air, humidité, etc., en « fixant » et conservant dans la plante traitée la totalité et l'association intime de ses principes actifs organo-végétaux sous leur forme initiale et leur synergie naturelles et mis eux-mêmes à l'abri d'hydrolyses, de saponifications, de réductions possibles dans des préparations ultérieures.

Avec un produit fixe, d'activité maximum et permanente comme celui que peut donner la stabilisation de la plante, il sera permis alors de compter sur l'efficacité des produits dont le *Derris* formera la base active sûre, tels que : poudres, extraits totaux ou résineux, teintures, bouillies, digestés, etc., dont les spécialisations chaque jour mieux étudiées et variées apporteront une aide sérieuse et nouvelle dans la lutte continuelle qu'il faut mener contre les parasites nuisibles.

Dans ce but, en particulier, le *Derris* « stabilisé » peut seul constituer la base indispensable pour l'obtention de *Derris* « colloïdal », l'unique forme idéale et définitive, selon nous, pour mettre en pleine valeur la totalité et l'activité des principes insecticides de la plante.

C'est qu'en effet le champ des applications du *Derris*, ainsi que celui de toutes les plantes à roténone, s'annonce dès aujourd'hui très vaste et curieux à étudier.

Non seulement dans le domaine agricole son emploi est recherché et grandement apprécié et ses applications continuellement poursuivies et augmentées, mais encore, dans les domaines médicaux, vété-

©BIU Santé

rinaires, hygiéniques, le *Derris* prendra certainement une place, — surtout dans la pharmacopée coloniale, — comme agent prophylactique sous de nombreuses formes.

A l'homme, il apportera à la fois une aide dans la lutte contre les parasites indésirables, insectes et acariens, dans la désinsectisation efficace et sans danger des meubles et des habitations, dans la destruction des moustiques, phlébotomes et tous porteurs de microbes et, qui sait? dans la destruction même de certains microbes.

En médecine vétérinaire, son rôle sera aussi important pour la protection de tous les animaux domestiques trop souvent victimes des parasites, acariens ou insectes : ixodes, argas, tiques, taons, poux bleus et autres, mites, moustiques, etc., etc., dangereux agents de transmission des piroplasmoses, anaplasmoses, leishmanioses, trypanosomiases et autres maladies redoutables et ruineuses.

Ajoutons aussi que l'action anesthésiante du *Derris* est utilisable avec certaines précautions de dilution et d'emploi, — ainsi que nous l'avons nous-même réalisé sur des chiens en Afrique du Nord, — pour la rendre seulement antiprurigineuse et calmante de démangeaisons provoquées par des parasites.

L'action insecticide du *Derris* est ainsi complétée de son action analgésique dans un traitement curatif.

Les sujets d'études ne manquent donc pas comme applications et utilisations de la plante, soit seule, soit associée à d'autres produits insecticides, soit encore comme médicament ; mais, pour éviter tous mécomptes dans ces recherches, il faut travailler sur une matière première ayant un « état civil » bien défini et garanti, autrement dit : il importe de bien connaître d'abord le *Derris* lui-même.

*
* *

En conclusion, l'étude du *Derris* ne doit pas se limiter à l'étude du principe actif.

La confusion de *Derris* et roténone retarde en ce moment la mise en valeur intégrale d'une plante dont les ressources s'annoncent nombreuses et utiles à connaître. Il en est de même pour les autres plantes à roténone.

Une plante est mieux qu'un produit chimique.

Une plante insecticide, surtout si elle est stabilisée, est le meilleur des produits dont il faut réaliser l'emploi pour des traitements insecticides puissants et multiples.

La méthode d'étude complète qui s'étend de la botanique à la toxicologie, en passant par la physiologie, la phytochimie, la pharmacodynamie, peut seule conduire sûrement à une connaissance exacte

©BIU Santé

de la plante, suffisante pour constituer une base positive d'applications régulières, efficaces, pratiques et stables.

L. DANZEL,
Docteur en Pharmacie,
membre de la Société de Médecine
et d'Hygiène tropicales.

BIBLIOGRAPHIE.

[1] J. CHEVALIER. Les plantes à roténone, *Bull. Sciences pharmacol.*, mai 1936, **43**, p. 259 ; et *Bulletin agricole*, mai-juin 1936.
[2] Louis PLANCHON. Matière médicale, Paris 1906.
[3] Em. PERROT et Em. VOGT. Poisons de flèches et poisons d'épreuve, Paris, 1913, 1 vol. de 367 pages avec nombreuses planches.
[4] R C. ROARK. A digest of the literature of *Derris* (*Deguelia*), species used as insecticides, 1747-1931, Washington D.C., avril 1932.
[5] M. DELASSUS. Les ennemis de la vigne en Algérie, Alger 1930.
[6] H. COUTIÈRE. « Le Monde Vivant », Paris 1930.
[7] Em. PERROT et A. GORIS. La stabilisation des plantes fraîches, *Bull. Sc. pharmacol.*, octobre 1935, **42**, p. 513.
[8] D. H. GRIST (d'après). Le « tuba » ou *Derris* insecticide de Malaisie, *La Quinzaine coloniale*, Paris, mai 1936.

A propos du rôle et de l'origine des alcaloïdes.

Voici plus d'un siècle que DEROSNE, en découvrant la morphine dans l'opium, ouvrait un chapitre particulièrement fécond de la chimie végétale, puisque, depuis cette lointaine époque, le nombre de ces substances azotées complexes, à propriétés alcalines et pour cette raison appelées alcaloïdes, que l'on a retirées des végétaux, n'a cessé d'augmenter. C'est que, dans un grand nombre de cas, l'utilisation des plantes dans la thérapeutique stimula l'étude de leur composition dans le but de substituer à leur action souvent variable celle plus constante de principes chimiquement définis. Les très nombreuses recherches entreprises dans cette voie ayant fréquemment abouti à l'isolement d'alcaloïdes, il était naturel que, profitant des matériaux ainsi accumulés, la physiologie végétale cherchât à débrouiller la question de leur origine et de leur rôle éventuel *dans la plante*.

Au début, une idée trop absolue de l'unité du groupe des alcaloïdes incita les savants à la recherche de solutions très générales. A la suite

©BIU Santé

de Heckel (1) et de Barthe, on parla, d'une part, d'un *rôle de réserve*, en se basant sur la présence des alcaloïdes dans des régions de la plante où l'activité cellulaire est particulièrement intense ; mais comme l'a montré A. Goris (2), cet argument prouve tout aussi bien en faveur de la théorie de l'alcaloïde, *substance de déchet*, que soutinrent après Clautriau et Pictet la plupart des physiologistes. Si l'on ajoute que pour Ciamician et Ravenna (3), les alcaloïdes pourraient avoir un *rôle hormonal* conditionnant les phénomènes chimiques qui déterminent les actes de la vie de la plante, on aura une idée assez exacte de la question du *rôle* des alcaloïdes.

Le problème isolé du rôle des alcaloïdes ne se prête d'ailleurs que difficilement à l'expérimentation, car la plante, bien moins différenciée que l'animal, offre des réponses peu variées aux perturbations les plus diverses dont elle peut être l'objet. Ceci explique l'échec partiel ou total de très nombreuses expériences. Seules les auxines et l'hétéro-auxine (cette dernière voisine du tryptophane et de certains alcaloïdes) paraissent jouer un rôle dans un phénomène précis, l'élongation cellulaire, et ont été pour cette raison dénommées *hormones de croissance*, mais rien d'analogue n'a encore pu être obtenu avec aucun alcaloïde.

Le nombre des alcaloïdes de constitution connue augmentant sans cesse, leur diversité obligea à restreindre l'extension de ces hypothèses beaucoup trop générales. Le premier point que nous retiendrons ici est donc que de nouvelles recherches ne peuvent prétendre élucider que le rôle d'*un seul* alcaloïde ou, à la rigueur, d'un *groupe homogène* de ceux-ci.

La question de l'*origine* des alcaloïdes, pour les mêmes raisons que précédemment, ne peut être résolue pour l'ensemble du groupe. On comprend que si l'on s'en tient aux grandes catégories de principes immédiats, les hypothèses ne soient pas très nombreuses. Elles sont en fait au nombre de deux :

1° Suivant Dunstan (4) et Gadamer (5), les alcaloïdes pourraient dériver des *glucides* : amidon, sucre, par l'intermédiaire d'acides organiques provenant de leur oxydation. La condensation ultérieure

(1) Heckel (E.). Sur l'utilisation et la transformation de quelques alcaloïdes dans la graine pendant la germination. *C. R. Ac. Sc.*, 1890, **110**, p. 88.

(2) Goris (A.). *Localisation et rôle des alcaloïdes et des glucosides chez les végétaux*. Paris, 1914.

(3) Ciamician (G.) et Ravenna (C.). Sur la signification biologique des alcaloïdes chez les plantes, traduit librement par R. Cerighelli. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1923, **5**, p. 59.

(4) Dunstan. *Journ. Amer. Trans.*, 1887, **18**, p. 716.

(5) Gadamer (J.). Formation des alcaloïdes. Importance biologique. *Ber. pharm Ges.*, 1914, **24**, p. 35.

©BIU Santé

avec l'ammoniaque ou des amines apporterait à la molécule sa partie azotée.

2° Pour PICTET, suivi de la grande majorité des physiologistes, l'*origine protidique* des alcaloïdes est très probable, mais tandis que cet auteur part des noyaux pyrroliques ou indoliques, WINTERSTEIN et TRIER (6) s'adressent aux acides aminés eux-mêmes, produits d'hydrolyse des protéides. D'autre part, tandis que PICTET attribue à l'aldéhyde formique un rôle essentiel comme agent de cyclisation et peut-être de méthylation, permettant la synthèse *in vivo* des alcaloïdes, WINTERSTEIN et TRIER lui dénient cette propriété qui leur paraît plutôt le fait de l'alcool méthylique.

Ici, il faut remarquer avec M. POLONOVSKI (7) que l'analogie de constitution « ne suffit pas à prouver la filiation », mais nous ajouterons qu'elle peut servir d'hypothèse de travail en vue d'établir la preuve de certaines filiations dans la nature.

Si, dans la question de l'origine des alcaloïdes, aucune solution ne peut donc être généralisée, il n'en va pas de même d'une certaine manière d'aborder le problème. De cette manière, nous allons donner un aperçu en indiquant les résultats qu'elle a fournis dans un cas particulier : l'origine de l'hordénine (8).

I. — MÉTHODE GÉNÉRALE.

Jusqu'à ce jour, les recherches sur l'origine ou le rôle des alcaloïdes ont été généralement limitées à la comparaison des proportions d'azote se trouvant dans les végétaux sous les formes protidique et alcaloïdique. Le premier inconvénient d'une telle comparaison est de mettre en parallèle deux grandeurs tellement disproportionnées que l'erreur sur la première dépasse largement la valeur de la seconde.

Second inconvénient, les conclusions découlant de ces évaluations ne permettent d'envisager pour les alcaloïdes qu'un rôle d'engrais, d'aliment, de réserve ou de déchet *azotés*, impliquant une appréciation très exagérée de l'importance de l'azote dans la molécule de ces substances. A côté de l'azote et même des autres éléments qui, dans la constitution des alcaloïdes, ont l'importance de matières premières, il y a l'*arrangement*, l'*organisation* de ces éléments entre eux. C'est

(6) WINTERSTEIN et TRIER. *Die Alkaloïde*. Berlin, 1931.

(7) POLONOVSKI (M.). Mode de formation et rôle des alcaloïdes dans la plante *Bull. Soc. Chim.*, 1924, **35**, p. 1365.

(8) RAOUL (Yves). Contribution à l'étude biochimique de l'hordénine. *Thèse Doct. Sc. naturelles*. Paris, 1936.

©BIU Santé

donc plutôt à la filiation réelle de corps de *configuration voisine* qu'il faut s'appliquer.

II. — Choix d'un cas particulier.

Les cas les plus simples d'apparence n'ayant pas encore reçu de solution, c'est de préférence par l'étude de l'un d'eux qu'il vaudra mieux débuter. De plus, il est indiqué que la substance ou les substances considérées comme sources de l'alcaloïde envisagé aient un rôle aussi défini que possible.

En nous inspirant de ces notions, nous avons choisi comme substance-mère originelle un acide aminé naturel, la *tyrosine*, et nous avons étudié ses rapports avec l'alcaloïde pouvant en dériver le plus simplement, l'*hordénine*, laquelle apparaît transitoirement dans les radicelles d'orge, au début de la germination (9). L'hordénine résulte, *théoriquement*, de la décarboxylation de la tyrosine suivie de la diméthylation à l'azote. D'autre part, le corps uniquement décarboxylé est la tyramine, base que l'on rencontre dans l'ergot.

Le problème est donc de savoir si le schéma suivant a bien une existence réelle dans la nature :

Tyrosine → tyramine → hordénine.

III. — Expérimentation.

Elle doit être aussi variée que possible et l'on obtient ce résultat en multipliant les angles sous lesquels la question peut être aperçue.

Dans le cas particulier choisi, nous avons étudié : *a*) les conditions de passage *in vitro* de la tyrosine à l'hordénine et *b*) la vérification biochimique du schéma proposé.

a) Conditions de passage « in vitro » de la tyrosine a l'hordénine. — Nous avons établi qu'après décarboxylation, la tyramine obtenue à partir de la tyrosine peut être méthylée à *froid* par l'aldéhyde formique en présence d'acide formique jouant ici un rôle de réducteur. Il est réalisé de la sorte une nouvelle synthèse très simple de l'hordénine (10) dont la vraisemblance biologique provient des conditions physiques (milieu aqueux, température) et de la nature des réactifs utilisés (la présence de l'aldéhyde formique dans les végétaux est considérée comme indispensable pour l'élaboration des glucides).

(9) L'hordénine existe également dans les radicelles d'*Hordeum murinum* L. et de *Panicum miliaceum* L. (Graminées), ainsi que dans l'*Anhalonium fissuratum* Engelm. (Cactacées).

(10) Raoul (Yves). Nouvelle synthèse de l'hordénine. *C. R. Acad. Sc.*, 1937, **204**, p. 74.

©BIU Santé

Nous avons même étudié — ce qui était logique, puisque l'hordénine disparaît des radicelles après un certain temps de germination — le retour en sens inverse de l'hordénine à la tyrosine. Le passage par l'aminoxyde ou genhordénine a été réalisé chimiquement dans ce but et, ici également, la vraisemblance biologique est indéniable.

On a souvent fait à ces synthèses « biologiques » le reproche de s'écarter des synthèses naturelles, soit par la nature encore trop énergique des agents utilisés, soit par les conditions physiques de réalisation : température, dilution. Sur ce dernier point, en particulier, on avance que l'on emploie, au laboratoire, les réactifs à de grandes concentrations, ce qui ne serait pas le cas dans les végétaux. Cette opposition : concentration *in vitro*, dilution *in vivo*, n'est qu'apparente. La localisation des alcaloïdes montre en effet leur présence dans certaines cellules seulement et même, à l'intérieur de ces cellules, dans certaines portions limitées de leur territoire (les vacuoles en général). Si l'on se livre au calcul approximatif, mais suffisant, qui consiste à déterminer la concentration en alcaloïde d'*une* cellule, on trouve un ordre de grandeur tout à fait comparable à celui des réalisations dans les conditions du laboratoire. La notion erronée que nous signalons provient de ce que l'on rapporte les concentrations d'alcaloïdes et de bien d'autres substances d'ailleurs, à des plantes entières ou à des fractions trop importantes de celles-ci; or, en raison du *cloisonnement* caractéristique de l'organisme végétal, la plus grande part de la masse inerte ne constitue pas un « diluant ».

b) Vérification biochimique du schéma proposé. — Celle-ci se trouve encouragée lorsque les conditions de réalisation *in vitro* ont une base expérimentale comme dans l'exemple choisi.

1° *Recherches préliminaires.* — Elles ont consisté, d'une part, dans la recherche de la répartition éventuelle de l'alcaloïde dans le règne végétal, afin de se rendre compte de la fréquence de la réaction étudiée et, d'autre part, dans l'analyse immédiate poussée aussi loin que possible des radicelles d'orge. Nous avons pu ainsi retrouver l'hordénine dans les radicelles de millet et découvrir sa présence dans celle d'une orge sauvage, l'*Hordeum murinum* L. Le terme intermédiaire hypothétique entre la tyrosine et l'hordénine, la tyramine, a pu être décelé, mais cette substance ne se trouve qu'à l'état de traces.

2° *Etude analytique de l'évolution de l'alcaloïde et du corps dont il est supposé provenir.* — Les techniques utilisées doivent toujours être minutieusement établies et contrôlées pour que leur précision soit en rapport avec la grandeur des variations à mesurer. Il est également indispensable de fournir tous les éléments permettant de

©BIU Santé

rapporter les résultats *en concentration et en valeur absolue*. Faute de cette précaution, de très nombreux résultats analytiques sont inutilisables; très souvent au cours du développement, la diminution de concentration du corps étudié ne correspond qu'à sa dilution dans un poids plus considérable de matière vivante et son absence, à la seule limite de sensibilité de la méthode d'analyse.

Si nous revenons au cas particulier de l'exemple envisagé, nous avons dû établir une technique de dosage non seulement pour l'hordénine (11) mais pour la tyrosine (12), techniques comportant des limites d'erreur relative respectivement inférieures à 2 et 5 %.

Dans la graine d'orge, avant germination, il n'y a d'hordénine dans aucune partie : tégument, albumen ou embryon. Par contre, dès les premiers jours de la germination, l'hordénine apparaît tandis que disparaît au contraire une partie de la tyrosine. Puis, après un certain temps, on observe une évolution en sens inverse, l'hordénine disparaissant après avoir passé par un maximum et la tyrosine augmentant après avoir passé par un minimum. La mesure dans laquelle l'hordénine formée peut compenser le déficit en tyrosine atteint 24 %. Les variations concomitantes *en sens opposé*, des teneurs en ces deux substances, constituent un argument sérieux en faveur de leur filiation.

3° *Influence des perturbations introduites dans le cours du développement de la plante.* — Cet examen constitue la méthode de choix qui permet généralement de vérifier les résultats apportés par l'étude de la succession normale des phénomènes.

Ici, nous avons introduit dans les germinations de graines ou mieux d'embryons isolés, des quantités connues de tyrosine ou de tyramine. Malheureusement, nous n'avons pu constater dans ce cas de production supplémentaire d'hordénine, la tyrosine, ou la tyramine, étant immédiatement immobilisées sous forme de mélanine, par action de la tyrosinase.

4° *Examen microchimique.* — Il est indispensable de se rendre compte de la localisation des corps dont on étudie l'évolution, le rôle ou l'origine. Les méthodes microchimiques utilisées sont assez limitées dans leurs possibilités, mais elles peuvent souvent être améliorées dans chaque cas particulier. En tous cas, elles permettent seules l'étude indispensable à l'échelle de la cellule vivante.

L'hordénine, localisée dans la région méristématique des jeunes radicelles d'orge où se produisent la multiplication cellulaire et l'al-

(11) Raoul (Yves). Nouvelle technique de dosage de l'hordénine. *C. R. Acad. Sc.*, 1934, **199**, p. 425.

(12) Raoul (Yves). Dosage de la tyrosine dans les matières premières végétales. *C. R. Acad. Sc.*, 1937, **204**, p. 197.

©BIU Santé

longement maximum de la racine, paraît liée à l'activité de prolifération de ce méristème puisqu'elle disparaît au fur et à mesure que ce tissu se différencie.

IV. — Conclusions.

Nous n'avons indiqué ici intentionnellement qu'un cadre de recherches en vue d'élucider le rôle et l'origine des alcaloïdes et nous n'avons esquissé l'exemple d'un cas particulier — étudié en détail par ailleurs — que pour mieux faire saisir les grandes lignes de ce cadre.

Sur l'état actuel de la question, toute conclusion d'ensemble apparaît prématurée et si nous pouvons, au double point de vue chimique et quantitatif, assigner aux alcaloïdes une place en quelque sorte intermédiaire entre les matières protidiques et les hormones de croissance, par exemple, ce n'est pas que nous voulions préjuger en rien des rapports exacts entre ces catégories de substances, mais nous désirons ainsi bien marquer combien s'intriquent, dans la réalité, des problèmes que nos moyens limités d'investigation obligent de disjoindre d'une façon trop absolue.

Yves Raoul.

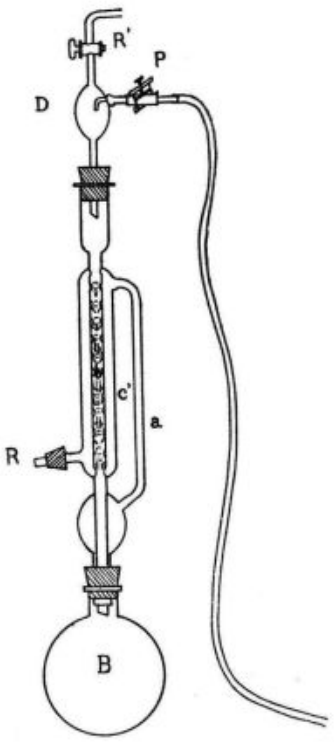
Sur un petit « double effet » de laboratoire.

La concentration, sous pression réduite, d'une solution aqueuse est toujours, au laboratoire, une opération longue et fastidieuse, surtout quand cette solution représente un certain volume et que par surcroît elle tend à mousser, comme c'est si souvent le cas.

Bien des dispositifs ont été préconisés pour faciliter ou pour simplifier cette opération, mais il en est bien peu qui atteignent leur but, soit que leur complication en rende l'usage peu commode, soit que leur construction comporte l'emploi de matériaux autres que le verre, qui les rendent inutilisables dans bien des cas. Il est évident qu'un appareil simple, pouvant s'adapter sur un ballon quelconque, comme s'il s'agissait d'un des nombreux modèles de tuberie de distillation fractionnée qui se trouvent dans le commerce, représenterait, pour le laboratoire, la solution idéale du problème de la concentration sous pression réduite. L'appareil que j'utilise depuis plusieurs années et que représente le croquis ci-après, semble répondre assez bien à ces conditions.

©BIU Santé

Essentiellement, il se réduit à un réfrigérant de Vigreux (ou n'importe quel autre présentant une surface suffisante) : dans son manchon extérieur passe la vapeur émise par le liquide qui se concentre dans le ballon B, et dans son tube intérieur s'écoule le liquide à concentrer qui emprunte à la vapeur qui l'entoure une partie de sa chaleur et tombe dans le ballon B privé de ses gaz et sensiblement à sa température d'ébullition. En d'autres termes, la vapeur issue du liquide à concentrer, dont un assez faible volume se trouve dans le ballon, passe, en empruntant le tube *a*, qui peut être calorifugé, dans l'enveloppe C' du réfrigérant de Vigreux, pour se rendre par R au réfrigérant, après avoir échauffé le liquide à concentrer, introduit en continu par le dispositif D placé à la partie supérieure de l'appareil, à une vitesse que règle la pince à vis P. En outre, le robinet R' permet soit de « casser » le vide, soit d'abattre une mousse menaçante. Ce dispositif D n'est qu'une modification du « coupe-mousse » d'Armand Gautier, décrit par cet auteur dans son petit livre : *Cent vingt exercices de chimie pratique* (Masson, Paris 1899), et il permet à lui seul d'alimenter en continu une distillation sous pression réduite faite dans un simple ballon, comme à l'ordinaire.



L'ensemble de cet appareil constitue en somme un petit « double effet » dont le ballon B représente le premier effet et où le dispositif qui vient d'être décrit remplit le rôle de second effet. Monté sur un ballon de deux litres à col court, plongé complètement dans un bain-marie et attelé à un réfrigérant suffisamment puissant, il permet, avec une bonne trompe à eau, de distiller un volume d'eau trois à quatre fois plus grand qu'avec le simple ballon qu'on utilise si souvent.

Complètement construit en Pyrex, ce petit appareil est par conséquent peu fragile; il n'est pas encombrant, et le réfrigérant qui le dessert, se trouve placé à sa hauteur habituelle, c'est-à-dire un peu au-dessus du col du ballon distillatoire, ce qui assure une bonne stabilité à l'ensemble.

Je me fais un plaisir d'adresser ici mes remerciements à la société

©BIU Santé

O. V. A. L., 11, rue des Ursulines, à Paris, qui a bien voulu mettre à ma disposition sa compétence et sa grande complaisance et se charger de l'exécution de ce petit appareil.

†P. BOURCET.

NOMENCLATURE CHIMIQUE

La XII[e] Conférence de l'Union internationale de Chimie. (Lucerne et Zurich : 16-22 août 1936).

La Conférence, placée sous la Présidence d'honneur de M. le D[r] A. MEYER, *Président de la Confédération helvétique*, réunissait dans son Comité d'honneur les personnalités les plus marquantes de la science et de l'industrie chimique helvétiques.

Cent cinquante délégués environ étaient présents à Lucerne.

A la suite des décisions prises à la XI[e] Conférence de Madrid (1934), en vue de l'organisation du travail des Commissions de réforme des Nomenclatures, chacune des trois Commissions (Chimie inorganique, Chimie organique et Chimie biologique) comprenait cinq membres.

A la Commission de Réforme de la Nomenclature de Chimie biologique, la question mise à l'étude était : *La nomenclature des substances dont la constitution est encore insuffisamment connue, telles que les enzymes, les vitamines, les hormones, les substances protéiques.*

Après discussion, le texte suivant a été présenté au Conseil :

ENZYMES.

1° *Le mot auquel la terminaison -ase adoptée au Congrès de Varsovie, en 1927, est ajoutée, devra indiquer, de préférence, la nature du substrat attaqué (exemple : peptidase) ; ou le mode d'action de l'enzyme (exemple : déhydrogénase) ; ou encore une combinaison du nom du substrat et du mode d'action, chaque fois qu'il y aura lieu d'éviter une ambiguïté (exemple : succinyldéhydrogénase).*

2° *La question de savoir s'il est recommandable d'employer des termes spéciaux pour indiquer l'action synthétique ou analytique d'un enzyme est laissée ouverte.*

©BIU Santé

3° *Le mot* enzyme *désigne la totalité du complexe actif, y compris le support et les activateurs.*

Les co-enzymes seront désignés par le nom de l'enzyme activé, précédé du préfixe co- (exemple : coglyoxylase).

4° *Lorsqu'il y aura lieu de distinguer entre l'enzyme considéré dans son ensemble et l'enzyme privé de ses activateurs, le complexe total sera appelé* holoenzyme *et le résidu, après séparation de ses activateurs, sera appelé* apoenzyme.

5° Enzymes d'oxydation. — *La Commission considère qu'il serait prématuré d'établir une nomenclature particulière des déhydrogénases et des oxydases.*

Il a été admis d'ailleurs que les propositions soumises au Conseil devaient être considérées comme provisoires. Il a, par suite, été proposé de les soumettre à la critique de divers biochimistes et groupements biochimiques, et après avoir pris connaissance de leur opinion, de formuler un système définitif de nomenclature, qui sera soumis au prochain Congrès.

Après avoir rendu compte des décisions de la Commission de Chimie biologique dont il était l'un des membres, le professeur R. Fabre rappelle, dans le *Bulletin de la Société de Chimie biologique,* les décisions prises antérieurement par la Commission internationale de réforme de la nomenclature.

Règles générales.

Le nom d'un principe immédiat dont la constitution chimique est connue doit être formé d'après les règles de la nomenclature de Chimie organique (*Cambridge*, 1923).

Dans le cas où la constitution d'un principe immédiat est trop complexe ou imparfaitement connue, le nom qui sert à le désigner doit, tout au moins, comporter une désinence en accord avec la fonction chimique principale (*Copenhague*, 1924).

(Les règles de la nomenclature de Chimie biologique ne pourront pas être appliquées d'une manière absolue, car les noms consacrés par un long usage (saccharose, par ex.) ne disparaîtront pas complètement du langage scientifique. Mais il conviendra, surtout dans les leçons et dans les écrits, de s'efforcer à n'employer que des termes conformes aux règles de la nomenclature scientifique internationale, de façon à éviter des confusions et à rendre le langage scientifique plus universellement compréhensible.

La désinence « ine » ne sera plus employée que pour les principes immédiats renfermant de l'azote basique, avec la faculté, suivant les

©BIU Santé

pays, d'employer la forme « in » ou la forme « ine » (*Copenhague*, 1924).

Glucides.

Le terme « *glucide* » désigne le groupe de substances qui comprend les sucres simples réducteurs et les composés qui donnent, par hydrolyse, un ou plusieurs de ces sucres réducteurs (*Cambridge*, 1923).

Le mot « glucide » (ou l'expression « substance glucidique », « matière glucidique ») remplace l'expression « hydrate de carbone », inexacte au point de vue chimique, et celle d'« hydrocarbon » qui prête à confusion avec le mot hydrocarbure.

Les glucides sont divisés en oses et en osides.

Les *oses* sont les glucides réducteurs non hydrolysables (ce terme remplacerait le mot de « glucoses » pris dans un sens général et celui de « monosaccharides »).

Les *osides* comprennent les glucides donnant à l'hydrolyse complète un ou plusieurs oses, accompagnés ou non d'autres substances.

Les osides sont divisés en *holosides* et *hétérosides*.

Les *holosides* donnent à l'hydrolyse uniquement des oses (*Varsovie*, 1927).

Ce terme remplacerait donc ceux antérieurs de saccharides, de saccharoses, ainsi que ceux de bioses, trioses... polyoses employés pour désigner des sucres hydrolysables formés par l'union de deux, trois... plusieurs molécules d'oses.

Les substances connues sous le nom de xylanes, galactanes, mannanes, etc..., qui sont des polyholosides, s'appelleraient donc : polyxyloseholosides ou, en simplifiant, xyloseholosides, polygalactose holosides ou galactoseholosides, polymannoseholosides ou mannoseholosides).

(La désinence « ane » pourra ainsi être réservée aux produits de déshydratation parfaitement définis de certains oses qui ont été étudiés sous le nom de glucosanes et de lévulosanes).

Les *hétérosides* donnent un ou plusieurs oses accompagnés d'autres substances non glucidiques (alcools, phénols, etc...) (*Varsovie*, 1927).

(Ce terme remplacerait donc l'ancien terme de glucoside. Les termes de glucosides et, par extension, ceux de xylosides, fructosides, etc..., devraient être réservés exclusivement aux dérivés du glucose, du xylose, du fructose, etc...).

Les noms donnés aux hétérosides seront terminés par la désinence « oside ». Dans les anciens noms la terminaison « ine » sera remplacée par la terminaison « oside ». Exemple : salicoside, arbutoside,

©BIU Santé

amygdaloside, au lieu de salicine, arbutine, amygdaline (*Copenhague*, 1924).

Protides.

Le terme « *protide* » désigne le groupe de substances qui comprend les acides aminés et les composés qui donnent, par hydrolyse, un ou plusieurs de ces acides aminés (*Cambridge*, 1923).

Le nom de « *protéides* » est proposé pour désigner des protides donnant, par hydrolyse complète, des amino-acides accompagnés ou non d'autres substances.

Le terme de « *peptides* » (proposé autrefois par Emil Fischer) est réservé aux protides formés par l'union de plusieurs molécules d'amino-acides, et dans lesquels la liaison a lieu par perte d'une molécule d'eau entre un groupement aminé d'une molécule et un groupement carboxylé appartenant à la molécule suivante.

Les protéides sont divisés en *holoprotéides* et en *hétéroprotéides* :

Les *holoprotéides* sont les protéides qui donnent par hydrolyse, uniquement des amino-acides et de l'ammoniaque. On pourrait les diviser en sous-groupes, suivant les propositions anglo-américaines :

a) Protamines ; *b*) Histones (le nom d'histonines est proposé pour se conformer aux décisions de la Commission de Réforme de la Nomenclature de Chimie organique) ; *c*) Albumines ; *d*) Globulines ; *e*) Gluténines ; *f*) Gliadines ; *g*) Scléroprotéines ; *h*) Kératines.

Les *hétéroprotéides* sont les protéides qui donnent, par hydrolyse, des amino-acides accompagnés d'autres substances non protidiques. On pourrait de même, les diviser en sous-groupes : *a*) Nucléoprotéides ; *b*) Mucoprotéides ; *c*) Chromoprotéides ; *d*) Phosphoprotéides (*Varsovie*, 1927).

Ferments solubles (Diastases-Enzymes).

Le nom « ases » est proposé pour désigner l'ensemble des ferments solubles (diastases ou enzymes).

Le nom de tous les « ases » doit avoir la désinence « ase » (*Varsovie*, 1927).

Outre ces décisions, voici les *propositions adoptées à la Conférence de La Haye (1928) par tous les Membres de la Commission Internationale de Réforme de la Nomenclature de Chimie biologique présents à cette Conférence (sauf abstention de la délégation anglaise)*.

Lipides.

Le terme « *lipides* » désigne le groupe de substances qui comprend

©BIU Santé

les glycérides contenus dans les graisses naturelles et les éthers sels possédant des propriétés analogues (lécithines, phosphatides, etc...) (*Cambridge*, 1923).

Les lipides sont divisés en lipides ternaires et en lipides complexes. Les *lipides ternaires* sont des lipides ne renfermant ni phosphore, ni azote.

Les *lipides complexes* sont ceux qui renferment du phosphore ou du phosphore et de l'azote.

Les *lipides ternaires*, ne renfermant que C. H. O., sont divisés en :

1° *Glycérides*, lipides dont l'alcool est le glycérol.

2° *Cérides*, lipides formés par l'union d'alcools supérieurs monovalents aliphatiques et d'acides gras de poids moléculaire en général élevé.

3° *Stérides*, lipides dans lesquels l'alcool est un stérol.

4° *Etholides*, lipides formés par les acides-alcools dont la fonction acide d'une molécule éthérifie la fonction d'une autre molécule.

Lipides complexes. — Le terme « phosphatides » est supprimé. Il est remplacé par ceux de « *phospho-lipides* » et de « *phospho-amino-lipides* ».

Les *phospho-lipides* sont les lipides qui renferment du phosphore sous la forme de reste phosphorique.

Les *phospho-amino-lipides* sont les lipides qui renferment à la fois du phosphore (sous la forme de reste phosphorique et de l'azote sous forme de reste aminé).

On subdivise les phospho-amino-lipides en :

1° Glycéro-phospho-amino-lipides dont l'alcool est le glycérol (céphalines et lécithines) ;

2° Sphyngo-phospho-amino-lipides, dont l'alcool est la sphyngosine (sphyngomyéline).

Les cérébrosides ne possédant pas la fonction d'ester ne sont pas des lipides, ce sont des hétérosides.

Le mot « lipoïde » ne doit pas être employé comme substantif ayant un sens chimique, on pourra s'en servir comme d'un adjectif ayant une signification physique, mais il serait alors préférable de le remplacer par le mot « lipoïdique ».

Les termes proposés par la Commission ayant la désinence « ide » au singulier pourront être employés selon les pays, avec ou sans e final (*La Haye*, 1928).

*
* *

D'autres propositions ont été présentées depuis la Conférence tenue à La Haye en 1928. Elles n'ont pas été soumises à l'examen de la

©BIU Santé

Commission internationale de réforme de la Nomenclature de Chimie biologique.

Il convient de citer, entre autres, une proposition de M. VESELY, relative aux lipides, et un ensemble de propositions de M. HOLLEMANN, propositions pouvant être fort utiles pour le travail ultérieur de la Commission de Nomenclature de Chimie biologique.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Modifications apportées à la méthode de détermination du fer utilisable par la bipyridine. Modifications of the bipyridine method for available iron. KOHLER (G. O.), ELVEHJEM (C. A.) et HART (E. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 1, p. 49. — La guérison expérimentale de l'anémie de nutrition du rat se montre en relation non avec la teneur globale en fer des substances ingérées, mais avec le taux de fer « utilisable » dosé par la méthode à la pyridine. Des modifications de cette méthode (proposées par les auteurs) permettent d'effectuer le dosage avec exactitude chez les végétaux à pigments et les tissus animaux frais. Citons quelques résultats :

	FER TOTAL en milligramme par gramme de matière sèche	FER UTILISABLE en milligramme par gramme de matière sèche
	—	—
Amandes	0,042	0,037
Haricots secs	0,080	0,050
Pois frais	0,118	0,085
Bananes	0,014	0,008
Raisins muscats	0,064	0,040
Abricots	0,043	0,021
Laitue	0,230	0,066
Epinards frais	0,352	0,067
Foie de bœuf	0,260	0,180
Rognon de bœuf	0,289	0,117

R. L.

La provitamine D du cholestérol chauffé. The provitamin D of heat-treated cholesterol. HATHAWAY (M. L.) et LOBB (D. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 1, p. 105. — La vitamine D du cholestérol irradié apparaît plus active que la vitamine D de l'ergostérol irradié pour une même quantité

©BIU Santé

d'unités internationales administrées aux poulets préalablement rachitisés. Un traitement du cholestérol par la chaleur augmente son activation par irradiation et la vitamine D ainsi obtenue apparaît plus comparable à la vitamine D naturelle de l'huile de foie de morue. R. L.

Le disulfure de di-2-amino-éthyle [cystamine] provoque-t-il la croissance du rat soumis à un régime insuffisant en cystine et en méthionine ? Does bis(2-aminoethyl) disulfide (cystamine) promote growth in the rat limited to an inadequate intake of cystine and methionine? JACKSON (R. W.) et BLOCK (R. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 1, p. 135. — La cystamine peut-elle être substituée dans la ration du rat à la cystine et à la méthionine? Les expériences des auteurs, contrairement à celles de SULLIVAN, HESS et SEBRELL, ne sont pas favorables à cette hypothèse. R. L.

L'utilité de la dl-amino-N-méthylhistidine pour la croissance. The availability of *dl*-amino-N-methylhistidine for growth. FISHMAN (J. B.) et WHITE (A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 1, p. 175. — GORDON et JACKSON ayant antérieurement montré que le *dl*-amino-N-méthyltryptophane peut remplacer dans une ration le tryptophane déficient, FISHMAN et WHITE établissent qu'en outre, la *dl*-amino-N-méthylhistidine peut remplacer l'histidine et produire chez le rat une stimulation de la croissance très comparable. R. L.

Les acides gras constituants de la graisse de lait de chèvre. The component fatty acids of goat milk fat. RIEMENSCHNEIDER (R. W.) et ELLIS (N. R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 1, p. 219. — Examen très poussé de 63 fractions de graisse de beurre de chèvre permettant une meilleure connaissance des acides gras constituants. R. L.

Composition des dépôts pathologiques de calcium. Composition of pathological calcium deposits. MEEKER (D. R.) et KESTEN (H. D.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 1, p. 289. — Les calcifications observées sur les artères montrent en Ca et P minéraux des proportions comparables à celles des calcifications osseuses. R. L.

Purification et propriétés du lysozyme. The purification and properties of lysozyme. MEYER (K.), THOMPSON (R.), PALMER (J. W.) et KHORAZO (D.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 1, p. 303. — FLEMING avait signalé, en 1922, la présence d'un principe bactériolytique dans le blanc d'œuf, la purification en est indiquée. Chimiquement, il semble s'agir d'un polypeptide basique renfermant 15 p. 100 d'azote et donnant un certain nombre de réactions des protéines. R. L.

Extraction à partir de l'huile de germe de blé d'un alcool, α-tocophérol, ayant les propriétés de la vitamine E. The isolation from wheat germ oil of an alcohol, α-tocopherol, having the properties of vitamin E. EVANS (H. M.), EMERSON (O. H.) et EMERSON (G. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 1, p. 319. — A partir de la fraction insaponifiable de l'huile de germe de blé, 3 allophanates ont été préparés, dont les alcools furent ensuite régénérés. Un de ces allophanates, fondant à 158-160°, donne un alcool jouissant des propriétés de la vitamine E, actif à la dose de 3 milligr.

©BIU Santé

chez le rat, pour lequel les auteurs proposent le nom d'*α-tocophérol*. La formule de ce corps est vraisemblablement $C^{29}H^{50}O^2$. R. L.

Détermination du cholestérol libre et combiné dans la bile. Determination of free and combined cholesterol in bile. Riegel (C.) et Rose (H. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 1, p. 117. — La méthode adoptée est une adaptation pour la bile, du procédé de Schoenheimer-Sperry employé pour la détermination du cholestérol sanguin. R. L.

Etudes d'histochimie. VI. La répartition quantitative de la vitamine C dans le petit intestin. Studies in histochemistry. VI. The quantitative distribution of vitamin C in the small intestine. Glick (D.) et Biskind (G. R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 2, p. 427. — Etude histochimique de la répartition de la vitamine C dans le duodénum et le jéjunum de la vache. R. L.

La stimulation de la prolifération de la levure par l'acide pantothénique. The stimulation of yeast proliferation by pantothenic acid. Richards (O. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 2, p. 531. — L'acide pantothénique stimule, à la dose de 0,2 microgramme par centimètre cube, la prolifération de la levure; cette stimulation est plus prononcée quand la souche de levure provient de vieilles cultures. R. L.

Extraction d'une quatrième globuline cristallisable de la « fève Jacques » au cours de la digestion de la canavaline par la trypsine. The isolation of a fourth cristallisable Jack bean globulin through the digestion of canavalin with trypsin. Sumner (J. B.) et Howell (S. F.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 3, p. 607. — La nouvelle globuline extraite de la fève Jacques (graine de *Canavalia*) est soluble dans l'eau distillée et dans la solution de chlorure de sodium à 5 °/₀; elle est insoluble, par contre, dans une solution plus faiblement salée, à 0,2 ou 1 °/₀, au pH 6,5. R. L.

La chimie des lipides des bacilles tuberculeux. XLIII. La composition de la léprosine. The chemistry of the lipids of tubercle bacilli. XLIII. The composition of leprosin. Anderson (R. J.), Crowder (J. A.), Newman (M. S.) et Stodola (F. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 3, p. 637. — La léprosine, substance cireuse isolée du bacille de la lèpre, est un complexe de glycérides solides et de cires. Les acides gras obtenus par saponification furent les acides myristique, palmitique, stéarique, tétracosanique et léprosinique (acide nouveau); et les alcools : le glycérol, le *d*-eicosanol-2 et probablement le *d*-octadécanol-2. R. L.

Etude sur le dosage du sodium dans le sérum sanguin. A study of the estimation of sodium in blood serum. Ball (E. G.) et Sadusk (J. F. Jr.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 3, p. 661. — Un dosage volumétrique satisfaisant du sodium dans le sérum sanguin peut être effectué sur une prise de 0 cm³ 2. On opère soit sur le sérum désalbuminé, soit sur les cendres; dans ce dernier cas, les résultats sont plus exacts. Le sodium est précipité à l'état d'acétate d'uranyle, de zinc et de sodium et l'uranium du complexe est titré ensuite par le bichromate. R. L.

La lactoflavine, cause d'erreur possible dans les régimes avitaminés. Lactoflavin, a possible contaminant of vitamin-free diets. Supplee (G. C.), Flanigan (G. E.), Hanford (Z. M.) et Ansbacher (S.). *Journ. of*

©BIU Santé

biol. Chem., 1936, **113**, n° 3, p. 787. — L'épuisement des caséines sèches par l'acide acétique dilué et l'alcool pendant de longues périodes ne suffit pas à débarrasser ces substances de toute leur lactoflavine. Le meilleur résultat est obtenu par épuisement en six temps, au moyen d'une solution faible de chlorure de sodium, au point isoélectrique de la caséine. R. L.

Pharmacologie. — Chimie végétale.

Préparation du café par la voie humide. Fritz (A.). *Agronomie coloniale*, Paris, 1935, **24**, p. 41-47 et 72-74. — Dans cette étude, M. A. Fritz, ingénieur d'Agronomie coloniale, chargé de mission en Amérique centrale, d'où viennent encore aujourd'hui les meilleures sortes de café, ou tout au moins les plus fines de saveur, a étudié la fermentation dans ses diverses phases. On sait qu'elle a pour but de permettre un lavage parfait de graines qui à la sortie des dépulpeurs conservent encore, fortement adhérent, une partie du mésocarpe du fruit. Les débris de cette couche pulpeuse empêchent le séchage de se faire dans de bonnes conditions; il est lent, difficile à terminer et irrégulier, ce qui nuit énormément à la qualité du café marchand qui en résulte, par suite d'altérations dans les constituants du grain, avec accompagnement de mauvaises odeurs.

Le mésocarpe pulpeux de la cerise du café se présente sous forme d'une matière mucilagineuse composée de matières pectiques, de pectose, d'acide pectique combiné, en partie, à de la chaux. Comme les fruits ne sont pas tous au même degré de maturité, à la cueillette, on trouve encore de l'amidon, du tanin, des acides accompagnant des matières albuminoïdes et des sucres. La réaction de cette couche mucilagineuse est neutre : $pH = 7{,}1$.

A. Préparation par fermentation. — La fermentation dans des cuves de 10^3 à 12 m^3 a été étudiée, à l'usine Alvarez et fils, de Santa-Ana dans la République du Salvador, sur du *Coffea arabica*; les phases de la fermentation ont été suivies avec un soin méthodique. Le rôle des diastases, défini en se mettant à l'abri des actions des micro-organismes par anesthésie de ces derniers, montre qu'elles ont pour objet, la décomposition des matières pectiques; l'une, la *pectosinase*, transforme le *pectose* en pectine et sucre; l'autre, le *pectase* ou *pectinase*, transforme la pectine en acide pectique, mais seulement en présence de chaux avec un optimum de température de 35° à 45°; mais leur action est gênée peu à peu par les matériaux de décomposition. En cinq heures, les débris de pulpe enrobant les graines de café en parche sont désagrégés.

L'action isolée des micro-organismes a été étudiée sur des graines stérilisées par un transport brusque à 100° puis à 120° pendant vingt minutes. Les diastases étant tuées; on a ensemencé, avec un *Monilia*, un *Sterigmatocystis* et un *Aspergillus* et plusieurs autres moisissures moins intéressantes.

Le rôle utile principal de ces organismes est de favoriser, par élévation de la température du milieu, les actions diastasiques et d'aider les diastases naturelles par action de leurs enzymes propres.

Dans ces cuves, où les graines sont *égouttées* et non noyées, comme il arrive dans d'autres usines, on note après trente heures, à une température moyenne de 27° :

1° Une *fermentation alcoolique* très active pendant sept ou huit heures et se ralentissant ensuite avec dégagement de CO^2.

2° Une *fermentation lactique* qui commence vers la deuxième ou troisième heure et active jusque vers la vingt-quatrième heure.

©BIU Santé

3° Une *fermentation acétique* (absorption d'oxygène) débutant vers la douzième heure et très active entre la douzième et dix-huitième heure pour diminuer ensuite d'intensité jusqu'à la fin.

4° Une *fermentation butyrique*. Elle ne se déclare que quand les grains sont collés entre eux et d'abord par le fond où la matière mucilagineuse forme une sorte de ciment; la masse tassée favorise le travail des ferments anaérobies, qui se fait de la vingtième à la vingt-quatrième heure, parfois avant et jusqu'à la fin.

La fermentation est terminée quand les grains pris au sommet d'une masse s'écrasent à la pression en ne glissent plus entre les doigts; elle est naturellement conditionnée par de nombreux facteurs : *température* optimum de 33° à 40°; *composition de l'eau* qui doit être légèrement calcaire, sans magnésie ni acide, ni chlore, ni antiseptiques, ni ferments ammoniacaux ou putrides; *maturité* des fruits; volume des masses; *ombrage*, car le soleil, si les cuves ne sont pas protégées, a une action nocive. La richesse des sols en potasse, l'altitude des plantations, la qualité du dépulpage, etc., sont aussi à considérer.

L'influence de la fermentation sur la qualité du café est indubitable et l'on doit tendre à en diminuer la durée et éviter l'acidité, par addition de chaux, en l'arrêtant dès que débute la fermentation butyrique; il est bon de ne pas laisser accumuler les déchets en faisant écouler l'eau polluée aux environs de la douzième à quatorzième heure, ce qui empêche le mauvais goût et l'odeur désagréable.

Les micro-organismes identifiés en culture pure sont :

3 *Mucor*, 2 *Sterigmatocystis* (*S. nigra*, *S. luteoniger*), 2 *Aspergillus*, divers *Monilia*, *Oidium*, ou Dématiés.

Le meilleur milieu de culture est le miel de café, c'est-à-dire, l'eau de lavage après fermentation, diluée au double, filtrée, stérilisée et gélosée à 2 °/₀ par l'agar-agar.

B. Préparation sans fermentation en présence de carbonates alcalins. — Pour éliminer l'acide pectique, l'auteur préfère le carbonate de soude, en solution à 2 °/₀ à raison de 4 à 5 p. 1.000 du volume de la masse. On obtient en quelques minutes, la dissociation des cellules mucilagineuses; il suffit alors d'effectuer un bon lavage. Les grains de café obtenus de la sorte ont été jugés de qualité, au moins égale à celle des grains de la méthode fermentaire.

Ceci est à rapprocher de ce que nous avons répété au sujet de la préparation du cacao sans fermentation, mais dépulpage physique par la vapeur d'eau sous pression (stabilisation).

On peut aussi, dans le même but, employer les cendres potassiques de brûlage de déchets.

C. Préparation par le suc de papaye. — 5 K^{os} de papayes *non complètement mûres* bien entendu, dans une masse de 10 m^3, donnent par action de la papaïne sur les matières protéiques une bonne préparation en quatorze heures, tandis que, par fermentation normale, il faut trente heures.

En résumé, la préparation par voie humide du café peut, par certaines pratiques, restreindre économiquement le temps de fermentation et même la *supprimer totalement sans que la qualité du produit marchand soit diminuée*, bien au contraire.

Cet excellent et très documenté travail peut donc entraîner des résultats fort heureux dans la préparation du café. Em. Perrot.

La culture des plantes médicinales. Peters (K.). *Pharm. Zentralhalle*, Dresden, 1934, **75**, n° 1, p. 5. — Considérations sur la culture des plantes médicinales en Allemagne où l'un des centres principaux est

©BIU Santé

Kölleda. Souvent cette culture n'a pas donné les résultats financiers espérés. Quelques suggestions pour éviter les erreurs culturales et les pertes.

R. Wz.

Le plomb contenu dans le sol est-il absorbé par les végétaux ? Stoldt (W.). *Pharm. Zentralhalle*, 1934, **75**, n° 6, p. 97. — L'auteur a cité précédemment un cas d'empoisonnement occasionné par une peinture plombifère répandue dans un champ au voisinage d'un pont. A la suite d'essais, où il a cultivé des Graminées sur un sol contenant du minium; on peut admettre que les plantes absorbent un peu de plomb, sans doute solubilisé par l'humus, et qu'en raison de la grande quantité du fourrage mangé par les animaux, ce fourrage peut être nocif. R. Wz.

Fruits et huile de « toung » du Paraguay. Reichert (B.). *Pharm. Zentralh.*, mai 1934, **75**, n° 18, p. 282. — L'*Aleurites Fordii* est, depuis peu, cultivé au Paraguay. Les fruits contiennent environ 60 °/₀ de graines grasses, contenant 52,58 °/₀ d'huile soluble dans l'éther de pétrole. Cette huile présente des caractères (indice de saponification : 187, indice d'iode : 156,9, indice de Hehner : 94) très comparables à ceux de l'huile d'*Aleurites* dite « de bois de Chine ». R. Wz.

Différenciation des graines de Solanacées. Peyer (W.). *Pharm. Zentralh.*, mai 1934, **75**, n° 20, p. 313-314. — Dans les cas de substitutions ou d'empoisonnements accidentels, il est commode de pouvoir caractériser rapidement les graines de belladone, de jusquiame noire et de stramoine. L'auteur rappelle leurs caractères extérieurs (à l'œil nu, à la loupe, au microscope). D'après les teneurs moyennes en alcaloïdes, celles de jusquiame noire sont les moins toxiques (0 gr. 15 p. 100), celles de stramoine deux fois (0 gr. 30 p. 100) et celles de belladone environ cinq fois plus (0 gr. 80 p. 100).

R. Wz.

Sur l'écorce de « poele ». Peyer (W.). *Pharm. Zentralh.*, 1934, **75**, n° 21, p. 329-331. — Cette écorce, dite aussi écorce de « dita », est fournie par l'*Alstonia scholaris* R. Br., et sans doute des espèces voisines, des Indes, de Malaisie et des Philippines. Elle est riche en cellules scléreuses et difficile à pulvériser. Elle contient plusieurs alcaloïdes et des traces d'une lactone. Le dosage des alcaloïdes totaux, à l'état de chlorhydrates, donne environ 0 gr. 30 p. 100. On a en 1930, préconisé cette écorce pour faire baisser le sucre sanguin et urinaire; en Malaisie, on emploie dans ce but un extrait alcoolique, qui est administré sous forme de pilules dosées à 0 gr. 20.

R. Wz.

Sur la transformation du camphène en esters d-isobornyle. Brus (G.) et Vedra (J.). *Les Parfums de France*, Grasse, 1935, **13**, p. 285-292 et 309-316. — Suite d'intéressants articles qu'il convient de signaler à ceux de nos lecteurs qui s'intéressent à ces questions de chimie spéciale des parfums. Em. P.

Action diurétique de la fumée de tabac. Ravina (A.). *Presse médic.*, **44**, 1936, n°7, p. 140. — L'auteur rapporte et commente dans cet article, les expériences de A. Wenusch et R. Scholler qui ont démontré (*Mediz. Klinik*, 11 octobre 1935) que l'usage modéré du tabac déterminait une action diurétique d'autant plus manifeste que le sujet n'était pas un grand fumeur. Il conclut que ce fait ne doit pas être ignoré et qu'il doit en être tenu compte chaque fois que, chez un grand fumeur, on doit lui com-

©BIU Santé

mander de cesser brusquement, car la nécessité d'une médication diurétique s'impose comme compensatrice. Em. P.

Propriétés thérapeutiques du kawa. Krauter (H.). *Presse médic.*, 1936, **44**, n° 7, p. 140. — On sait que le kawa est une Pipéracée, le *P. methysticum*, qui croît à l'état sauvage dans les Iles Polynésiennes. On en fait une décoction très en honneur chez les indigènes ou une liqueur adoptée chez les Européens. Cet arbuste atteint, à l'état sauvage, 2 m. de hauteur; la souche radicante arrive à peser 10 K^os^. Fraîche, elle a une odeur aromatique caractéristique et, si on la mâche, la saveur aromatique est suivie d'âcreté, d'astringence, puis d'un fourmillement spécial de la langue et finalement d'une sorte d'engourdissement. Le kawa cultivé, auquel on ne laisse qu'une seule tige, est qualifié de qualité supérieure.

L'usage en quantité modérée de kawa produit une euphorie incontestable, mais l'abus entraîne des intoxications se manifestant par un état d'ébriété, une exaltation de la mémoire accompagnée de fatigue des membres et de mouvements incoordonnés. Il existe un « kawaïsme » chronique grave, pouvant amener une cachexie mortelle.

On a retiré trois principes chimiques dominants : la *myristicine*, la *yangonine*, et surtout la *kawaïne* qui a été le mieux étudiée.

La kawaïne est un modificateur du système nerveux qui paralyse les fibres centripètes sans atteindre les centres nerveux ; elle jouit d'une action anesthésiante sur les muqueuses et son action diurétique est incontestable : 30 à 40 centigr. d'extrait de kawa peuvent donner une diurèse de 2 à 3 litres par vingt-quatre heures. On l'utilise principalement comme calmant dans le traitement de la blennorragie, sans doute à cause de son action élective sur les fibres et terminaisons sensitives.

Les indigènes en font usage jusqu'à l'ivresse consécutive. En thérapeutique européenne, on emploie l'extrait hydro-alcoolique à dose de 0 gr. 50 à 1 gr. par jour en doses fractionnées ; en Angleterre on emploie surtout la teinture.

En résumé, le kawa est une drogue active dont l'étude systématique, chimique, pharmacodynamique et clinique mériterait d'être approfondie.

Em. P.

Contribution à la connaissance de l'essence d'orange douce de la Guinée française. Naves (Y. R.). *Les Parfums de France*, Grasse, 1935, **13**, p. 298-308. — Quand, au retour d'une mission en Afrique occidentale française, en 1928, je signalais que la Guinée produisait en quantité considérables des oranges qu'on laissait perdre sans profit [1], je ne pensais pas que l'exploitation de cette richesse naturelle serait si vite réalisée.

Dans la campagne 1929-1930, il fut exporté 500 K^os^ d'essence et en 1933-1934, 200.000 K^os^; on était peut-être passé à l'exagération, car le marché est limité.

Quoi qu'il en soit, c'est un fait que, grâce surtout aux Etablissements Chiris, l'essence d'orange de Guinée est un produit dont la vente procure aux indigènes un bien-être intéressant dans cette région privilégiée du Fouta-Djalon. Dans son article, l'auteur fixe les caractéristiques de ce produit, que des mesures administratives appropriées doivent soutenir, en contrôlant la qualité. Em. P.

1. Em. Perrot. Les productions végétales indigènes cultivées de l'Afrique occidentale française. Paris, 1929, 1 vol. in-8° (notice n° 31) de l'*Office national des Matières premières végétales.*

©BIU Santé

Fermentation visqueuse des potions et des limonades commerciales. GUYOT (RENÉ). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1934, **72**, n° 1, p. 18. — L'auteur donne les mêmes conclusions que M. COTTIN. La cause des fermentations est une levure du genre *Torula*; elle produit, en se développant, une acidité nette : acides carbonique, acétique, lactique. A partir d'une certaine acidité, le phénomène est réversible, la glaire disparaissant progressivement. Sa forme correspond à une production de dextrane.
R. R.

L'« Orthosiphon stamineus ». RAVINA (A.), DEGAUX (F.). *Presse médic.*, 22 mai 1935, **43**, n° 41, p. 831. — Grande plante sauvage, voisine des *Ocimum*, qui croît aux Indes; c'est la « moustache de chat », le « thé de Java » d'Extrême-Orient employé dans les affections des reins et de la vessie. HENRI LECLERC a montré que l'infusion est très diurétique et peut rendre de grands services chez les oliguriques et les arthritiques. R. R.

La stérilité de l'alcool (son emploi dans la préparation du catgut et son utilisation en chirurgie). FANDRE (A.) *Bull. Doct. Pharm.*, 1935, n° 1, p. 13. — L'auteur met en garde contre la prétendue stérilité de l'alcool et indique les moyens de la réaliser pour les besoins chirurgicaux. L.-P. B.

Action de l'acide cyanhydrique sur les oxydases de la rose trémière. Azione dell'acido cianidrico sulla ossidasi dell'altea rosea. ZANOTTI (V.). *Bollettino chimico farm.*, 1935, **74**, n° 18, p. 669. — Les feuilles de la rose trémière contiennent une oxydase que l'on peut mettre en évidence par l'action de la résine de gayac. Si on les soumet, dès leur récolte, à l'action du gaz cyanhydrique pendant quarante-huit heures, l'action de l'oxydase, en présence du gayac, semble détruite, mais en prolongeant l'action, elle réapparaît après quelques heures, et reprend toute son intensité. A. L.

Formation de l'acide citrique en partant de l'inuline. Sulla formazione di acido citrico dall'inulina. PONTE (D.). *Giorn. di farm. di chim.*, 1935, **13**, n° 7, 8, p. 164. — Dans un liquide nutritif contenant 5 °/₀ d'inuline, le *Penicillium luteum purpurogenum* et le *P. crustaceum* ont provoqué la formation de petites quantités d'acide citrique. A. L.

Réaction de dilution du sirop iodotannique. La prova alla diluizione nello sciroppo iodotannico. BARTOLE (A.). *Bollettino chimico farm.*, 1935, **74**, n° 15, p. 545. — Lorsque l'on dilue du sirop iodotannique avec de l'eau distillée, il se produit une coloration violette, due à la présence d'iode libre. Cette coloration, qui ne se produit pas avec le sirop obtenu avec l'eau distillée, mais avec celui qui contient de l'eau de source, dépend du pH du mélange obtenu. La réaction, qui est positive pour les pH allant de 3 à 11, est plus ou moins fugace, sauf pour les solutions dont le pH est voisin de 8.
A. L.

Sur une réaction générale des halogéno-tannins. Su di una reazione generale degli alogeno-tannini. ALLEGRI (F.), *Bollettino chimico farm.*, 1935, **74**, n° 15, p. 555. — La coloration violette qui se produit quand on ajoute quelques gouttes d'une solution iodotannique à de l'eau potable, a été interprétée comme prouvant l'existence d'un complexe iodotannique, dont la dissociation serait la cause de la coloration. L'auteur a préparé des solu-

©BIU Santé

lions bromotanniques et chlorotanniques, qui, dans les mêmes conditions, ont causé la même coloration ; il en conclut que cette réaction n'a rien à voir avec l'existence si controversée d'un complexe iodotannique. A. L.

Sur quelques sels d'alcaloïdes de l'acide camphosulfonique. Su alcuni sali alcaloidi dell'acido canfosulfonico. Fusco (D.). *Bollettino chimico farm.*, 1935, **74**, n° 16, p. 585. — L'auteur a préparé le camphosulfonate d'optoquine (éthylhydrocupréine), union d'une molécule d'optoquine avec deux d'acide camphosulfonique, et celui de quinine : une molécule de quinine pour une d'acide et 9 d'eau. Les deux sels sont obtenus par l'action du camphosulfonate de calcium sur le chlorydrate de la base. A. L.

Phytopharmacie. Fitofarmacia. *Bollettino chimico farm.*, 1935, **74**, n° 24, p. 871. — La phytopharmacie, objet de tout ce qui concerne la lutte contre les maladies des plantes, devrait susciter le plus vif intérêt chez tous les pharmaciens, et en particulier chez ceux qui exercent dans les régions rurales. C'est un devoir pour eux de collaborer avec l'agronome ou le cultivateur technicien de la région. Il importe, d'abord, d'élaborer une réglementation de la fabrication, la confection, la délivrance, le contrôle des produits toxiques utilisés en agriculture.

La lutte contre les maladies des plantes utiles met en jeu de nombreuses sciences : chimie, toxicologie, physiologie végétale, parasitologie, etc., dont l'étude est familière aux pharmaciens.

Le champ ainsi ouvert est considérable, car on a calculé que, en Allemagne, 20 °/₀ des récoltes sont détruites par les insectes et les maladies; en Italie, en France et en Espagne, les maladies de la vigne détruisent une bonne partie de la récolte, et nuisent à la qualité du reste. En Amérique, 26 maladies cryptogamiques ou bactériennes s'attaquent aux plantations de café, sans compter 95 sortes d'insectes. Le cacao, la canne à sucre, le coton, etc., ne sont pas mieux partagés.

La lutte contre tous ces fléaux emploie des procédés calqués sur ceux que l'on utilise dans la médecine humaine. Les études entreprises ont montré que, là aussi, il y a corrélation entre la constitution chimique et l'action insecticide, aussi bien que microbicide. De même, la loi primordiale est : ne pas nuire. A. L.

Teneur en alcaloïdes de la belladone cultivée. Sul contenuto in alcaloidi della belladonna coltivata. Bertonasco (E.). *Bollettino chimico farm.*, 1935, **74**, n° 2, p. 41. — La belladone, cultivée à 460 mètres d'altitude, a donné des feuilles dont la teneur en alcaloïdes, de 0,62 °/₀, est supérieure au minimum exigé par les accords internationaux. A. L.

Teneur en digitoxine du « Digitalis purpurea ». Sul contenuto in digitossina della *Digitalis purpurea*. Bertonasco (E.). *Bollettino chimico farm.*, 1935, **74**, n° 4, p. 114. — La digitale pourprée cultivée dans le Canavèse (Valperga) fournit des feuilles de seconde année qui contiennent 0,22 °/₀ de digitoxine. A. L.

Application de l'ultra-filtration à l'extraction des principes actifs des plantes. L'ultrafiltrazione e sua applicazione per l'estrazione dei principii attivi dalle piante. Braccio (L. A.). *Bollettino chimico farm.*, 1935, **74**, n° 6, p. 185. — L'auteur décrit l'appareil employé par lui dans cette étude, qu'il a fait porter sur la belladone, la jusquiame et le *Strophanthus*. Il emploie des membranes obtenues en fixant du collodion acé-

©BIU Santé

tique sur des disques de papier-filtre; la porosité est assez faible pour ne laisser passer que les cristalloïdes. Il a montré : 1° que les principes actifs des trois plantes étudiées traversent l'ultrafiltre; 2° que ce passage est quantitatif, et donne ainsi, pour chaque plante, un extrait total et pur; 3° que l'on peut préparer ainsi, à l'état pur, les principes actifs des drogues traitées, et en particulier, la strophanthine. A. L.

Sur l'isolement du stachyose à partir des graines de pois (« Pisum sativum »). Tanret (G.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1235-1236. R. P.

Données récentes dans le domaine de l'ultrafiltration fractionnée. Grabar (P.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1245-1303. Conférence. R. P.

Étude physico-physiologique de la dispersion des mesures en colorimétrie. Dolique (R.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1304-1317. — La fatigue de l'œil joue un rôle prépondérant dans la production des erreurs « grossières » ; ces erreurs sont pratiquement évitées par l'emploi d'une technique d'observation consistant dans une manœuvre systématique du piston du colorimètre, avec repos intermédiaire de l'œil. R. P.

Hydrolyse comparée des acides α et β glycérophosphoriques par diverses phosphatases végétales. II. Étude de la taka-diastase. Courtois (J.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1318-1339. R. P.

Le pouvoir fixateur de la taka-diastase vis-à-vis des glycérophosphates. Courtois (J.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, p. 1340-1345. R. P.

Sur la teneur comparative en bore des plantes cultivées sur le même sol. Bertrand (G.) et de Waal (H. L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 8, p. 605. — Les diverses espèces végétales fixent le bore d'une manière très inégale. Les Graminées sont très pauvres en bore. Les Légumineuses sont plutôt riches en bore. L'euphorbe réveille-matin et le pavot présentent des teneurs de plus de 90 milligrammes par kilogramme. P. C.

Production de l'hydroxylamine par le « Sterigmatocystis nigra » aux dépens de l'ammoniaque. Lemoigne (M.), Monguillon (P.) et Desveaux (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 8, p. 696. — L'hydroxylamine est produite par le *Sterigmatocystis nigra* aux dépens des nitrates et de l'ammoniaque ; elle apparaît donc comme un terme nécessaire du métabolisme azoté de ce végétal. P. C.

Présence de carbures d'hydrogène dans le produit enlevé par la désodorisation dans le raffinage de l'huile d'olive. Marcelet (H.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 10, p. 867. — Le produit enlevé par entraînement à la vapeur d'eau dans le raffinage de l'huile d'olive renferme des hydrocarbures qui n'existent d'ailleurs qu'à l'état de traces (0 gr. 07 par kilogramme) dans l'huile brute. Ces hydrocarbures présentent un grand intérêt par suite de leur variété (liquides non saturés, solides saturés), et parce que l'un d'eux $C^{28}H^{50}$ se rapproche du squalène. P. C.

Sur les vitesses d'hydrolyse comparées de quelques glucides sous l'influence des rayons ultraviolets, des acides et des diastases. Tanret (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 10, p. 881. — L'ordre des

©BIU Santé

vitesses d'hydrolyse des glucosides varie suivant chaque agent d'hydrolyse. Celle qui est réalisée par les acides dilués est différente de celle qui est effectuée par les rayons ultraviolets et par l'émulsine; ces deux derniers agents ont une certaine communauté d'allure. P. C.

Une plante nouvelle à colchicine, le lofout, Liliacée saharienne. Perrot (Em.), *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 12, p. 1088. — *Androcymbium gramineum* Mac. Br., ou *lofout*, est une Colchicée des oasis prédésertiques du Sahara méridional, de tous points comparables au *Colchicum autumnale* L. d'Europe, et qui renferme dans les divers organes une proportion de colchicine voisine de celle de ce dernier. Il pourrait servir à l'extraction de cet alcaloïde. P. C.

Contribution à l'étude des hétérosides flavonoliques des fruits de « Sophora japonica » L. Rabaté (J.) et Dussy (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 12, p. 1117, — Les fruits de *Sophora japonica* contiennent, en plus de sophoricoside déjà isolé, un certain nombre d'hétérosides flavonoliques, parmi lesquels les auteurs ont pu en extraire deux : l'un déjà connu le rutoside, l'autre nouveau, le sophoraflavonoside. Ce dernier est un hétérobioside, le 3.5.7.4′-tétraoxyflavone-*d*-(di)-glucoside. P. C.

Sur la présence de d-catéchol dans l'écorce de pêcher. Collot (Mlle A.-M.) et Rabaté (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 13, p. 1208. P. C.

Sur la composition de l'essence de « Primula Auricula L. ». Goris (A.) et Canal (H.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, n° 15, p. 1351. — L'essence obtenue par entraînement à la vapeur d'eau des parties souterraines de *Primula Auricula* L. est constituée par un mélange de pæonol (hydro-2-méthoxy-4-acétophénone) et de méthoxyhydroquinone carbonate de méthyle. P. C.

Les alcaloïdes de han-fang-chi. The alkaloids of han-fang-chi. Chen (K. K.) et Chen (A. L.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **109**, n° 2, p. 681. — La drogue chinoise han-fang-chi paraît provenir de plusieurs espèces de Ménispermacées. Elle renferme 2,3 °/₀ d'alcaloïdes totaux. Un alcaloïde isolé à l'état pur paraît répondre à la formule empirique de la tétrandrine : $C^{38}H^{42}O^6N^2$. R. L.

Sarsasapogénine. III. Désoxysarsasapogénine. Nouvelles dégradations de la sarsasapogénine. Sarsasapogenin. III. Desoxysarsasapogenin. Further degradations of sarsasapogenin. Simpson (J. C. E.) et Jacobs (W. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 3, p. 565. — La conversion de la sarsasapogénine en produits de décomposition des acides biliaires n'ayant pu être obtenue, des précisions sur la structure de la chaîne latérale se trouvent apportées de ce fait. Le chlorure de sarsasapogényle fournit par réduction la désoxysarsasapogénine. L'oxydation de ce corps par l'acide chromique aboutit à un mélange de produits de dégradation dont la composition est discutée. R. L.

Extraction et caractérisation d'un polysaccharide amylacé du tissu ligneux du pommier (Malus malus). The isolation and caracterization of a starch polysaccharide from the woody tissue of the apple tree (*Malus malus*). Niemann (C.), Roberts (R. H.) et Link (K. P.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 3, p. 727. — Le polysaccharide extrait du pommier fut

©BIU Santé

caractérisé comme identique au β-amylose des amidons provenant des céréales communes et des tubercules. R. L.

Une étude sur la concentration et les propriétés de deux amylases du malt d'orge. A study of the concentration and properties of two amylases of barley malt. CALDWELL (M. L.) et DOEBBELING (S. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **110**, n° 3, p. 739. — Deux amylases distinctes ont pu être extraites du malt d'orge; ces deux produits purifiés ne présentaient aucune des réactions des hydrates de carbone, mais donnaient les réactions des protéines. R. L.

L'alcaloïde du chin-shih-hu. The alkaloid of chin-shih-hu. CHEN (K. K.) et CHEN (A. L.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 3, p. 653. — Plante médicinale chinoise, dont la tige séchée est recommandée comme tonique et antipyrétique, le chin-shih-hu a été identifié avec le *Dendrobium nobile* (Orchidacées). Il fut extrait de la variété Szechuan 0,52 °/₀ en moyenne d'alcaloïdes totaux, parmi lesquels la dendrobine a pu être obtenue cristallisée. Ce corps répond à la formule $C^{16}H^{25}O^{2}N$; il n'a pu être retrouvé dans la variété Kweitchow de la même drogue. R. L.

L'amidon des feuilles, son isolement et quelques-unes de ses propriétés. Leaf starch : its isolation and some of its properties. SPOEHR (H. A.) et MILNER (H. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 3, p. 679. — L'amidon des feuilles est surtout localisé dans les chloroplastes, d'où il peut être extrait. Après hydrolyse, son pouvoir réducteur correspond à 1 gr. 053 de glucose (en partant de 1 gr.) et paraît être attribuable en grande partie à ce glucose, comme le montre le pouvoir rotatoire. R. L.

Carotènes des feuilles. Leaf carotenes. MACKINNEY (G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 1, p. 75. — Cinquante-neuf sortes de feuilles appartenant à 40 familles différentes ont été étudiées quant à leur teneur en carotènes. Le β-carotène apparut toujours prédominant, la proportion d'α-carotène variant de traces à 35 °/₀ par rapport au carotène total. Les plantes d'une même famille ou de familles très voisines ne diffèrent pas grandement dans leurs variétés de carotènes. R L.

Le carotène. IX. Carotènes de différentes sources et quelques propriétés des α et β-carotènes. Carotene. IX. Carotenes from different sources and some properties of α and β-carotene. STRAIN (H. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 1, p. 85. — Il fut trouvé, dans les divers éléments naturels examinés, une forte proportion de β-carotène par rapport à l'α-carotène, d'autres caroténoïdes étaient également présents en petites proportions. Certaines substances incolores paraissent d'ailleurs influer également sur l'adsorption de ces carotènes. Les caractères des carotènes en rapport avec leurs solvants sont utilement précisés dans ce travail, afin d'en faciliter l'identification. R. L.

Les constituants de la couche cireuse de la poire, « Pirus communis » L. Constituents of the wax-like coating of the pear, *Pirus communis* L. MARKLEY (K. S.), HENDRICKS (S. B.) et SANDO (C. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 1, p. 133. — Des pelures de poires, de provenance industrielle, ont été épuisées par l'éther de pétrole. 40 °/₀ environ de cet extrait a paru constitué par des acides libres ou combinés dont un tiers se trouvait à l'état non estérifié. L'acide prédominant était l'acide oléique. En

©BIU Santé

outre, furent caractérisés du glycérol et des alcools usuels, des hydrocarbures et spécialement le *n*-nonacosane, enfin de l'acide ursolique.
R. L.

Les alcaloïdes de l'ergot. VI. L'acide lysergique. The ergot alkaloids. VI. Lysergic acid. JACOBS (W. A.) et CRAIG (L. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 2, p. 455. — L'acide lysergique paraît être un dérivé de l'indol, renfermant du tryptophane; sa formule $C^{16}H^{16}O^2N^2$ se trouve confirmée. R. L.

Les hémicelluloses de la balle d'avoine. Hemicellulose from oat hulls. ANDERSON (E.) et KRZNARICH (P. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **111**, n° 2, p. 549. — Une solution d'hydroxyde de sodium à 5 % a permis d'extraire de la balle d'avoine un mélange d'hémicelluloses qui, après hydrolyse, fournit des *l*-xylose et *l*-arabinose, ainsi qu'un composé formé d'acide *d*-glycuronique et deux molécules de *d*-galactose. R. L.

Strophanthine. XXXIII. L'oxydation des dérivés de l'anhydroaglucone. Strophanthin. XXXIII. The oxidation of anhydroaglucone derivatives. JACOBS (W. A.) et ELDERFIELD (R. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 3, p. 611. — Dans la monoanhydrodihydrostrophanthidine, l'anhydrodihydropériplogénine et l'anhydrodihydrodigitoxigénine, il existe une double liaison entre C^{14} et C^{15} ou entre C^5 et C^{14}. La première prédomine en solution alcaline et la seconde en solution acide ou neutre. L'action de l'oxydation de ces deux formes est étudiée sous l'action du permanganate et de l'acide perbenzoïque. R. L.

Strophanthine. XXXIV. Synthèse de la cyanhydrine à partir de la déhydrostrophanthidine et ses dérivés. Strophanthin. XXXIV. Cyanhydrin syntheses with dihydrostrophanthidin and derivatives. JACOBS (W. A.) et ELDERFIELD (R. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 3, p. 625. — La dihydrostrophanthidine conduit à l'obtention d'une cyanhydrine qui, par hydrolyse en présence d'acide acétique dilué, aboutit à la formation de deux isomères, les α et β homodilactones. R. L.

Strophanthine. XXXV. La nature de l'acide $C^{23}H^{30}D^5$ provenant de la strophanthidine. Strophanthin. XXXV. The nature of the acid $C^{23}H^{30}O^8$ from strophanthidin. ELDERFIELD (R. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 3, p. 631. — L'acide strophanthidinique donne par traitement avec le permanganate de potassium en milieu alcalin un acide de formule $C^{23}H^{30}O^8$ que l'on croyait bibasique, mais qui est en réalité monobasique et peut donner naissance à un groupe lactone. R. L.

La gomme des citronniers. The gum from lemon trees. ANDERSON (E.), RUSSELL (F. H.) et SEIGLE (L. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 3, p. 683. — La gomme des citronniers paraît être formée dans la partie la plus interne de l'écorce aux dépens des polysaccharides. Elle comporte dans sa formule : une molécule d'acide méthyluronique, 2 molécules de *d*-galactose et 2 molécules de *l*-arabinose, moins 5 molécules d'eau. R. L.

Les alcaloïdes de l'ergot. VIII. La synthèse des acides 4-carboline-carbolique. The ergot alkaloids. VIII. The synthesis of 4-carboline carbonic acids. JACOBS (W. A.) et CRAIG (L. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 3, p. 759. — Jusqu'ici, les meilleurs résultats d'essais de synthèse ont

©BIU Santé

été obtenus avec l'abrine ou N-méthyltryptophane. Avec l'acétaldéhyde, on obtient aussitôt la condensation, mais l'acide 3-méthyl 3,4,5, 6-tétrahydro-4-méthyl-4 carboline-5-carboxylique ne se trouve que dans la proportion de 20 °/₀. R. L.

Les alcaloïdes de l'ergot. IX. La structure de l'acide lysergique. The ergot alkaloids. IX. The structure of lysergic acid. JACOBS (W. A.) et CRAIG (L. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **113**, n° 3, p. 767. — L'acide lysergique paraît avoir une structure tétracyclique. R. L.

La forêt équatoriale africaine, son passé, son présent, son avenir. LAVAUDEN (L.). *Bull. Soc. encourag. pour l'industrie nationale*, Paris, 1936, **135**, p. 34-48. — On a tant écrit et discuté sur ce sujet, émis tant d'hypothèses qu'une mise au point par l'observateur judicieux qu'est M. le Conservateur des forêts LAVAUDEN revêt l'allure d'un roman de la nature. L'antiquité prodigieuse de la forêt équatoriale africaine, son aspect actuel, sa disparition lente, tout est décrit et analysé. La lecture de cet article substantiel ne va pas néanmoins sans laisser l'ombre d'une certaine mélancolie. Ce rôle de l'homme destructeur de l'équilibre qui faisait le maintien de la forêt nous apparaissant bien néfaste; il est, souvent, pour le moins inutile.

EM. P.

Sur un quassia africain utilisé par les noirs comme plante médicinale. CHEVALIER (AUG.) et RUSSELL (W.). *Rev. Bot. appl.*, Paris, 1936, **16**, p. 364-367. — On connaît déjà plusieurs *Quassia*, dont deux sont inscrits à différentes Pharmacopées : 1° le *Quassia amara* L. ou Bois de Surinam, du nord du Brésil, des Guyanes et de Panama; 2° *Quassia* (*Picræna*) *excelsa* Sw., des Antilles, dit quassia de la Jamaïque : Une troisième espèce, utilisée en Afrique depuis longtemps, a été découverte au Gabon, il y a quatre-vingts ans; c'est le *Q. africana* H. BN. (*Adansonia*, 1867-1868, **8**, p. 89) dont le bois contient aussi de la quassine. M. CHEVALIER l'a rencontré dans presque tout le Gabon.

C'est un arbuste de 2 à 3 mètres de haut; il vit dans le sous-bois de la forêt équatoriale dense; commun à Libreville jusqu'au Mayumbe ainsi qu'aux environs de Brazzaville; l'abbé A. WALKER le signale encore dans le Bas-Ogooué, où il est connu sous les dénominations vernaculaires du *simigala* (en idiome éshira) et *isindu igala* (en punu).

C'est la racine, dit-il, qui est employée on racle le bois de la racine privée de la zone corticale; les Eschiras en font un fréquent usage, en macération dans l'eau froide, pour calmer les coliques.

Voici encore, comme le fait remarquer A. CHEVALIER, un fait digne de remarque, de voir, chez les primitifs de régions extrêmement éloignées, cet usage d'un « bois amer » d'une même famille botanique, celle des Simarubacées.

Les auteurs donnent les caractères histologiques de la feuille et de la tige; cette espèce se rapproche, par la structure du bois, du *Quassia amara*, avec des rayons médullaires à une seule rangée de cellules, mais s'en écarte par des caractères morphologiques de la feuille. Peut-être pourrait-elle prendre place dans la pharmacopée.

EM. PERROT.

Le mimosa à tanin (« Acacia decurrens » var. « mollissima ») au Maroc. HIBON (J.). *La Potasse*, 1934, reproduit par *Bulletin Soc. des Amis des Arbres de Tunisie*, 1936, **30**, p. 33-36. — La question des *Acacia*, dits

©BIU Santé

« mimosas » à tanin, a pris, on le sait, une place prépondérante dans l'économie agricole de l'Afrique du Sud. Le Maroc s'en préoccupe particulièrement, non sans succès, et si les conditions actuelles du marché n'étaient pas aussi lamentables, on peut dire que notre Protectorat pourrait, à bref délai, compter sur le marché.

C'est surtout dans le Rharb, autour de Sidi-Yabia que la culture a réussi.

On sème en pots et repique, entre septembre et mars, les sujets de huit mois environ, et entretient avec soin la plantation.

On ébranche au cours des deux premières années pour supprimer des fourches jusqu'à 2 m. de hauteur. Après six années de plantation, l'arbre atteint en moyenne 12 m. de hauteur et il est près à abattre. L'écorçage se fait à l'époque de la circulation active de la sève, de mars à juin, en abattant l'arbre, qui est dépouillé de son écorce par les femmes et les enfants.

Elle perd 45 °/₀ de son poids à la dessiccation qui doit se faire à l'abri du soleil. Elle est livrée en sacs de 70 K^os, surtout à Hambourg et Anvers.

Le rendement moyen à l'hectare est de 4.250 K^os soit 1.450 K^os de tanin commercial. Le bois est utilisé pour le chauffage et la fabrication de piquets de clôture, celui des branches sert à fabriquer du charbon. Espérons que les industriels français favoriseront cette culture intéressante.

EM. P.

Sur les alcaloïdes du « Narcissus poeticus ». KOLLE (F.) et GLOPPE (K. E.). *Pharm. Zentralhalle*, Dresden, 1934, **75**, n° 15, p. 237. — Après l'étude comparée de deux Amaryllidées, le narcisse des poètes et le *Lycoris radiata* (ce dernier contenant de l'homolycorine), les auteurs proposent le nom de *narcipoétine* pour un alcaloïde, sans doute nouveau, retiré des bulbes du *Narcissus poeticus* L.

R. Wz.

Une nouvelle méthode pour déterminer la pureté des pollens, en vue de la préparation des extraits de pollen. BERGER (FRANZ). *Pharm. Zentralhalle*, Dresden, 1934, **75**, n° 15, p. 239-243. — Les extraits de pollen sont employés pour désensibiliser contre la fièvre des foins. Tableau donnant, pour quatre-vingts espèces, la couleur du pollen à la lumière naturelle et à l'examen sous le microscope à fluorescence de HAITINGER; la plupart des pollens nocifs donnent une luminescence bleuâtre.

R. Wz.

Nouveaux résultats des recherches sur les alcaloïdes des lupins. WINTERFELD (K.). *Pharm. Zentralhalle*, Dresden, 1934, **75**, n° 40, p. 625. — Ces recherches aboutissent à fixer la position de la liaison éthylénique et la présence d'un groupe lactame dans la formule de la lupanine, alcaloïde du lupin bleu.

R. Wz.

Sur les constituants de la racine de colombo. FEIST (K.). *Pharm. Zentralhalle*, Dresden, 1934, **75**, n° 40, p. 627. — Outre les trois alcaloïdes (palmatine, jatéorrhizine et colombamine), la racine renferme trois principes amers : la colombine $C^{21}H^{24}O^7$, la chasmanthine $C^{20}H^{22}O^7$ et un troisième, $C^{19}H^{20}O^6$, dont on examine les propriétés et les relations.

R. Wz.

Bois de sassafras et écorce de sassafras. FREISE (F. W.). *Pharm.*

©BIU Santé

Zentralhalle, Dresden, 1934, **75**, n° 40, p. 627. — Le *Sassafras officinale* Nees est falsifié par diverses Lauracées ou Monimiacées; parmi ces dernières, l'*Atherosperma moschata* Labill., le *Doryphora Sassafras* Meisn., *Nesodaphne obtusifolia* F. von Müll. proviennent d'Australie, le *Miscantheca Duckei* A. Sampaio et le *M. anacardioides* Benth. de l'Amérique du Sud; l'écorce est plus rouge. plus fibreuse et l'odeur un peu camphrée; l'essence est assez abondante et peut renfermer jusqu'à 11 °/₀ d'apiol; on reçoit aussi, parfois, une espèce de *Siparuna* dont l'essence est brunâtre, plus lourde que l'eau, dextrogyre.

Parmi les Lauracées, on a déterminé plusieurs *Ocotea* et une espèce voisine de l'*Ajouea guianensis* Aubl. Divers caractères histologiques aident à la différenciation.

R. Wz.

A propos du « Capsicum annuum ». Richter (J.). *Pharm. Zentralhalle*, Dresden, 1934, **75**, n° 46, p. 718. — (Même titre). Sattler (O. H.). *Ibid.*, n° 50, p. 778. — Dans la région de Leipzig, où pourtant le raisin mûrit, le *Capsicum* arrive difficilement à maturité; peut-être faudrait-il le semer en couches de très bonne heure. Près de Lübeck, on a obtenu des fruits rouges dans la première quinzaine de novembre.

R. Wz.

Sur l'origine botanique du piassave de Madagascar. Gaffier (L.). *Ann. Musée colonial de Marseille*, 1935, (5e s.), **3**, fasc. 1, p. 27 à 32 avec fig. — Le crin végétal malgache provient de la partie orientale de l'île.

Le nombre et la disposition des faisceaux libéro-ligneux permettent de différencier le *Vonitra Thouarsiana* (la gaine foliaire est ovale, en général, avec un seul gros faisceau) du *V. utilis* (gaine arrondie, à trois faisceaux).

Le piassave du commerce possède la même structure que la première espèce; celle-ci se trouve d'ailleurs plus abondante que la seconde et se prête mieux à une exploitation régulière. R. Wz.

La systématique des cotonniers originaires de l'Ancien Monde. Chevalier (Aug.). *Rev. Bot. appl.*, Paris, 1936, **16**, p. 546-549. — L'auteur analyse les plus récents travaux, et notamment ceux de Hutchinson et Ghose qui admettent seulement quatre espèces :

a) **Sauvage.** — *Gossypium anomalum* Wawra et Peyr., espèce des régions subdésertiques de l'Afrique tropicale : Soudan français, Niger, Tchad, Nubri, Angola, Mossamédès.

b) **Sauvage.** — *G. Stocksii* Mast., des régions désertiques du sud-est de l'Arabie et du Sind.

c) **Cultivées.** — *G. arboreum* L. et *G. herbaceum* L. qu'on rencontre en Asie et en Afrique.

Le *G. arboreum* renferme un nombre considérable de petites espèces ou variétés (voir G. Watt, Monographie des cotonniers, *Kew Bull.*, 1907), dont les habitats sont souvent très précisés; les deux variétés admises sont : *neglectum* Watt et *cernuum* Tod. (Assam, Est du Bengale).

Pour le *G. herbaceum*, dont le type est cultivé en Iran et Asie Mineure, on reconnaît également deux variétés : v. *Wightianum* Tod. (Inde et Afrique tropicale), v. *africanum* Watt que l'on rencontre à l'état sauvage dans la brousse de l'Afrique du Sud et au Soudan anglo-égyptien.

C'est la première que A. Chevalier avait nommé *G. africanum*, mais cet auteur reconnaît qu'elle correspond bien à la v. *Wightianum* Todaro; c'est elle qui était seule cultivée par les noirs de toute l'Afrique tropicale, avant l'introduction des cotonniers américains *G. barbadense* L. et *G. religiosum* L.

©BIU Santé

Aug. Chevalier propose de réunir les deux variétés *Wightianum* et *africanum* en un seul groupe qui recevrait le nom de *G. herbaceum* var. *frutescens* Delile. Em. P.

La cueillette et la production du thé. Deuss (J. J. B.). *Rev. Bot. appliquée*, Paris, 1936, **16**, p. 509-519. — L'ancien directeur de l'Institut de recherches pour le thé, à Buitenzorg (Java), donne divers renseignements sur la cueillette des feuilles de thé, en tenant compte des observations nombreuses dont il a pu avoir connaissance et notamment celles du Dr Cohen Stuart. La récolte varie sensiblement avec les pieds de même âge et dans une même plantation, et aussi, naturellement, selon l'attention de l'ouvrier et les conditions extérieures.

En moyenne, 100 Kos de feuilles fraîches donnent environ 22 Kos de thé sec; la teneur en eau des feuilles fraîches varie avec la saison. En pleine saison de pluies, elle est de 83 à 85 °/₀ si les feuilles sont encore mouillées extérieurement; à la fin de la saison pluvieuse et déjà presque sèche, elle est de 77 à 80 °/₀ et, pendant la saison sèche, de 73 °/₀.

D'autre part, la teneur en eau du thé sec, non trié, varie de 3 à 6 °/₀ et l'on a remarqué que la pluie avait peu d'influence sur ces variations.

En conclusion, le Dr Deuss recommande la prudence en matière de généralisation sur la productivité des théiers dans les plantations. Em. P.

Germes pathogènes dans le « agoua ». Mihaeloff (S.). *Rev. de Méd. et Hyg. trop.*, Paris, 1936, **28**, n° 4, p. 205-209. — L'agoua est un produit obtenu avec une variété de datte répandue dans la Haute-Égypte, très tendre, mûrie à l'excès sur l'arbre, que l'on pile et malaxe avec du miel. On trouve la qualité ordinaire sur les marchés, tandis qu'une qualité meilleure est surtout destinée à l'exportation.

Préparée sans soin et à cause de sa richesse en hydrates de carbone (75 °/₀), avec 2 °/₀ de protéines et autant de matières grasses, accompagnés de 1 °/₀ de sels minéraux, de 10 °/₀ d'eau, etc., il constitue un milieu de culture excellent. Sur 180 échantillons, le Dr Mihaeloff déclare que 144 (soit 80 °/₀) ont montré des germes du groupe coli et typhique; d'autres renfermaient des œufs de *Bilharzia*, d'*Ascaris*, d'*Uncinaria duodenalis*, ou des kystes d'amibes dysentériques, ou des kystes de *Lamblia*. En été, le nombre des microbes et des germes est évidemment beaucoup plus élevé qu'en hiver. La consommation de l'agoua préparé par les villageois dans des conditions non hygiéniques devrait donc être prohibée. Em. P.

Le deuxième centenaire de la découverte du caoutchouc, faite par Ch. Marie de La Condamine. Chevalier (Aug.). *Rev. Bot. appliquée*, Paris, 1936, **16**, p. 519-529. — On sait que c'est à la fameuse mission, dont l'Académie des Sciences de Paris prit l'initiative, et qui fut confiée par Louis XV aux Académiciens Godin, Bouguer et La Condamine, qu'on doit la découverte du caoutchouc à l'Equateur. La mission aborda au Pérou en 1736. Ignorant les rapports de Torquemada, La Condamine rédigea des communications d'une véritable originalité; c'est à ces communications (1743) et à celles de Fresneau que l'on doit incontestablement les premières connaissances sur le caoutchouc.

Aug. Chevalier donne, dans son article, la biographie de La Condamine, né à Paris, en 1701. D'abord lieutenant, mais ne se sentant aucune vocation pour le métier des armes, il démissionne pour une fonction d'aide-chimiste à l'Académie des Sciences et, animé de l'amour des voyages, il visite les Echelles du Levant. A l'âge de trente-quatre ans, il se fait attacher à la

©BIU Santé

mission de Godin et Bouguer qui quitte la France pour la mesure du méridien terrestre. Doué d'une merveilleuse faculté d'assimilation, et travailleur assidu, il fut très vite un collaborateur précieux de ses collègues, l'un mathématicien, l'autre géomètre.

M. Aug. Chevalier a eu tout à fait raison de remettre en honneur cet illustre Français dont la *Revue* publie un beau portrait, reproduction d'une vieille gravure.

La Condamine est mort en 1774. C'est surtout le caoutchouc, dit « Ule », du *Castilloa elastica* qu'il eut à connaître.

Fresneau, en Guyane, rapporta le caoutchouc de l'*Hevea*, utilisé à peu près universellement aujourd'hui. Em. P.

Les plantes médicinales congolaises. *Le Matériel colonial*, Bruxelles, 1936, 27, p. 219-257. — Parmi les deux grandes questions mises à l'ordre du jour du IIe Congrès du Matériel colonial, à Bruxelles, se trouvait celle des plantes médicinales congolaises.

Les rapports suivants ont été déposés :

1° R.-R.-P. de Graer, missionnaire dominicain, sur l'*Etat actuel des recherches sur la médecine indigène en territoire de Dourma*. On y trouve, en particulier, des notes intéressantes sur les drogues indigènes, comme les *Caloncoba Welwitschii* et *C. glauca*, dont le pouvoir rotatoire de l'huile, comme il a été déjà montré dans mon laboratoire, est inférieur à celui des *Hydnocarpus anthelmintica* et *H. Wightiana*; la culture de ces espèces a, d'ailleurs, été introduite au Congo belge; elles restent le produit de choix (voir tableau p. 235). Dans les Euphorbiacées, l'auteur retient le ricin, puis le croton, le curcas.

2° J.-B.-H. Lejeune : *Quelques plantes médicinales utilisées en pharmacothérapie par les natifs du Congo belge et des territoires du Ruanda-Urundi*. A citer : *Sarcocephalus Naudei*, à qui l'on reconnaît les mêmes propriétés fébrifuges que le *S. sambucinus*; *Gladiolus Quartinianus*, vermifuge actif et même dangereux; *Ocimum canum*, etc.

3° Duren : *Au sujet de l'étude des plantes médicinales congolaises*. Le Dr Duren, directeur du Service de l'Hygiène au Ministère belge des Colonies, insiste sur la nécessité de coordonner les recherches et rappelle les efforts entrepris par ailleurs, qui devraient être également l'un des buts des Laboratoires de Tervueren; tous ceux qui s'occupent des questions coloniales sont depuis longtemps de cet avis.

4° E. de Wildeman : *A propos des plantes médicinales du Congo belge*. Dans son magistral rapport, le savant botaniste fait un large exposé de la question, note avec satisfaction les travaux de la « Fédération internationale des Plantes médicinales et aromatiques », fait allusion à la « Foire » organisée par cette dernière, à l'occasion du Congrès de Bruxelles (1935), insiste sur l'extension légitime de la phytothérapie, et termine par des vœux concernant l'organisation de la recherche et de la propagande.

Il m'est agréable de constater que, partout, l'usage des drogues végétales revient au rang qui lui est légitimement dû dans l'art de guérir.

Em. Perrot.

Le Gérant : Louis Pactat.

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

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (39e ANNÉE) N° 3. — MARS 1937

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

P. DODEL et G. DASTUGUE. Etude pharmacodynamique du muscle dorsal antérieur de sangsue, réactif biologique de l'acétylcholine. 145

RAOUL LECOQ. Est-ce par son action purgative entrainant une inhibition partielle ou totale de sa résorption, que l'huile de ricin devient cause de déséquilibre alimentaire?. 156

Pages.

RENÉ TIOLLAIS. La série cacodylique (*suite et fin*). 164

Variétés :

J. CHEVALIER. Les fleurs d'*Hibiscus Sabdariffa*. Leur utilisation en diététique. 195

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux. 199

2° Journaux, Revues, Sociétés savantes 205

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Étude pharmacodynamique du muscle dorsal antérieur de sangsue, réactif biologique de l'acétylcholine.

La théorie neuro-humorale de l'excitabilité nerveuse, au moins en ce qui concerne le système autonome, a pris rapidement place parmi les chapitres les plus solidement établis de la physiologie classique. S'il a pu en être ainsi c'est que les pharmacodynamistes à qui l'on doit les preuves de cette remarquable conception, avaient à leur disposition des réactifs biologiques extraordinairement fidèles qui leur ont permis de mettre en évidence la présence de l'intermédiaire chimique partout où la théorie permettait de le prévoir (LŒWY, DALE, BACQ).

Pour l'acétylcholine, intermédiaire chimique des fibres préganglionnaires de tout le système autonome et des fibres postganglionnaires du seul système vagal, l'on sait qu'un des meilleurs réactifs est le muscle dorsal antérieur énervé et ésériné de sangsue, dont la sensibilité est de l'ordre de 1 p. 1 milliard (FUHNER, MINZ).

Il faut remarquer ici que l'expression « théorie neurohumorale » peut prêter facilement à erreur. En fait, il ne s'agit nullement d'une action à distance analogue à celle que le médecin est habitué à concevoir comme, par exemple, l'action gonadotrope des prolans, mais bien de la production *in situ* de l'intermédiaire chimique, production

1. Reproduction interdite sans indication de source.

©BIU Santé

étroitement localisée au niveau même de la synapse ganglionnaire ou neuromusculaire.

La présence de l'intermédiaire chimique dans le sang n'est donc, de ce point de vue, qu'un phénomène contingent, dont les premiers auteurs n'avaient guère à tenir compte, et c'est pourquoi ils ont à peu près uniquement effectué leurs recherches sur des liquides de perfusion d'organes.

Néanmoins il importait de savoir si oui ou non il y avait diffusion dans la circulation générale de l'intermédiaire chimique et de procéder éventuellement à son dosage, aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Aussi bien à l'état normal que dans les états pathologiques.

Mais pour pouvoir entreprendre une telle étude dans de bonnes conditions, il était nécessaire de connaître les réactions du muscle vis-à-vis des substances complexes que l'apport sanguin allait mettre à son contact.

Or si ces réactions sont déjà connues dans un grand nombre de cas, il en est d'autres qui restent à établir ; c'est ainsi que les auteurs qui ont cherché à déceler l'acétylcholine dans le sang d'animaux narcotisés, ne semblent pas avoir tenu compte de l'action propre à l'anesthésique, bien que cette action soit indubitable (1). Nous avons donc été conduits à reprendre la question dans son ensemble (2) et à expérimenter sur le muscle de sangsue un peu plus d'une centaine de substances ; c'est dans la documentation ainsi établie que nous puisons les renseignements suivants.

*
* *

Technique. — La sangsue placée sur sa face dorsale est fixée par quelques épingles sur une planchette de liège. Deux coups de ciseaux partant des commissures labiales partagent la sangsue en deux portions ventrale et dorsale. Seule la partie antérieure de celle-ci est conservée car l'expérience a montré (Kahlsson et Uvnas) que le segment dorsal antérieur est le plus sensible à l'acétylcholine. La chaîne nerveuse et les viscères ont disparu avec l'enlèvement de la partie ventrale. On s'assure qu'il n'en reste pas trace et le muscle dorsal est suspendu dans une solution de Ringer pour grenouilles, préparée suivant les indications de Wachholder avec un pH voisin de 7,1.

1. G. Dastugue, Action de quelques anesthésiques sur le tonus du muscle dorsal antérieur de sangsue et sa sensibilité à l'acétylcholine. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1936, **121**, p. 220.

2. G. Dastugue, Contribution expérimentale à l'étude du muscle dorsal antérieur de sangsue. *Clermont-Médical*, 1936, **29**, p. 15.

©BIU Santé

Fleisch, Sibul et Kaelin ont remarqué que la sensibilité des muscles dorsaux des sangsues atteint son degré le plus élevé lorsque ce muscle est coupé en deux dans le sens longitudinal. Ils en attribuent la cause à ce que dans ce cas, la vitesse de diffusion et la profondeur de pénétration de l'acétylcholine sont probablement plus grandes.

Les contractions du muscle seront enregistrées grâce à un levier amplificateur sur un cylindre animé d'un mouvement uniforme et très lent. Enfin un courant d'oxygène arrivant bulle à bulle assure l'aération du milieu. Ce courant d'oxygène est indispensable pour obtenir une sensibilité satisfaisante de la préparation.

Sous l'influence d'un poids convenable le muscle se détend peu à peu. Au bout d'un certain temps la trace laissée par le stylet est horizontale et l'expérience peut commencer.

Facteurs physiques. — Le muscle de sangsue semble peu sensible à des variations relativement importantes des facteurs physiques. Il paraît indifférent à des changements de tension osmotique considérables, variant de —0°,30 à —2° par exemple.

L'addition aux 20 cm³ du Ringer où baigne la sangsue à la température du laboratoire, de 5 cm³ de Ringer à 40° n'a pas d'influence sur le tonus. C'est pourquoi comme l'avait déjà indiqué Minz on peut directement faire agir sur le muscle le sang qui s'écoule des organes. L'addition de 5 cm³ de Ringer à 0° a paru également sans effet.

Une réaction alcaline de pH 8,6 nous a été nécessaire pour obtenir une élévation du tonus. De même en sens inverse un pH de 5,6. Cependant Louise Franel a signalé la possibilité de contractions dès que le pH passe au-dessous de 7,0.

Il faut faire une distinction entre variation de tonus sous l'influence des agents physiques et variation de la sensibilité à l'acétylcholine. Au-dessus de 7,4, en effet, celle-ci diminue très notablement.

Telle est l'influence du pH *in vitro*. Mais, *in vivo*, d'après les expériences de Handowsky et Sidney Farber, une réaction ionique de 6,5-6,8 serait nécessaire dans un liquide de perfusion d'organe pour obtenir une bonne diffusion de l'acétylcholine au moment de l'excitation des extrémités parasympathiques correspondantes. Cette influence du pH serait en rapport avec l'état d'ionisation de l'acétylcholine dans les cellules, libération et diffusion plus marquées aux pH, 6,5-7,0, l'acétylcholine étant ionisée, mais beaucoup plus faibles aux pH 7,3-7,5, l'acétylcholine n'étant plus ionisée.

Facteurs chimiques. — En dehors *des substances qui*, à une dose déterminée, *n'ont pas d'action sur le tonus* du muscle et des quelques *substances qui l'abaissent* (fig. 1 en B) nous distinguons :

©BIU Santé

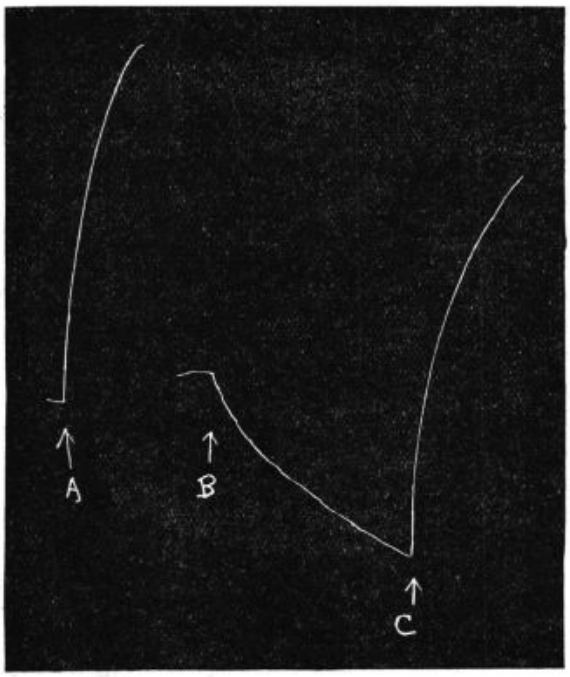


Fig. 1. — En A, acétylcholine à 1 p. 40.000.000; en B, héroïne à 1 p. 40.000; en C, acétylcholine, à 1 p. 40.000.000.

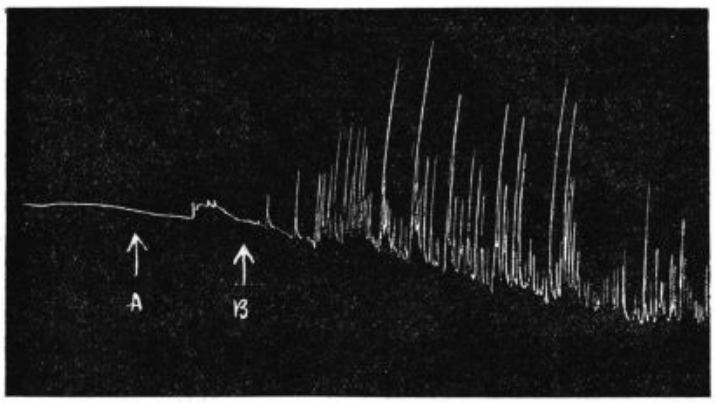


Fig. 2. — En A, sulfate de quinidine 1/100.000; en B, 1/50.000.

©BIU Santé

Celles qui donnent des *contractions rythmées sans élévation marquée du tonus* (fig. 2).

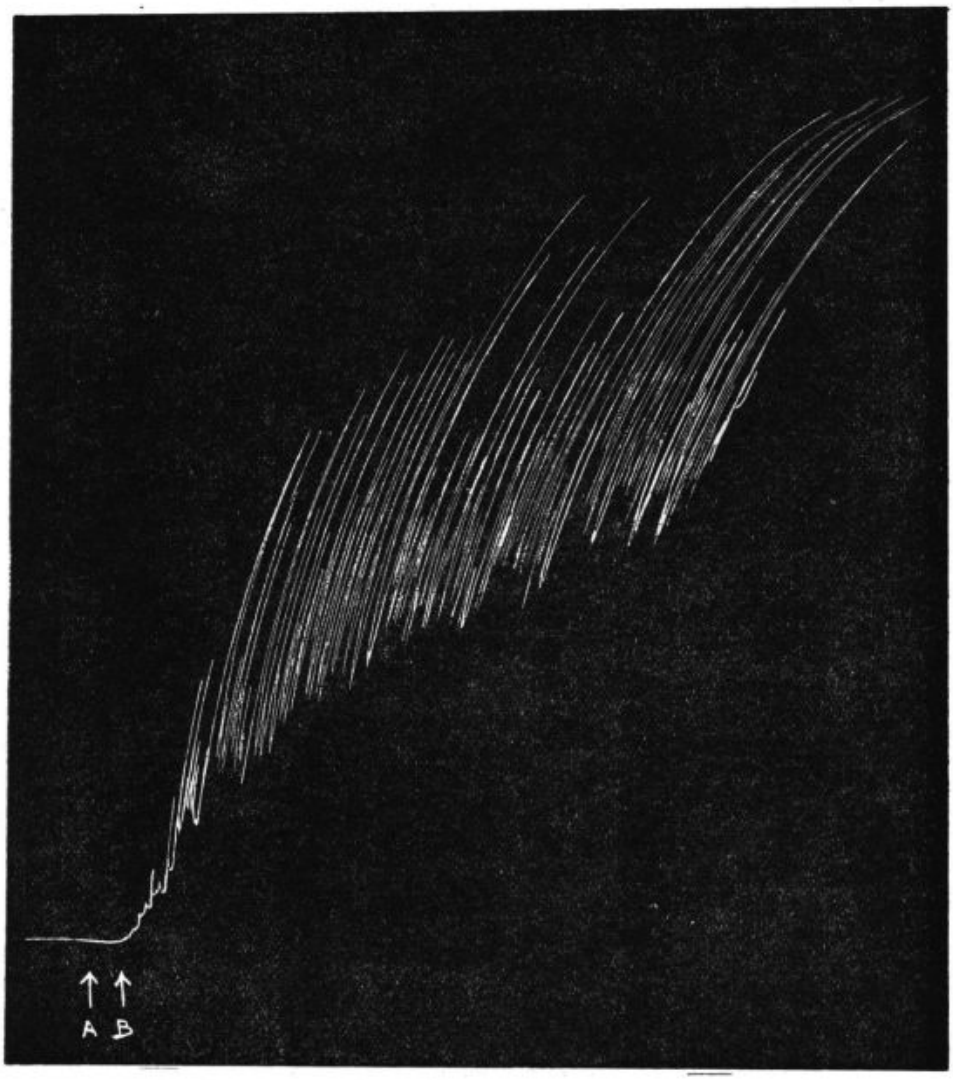


Fig. 3. — En A, sulfate de spartéine, 1/20.000; en B, 1/10.000.

Celles qui donnent une série de *contractions rythmées avec élévation marquée du tonus* (fig. 3).

Et celles qui produisent une *élévation forte* et relativement *brus-*

©BIU Santé

que du tonus avec peu ou pas de contractions rythmées (fig. 1 en A et en C).

Nous donnons, dans la deuxième colonne, la concentration finale de la substance au contact du muscle de sangsue.

Pour les corps trouvés inactifs il s'agit de doses maxima et pour les autres non pas d'un seuil à proprement parler, mais de la première dose nettement active. Le pH des solutions mères employées figure dans la dernière colonne.

TABLEAU I. — *Substances inactives.*

	CONCENTRATION	pH
Chlorure de sodium	1/150	7,0
Bromure de sodium	1/250	6,9
Sulfate de sodium	1/100	7,0
Benzoate de sodium	1/100	7,4
Citrate de sodium	1/400	8,4
Bromure de magnésium	1/1.000	> 8,4
Glucose	1/100	7,1
Urée	1/200	7,2
Uréthane	1/350	7,0
Nitrate d'arginine	1/200	< 6,8
Chlorhydrate de créatinine	1/200	< 6,8
Chlorhydrate de morphine	1/1.000	6,8
Phosphate de codéine	1/1.000	< 6,8
Bromhydrate de scopolamine	1/300	6,8
Bi-chlorhydrate d'histamine	1/1.000	< 6,8
Tartrate d'ergotamine	1/7.000	< 6,8
Alcool éthylique	1/10	7,0
Glycérine	1/200	6,9
Tétrachlorure de carbone	1/20.000	6,8
Caféine	1/1.000	7,2
Picrotoxine	1/1.500	7,0
Thyroxine	1/3.000	»
Post-hypophyse	1 U.I./cm³	< 6,8

TABLEAU II. — *Substances abaissant le tonus.*

	CONCENTRATION	pH	
Hyposulfite de sodium	1/250	7,4	
Hyposulfite de magnésium	1/200	7,3	
Chlorure de magnésium	1/600	7,6	
Sulfate de magnésium	1/300	7,0	
Chlorhydrate d'héroïne	1/50.000	< 6,8	contracturant à 1/500
Chloroforme	1/10.000	7,3	contracturant à 1/1.000
Chloral hydraté	1/1.000	6,8	contracturant à 1/100
CO^2	Q. S.	6.8	

©BIU Santé

TABLEAU III. — *Contractions rythmées sans élévation marquée du tonus.*

	CONCENTRATION	pH
Chlorure d'ammonium	1/500	6,8
Bromure d'ammonium	1/500	6,8
Iodure d'ammonium	1/500	< 6,8
Azotate d'ammonium	1/1.000	6,8
Sulfate d'ammonium	1/500	6,8
Alcool octylique	1/1.500	7,0
Paveron	1/75	< 6,8
Sulfate de quinidine	1/50.000	7,3
Sulfate de quinine	1/20.000	6,9
Chlorhydrate de quinine et d'urée	1/10.000	< 6,8

TABLEAU IV. — *Élévation du tonus avec contractions rythmées.*

	CONCENTRATION	pH
Fluorure de sodium	1/3.000	6,9
Iodure de sodium	1/500	8,4
Azotate de sodium	1/1.000	7,1
Iodure de baryum	1/50.000	7,2
Sulfate d'atropine	1/600	< 6,8
Sulfate d'hyoscyamine	1/1.000	7,0
Dionine	1/1.500	< 6,8
Chlorhydrate de thébaïne	1/2.500	6,9
Sulfate de narcotine	1/25.000	< 6,8
Chlorhydrate de papavérine	1/10.000	< 6,8
Pantopon	1/50	< 6,8
Coramine	1/150	7,0
Sulfate de strychnine	1/15.000	6,8
Chlorhydrate de quinine	1/15.000	6,8
Sulfate de quinidine	1/25.000	7,3
Chlorhydrate d'éphédrine	1/500	6,9
Chlorhydrate de tyramine	1/2.000	7,0
Novocaïne	1/2.500	6,9
Stovaïne	1/10.000	6,8
Larocaïne	1/5.000	7,0
Sulfate de vératrine	1/500.000	6,9
Sulfate de spartéine	1/10.000	7,2
Chlorhydrate de yohimbine	1/3.000	6,8
Chlorhydrate de guanidine	1/1.000	7,1
Cardiazol	1/50	6,9
Numal	1/20	> 8,4
Ether	1/250	7,0

TABLEAU V. — *Élévation du tonus sans contractions rythmées.*

	CONCENTRATION	pH
Chlorure de potassium	1/1.500	7,0
Iodure de potassium	1/1.500	7,1

©BIU Santé

	CONCENTRATION	pH
Bromure de potassium	1/600	7,1
Sulfate de potassium	1/1 500	7,3
Azotate de potassium	1/2.500	7,2
Chlorure de calcium	1/1.000	7,0
Bromure de calcium	1/200	> 8,4
Iodure de calcium	1/500	8,2
Azotate de calcium	1/5.000	6,9
Chlorure de baryum	1/50.000	6,9
Bromure de baryum	1/100.000	7,2
Azotate de baryum	1/50.000	7,2
Chlorure de manganèse	1/2.000	7,2
Bromure de manganèse	1/1.000	< 6,8
Azotate de manganèse	1/2.000	< 6,8
Sulfate de manganèse	1/2.000	< 6,8
Azotate de magnésium	1/250	7,3
Ouabaïne ARNAUD	1/100.000	7,1
Chlor. de pilocarpine	1/10.000	6,8
Chlor. de cocaïne	1/50.000	7,0
Sulfate d'ésérine	1/500.000	7,0
Nicotine	1/2.500.000	7,1

Cette classification correspond, croyons-nous, à une distinction très réelle. Cependant comme toute classification elle présente un caractère artificiel en ce sens que d'une part, entre les différents groupes existent tous les intermédiaires et que, d'autre part, suivant la dose à laquelle elle est employée, telle drogue pourra passer d'un tableau à l'autre.

C'est ainsi que l'héroïne qui abaisse le tonus à faible dose, produit une légère élévation avec contractions rythmées si on l'emploie à forte dose et si on a la patience d'attendre que le muscle en soit suffisamment imprégné.

C'est ainsi encore que le sulfate de quinidine substance type du groupe III (contractions rythmées sans élévation de tonus) à 1/50.000 passe dans le groupe IV (contractions rythmées avec élévation de tonus) pour une concentration deux fois plus forte.

Existe-t-il une classification pharmacodynamique superposable à cette classification physiologique. Il est difficile de l'affirmer.

Remarquons simplement en ce qui concerne les cations que les ions Na sont inactifs même à 1/200. Les ions Mg déprime le tonus à 1/2.000, les ions K, Ca, Mn l'élèvent pour 1/4.000 environ, l'ion Ba à 1/100.000. L'ion Am à dose convenable (1/1.500) produit une série de contractions amples sans élévation marquée du tonus.

En ce qui concerne les anions, Cl, Br, SO^4, paraissent inactifs. Nous soulignons la présence dans ce groupe du citrate de soude d'où la

©BIU Santé

possibilité de rechercher l'acétylcholine sur du sang citraté à condition toujours que la réaction ionique du RINGER où baigne la sangsue-réactif ne dépasse pas 7,3-7,4.

F, I et NO^3 semblent contracturants.

L'action du sulfate d'ésérine qui produit même à 1/500.000 une élévation du tonus sans contractions rythmées, mérite une mention particulière. La présence d'ésérine est en effet nécessaire pour que le muscle de sangsue présente vis-à-vis de l'acétylcholine toute sa sensibilité. Et même l'on admet qu'une substance dont l'action contracturante n'est pas nettement diminuée en l'absence d'ésérine, ne doit pas être rattachée au type acétylcholine.

La dose optima d'ésérine varie suivant les auteurs : 1/1.000.000 (FUHNER), 1/200.000 (FRANEL). Le temps pendant lequel on doit laisser agir l'ésérine avant addition d'acétylcholine peut être fixé à cinq ou dix minutes.

L'ésérine agirait en empêchant la destruction rapide de l'acétylcholine par une estérase présente dans la plupart des milieux vivants et par sensibilisation directe du muscle (DALE et GADDUM, GAUTRELET). L'inhibition de l'estérase par la physostigmine ne suffit pas, en effet, pour expliquer la sensibilisation et on doit supposer qu'il intervient en outre une modification des récepteurs pour l'acétylcholine.

Les fluorures (KAHLSON et UVNAS) diminuent la destruction de l'acétylcholine sans toutefois la supprimer complètement. Ils augmentent la sensibilité des muscles striés pour l'acétylcholine et parfois de façon meilleure que l'ésérine. Par contre, en présence d'une préparation de sangsue, ils entravent l'action de l'estérase mais ne sensibilisent pas cette musculature.

ANTAGONISTES. — Inversement existe-t-il des substances antagonistes de l'action contracturante de l'acétylcholine ? Th. FONTAINE a signalé l'alcool. Personnellement nous n'avons pas eu d'antagonisme avec le sulfate d'atropine à 1/1.000, le chlorhydrate d'adrénaline à 1/7.000, l'héroïne à 1/50.000, le chloroforme à 1/20.000, l'hydrate de chloral à 1/1.000, l'uréthane à 1/1.000, l'hyposulfite de Na à 1/250, vis-à-vis de l'acétylcholine à 1/50.000.000. Au contraire cet antagonisme nous l'avons trouvé très net avec les sels de magnésium (chlorure, sulfate, hyposulfite) à 1/1.000 et le chlorure de calcium à dose plus élevée.

Il convient de remarquer qu'il n'y a pas de rapport simple entre l'action hypotonique de certaines drogues et l'action antagoniste vis-à-vis de l'acétylcholine.

Aux doses qui déterminent une chute très nette du tonus, l'hé-

©BIU Santé

roïne, le chloroforme, le chloral, l'hyposulfite de sodium n'empêchent pas l'acétylcholine. Les sels de magnésium qui sont antagonistes à 1/1.000, ne sont hypotoniques qu'à dose plus forte, sur le muscle normal. Par contre, ils le deviennent à cette dose sur le muscle contracturé. Remarque analogue pour CO^2.

Ces résultats ont été obtenus sur un muscle dorsal antérieur de sangsues totalement privées de leur chaîne nerveuse. Est-ce à dire que les dites substances ont agi, directement sur la cellule musculaire elle-même, ou s'est-il trouvé des éléments nerveux susceptibles de servir d'intermédiaire anatomique ?

Il est difficile de répondre à cette question. Ce qui est sûr c'est que le comportement du muscle énervé est tolament différent de celui auquel on a conservé une partie de sa chaîne nerveuse. Ce dernier est animé de petites contractions continuelles et apparemment spontanées. L'autre reste perpétuellement immobile. Ses réactions sont excessivement lentes. Aussitôt après sa dissection et son immersion dans un Ringer approprié, le muscle est en état de contracture. Il met une heure ou deux à se détendre, suivant le contrepoids, le degré de température et la quantité d'oxygène, puis il se stabilise. La trace laissée sur un cylindre enregistreur par le style dont il est solidaire va rester pendant des heures inéluctablement horizontale. Ajoutons de l'ésérine à 1/500.000, puis une quantité relativement forte d'acétylcholine, par exemple 1/50.000.000, le muscle se contracte presque immédiatement ; contraction puissante, mais lente, qui n'atteindra son maximum qu'en quinze, vingt minutes et plus, et persistera en plateau. Le muscle de sangsue est un muscle tonique.

Au lieu d'ajouter de l'acétylcholine au bain de Ringer, mettons-y quelques gouttes d'une solution d'anesthésique, l'allylisopropylbarbiturate de Na ou autre. Il y a contraction brusque. Phénomène banal puisque nous savons que ce produit présente une alcalinité élevée. Mais rapidement la contraction cesse, une détente aussi brusque lui fait suite, puis de nouveau une contraction, etc... Le rythme est si rapide qu'une sangsue totalitaire, avec sa chaîne intacte, ne pourrait imprimer de mouvements plus nerveux au levier inscripteur.

Est-ce bien le même muscle qui a mis des heures à se détendre sous la traction d'un poids élevé, et une fraction d'heure à se contracter sous l'influence de son excitant spécifique, l'acétylcholine ? Et comme paraît singulière dans le cas présent, l'action d'un véritable anesthésique ! Il ne s'agit pas d'ailleurs d'un phénomène de bascule entre une réaction ionique qui tendrait à élever le tonus et une action narcotinisante qui tendrait à l'abaisser, car ce rythme précipité peut se produire sous l'influence d'un bien grand nombre

©BIU Santé

d'anesthésiques ou de substances différentes dont les solutions sont rigoureusement neutres.

En terminant, nous croyons devoir insister encore sur la lenteur parfois considérable de la musculature de sangsue à répondre à certains agents pharmacologiques. Le temps de latence peut atteindre une heure vis-à-vis de certaines drogues (chlorhydrate de guanidine à 1/1.000 par exemple). Puis les contractions apparaissent et peuvent s'amplifier au bout d'une nouvelle heure, à tel point que l'on reconnaît être en présence d'un produit actif après l'avoir jugé sans action. Certaines divergences de dose entre les auteurs pourraient peut-être trouver là leur explication.

Ces recherches préliminaires, si longue qu'ait été leur poursuite et si fastidieux que soit leur exposé, n'auront pas été inutiles si elles facilitent nos dosages d'acétylcholine *in vivo* et si leur exposé peut rendre à d'autres le même service.

(*Ecole de plein exercice de Médecine et de Pharmacie de Clermont. Laboratoire de Physiologie.*)

Professeur P. Dodel. Dr G. Dastugue.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

On trouvera une bibliographie suffisante dans le mémoire de Louise Franel : L'acétylcholine dans le sang, chez l'animal à l'état de repos et de travail musculaire *Archives internationales de Physiologie*, 1935, **41**, p. 256.

On pourra y ajouter :

Gautrelet, Corteggiani, etc. — Du mécanisme de la sensibilisation du muscle de sangsue par l'ésérine vis-à-vis de l'acétylcholine. *Soc. Biol.*, 1936, **122**, p. 377.

Halpern et Corteggiani. *Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 1.049.

Th. Fontaine. *Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 1.045.

Handowsky et Sidney-Farber. Influence du pH sur la diffusion de l'acétylcholine. *Soc. Biol.*, 1936, **122**, p. 121.

Léon Binet et Minz. Sur les réactions biochimiques du nerf au repos et au cours d'une excitation électrique. *Arch. intern. de Physiol.*, 1936, **44**, p. 281.

G. Kahlson et B. Uvnas. Zur Theorie der Sensibilisierung für Azetylcholin, zugleich Bericht über eine Erregbarkeitssteigerndswirkung des Fluorids. *Skandin. Arch. Physiol.*, 1935, **72**, 5-6, p. 215-239.

A. Fleisch, I. Sibul et M. Kaelin. De l'apparition de l'acétylcholine dans le sang. *Archives intern. Physiol.*, 1936, **44**, p. 24.

©BIU Santé

Est-ce par son action purgative, entraînant une inhibition partielle ou totale de sa résorption, que l'huile de ricin devient cause de déséquilible alimentaire ?

L'action purgative de l'huile de ricin a été attribuée, par divers auteurs, à la difficulté avec laquelle cette substance s'émulsionne dans les sécrétions digestives, telles que le suc pancréatique et la bile (1). Contradictoirement, SALVANET a montré récemment que l'émulsion d'huile de ricin et le produit de la saponification de cette huile, par la pancréatine en milieu alcalin, sont purgatifs au même titre que l'huile elle-même (2).

L'action purement physique de l'huile de ricin est aujourd'hui abandonnée en faveur de son action chimique. Successivement, l'intervention possible de principes résineux, d'une toxalbumine, la ricine, et d'un alcaloïde, la ricinine, a été écartée. S'appuyant sur les expériences de MEYER (3), c'est, en définitive, au ricinoléide et plus spécialement à l'acide ricinoléique, que l'on rapporte l'activité de l'huile de ricin.

Nous avons par ailleurs montré, avec SAVARE, que l'huile de ricin, introduite en forte proportion dans un régime, est une cause de déséquilibre alimentaire (4), ainsi que le lactose, la manne de frêne et la sorbite, lesquels jouissent également de propriétés laxatives ou purgatives (5). Nous avons été amené à penser que les deux actions (purgation et déséquilibre) sont dépendantes l'une de l'autre, le déséquilibre alimentaire paraissant être la cause de l'action purgative.

Avec CAREL, nous avons constaté que l'huile de ricin est incontestablement résorbée au niveau de l'intestin, son ingestion étant suivie — comme celle des huiles alimentaires habituelles — d'une augmentation très nette de l'acide β-hydroxybutyrique dans le sang, aussi bien chez l'homme que chez les animaux (6). Cette résorption a été ultérieurement confirmée par VALETTE et SALVANET qui montrèrent, chez les sujets ayant absorbé de l'huile de ricin, la présence de fines gouttelettes graisseuses dans les cellules de la muqueuse intestinale, et signalèrent, dans le sang, à partir du moment où l'effet

1. A. BUSSY et L. R. LECANU. *Journ. Pharm.*, 1827 [2], **13**, p. 57-81.
2. R. SALVANET. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1936, p. 17.
3. H. MEYER. *Arch. exp. Pathol. und Pharmacol.*, 1890-1891, **28**, p. 145-152 ; 1896-1897, **38**, p. 336.
4. R LECOQ et J. SAVARE. *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **198**, p. 1540-1542.
5. R. LECOQ. *Presse Médicale*, 1934, **42**, n° 82, p. 1597-1600; *Bull. Soc. bot. France*, 1934, **81**, p. 782-792 et *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **199**, p. 894-896.
6. R. LECOQ et R. CAREL. *Bull. Sc. pharm.*, 1936, **43**, p 37-44.

©BIU Santé

purgatif commence à se manifester, l'apparition d'une hémolyse appréciable (7).

Depuis, VALETTE et SALVANET (8) ont établi que l'action purgative de l'huile de ricin est déclenchée au niveau même de la muqueuse intestinale et pensent qu'elle est indépendante de la résorption des constituants de l'huile, l'action purgative, due à un pouvoir cytolytique élevé des ricinoléates, s'exerçant localement. Ces mêmes auteurs notent que l'injection par voie parentérale ou même intra-veineuse des ricinoléates se montre sans effet.

SALVANET va plus loin et suggère que l'action purgative de l'huile de ricin est la cause du déséquilibre alimentaire entraînant une inhibition partielle ou totale de la résorption intestinale. « Il n'y a rien d'étonnant, écrit-il, à ce que l'administration quotidienne d'une dose relativement forte d'huile de ricin (7 gr. 50 pour un pigeon) trouble la résorption des substances nutritives au point de créer un déséquilibre alimentaire (9). » Il serait intéressant, ajoute-t-il, d'élucider ce point. C'est précisément ce que nous nous proposons de faire dans cette note.

*
* *

L'acide ricinoléique et les ricinoléates, dont l'action purgative est plus rapide et plus intense que celle de l'huile de ricin, sont-ils également cause d'un déséquilibre alimentaire plus aigu ?

Nous avons montré avec SAVARE que l'huile de ricin devient une cause de déséquilibre alimentaire quand elle est introduite à raison de 50 % dans un régime constitué comme suit :

Peptone de muscle	25
Graisse de beurre	4
Huile de ricin	50
Mélange salin d'OSBORNE et MENDEL	6
Agar-agar	8
Papier filtre	2
Paraffine	5

Une ration de 15 gr. donnée quotidiennement, par gavage, à un pigeon adulte de 350 gr. environ, entraîne l'apparition de crises polynévritiques bientôt suivies de mort, entre le vingtième et le trente-cinquième jour, en l'abence comme en présence de levure de bière,

7. G. VALETTE et R. SALVANET. *Bull. Soc. Chim.* biol., 1936, **18**, p. 911-917.
8. G. VALETTE et R. SALVANET. *Bull. Sc. pharm.*, 1936, **43**, p. 696-708.
9. R. SALVANET. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.), loc. cit.*, p. 29.

©BIU Santé

des additions journalières de 0 gr. 75, 1 gr. 50 et 3 gr. ayant été essayées (10).

Dans les mêmes conditions, l'huile d'olive substituée à l'huile de ricin, fournit un régime équilibré qu'une faible addition de levure suffit à compléter, les survies observées dépassant alors quatre mois (11).

Un régime équilibré, à base d'huile de ricin, se trouve réalisé par l'emploi de la formule suivante :

Peptone de muscle	59
Graisse de beurre	4
Huile de ricin	22
Mélange salin d'Osborne et Mendel	5
Agar-agar	8
Papier filtre	2

Une ration quotidienne composée de 15 gr. de ce régime et donnée sans levure entraîne, chez les pigeons adultes normaux, l'apparition de crises polynévritiques suivies de mort entre le vingtième et le trente-cinquième jour. L'addition quotidienne de 0 gr. 75 de levure assure, au contraire, une bonne survie dépassant quatre mois. Nous avons pensé qu'il serait intéressant de remplacer, dans ce régime équilibré, l'huile de ricin par les acides gras correspondants (constitués presque exclusivement par de l'acide ricinoléique) ou par le savon potassique (qui résulte de la combinaison de ces acides gras et de la potasse, en quantité rigoureusement calculée).

Parallèlement, nous avons préparé des régimes similaires destinés à être expérimentés, avec 22 % d'acides gras de l'huile d'olive et 22 % du savon potassique correspondant.

Ces régimes furent donnés par gavage à des lots de pigeons adultes, à raison de 15 gr. par jour, soit purs, soit additionnés quotidiennement de 0 gr. 75 ou de 3 gr. de levure de bière desséchée. Il fut observé, dans tous les cas, la production de crises polynévritiques plus ou moins rapidement suivies de mort.

Les survies moyennes, enregistrées dans les douze lots d'animaux ainsi constitués, sont données dans le tableau ci-après :

RÉGIMES A 22 %	SURVIES OBSERVÉES EN JOURS		
	Sans levure	+ 0 gr. 75 de levure	+ 3 gr. de levure
D'acides gras d'huile de ricin	4 à 12	4 à 12	4 à 12
De savon potassique d'acides gras d'huile de ricin	4 à 12	4 à 12	4 à 12
D'acides gras d'huile d'olive	17 à 30	17 à 40	20 à 35
De savon potassique d'acides gras d'huile d'olive	17 à 30	25 à 50	30 à 80

10. R. Lecoq et J. Savare. *Bull. Sc. pharm.*, 1935, **42**, p. 161-169.
11. R. Lecoq. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **15**, p. 1498-1507.

©BIU Santé

Les acides gras de l'huile de ricin et de l'huile d'olive, ainsi que les savons qui en dérivent, se montrent, comme on voit, des causes de déséquilibre alimentaire plus ou moins accentué. Cependant, les acides gras de l'huile d'olive l'emportent en rapidité d'action sur le savon potassique correspondant.

L'action déséquilibrante des acides gras d'huile de ricin (composés pour la presque totalité d'acide ricinoléique) se confond, par contre, avec l'action déséquilibrante du ricinoléate de potassium, l'une et l'autre étant particulièrement aiguë, puisque la mort des animaux en expérience survient régulièrement du quatrième au douzième jour.

L'acide ricinoléique et les ricinoléates, dont l'action purgative est plus rapide et plus intense que celle d'huile de ricin, provoquent donc également un déséquilibre alimentaire lipidique plus aigu.

On pourrait être tenté de croire que ces faits cadrent avec la suggestion de SALVANET et que l'action purgative de l'acide ricinoléique, comme celle de l'huile de ricin, sont à l'origine du déséquilibre alimentaire. Nous avons pensé que cette question serait plus justement résolue en nous appuyant sur l'étude d'un phénomène moins brutal, où l'intolérance du tube digestif ne pourrait être mise en cause. C'est pour cette raison que nous nous sommes adressé, dans la seconde série de nos recherches, au déséquilibre plus atténué dû au régime à 50 % d'huile de ricin, qui, précisément, était l'objet des critiques de SALVANET.

*
* *

La présence en forte proportion d'huile de ricin dans un régime producteur de déséquilibre alimentaire entrave-t-elle notablement, chez le pigeon en expérience, la résorption intestinale de ce régime ?

Etudiant les éliminations de graisses neutres d'acides gras et de savons, chez l'homme, après ingestion de 35 gr. d'huile de ricin, VALETTE et SALVANET sont arrivés à cette conclusion que la quantité d'huile de ricin réellement résorbée atteint approximativement 8 gr., soit 22 gr. 5 % de l'huile ingérée (12).

La quantité trouvée de chacun des constituants se répartissait de la manière suivante :

Graisses neutres	8,60
Acides gras	15,53
Savons	2,69

12. G. VALETTE et R. SALVANET. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 911-917.

©BIU Santé

Nous avons pensé qu'il serait utile d'apprécier de la même manière la résorption de l'huile chez le pigeon alimenté avec une ration riche en huile de ricin, productrice de déséquilibre alimentaire.

A cet effet, nous avons recueilli les selles d'un pigeon recevant chaque jour 15 gr. du régime précédemment mentionné, à 50 % d'huile de ricin, additionné de 1 gr. 50 de levure de bière desséchée. Les prélèvements ne furent effectués qu'à partir du huitième jour et jusqu'au douzième, l'animal se trouvait ainsi parfaitement habitué à son régime et déjà le début de la production du déséquilibre alimentaire entrait en ligne de compte.

Nous donnons ci-après les chiffres obtenus au cours de ces déterminations, pendant les cinq jours de l'expérience :

	SELLES desséchées	GRAISSES neutres	ACIDES gras	SAVONS	DÉRIVÉS lipidiques totaux
	—	—	—	—	—
Huitième jour.	1,50	0,94	0,12	0,16	1,22
Neuvième jour.	2,65	0,37	0,27	0,89	1,53
Dixième jour .	2,71	0,10	0,14	0,29	0,53
Onzième jour .	3,14	0,10	0,11	0,41	0,62
Douzième jour.	2,61	0,13	0,14	0,41	0,70
Total . .	12,61	1,66	0,78	2,16	4,60

Les divers dérivés lipidiques pouvaient se répartir ainsi qu'il suit :

Graisses neutres.	36 %
Acides gras	17 %
Savons.	47 %

le total correspondant à 36 % environ des selles totales et seulement à 12 % environ de la quantité d'huile de ricin ingérée.

Comme on peut s'en rendre compte, la résorption de l'huile de ricin, dans les expériences de déséquilibre alimentaire, reste pratiquement normale, puisqu'elle dépasse 85 %. Il ne saurait être question d'une inhibition partielle ou totale, sous la dépendance de l'action purgative de cette huile.

*
* *

L'action purgative de l'huile de ricin, déclenchée localement, au niveau de la muqueuse intestinale, ne se trouve-t-elle pas complétée d'une action générale conditionnée par sa résorption, même limitée ?

De récentes expériences de VALETTE et SALVANET ont montré que l'huile de ricin agit comme purgatif, même quand elle est donnée à des animaux (chats) dont la fonction biliaire est supprimée, et

©BIU Santé

chez lesquels la résorption des graisses se trouve, de ce fait, considérablement entravée. Par ailleurs, l'injection parentérale ou intra-veineuse de ricinoléate de sodium se montre inactive sur la souris. Ces constatations en faveur d'une action strictement locale se trouvent renforcées par la rapidité avec laquelle l'effet purgatif se manifeste, la première évacuation de selles étant habituellement observée entre une demi-heure et quatre heures après l'ingestion. Ces faits ne nous semblent cependant pas aussi convaincants que les auteurs précités le pensent.

Nous avons déjà montré avec CAREL la rapidité avec laquelle l'élévation des corps cétoniques totaux et spécialement de l'acide β-hydroxybutyrique se manifeste dans le sang, après ingestion d'huile de ricin. En faveur d'une action plus rapide des acides gras de l'huile de ricin, nous donnons ci-dessous les chiffres trouvés dans le sang (en milligr. p. 100) avant et après absorption de 20 gr. de ces acides, par un sujet adulte, sain et à jeun :

	ACÉTONE et acide acétyl-acétique	ACIDE β-hydroxybutyrique
Avant	5,18	13,80
Après vingt minutes	4,65	19,37
Après une demi-heure	4,86	16,50
Après une heure	5,12	14,50
Après deux heures	4,91	13,62
Après trois heures	3,05	11,20
Après quatre heures	3,16	12,20

On voit que, dans ce cas, le taux le plus élevé d'acide β-hydroxybutyrique fut trouvé vingt minutes après l'absorption d'huile. Il n'est donc pas impossible qu'une action générale vienne renforcer l'action locale dans un délai extrêmement court.

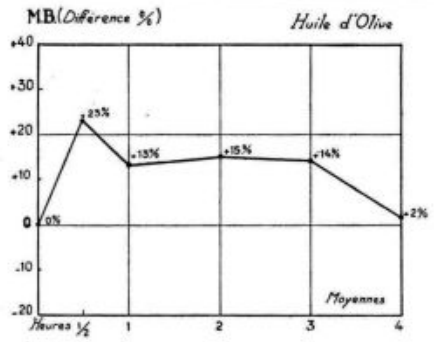
On fera remarquer, sans doute, qu'un quart à peine de la quantité d'huile de ricin absorbée se trouve résorbé par la voie intestinale. Cependant, aussi faible soit-elle, la proportion de lipides métabolisée reste assez appréciable, puisque les variations du quotient respiratoire et du métabolisme de base, après ingestion de 20 gr. d'huile d'olive ou d'huile de ricin, restent fort comparables. Nous produisons d'ailleurs ci-après les moyennes de quatre expériences suivies chez l'homme, avec J.-M. JOLY [13].

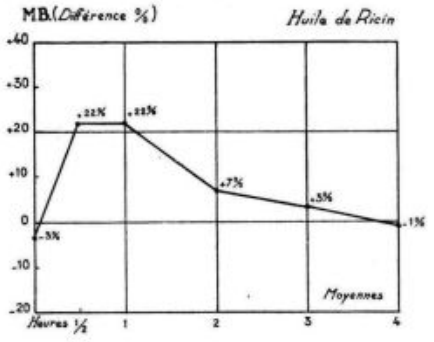
Les graphiques ci-joints permettent, mieux encore que les chiffres, de se rendre compte de la similitude des variations (*voir graphiques* I *et* II).

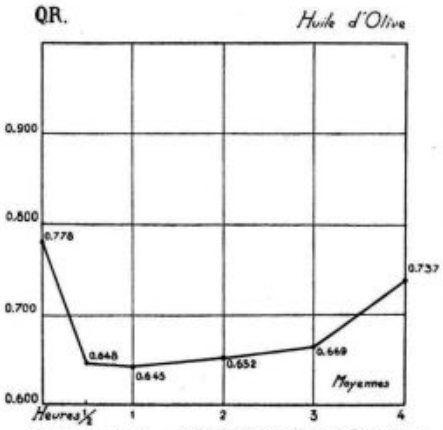
13. J.-M. JOLY. *Thèse Doct. Univ.* (*Pharm.*), Paris, 1937.

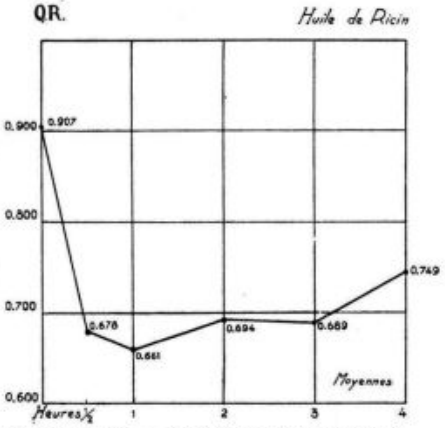
©BIU Santé

	HUILE D'OLIVE		HUILE DE RICIN	
	Variations °/₀ du métabolisme basal par rapport au métabolisme basal normal	Variations du quotient respiratoire réel	Variations °/₀ du métabolisme basal par rapport au métabolisme basal normal	Variations du quotient respiratoire réel
Avant	3	0,778	— 3	0,907
Une demi-heure après	+ 23	0,648	+ 22	0,678
Une heure après	+ 13	0,645	+ 22	0,661
Deux heures après	+ 15	0,652	+ 7	0,694
Trois heures après	+ 14	0,669	+ 3	0,689
Quatre heures après	+ 2	0,737	— 1	0,749









GRAPHIQUE I. — Variations des échanges respiratoires chez l'homme à jeun, après ingestion de 20 gr. d'huile d'olive (moyennes de quatre expériences).

GRAPHIQUE II. — Variations des échanges respiratoires chez l'homme à jeun, après ingestion de 20 gr. d'huile de ricin (moyennes de quatre expériences).

©BIU Santé

Si l'injection par voie parentérale ou intra-veineuse de ricinoléate de sodium se montre inactive, c'est vraisemblablement que l'acide ricinoléique n'est pas le principe agissant dans l'économie, celui-ci étant sans doute un des produits de la désintégration plus avancée de l'huile, qui ne peut se former quand l'huile de ricin ou l'acide ricinoléique empruntent une voie autre que la voie normale digestive. Il nous semble donc prématuré de limiter à une action locale l'action purgative de l'huile de ricin.

Conclusions.

L'acide ricinoléique et les ricinoléates, dont l'action purgative est plus rapide et plus intense que celle de l'huile de ricin, sont également cause d'un déséquilibre alimentaire plus aigu. Ces faits sont en faveur d'un parallélisme de l'action purgative et déséquilibrante de l'huile de ricin.

On ne saurait attribuer le déséquilibre alimentaire observé chez le pigeon soumis à un régime riche en huile de ricin, à une inhibition partielle ou totale de la résorption intestinale de ce régime, le taux des lipides métabolisés restant, au cours de l'expérience, supérieur à 85 % des lipides ingérés.

Il n'apparaît pas démontré que l'action purgative de l'huile de ricin soit strictement limitée à une action locale sur la muqueuse intestinale. Il est vraisemblable qu'une action générale, conditionnée par les produits de la résorption, vient compléter par ailleurs cette action locale. Nous continuons à croire que le parallélisme de l'action purgative et de l'action déséquilibrante de l'huile de ricin n'est pas fortuit.

Raoul Lecoq.

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

©BIU Santé

La série cacodylique.

[*Suite et fin* (1).]

CACODYLATES

Cacodylate de sodium.

$(CH^3)^2AsOONa$.

Le cacodylate de sodium se prépare en saturant l'acide cacodylique soit par la soude [**70**] [**35**], soit par le carbonate de sodium. On évapore et on laisse cristalliser.

Auger a également préparé du cacodylate de sodium en faisant réagir l'oxyde de méthylarsine en présence de soude sur l'iodure de méthyle [**38**].

Il se présente en cristaux blancs déliquescents à l'air humide. Il contient de l'eau de cristallisation en quantité souvent indéterminée. Cette teneur en eau varie entre une et cinq molécules, suivant la température à laquelle on a opéré la cristallisation. Le sel officinal contient 2,5 molécules d'eau. Il est très soluble dans l'eau et dans l'alcool.

On a indiqué de nombreuses réactions d'identité de ce sel, et on a cherché surtout à bien le différencier du méthylarsinate disodique.

Il ne doit pas précipiter par l'eau de chaux ou l'eau de baryte (oxalates, arsénites, arséniates), ni par l'azotate d'argent (arrhénal), ni par la mixture magnésienne (phosphates, arséniates) [**71**]. Il ne doit pas être réduit par le zinc à froid.

Un certain nombre d'autres caractères ont encore été indiqués [**72**] [**55**], qui sont les suivants :

Avec SO^4Cu, il donne une coloration azurée et un précipité à chaud.

Avec Cl^2Co, une coloration rose devenant violette à chaud.

Avec $(NO^3)^2Ni$, une coloration vert pâle donnant un précipité verdâtre à chaud.

Avec $(NO^3)^2Hg$, un précipité blanc devenant jaune à chaud.

Avec NO^3Hg un précipité jaunâtre qui brunit à chaud.

Avec $(CH^3COO)^2Pb$, un trouble blanchâtre devenant plus sensible à chaud.

(1) Voir plus haut, p. 7.

©BIU Santé

Avec acétate basique de plomb, un trouble blanchâtre qui n'augmente pas à chaud,

Avec SO^4Fe, rien à froid ; à chaud un précipité vert bleu.

Avec $(SO^4)^3Fe^2$, rien à froid ; à chaud une coloration rouge sang se maintenant après refroidissement.

D'autres auteurs ont encore signalé ses principaux caractères [73] [74].

De nouvelles recherches sur les caractères de pureté du cacodylate de sodium viennent d'être faites récemment par Martin [75]. Des travaux de cet auteur, il résulte que : 1) le cacodylate de sodium pur est légèrement alcalin à la phtaléine du phénol.

2) La recherche du méthylarsinate à l'aide du chlorure mercurique est illusoire, la réaction étant positive quand le cacodylate de sodium ne contient pas d'acide cacodylique libre.

3) L'azotate d'argent ne peut pas non plus déceler la présence de méthylarsinate, car la réaction peut être gênée par des traces de carbonates ou de chlorures provenant de la fabrication du cacodylate. De plus, le cacodylate de sodium chimiquement pur précipite par un excès d'azotate d'argent.

4) On pourrait rechercher facilement le méthylarsinate par l'acide iodhydrique en solution sulfurique qui donne, avec cette impureté, un précipité jaune immédiat de diiodure de méthylarsine I^2CH^3As.

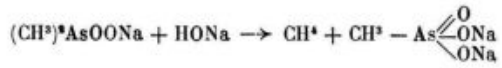
Enfin, pour que le cacodylate de sodium réponde aux caractères du sel du Codex, il faut qu'il renferme au moins 2 à 3 % d'acide cacodylique libre.

Le cacodylate de sodium est réduit par le réactif de Bougault, ce que nous avons déjà vu à propos de l'acide cacodylique. Le cacodylate de sodium est également réduit par les bactéries, notamment par le bacille pyocyanique, avec formation d'oxyde de cacodyle ou même de cacodyle [76].

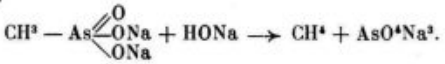
Le dosage de ce composé peut s'effectuer par une méthode très simple, préconisée par Imbert et Astruc [77], et adoptée par la Pharmacopée française. Leur méthode de dosage est basée sur ce que l'acide cacodylique est neutre à l'hélianthine, et le cacodylate de sodium alcalin à cet indicateur. Il suffit donc, à une prise d'essai du sel dissoute dans l'eau, d'ajouter quelques gouttes d'hélianthine et de doser au moyen d'une solution titrée d'acide sulfurique. Quand l'acide cacodylique sera complètement déplacé de son sel, une goutte en excès d'acide sulfurique fera virer au rouge l'indicateur, montrant ainsi la fin de la réaction. Cette méthode peut d'ailleurs s'appliquer aux cacodylates alcalino-terreux, ainsi que nous l'avons montré [78]. Mais elle n'est pas utilisable en présence de bicarbonate de sodium [79].

©BIU Santé

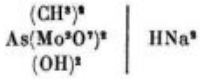
Au point de vue chimique, le cacodylate de sodium est décomposé par la soude vers 180°, avec formation de méthylarsinate et de méthane.



Ce méthylarsinate se décompose lui-même vers 260° en arséniate et méthane [80].



Le cacodylate de sodium forme une combinaison avec MoO^3 et le chlorhydrate de guanidine. Le produit obtenu se présente en lamelles incolores dont la formule est $(CN^3H^6)^2(CH^3)^2As(OH)^2(Mo^2O^7)^2$, dont on peut faire les sels d'argent, de plomb et de cuivre microcristallisés. En traitant le cacodylate de sodium par MoO^3 on obtient un sel complexe



qui, avec la guanidine, fournit un nouveau complexe dont la composition est représentée par la formule



[81].

Propriétés physiologiques. — Si les propriétés physico-chimiques du cacodylate de sodium ont été peu étudiées, par contre, comme il contient une forte proportion d'arsenic dans sa molécule et qu'il est peu toxique, ses propriétés physiologiques et ses applications thérapeutiques ont fait l'objet de nombreuses recherches, et c'est vers la fin du siècle dernier que l'on essaya de l'introduire dans la médication arsenicale [82]. Schmidt, Chomge et Kurschner le considèrent comme inactif. Danlos l'utilisa cependant dans les maladies de peau et Armand Gautier eut l'idée de l'appliquer au traitement de la tuberculose [83]. Il l'employa associé à l'iodure de potassium ou à la créosote et la cocaïne.

On sait que l'arsenic normal, qui se trouve surtout dans la glande thyroïde, le thymus et le cerveau, s'élimine par les poils, les cheveux, les ongles et l'épiderme. Chez la femme, il s'élimine surtout par le sang menstruel. A. Gautier, en traitant une jeune femme au cacodylate de sodium, constata un épaississement de la chevelure et l'apparition de règles plus abondantes et plus rapprochées [84]. Il y

©BIU Santé

aurait donc un rapport entre le fonctionnement des organes génitaux, la glande thyroïde et la pousse des poils. RENAULT l'appliqua également, et a guéri un certain nombre de phtisiques, beaucoup mieux qu'avec la liqueur de FOWLER.

GAUTIER, se basant sur ces expériences et sur celles de SELMI, BESREDKA, etc., pensa que l'arsenic minéral doit être transformé en arsenic organique pour être absorbé par les globules blancs, mais la totalité de l'arsenic minéral ne passe pas à l'état d'arsenic organique. Une partie reste à l'état minéral et est très toxique.

Le cacodylate de sodium donnerait également de bons résultats dans le traitement de la bronchite catarrhale chez les personnes âgées [**85**]. Il a encore été utilisé dans le traitement de la silicose [**86**] et dans la fièvre récurrente [**87**].

Le cacodylate de sodium s'utilise par voie hypodermique, intraveineuse ou buccale. De nombreuses formules ont été indiquées. Il suffit de consulter les monographies sur le cacodylate de sodium [**88**] [**70**]. Mais A. GAUTIER recommande l'emploi du cacodylate par voie hypodermique et non par voie buccale ou rectale, car, utilisé de ces dernières façons, il provoque des nausées et des douleurs à l'épigastre. De plus il communique à l'haleine une odeur d'ail insupportable et peut même déterminer de l'albuminurie [**69**] [**71**].

A. GAUTIER utilisait ce sel à la dose de 0 gr. 10 par vingt-quatre heures. Mais il peut s'employer à dose beaucoup plus forte [**89**]. C'est ainsi qu'on a essayé des doses de 4,5 et même 6 gr. contre la syphilis mais il n'a pas contre cette maladie l'efficacité des arsénicaux aromatiques. Par contre, son emploi a été effectué avec succès contre le psoriasis en injection à 10 % et contre la lèpre, le paludisme et les dermatoses rebelles [**90**].

La dose maxima du Codex, qui est de 0 gr. 20 par vingt-quatre heures, est donc souvent dépassée [**91**]. D'après les médecins américains, la dose efficace serait 0 gr. 10 par kilogramme d'individu, c'est-à-dire 7 gr. pour un homme de 70 K^{os}. La toxicité de ce sel sur les organismes animaux a été étudiée par LAUNOY [**92**]. Il serait d'ailleurs moins toxique par voie intraveineuse que par voie sous-cutanée [**93**] [**94**]. Ceci serait attribué à une élimination plus facile par l'expiration quand l'injection est faite dans les veines. La dose minimum mortelle par voie intraveineuse chez le lapin est de 1 gr. 21 par kilogramme et 0,50 par voie sous-cutanée. La toxicité immédiate par voie veineuse est en rapport avec la vitesse de l'injection [**95**].

D'après ORBACH [**96**], il serait néanmoins prudent d'employer avec précaution ces hautes doses de cacodylate, qui provoqueraient certains accidents tels que des troubles graves du système nerveux et de la composition du sang.

©BIU Santé

Le cacodylate de sodium augmente le nombre de globules rouges [97], mais n'augmente pas l'hémoglobine dans les mêmes proportions [98]. Si l'action est trop prolongée ou si les doses injectées sont trop fortes, le nombre des globules diminue [99]. Il augmente la nutrition (Albert Robin, *Bull. Acad. Méd.*, 7 août 1900). Le cacodylate de sodium augmente également le nombre des mitoses histologiquement fixables dans les tissus des tumeurs [100].

Injecté par voie sous-cutanée ou intraveineuse chez des lapins, on a constaté qu'il produisait des lésions du foie, des reins, de l'intestin, des capsules surrénales, du poumon et de la moelle osseuse. Les lésions sont d'ailleurs plus graves si l'injection est sous-cutanée [101].

Le cacodylate de soude aurait une action encore plus efficace en injection intraveineuse en utilisant comme véhicule une solution de saccharose à 50 % [102].

On a cependant essayé l'emploi du cacodylate de sodium par voie buccale, en en faisant des pilules avec de la colophane ou du benjoin [103] ; mais l'odeur infecte qu'il communique à l'haleine, et les désagréments signalés par A. Gautier, qu'il provoque, ont fait rejeter ce mode d'administration. L'odeur alliacée de l'haleine serait dûe à une sulfuration se produisant dans l'organisme plutôt qu'à une réduction. L'intolérance du cacodylate par voie buccale a été signalée depuis longtemps par Renaut [104] et Simon [105] et actuellement l'utilisation du cacodylate *per os* est complètement abandonnée.

Quoi qu'il en soit, pour les usages thérapeutiques on doit utiliser le sel anhydre, bien défini, et ne pas se fier au sel commercial qui peut renfermer jusqu'à cinq molécules d'eau [106] et le sel présentant les meilleures garanties de pureté serait, d'après Steuer, le cacodylate Clin, Merck, Knoll, etc... [107].

Le cacodylate de sodium est souvent utilisé associé au sulfate de strychnine, mais l'alcalinité du cacodylate en solution déplace la strychnine de ses sels; il est donc nécessaire de neutraliser la solution de cacodylate [108], ou tout au moins de déplacer l'équilibre, car la réaction entre le sel de strychnine et le cacodylate est une réaction limitée [109]. D'après Cabannes, il suffirait d'additionner la solution d'une assez forte proportion d'alcool ou de glycérine. Leclère prétend que le meilleur corps à utiliser pour maintenir la strychnine en solution est le saccharose, qui, par ses fonctions alcool, agit comme la glycérine et présente de nombreux avantages sur cette dernière [110]. Enfin une autre méthode consiste à employer l'acide lactique et stériliser la solution par tyndallisation à 80° [111]. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce sujet quand nous étudierons le cacodylate de strychnine.

©BIU Santé

Elimination du cacodylate de sodium. — L'étude de l'élimination du cacodylate de sodium dans l'organisme a été faite après administration de ce médicament soit par voie stomacale, soit après injection hypodermique.

L'élimination après absorption buccale a été étudiée par IMBERT et BADEL [**112**].

Ces auteurs ont constaté que le cacodylate provoquait une réduction du volume de l'urine, la plus grande partie du sel se trouve éliminée après vingt-quatre heures ; mais à partir du deuxième jour, l'urine en renfermerait une certaine quantité qui reste constante pendant un mois.

D'après JUNG et BOURGEOIS, au contraire, le cacodylate de sodium n'influerait pas sur la quantité émise d'urine [**113**], et après injection, le cacodylate se retrouverait de même presque en totalité dans l'urine [**114**]. L'élimination après injection hypodermique serait plus rapide qu'après aborption buccale.

D'après BARTHE et PÉRY [**115**], l'élimination qui commence rapidement, ne serait totale qu'après soixante-dix jours. Toutefois, une partie du cacodylate se trouverait oxydée en anhydride arsénieux, cependant qu'une autre partie serait réduite en oxyde de cacodyle. Cette réduction se ferait dans le foie, l'estomac et l'intestin, non par la matière vivante, mais grâce à une substance facilement oxydable, car un extrait aqueux de foie produit cette même réduction [**116**].

Une partie de la molécule ainsi réduite à l'état d'oxyde de cacodyle est alors éliminée par les poumons, ce qui communique à l'haleine cette désagréable odeur alliacée; et l'élimination par voie pulmonaire se manifeste surtout si l'introduction du cacodylate dans l'organisme a été faite par voie buccale [**117**]. Une partie de l'arsenic est donc bien rejetée sous forme gazeuse [**118**]. Contrairement aux arsenobenzènes, il y aurait aussi une faible élimination par l'intestin [**119**], élimination intestinale qui a été étudiée par CARLE, BLANC et LEURET [**120**] et par KURODA [**121**].

D'après GANASSINI, le cacodylate de sodium serait transformé dans l'organisme en partie à l'état d'oxyde de cacodyle et de cacodyle libre. Ces gaz, grâce à leur facile oxydabilité, se transforment probablement, au moins partiellement, en bioxyde de cacodyle, qui retourne à l'état d'acide cacodylique; et la prompte élimination de l'oxyde de cacodyle par les poumons expliquerait la faible toxicité de l'arsenic cacodylique [**56**].

Contrairement au salvarsan, l'arsenic cacodylique est donc très peu minéralisé dans l'organisme [**122**].

De tous ces travaux, nous pouvons donc conclure que le cacodylate de sodium, après son passage dans l'organisme, est éliminé pour

©BIU Santé

la plus grosse partie tel quel dans l'urine, et pour une plus faible partie par les poumons; mais la presque totalité de l'arsenic reste sous forme de molécule organique et n'est pour ainsi dire pas minéralisé.

Cacodylate de potassium.

Le cacodylate de potassium se prépare comme le cacodylate de sodium. Il suffit de saturer l'acide cacodylique par la potasse [**70**]. Il cristallise bien, il est très soluble dans l'eau et renferme une molécule d'eau de cristallisation. Il donne une combinaison avec MoO^3 qui se présente en aiguilles microscopiques de formule

$$[As(CH^3)^2(OH)^2(Mo^2O^7)^2]HK^2 \text{ [81]}.$$

Il n'a pas remplacé le cacodylate de sodium en thérapeutique.

Cacodylate de lithium.

Le cacodylate de lithium se prépare par double décomposition entre le cacodylate de baryum et le sulfate de lithium [**70**]. C'est une poudre blanche cristalline inutilisée en médecine.

Cacodylate d'argent.

Il s'obtient comme le précédent, par double décomposition entre le cacodylate de baryum et le sulfate d'argent [**70**] ou encore en dissolvant dans l'acide cacodylique [**123**], de l'oxyde d'argent obtenu par précipitation de l'azotate d'argent au moyen de la baryte.

Le cacodylate d'argent cristallise en aiguilles blanches soyeuses solubles dans l'eau. Il noircit à la lumière s'il est humide. Il est stable s'il est sec. Il existe aussi un sel double obtenu en traitant le cacodylate de sodium par l'azotate d'argent et dont la composition est

$$(CH^3)^2AsOOAg,\ NO^3Ag.$$

C'est un composé cristallisé en paillettes [**3**]. En faisant digérer plusieurs jours une solution d'acide cacodylique avec du carbonate d'argent, en filtrant et en laissant cristalliser, on obtient un sel acide de formule

$$(CH^3)^2AsOOAg,\ 2[(CH^3)^2AsOOH] \text{ [3]}.$$

Les cacodylates d'argent n'ont pas reçu d'application.

©BIU Santé

Cacodylate de calcium.

Le cacodylate de calcium a été signalé par Siboni [**70**]. Cet auteur indique de le préparer en saturant l'acide cacodylique par un lait de chaux. Nous avons repris en détail l'étude de ce composé [**78**] et recommandons le mode de préparation suivant :

60 gr. d'acide cacodylique sont mélangés au mortier avec 18 gr. d'hydroxyde de calcium et 200 cm^3 d'eau distillée. Après quelques minutes d'agitation, la liqueur primitivement acide à la phénolphtaléine devient alcaline, la combinaison est alors terminée. La liqueur contient un excès de chaux. On filtre et le liquide limpide est neutralisé par dosage à la touche au moyen d'une solution à 10 % d'acide cacodylique. La solution est alors concentrée sous pression réduite à une température voisine de 45° jusqu'à début de cristallisation. On abandonne ensuite au refroidissement et le sel cristallise. Les eaux mères peuvent être à nouveau concentrées et donner ainsi naissance à une nouvelle quantité de sel.

Ainsi préparé, le cacodylate de calcium se présente sous forme de petits cristaux bien formés, enchevêtrés, incolores, facilement solubles dans l'eau et donnant à la température ordinaire une liqueur saturée limpide.

La concentration lente de cette solution saturée sous cloche, en présence d'acide sulfurique concentré, conduit à la formation de cristaux très nets, isolés, se nourrissant au sein du liquide, ce qui nous a permis d'en faire l'étude cristallographique.

Analysé, le cacodylate de calcium ainsi préparé répond à la formule

$$[(CH^3)^2AsOO]^2Ca,\ 9OH^2.$$

Cet hydrate est stable dans des milieux dont la tension de vapeur d'eau est comprise entre 9 et 13 mm. de mercure.

Mais nous avons pu montrer qu'il existait un autre sel hydraté, le sel à une molécule d'eau. Cet hydrate est stable à la température ordinaire dans des atmosphères dont la tension de vapeur d'eau en millimètre de mercure est comprise entre 0 mm. 1 et 7 mm. environ. Dans le vide sulfurique ou phosphorique, ces deux hydrates perdent complètement leur eau de cristallisation et le sel stable est donc l'anhydre.

Nous avons aussi étudié l'existence de ces hydrates aux différentes températures : il résulte de nos expériences que le sel à 9 molécules d'eau commence à se déshydrater très lentement à 30°. A partir de 40°, il perd 8 molécules d'eau et le sel monohydraté ainsi

©BIU Santé

obtenu est stable jusqu'à 60°. Au dessus de 70° la déshydratation est totale et on obtient le sel anhydre.

Le cacodylate de calcium est très soluble dans l'eau. Sa courbe de solubilité établie nous montre que cette solubilité croît rapidement avec la température jusqu'à 48°5 à partir d'où elle croît beaucoup plus lentement. Pour cette température, on constate expérimentalement que le sel fond en partie dans son eau de cristallisation, et nous n'avons plus la solution du cacodylate de calcium à 9 OH^2 mais la solution saturée d'un sel moins hydraté que nous avons reconnu être le monohydrate. La solubilité de ce dernier continue à croître jusqu'à 64° où apparaît un nouveau point d'inflexion, puis à partir de cette température ce sel cesse à son tour d'exister et on a la solution du sel anhydre dont la solubilité est sensiblement constante jusqu'à 100°.

La solubilité relative du cacodylate de calcium est donc :

TEMPÉRATURE	SEL ANHYDRE	SEL A 9 OH^2
0°	1 partie dans 2,12 d'eau.	1 partie dans 1,06 d'eau.
15°	1 partie dans 1,77 d'eau.	1 partie dans 0,84 d'eau.
48°5	1 partie dans 0,83 d'eau.	1 partie dans 0,21 d'eau.
64°	1 partie dans 0,77 d'eau.	1 partie dans 0,16 d'eau.
100°	1 partie dans 0,77 d'eau.	1 partie dans 0,20 d'eau.

Le cacodylate de calcium est encore soluble dans l'alcool méthylique et dans l'alcool éthylique. Voici quelques-unes de ces solubilités

SOLVANT	TEMPÉRATURE	CACODYLATE ANHYDRE pour 100 gr. de solution
Alcool méthylique	16°	39,95
Alcool éthylique à 95c	20°	10,33
Alcool éthylique absolu	12°	16,01

La solubilité dans l'alcool méthylique est beaucoup plus grande que dans l'alcool éthylique, en outre le cacodylate de calcium est plus soluble dans l'alcool éthylique absolu que dans l'alcool à 95c.

Par contre, ce sel est insoluble à la température ordinaire dans l'éther, l'acétone, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le sulfure de carbone, le benzène.

Le cacodylate de calcium se décompose sous l'influence de la chaleur, cette décomposition effectuée dans un tube à essai long et étroit commence vers 250° puis, vers 300°, s'intensifie avec production de gaz combustibles et de vapeurs d'un liquide à odeur de cacodyle, et d'autre part, d'un résidu important constitué par de l'arsenic métalloïdique, de l'arséniate et du carbonate de calcium. Si la

©BIU Santé

décomposition est faite dans un creuset vers 750° jusqu'à poids constant, on constate que le résidu est constitué par de l'oxyde et de l'arséniate de calcium.

Le cacodylate de calcium se conserve bien en flaçons bouchés, mais ses solutions se carbonatent facilement à l'air.

Traité par un courant d'acide sulfhydrique, il y a combinaison, et par évaporation de la solution on obtient un produit cristallisé, contenant dans sa molécule du soufre, de l'arsenic et du calcium, vraisemblablement constitué par un thiocacodylate de calcium.

Nous avons en outre fait l'étude cristallographique de ce composé. Le cacodylate de calcium cristallise toujours sous la forme d'un prisme à six pans terminé par des pointements à une ou deux faces, obliques par rapport à l'axe du prisme.

Les mesures des angles ont été effectuées au goniomètre de Wollaston, et les calculs cristallographiques nous ont permis de conclure que le cacodylate de calcium cristallisait dans le système monoclinique.

Enfin nous avons déterminé quelques-unes de ses propriétés optiques :

En lumière polarisée parallèle l'extinction est parallèle à l'allongement du prisme.

En lumière polarisée convergente on observe des branches d'hyperbole montrant que le sel considéré appartient bien à un système biaxe.

L'allongement du prisme, déterminé au moyen d'un mica quart d'onde, est positif.

Telle est, résumée, l'étude que nous avons poursuivie sur le cacodylate de calcium. Ce sel peut être utilisé en thérapeutique comme succédané du cacodylate de sodium.

Cacodylate de strontium.

Le cacodylate de strontium ne paraît pas avoir été signalé avant nous [78]. Il se prépare d'une façon analogue au précédent en saturant l'acide cacodylique par l'hydroxyde de strontium hydraté en observant le même mode opératoire que celui indiqué à propos du cacodylate de calcium.

Ainsi préparé, le cacodylate de strontium se présente en lamelles hexagonales, nettement cristallisées, qu'il y a lieu de dessécher avec précaution, car ce sel fond dans son eau de cristallisation à 27°.

En le laissant cristalliser lentement à la température ordinaire, sous une cloche en présence d'acide sulfurique concentré, les cristaux se forment lentement et on obtient ainsi des cristaux qui ont

©BIU Santé

jusqu'à 1 cm. de diamètre. La netteté de leurs faces a permis d'en faire l'étude cristallographique.

L'analyse du sel ainsi préparé permet de lui attribuer la formule

$$[(CH^3)^2AsOO]^2Sr,\ 13\,OH^2.$$

Cet hydrate est stable dans des atmosphères dont la tension de vapeur d'eau est comprise entre 9 et 11 mm. de mercure.

Nous avons pu également mettre en évidence d'autres hydrates : celui à trois molécules d'eau et celui à une molécule d'eau.

Le sel à 13 OH^2, maintenu dans un dessiccateur renfermant de l'acide sulfurique à 55 %, donne le trihydrate. Lorsque la concentration de l'acide est supérieure à 70 %, on obtient le monohydrate, qui se conserve à cet état d'hydratation même en présence d'acide sulfurique concentré.

Dans le vide sulfurique, ou phosphorique, le sel stable est le cacodylate anhydre.

La déshydratation, sous l'influence de la chaleur, a montré que, dès 30°, le cacodylate de strontium à 13 molécules d'eau pouvait donner naissance au sel à 3 OH^2. La dessiccation effectuée à 40° et 50° conduit encore au trihydrate.

A 60°, 70°, 80°, 90°, le sel stable est le monohydrate. A 100° on obtient le sel anhydre.

La solubilité dans l'eau du cacodylate de strontium a été déterminée entre 0° et 100° et la courbe représentative établie.

Cette solubilité croît rapidement jusqu'à 27° point pour lequel le sel à 13 molécules d'eau fond totalement dans son eau de cristallisation.

A partir de cette température, la solubilité continue à augmenter mais plus lentement ; elle correspond à celle d'un hydrate contenant moins d'eau : le trihydrate ; ce dernier est stable en solution jusqu'à 52°. Au dessus, le sel stable est le monohydrate et la solubilité croît très peu avec la température jusqu'à 100°.

La solubilité relative du cacodylate de strontium est donc :

TEMPÉRATURE	SEL ANHYDRE	SEL A 13 OH^2
0°	1 partie dans 1,27 d'eau.	1 partie dans 0,38 d'eau.
15°	1 partie dans 1 d'eau.	1 partie dans 0,22 d'eau.
27°	1 partie dans 0,65 d'eau.	1 partie dans 0,00 d'eau.
52°	1 partie dans 0,48 d'eau.	
100°	1 partie dans 0,35 d'eau.	

Le diagramme des solubilités présente deux points d'inflexion, donc trois branches de courbe, établissant que le cacodylate de strontium en solution aqueuse peut exister entre 0° et 100° sous trois

©BIU Santé

états différents d'hydratation, qui sont le sel à 13 OH^2 stable entre 0° et 27°, le sel à 3 OH^2 entre 27° et 52° et le sel à 1 OH^2 entre 52° et 100°.

Le cacodylate de strontium est aussi soluble dans l'alcool méthylique et l'alcool éthylique :

SOLVANT	TEMPÉRATURE	SEL ANHYDRE pour 100 gr. de solution
Alcool méthylique	12°	56,08
Alcool éthylique à 95c.	15°	38,40
Alcool éthylique absolu	15°	38,60

Il est insoluble dans l'éther, l'acétone, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le sulfure de carbone et le benzène à la température ordinaire.

L'étude de la décomposition du cacodylate de strontium sous l'influence de la chaleur a conduit à des résultats analogues à ceux obtenus pour le cacodylate de calcium. Il commence à se décomposer vers 250° en dégageant une odeur cacodylique. Vers 310°, il noircit ; à température plus élevée il donne un résidu constitué par un mélange d'oxyde, d'arséniate et de carbonate de strontium.

Le cacodylate de strontium se conserve en flacon bien bouché pour des températures comprises entre 15° et 20°. Mais à l'air, il est assez rapidement décomposé par le gaz carbonique ; c'est pourquoi ses solutions abandonnent rapidement un précipité de carbonate de strontium.

Une solution de cacodylate de strontium traitée par l'hydrogène sulfuré donne, après évaporation, un produit cristallisé vraisemblablement constitué par un thiocacodylate de strontium.

Les cristaux de cacodylate de strontium sont constitués par des lamelles et des empilements de lamelles ayant la forme d'un hexagone régulier. Nous avons réussi à en obtenir qui ont jusqu'à 1 cm. 1/2 de longueur sur 1 cm. de largeur. Les observations goniométriques et les calculs cristallographiques nous ont permis de conclure que ces cristaux appartiennent au système monoclinique. Le cacodylate de strontium présente également des cristaux maclés par empilement des lamelles suivant le clivage *p*. Cette macle est caractérisée par l'existence sur les arêtes d'une série de gouttières à côtés inégaux, la face *m* étant toujours plus développée que la face *b* 1/3, *b* 1, *h* 1/2.

Au point de vue de ses propriétés optiques, d'abord en lumière polarisée parallèle, l'extinction se fait suivant la bissectrice des faces *mm*, ensuite, en lumière polarisée convergente, il y a apparition de branches d'hyperbole : ce qui confirme l'attribution des cristaux à

©BIU Santé

un système biaxe. Lorsque le cristal est à sa position d'extinction, les deux systèmes d'hyperboles donnent naissance à une croix noire dont le plan des axes optiques est parallèle à la section principale de l'un des nicols.

Enfin nous avons pu déterminer une valeur de la biréfringence (sans doute *nm-np*) et on l'a trouvé égale à 0,002.

Telles sont les principales propriétés du cacodylate de strontium.

Cacodylate de baryum.

Le cacodylate de baryum a été préparé d'abord par Siboni [**70**], puis par Annoni [**124**].

Annoni préconise comme procédé de préparation du cacodylate de baryum le mode opératoire suivant :

« Je triture finement dans un mortier, dit-il, parties égales de baryte hydratée en cristaux et d'acide cacodylique en ajoutant peu à peu de l'eau de baryte jusqu'à légère réaction alcaline à la phénolphtaléine. Au bout de quelques heures de repos, je décante, je filtre le liquide s'il y a lieu et j'ajoute au filtrat un cristal d'acide cacodylique pour ramener la solution neutre ; j'évapore dans le vide à température douce dans une capsule de porcelaine à fond plat. Je chauffe le résidu de l'évaporation pendant trois heures au moins à 115-120°, au sein d'une petite étuve bien fermée et en présence d'un mélange d'oxyde de potassium, d'oxyde et de chlorure de calcium fondu (pour absorber l'humidité qui se dégage au cours de la dessiccation du sel et l'anhydride carbonique contenu dans l'étuve. Je laisse refroidir toujours dans l'étuve et je pulvérise rapidement la masse sèche. Je conserve la poudre (assez hygroscopique) dans des flacons de verre coloré parfaitement secs et fermés par un bouchon émeri et paraffiné ».

Dans notre travail [**78**], nous avons indiqué la méthode de préparation pratique et nous avons également signalé les principales propriétés du cacodylate de baryum, propriétés qui n'avaient pas été étudiées par les auteurs précédents.

Le cacodylate de baryum se prépare d'une façon identique aux autres sels alcalino-terreux, en triturant au mortier 60 gr. d'acide cacodylique avec 70 gr. d'hydroxyde de baryum hydraté et en continuant le même mode opératoire que celui indiqué à propos du cacodylate de calcium.

Le cacodylate de baryum se présente sous forme d'aiguilles fines enchevêtrées incolores, très solubes dans l'eau et donnant une solution saturée limpide.

Pour obtenir des cristaux bien formés, il suffit de laisser la solu-

©BIU Santé

tion se concentrer spontanément à la température ordinaire sous une cloche en présence d'acide sulfurique concentré. Les cristaux grossissent au sein du liquide.

Analysés, ils répondent à la formule

$$[(CH^3)^2AsOO]^2Ba,\ 9\,OH^2.$$

L'étude de la déshydratation de ce sel nous a conduit à démontrer l'existence d'autres hydrates et à déterminer leurs conditions de stabilité : nous avons mis en évidence un trihydrate et un monohydrate.

Le sel à 9 molécules d'eau est stable dans des atmosphères dont la tension de vapeur est comprise entre 9 et 12 millimètres de mercure. Si on porte cet hydrate dans un dessiccateur contenant de l'acide sulfurique à 60 %, on obtient le trihydrate. Pour une concentration en acide supérieure à 70 %, ce nouvel hydrate cesse d'être stable et le terme de la déshydratation est le sel à une molécule d'eau qui se maintient tel, même sous l'action de l'acide sulfurique concentré.

Dans le vide sulfurique ou phosphorique, le sel stable est le sel anhydre.

La déshydratation, sous l'influence de la chaleur, nous a montré que lorsqu'elle s'effectuait lentement il y avait formation de carbonate de baryum, par suite de l'absorption par le sel du gaz carbonique de l'atmosphère. De 30° à 50°, le sel stable semble bien être le trihydrate de 60° à 90° ; le sel stable serait le monohydrate ; enfin, à 100° la déshydratation est complète et on a le sel anhydre.

La solubilité dans l'eau du cacodylate de baryum a été déterminée comme pour les deux sels précédents. Cette solubilité croît rapidement avec la température jusqu'à 53°, point pour lequel le sel fond entièrement dans son eau de cristallisation. Au-dessus de cette température, la solubilité augmente toujours mais plus lentement : elle répond à celle d'un hydrate normal, le sel à 3 OH^2. Ce composé est stable jusqu'à 72°. Entre 72° et 100° on constate un nouveau ralentissement de la solubilité correspondant à l'existence d'un sel encore moins hydraté : le monohydrate.

De ceci on déduit la solubilité relative du cacodylate de baryum.

TEMPÉRATURE	SEL ANHYDRE	SEL A 9 OH^2
0°	1 partie dans 1,17 d'eau.	1 partie dans 0,56 d'eau.
15°	1 partie dans 1 d'eau.	1 partie dans 0,43 d'eau.
53°	1 partie dans 0,40 d'eau.	1 partie dans 0,00 d'eau.
72°	1 partie dans 0,32 d'eau.	
100°	1 partie dans 0,27 d'eau.	

©BIU Santé

La mesure de la solubilité dans les liquides organiques nous a donné les résultats suivants :

SOLVANTS	TEMPÉRATURE	SEL ANHYDRE	SEL A 9 OH^2
Alcool méthylique	17°	61,46	»
Alcool à 95°	16°	44,11	9,32
Alcool absolu	15°	42,97	27,03

L'examen de ces chiffres montre que le cacodylate de baryum est plus soluble dans l'alcool méthylique que dans l'alcool éthylique. En outre, la solubilité dans ces alcools du cacodylate anhydre est plus élevée que celle de l'hydrate à 9 OH^2. Cette différence est d'ailleurs beaucoup plus marquée pour l'alcool éthylique. Il est vraisemblable que ces variations considérables de solubilité doivent être attribuées dans ce cas, ainsi que nous le proposons ultérieurement, à un changement de l'état d'hydratation du sel à 9 OH^2 au sein de l'alcool éthylique de concentration suffisamment élevée.

Le cacodylate de baryum est insoluble dans l'éther, l'acétone, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le sulfure de carbone et le benzène.

Le cacodylate de baryum cristallisé, déshydraté à l'étuve à 100°, ne subit qu'une faible altération résultant d'une carbonatation à l'air qui d'ailleurs s'intensifie avec le temps. Comme dans le cas des autres cacodylates alcalino-terreux, la décomposition sous l'influence de la chaleur débute vers 250° avec production d'odeur cacodylique, puis vers 325°, on observe un noircissement du produit. Le résidu est alcalin, constitué par de la baryte partiellement carbonatée, de l'arsenic métalloïdique et un faible résidu charbonneux.

Chauffé au moufle pendant deux heures à 750°, il donne un résidu constitué par de l'oxyde, du carbonate et de l'arséniate de baryum. Les solutions aqueuses concentrées de ce sel sont décomposées par le gaz carbonique de l'atmosphère. On doit donc le conserver en flacon bien bouché. La solution, traitée par un courant d'acide sulfhydrique, donne, comme dans les cas précédents, un thiocacodylate de baryum.

Le cacodylate de baryum cristallise sous la forme d'un prisme à six pans. On observe quelquefois des prismes à quatre pans. Les pointements sont assez variables mais ordinairement composés de deux faces formant un angle obtus. Ces faces peuvent être modifiées par deux troncatures inversement inclinées sur leur arête d'intersection ou par une troncature longitudinale sur l'arête d'intersection du pointement du prisme. Les observations goniométriques et les calculs cristallographiques nous ont permis de montrer que le cacodylate de baryum appartenait au système monoclinique.

©BIU Santé

Au point de vue de ses propriétés optiques, nous avons observé qu'en lumière polarisée parallèle l'extinction entre nicols croisés a lieu suivant l'allongement du prisme. L'interposition d'une lame de quartz teinte sensible montre que l'allongement est positif.

En lumière polarisée convergente, on observe des branches d'hyperbole montrant que le système est biaxe.

En résumé, l'étude systématique des cacodylates alcalino-terreux nous a permis de montrer qu'il existait un certain nombre d'analogies entre ces trois sels mais qu'ils présentaient quelques différences notamment dans leur état d'hydratation. Les cacodylates de calcium et de strontium pourront être utilisés en thérapeutique ; quant au sel de baryum, il aura son utilité en pharmacie chimique pour la préparation de nombreux autres cacodylates par double décomposition à partir du sulfate correspondant.

Cacodylate de magnésium.

Ce sel se prépare par double décomposition entre le cacodylate de baryum et le sulfate de magnésium [**70**].

Il cristallise difficilement, il est très soluble dans l'eau, moins dans l'alcool. Il a été employé comme succédané du cacodylate de calcium. On peut l'utiliser comme le sel de sodium, en injection de 2 cm³ d'une solution à 25 % [**125**]. Il est mal connu.

Cacodylate de fer.

Il y aurait, dans cette combinaison de l'acide cacodylique et du fer, à examiner le cacodylate ferreux et le cacodylate ferrique.

L'un et l'autre peuvent être obtenus par double décomposition entre le cacodylate de baryum et le sulfate ferreux ou le sulfate ferrique [**70**].

Mais si on veut concentrer la solution de cacodylate ferreux en vue d'obtenir ce sel cristallisé, il est impossible d'éviter l'oxydation et on a un résidu brun présentant les caractères des sels ferriques. Si on prend soin d'ajouter dans la liqueur à concentrer de l'acide citrique, il se fait une liqueur verte qui peut alors être évaporée à sec sans être trop altérée le résidu repris par l'alcool absolu de façon à éliminer l'acide citrique présente à la fois les réactions des sels ferreux et des sels ferriques.

Par contre, le cacodylate ferrique peut être préparé par double décomposition entre le cacodylate de baryum et le sulfate ferrique.

On l'obtient encore en traitant l'hydrate ferrique par l'acide cacodylique, mais on n'a qu'un sel basique. Mais en traitant une molécule

©BIU Santé

d'hydrate ferrique dialysé par 6 molécules d'acide cacodylique, on prépare le cacodylate ferrique ; il suffit d'évaporer à sec dans le vide et d'épuiser la masse par le chloroforme qui enlève l'excès d'acide cacodylique, on purifie par dissolution dans l'alcool méthylique [**126**].

Pour la préparation de solutions pour l'usage hypodermique, on peut utiliser la méthode suivante : 17 gr. d'oxyde de calcium sont éteints dans 50 cm³ d'eau et traités par 83 gr. 63 d'acide cacodylique dissous dans 100 cm³ d'eau. D'autre part, 84 gr. 25 de sulfate ferreux sont dissous dans une solution de lactose à 10 %. On mélange les deux solutions, on bouche et on agite souvent. On laisse reposer plusieurs jours et on complète à 300 cm³ avec la solution de lactose à 10 % : 3 cm³ de la liqueur contiennent 1 gr. de cacodylate de fer [**127**].

Le cacodylate ferrique à l'état sec se présente sous forme d'une poudre blanche, légèrement jaunâtre, très soluble dans l'eau, moins soluble dans l'alcool [**70**].

Le cacodylate de fer du commerce serait constitué par un mélange de citrate de fer ammoniacal et de cacodylate de sodium obtenu en mélangeant les deux sels avec de l'acide citrique et en évaporant la solution verte ainsi faite [**35**].

On utilise aussi un mélange de cacodylate de fer et de citrate de sodium en solution dans la glycérine [**128**]. Le citrate de sodium interviendrait pour empêcher l'hydrolyse du cacodylate de fer [**129**].

Sans être bien connu, le cacodylate de fer en solution a été utilisé en médecine dès qu'on a eu étudié les propriétés physiologiques de l'acide cacodylique ; l'association de l'arsenic et du fer semblant tout à fait indiquée dans la chlorose. Des études ont été faites sur sa toxicité. Il est peu toxique, mais il l'est plus que ses composants (acide cacodylique et fer), il peut s'utiliser en injections hypodermique, ou par la bouche.

Par voie hypodermique, il ne produirait pas de troubles du côté des reins, ni d'accidents généraux.

Par voie digestive, il ne provoque pas de troubles graves et ne communique pas à l'haleine une odeur d'ail aussi accentuée que le cacodylate de sodium. Il réussirait bien dans la chlorose et la tuberculose pas trop avancée [**130**].

Le cacodylate de fer a été utilisé également par Salvioli [**70**] mais ses injections seraient douloureuses [**131**] et produiraient une réaction inflammatoire due à la réaction acide des sels ferriques, laquelle ne devrait pas avoir lieu si on utilisait le sel ferreux [**132**].

Enfin, le cacodylate de fer a pu être employé associé au cacodylate de sodium, mais il est alors nécessaire d'utiliser un cacodylate de

©BIU Santé

sodium bien neutre de façon à éviter un précipité d'hydrate de fer ; ce qui se produit avec le cacodylate de sodium du commerce, qui est toujours légèrement alcalin [**133**].

En définitive, l'utilisation thérapeutique du cacodylate de fer reste encore à mettre au point.

Cacodylate de manganèse.

Le cacodylate de manganèse peut s'obtenir en saturant l'acide cacodylique par l'hydrate de manganèse pur. C'est une poudre cristallisée rose, soluble dans l'eau en donnant une solution brune.

Au point de vue thérapeutique, il donnerait de bons résultats dans la neurasthénie, il provoque l'augmentation des polynucléaires et relève l'état général chez les prétuberculeux. Le cacodylate de manganèse est utilisé en injection hypodermique, il augmente les forces, la tension artérielle, relève l'appétit, il augmente la quantité d'urée dans les urines, diminue l'indican, enfin donne une sensation de bien-être au malade [**134**].

Cacodylate de cuivre.

Le cacodylate de cuivre a été signalé comme une gomme bleue incristallisable [**3**].

Cacodylate de mercure.

Le cacodylate de mercure se prépare par action directe de l'acide cacodylique sur l'oxyde jaune de mercure [**3**].

Il cristallise en prismes brillants, très solubles dans l'eau froide. Il est décomposable par l'eau chaude et est également soluble dans l'alcool.

Au point de vue thérapeutique, il est utilisé dans le traitement de la syphilis en injections intramusculaires [**135**]. On a également utilisé le « cacodylhydrargyre », qui serait une combinaison de cacodylate d'ammonium avec l'oxyde de mercure, à la dose de 1 à 2 centigr. [**136**].

Cacodylate de bismuth.

$[(CH^3)^2AsOO]^3Bi, 8OH^2$.

Le cacodylate de bismuth est obtenu par combinaison directe de l'acide cacodylique et de l'oxyde de bismuth [**137**] par double décomposition entre le cacodylate de calcium et le sulfate de bismuth [**138**].

Il cristallise avec 8 molécules d'eau en prismes hexagonaux, et ne

©BIU Santé

perd la totalité de son eau de cristallisation qu'au-dessus de 120° avec commencement de décomposition.

Il fond dans son eau de cristallisation à 82°. Il est très soluble dans l'eau, l'alcool et la glycérine. Il est insoluble dans l'éther, le chloroforme et le benzène. Sa solution donne plus difficilement des sels basiques que les sels de bismuth d'acides minéraux.

Le cacodylate de bismuth a été utilisé contre la syphilis, en injection intramusculaire ou intraveineuse. Il aurait d'ailleurs une meilleure action lorsqu'il serait associé aux sels de mercure [**139**]. La solution se fait en présence de mannite pour empêcher la précipitation d'oxyde de bismuth hydraté.

Le cacodylate de bismuth aurait la même toxicité que les autres composés solubles du bismuth et pourrait être associé au cacodylate de sodium dans une solution de sérum saccharosé isotonique [**140**].

Le cacodylate de bismuth est un diurétique, provoquant une diurèse rapide surtout hydrique et chlorurée [**141**].

A côté de ce cacodylate de bismuth qui est un sel de l'acide cacodylique, des essais ont été effectués pour obtenir un homologue du cacodyle dans lequel l'arsenic serait remplacé par le bismuth [**142**]. Ce composé n'a pas été bien défini.

Cacodylate d'uranyle.

$$[(CH^3)^2AsOO]^2UO^2.$$

Ce sel est préparé par double décomposition entre le cacodylate de sodium et l'acétate d'uranyle [**143**].

C'est une poudre jaune insoluble dans l'eau et les solvants organiques, décomposable par les acides et les bases. Chauffé à une température supérieure à 300°, il laisse un résidu de O^8U^3. Traité par l'hydrogène sulfuré, en suspension dans l'alcool méthylique, il fournit un thiocacodylate d'uranyle,

$$[(CH^3)^2AsOS]^2UO^2,$$

qui se présente sous forme d'une masse brune soluble dans l'acétone, l'alcool méthylique, l'alcool éthylique, insoluble dans l'éther et la benzine. Calciné, il donne un résidu de O^8U^3 et un dégagement de sulfure de cacodyle et de soufre.

Le cacodylate d'uranyle étant insoluble pourrait servir à doser le radical uranyle et à le séparer du fer et de l'aluminium qui ne précipitent pas par le cacodylate de sodium [**144**].

©BIU Santé

Cacodylates des terres rares.

En précipitant une solution de chlorures de métaux rares, on a préparé les cacodylates d'yttrium, d'holmium et de disprosium.

En faisant bouillir un mélange d'hydroxydes de métaux rares avec de l'acide cacodylique, on a obtenu les cacodylates de néodyme, de samarium et de gadolinium.

Les mieux connus sont les suivants :

Le cacodylate de néodyme

$$[(CH^3)^2AsOO]^6Nd^2,\ 16\,OH^2$$

cristaux améthystes solubles dans l'eau.

Le cacodylate de samarium

$$[(CH^3)^2AsOO]^6Sm^2 16\,OH^2$$

cristaux blancs peu solubles dans l'eau froide [**145**].

Le cacodylate de praséodyme

$$[(CH^3)^2AsOO]^6Pr^2 16\,OH^2$$

cristaux verts solubles dans l'eau.

Le cacodylate d'yttrium

$$[(CH^3)^2AsOO]^6Y^2 18\,OH^2$$

cristaux blancs insolubles dans l'eau froide.

Le cacodylate de thullium

$$[(CH^3)^2AsOO]^6Tm^2 16\,OH^2$$

presque insoluble dans l'eau bouillante [**146**].

Tous ces cacodylates donnent facilement des sels doubles avec les chlorures, les azotates ou les sulfates. C'est ainsi qu'ont été décrits les suivants :

Le chlorocacodylate de lanthane cristallisé :

$$2[(CH^3)^2AsOO]^3La,\ Cl^3La,\ 18\,OH^2.$$

Le chlorocacodylate de cérium, cristaux blancs fibreux :

$$2[(CH^3)^2AsOO]^3Ce,\ Cl^3Ce\,18\,OH^2.$$

Le chlorocacodylate de néodyme, cristaux violets fibreux :

$$2[(CH^3)^2AsOO]^3Nd,\ Cl^3Nd\,18\,OH^2.$$

On a décrit également le sulfato-cacodylate de cérium.

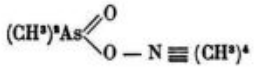
Tous ces cacodylates de terres rares ont été préparés en vue de la séparation de ces différents métaux.

©BIU Santé

COMBINAISONS DE L'ACIDE CACODYLIQUE AVEC LES BASES ORGANIQUES

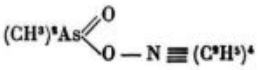
Cacodylates d'ammoniums quaternaires [147].

Cacodylate de tétraméthylammonium.



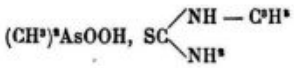
Ce sont des cristaux hygroscopiques fondant vers 80-82° en tube scellé.

Cacodylate de tétraéthylammonium.



Son point critique est 50°. Par refroidissement, il se solidifie en forme cristallisée.

Cacodylate de thiosinamine.



Il est préparé à partir de ses composants. C'est une poudre cristalline soluble dans l'eau et l'alcool, moins dans l'éther et difficilement dans le benzène [148].

Cacodylate d'antipyrine [149].

$(CH^3)^2AsOOH, C^{11}H^{12}ON^2, 2OH^2$.

Le cacodylate d'antipyrine se prépare en traitant une solution alcoolique d'antipyrine par une solution alcoolique concentrée d'acide cacodylique. On fait bouillir et on laisse cristalliser en présence d'acide sulfurique. Il renferme deux molécules d'eau de cristallisation.

En solution, il donne un précipité blanc par la soude ou la potasse, mais non par l'ammoniaque. Avec le sulfate de cuivre, il donne une fluorescence légère, avec le perchlorure de fer une coloration rouge sang, avec l'acide azoteux une coloration bleue. Il précipite par les réactifs des alcaloïdes. Chauffé avec l'hypochlorite de sodium, il se développe une odeur d'amande amère.

©BIU Santé

Cacodylate de pipérazine [150].

$[(CH^3)^2AsOOH]^2C^4H^{10}N^2$, $4OH^2$.

Ce sel est obtenu en évaporant une solution aqueuse de pipérazine avec l'acide cacodylique.

Il se présente sous forme de cristaux incolores renfermant 4 molécules d'eau de cristallisation, fondant à 54-55°. Il se décompose à 100°.

Sa solution est acide à la phtaléine et alcaline à l'élianthine. Elle donne avec le chlorure mercurique un précipité avec une solution d'iode dans l'iodure de potassium un précipité rouge brun ; avec l'acide picrique et l'acétate d'urane des précipités jaunes.

Cacodylate de quinine.

Ce sel est préparé par double décomposition entre le sulfate de quinine et le cacodylate de baryum [35].

C'est une poudre blanche plus soluble dans l'eau froide que dans l'eau chaude.

On connaît également le cacodylate de cocaïne. Ces deux sels sont peu utilisés.

Cacodylate de codéine [70].

Le cacodylate de codéine s'obtient également par double décomposition entre le sulfate de codéine (employé en excès) et le cacodylate de baryum. La solution est filtrée pour séparer le sulfate de baryum et concentrée au bain-marie jusqu'à pellicule. L'excès de sulfate de codéine cristallise le premier par refroidissement ; le cacodylate, plus soluble, cristallise le dernier. On reprend le tout par l'alcool qui dissout le cacodylate de codéine et non le sulfate et on abandonne à cristallisation. Il cristallise d'ailleurs difficilement.

Le cacodylate de codéine se présente sous forme d'une poudre blanc rosée, soluble dans l'eau et l'alcool, peu soluble dans l'éther. Sa solution est alcaline à l'hélianthine et au tournesol, acide à la phtaléine.

Traité par le permanganate de potassium, il y a d'abord décoloration de ce sel puis production d'une coloration jaune et d'un précipité brun.

Avec le sulfate de cuivre, il y a un précipité blanc bleuâtre.

Avec le sulfate ferreux, il donne un précipité vert bleu à chaud comme les cacodylates alcalins. Avec l'acide sulfurique concentré et

©BIU Santé

une goutte de perchlorure de fer, il donne une coloration bleue intense (réaction de la codéine).

Le cacodylate de codéine pourrait avoir son application dans le traitement de la tuberculose sous forme de pilules ou de sirop.

Cacodylate de strychnine.

Le cacodylate de strychnine a été préparé par Eysseyric de la façon suivante [**151**] : il dissout à chaud un mélange équimoléculaire de strychnine et d'acide cacodylique dans l'alcool à 60°, il fait bouillir, évapore à sec et fait cristalliser dans l'alcool.

Bouillot [**152**] indique de le préparer en chauffant avec précaution au réfrigérant ascendant une solution chloroformique de strychnine et d'acide cacodylique.

En faisant varier les conditions de cristallisation, les produits obtenus sont différents.

Le cacodylate de strychnine est un sel blanc peu soluble dans l'eau, plus soluble dans l'alcool et la glycérine. Il est d'ailleurs décomposé par l'eau en acide cacodylique et en strychnine qui précipite ; cette décomposition par l'eau est une réaction limitée, mais il est impossible d'obtenir le sel cristallisé par évaporation de ses solutions aqueuses [**153**].

Il a été introduit dans la thérapeutique par Eysseyric. En réalité, le sel utilisé est surtout un mélange dans des proportions déterminées de sulfate de strychnine et de cacodylate de sodium. Baroni [**154**] préfère d'ailleurs utiliser l'azotate de strychnine, qui cristallise anhydre, et un cacodylate de sodium bien défini préparé en saturant exactement une quantité connue d'acide cacodylique par la soude. De cette façon on est certain du produit que l'on utilise, car le sulfate de strychnine ne contient pas toujours une proportion bien définie d'eau de cristallisation (5 ou 7 molécules). L'auteur utilise donc un mélange de cacodylate de sodium et d'azotate de strychnine associé au glycérophosphate de sodium en solution dans la glycérine. Puis il stérilise à 112° à l'autoclave. Maccone [**155**] prétend que les solutions de strychnine-glycérophosphate de sodium ne doivent pas être neutralisées comme l'indique Baroni par la glycérine, parce que ce dernier composé n'est pas indifférent. En réalité, de telles préparations sont difficiles.

Bragislowskaja recommande la neutralisation par l'acide chlorhydrique, qui empêche bien la précipitation de la strychnine [**156**].

Enfin, Goursat [**157**] a mesuré le pH exact de solutions à base de sulfate de strychnine, de cacodylate et glycérophosphate de sodium,

©BIU Santé

a montré le rôle des tampons et déterminé les conditions optima de solubilité du sulfate de strychnine.

Le cacodylate de strychnine a été utilisé comme reconstituant dans la tuberculose.

COMBINAISON DE L'ACIDE CACODYLIQUE AVEC LES PHÉNOLS

Cacodylate de gaïacol.

$(CH^3)^2AsOO - C^6H^4OCH^3$.

Le cacodylate de gaïacol a été obtenu par Barbary et Rebeck [**158**]. Il est formé de l'union d'une molécule d'acide cacodylique avec une molécule de gaïacol.

C'est un sel blanc cristallin, hygroscopique, contenant environ une molécule d'eau de cristallisation. Il donne les réaction du gaïacol.

Il est décomposé par l'eau en gaïacol et acide cacodylique. Il est d'ailleurs instable, et son instabilité peut être montrée en le traitant par l'éther qui enlève le gaïacol, celui-ci étant plus soluble dans ce solvant que l'acide cacodylique.

Si on essaye de le chauffer pour prendre son point de fusion, il est également décomposé.

En solution, le cacodylate de gaïacol ne peut donc exister, mais on a un mélange d'acide cacodylique et de gaïacol [**159**].

Angletti [**160**], en étudiant la courbe des points de fusion de différents mélanges d'acide cacodylique et de gaïacol, a constaté qu'il existait deux anomalies : une pour le pourcentage 47,53 de gaïacol, qui correspond à la combinaison équimoléculaire d'acide cacodylique, et de gaïacol, et l'autre, pour le pourcentage 87,3 de gaïacol et 12,7 d'acide cacodylique qui correspond à un eutectique fondant à 18°. L'auteur a essayé de déterminer également la cryoscopie du cacodylate de gaïacol en solution aqueuse pour voir si ce composé était entièrement dissocié comme l'ont prétendu Astruc et Murco.

Le cacodylate de gaïacol a donné de bons résultats dans la tuberculose et surtout dans la grippe en injection hypodermique [**161**]. Pour l'utiliser en solution hypodermique, il est nécessaire de le dissoudre dans le moins possible d'alcool et de glycérine [**162**] pour que l'injection ne soit pas trop douloureuse, la solution aqueuse étant acide au tournesol.

©BIU Santé

Combinaison de l'acide cacodylique avec l'acide cinnamique.

Acide cinnamyl-cacodylique.

$C^6H^5 - CH = CH - COOH$, $(CH^3)^2AsOOH$.

L'acide cinnamyl-cacodylique est produit par la combinaison d'une molécule d'acide cacodylique et d'une molécule d'acide cinnamique. Ce sont des cristaux fondant vers 80° sans décomposition, ne perdant pas de poids à 100°.

L'acide cinnamyl-cacodylique est peu soluble dans l'éther, la glycérine, les huiles. Il est très soluble dans l'alcool et est décomposé en ses éléments par l'eau exactement comme le cacodylate de gaïacol [**159**].

L'acide cinnamyl-cacodylique obtenu pur pourra être utilisé en thérapeutique soit sous forme pilulaire, soit en injections ; la décomposition par l'eau n'empêchant pas qu'on ait un produit pur.

Combinaison de l'acide cacodylique avec l'iode.

Acide tétraiodocacodylique [**163**].

$(CHI^2)^2AsOOH$.

L'acide tétraiodocacodylique forme des cristaux jaune soufre insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool bouillant ou dans beaucoup d'acide acétique. On l'obtient en le précipitant, par l'acide azotique dilué, d'une solution de son sel de sodium ou d'ammonium.

Il est complètement décomposé si on le fait bouillir longtemps avec de l'acide azotique. Il est scindé par les alcalis, à l'ébullition, en donnant de l'iodure de méthylène et de l'arséniate de sodium [**80**].

Le tétraiodocacodylate de sodium cristallise dans l'alcool à 90° en larges tablettes jaunes contenant 6 molécules d'eau de cristallisation.

DESTRUCTION DE LA MOLÉCULE CACODYLIQUE

Le problème de la minéralisation de l'arsenic contenu dans la molécule cacodylique a intéressé de nombreux auteurs, en vue de la détermination de cet arsenic. Nous ne donnerons pas le détail de ces méthodes analytiques, mais nous les citerons seulement pour mémoire :

Imbert et Badel [**112**] ont d'abord essayé le dosage de l'arsenic dans l'acide cacodylique éliminé par les urines. La matière organique a été détruite par la méthode de Gautier en employant le mé-

©BIU Santé

lange sulfo-nitrique, puis après avoir neutralisé par la potasse et chassé l'acide azotique en excès, le résidu a été repris par l'azotate de potassium et la potasse, puis à nouveau par l'acide sulfurique pour se débarrasser de l'acide azotique. L'arsenic a été caractérisé au moyen de l'appareil de MARSH.

PELLERIN recommande d'évaporer l'urine et de fondre le résidu avec de l'azotate et du carbonate de potassium [**164**].

BARTHE et PÉRY [**115**] font la recherche dans l'urine en l'évaporant en présence d'acide azotique ; le résidu est traité par un nitrate et un carbonate alcalin, mais il se dégage une odeur de cacodyle. Il y a donc des pertes d'arsenic sous forme de composés volatils du cacodyle.

HEFFTER [**116**] évapore l'urine, fait une fusion alcaline avec la potasse et l'azotate de potassium, le résidu repris par l'acide chlorhydrique et l'arsenic est dosé à l'état de sulfure.

DENIGÈS détruit la matière organique par la méthode générale, ajoute de l'azotate de potassium et fait une fusion ignée avec du bisulfate de potassium [**165**].

D'EMILIO [**166**] dissout la substance dans l'acide sulfurique et ajoute du sulfate et du permanganate de potassium. Il neutralise ensuite par l'ammoniaque jusqu'à faible acidité et précipite par l'acide sulhydrique.

GANASSINI extrait l'acide cacodylique de l'urine par le chloroforme et l'alcool amylique, il évapore et fait passer dans l'appareil de MARSCH [**56**].

CARLSTON recherche l'arsenic dans l'urine par électrolyse ; le métalloïde est entraîné par l'hydrogène à la cathode sous forme d'hydrogène arsénié qui noircit un papier à l'azotate d'argent [**72**].

BRESSANIN traite par l'acide sulfurique à 45° BAUMÉ pendant deux heures, chasse SO^2 par un courant d'air et dose l'acide arsénique [**167**].

RUPP détruit la matière organique par l'acide azotique et le permanganate de potassium [**168**], ou par l'acide sulfurique et le permanganate [**169**], il ajoute de l'iodure de potassium et dose l'iode libéré.

MAILLARD oxyde les composés volatils du cacodyle en acide cacodylique et par suite en acide arsénique par le persulfate d'ammonium et l'acide sulfurique, et dose l'arsenic à l'état de pyroarséniate [**170**].

DEBOURDEAUX emploie le persulfate de sodium pour détruire la molécule organique [**171**].

MATHIEU utilise la méthode de DENIGÈS, fait une fusion ignée par l'azotate de potassium et dose par la méthode diaphanométrique de Bougault [**119**].

©BIU Santé

Poggi et Polverini détruisent par le persulfate de potassium et l'acide sulfurique et dosent à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien [172].

Friedlænder emploie l'acide sulfurique, l'acide azotique et le permanganate de potassium et indique une nouvelle méthode en utilisant l'acide sulfurique, l'eau oxygénée, à 30 volumes et le permanganate de potassium [173].

Friedrichs et Meyer se servent du bioxyde de manganèse et l'acide sulfurique dans un ballon de Kjeldahl [174].

Rupp et Hammann prennent le permanganate de potassium [175] et l'acide sulfurique et décolorent par l'acide oxalique.

Dans la méthode que nous avons publiée antérieurement, nous utilisions l'acide sulfurique et l'oxalate de potassium. Dans ces conditions, l'arsenic passe à l'état d'anhydride arsénieux et peut être dosé par l'iode [176].

Enfin Rupp et Poggendorf donnent une dernière méthode en employant le permanganate de potassium, l'acide sulfurique et le bioxyde de magnésium [177].

CONCLUSION

Nous avons essayé de retracer ici l'histoire de cette série cacodylique, point de départ des arsénicaux organiques qui constituent des médicaments si importants.

Tous ces composés cacodyliques ont reçu de nombreuses applications thérapeutiques, c'est pourquoi il nous intéresse vivement de continuer leur étude, et nous pensons pouvoir doter la science de quelques cacodylates nouveaux que nous publierons prochainement.

René Tiollais,
Professeur à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Rennes.

BIBLIOGRAPHIE

[1] L.-G. Toraude. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1902, **6**, p. 82.
[2] C. Cadet de Gassicourt. *Mémoires des savants étrangers*, **3**, p. 633.
[3] R. Bunsen. *Poggendorf Annalen*, 1837, **40**, p. 219 ; *Poggendorf Annalen*, **42**, p. 145 ; *Annalen der Chemie und Pharm.*, 1837, **24**, p. 271 ; *Annalen der Chemie und Pharm.*, 1839, **31**, p. 175 ; *Annalen der Chemie und Pharm.*, 1841, **37**, p. 1 ; *Annalen der Chemie und Pharm.*, 1842, **42**, p. 14 ; *Annalen der Chemie und Pharm.*, 1843, **46**, p. 1 ; *Ann. de Chimie et Physique*, 1842, **6**, p. 167.
[4] A. Valeur et P. Gailliot. *C. R. Ac. Sc.*, 1927, **185**, p. 956.
[5] V. Auger. *C. R. Ac. Sc.*, 1904, **138**, p. 1705.
[6] A. Valeur et P. Gailliot. *C. R. Ac. Sc.*, 1927, **185**, p. 779.

©BIU Santé

[7] R. Bunsen. *Ann. de Chim. et Phys.*, 1842 (3e s.), **6**, p. 206.
[8] V. Auger. *C. R. Ac. Sc.*, 1906, **142**, p. 1151.
[9] R. Bunsen. *Ann. de Chim. et Phys.*, 1843 (3e s.), **8**, p. 356.
[10] J.-B. Dumas. *Ann de Chim. et Phys.*, 1843 (3e s.), **8**, p. 362.
[11] A. Cahours et A. Riche. *C. R. Ac. Sc.*, 1853, **36**, p. 1001 ; 1854, **39**, p. 541
[12] A. Valeur et P. Gailliot, *C. R. Ac. Sc.*, 1927, **185**, p. 779.
[13] R. Bunsen. *Ann. de Chim. et Phys.*, 1842 (3e s.), **6**, p. 216.
[14] A. Cahours. *Bull. Soc. Chim.*, 1861, **3**, p. 429 (*Répertoire de Chimie pure*).
[15] W. M. Dehn et B. B. Wilcox. *Amer. chem. Journ.*, 1906, **35**, p. 1.
[16] W. Steinkopf et G. Schwen, *Ber. d. chem. Ges.*, 1921, **54**, p. 1437.
[17] V. Auger. *C. R. Ac. Sc.*, 1906, **142**, p. 1151.
[18] W. Steinkopf et W. Mieg. *Ber. d. chem. Ges.*, 1920, **53**, p. 1013.
[19] A. Valeur et P. Gailliot. *Bull. Soc. chim.*, 1927, **41**, p. 1481.
[20] F. A. Lee, C. Thing et W. M. Dehn. *Journ. amer. chem. Soc.*, 1923, **45** p. 2996.
[21] A. Valeur et P. Gailliot. *Bull. Soc. Chim.*, 1927, **41**, p. 1321.
[22] L.-C. Maillard et E. Murlay. *Bull. Soc. Chim.*, 1920 (4e s.), **27**, p. 756.
[23] A. Baeyer. *Annalen der Chem. und Pharm.*, 1858, **107**, p. 257-269 ; *Bull. Soc. Chim.*, 1858, **1**, p. 97.
[24] G. J. Burrows et E. E. Turner. *Journ. chem. Soc.*, 1920, **117**, p. 1373.
[25] A. Cahours. *C. R. Ac. Sc.*, 1860, **50**, p. 1022 ; *Bull. Soc. Chim.* (*Répert. de Chimie pure*), 1860, **2**, p. 255.
[26] W. Steinkopf et Müller. *Ber. d. chem. Ges.*, 1922, **54**, p. 847.
[27] W. Steinkopf, Donat et Jaeger. *Ber. d. chem. Ges.*, 1922, **55**, p. 2606.
[28] E. Gryghkiewitch-Trohimowski, L. Mateyak et Zabblotski. *Bull. Soc. Chim.*, 1927 (4e s.), **41**, p. 1323.
[29] A. Job et H. Guinot. *Zentr. Blatt*, 1921, **4**, p. 870.
[30] W. Steinkopf et W. Mieg. *Ber. d. chem. Ges.*, 1920, **53**, 1013
[31] Arno Müller. *Zeitsch. anorg. Chem.*, 1918, **103**, p. 55.
[32] H. Wieland et H. Welsche. *Ann. der Chem.*, 1923, **431**, p. 30.
[33] A. Valeur et P. Gailliot. *C. R. Ac. Sc.*, 1927, **185**, p. 70 ; *Bull. Soc. Chim.*, 1927, **41**, p. 1481.
[34] E. Gryszkiewicz-Trochimowski et S. F. Sikorski. *Bull. Soc. Chim.*, 1927, **41**, p. 1576.
[35] C. Inverni. *Boll. chim. farm.*, 1923, **62**, p. 129.
[36] H. Guinot. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1923 (7e s.), **27**, p. 55.
[37] A. Valeur et P. Gailliot. *C. R. Ac. Sc.*, 1927, **184**, p. 1559 ; *Bull. Soc. Chim.*, 1927, **41**, p. 1322.
[38] V. Auger. *C. R. Ac. Sc.*, 1903, **137**, p. 925.
[39] A. Astruc. *Bull. Soc. Chim.*, 1909 (4e s.), **5**, p. 808.
[40] H. Baud et A. Astruc. *C. R. Ac. Sc.*, 1907, **144**, p. 1345.
[41] De Forcrand. *C. R. Ac. Sc.*, 1892, **115**, p. 611 ; *C. R. Ac. Sc.*, 1900, **130** p. 1758.
[42] Jan von Zawidski. *Ber. d. chem. Ges.*, 1903, **36**, p. 3325.
[43] Jan von Zawidski. *Ber. d. chem. Ges.*, 1904, **37**, p. 153.
[44] A. Hantzsch. *Ber. d. chem. Ges.*, 1904, **37**, p. 1076.
[45] P. Müller et Ed. Bauer. *C. R. Ac. Sc.*, 1904, **138**, p. 1009.
[46] Jan von Zawidski. *Ber. d. chem. Ges.*, 1904, **37**, p. 2289.
[47] Jan von Zawidski. *Ber. d. chem. Ges.*, 1904, **37**, p. 2298.
[48] A. Hantzsch. *Ber. d. chem. Ges.*, 1904, **37**, p. 2705.
[49] J. Johnston. *Ber. d. chem. Ges.*, 1904, **37**, p. 3625.
[50] James Walker. *Zeitschr. physikal. Chem.*, 1905, **51**, p. 705.
[51] G. Bredig. *Ber. d. chem. Ges.*, 1904, **37**, p. 4140.

©BIU Santé

[52] Bror Holmberg. *Zeitschr. physikal. Chem.*, 1910, **70**, p. 153.
[53] Ch. Morton. *J. chem. Soc., London*, 1928, **131**, p. 1401.
[54] H. Imbert. *C. R. Ac. Sc.*, 1899, **129**, p. 1244.
[55] Dioscoride Vitali. *Boll. chim. farm.*, 1901, **40**, p. 657.
[56] Domenico Ganassini. *Boll. chim. farm.*, 1903, **42**, p. 5.
[57] Dioscoride Vitali. *Boll. chim. farm.*, 1903, **42**, p. 64.
[58] L. Barthe et R. Péry. *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1901 (6e s.), **13**, p. 209.
[59] J. Bougault. *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1903 (6e s.), **17**, p. 97.
[60] W. La Coste. *Ann. der Chemie*, 1881, **208**, p. 1.
[61] Enrique V. Zappi et Venancio Deulofeu. *Bull. Soc. Chim. de France*, 1928 (4e s.), **43**, p. 1230.
[62] J. Golse. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, **67**, p. 84.
[63] L. Barthe et A. Minet. *C. R. Ac. Sc.*, 1909, **148**, p. 1609, et *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1909, **49**, p. 254.
[64] A. Miolati et R. Pizzighelli. *Journ. für prakt. Chemie*, 1908 (2e s.), **77**, p. 417.
[65] Fichter et Elkind. *Ber d. chem. Ges.*, 1916, **49**, p. 247.
[66] H. Schultz. *Ber. d. chem. Ges.*, 1879, **12**, p. 21.
[67] J. Marschall et W. D. Green. *Amer. chem. Journ.*, **8**, p. 128.
[68] A. Heffter. *Schweiz. Wochenschr. f. Pharm.*, 1901, **39**, p. 193.
[69] Armand Gautier. *Bull. Acad. Méd.*, 31 octobre 1899 (2e s.), **42**, p. 402, et *Bull. Sc. pharmacol.*, 1899, **1**, p. 32.
[70] Giuseppe Siboni. *Boll. chim. farm.*, 1902, **41**, p. 7 et 73.
[71] Armand Gautier. *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1899 (6e s.), **10**, p. 209 et 497
[72] C. E. Carlston. *Zeitschr. physik. Chemie*, 1906, **49**, p. 410.
[73] G. C. Gualdoni. *Giorn. Farm. Chim.*, **79**, p. 78.
[74] Jose Sevilla. *Rev. Centro Estud. Farmacia Bioquimica*, 1930, **19**, p. 612.
[75] François Martin. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1934, **41**, p. 24.
[76] J. Wagemans et P. Meurice. *Arch. intern. Pharmacod. et Thérapie*, 1926, **31**, p. 439.
[77] H. Imbert et A. Astruc. *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1899 (6e s.), **10**, p. 392
[78] René Tiollais, Contribution à l'étude des cacodylates alcalino-terreux. *Thèse dipl. Pharm. sup.*, Paris, 1933, et *Bull. Soc. chim. de France*, 1936 (5e s.), **3**, p. 70.
[79] Giuseppe Bressanin. *Boll. chim. farm.*, 1911, **50**, p. 655.
[80] V. Auger. *C. R. Ac. Sc.*, 1908, **146**, p. 1280.
[81] A. Rosenheim et R. Bilecki. *Ber. d. chem. Ges.*, 1913, **46**, p 539, et *Bull. Soc. chim. de France*, 1913, **14**, p. 1012.
[82] Danlos. XIIe Congrès de Médecine, in *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1899 (6e s.), **10**, p. 209, et *Bull. Sc. pharmacol.*, 1900, **1**, p. 528.
[83] Armand Gautier. *Bull. Acad. Méd.*, 6 juin 1899 (3e s.), **41**, p. 604.
[84] Armand Gautier. *Bull. Acad. Méd.*, 7 août 1900 (2e s.), **44**, p. 190.
[85] Ch. Gallois. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1901, **3**, p. 438, et *Bull. Soc. Thérap.*, 9 octobre 1901.
[86] Ludwig Weilschenblau. *Münch. med. Wochenschr.*, 1932, **79**, p. 268.
[87] J. L. Peyre. *La Presse Médicale*, 1919, n° 61, p. 615.
[88] E. Choay. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1900, **2**, p. 257.
[89] Henry Maréchal. Le cacodylate de sodium à haute dose contre la syphilis et certaines dermatoses. *Thèse doct. Méd.*, Paris, 1920, in *Union pharm.*, 1920, **61**, p. 69.
[90] Paul Ravaut. *La Presse Médicale*, 1920, p. 73, et *Union pharmac.*, 1920, **61**, p. 89.
[91] L. Cheinisse. *La Presse Médicale*, 8 janvier 1921, p. 26, et *Journ. Pharm. et Chim.*, 1921 (7e s.), **24**, p. 229.

©BIU Santé

[92] Léon Launoy. *C. R. Ac. Sc.*, 1910, **151**, p. 897.
[93] Langlois et Rachid. *C. R. Soc. Biol.*, 28 avril 1900, et *Bull. Sc. pharmacol.*, 1900, **1**, p. 294.
[94] Italo Simon. *Boll. Soc. Chim. medic.*, Pavia, 1926, **1**, p. 1189.
[95] Italo Simon. *Arch. internat. Pharmacod. et Thérapie*, 1932, **42**, p. 283.
[96] E. Orbach. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1924, **50**, p. 1371.
[97] F. Widal et P. Merklen. *Soc. méd. des Hôp.*, Paris, 2 mars 1900.
[98] Hayem. *Soc. médic. des Hôp.*, Paris, 2 mars 1900.
[99] Pietro Bissiri. *Clin. med. ital.*, 1925, **56**, p. 545.
[100] A. P. Dustin et Ch. Grégoire. *Bull. Acad. roy. de Méd. de Belgique*, 1933, **13**, p. 585.
[101] P. Testoni et P. Bissiri. *Arch. di Farmacol. sperim.*, **40**, p. 269 et 273.
[102] G. Rosenthal. *Bull. Soc. Thérap.*, 1919, p. 201.
[103] Troupeau. *Union pharmac.*, 1901, **9**, p. 7.
[104] J. Renaut. *Bull. Acad. Méd.*, 30 mai 1899 (3e s.), **41**, p. 545
[105] R. Simon. *Gaz. hebdom. de Méd. et Chir.*, 25 février 1900.
[106] Paul Lemaire. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1909, **49**, p. 117.
[107] J. Steuer. *Wien. med. Wochenschr.*, 1920, **40**, p. 2133.
[108] A. Demo. *Giorn. farm. chim.*, 1920, **69**, p. 113.
[109] Paul Fleury et M. Hourwitz. *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1919 (7e s.), **20**, p. 369.
[110] M. A. Leclère. *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1920 (7e s.), **21**, p. 133.
[111] R. Bertrand. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1919, **26**, p. 407.
[112] H. Imbert et E. Badel. *C. R. Ac. Sc.*, 1900, **130**, p. 581, et *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1900 (6e s.), **11**, p. 549.
[113] L. Jung et M. Bourgeois. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **98**, p. 704.
[114] C. Pagel. *Union pharmac.*, 1900, **28**, p. 129.
[115] L. Barthe et R. Péry. *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1901 (6e s.), **13**, p. 209.
[116] A. Heffter. *Schweiz. Wochenschr. f. Pharm.*, 1901, **39**, p. 193.
[117] C. E. Carlston. *Zeitschr. physikal. Chem.*, 1908, **49**, p. 410.
[118] W. H. Bloemendal. *Archiv der Pharm.*, 1908, **246**, p. 599.
[119] L. Mathieu. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **87**, p. 171.
[120] J. Carle, H. Blanc et F. Leuret. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **87**, p. 521.
[121] T. Kuroda. *Arch. für exp. Path. und Pharmak.*, **120**, p. 330.
[122] Adriano Valenti. *Arch. di Farmacol. sperim.*, 1912, **13**, p. 165.
[123] H. V. Zappi et Alice Manini. *Rev. Fac. Sciencias quim.*, La Plata, 1929, **6**, p. 59, in *Bull. Soc. Chim. de France*, 1929 (4e s.), **45**, p. 154.
[124] Angelo Annoni. *Boll. chim. farm.*, 1905, **44**, p. 485.
[125] Burlureaux. *Soc. Thérap.*, 27 mars 1901 ; *Bull. Sc. pharmacol.*, 1901, **3**, p. 188.
[126] O. J. Moskowa et V. A. Terechina. *Archiv der Pharm.*, 1928, **266**, p. 599.
[127] A. C. Barbano. *Giorn. farm. chim.*, 1924, **63**, p. 145.
[128] Paolo Piava. *Giorn. farm. chim.*, 1919, **58**, p. 293.
[129] Fritz Dezeine. *Journ. de Pharm. Belgique*, 1920, **2**, p. 621.
[130] A. Gilbert et P. Lereboullet. *Congrès internat. Méd. (Section de Thérap.)*, Paris, août 1900. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1900, **1**, p. 526.
[131] P. Masucci et G. A. Glothower. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1925, **97**, p. 587.
[132] Giuseppe Siboni. *Boll. chim. farm.*, 1923, **62**, p. 165.
[133] A. C. Barbano. *Boll. chim. farm.*, 1907, **46**, p. 8.
[134] G. Lemoine. *Bull. Soc. Thérap.*, 1924, p. 274 et *Journ. Pharm. et Chim.*, 1925, **1**, p. 182.
[135] Vayas. *Bull. Soc. Biol.*, 25 mai 1900.
[136] Jullien et Berlioz. *Bull. Sc. pharm.*, 1903, **8**, p. 103.
[137] P. Clausmann. *Bull. Soc. Chim.*, 1923, **33**, p. 447.

©BIU Santé

[138] E. Merck, Otto Wolfes et Justus Petersen. *Chim. Zent. Blatt*, **1925**, **11**, p. 440, *D. R. P.*, 403.054 K. 1, 1923-1924.
[139] M. Picon. *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1928 (8e s.), **7**, p. 387.
[140] F. Mercier. *Bull. Soc. Thérap.*, 1923, n° **4**, p. 85.
[141] A. Besnier. *Jour. de Pharm. et Chim.*, 1930, **11**, p. 465.
[142] D. Ganassini et U. Santi. *Boll. chim. farm.*, 1925, **64**, p. 289.
[143] Arno Müller. *Zeit. anorg. Chem.*, 1918, **103**, p. 55.
[144] E. Isnard. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1925, **32**, p. 131.
[145] Ch. James, F. M. Hoben et Ch. Robinson. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1912, **34**, p. 276, *Chem. News*, 1912, **105**, p. 121.
[146] Wittemore et C. James. *Jour. Amer. Chem. Soc.*, 1913, **35**, p. 127, *Chem News*, 1913, **107**, p. 75.
[147] Q. Mingoia. *Annal. de chim. appl.*, 1933, **23**, p. 104.
[148] Zugmeyer. *Swiss.*, p. 72.704
[149] L. Barthe. *Bull. Trav. Soc. Pharm.*, Bordeaux, 1914, **54**, p. 353 ; *Union Pharm.*, 1915, **56**, p. 104
[150] A. Astruc. *Bull. Soc. chim.*, 1916, **19**, p. 392.
[151] F. Eysseric. Traitement de la tuberculose pulmonaire par le cacodylate de strychnine à haute dose. *Thèse Doct. Méd.*, Lyon, 1902.
[152] J. Bouillot. *Jour. de Pharm. et Chim.*, 1926 (8e s.), **4**, p. 145
[153] R. Bertrand. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1919, **26**, p. 407.
[154] E. Baroni. *Boll. chim. farm.*, 1907, **46**, p. 688 ; *Giorn. farm. chim.*, **54**, p. 337.
[155] G. Maccoen. *Boll. chim. farm.*, 1927, **66**, p. 321.
[156] R. Bragilowskaja. *Pharm. Journ. Russ.*, 1928, p. 1 et 25.
[157] M. Goursat. *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1931, **14**, p. 432.
[158] F. Barbary et Rebeck. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1900, **2**, p. 121.
[159] A. Astruc et H. Murco. *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1900, **12** p. 553 ; 1902, **16**, p. 447.
[160] Angletti. *Giorn. farm. chim.*, 1927, **76**, p. 165.
[161] F. Barbary et E. Hamaide. *Bull. Acad. Méd.*, 7 janvier 1919 (3e s.), **81**, p. 39.
[162] L. O. ... eco farmaceutico (Caracas, Venezuela) del la farmacia moderna di Madrid. *Boll. chim. farm.*, 1924, **63**, p. 106.
[163] V. Auger. *C. R. Ac. Sc.*, 1907, **145**, p. 808.
[164] G. Pellerin. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1926, **33**, p. 202
[165] G. Denigès. *Bull. Soc. chim.*, 1901, **25**, p. 952.
[166] Luigi d'Emilio. *Boll. chim. farm.*, 1902, **41**, p. 633.
[167] Giuseppe Bressanin. *Boll. chim. farm.*, 1907, **50**, p. 727.
[168] E. Rupp. *Archiv der Pharm.*, 1917, **255**, p. 305.
[169] E. Rupp. *Archiv der Pharm.*, 1918, **256**, p. 192.
[170] L. C. Maillard. *Bull. Soc. chim.*, 1919, **25**, p. 192.
[171] L. Débourdeaux. *Bull. Sc. Pharm.*, 1921, **28**, p. 145-155, 191-203, 289-295.
[172] R. Poggi et An. Polvérini. *Atti R. Acad. dei Lincei.* Roma (6), 1926, **4**, p. 315, Florentz Univ.
[173] G. Friedlænder. *Apoth. Zeitg*, 1929, **44**, p. 528.
[174] G. Friedrichs et K. Meyer *Apoth. Zeitg*, 1930, **45**, p. 440.
[175] E. Rupp et G. Hamann. *Apoth. Zeitg*, 1930, **45**, p. 1.070.
[176] René Tiollais. *Assoc. franç. Avanc. des Sciences*, Nancy, 1931, p. 450 ; *Thèse Pharm. sup.*, Paris, 1933.
[177] E. Rupp et A. Poggendorf. *Apoth. Zeitg*, 1933, **48**, p. 246.

©BIU Santé

VARIÉTÉS

Les fleurs d'*Hibiscus Sabdariffa*. Leur utilisation en diététique.

Dans notre alimentation journalière, tant à l'état de santé que de maladie, les boissons, aussi bien en qualité qu'en quantité, jouent un rôle important.

A notre époque, dans toutes les classes de la société, les boissons alcooliques ou excitantes sont consommées en trop grande abondance, et souvent, les médecins se voient obligés de les interdire, ou tout au moins de conseiller leur restriction à un grand nombre de personnes, spécialement aux femmes et aux enfants.

C'est pour cette raison que la consommation des jus de fruits s'est beaucoup développée dans ces dernières années, et que l'usage du café décaféiné tend à supplanter les infusions de café ordinaire et de thé. Aussi, une nouvelle boisson aromatique acidulée, non excitante, rafraîchissante, agréable au goût et de couleur flatteuse, à la fois hygiénique et économique, est-elle intéressante à connaître et même à propager. C'est le thé de fleurs de *Sida* ou *Hibiscus Sabdariffa*, communément appelé thé rose.

Pendant la dernière guerre d'Abyssinie, les Italiens furent obligés de s'inquiéter de l'alimentation de leurs soldats, en eau et boissons hygiéniques. Pour pouvoir consommer des eaux souvent malsaines, ils utilisèrent les infusions théiformes chaudes ou froides de fleurs de *karkadé* (nom indigène des fleurs d'*Hibiscus Sabdariffa*), couramment employées comme boisson par les indigènes africains et dont ils purent s'approvisionner largement en Erythrée.

Cette boisson ayant eu l'agrément des soldats, s'est bientôt propagée dans le civil, en Italie, dont les habitants, à la suite des sanctions, ne voulurent plus consommer le thé anglais et se trouvaient assez rationnés en café d'importation.

On n'absorba plus que du *thé rose;* l'usage en est resté; il se répand même dans l'Europe centrale, et quelque peu en France, avec l'assentiment des médecins, qui le recommandent au lieu de thé et de café, aux personnes qui ne peuvent supporter les excitants.

Quoique cette plante fut connue depuis longtemps, son étude phar-

©BIU Santé

macologique a été reprise récemment par K. Leupin (*Acta pharm. Helvetica*, 1935, p. 138), et par P. Rovesti (*Farmacista Ital.*, 1935, 3, p. 13-16), qui confirment entièrement les travaux antérieurs, et concluent à l'adoption de cette boisson hygiénique.

L'*Hibiscus Sabdariffa* L. (*Sida Sabdariffa*) est une Malvacée tropicale, originaire de l'Amérique centrale, d'où elle fut importée dans les Indes, à Java, Ceylan et en Afrique tropicale.

C'est une plante annuelle, qui, suivant la variété et le mode de culture, peut atteindre depuis la taille d'un arbrisseau jusqu'à près de 5 m. La variété à tige rouge est seule cultivée pour la fleur.

La tige porte de grandes feuilles isolées à pétiole long, découpées, à nervures palmatiformes, vert clair, glabres à leur face inférieure, veloutées à leur face supérieure.

A l'aisselle des feuilles naissent des fleurs jaunes, tachetées sur fond brun. Ces fleurs sont constituées par un calice à 5 pétales, lobées, soyeuses, présentant 10 nervures, trois fois plus grandes que les sépales, constituées par de petites feuilles étroites, linéaires, ciliées de soies raides.

A maturité, la capsule à 5 loges, qui constitue le fruit, est entourée du calice entier long de 2 à 3 cm., dont les pétales ont en partie disparu par la dessiccation, le restant et les sépales sont devenus charnus par maturation et entièrement colorés en rouge carmin foncé, non seulement en surface, mais dans toute l'étendue des tissus. C'est ce qui constitue la drogue utilisée.

Commercialement, ces fleurs arrivent en Europe sous forme de débris floraux irrégulièrement fracturés, de coloration rouge foncé, très voisine de celle des roses de Provins, constitués par de petites languettes charnues de 2 à 3 cm. de long, associées par 2 ou par 3, terminées en pointes assez détachées et présentant chacune un épaississement des tissus masquant une nervure; à la base se détache une petite lamelle aiguë un peu plus foncé et on constate nettement la trace non pigmentée de l'insertion sur la base du fruit, qui a disparu le plus souvent.

Cet *Hibiscus* est surtout cultivé dans diverses régions comme plante à fibres textiles. Ces fibres sont connues à Madras sous le nom de Roselle Red Sorrel, et font l'objet d'un commerce important. Elles sont également cultivées à la Jamaïque.

La racine est surtout utilisée en médecine populaire comme purgatif doux. Elle renferme principalement des tartrates en forte proportion (Maisch), qui lui confèrent son activité.

Les indigènes consomment assez souvent les feuilles comme légumes. D'après le professeur Jumelle, elles fourniraient dans certaines

©BIU Santé

régions un agent de coagulation pour le caoutchouc par l'acidité de leur suc.

Elles sont également utilisées dans la médecine populaire, dans les affections inflammatoires et biliaires.

Les graines brunâtres, réniformes, obovales aplaties, de 2 mm. de long environ, renferment un albumen huileux; torréfiées, elles sont utilisées dans l'alimentation. Elles renferment environ 29 % de protéines et 17 % de matières grasses. L'huile qu'on en retire est utilisable pour l'alimentation; elle se rapproche de l'huile de coton : densité à 15°C., 0,923; indice d'iode, 107,5; indice de saponification, 193.

De tous temps, dans les pays où elles sont cultivées, les fleurs d'*Hibiscus* sont utilisées de diverses manières dans les mets, ou pour la préparation de boissons, ou comme colorant des tissus.

Elles doivent leur coloration à la présence d'un glucoside anthocyanique, soluble dans l'eau, la *gossypétine* $C^{15}H^{10}O^8$, inactif au point de vue physiologique, étudié par Perkin ; elles renferment également de l'*hibiscine* et un peu de *quercétine*. La coloration fournie par les infusions ou extraits est rouge groseille foncé en milieu acide (leur réaction naturelle) et elle vire au bleu vert en milieu alcalin; avec le sous-acétate de plomb, on obtient une précipitation de la matière colorante en bleu céleste.

Ces fleurs ne contiennent ni alcaloïde, ni base purinique ou autres, par conséquent, aucun principe actif sur l'organisme.

Par contre, on y rencontre une forte proportion d'acides organiques auxquels les infusions doivent leur saveur acidulée, d'un goût exquis de citron. Elles sont riches en acide ascorbique.

K. Leupin, qui, l'année dernière, les a étudiées au point de vue pharmacologique, a pu isoler à côté d'une petite quantité d'acide oxalique, l'acide citrique, l'acide malique et un peu d'acide tartrique. L'acidité calculée en acide citrique est d'environ 16 %.

Elles contiennent, en outre, une certaine quantité de mucilage et fournissent environ 55 % d'extrait aqueux.

P. Rovesti a confirmé cette composition et précisé les indications diététiques et thérapeutiques de ces fleurs.

On les a utilisées pour colorer en rouge vif les sirops et liqueurs. C'est un colorant végétal naturel, inoffensif, qui peut être autorisé sans réserve.

P. Rovesti annonce que les infusions de thé rose provoquent une diurèse abondante, sont légèrement diaphorétiques et détermineraient une activation de la sécrétion hépatique; qu'elles diminueraient l'hyperviscosité du sang et la pression sanguine et seraient utiles dans l'artério-sclérose; que, d'autre part, elles activeraient les sécrétions

©BIU Santé

digestives et les contractions intestinales et même agiraient comme antiseptique intestinal.

Nous croyons qu'il ne faut pas exagérer et que ce thé rose agit comme toutes les boissons chaudes non excitantes et non irritantes, prises pendant et surtout après les repas, sur l'estomac des dyspeptiques hypersthéniques et dans le tympanisme stomaco-intestinal.

Le professeur Albert Robin insistait sur l'utilité et la valeur de ces infusions, qui relèvent la motricité de l'estomac et favorisent la digestion.

Le thé rose est donc simplement une boisson acidulée chaude et ne doit pas être considéré comme un médicament réel. Cette boisson hygiénique et économique se prépare avec une cuillerée à soupe de fleurs environ pour 1 litre d'eau bouillante : on laisse infuser pendant cinq à dix minutes. On peut le prendre tel quel ou additionné de sucre; quelques-uns le corsent avec un peu de zeste de citron ou un autre aromate à volonté.

On ne peut le mélanger avec le lait, le mélange caillerait par suite de l'acidité de l'infusion.

On peut également se contenter d'une macération un peu plus prolongée dans l'eau froide et la boire froide ou même glacée pendant l'été.

Chaud ou froid, il constitue une boisson très agréable et rafraîchissante il calme la soif pendant les chaleurs ou à la suite de travaux pénibles, ou de marches prolongées des ouvriers, sportmen, soldats; les malades fébricitants, les opérés chirurgicaux, les convalescents le supportent volontiers; son emploi n'empâte pas la bouche; il est très apprécié par les enfants et les scouts.

En résumé, nous estimons que ce thé de fleurs d'*Hibiscus* est susceptible de se répandre et de supplanter les boissons excitantes ou alcooliques dans un grand nombre de circonstances; en raison de sa composition et de ses propriétés, les médecins doivent en préconiser l'usage. La culture de l'*Hibiscus Sabdariffa* dans nos colonies africaines est très possible et devrait être recommandée afin que nous puissions nous passer des importations étrangères.

Dr J. Chevalier.

Nota. — Cette plante est répandue en A. O. F., presque dans tous les villages indigènes, et il serait très aisé, si la consommation s'élevait, d'en faire un article d'exportation courante. Il suffirait que la droguerie française en prévienne le Gouvernement général à Dakar et les grandes sociétés commerciales de l'Ouest africain.

©BIU Santé

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

PIETTRE (Maurice). **Biochimie des protéines.** Un vol. in-8°. Prix, 75 fr., 375 p., Baillière, édit., Paris, 1937. — Cette monographie résume les recherches de Piettre, sur les protides isolés, par une méthode nouvelle, des liquides et des tissus organiques divers; elle constitue un ensemble original et marque un grand progrès dans nos conceptions sur la nature et l'importance de ces biocolloïdes. Elle heurtera à plus d'un point de vue les idées enracinées, et c'est là que nous voyons sa qualité prédominante.

Tout d'abord, par la méthode expérimentale. Cette méthode peut être résumée facilement : c'est le fractionnement des diverses matières protéiques par la floculation au moyen de l'acétone, opérée à froid, et en fonction d'un pH+ strictement déterminé. De cette façon, on isole des protides variés selon leur degré de dispersion et d'hydratation, allant des albumines hydrophiles et fortement dispersées aux globulines hydrophobes et peu dispersées, en passant par une série de matières intermédiaires que Piettre appelle « myxoprotéines ». Ces matières intermédiaires que l'on peut fractionner également se distinguent des anciennes « euglobulines », « pseudoglobulines » (simples mélanges), « paraglobulines », etc.

Quels sont les avantages de la méthode à l'acétone? Au point de vue chimique, il faut noter tout d'abord, que les protides ainsi obtenus sont très fortement délipidés et également assez nettement déminéralisés. Leur teneur en lipides ne dépasse pas 0,4 °/₀ et celui en matières minérales — 0,3 °/₀; leur composition chimique est assez stable. Piettre a même réussi, dans certaines conditions, à les obtenir cristallisés.

Au point de vue *biologique*, il semble résulter des recherches déjà effectuées à ce sujet que ces protides représentent diverses activités biologiques du sérum et des organes : ainsi, on retrouve sur leurs dispersions les réactions de floculation variées proposées pour dépister certains états pathologiques, tels que la syphilis, la tuberculose, etc. (Vernes).

Au point de vue *physico-chimique*, les travaux de Boutaric semblent démontrer que les caractères physiques, tels que le degré de dispersion, d'hydratation, etc., sont conservés dans les micelles protidiques, séparées de leur substratum; tout au moins les changements éventuels évoluent parallèlement avec ceux des liquides originaires.

Au point de vue *technique*, la méthode à l'acétone permet de préparer de grandes quantités de protides en un laps de temps très court.

En dehors de toutes ces données, la monographie de Piettre renferme un grand nombre d'aperçus originaux, notamment en ce qui concerne le cancer, l'activité « trophique » de la cellule. D'une façon générale, le chapitre de la physiologie des protides est très intéressant et sera très goûté des physiologistes.

Parmi les conclusions que Piettre tire des recherches effectuées déjà sur ces produits, il y en a deux qu'il convient de souligner tout particulièrement :

©BIU Santé

1° le pouvoir-tampon des protides et 2° la structure des liquides organiques.

Pour PIETTRE, les matières isolées par la méthode à l'acétone à froid n'ont qu'un pouvoir d'adsorption envers les ions H ou OH, mais elles ne neutralisent pas la moindre quantité de ces ions. Pour PIETTRE, les corps protidiques isolés sont chimiquement inertes, contrairement aux idées de LOEB et de ceux qui partagent encore cette opinion.

En s'appuyant sur le fait que sur des matières protéiques, isolées du sérum, on retrouve les caractères biologiques, les proportions des constituants protéiques et ioniques, ainsi que les caractères physico-chimiques de ce dernier, PIETTRE arrive à une conclusion générale suivante : « Les protéines n'existeraient donc pas à l'état de liberté dans du sérum, mais se trouveraient mélangées, substituées dans une même particule ». Toutefois, il ne faut pas voir dans cette conclusion une analogie quelconque avec le point de vue exprimé récemment par un auteur, selon lequel l'unité constitutionnelle du sérum serait une « molécule sérique »... Pour PIETTRE, il s'agit d'une particule complexe, hétérogène, cimentée, dont l'acétone et l'action du froid seuls permettent la désintégration sans démolir les caractères essentiels de chacun d'eux.

Bien d'autres points de vue exprimés par PIETTRE se prêtent à des réflexions, ce qui est exceptionnel à notre époque où les ouvrages imprimés sont caractérisés par le souci de se mettre au diapason des opinions régnantes.

W. KOPACZEWSKI.

CATTELAIN (E.). **Pour comprendre la chimie moderne**. Un vol., 258 p., DOIN (G.), édit., Paris, 1935. — La nouvelle édition de ce petit livre prouve qu'il remplit bien son but. L'abbé Th. MOREUX a été bien inspiré de s'adresser à E. CATTELAIN pour le rédiger. Il ne pouvait trouver auteur plus qualifié par ses connaissances, plus minutieux dans son exposé. Le livre de vulgarisation doit se mettre à la portée du lecteur non spécialisé, mais il ne doit pas pour cela laisser de côté les sujets les plus difficiles. L'écueil a été soigneusement évité par l'auteur adroit. C'est véritablement une introduction à la connaissance de la chimie la plus moderne. La radio-activité et la désintégration des atomes, la structure des atomes et la classification périodique, les équilibres chimiques et les théories des ions constituent autant de chapitres heureux, habilement et clairement traités que beaucoup d'anciens étudiants aimeront lire, relire... et faire lire. R. LECOQ.

TERRIEN (E.). **Pédiatrie pratique, répertoire de mise au point, indications et moyens thérapeutiques**. Un vol. 248 p. Prix 24 fr., MASSON et Cie, édit., Paris, 1936. — L'âge et les réactions biologiques particulières à l'enfant nécessitent certaines prescriptions ou certaines restrictions thérapeutiques qui ne sont, habituellement, qu'incomplètement envisagées dans les traités généraux de Thérapeutique. Il n'en est pas de même dans cet ouvrage qui donne toute sa place à la clinique infantile, en éliminant cependant les questions banales et depuis longtemps étudiées. Seuls les sujets qui se rapportent à des types cliniques peu fréquents, à des moyens de diagnostic ou de traitement très rarement employés, sont dépeints ici. Ils se trouvent exposés dans une série de courtes notes, classées judicieusement par ordre alphabétique, qu'une table analytique complète très heureusement à la fin du volume. On y trouvera une série d'articles consacrés aux maladies infectieuses (typhoïde, tétanos, diphtérie, rhumatisme, érythème infectieux), aux médications anti-infectieuses, aux maladies du sang, de la rate et des vaisseaux (anémie, leucémie, purpura, splénomégalie, acrodynie, etc...), aux maladies des glandes (thymus, thyroïde,

©BIU Santé

surrénales), aux maladies de l'appareil digestif, aux affections hépatiques, respiratoires, génito-urinaires, osseuses ou nerveuses, enfin aux maladies de la face, à la syphilis et à la dermatologie.

La personnalité de l'auteur nous est un sûr garant des conseils autorisés qui s'y trouvent condensés. R. LECOQ.

LECOQ (Raoul). **Travaux du laboratoire de l'hôpital de Saint-Germain-en-Laye** (Tome II). Un vol. in-8°, broché, environ 450 pages. Prix, 80 fr., VIGOT frères, édit., Paris, 1936. — M. LECOQ a réuni dans ce volume certains travaux publiés en 1935 par lui-même, ou effectués avec l'aide de ses collaborateurs; c'est le deuxième volume ainsi présenté. Il est divisé en trois parties : la *première* traite du rôle de certains glucides, des bacilles lactiques et de l'acide lactique dans la production du déséquilibre alimentaire; la *deuxième* comprend l'étude de quelques substances comme la gomme Verek, le lévulose, la manne, la sorbite et l'huile de ricin, dont l'action pectorale, laxative ou purgative, paraît attribuable au déséquilibre alimentaire; la *troisième* est réservée au travail de R. CAREL sur le rôle de l'anté-hypophyse dans la production de l'obésité. Les indications bibliographiques de chaque partie sont données dans une table des matières, en tête de l'ouvrage.

Souhaitons que M. R. LECOQ, dont l'activité considérable se concrétise ainsi, puisse longtemps continuer et félicitons-le de cette idée de groupement des travaux, dont il assume la direction ou l'inspiration, en un volume qui rend la recherche infiniment plus aisée. Em. PERROT.

Description de l'arbre à quinquina (Mémoire inédit de Joseph DE JUSSIEU). 1 fasc. in-4°, 45 p. texte et 20 reproductions en héliogravure des originaux de l'auteur, Paris, 1936. — Rien de ce qui touche l'histoire des *quinquinas* ne peut rester indifférent, aussi faut-il féliciter la *Société du traitement des quinquinas*, héritière des PELLETIER, DELONDRE et LEVAILLANT (marque des 3 cachets) de s'être assuré du concours de notre confrère PANCIER, directeur honoraire de l'École de Médecine et Pharmacie d'Amiens, pour cette plaquette exécutée magistralement par les soins de M. R. LE DUPUY.

Joseph DE JUSSIEU naquit à Lyon, le 3 septembre 1704, le dernier de seize enfants, dont ANTOINE et BERNARD, les célèbres botanistes.

Joseph, d'abord botaniste, avait délaissé quelque peu cette branche, pour les mathématiques. Il fut adjoint à la mission de BOUGUER et LA CONDAMINE, qui partit en 1735, chargée de travaux astronomiques au Pérou, par l'Académie des Sciences

Après sept années de séjour, la mission revint en France, mais Joseph DE JUSSIEU, qui s'était livré à des recherches sur les végétaux utiles, notamment sur les quinquinas, ne put se résoudre a quitter le Pérou, qu'il parcourut en tous sens à partir de 1747, jusqu'au Paraguay.

Il revint à Lima en 1755 et, jusqu'en 1761, y exerça la médecine pour vivre, tout en étudiant le sous-sol, la flore, construisant des chemins, des ponts, dressant des cartes, etc..., mais il ne put résister à la fatigue et au climat, et fut obligé de rejoindre Paris en 1775, malade au point de reconnaître difficilement son frère, et à peu près privé de raison; il mourut le 11 avril 1779, après quarante années d'un labeur scientifique qui le classe parmi les grands Français.

Tous les bibliophiles voudront posséder cette plaquette, tirée seulement à 1.500 exemplaires pour fêter le centenaire de la marque du sulfate de quinine dite « 3 cachets ». Em. PERROT.

©BIU Santé

VLASSOV (Serge). **Espèces alimentaires du genre « Artocarpus ».** I. L'*Artocarpus integrifolia* L. ou *jacquier*, 1 fasc. in-8°, 80 p., avec 15 fig., Bruxelles, 1936. — On sait que le genre *Artocarpus* fournit à l'alimentation des indigènes de divers pays tropicaux trois espèces : le jacquier (*A. integrifolia* L.), l'arbre à pain (*A. incisa* L. var. *apyrena*), et le faux arbre à pain (*A. incisa* L. var. *seminifera*).

Ce travail du laboratoire de Recherches chimiques et onialogiques du Congo belge, à Tervueren, est posthume, l'auteur étant mort en 1934; ses collègues de l'Institut colonial belge le publient après avoir compulsé les notes de VLASSOV.

C'est surtout une monographie du Jacquier, très bien illustrée de photographies, suivie d'une bonne bibliographie.

Les fruits du Jacquier renferment 40 p. 100 d'amidon et la valeur alimentaire en est indiscutable; aussi faut-il conseiller de multiplier l'arbre autour des villages et des concessions et le long des chemins; il fournit un ombrage important et son bois résistant, de densité moyenne, est utilisé pour divers usages, en ébénisterie, charpente, charronnerie. Em. PERROT.

GAUDIN (O.). **Recherches sur l'action physiologique des pyréthrines.** *Thèse Doct. ès Sc.*, 129 p., avec 22 fig. et graph., VIGOT frères, Paris, 1937. — Depuis que STAUDINGER et RUZICKA ont, en 1924, isolé des capitules du *Chrysanthemum cinerariæfolium* Vis., dit « pyrèthre insecticide de Dalmatie », les principes chimiques définis donnant à la plante ses propriétés bien établies d'insecticide et vermicide, il va sans dire que leur étude n'a pas été sans provoquer de nombreuses recherches.

La bibliographie qui suit l'excellent et remarquable travail de M. O. GAUDIN, en donne la preuve.

Mais si l'on sait que les pyréthrines sont des éthers d'un alcool-cétone, la pyréthroline par l'acide chrysanthème-mono-carbonique (pyréthrine I) ou l'acide chrysanthème-di-carbonique (pyréthrine II), si l'on s'est aperçu que leur toxicité s'exerçait seulement sur des animaux à sang froid, il restait à pénétrer plus profondément dans leur mode d'action et préciser leurs qualités physiologiques dans le régime animal.

La thèse de M. GAUDIN est un travail considérable d'ordre physiologique, et déjà, il en ressort que la prétendue innocuité des pyréthrines pour les animaux à sang chaud n'est exacte que dans l'administration *per os* de ces substances.

Au contraire, si l'on injecte, dans la cavité générale, des suspensions de pyréthrines, faites dans un solvant convenable, tous les animaux réagissent avec des modalités différentes et l'intoxication se manifeste à des degrés variables avec les groupes d'animaux considérés, mais sans exception.

Il n'en reste pas moins que, pratiquement, dans la lutte contre les parasites externes et internes de l'homme et des animaux supérieurs, rien n'est changé et que, prises par la bouche, les pyréthrines sont pratiquement absolument inoffensives, tandis que leur toxicité est parfois formidable chez les animaux à sang froid. Les Crustacés, à cet égard, jouissent d'une sensibilité extrême : avec 0 milligr. 0001 au kilogramme apparaissent les phénomènes d'incoordination, la paralysie est complète avec 0 milligr. 001 au kilogramme, et la mort se manifeste *toujours* avec 0 milligr. 01 au kilogramme.

M GAUDIN a opéré avec des pyréthrines pures (préparées par M. RIPERT, cet autre spécialiste de la question, dont j'ai présenté ici-même le beau travail, publié l'an dernier, ayant pour titre : *Le Pyrèthre français*. Ses recherches s'étendent dans le régime animal, depuis les Infusoires ciliés,

©BIU Santé

par les Polypes, les Echinodermes, les Insectes, les Vers, les Mollusques jusqu'aux Vertébrés à sang froid et même à titre de comparaison à la Souris et aux Oiseaux.

Complétant les études de toxicité, M. GAUDIN, avec les conseils du professeur LAPICQUE, a étudié également l'action des pyréthrines sur le nerf et le muscle isolé, sur les centres modificateurs des chronaxies périphériques, etc., etc. C'est donc un travail de haute tenue scientifique qui fait honneur à son auteur et lui a valu les compliments mérités de son Jury, auxquels je m'associe pleinement, m'excusant de ne pouvoir, dans cette rubrique, m'étendre sur certains faits importants qui auront leur répercussion dans l'emploi des pyréthrines pour la lutte contre les parasites de l'homme, des animaux et des végétaux utiles, comme aussi dans l'appréciation de la valeur des insecticides qui se recommandent des pyréthrines.

Em. PERROT.

Formulaire Astier. Un vol., in-16, 1232 p. Prix, 30 fr., VIGOT frères, édit., Paris, 1937, 7e édition. — Point n'est besoin, dans ce *Bulletin*, de présenter à nos lecteurs le *Formulaire* ASTIER, que chaque édition nous a déjà montré sous une forme très différente, par suite du soin apporté à la mise au point de certaines questions que le progrès scientifique a fait évoluer, mais cependant d'apparence identique. C'est pourquoi, je m'associe très volontiers aux conclusions de mon vieil ami, le professeur Fernand BEZANÇON, qui a préfacé cette édition :

« C'est vraiment le livre qui répond à toutes les questions, de quelque nature qu'elles soient, dispense des recherches longues et parfois infructueuses, dissipe les doutes, ravive les souvenirs et offre à chaque instant le réconfort de ses précisions, la réponse aux problèmes les plus compliqués.

« Ajoutons que c'est une sorte de tour de force d'avoir fait tenir autant de choses dans un volume de 1.200 pages et qui reste aussi maniable, aussi facile à consulter. La faveur des médecins ira à cette septième édition, dont certains chapitres ont été entièrement remaniés par une parfaite mise à jour, comme elle est allée aux précédentes. Et ce sera justice. » Em. P.

DE GRAILLY (R.) et DERVILLEE (P.). **Les cholagogues. Évolution des idées sur le mode d'action des médications cholagogues.** Un vol., in-8° raisin, 70 p., 11 fig. (dont 6 radiogr.) dans le texte. Prix, broché, 20 fr., VIGOT frères, édit., Paris, 1936. — Pendant longtemps, les cholagogues ont été confondus avec les purgatifs. Les auteurs nous donnent à ce sujet d'intéressantes citations, tirées du Recueil de l'École de Salerne, des remèdes approuvés de Mme FOUQUET (1679), des œuvres médicales du XVIIIe et du XIXe siècle. Cependant, Nicolas LÉMERY avait bien défini l'action cholagogue. Les médicaments préconisés étaient extrêmement nombreux; citons seulement le polypode, l'agaric, la rhubarbe, l'absinthe, la chélidoine, la scille, l'aloès, le nitre, le fer, les eaux minérales naturelles (Pougues, Spa) et artificielles, etc.; les bains étaient aussi réputés très utiles.

Ce n'est guère que depuis 1920 que l'on a fait une distinction dans les cholagogues entre les cholérétiques vrais, qui accroissent la sécrétion biliaire, et les cholécystokinétiques, qui assurent la déplétion de la vésicule biliaire, en tenant compte des contractions de celle-ci et du relâchement du sphincter d'ODDI.

L'expérimentation a utilisé chez l'animal les fistules vésiculaires, cholédociennes, ou duodénales (CARNOT et GAEHLINGER, CHABROL, CHARONNAT, MAXIMIN, etc.) et, chez l'homme le tubage duodénal d'EINHORN et l'épreuve

©BIU Santé

de MELTZER-LYON. La radiographie a aussi apporté une importante contribution à ces études. Il en est résulté qu'on distingue maintenant une action cholagogue indépendante de l'action purgative.

Parmi les cholérétiques, on peut désormais compter : les sels biliaires, l'acide oléique, l'acide glycocholique, certains acides aromatiques, l'atophan, l'huile de Haarlem, le chlorure et le citrate de magnésium, le neptal, les extraits d'*Evonymus*, de *Combretum*, de *Cynara Scolymus*, de diverses Labiées et Composées; parmi les cholécystokinétiques, le sulfate de magnésium, la peptone, les huiles végétales.

Le boldo, les sels de sodium, le calomel, etc., sont doués d'une action encore mal définie. Enfin, l'huile de paraffine et le cyanure de mercure semblent inefficaces à ces points de vue.

Comme on le voit, il y a encore place pour bien des recherches, l'observation clinique étant ici souvent en désaccord avec les résultats de l'expérimentation (repas d'épreuve, instillation duodénale, etc.). Il faut aussi tenir compte des rapports fonctionnels des voies hépato-biliaires avec le tube gastro-duodénal et tout ceci ne laisse pas d'être complexe.

Signalons, pour terminer, l'index bibliographique, qui comporte plus de 125 références et félicitons les auteurs de cette étude si consciencieuse d'un sujet tout d'actualité. R. WEITZ.

PETTIT (Auguste). **Sérothérapie anti-poliomyélitique d'origine animale (S. A. P.) [Seize années d'expérimentation clinique].** Un vol. in-8°, broché, 272 p., avec 9 fig. Prix, 30 fr., MASSON et Cie, édit., Paris, 1936. — Mon excellent ami le professeur Auguste PETTIT, de l'Institut Pasteur, vient de réunir en un substantiel volume tout ce qui a trait au sérum anti-poliomyélitique d'origine animale (sérum A. PETTIT), dont les débuts de préparation remontent à 1918.

Partant de deux faits connus : 1° la nature de l'agent de la poliomyélite, microbe invisible, filtrant au travers de bougies de porcelaine; 2° le pouvoir neutralisant vis-à-vis du virus poliomyélitique, du sérum de singe guéri de cette affection, l'auteur entreprit ses premiers essais sur un mouton, puis bientôt après sur des singes et sur des chevaux.

Il établit ainsi toute une technique pour l'obtention de sérums équins riches en immunisines, ainsi que pour le titrage de l'activité de ces sérums, et éventuellement leur purification et leur concentration.

Une large expérimentation clinique, poursuivie en France et même hors d'Europe, permit de se rendre compte des doses à employer, tant par voie intra-rachidienne que par voie intra-musculaire.

Pour être efficace, ce mode de sérothérapie doit être *précoce* et *intense* : on a beaucoup moins de chance de sauver un malade lorsque le bulbe rachidien et les centres encéphaliques sont déjà envahis. Une quantité de 50 à 60 cm³, répartie en plusieurs doses dans la journée, constitue le volume à injecter, en moyenne, par jour, pour un adulte de 70 Kgs; en cas de besoin, cette quantité peut même être largement dépassée, et l'éventualité d'accidents sériques ne doit pas faire hésiter à mettre en pratique cette sérothérapie énergique, puisque sans elle, la maladie peut évoluer vers la mort, ou bien, le plus souvent, laisser des paralysies graves, qui rendent l'individu infirme pour toute sa vie.

De nombreuses observations de malades traités par le sérum d'origine animale occupent la moitié de l'ouvrage; il suffit de laisser parler ces faits pour établir la démonstration du pouvoir curatif de sérum. Peut-être même le sérum préparé à partir du sang de singe immunisé peut-il agir comme

©BIU Santé

préventif, en temps d'épidémie, chez les enfants exposés à la contagion. Dans un avenir prochain, nous serons sans doute fixés sur ce point.

Enfin, 25 pages de bibliographie, accompagnée d'observations critiques de l'auteur, complètent cet ouvrage documenté, qui établit le bilan d'une longue, minutieuse et fructueuse expérimentation. E. PERROT.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

L'arrêt du cœur au cours de la chloroformisation prolongée est-il dû à une excitation des ganglions inhibiteurs par l'anesthésique ? TOURNADE (A.), ROCCHISANI (L.) et CURTILLET (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 695-696. — L'excitation des ganglions inhibiteurs par l'anesthésique ne semble pas entrer en jeu dans le mécanisme de l'arrêt du cœur au cours de la chloroformisation. P. B.

A propos de l'action de l'atropine sur la réanimation du cœur dans les syncopes chloroformiques secondaires. GARRELON (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 854-855. — Polémique avec MM. TOURNADE et ROCCHISANI. P. B.

Syncope chloroformique et sécrétion d'adrénaline. TOURNADE (A.) et CURTILLET (A.). *C. R. Soc. Biol.*, **118**, p. 1329-1331. — Etude de la sécrétion d'adrénaline déclenchée par la syncope chloroformique. P. B.

Influences des ions H et OH sur l'action anesthésique du bromure de propyle chez l'Épinoche. TIFFENEAU (M) et BROUN (D.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 1382-1384. — Anesthésie plus rapide chez les poissons acidosiques par accélération de la pénétration de l'anesthésique dans le cerveau. P. B.

Le blocage du système réticulo-endothélial et la syncope adrénalino-chloroformique. VELLUDA (C. C.) et RUSSU (I. G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 57-58. — Le blocage du système réticulo-endothélial empêche nettement l'apparition de la syncope adrénalino-chloroformique et diminue l'action hypertensive de l'adrénaline. P. B.

Fixation du bromure de propyle dans le sang et dans le cerveau du cobaye, après administration préalable de divers poisons du système nerveux central. TIFFENEAU (M.) et BROUN (D.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 1169-1170. — Dans l'anesthésie du cobaye par le bromure de propyle, la quantité d'anesthésique fixée par les diverses régions de l'encéphale est moindre quand l'animal a été préalablement soumis à l'action d'un hypnotique (chloralose, sonéryl, uréthane) et plus élevée lorsqu'il a été traité par un stimulant central (caféine). P. B.

Action de différents narcotiques sur les activités électriques spontanée et réflexe du cortex cérébral. BREMER (F.). *C. R. Soc. Biol.*,

©BIU Santé

1936, **121**, p. 861-866. — Les anesthésiques, comme l'éther et le chloroforme, ont une action dépressive très marquée sur les activités spontanée et réflexe du cortex cérébral. Les barbituriques, par contre, réalisent apparemment, déjà à dose hypnotique, une différenciation plus ou moins complète de l'écorce cérébrale qui, en soustrayant celle-ci aux perturbations incessantes d'origine sensorielle, y font apparaître un type d'activité électrique spontanée très semblable à celle du cortex isolé, ainsi d'ailleurs qu'à celle du sommeil naturel. Cette activité spontanée intense se manifeste malgré l'existence, que l'on pouvait prévoir, d'une imprégnation directe des neurones corticaux par les barbituriques, imprégnation que mettent en évidence notamment la grande sensibilité de l'oscillogramme cortical barbiturique à l'action dépressive de l'éther et sa faible sensibilité à l'action stimulante locale de la strychnine. P. B.

Les relations entre les capsules surrénales et la syncope adrénalino-chloroformique. Velluda (C. C.) et Russu (I. G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 1109-1110. — La syncope adrénalino-chloroformique est empêchée par la bisurrénalectomie, mais non par l'ablation des médullaires surrénales, même complète. P. B.

Pharmacologie du bromure d'acétylène (s-dibromo-éthylène). Downs (A. W.) et Climenko (D. R.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **52**, p. 355-365. — Action narcotique sur tous les tissus et action irritante intense surtout sur les tissus épithéliaux et les muqueuses. Excrétion principalement par les reins et partiellement par les poumons. P. B.

La circulation cérébrale XXXIV. Action des drogues narcotiques sur les vaisseaux piaux. Finesinger (J. E.) et Cobb (S.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **53**, p. 1-33. — La suppression de l'éther chez les chats anesthésiés avec cette substance est suivie d'une constriction des artères piales, d'une diminution de la pression du liquide cérébro-spinal et dans la plupart des cas d'une diminution de la pression sanguine systémique. L'inhalation d'éther après une anesthésie à l'éther dilate les artères piales, augmente la pression du liquide céphalo-rachidien et du sang. L'inhalation de chloroforme chez les chats anesthésiés à l'éther détermine une augmentation du diamètre des artères piales, une élévation de la pression du liquide céphalo-rachidien et une chute de la pression sanguine. Après anesthésie à l'éther, la morphine à doses fortes dilate les artères piales, élève la pression du liquide céphalo-rachidien et abaisse la pression sanguine ; pas d'action des doses faibles. L'amytal et le luminal sodique après éthérisation dilatent les artères piales, élèvent la pression du liquide céphalo-rachidien et abaissent la pression sanguine ; l'avertine diminue le diamètre des artères piales, abaisse la pression du liquide céphalo-rachidien et la pression sanguine. P. B.

Effet de l'avertine sur les modifications électriques dans le cœur humain. Morton (W. R. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **53**, p. 139-141. — L'électrocardiogramme du cœur de grenouille isolé et perfusé montre que l'avertine déprime le muscle cardiaque sans avoir d'action sur le pace maker. P. B.

Etude comparée du cyclopropane et de l'éthylène, au point de vue de la saturation et de la désaturation du corps. Seevers (M. H.), De Fazio (S. F.) et Evans (S. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **53**, p. 90-104.

©BIU Santé

— Le cyclopropane ne s'isomérise pas au propylène dans le corps. Etude des courbes comparées d'absorption et d'élimination du cyclopropane de l'éthylène dans les régions splanchnique et cutanée du lapin et du chien. Ces deux régions se saturent et se désaturent avec le cyclopropane en un temps deux fois plus faible que pour l'éthylène. La région splanchnique atteint sa saturation deux fois plus rapidement que la peau. Les tissus du lapin atteignent la saturation environ 50 p. 100 fois plus vite que ceux du chien. La tension du CO^2 dans les tissus est plus élevée pendant l'anesthésie au cyclopropane que pendant celle à l'éthylène. P. B.

Anesthésie à l'éther ; concentrations dans l'air inspiré et dans le sang nécessaires pour l'anesthésie, la suppression des réflexes et la mort. Robbins (B. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **53**, p. 251-263. — La concentration de l'éther dans le sang artériel atteint un maximum trente à soixante minutes après que l'animal a inspiré un mélange constant. La concentration de l'éther dans le sang artériel est approximativement la même que dans le sang veineux au bout de trente à quarante-cinq minutes d'une concentration fixe. L'augmentation de la ventilation n'augmente pas la concentration dans le sang après les trente premières minutes. Avec une concentration graduellement croissante d'éther dans l'air inspiré, le rapport de répartition de l'éther entre l'air inspiré et le sang est de 1 : 10 (équilibre incomplet). En augmentant fortement la proportion d'éther, puis en la diminuant rapidement on observe des rapports de répartition de 1/13,5 à 1/14,5. Le rapport de répartition *in vitro* est de 1/14,5 à 37°. On observe une anesthésie avec rigidité à des concentrations sanguines en éther de 90 milligr. pour 100 cm^3, une anesthésie avec relâchement avec 113 milligr. pour 100 cm^3. Le réflexe rotulien est aboli pour une concentration de 150 milligr. pour 100 cm^3 et le réflexe respiratoire pour une concentration de 187 milligr. pour 100 cm^3. On obtient une anesthésie satisfaisante avec une concentration d'éther de 4 à 4,5 °/₀. P. B.

Contribution à la pharmacologie du trichloréthylène. Krantz (J. C.), Carr (C. J.), Musser (R.) et Marne (W. G.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 327-333. — En inhalation, chute de la pression sanguine avec diminution de la fréquence du pouls, ralentissement de la respiration avec augmentation de l'amplitude, constriction des vaisseaux de la patte perfusée, pas d'influence spécifique sur la circulation coronaire. P. B.

Pouvoir narcotique de quelques acétals cycliques. Knoeffel (P. K.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **53**, p. 440-444. — Dans cette série, plus la structure se rapproche de celle de la paraldéhyde et plus l'action pharmacologique est voisine de celle de la paraldéhyde. P. B.

Effets de divers anesthésiques sur la sécrétion salivaire. Robbins (B. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 426-432. — L'éther augmente ou excite la sécrétion salivaire au début de l'anesthésie et dans la période de réveil quand les vapeurs d'éther passent par les voies respiratoires supérieures ou par la muqueuse buccale. Tous les anesthésiques provoquent une cessation de la sécrétion salivaire pendant l'anesthésie par dépression du centre sécrétoire. En employant les variations de la sécrétion salivaire comme index de l'action irritante d'un anesthésique sur les voies respiratoires supérieures, on peut dire que l'éther et le chloroforme sont à peu près également irritants, le cyclopropane légèrement moins, et l'éthylène et le protoxyde pas du tout. P. B.

©BIU Santé

Variations suivant le sexe dans la cétonurie de l'anesthésie à l'éther chez les rats. EMERSON (G.-A.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 90-96. — La cétonurie des rates à jeun anesthésiées à l'éther est plus grande que celle des mâles anesthésiés de la même façon. P. B.

Quelques alkylaryl-urées non symétriques. Préparation, propriétés physiques et effets hypnotiques HJORT (A.-M.), DE BEER (J.), BUCK (J. S.) et IDE (W. S.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 152-172. — Préparation de 29 alkylurées non symétriques, la majorité étant de nouveaux corps, et détermination de leur pouvoir hypnotique et de leur toxicité en injection intrapéritonéale chez la souris blanche. Le pouvoir hypnotique de ces corps est augmenté de deux fois par chaque addition d'un groupe CH^2 dans leur portion aliphatique. Pas de relation apparente entre leur solubilité dans l'eau, leur pouvoir hypnotique et leur toxicité. En général, le coefficient de partage heptane/eau est parallèle à l'activité hypnotique et à la toxicité. Les alkylaryl-urées non symétriques les plus actives abaissent le plus la tension superficielle. P. B.

Vitesse de production de l'anesthésie chez les souris par l'éther contenant de l'aldéhyde et du peroxyde. KNOEFFEL (P. K.) et MURRELL (F. C.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 235-241. — L'éther anesthésique contenant une certaine proportion d'aldéhyde et de peroxyde détermine moins rapidement la perte de la station debout chez la souris que l'éther pur. La présence de 0,2 % d'aldéhyde et de 0,07 % de peroxyde ne modifie pas sensiblement la toxicité de l'éther anesthésique. P. B.

Relation entre l'action et la concentration de l'éther et du camphre appliqués sur le muscle cardiaque. SHERIF (M. A. F.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 1-22. — La courbe entre la concentration de l'éther ou du camphre et leur effet sur la diminution de la force des contractions du cœur du crapaud est très semblable à la courbe correspondante pour l'alcool et tout à fait différente de celle pour l'acétylcholine. La courbe entre la concentration de l'éther ou du camphre et leur effet de diminution de la tension superficielle à une interface eau/air est tout à fait semblable à celle pour l'effet sur le cœur. Dans les deux cas cependant les courbes divergent l'une de l'autre de la même manière. L'effet de ces drogues est directement dû à la force mécanique exercée par les films des drogues absorbées sur la surface des cellules cardiaques. P. B.

Anesthésie à l'éther : modifications du taux du K du sérum pendant et après l'anesthésie. ROBBINS (B. H.) et PRATT (H. A.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 205-208. — Sous l'anesthésie à l'éther, chute immédiate de la concentration du K du sérum qui persiste au moins trente minutes après l'arrêt de l'anesthésie. La concentration du K du sérum revient à la normale cinq heures après l'anesthésie. P. B.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

Paris. — A. MARETHEUX et L. PACTAT, imp., 1, rue Cassette.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (39e ANNÉE) N° 4. — AVRIL 1937

SOMMAIRE

	Pages.
Mémoires originaux :	
EM. PERROT et P. BRUÈRE. L'industrie du crin de Florence peut-elle être nationale ?	209
E. LÉGER. A la recherche d'un procédé rigoureux de dosage de la morphine dans l'opium	214
J. CHEVALIER et MICHEL CHEVALIER. Les plantes à roténone	223
P. GESTEAU. Le dosage de la radioactivité des médicaments	241
Variétés :	
E. AUBEL. Comment les hydrates de carbone peuvent dériver des albumines	244
Bibliographie analytique :	
1° Livres nouveaux	247
2° Journaux, Revues, Sociétés savantes	253

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

L'industrie du crin de Florence peut-elle être nationale ?(1)

La France tirant de l'étranger la presque totalité des *crins* dits *de Florence* utilisés en chirurgie, son ravitaillement peut, dans des moments douloureux, se trouver entièrement compromis.

Après guerre, cette situation n'a pas manqué d'attirer l'attention des Pouvoirs publics. Un gros effort, dont la réalisation avait fait naître les plus grandes espérances, n'a pu aboutir.

L'Académie de Médecine, récemment émue par une communication du professeur GORIS, il nous est apparu qu'il serait bon de mettre au point la question au point de vue national, afin d'envisager si, par une action méthodique, on ne pourrait obtenir des résultats tangibles, sinon même atteindre définitivement le but de soustraire notre marché à l'emprise étrangère.

La *Commission de la Défense nationale pour les Industries concernant les bois, les textiles, ainsi que les fabrications spéciales*, créée au Ministère du Commerce au lendemain de la guerre, chargea, au début de l'année 1926, sa troisième Sous-Commission, d'étudier l'organisation agricole et industrielle des « *Crins de Florence* » au point

* Reproduction interdite sans indication de source.

1. *Bull. Acad. Méd.*, séance du 16 février 1937 (3e s.), **117**, n° 7, p. 191-195.

©BIU Santé

de vue de la Défense nationale. Après discussion, elle chargea M. le Pharmacien Colonel Bruère d'établir un rapport sur l'état de la question, après s'être mis en contact avec les personnalités compétentes, et notamment le professeur Alb. Goris, Directeur de la Pharmacie centrale des Hôpitaux civils de la Ville de Paris, M. Liot, son adjoint, et M. l'Inspecteur général Rey, du Ministère de l'Agriculture, qui, à son tour, mit M. Bruère en relations avec le Directeur de la station séricicole d'Alès (Gard).

M. Bruère lut un rapport très documenté à la 3e Sous-Commission le vendredi 18 mars 1927, qui fut communiqué à la Commission plénière, au cours de la séance du 8 avril (2).

Le *crin de Florence* fut introduit en France comme article de pêche en 1760, mais c'est sans doute aux Chinois, qui l'utilisaient depuis plusieurs millénaires, qu'on doit l'art de fabriquer la soie dévidée du cocon des vers à soie, puis étirée en fils, produit dont il est inutile de rappeler les extensions industrielles à travers les siècles.

D'après Liot, c'est en 1770 que Duber eut l'idée de faire macérer les vers à soie dans du vinaigre, pendant quelques heures, puis de les ouvrir, d'en extraire les réservoirs soyeux afin d'étirer les sécrétions, en fils utilisables à des fins diverses. C'est, en somme, le principe de la fabrication, telle qu'elle se pratique encore aujourd'hui, pour obtenir le crin brut.

Pendant de longues années, la seule utilisation en Europe fut celle des besoins de la pêche et il semble que la dénomination de *crin de Florence* soit due à des Toscans, venus s'installer dans la vallée du Rhône, où ils importèrent cette industrie.

Comme ligature chirurgicale, il faut arriver à Trélat, en 1877, à Lucas-Championnière en 1887, qui en ont vulgarisé l'emploi, et il n'est point besoin d'ajouter un mot sur la faveur dont a joui, depuis, l'usage de ce produit naturel.

Il résulte qu'on peut chiffrer actuellement, les besoins chirurgicaux annuels en France, à plus de 2.000.000 de crins, dont 100.000 achetés par la Pharmacie centrale de l'Armée ; 500.000 pour l'Assistance publique ; et 1.400.000, destinés à la population civile (exportation comprise).

Dans son rapport du 9 février 1925, l'*Inspection générale permanente du Matériel et des Etablissements du Service de Santé* évaluait à 1.000.000 par mois les quantités nécessaires pour les besoins de l'Armée en cas de mobilisation.

Ces chiffres sont tellement éloquents qu'il est inutile d'insister et M. Bruère suggérait qu'en cas de tension diplomatique, il serait

2. P. Bruère. Premier stade dans la fabrication française des crins de Florence. *Journ. de Pharm. et Chimie*, octobre 1930 (8e s.), **12**, p. 345-349.

©BIU Santé

urgent d'envoyer à Murcie, en Espagne, le centre principal de production, et au titre de la « Mobilisation industrielle », un ou deux principaux importateurs qualifiés pour assurer, dans la mesure du possible, notre ravitaillement.

Devant une pareille situation, on conçoit aisément que la 3e Sous-Commission ait envisagé le problème sous un angle surtout national. Une industrie du ver à soie existait en Provence; pouvait-on l'empêcher de sombrer et l'orienter vers une production nous libérant de l'emprise extérieure ?

L'industrialisation du crin est chose délicate, que nous ne pourrions développer ici. Elle comporte même des « tours de main » particuliers nécessitant l'emploi d'ouvriers spécialisés; d'un autre côté, l'intérêt de la conservation et de la coloration ne doit pas être oublié, car il s'agit non seulement de donner au chirurgien un produit de toute première qualité, mais encore de le lui présenter sous des dehors auxquels il est accoutumé; il faut enfin qu'il soit parfaitement stérile.

En France, dans les départements du Var, des Basses-Alpes et des Pyrénées-Orientales, la culture du ver à soie a surtout pour but de produire d'excellents œufs dit « graines », qui sont exportés, en Espagne notamment, et dont le contrôle est assuré par la Station séricicole de Draguignan; il existait, en outre, à l'époque des premiers pourparlers, une Station modèle en voie d'organisation, à Alès (Gard).

En conclusion, il fut convenu de demander à cette dernière Station, dès 1927, son concours scientifique, avec l'espoir d'une collaboration étroite des Pouvoirs publics et l'appui de la Fédération de la Soie, qui se montra de suite très réservée, comme le constate le procès-verbal du *21 mars 1929*.

Toutefois, dès 1928, un industriel connu fut chargé de rechercher un programme de réalisation pratique, en accord avec l'Institut des Recherches agronomiques qui, en 1929, mit à la disposition de ces recherches, la somme de 100.000 fr.

On recruta une main-d'œuvre espagnole, dirigée par un industriel français de Murcie (Espagne), et des démonstrations pratiques ont été faites en vue du dressage de la main-d'œuvre française. Le Ministère du Commerce, la Direction de l'Enseignement technique, ayant manifesté l'intérêt qu'ils portaient à cette question, il semblait, en fin d'année 1929, qu'on allait aboutir.

Le 7 avril 1930, sous la présidence de M. Em. Perrot, une Commission technique se réunissait dans le but d'examiner la première série des crins étirés et usinés à la Station séricicole d'Alès. Elle comprenait, en plus, MM. l'Inspecteur général Rey, du Ministère de l'Agriculture, les Pharmaciens Colonels Chaput et Bruère, Liot, Directeur-adjoint de la Pharmacie centrale des Hôpitaux, Secretain, Directeur

©BIU Santé

de la Station séricicole d'Alès (Gard) ; DEFFINS, Directeur de la Manufacture parisienne d'objets de pansements, et un expert, M. MARGOU, particulièrement qualifié pour l'examen des ligatures chirurgicales et des articles de pêche. L'examen particulier des crins présentés fut confié à M. LIOT, spécialement chargé du contrôle des ligatures chirurgicales à la Pharmacie centrale des Hôpitaux.

Des *crins de Florence*, de qualité reconnue « extra », mais étrangère, avaient été mélangés aux lots français et le Président procéda seul à l'étiquetage par numéros de tous les tubes destinés à cet examen, afin de mettre au maximum à l'abri d'influences psychiques ou autres les divers experts.

De ce travail rigoureux, la Commission, à l'unanimité, reconnut que les qualités françaises ne le cédaient en rien aux autres et même pouvaient prétendre, dans l'ensemble, à l'emporter nettement (3). Elle invita les Pouvoirs publics à procéder à une organisation rationnelle de production en France. Procès-verbal détaillé fut remis au Ministère du Commerce et lu dans la séance du 10 avril 1930.

A partir de ce moment, où déjà la Station expérimentale d'Alès pouvait fournir 500.000 crins, cette industrie, provenant du ver à soie, sortait brillamment du domaine de la technique. Il appartenait, dès lors, à l'industrie de faire son profit d'expériences nettement favorables et, peut-être même, au Ministère de la Guerre, de diriger l'étendue de la production.

Si nous voulions tenter de résumer la nature des difficultés rencontrées, je risquerais de pénétrer sur un terrain bien mouvant où se sont heurtés à la fois l'incompréhension, le désir de lucre, la crise de la soie, la défense d'intérêts plus ou moins bien compris ou plus ou moins légitimes, ce qui m'éloignerait beaucoup de la réserve à laquelle nous devons nous astreindre dans cette affaire. Toujours est-il qu'il est regrettable que l'intérêt général ait été sacrifié à des intérêts particuliers.

D'un autre côté, certains essais poursuivis au Maroc ont été satisfaisants, mais ils ont dû être abandonnés et j'en ignore les raisons, qui ne semblent pas non plus d'ordre technique.

Quoi qu'il en soit, une région française s'est vue ruinée, au moment où on lui apportait un moyen de se revigorer, pour la plus grande satisfaction des paysans de Provence et des Cévennes.

Peut-être, l'Administration, qui ne croit jamais pouvoir s'intéresser à une réalisation commerciale, a-t-elle pêché par excès de réserve, en ne poursuivant pas, pendant quelques années supplémentaires, ses propres expériences !

3. Les essais pratiqués dans divers services chirurgicaux, et notamment chez M. le professeur GOSSET, ont donné entière satisfaction.

©BIU Santé

Il ne m'appartient pas d'insister sur les causes de l'état actuel, mais il n'en est pas moins certain que l'intérêt de cette fabrication du crin chirurgical, épaulée industriellement par celle du crin pour la pêche, devrait préoccuper nos gouvernants. Il ne faut pas oublier en effet que le crin chirurgical, après usinage, résulte d'une sélection qui s'étend jusqu'à l'élevage spécial de races de vers à soie, en particulier la race « Subio », donnant les plus gros crins (Hébra).

Rien ne semble plus aisé que, par différentes mesures appropriées, d'aboutir à une solution satisfaisante, même en tenant compte de certains intérêts particuliers, qui doivent céder le pas à l'intérêt général, dans une question aussi grave et qui touche la santé publique.

En tout cas, pour nous résumer, nous avons proposé à l'Académie de Médecine de faire étudier la résolution suivante par une Commission spéciale, qui la proposerait, modifiée ou non, à MM. les Ministres de la Santé publique et de la Défense nationale :

« L'Académie de Médecine, après avoir entendu l'exposé de MM. Perrot et Bruère, et discuté leurs conclusions :

« Considérant que les études faites à la Station séricicole d'Alès et à Kénitra, au Maroc, démontrent que la production du crin dit de Florence, extrait du ver à soie, est possible et capable de fournir une ligature chirurgicale au moins égale aux meilleures qualités étrangères,

« Considérant qu'une semblable industrie serait du plus haut intérêt social pour plusieurs régions agricoles françaises,

« Emet le vœu :

« Que les Ministres de la Santé publique, du Commerce et de la Défense nationale édictent d'urgence les mesures nécessaires pour la reprise de la campagne séricicole dès le printemps, afin de mettre la France à l'abri du marché étranger, en assurant une production métropolitaine des crins chirurgicaux nécessaires à la consommation normale du pays et indispensable en cas de conflit (4). »

Em. Perrot. P. Bruère.

4. Au cours de sa séance du 2 mars 1937, l'Académie de Médecine a adopté le vœu suivant, sur la proposition d'une Commission composée de MM. Hartmann, Duval, Perrot (rapporteur), Gosset, Rouvillois et Mourier :

« 1° *L'Académie de Médecine attire l'attention du Gouvernement sur la nécessité de produire, en territoire français, la quantité de crin indispensable aux besoins chirurgicaux, en temps de paix comme en temps de guerre;*

« 2° *Elle demande en conséquence que la loi, accordant des primes à l'industrie séricicole, en étende le bénéfice aussi bien aux éleveurs des vers à soie destinés à la production des crins qu'aux producteurs de cocons pour l'industrie de la soie.* »

©BIU Santé

A la recherche d'un procédé rigoureux de dosage de la morphine dans l'opium.

Le dosage des alcaloïdes dans les drogues consiste essentiellement à mettre ces drogues pulvérisées en contact avec un alcali, le plus souvent NH^3, et à agiter le tout avec un dissolvant non miscible à l'eau tel que le chloroforme, l'éther ou le mélange des deux, lequel s'empare de l'alcaloïde mis en liberté par l'alcali. Le traitement ultérieur de cette solution en vue du dosage varie avec les drogues à essayer.

Cette méthode n'a pu encore être employée pour l'opium pour plusieurs raisons, dont la principale est qu'on ne connaît pas de dissolvant capable de dissoudre en quantité suffisante la morphine pour être employé comme dans le cas des autres drogues. Les procédés recommandés par divers auteurs comportent tous la précipitation de la morphine de solutions extractives de l'opium. Le nombre des procédés proposés n'était pas, en 1920, selon Axel Jersmstad, inférieur à 125, nombre qui n'a cessé d'augmenter depuis. F. Reimers (1), en 1931, a publié une étude critique des modes d'essai de l'opium recommandés pendant les dix années précédentes; il n'a pas cru devoir s'arrêter à tous les procédés connus, après avoir constaté que ces procédés pouvaient se ranger dans trois groupes.

1° Ceux qui ont pour base la méthode d'Helfenberg, dont le principe est qu'un extrait liquide aqueux d'opium est soumis à une précipitation fractionnée par NH^3 employée d'abord en faible quantité pour précipiter les alcaloïdes secondaires moins solubles, puis en plus grande quantité pour précipiter la morphine, tandis que le reste des alcaloïdes secondaires resté en solution est extrait par agitation avec un dissolvant tel que l'éther.

2° La méthode à la chaux dans laquelle l'opium est traité par un lait de chaux. Ne passent en solution, avec la morphine, que les alcaloïdes facilement solubles tels que la codéine, lesquels sont enlevés par agitation à l'éther du liquide où la morphine a été précipitée par $ClNH^4$.

3° La méthode au benzol. La morphine avec les alcaloïdes secondaires sont précipités d'un extrait liquide aqueux d'opium par NH^3 ou CO^3Na^2. Les alcaloïdes secondaires sont enlevés par agitation au benzène.

Dans le cadre des deux premières de ces méthodes se trouve celle

1. *Archiv der Pharm.*, 1931, **269**, p. 509. Pour la bibliographie des travaux dont les noms d'auteurs sont seuls désignés dans cet exposé, voir même tome, p. 529.

©BIU Santé

des Etats-Unis de 1936 qui utilise un extrait liquide aqueux que l'on traite ensuite par un lait de chaux.

La morphine obtenue par ces diverses méthodes est pesée ou, le plus souvent, dosée volumétriquement. En 1926, Debourdeaux fit une observation dont l'importance ne devait pas tarder à se montrer. Il constata que l'opium contenait une partie de sa morphine sous une forme insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'eau de chaux. Ce fait eût cette conséquence qu'il devint impossible d'obtenir, par exemple, un laudanum titrant 10 p. 1.000 avec un opium titrant 10 % par la chaux, d'où la nécessité d'augmenter la dose d'opium et de titrer le laudanum après sa préparation.

Hollmann et Eder admettent que la morphine insoluble n'est autre que l'oxydimorphine, laquelle se formerait pendant la conservation de l'opium en magasin. Nymann a reconnu que cette oxydation peut être déterminée par des moisissures et divers auteurs, tels que Annet, ont trouvé dans l'opium des oxydases qui peuvent catalyser l'oxydation de la morphine. La quantité d'oxydimorphine ainsi produite n'est pas limitée à des traces; elle peut atteindre et même dépasser 2 %.

Dans la méthode d'Helfenberg, la quantité de morphine extraite par l'eau peut changer avec l'acidité de l'extrait liquide obtenu, laquelle est très variable. Stuber et Kljatschkina ont traité, par une solution alcaline normale, l'extrait aqueux de 4 gr. 50 de divers opiums jusqu'à coloration bleue du papier de tournesol rouge; ils ont employé des quantités de liqueur alcaline allant de 0 cm^3 à 6 cm^3. Il est donc à craindre que, dans l'application de la méthode d'Helfenberg, la quantité de NH^3 utilisée pour la précipitation des alcaloïdes secondaires soit insuffisante ou exagérée, selon que l'opium à essayer sera plus ou moins acide, d'où il résulte que la prescription par les Pharmacopées d'employer une quantité fixe de NH^3 normal n'est pas à recommander, car dans un cas on précipitera incomplètement les alcaloïdes secondaires, dans l'autre on précipitera en même temps un peu de morphine.

Stuber et Kljatschkina, pour obvier à cet inconvénient, proposent de titrer une partie de la solution extractive d'opium avec HONa r/10, jusqu'à neutralisation au papier de tournesol, et d'ajouter ensuite, à la portion de liqueur devant servir au dosage de la morphine, la quantité calculée de NH^3 normale pour obtenir la neutralisation qui doit amener la précipitation des alcaloïdes secondaires.

Pour isoler ceux-ci, on a proposé l'éther, le benzène, l'éther acétique. Beaucoup d'auteurs déconseillent l'emploi de ce dernier solvant à cause de sa tendance à devenir acide par saponification partielle. Eder utilise le benzène qui, selon lui, ne dissout la morphine que dans la proportion de 1 p. 10.000. D'après sa technique, les alcaloïdes se-

©BIU Santé

condaires précipités par la première addition de NH^3 ne sont pas séparés par filtration, mais extraits par agitation du liquide avec le benzène. L'éther est le plus souvent employé; il devrait, selon toute vraisemblance, être exempt d'alcool, cependant Hansen a montré, par des expériences, que la quantité de morphine qui se précipite d'un liquide dont la teneur en alcool est, par addition d'éther, ainsi affaiblie, n'est pas sensiblement affectée par la présence de l'alcool resté dans la liqueur si, au lieu d'imprimer au ballon des mouvements circulaires, on le secoue énergiquement après avoir ajouté la seconde fraction de NH^3.

Les dissolvants n'ont pas seulement pour but d'enlever les alcaloïdes secondaires qui accompagnent la morphine, ils augmentent la rapidité du dépôt de cette morphine. A cet égard, l'action de l'éther est surtout à signaler.

Schousen fut d'avis que la précipitation plus ou moins rapide de la morphine par NH^3 était sous la dépendance de la concentration du liquide en ions hydrogène et constata que le pH le plus favorable était 9,2 à 9,5. Dans ce cas, la quantité de morphine restée en solution dans 50 cm^3 de liquide ne dépasserait pas 0 gr. 014.

Il est admis que la précipitation optima de la morphine s'effectue au *point isoélectrique;* cela tient à ce que cette morphine se comporte comme un *ampholyte;* elle renferme un atome d'azote basique et un groupe OH acide. Il résulte de ceci qu'en solution acide elle existe surtout comme cation, mais aussi comme morphine libre, selon que le pH sera plus ou moins grand et, en solution basique, comme anion et base libre. Pour une réaction donnée, on aura donc, au point isoélectrique le maximum de morphine libre avec peu d'anion et de cation, c'est pourquoi c'est au point isoélectrique que la morphine aura sa plus faible solubilité.

La concentration en ions hydrogène n'influence pas seulement la solubilité de la morphine, mais aussi la rapidité de sa cristallisation qui a son maximum au point isoélectrique.

Cette rapidité de cristallisation tient du reste à d'autres facteurs tels que : la température, la présence de substances colloïdales retardatrices, de sucre, d'amidon. L'agitation, la teneur en morphine, la concentration saline exercent aussi leur action. Ces considérations s'appliquent aussi bien à la méthode d'Helfenberg qu'au procédé à la chaux.

La durée du temps de contact de l'opium avec l'eau dans le procédé Helfenberg a occupé un certain nombre d'auteurs. Jermstad est d'avis que la macération de l'opium avec l'eau pendant une demi-heure suffit à l'épuiser, tandis que Stuber et Kljatschkina soutiennent que, dans certains cas, une macération de douze heures est in-

©BIU Santé

suffisante; ils proposent une digestion de quatre heures à 55° suivie d'abandon pendant la nuit. Dietrich propose la trituration suivie de la macération pendant une heure, tandis que R. Morris Shreve soutient qu'une agitation mécanique de huit heures ne donne pas toujours une extraction complète. Il semble résulter de ceci qu'en ce qui concerne l'extraction, même de la morphine soluble, la méthode à la chaux serait supérieure à celles qui n'utilisent que l'eau comme dissolvant.

Holmann attribue ces échecs à ce fait que les extraits aqueux n'ont peut-être pas le pH qui convient pour assurer une extraction complète, ce qui ne serait pas le cas des extraits calciques. En effet, cet auteur, examinant les eaux-mères de la précipitation de la morphine, dans le procédé Helfenberg, leur trouva, avec 13 opiums différents, un pH variant de 8,55 à 9,20, tandis que les eaux-mères, dans le procédé à la chaux, avec 13 sortes d'opium, lui ont donné un pH allant de 9,25 à 9,44, c'est-à-dire presque constant et égal à celui que Schousen a établi comme étant le plus favorable à la précipitation de la morphine.

Thomson constata que la présence de $ClNH^4$ abaisse la solubilité de la morphine quand on précipite cet alcaloïde par NH^3. A la suite de cette constatation, Schousen proposa d'ajouter 0 gr. 15 de $ClNH^4$ à la solution aqueuse d'opium avant l'addition de la seconde fraction de NH^3; cependant, d'après J. Rosin et J. Williams (2), une plus grande quantité de $ClNH^4$ aurait pour effet d'augmenter la solubilité de la morphine dans le liquide aqueux d'extraction, c'est ainsi que l'addition de 0 gr. 50 de ce sel amène la précipitation de 1 à 1,50 % en plus de morphine qu'une addition de 1 gr. Ces mêmes auteurs recommandent l'emploi de l'alcool méthylique pour redissoudre la morphine avant de procéder au titrage; on éliminerait ainsi 2 % de substances titrables étrangères, calculées en morphine.

Dans la méthode à la chaux, la présence du sucre est particulièrement nuisible (sucre de lait ajouté pour mettre au titre les préparations), car il fait passer en solution une quantité de calcium qui n'est plus en rapport avec celle de $ClNH^4$ prescrite.

La morphine se dépose avec H^2O qu'elle ne perd entièrement qu'à 105-110°. Si la morphine doit être dosée gravimétriquement, il y aura donc lieu d'effectuer la dessiccation à une température supérieure à 100°, laquelle sera suffisante si l'on désire un dosage volumétrique.

Aucune des deux méthodes dont il est question ici ne saurait donner des chiffres exacts si l'on n'observe pas certaines précautions. Avec la méthode pondérale, on serait exposé à peser des impuretés accompa-

2. *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 1935, **24**, p. 1053.

©BIU Santé

gnant la morphine; avec le titrage, on doserait comme morphine les alcaloïdes secondaires qui pourraient avoir échappé au lavage à l'éther, au benzène ou à l'éther acétique, ainsi que le méconate ammoniaco-calcique, ces derniers corps consommant de l'acide n/10.

Pour parer à cet inconvénient, JERMSTAD recommande de laver les cristaux avec du benzène qui enlève les alcaloïdes secondaires, puis de les dissoudre dans l'alcool bouillant qui ne dissout pas le méconate. De la solution alcoolique, l'alcool est chassé et le résidu dissous dans un excès d'acide n/10, dont l'excès sera déterminé à l'aide d'une liqueur alcaline n/10.

SCHOUSEN néglige l'élimination de l'alcool et effectue le titrage directement dans la solution alcoolique, préalablement étendue d'eau, avec l'acide n/10; cependant, il est à craindre, dit REIMERS, que le rouge de méthyle employé comme indicateur ne vire, en présence de l'alcool, à un pH différent (plus petit) que dans l'eau; il ajoute qu'il n'existe pas de travaux permettant de connaître la quantité d'alcool qui peut être présente sans troubler les résultats de l'analyse.

HANSEN, ayant voulu contrôler par la méthode à l'acide silicotungstique la pureté de la morphine recueillie dans un essai par la chaux ayant donné à l'analyse volumétrique 97,9 et 96,6 % de pureté, trouva 100 %; cette méthode semble donc donner des résultats trop élevés.

Comme indicateur, la préférence est donnée au rouge de méthyle avec titrage en retour, le passage du rouge au jaune étant plus facile à saisir que celui du jaune au rouge.

Ce qui va suivre concernera spécialement la méthode à la chaux. Relativement à cette méthode, il y aura lieu de tenir compte de ce qui en a été dit antérieurement et de se reporter aux articles parus dans ce Bulletin sur le même sujet (3).

Une des plus sérieuses critiques que l'on puisse adresser aux méthodes de dosage de la morphine est l'obligation où l'on se trouve d'opérer la précipitation au sein d'une liqueur extractive alcaline obtenue par addition d'hydroxyde de calcium à l'opium à analyser. En effet, il reste toujours en solution, après addition de $CINH^4$, une certaine quantité de morphine, le plus souvent impossible à apprécier.

Le procédé de la Société des Nations estime à 0 gr. 114 la quantité de morphine restée en solution dans 100 gr. de la solution calcique, quantité importante puisque, avec un opium à 10 %, non corrigé, la correction s'élèverait à 11,40 % du résultat brut obtenu. Dans quelles limites peut-on admettre l'exactitude du nombre de correction 0 gr. 114 pour 100 gr. d'extrait calcique, soit 0 gr. 0285 pour les 25 gr. utilisés dans l'essai? DIETRICH trouva que 0,5 % de la morphine

3. E. LÉGER. *Bull. Sc. pharm.*, 1934, **41**, p. 65 et 385. — A. GORIS et Mlle J. FOURMONT, *idem*, 1932, **39**, p. 343, 349.

©BIU Santé

recueillie restait dans les eaux mères, ce qui, avec un opium à 10 %, correspondrait à une correction de 5 %. Schreve, avec le procédé à la chaux, en opérant sur l'extrait aqueux de 100 gr. d'opium, trouva 1 gr. 15 de morphine non précipitée, ce qui avec un opium à 10 % conduirait à une correction de 11,5 %, c'est-à-dire égale à celle qui a été proposée par la Société des Nations.

Bakshit (4) a pu extraire des eaux mères calciques de précipitation de la morphine provenant de 100 gr. d'opium, traité selon la Pharmacopée britannique, les quantités suivantes de morphine :

Opium de Bénarès	0 gr. 66
Opium de Chine	0 gr. 88
Opium d'Afghanistan	0 gr. 64
Opium de Perse	0 gr. 44

Il a constaté, en outre, que cette quantité pouvait avoir une certaine fixité pour le même opium, tel que celui de l'Inde, qui fut trouvé égal à 0 gr. 66.

Wallingford et Homeyer (5) ont obtenu des résultats du même ordre. Les eaux mères obtenues en pratiquant la méthode de la Société des Nations, leur ont fourni 0 gr. 0164 de morphine pour 25 gr. d'eaux mères au lieu de 0 gr. 0285 admis par cette Société, ce qui correspond à 0 gr. 66 pour 100 gr. d'opium. Ces auteurs émettent aussi l'opinion qu'aucune des méthodes décrites jusqu'ici n'est satisfaisante, et que la précision qu'elles permettent d'obtenir varie avec le type d'opium essayé.

Selon J. Rosin et C. J. Williams (6) la quantité de morphine restée dans l'eau mère calcique serait de 1 milligr. par centimètre cube, soit de 0 gr. 025 pour les 25 cm^3, quantité très voisine de 0 gr. 0285, devant exister dans 25 gr. de l'extrait calcique obtenu par la méthode internationale.

Nous avons vu que quelle que soit la méthode employée il fallait toujours s'attendre à une certaine perte en morphine. Cette perte étant due à la solubilité non négligeable de la morphine dans le milieu d'où on la précipite. Son importance ne pouvant être établie exactement, Mannich (7) chercha à précipiter la morphine sous la forme d'un composé moins soluble que la morphine elle-même et non susceptible d'entraîner avec elle des alcaloïdes secondaires ou d'autres impuretés. C'est sous forme d'éther dinitrophénylique très peu soluble et bien cristallisé que cette précipitation fut opérée. L'auteur opère

4. *Ann. Chimie analyt.*, **17**, p. 315.
5. *J. of the Amer. Pharm. Assoc.*, 1936, **25**, p. 402.
6. *J. of the Amer. Pharm. Assoc.*, 1935, **24**, p. 1053.
7. *Archiv der Pharm.*, 1935, **273**, p. 97.

©BIU Santé

sur 4 gr. d'opium tel qu'il est livré par le commerce, c'est-à-dire non desséché, en suivant la méthode internationale. La précipitation de la morphine s'opère sur les 25 gr. de solution calcique filtrée réservés au dosage.

Ces 25 gr. sont additionnés de 38 gr. d'alcool méthylique et de 7 gr. de la solution suivante :

Oxalate neutre de potassium	18 gr. 40
Solution normale de HOK.	10 cm³
Eau distillée Q. S. pour.	100 gr.

Le mélange est maintenu à 50°, en vase fermé, pendant quinze minutes. On laisse refroidir et on filtre. 56 gr. du filtrat sont traités par une solution de 0 gr. 60 de 2,4, dinitrochlorobenzène dans 10 cm³ d'alcool méthylique, puis on ajoute 10 gr. d'eau.

Après repos d'une nuit, le précipité est recueilli dans un creuset filtre et lavé successivement avec 2 cm³ d'alcool méthylique, 5 cm³ d'eau, 8 cm³ d'alcool méthylique et deux quantités de 4 cm³ d'éther, enfin séché à 100° et pesé, soit : p son poids. Le pourcentage en morphine P, de l'opium supposé sec, sera donné par la formule :

$$P = \frac{(1.000 + E + F)\,(p \times 3{,}16)}{100 - F}$$

dans laquelle E est le pourcentage en extrait sec de la solution calcique et F le pourcentage en humidité de l'opium. On remarquera que cette formule est celle de la Société des Nations (8) dans laquelle A + 1 est remplacé par p et 0,114 par 3,16.

Le résultat obtenu peut être contrôlé en dissolvant 0 gr. 30 du précipité dans 10 cm³ de ClH n/10 à chaud, ajoutant 15 cm³ d'eau et refroidissant de façon à obtenir la cristallisation du chlorhydrate de l'éther dinitrophénylique. On ajoute alors 5 gr. de ClNa et l'on titre en retour avec HOK n/10, en présence de rouge de méthyle. Chaque centimètre cube d'acide n/10 consommé correspond à 0 gr. 0285 de morphine. Le titre obtenu est supérieur de 0,1 à 1 % à celui auquel conduit la méthode internationale.

K. Handke (9) a comparé les résultats obtenus par la méthode de Mannich, et par celle de la Pharmacopée allemande éd. 1926 (méthode du type Helfenberg). Il a constaté que les corrections proposées sont arbitraires et insuffisantes. Ainsi, un opium titrant 10 % d'après la Pharmacopée allemande, lui a donné 12 % par la méthode de Mannich. Un extrait d'opium titrant 19,9 par la première méthode lui a donné 23,34 par la seconde. En général, la méthode de la Pharmacopée allemande laisse de côté 14 à 22 % de la quantité de

8. Voir *Bull. Scienc. pharm.*, 1934, **41**, p. 385.
9. *Apotheker Zeitg*, 1935, **50**, p. 610.

©BIU Santé

morphine recueillie. Bien que HANDKE ne le dise pas, je crois que l'on peut attribuer ce déficit au fait que la méthode de la Pharmacopée allemande laisse indosée la morphine insoluble.

En même temps que la morphine, on précipite, surtout quand on utilise la méthode à la chaux, une matière dont la nature est inconnue, peu colorée d'abord, mais dont la teinte se fonce peu à peu jusqu'à devenir complètement noire. La plus grande partie de cette matière est enlevée par les lavages à l'éther qui accompagnent et suivent la précipitation de la morphine. Une certaine quantité cependant résiste à ces lavages et reste en solution dans la liqueur calcique. Peu à peu, en présence de l'air, cette substance, selon RUSTING (10), s'oxyde et le produit d'oxydation devenu insoluble se dépose avec la morphine qu'elle vient souiller. Ce produit oxydé est insoluble dans l'éther, le chloroforme, le benzène, mais il se dissout dans les acides et les alcalis dilués, communiquant ainsi aux solutions contenant la morphine à titrer une coloration dans certains cas assez intense pour rendre difficile la perception du virage des indicateurs. Ces faits incitèrent RUSTING à utiliser, dans l'essai, une substance antioxygène, et à diminuer le temps de contact de l'opium avec le lait de chaux. La substance qui lui donna les meilleurs résultats fut le chlorure manganeux qui, en présence de la chaux, se transforme en oxyde manganeux. Voici comment il convient d'opérer.

On triture, très soigneusement 2 gr. d'opium avec 2 cm³ d'eau, de façon à obtenir une bouillie bien homogène; on ajoute lentement 10 cm³ d'eau puis 0 gr. 50 de chlorure manganeux. Après dissolution, on ajoute enfin 1 gr. d'hydroxyde de calcium. Après une trituration de quelques minutes, on verse le produit sur un filtre SCHOTT et GEN, n° 3 G 3 disposé au-dessus d'une fiole d'ERLENMEYER de 50 cm³ fermée par un bouchon percé de deux trous. L'un de ces trous recevra le filtre, l'autre un tube de verre muni d'un caoutchouc pouvant être bouché à l'aide d'une baguette de verre.

On pratique une légère aspiration jusqu'à ce que le liquide commence à s'écouler et on laisse l'écoulement se poursuivre librement. Le marc resté sur le filtre est lavé six fois avec chaque fois 2 cm³ d'eau, en utilisant les premières portions pour rincer le mortier où l'on a effectué le mélange. Finalement, on essore fortement de façon à recueillir le plus de liquide possible.

Aux 20 gr. de filtrat environ recueillis, on ajoute 15 cm³ d'éther, on agite circulairement pendant deux minutes, on ajoute 0 gr. 30 de chlorure d'ammonium, on agite de nouveau circulairement pendant quinze minutes, on laisse reposer jusqu'au lendemain après avoir bouché le tube de caoutchouc avec la baguette.

10. *Archiv der Pharm.*, 1931, **269**, p. 609.

©BIU Santé

On décante la couche d'éther, on ajoute 5 cm³ de nouvel éther, on agite encore circulairement et on décante cet éther. On décante le liquide aqueux sur un filtre de 5 cm. de diamètre, on lave cinq fois la morphine restée dans la fiole avec chaque fois 3 cm³ de solution aqueuse saturée de morphine, les eaux de lavage étant décantées sur le filtre qu'elles serviront à laver.

La morphine restée dans la fiole est dissoute dans 15 cm³ de ClH n/10 et la solution chauffée est versée peu à peu sur le filtre de façon à dissoudre le peu de morphine qu'il aurait pu retenir. Enfin, on lave fiole et filtre avec de petites quantités d'eau bouillie jusqu'à ce que le liquide qui s'écoule n'ait plus de réaction acide. On titre en retour ClH consommé avec une solution alcaline N/10 en présence de rouge de méthyle et l'on calcule comme à l'ordinaire le pourcentage en morphine.

Dans cette méthode, l'extraction, la filtration et l'agitation avec l'éther ne demandent pas plus d'une heure. La morphine recueillie est très peu colorée, sans mélange de produits agissant sur les indicateurs de réaction. On remarquera que cette méthode, contrairement à celles dont il a été question jusqu'ici, ne comporte aucun facteur de correction ; cela tient à ce que la précipitation de la morphine s'effectue dans un milieu aqueux non alcoolisé, l'alcool ayant pour effet d'augmenter la solubilité de la morphine. Le peu de coloration de celle-ci peut tenir à ce que l'oxyde de manganèse élimine la substance qui engendre la matière colorante noire. Enfin, les opérations s'effectuant le plus possible en l'absence de l'air toujours chargé de CO^2, la présence de carbonate de calcium dans la morphine est évitée. De plus, l'abandon de la prise de parties aliquotes augmente l'exactitude du résultat à obtenir. Pour ces diverses raisons, il serait intéressant de soumettre cette méthode au contrôle d'une expérience poursuivie pendant un temps suffisamment prolongé.

De cette étude il résulte : 1° qu'aucune des méthodes connues ne permet de doser rigoureusement la morphine dans l'opium; 2° que, par suite, les résultats qu'elles fournissent doivent toujours subir une correction; 3° que le facteur de correction manque de fixité et varie avec les sortes d'opium. Seule une méthode permettant d'extraire la morphine par agitation avec un dissolvant, comme on le fait avec les autres drogues, pourrait fournir la solution du problème. Malheureusement, comme on l'a fait observer au début, un pareil dissolvant n'existe pas encore; cependant des essais ont été tentés qui présentent un certain intérêt. H. Baggesgaard, Rasmussen et F. Reimers (11) ont utilisé dans ce but un mélange de trois parties de chloroforme et d'une

11. *Quarterly Journ. of Pharm. and Pharmacology*, 1936, 9, p. 312, d'après *Dansk Tidss. Farm.*, 1935, 9, p. 229.

©BIU Santé

partie d'alcool isopropylique, avec lequel ils agitèrent l'extrait calcique ammoniacal, obtenu dans le procédé à la chaux, en opérant à pH = 9.

Quoi qu'il en soit, et malgré le peu de rigueur qu'elles présentent, les méthodes actuelles paraissent suffire aux besoins de la pharmacie; l'erreur qu'elles comportent se trouvant inférieure aux limites généralement accordées par les Pharmacopées. Dans ces conditions, le mieux serait de s'en tenir aux méthodes qui, en même temps qu'elles comporteraient une exactitude suffisante, seraient les plus simples dans leur exécution. C'est dans cet esprit que j'ai proposé la méthode décrite dans ce Bulletin (*loc. cit.*).

E. Léger.

Les plantes à roténone.

Derris, Cubé, Timbo.

Comme nous le pressentions, les plantes à roténone prennent une place de plus en plus importante parmi les insecticides agricoles, et leur utilisation s'accroît dans tous les pays et même en France. C'est ainsi que la dernière statistique des Etats-Unis indique une importation de 225 tonnes de *Derris* et de 5.500 tonnes de *Cubé*. L'activité toxique de ces drogues vis-à-vis des divers parasites agricoles, des mouches, des moustiques, est confirmée par de nombreux expérimentateurs, et les poudres de racines, les préparations liquides de roténone se multiplient sur le marché, tendant à détrôner les insecticides toxiques pour l'homme et les animaux.

Cette faveur a provoqué un rapide développement des cultures de ces plantes et l'afflux sur le marché, non seulement de *Derris* et de *Cubé*, mais aussi d'une série de drogues sud-américaines désignées sous le nom générique de *Timbo*, le plus souvent racines appartenant à des espèces très nettement différentes, de composition et d'activité variables et antérieurement utilisées comme « poisons de pêche ».

Il est donc indispensable actuellement d'étudier systématiquement ces diverses drogues, qui nous sont présentées, d'essayer de les identifier scientifiquement et de déterminer leur valeur insecticide réelle.

Nous avons, en 1936, reçu un certain nombre d'échantillons commerciaux de lots importés, que nous avons examinés, tant au point de vue botanique qu'au point de vue chimique.

Ce sont ces premiers renseignements que nous croyons devoir

©BIU Santé

publier de suite, afin de pouvoir orienter les importateurs dans leurs achats.

Les *Derris* ou *Tuba* (*D. elliptica et D. malacensis*) sont surtout cultivés en Malaisie et dans les Indes ; leur principal port d'embarquement est Singapore, où il existe un Bureau d'essais pour leur dosage en roténone. Ils n'arrivent en France qu'en petite quantité, par Londres, étant concurrencés, en raison du coût du frêt, par les *Cubé* sud-américains.

Comme nous le disions antérieurement, l'Indochine, où quelques espèces de *Derris* sont spontanées, ne peut nous fournir actuellement un produit marchand en raison de leur faible teneur en roténone. Quelques essais de plantation ont été faits, mais n'ont pas été satisfaisants. Les échantillons reçus par nous ne titrent que 3 % environ de roténone. Des informations toutes récentes, reçues du Directeur de l'Institut des Recherches agronomiques de Saïgon, confirment nos chiffres mais montrent que des études sérieuses se poursuivent et seront susceptibles de guider les colons. Les conditions climatiques et la constitution des terrains sont évidemment très différentes de celles de la Malaisie, mais M. Retaud signale qu'une espèce indigène de Baclieu a fourni des racines de grosseur moyenne, qui ont donné à l'analyse 23,41 d'extrait éthéré et 7,71 % de roténone, ce qui est très satisfaisant ; on peut donc espérer que ces essais se transformeront en exploitation industrielle.

Comme on peut le voir par les quelques photographies que nous publions, provenant de la plantation de M. Cooper à Kuala Padah, Malaisie, et auquel nous adressons nos remerciements, la culture des *Derris* en Malaisie prend un développement considérable qui s'accroît d'année en année. Le *D. malacensis* est plus facile à cultiver, mais le *D. elliptica* plus riche en roténone. On peut obtenir avec ce dernier 25 % d'extrait éthéré et 10 % de roténone.

En 1928, la Malaisie exportait 40 tonnes de racines, actuellement plus de 800 tonnes.

Les *Derris* sont cultivés seuls ou en culture intercalaire avec le kapok (*Ceiba pentandra*) ou même les hévéas. Ils sont multipliés exclusivement par voie asexuelle, par bouture, mais on a pu obtenir des graines de *D. elliptica*, ce qui est intéressant pour la sélection de lignées à haute teneur en produits toxiques.

La multiplication se fait par boutures de 0 m. 40 à 0 m. 50, que l'on plante à distance de 1 m., les deux tiers de la bouture émergeant de la surface du sol. Si on plante en plein soleil, il faut effeuiller pour éviter la trop grande évaporation. On évite le manque de reprise en laissant les boutures s'enraciner en pépinières pendant un mois, sous ombrage léger, avant la transplantation.

Les meilleurs résultats ont été obtenus dans les sols argilo-

©BIU Santé

sabloneux, humides et perméables, riches en humus, riches en chaux et en phosphates, sur le penchant de collines, un léger ombrage n'est pas absolument nécessaire, mais il est favorable au développement de la plante et à sa richesse en roténone, qui varie avec le terrain et le climat dans de fortes proportions. Les *Derris* demandent une température de 80° F ou plus et un climat comportant des pluies avec alternance de périodes de soleil (2 m. 25 à 3 m. 25 d'eau).

Les racines se récoltent, d'ordinaire, au bout de la seconde année ; l'expérience a montré que la teneur en roténone n'augmente pas au delà, la roténone se localisant surtout à la partie périphérique de la racine. Pour la récolte, on coupe les tiges au ras du sol et on les rejette, puis les racines entières sont déterrées et nettoyées, liées en paquets et transportées au magasin ; là on fait le tri entre les grosses racines et les petites, qui sont plus appréciées et sont plus riches. On expose au soleil sur des claies pendant une dizaine de jours, jusqu'à poids constant ; elles perdent environ 50 % de leur poids ; elles sont alors nettoyées à nouveau et mises en balles.

Le rendement à l'hectare, au bout de deux ans, est en moyenne de 1.200 à 1.300 K^{os}, avec les deux tiers de racines fines (1).

Nous avons eu à examiner des racines de *Derris* de provenance de Malaisie, des Indes et de l'Indochine.

De Singapore, on reçoit des racines grosses, moyennes et fines, d'ordinaire avec un titre en roténone exact ; nous rappelons que l'échantillonnage est assez difficile à faire, de même que le broyage et que ces opérations influent sérieusement sur les résultats. Elles arrivent souvent, mais pas toujours, en lots homogènes.

Pour les racines fines, on trouve en moyenne 16 à 20 % d'extrait et 6 à 7 % de roténone.

Pour les grosses, 15 à 18 % d'extrait et 4,5 à 5,7 % de roténone ; cependant nous avons trouvé dans un lot 17,40 d'extrait et 3,6 de roténone.

Par contre, nous avons eu d'un lot de racines 28,4 % d'extrait et 9,6 % de roténone.

Les racines de *Derris* des Indes (via Londres), que nous avons examinées, sont d'ordinaire beaucoup plus volumineuses, jusqu'à 60 mm. de diamètre et très irrégulières comme grosseur ; elles sont riches en extrait : 15 à 20 %, mais de teneur très moyenne en roténone, 3,1 à 4,5 %.

Les racines provenant d'Indochine sont de teneur variable, mais d'ordinaire faible ; nous n'avons jamais trouvé plus de 4 % de roténone et le plus souvent 3 %.

1. *Tropical Agriculturist*, janvier 1935.

©BIU Santé

Les échantillons analysés par l'Institut des Recherches agronomiques de Saïgon sont le plus souvent très inférieurs, et certains d'entre eux ne renferment même que des traces de roténone, avec une quantité normale d'extrait. Il n'y a que le *Derris* de Baclieu qui puisse être marchand et dont l'étude soit à suivre.

Nous avons examiné microscopiquement un certain nombre d'échantillons de *Derris* de Malaisie, désignés sous le nom de *D. elliptica*, et nous avons pu constater qu'ils correspondaient complètement avec la description qu'en a faite, en 1925, J. Maheu (2) et qui est parfaite en tous points. La seule rectification à apporter à son travail consisterait à remplacer le mot « résine » par celui de « roténone ». La localisation qu'il indique de cette résine concorde avec celle de la roténone, que nous avons pu éliminer des coupes par dissolution dans le chloroforme.

Par contre, nous décrivons un échantillon d'un lot de *Derris* provenant de l'Inde; grosses et moyennes racines, probablement de culture indigène, en raison des très vieilles racines qui s'y rencontrent, et qui titre 18,17 % d'extrait et 5,14 % de roténone.

I. — DERRIS DE L'INDE.

Aspect extérieur. — Racine contournée, pouvant atteindre de grosses dimensions jusqu'à 60 mm. de diamètre. De couleur brun rouge, sa surface est profondément ridée, couverte de sillons longitudinaux.

Sa section tranversale montre une écorce épaisse (9 à 10 mm.) très adhérente, recouvrant un bois brun rose, assez clair, à vaisseaux bien formés, sans rayons médullaires visibles à l'œil nu.

Les radicelles sont nombreuses et laissent des cicatrices rondes formant des protubérances sur l'écorce. La cassure est fibreuse. La racine, plongée dans l'eau, gonfle, laisse échapper un abondant amidon, teinte l'eau en jaune et dégage une odeur nette. Mâchée, elle paraît d'abord sucrée, un peu mucilagineuse, puis devient vite âcre et brûlante.

A l'état sec, elle ne possède aucune odeur.

Caractères anatomiques. — Suber important, prenant naissance dans la partie profonde de l'écorce

Parenchyme cortical formé de cellules larges, avec méats, disposées en couches assez régulières; renferme des fibres sclérifiées formant un péricycle discontinu.

Cônes libériens, étroits, irréguliers de forme et d'importance, montrant du liber collenchymateux ou à parois minces, plus ou moins écrasées.

Contours de la zone ligneuse très épaisse, mal définis.

2. J. Maheu. Les *Touba* parasiticides. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1925, **32**, p. 134 et 281.

©BIU Santé

Bois formé de vaisseaux disposés sans ordre, largement ouverts,

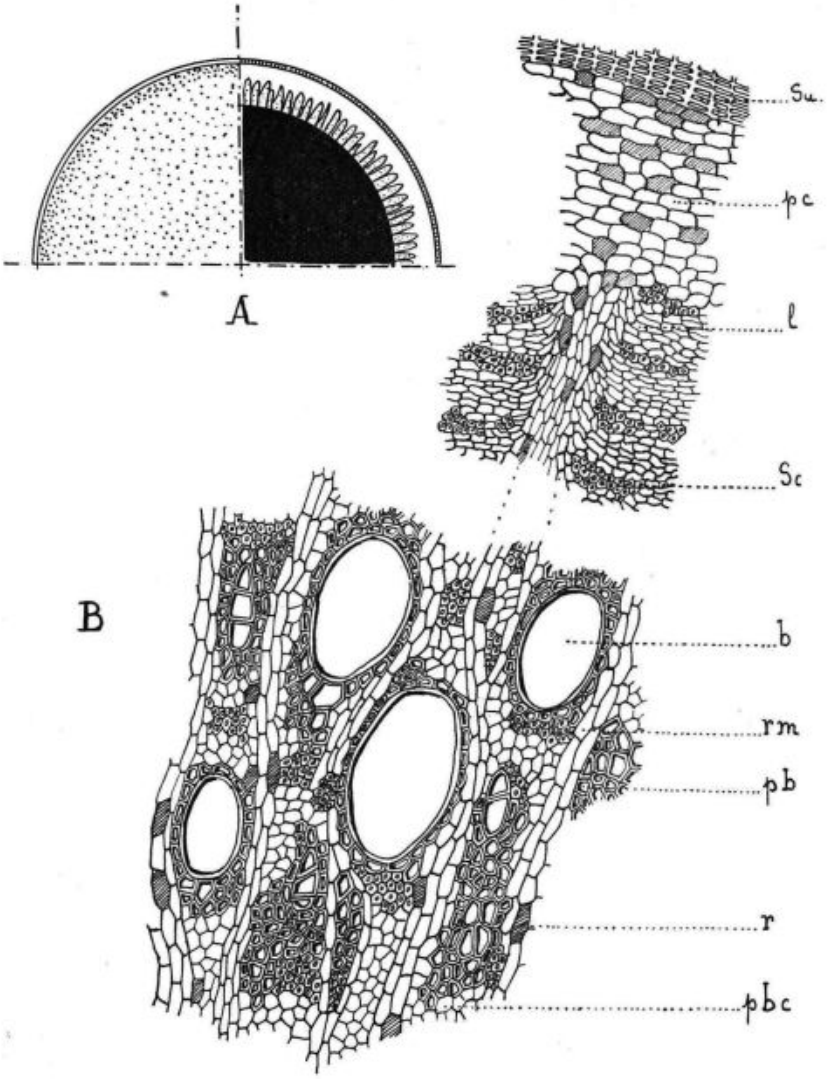


FIG. 1. — *Derris.*

A. Schéma : A gauche, localisation de la roténone; à droite, coupe transversale. Gross. : 10. — B. Coupe détaillée : *su*, suber; *pc*, parenchyme cortical; *l*, liber; *sc*, fibres; *rm*, rayons médullaires; *r*, cellules à roténone; *pbc*, parenchyme ligneux cellulosique; *pb*, parenchyme ligneux sclérifié. Gross. : 300.

comportant des thylles lignifiées; parenchyme ligneux resté cellulosique de place en place.

©BIU Santé

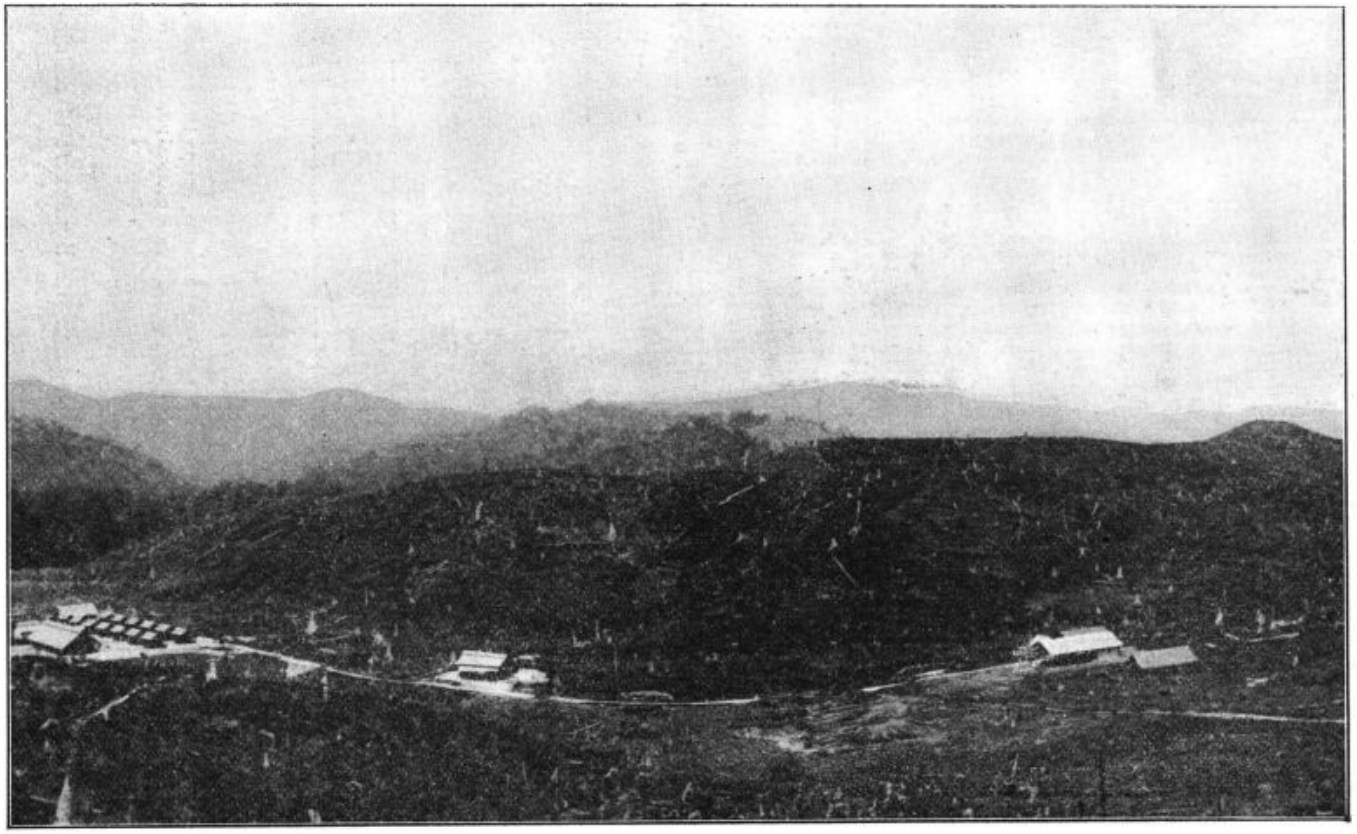


Fig. 2. — Aspect général d'une plantation de *Derris* en Malaisie.

©BIU Santé



FIG. 3. — Préparation des boutures pour la plantation.

©BIU Santé

Rayons médullaires formés de cellules petites, à parois minces, mal différenciées de celles du liber dans la zone libérienne; très contournés dans le bois, du fait de la disposition irrégulière des vaisseaux. Dans cette région, ils comprennent deux à trois rangées; leurs parois sont minces, cellulosiques ou lignifiées et allongées radialement.

Tout le bois est stratifié par des couches discontinues de fibres sclérifiées.

Moelle importante dans les bases de tiges plus grosses et constituée par des cellules larges à parois minces cellulosiques, laissant des méats; autour de la moelle, zone de parenchyme cellulosique à cellules polygonales sans méats.

Localisation de la roténone. — La roténone se présente sous le même aspect que dans le *Timbo* et le *Cubé*, et se trouve localisée dans les mêmes régions, sauf dans la moelle, où on ne la rencontre que très rarement.

II. — LES CUBÉ ET TIMBO

A côté des *Derris*, on utilise pour les préparations insecticides agricoles, de préférence, semble-t-il, en raison de leur plus forte teneur en roténone, des racines désignées sous les noms commerciaux de *Cubé* et de *Timbo*. Ces racines titrent de 5 à 10 % de roténone et de 15 à 20 % d'extrait dans la majorité des lots et elles reviennent moins cher que les *Derris*.

Les *Cubé* sont fournis par des *Lonchocarpus*, spécialement par *L. Nicou*, *L. Macaquinho*, *L. Urucu* et *L. chrysophyllus*.

90 % des *Cubé* proviennent du haut bassin de l'Amazone et sont exportés par le Pérou; le principal port d'embarquement est Iquitos sur le Maranon. Devant l'importance commerciale de ce produit, le gouvernement du Pérou en a, depuis 1933, réglementé la récolte, la culture et le commerce; il ne tolère l'exportation qu'après vérification et analyse pratiquée par un laboratoire du Ministère de l'Agriculture.

Ces *Lonchocarpus* sont également récoltés et cultivés au Brésil, surtout dans la province de Para (ils s'exportent surtout par Belem), en Guyane hollandaise et au Vénézuéla.

Les exportations du Brésil sont vendues sous le nom de *Timbo*. On n'autorise actuellement dans ce pays que la culture des *L. Nicou*, *L. Urucu* et *L. Macaquinho*.

Le plus souvent, le *Timbo* est expédié, après broyage, en barils fermés hermétiquement, et la poudre doit obligatoirement titrer au moins 3,5 % de roténone.

©BIU Santé



Fig. 4. — Plantation des boutures de *Derris*.

©BIU Santé

C'est une poudre chamois, qui passe au tamis 200 et qui microscopiquement correspond sensiblement à la figure de la poudre de *Derris* donnée par J. MAHEU; cependant, on y trouve une plus forte proportion de grains d'amidon sans hile, de parcelles irrégulières de roténone et moins de débris cellulaires et de vaisseaux. Une partie des fibres a dû être éliminée avec les refus de broyage. Le plus souvent, ces poudres titrent plus de 5 % de roténone; nous avons trouvé jusqu'à 6,70 %.

Il est souhaitable que le contrôle de ces produits s'exerce dans les divers pays exportateurs, car la dénomination de *Timbo* est regrettable. Dans toute l'Amérique du Sud, ce nom seul ou accompagné d'un qualificatif, désigne toute une série de plantes, de racines et même de fruits appartenant à la famille des Légumineuses ou à celle des Sapindacées, qui sont utilisés depuis fort longtemps comme poisons de pêche et qui renferment peu ou même pas de roténone et dont il est nécessaire de faire l'examen attentif et l'essai chimique.

KILLIP et SMITH (*Journ. Wash. Sc. Ac.*, 1930, **20**, p. 74-81) en ont déterminé un certain nombre.

Les *Lonchocarpus* croissent à l'état spontané dans notre Guyane et le *L. Nicou* a été décrit par AUBLET et étudié par GEOFFROY (3) qui, le premier, a isolé la roténone à l'état cristallisé, sous le nom de *nicouline*. Actuellement, cette plante paraît avoir à peu près disparu; elle a été signalée pour la dernière fois, à notre connaissance, par le Dr TRIPOT, près des sources du Maroni, sur les bords de la rivière Itany, où les indigènes l'utilisaient comme poison de pêche; elle ne fait donc l'objet d'aucun commerce, mais sa culture devrait être reprise.

DE LANESSAN et A. CHEVALIER ont signalé dans nos colonies d'Afrique tropicale la présence de *Lonchocarpus* et de Légumineuses voisines utilisées comme « poisons de pêche ». Il serait désirable que leur étude puisse être faite et que la culture d'espèces riches en roténone soit tentée (4).

Le directeur de la villa *Thuret*, à Antibes, M. SIMONNET, a bien voulu nous confier pour étude un *Milletia ferruginea* cultivé dans ses serres; nous avons pu localiser dans les feuilles une notable quantité de roténone, moins dans le pétiole et la tige; des localisations analogues ont été décrites par GEOFFROY dans les *Lonchocarpus;* cette étude doit donc être poursuivie.

3. E. GEOFFROY. Contribution à l'étude du *Robinia Nicou* Aublet. *Ann. du Musée colon. Marseille*, 1895, 3e année, **2**, 86 pages, et XI pl. hors texte.

4. Cette étude est commencée depuis quelque temps au Laboratoire de Recherches de la Faculté de Pharmacie, dirigé par M. le professeur Em. PERROT.

©BIU Santé

On n'a encore que peu de renseignements sur la culture des *Lon-*

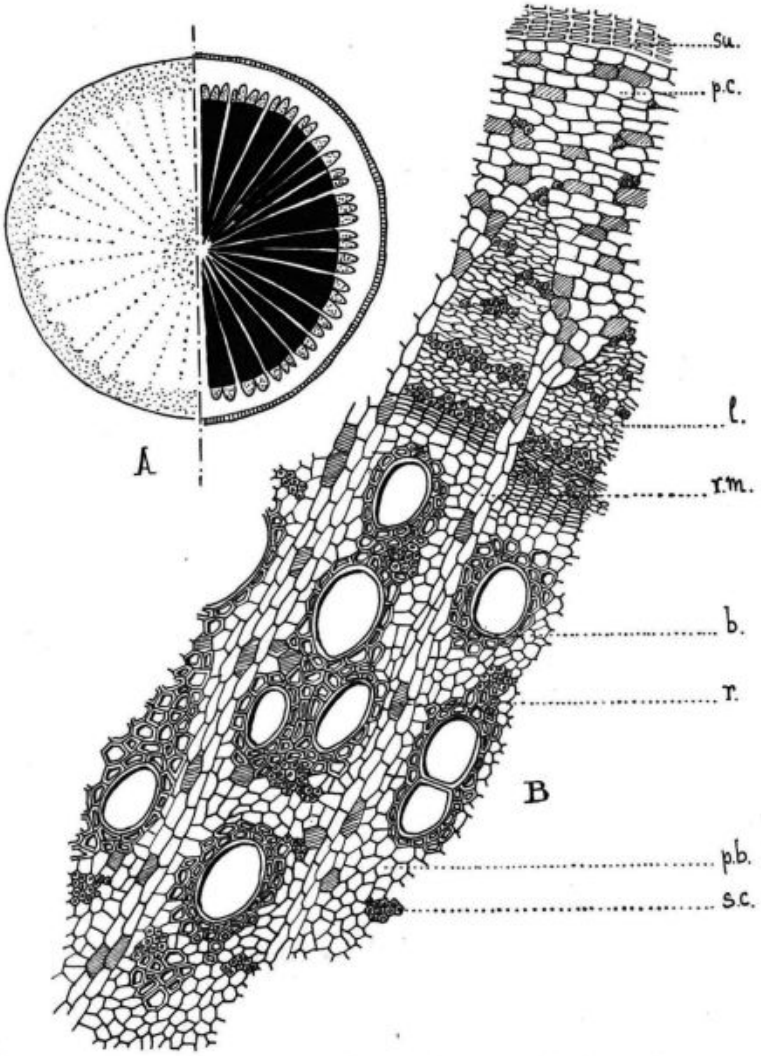


FIG. 5. — *Cubé.*

A. Schéma : à gauche, localisation de la roténone; à droite, coupe transversale. Gross. : 10. — B. coupe détaillée : *su*, suber; *pc*, parenchyme cortical; *l*, liber; *rm*, rayons médullaires; *b*, bois; *r*, cellules à roténone; *pb*, parenchyme ligneux cellulosique; *sc*, fibres. Gross. : 300.

chocarpus dans le bassin de l'Amazone; il semble qu'il y ait une

©BIU Santé

quantité de petites cultures faites par les indigènes. E. P. KILLIP et A. C. SMITH parlent de plantations de 100 pieds. Ces auteurs, ainsi que W. SPOON (*Indische Mercure*, 1931, **54**, p. 1043), indiquent que la reproduction se fait par boutures de 0 cm. 50, espacées de 1 m., dans un sol légèrement ombragé, bien drainé, sablonneux, riche en humus, à l'abri des inondations périodiques des rivières; les cultures se rencontrent jusqu'à 1.300 m. d'altitude.

On récolte les racines au bout de deux, trois ou quatre ans; à deux ans les plantes fournissent environ 3 lb de racines fraîches qui perdent environ 50 % de leur poids à la dessiccation. Pour une bonne conservation ces racines ne doivent pas renfermer plus de 10 % d'humidité.

La teneur en roténone varie avec l'âge des racines et également l'altitude à laquelle elles ont été cultivées.

GEOFFROY, dans son travail sur le *Robinia Nicou* (5), a donné dans de bonnes planches la structure anatomique de la feuille et de la tige de cette plante, mais il n'a pu donner la structure de la racine; aussi avons-nous jugé utile de le faire sur un *Lonchocarpus Nicou*, de provenance du Pérou; de même nous donnons la structure d'un *Timbo* de provenance de l'Etat de Para.

En comparant les deux coupes, qui ont été faites sur des racines de même diamètre, on peut conclure à leur similitude presque complète et les assimiler à la même espèce botanique, ou tout au moins à des espèces très voisines.

III. — RACINE DE TIMBO

Aspect extérieur. — Rhizome de couleur brun jaunâtre, largement incurvée sur l'un des côtés, où elle présente une dépression chez les grosses racines et une petite saillie chez les jeunes.

Son diamètre varie de 1 à 3 cm. Sa surface est striée de sillons longitudinaux. Sa coupe présente une écorce assez importante, 2 à 3 mm. jaune clair, entourant un bois plus foncé tirant sur le brun. Bois à vaisseaux bien formés, visibles à l'œil nu, et laissant voir nettement les rayons médullaires.

La moelle, peu abondante, est déportée sur la périphérie, ce qui forme une disposition excentrique, cause de la dépression ou de la saillie observée sur l'écorce.

Les rayons médullaires présentent pour cette raison une disposition en éventail très caractéristique.

La position de la moelle sur la périphérie varie chaque fois que s'insère sur ce rhizome une racine adventive un peu importante, for-

5. E. GEOFFROY. *Loc. cit.*, 1895.

©BIU Santé

mant une sorte de nœud. La variation de rotation de la moelle sur

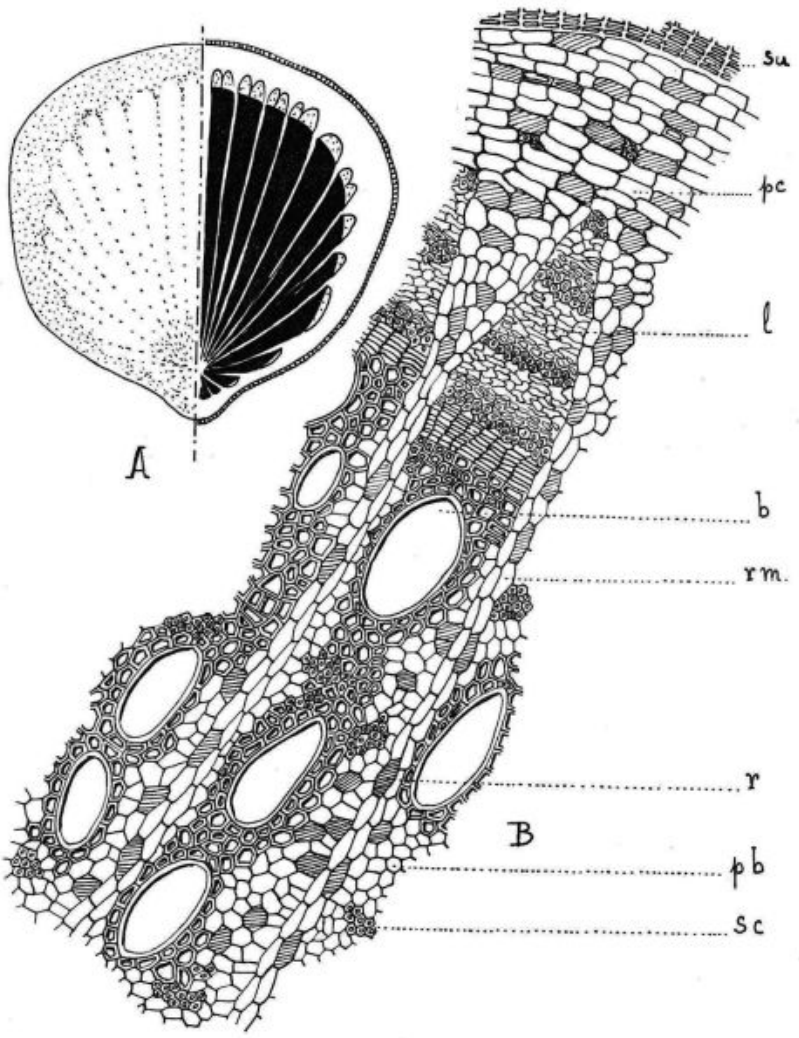


FIG. 6. — *Timbo*.

A. Schéma : à droite, coupe transversale; à gauche, localisation de la roténone Gross. : 10. — B. Coupe détaillée : *su*, suber; *pc*, parenchyme cortical; *l*, liber; *rm*, rayons médullaires; *b*, bois; *r*, cellules à roténone; *sc*, fibres; *pb*, parenchyme ligneux cellulosique. Gross. : 300.

la périphérie est égale à environ 30° d'un entre-nœud à l'autre.

©BIU Santé

Les radicelles sont peu nombreuses et laissent des cicatrices rondes, formant sur l'écorce de petites protubérences.

La cassure est fibreuse. Plongé dans l'eau, ce rhizome gonfle, laisse échapper un abondant amidon, teinte l'eau en jaune et dégage une odeur très nette.

Mâché, il semble tout d'abord mucilagineux et sucré, puis devient âcre et finit par piquer la gorge, sensation qui dure longtemps.

Caractères anatomiques. — Suber peu important.

Parenchyme cortical à grandes cellules cellulosiques arrondies, avec méats. Péricycle lignifié discontinu.

Cônes libériens étroits, à liber collenchymateux ou à parois minces, plus ou moins écrasées. Nombreux amas de fibres sclérifiées. Bois important, à vaisseaux peu nombreux, entourés de deux à trois couches de cellules lignifiées, thylles cellulosiques; le reste du parenchyme est resté cellulosique. Couches discontinues de fibres sclérifiées. Rayons médullaires nombreux, rectilignes, disposés en éventail, à 3 ou 5 cellules de large, cellules cellulosiques à parois minces et allongées radialement.

Moelle peu importante, à cellules cellulosiques polygonales sans méats.

Localisation de la roténone. — La roténone se présente en masse amorphe, granuleuse, à l'aspect cireux, de couleur jaune ou brune, suivant l'épaisseur des amas.

Elle ne possède pas de réaction colorée spécifique, sauf en solution concentrée, où elle donne, par l'acide sulfurique concentré à chaud, une coloration rouge fugace. Ce moyen ne pouvant être utilisé dans l'étude microscopique, on a recours à un artifice basé sur la solubilité de la roténone dans le chloroforme (73 gr. 4 % de chloroforme).

On note les localisations observées dans une coupe, on plonge celle-ci dans le chloroforme pendant un quart d'heure, une demi-heure; les amas observés précédemment ont disparu.

La roténone, mise en évidence par ce moyen, se trouve localisée dans des cellules cellulosiques de grandes dimensions, et s'observe dans le parenchyme cortical, surtout au-dessous du suber et à la sortie des rayons médullaires, dans les rayons médullaires, dans le parenchyme du bois cellulosique et dans le parenchyme de la moelle.

IV. — RACINE DE CUBÉ

Aspect extérieur. — Comme les drogues précédentes, celle-ci semble provenir surtout de tiges souterraines, car elle présente aussi une moelle; elle est d'un brun jaunâtre, plus ou moins arquée.

Sa surface est plissée de sillons longitudinaux.

Sa coupe montre une écorce légèrement brune, épaisse de 1 mm.

©BIU Santé

entourant un bois plus clair à vaisseaux bien formés, visibles à l'œil nu. Les rayons médullaires sont nettement visibles. La moelle peu importante est centrique.

Les radicelles sont rares, les cicatrices elliptiques très aplaties dans le sens transverse et protubérantes.

La cassure est fibreuse et laisse voir un duvet de fibres sclérifiées sur les tranches.

Plongée dans l'eau, elle laisse échapper un abondant amidon, teinte l'eau en jaune et dégage une odeur nette.

Mâchée, elle paraît tout d'abord sucrée, puis devient âcre et finit par piquer la gorge.

A l'état sec elle ne possède aucune odeur.

Caractères anatomiques. — Suber peu important. Parenchyme cortical à grandes cellules cellulosiques arrondies, à méats.

Péricycle lignifié discontinu.

Cônes libériens étroits, à liber collenchymateux ou à parois minces plus ou moins écrasées. Nombreux faisceaux de fibres sclérifiées.

Bois important, à vaisseaux peu nombreux, entourés de deux à trois couches de cellules lignifiées, thylles cellulosiques, le reste du parenchyme du bois est resté cellulosique. Couches discontinues de fibres sclérifiées. Rayons médullaires nombreux, rectilignes, de 2 à 5 cellules de large, cellules à parois minces cellullosiques et allongées dans le sens radial. Moelle peu abondante à cellules cellulosiques polygonales, sans méats.

Localisation de la roténone. — La roténone se présente sous le même aspect que dans le *Timbo*, et décelée par le même procédé, se trouve localisée dans les mêmes régions. Parenchyme cortical, surtout audessous du suber et à la sortie des rayons médullaires, rayons médullaires, parenchyme du bois cellulosique, parenchyme de la moelle.

Toutes ces drogues, *Derris*, *Cubé*, *Timbo* présentent, suivant les espèces, leurs lignées, leur âge, leur pays d'origine, les conditions de climat, de sol, d'altitude, leur état de conservation, des teneurs excessivement variables en principes actifs et, par suite, en activité toxique pour les insectes.

Le fait a été tellement reconnu que les pays producteurs ont réglementé le commerce de ces drogues pour conserver la valeur de leurs exportations.

Cette toxicité est sous la dépendance directe de leur teneur en roténone, quoique les autres substances isomères ou de constitution voisine, moins actives, ne soient pas à négliger. On a reconnu que le pouvoir toxique des extraits était supérieur à la toxicité de la roténone qu'ils renferment et il est dû, en partie, à des corps encore mal connus.

©BIU Santé

C'est ainsi que la roténone n'est pour ainsi dire pas soluble dans l'eau, et cependant, si on fait une macération de poudre de *Cubé* dans ce liquide, on constate qu'après plusieurs heures, ce liquide a acquis une forte toxicité due à un corps non déterminé, en solution colloïdale, termostabile.

A. M. Ambroisi et B. H. Harvey (*Ind. Engin. Chem.*, 1936, **28**, p. 315), qui ont étudié la toxicité des *Derris*, signalent ce fait que nous avons pu constater expérimentalement sur des insectes.

Le titrage de la roténone donne, dans la pratique, une appréciation suffisamment exacte de la valeur du produit, et c'est sur elle qu'il faut se baser pour cette estimation.

Pour opérer ce dosage, il faut faire une extraction totale de la drogue, qui doit être entièrement pulvérisée au tamis 80, sur un fort échantillon, renfermant des racines ou rhizomes de différentes grosseurs, en proportions conformes au lot, car le titre en roténone varie suivant la grosseur des racines, et la différence entre les petites et les grosses peut atteindre plus de 1 % en roténone et 4 % en extrait.

Il est utile de dessécher la prise d'essai.

L'extraction doit se faire sur 50 gr. au moins et se poursuivre au Soxhlet, pendant de longues heures, jusqu'à épuisement complet, variables, suivant le dissolvant utilisé.

Jones et Smith, en 1930 (6), ont déterminé la solubilité de la roténone dans les divers solvants organiques à 20° :

100 cm³ d'acétone dissolvent	6 gr. 8
100 cm³ d'alcool absolu	0 gr. 2
100 cm³ de méthanol	0 gr. 2
100 cm³ de benzène	8 gr. 5
100 cm³ de tétrachlorure de carbone	0 gr. 6
100 cm³ de chloroforme	73 gr. 4
100 cm³ d'éther	0 gr. 4
100 cm³ de toluène	6 gr. 5
100 cm³ de trichloréthylène	19 gr. 0
100 cm³ d'acide acétique	8 gr. 4

Ces solubilités augmentent avec la température.

On a préconisé comme liquides extractifs l'éther, le chloroforme, l'acétone, et publié des résultats; il serait nécessaire de s'entendre sur une méthode d'analyse pour éviter les contestations commerciales possibles.

Comme Rowaan (7), nous utilisons le chloroforme, qui permet un épuisement rapide et une bonne dessiccation de l'extrait. Il faut se

6. How. A. Jones et Ch. M. Smith. *J. of amer. chem. Soc.*, 1930, **52**, p. 2554-2562.
7. P. A. Rowaan. *Chem. Weekbl.*, 1935, **32**, p. 291-295.

©BIU Santé

souvenir que les cristaux de roténone formés dans le chloroforme retiennent 22,25 % de solvant et ceux formés dans le tétrachlorure de carbone 27,5 %.

Dans l'éther, l'acétone, l'alcool, il n'y a pas de rétention de solvants.

L'épuisement terminé, le solvant est distillé et évaporé à sec dans un courant d'air chaud, avec acide carbonique; il faut éviter la forte chaleur et l'oxygène, qui peuvent déterminer l'oxydation et la coloration de la roténone.

On reprend l'extrait obtenu par le tétrachlorure à chaud (environ 25 cm^3) et on fait cristalliser par refroidissement. Au bout d'une dizaine d'heures, on filtre les cristaux dans un petit creuset de Gooch taré; on lave les cristaux dans une petite quantité de tétrachlorure saturé de roténone et on laisse sécher à une température ne dépassant pas 40°. Le poids des cristaux multiplié par 0,719 donne le poids de roténone présente dans 50 gr. de racines.

Si les cristaux sont colorés, on les fait redissoudre dans de l'alcool chaud (7 p. 5), on filtre, on lave le filtre avec un peu d'alcool chaud et on laisse cristalliser; on enlève la liqueur mère, on lave avec 5 cm^3 d'alcool froid.

On laisse sécher à l'air, puis à l'étuve, jusqu'à poids constant. Pour chaque centimètre cube d'alcool utilisé, on ajoute 0 gr. 002 au poids des cristaux secs.

Les extraits obtenus par les divers solvants sur un même échantillon ne fournissent pas le même chiffre : ces différences ne sont pas constantes et il est difficile de les interpréter. A D. Lichtbody (*Ind. Eng. Chem.*, 1936, **28**, p. 809), indique que ces extraits ne possèdent pas la même toxicité; celui à l'acétone serait le plus toxique, viennent ensuite celui au chloroforme et celui à l'éther qui sont analogues, enfin celui au tétrachlorure de carbone. Ces résultats ont été obtenus avec des *Derris*.

Opérant sur des *Cubé*, la toxicité nous est apparue à peu près équivalente pour les divers extraits, pour un même échantillon.

La teneur en extrait des diverses racines n'est nullement en rapport avec celle de la roténone. Roark admet qu'en général des racines de *Derris* titrant 4 % de roténone donnent 16 à 17 % d'extrait et que celles qui titrent 5 % en fournissent de 20 à 22 %. C'est une constatation intéressante, mais elle ne peut servir en pratique, car il y a des *Derris* qui fournissent 16 et même 20 % d'extrait et qui ne contiennent que des traces de roténone.

Les *Cubé* du Pérou, importés en France en 1936, semblent être beaucoup plus constants, comme teneur en roténone, que les *Derris*, et on ne voit pas de racines au-dessous de 4 %, tandis qu'on en trouve

©BIU Santé

en majorité aux titres de 5 et 6 % de roténone; les extraits varient de 15 à 19 %; ce qui ne veut pas dire qu'il ne puisse y avoir des *Lonchocarpus* pauvres en roténone, mais simplement que les espèces que l'on a l'autorisation de cultiver au Pérou et au Brésil sont actives.

Il est nécessaire de s'inquiéter de la teneur en humidité d'un lot de racines; elles ne doit pas dépasser 10 % si on veut pouvoir compter sur sa conservation.

Des racines bien séchées et conservées à l'abri de l'humidité conservent de longs mois leur teneur en roténone et leur activité.

Sous l'influence des moisissures, les racines prennent parfois une coloration noire; leur teneur en extrait ne change pas; le titre en roténone baisse quelquefois de un tiers.

Les poudres fines, même conservées en boîtes de fer, au sec, perdent une partie de leur activité avec le temps; A. M. Ambroisi et B. Harvey (*Indus. Engin. Chem.*, 1936, **28**, p. 315) rapportent des essais de conservation indiquant une perte d'activité de 15 % au bout de sept mois.

Si la poudre est insolée, elle peut perdre 50 % de son activité au bout de cent dix jours.

Soumise à un éclairage électrique intensif, elle subit cette même perte en quarante et une heures, mais cette perte ne s'accentue plus avec le temps d'exposition.

La chaleur ne paraît pas avoir d'influence et on peut faire avec l'eau bouillir la poudre pendant trente minutes sans inconvénients.

Ce sont des phénomènes d'oxydation qui provoquent les modifications d'activité de la roténone; nous étudions l'action des antioxydants pour essayer d'obtenir une stabilisation.

Nous ne voulons pas aborder ici la question de la toxicité des extraits et de la roténone. Cette étude ne nous paraît pas encore au point; les auteurs précités ont travaillé surtout sur des rats, par voie d'ingestion, à la sonde; ils considèrent comme dose léthale minimum (en anglais et en abrégé : M. L. D.), celle qui, en trente-six heures, tue 65 % des animaux du lot; suivant les extraits cette M. L. D. varie de 15 à 25 milligr. par kilogramme.

On a constaté ainsi, que les extraits dissous dans les huiles étaient environ vingt fois plus toxiques que ceux émulsionnés par d'autres méthodes.

C'est une simple question d'absorption du toxique qui joue ici, la roténone étant très peu soluble dans les liquides de l'organisme; cette difficulté d'absorption est la principale cause de son peu de toxicité pour l'homme et les animaux à sang chaud; c'est également la raison pour laquelle l'étude de son action pharmacodynamique et de son mécanisme d'action est si peu avancée; si elle

©BIU Santé

pouvait être assimilée, elle serait certainement très toxique, en raison de ce que l'on sait déjà de son affinité toxique sur le système nerveux central.

Dr J. CHEVALIER. Michel CHEVALIER.

Le dosage de la radioactivité des médicaments.

Au moment où l'Académie de Médecine demande l'incorporation au tableau A des substances radio-actives, il nous a semblé utile d'étudier les procédés d'analyse susceptibles de permettre le contrôle de ces produits.

Une méthode de dosage de la radioactivité consiste à déterminer la vitesse de décharge d'un électroscope sous l'influence de l'ionisation produite par les substances radioactives.

Un des appareils les plus couramment utilisés par l'application de cette méthode est l'électroscope CURIE-LABORDE que l'on étalonne au moyen d'un disque d'oxyde d'uranium de 6 cm. de diamètre correspondant à une radioactivité d'environ 22 millimicrocuries. La feuille de l'électroscope se déplace devant une échelle graduée de 200 divisions. L'étalonnage est effectué en mesurant le temps que met la feuille à parcourir les 200 divisions (temps voisin de vingt secondes). La vitesse de la chute étant proportionnelle à l'ionisation à laquelle s'ajoute pour une faible part l'action de la pesanteur, il y a lieu, pour que les données de l'étalonnage puissent s'appliquer aux mesures que l'on effectue ensuite, de mesurer les vitesses de chute entre des divisions de l'échelle équidistantes de la division 100.

Si l'on mesure des radioactivités supérieures à 22 millimicrocuries, la vitesse de chute est suffisamment grande pour que l'on emploie la totalité de l'échelle. Ce n'est pas le cas qui se présente le plus souvent dans le dosage de la radioactivité des médicaments. Les quantités de produits radioactifs contenues dans les produits prélevés sont, en général, infimes et le parcours des 200 divisions de l'échelle par la feuille de l'électroscope dure parfois plusieurs heures.

La vitesse de chute, exprimée en divisions par secondes, utilisée pour le calcul de la radioactivité étant la moyenne des résultats de 10 déterminations, on voit que, si l'on utilise la totalité de l'échelle, la mesure de la radioactivité peut durer près d'une semaine, ce qui rend impossible la mesure au moyen de l'émanation.

©BIU Santé

Pour n'utiliser qu'une fraction de cette échelle, il est nécessaire de placer, au début de la mesure, la feuille de l'électroscope sur une graduation d'autant plus voisine de la division 100 que la radioactivité à mesurer est plus faible. Une mesure préliminaire donne le nombre de divisions parcourues en une demi-heure, soit n ce nombre. Pour que la mesure dure une demi-heure, il faudra placer la feuille sur la division $100 - \frac{n}{2}$. Les mesures pourront être effectuées en cinq heures environ.

Il est donc nécessaire de pouvoir amener à volonté la feuille de l'electroscope sur une division déterminée de la graduation et de pouvoir ramener au début de chaque expérience la feuille sur cette même position.

Si l'on utilise un bâton d'ébonite pour charger l'électroscope, cette opération est sinon impossible, du moins très délicate. L'utilisation d'un petit électrophore ne permet que des réglages très approximatifs. L'emploi d'une batterie d'accumulateurs ou de piles sèches de 300 à 400 volts avec prise possible à chaque élément a un prix de revient élevé et nécessite un entretien trop grand pour un laboratoire susceptible de faire, au plus, une centaine de mesures par an. C'est pourquoi nous avons été amené à imaginer et à construire le dispositif suivant :

Un redresseur à lampe bi-plaque, comprenant un transformateur T, une valve V et un condensateur C donnant 400 volts à ses bornes de sortie, débite à travers un circuit comprenant en série :

1° Un potentiel P_1 de 1.000 ω ;

2° Une résistance fixe R_1 de 100.000 ω ;

3° Un système constitué par deux résistances R_2 R_3 de 100.000 ω munies chacune d'un commutateur permettant de l'utiliser par fraction de 20.000 ω. Les manettes de ces commutateurs sont reliées chacune à l'extrémité d'un potentiel P_2 de 20.000 ohms.

Le tout est monté selon le schéma ci-après. De cette façon, le redresseur débite constamment sur une résistance fixe de 221.000 ohms, ce qui assure la régularité du voltage du courant continu produit.

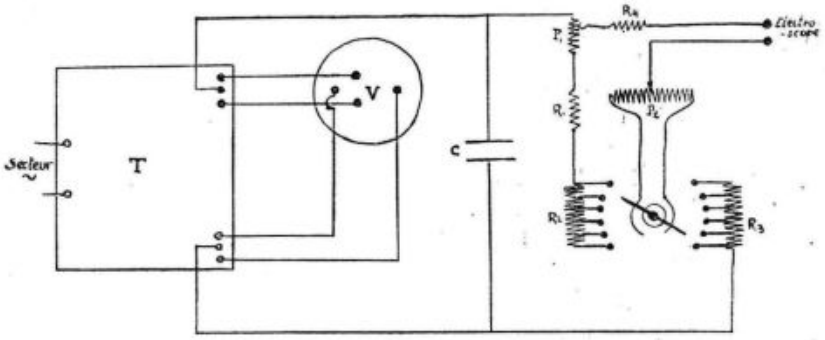
Le courant utilisé est pris aux bornes des curseurs de P_1 et P_2. Pour éviter des courts-circuits possibles par suite de l'attraction de la feuille par la masse de l'électroscope, une résistance de protection R_4 de 5 Ω est intercalée dans le circuit.

L'appareil ainsi constitué permet de régler la feuille à une division près. Cependant, lorsque l'on enlève la pièce de contact amenant le courant à la feuille, afin d'éviter des fuites, on emporte sur cette pièce une certaine charge, proportionnelle au voltage appliqué et aux dimensions de cette pièce qui forme capacité. Ceci a pour effet de faire des-

©BIU Santé

cendre la feuille d'un certain nombre de divisions, variable avec la position désirée de la feuille. Une expérience préliminaire rend compte de l'importance de la chute produite par cet effet de capacité que l'on peut réduire par construction spéciale de l'électroscope, mais que l'on ne peut éviter. On tiendra donc compte de cette correction lors de l'ajustement de la position de la feuille. Pour obtenir ce résultat, on manie d'abord la manette du commutateur double, puis le curseur du potentiomètre P_2. Enfin, on parfait le réglage en agissant sur le curseur du potentiomètre P_1.

L'utilisation d'un tel dispositif rend de grands services pour me-



surer de faibles radioactivités, telles que celles que l'on rencontre dans les produits médicamenteux. Il peut également, en permettant d'abréger considérablement le temps d'accumulation de l'émanation, être utilisé pour le dosage de substances possédant une radioactivité plus importante. C'est dans ce double but, que, profitant de l'expérience acquise, tant par le stage que nous avons fait au laboratoire de M. le professeur LEPAPE, que par les mesures que nous avons effectuées au Laboratoire national de Contrôle des médicaments, nous avons réalisé cet appareil dont est à présent muni le Laboratoire de Recherches physiques créé par M. le professeur TASSILLY à la Faculté de Pharmacie de Paris.

(Travail effectué au Laboratoire de Recherches physiques de la Faculté de Pharmacie de Paris.)

P. GESTEAU.

©BIU Santé

VARIÉTÉS

Comment les hydrates de carbone peuvent dériver des albumines (1).

Considérons une cellule isolée. Elle passe par trois états : croissance, état stationnaire, sénescence. Dans ces trois états, on constate qu'il entre dans la cellule une certaine quantité d'aliments et qu'il sort une certaine quantité de substances de déchet. Seulement, dans la cellule en état de croissance les courants d'entrée sont supérieurs aux courants de sortie, dans la cellule à l'état stationnaire ils sont égaux, et dans la cellule à l'état de sénescence, les courants de sortie sont supérieurs aux courants d'entrée. On dit encore que dans le premier état l'assimilation l'emporte sur la désassimilation, dans le second l'assimilation égale la désassimilation, dans le troisième la désassimilation l'emporte sur l'assimilation. Vitesse des processus de synthèse, de construction d'une part, vitesse de processus de dégradation, de combustion d'autre part, voilà ce qui règle l'état de la cellule.

D'autre part, une telle cellule a une constitution bien déterminée. Or, il arrive souvent que les trois catégories d'aliments, graisses, hydrates de carbone et albumines qui se trouvent à son contact ne sont pas en proportions convenables pour maintenir sa constitution. Dans ce cas, la cellule doit faire, par exemple, des graisses aux dépens des hydrates de carbone, des hydrates de carbone aux dépens des albumines. Il y a alors transformation, interconversion, des éléments les uns dans les autres, de telle façon que les éléments en excès, s'ils ne sont pas rejetés au dehors ou mis en réserve, servent à synthétiser les éléments manquants ou déficients. Ceci d'une façon absolue chez certains êtres, d'une façon moins rigoureuse chez les animaux supérieurs, qui se montrent capables d'effectuer la synthèse de certains groupements. Dans ce cas, il existe un besoin spécifique de certains corps, on doit comme l'on dit fournir un minimum d'albumines ou d'hydrates de carbone ; mais ce minimum fourni, l'animal est capable de synthétiser le supplément aux dépens des éléments d'une autre catégorie, fournie en excès. On conçoit donc déjà que les albu-

1. D'après *Sciences*, Paris, 1937, n° 9, p. 59-62.

©BIU Santé

mines dans certaines conditions peuvent donner naissance à des hydrates de carbone.

Une autre manière de montrer la transformation des albumines en hydrates de carbone consiste à cultiver certaines moisissures dans des milieux ne renfermant, outre les sels minéraux indispensables, que l'albumine comme source d'aliment organique. Dans ces conditions, il suffit de prélever le mycélium et d'en faire l'analyse pour constater qu'une certaine quantité d'hydrate de carbone a été synthétisée aux dépens de la seule albumine mise à la disposition de la moisissure.

Enfin, cette transformation des albumines en hydrate de carbone est mise en évidence d'une façon plus frappante encore dans les cas de diabète. On sait que si l'on supprime totalement à un chien son pancréas, l'animal devient diabétique. Si on le laisse au jeûne pendant quelque temps, il élimine une quantité de glucose qui s'élève par exemple à 200 gr. en dix jours. Si on lui donne pendant les dix jours qui vont suivre de la caséine, il élimine 1.000 gr. de glucose. Puis si on le remet au jeûne il n'éliminera de nouveau que 200 gr. de sucre. La caséine a donc été l'origine d'une quantité de glucose urinaire de 800 gr. Et ce glucose provient de la protéine ingérée, car pendant la période de caséine l'excrétion d'azote augmente proportionnellement à la quantité de glucose excrétée, si bien que le rapport du glucose urinaire à l'azote urinaire est constant.

Il n'y a donc pas de doute : les albumines peuvent être une source d'hydrate de carbone. Mais comment?

Rappelons-nous la constitution chimique de ces corps complexes que sont les albumines. On sait qu'une hydrolyse prolongée soit par les acides ou les alcalis, soit par la trypsine, aboutit à la libération de corps cristallisés qui sont des acides aminés. Les différentes protéines se distinguent, entre autres, par la nature et la quantité des amino-acides qui les composent. On peut classer ces amino-acides en trois catégories : 1° ceux dont les noyaux appartiennent à la série grasse et qu'on subdivise en acides mono-aminés monobasiques, mono-aminés dibasiques, diaminés monobasiques, diaminés dibasiques; 2° ceux dont les noyaux appartiennent à la série cyclique; 3° ceux dont les noyaux appartiennent à des séries hétérocycliques, pyrrol, indol, imidazol.

Or, lorsque l'on prend un par un ces différents amino-acides, l'on s'aperçoit que les uns peuvent donner du glucose et les autres non. Voici comment :

Il est possible de donner à un chien un diabète passager en lui faisant ingérer de la phloryzine. Faisons donc l'expérience, et suivons l'élimination journalière du glucose. Lorsque l'on se place dans de bonnes conditions, cette élimination est régulière. Donnons alors à

©BIU Santé

l'animal une quantité déterminée d'un amino-acide pur. Suivant la nature de l'amino-acide, la quantité de glucose urinaire sera augmentée, ou elle restera constante. Dans le cas où la quantité est augmentée, le glucose formé provient évidemment de l'amino-acide. On a ainsi vu que :

1° Les acides aminés gluco-formateurs sont : le glycocolle, l'alanine, la sérine, la cystine, les acides glutamique et aspartique, l'arginine et la proline;

2° Sauf les amino-acides en C^2 et C^3 qui sont transformés intégralement en glucose, les autres donnent une quantité de glucose qui correspond à 3 de leurs atomes de carbone;

3° Ce dernier fait conduit à penser que, sauf pour le glycocolle qui est en C^2, l'intermédiaire entre le glucose et les amino-acides est un même corps en C^3.

Or quels sont les corps connus, non azotés, en C^3, capables de donner du glucose ?

Nous connaissons l'acide propionique, l'acide pyruvique, l'acide lactique, le méthylglyoxal, l'acide glycérique, la glycérine, l'aldéhyde glycérique. Tous donnent de l'extra-glucose lorsqu'on les injecte ou lorsqu'on les fait ingérer à des animaux diabétiques.

D'autre part, les relations entre l'acide pyruvique, l'acide lactique, le méthylglyoxal, l'acide glycérique, la glycérine, l'aldéhyde glycérique et la dioxycétone sont bien connues.

Il est possible de passer de l'un de ces corps à l'autre. L'équilibre lactique $\rightarrow$ pyruvique a été établi. La transformation diatasique méthylglyoxal $\rightarrow$ acide lactique est bien connue. Enfin les recherches sur la formation d'acide lactique dans le muscle et dans la fermentation alcoolique ont montré les rapports entre l'acide pyruvique et l'acide glycérique, puis entre ce dernier acide, la glycérine, l'aldéhyde glycérique et la dioxycétone. On passe de l'un de ces corps à l'autre par l'intermédiaire de leurs éthers phosphoriques.

Enfin l'équilibre entre l'éther phosphorique du glucose et les éthers phosphoriques de l'aldéhyde glycérique et de la dioxycétone est maintenant bien étudié.

Il nous reste à relier les amino-acides à l'un de ces corps en C^3. Selon toute vraisemblance, l'intermédiaire est l'acide pyruvique. Mais on ne peut l'affirmer que dans un cas, le seul bien étudié, l'alanine CH^3CNH^2COOH. Nous connaissons le mécanisme de sa désamination. Il y a par déshydrogénation formation d'acide imino-pyruvique $CH^3CNHCOOH$, puis par fixation d'eau de l'hydrate d'imino-acide CH^3CONH^2COOH $\rightarrow$, et enfin par départ d'NH^3, formation d'ammoniaque et d'acide pyruvique.

Voici la chaîne établie entre l'amino-acide et le glucose. Et main-

©BIU Santé

tenant revenons à notre point de départ, comment les protéines, peuvent-elles donner des hydrates de carbone? Nous pouvons répondre à la question. Les protéines sont hydrolysées. Certains des aminoacides qui les constituent donnent, après désamination, de l'acide pyruvique, et cet acide, par étapes, remonte au glucose. Ceci est le point de vue chimique. Il reste tout un côté de la question que nous ne pouvons aborder aujourd'hui, le côté énergétique. En effet, remonter de l'acide pyruvique au glucose, c'est faire la synthèse de cet hydrate de carbone. Or une telle synthèse qui correspond à un accroissement d'énergie utilisable ne peut se faire qu'à la condition que l'organisme fournisse l'énergie nécessaire. Qu'il me suffise de dire qu'à l'heure actuelle, on possède un nombre de faits suffisant pour qu'on puisse donner une réponse satisfaisante à la question.

E. Aubel,

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

STANER (P.). **Plantes congolaises à fruits comestibles.** Un fasc., in-8°, 56 p., Bruxelles, 1936. — Cette notice, qui fait partie 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'A. E. F. 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.

SÉGUY (E.). **Code universel des couleurs.** Un vol., texte, 68 p., accompagnée de 48 pl. représentant 720 coul. Prix, 60 fr., P. Lechevalier, édit., Paris, 1936. — La nécessité d'un ouvrage reproduisant les nuances accessibles à l'œil des couleurs, n'est pas à démontrer, mais son édition présente des obstacles qui paraissent à première vue à peu près insurmontables. Le naturaliste, en particulier, trouve un appoint sérieux dans ces descriptions d'animaux et de végétaux quand il peut rapporter la couleur

©BIU Santé

d'une fleur, d'un champignon, d'un papillon ou d'un autre animal, à une nuance établie.

C'est pourquoi, de temps à autre, paraissent des planches, plus ou moins bien exécutées, donnant les nuances numérotées auxquelles on peut se reporter à l'occasion. En France, depuis 1908, avec le *Code des couleurs*, édité par P. KLINCKSIECK, avec les aquarelles de VALETTE, il n'était rien paru, et l'ouvrage est épuisé depuis longtemps.

M. Paul LECHEVALIER nous apporte aujourd'hui 48 planches représentant 720 couleurs ou nuances et il faut le féliciter sans restriction de cette réalisation. L'auteur est M. E. SÉGUY, assistant d'entomologie au Muséum d'Histoire naturelle, à qui ses études ont conféré une compétence toute particulière.

Il ne faut pas oublier, pour saisir l'importance d'une telle publication, que plus de 25.000 noms différents s'appliquent à environ 3.000 corps colorants; sans compter les désinences scientifiques et les synonymes; avec cet ouvrage, on peut désormais substituer à cette nomenclature anarchique, le numéro d'une couleur des planches SÉGUY.

Dans un petit fascicule, l'auteur donne toutes explications nécessaires, il débute par quelques mots sur la bande spectrale, définit les couleurs et leurs mélanges (voir page 13, un tableau fort suggestif); il passe en revue les couleurs complémentaires, les contrastes, la perception des couleurs par l'œil humain, les définitions admises, les dénominations courantes de quelques couleurs.

Pour l'exécution, le premier numéro de chaque planche correspond à une couleur franche, qui dérive du bleu, du jaune ou du rouge, couleurs employées arbitrairement à l'exclusion de toutes autres. Cette couleur initiale est ensuite modifiée suivant un plan bien établi (p. 36).

Tout cela est résumé ensuite, en latin, en allemand, en italien, en anglais, en espagnol, suivi d'un index permettant de s'orienter dans la recherche et se termine par une table alphabétique des principales couleurs.

Les services que peut rendre une pareille publication dans la science, l'art, l'artisanat et l'industrie sont incalculables. Em. PERROT.

LEPIGRE (André). **Étude de la désinsectisation des grains par le mélange d'oxyde d'ethylène et d'acide carbonique.** *Bull. Soc. encourag. Ind. nationale*, **135**, p. 385-462, Paris, 1936. — Au moment où avec les difficultés économiques et financières on parle de plus en plus de stockage, il est bon que nos lecteurs pharmaciens soient au courant des progrès de la science en matière de lutte contre les ravageurs des céréales.

M. LEPIGRE qui travaille avec activité cette question en Afrique du Nord, et dont j'ai déjà parlé à propos de la conservation des dattes, était très qualifié pour cette mise au point.

Il semble qu'on soit réellement pourvu d'un système effectif de défense; il faut s'en réjouir, comme aussi de voir s'introduire d'autre part en Algérie, une méthode pratique de désinfection des orangers par l'acide cyanhydrique. Em. P.

BOUQUET (J.). **Figures de la mandragore plante démoniaque.** Un vol. in-8°, 108 p. Prix, 12 fr., Et. CHIRON, édit., Paris, 1936. — Notre distingué confrère, M. J. BOUQUET, vient de réunir et compléter des articles publiés par lui dans les journaux médicaux sur la *mandragore*, et son livre est des plus captivants. C'est qu'en effet, peu de plantes sont entourées de légendes aussi curieuses, sinistres parfois et aussi anciennes, car sa genèse

©BIU Santé

est signalée sur les tombeaux des Rois thébains près de deux mille ans avant J.-C.

Cette plante, assez abondante en Afrique du Nord, est une Solanacée à hyoscyamine et scopolamine, et par conséquent douée des propriétés que lui confère la présence de ces alcaloïdes. Souvent les fruits sont phosphorescents, et on sait que son système radiculaire rappelle, de plus ou moins loin, la forme humaine; tout cela a concouru à l'établissement des légendes signalées.

Il faut lire ce curieux volume, dans lequel, avec un soin méticuleux, sans emphase, l'auteur rapporte les propriétés attribuées à la plante, dans la sorcellerie et la magie du Moyen Age et qui sont pour la plupart encore bien reconnues des populations indigènes.

M. J. Bouquet doit être remercié d'avoir patiemment recherché, dans les textes les plus anciens, ce qui avait été dit sur cette plante, qu'il croit avec le Dr Leclerc, réellement susceptibte de rendre des services en thérapeutique, après une étude scientifique nouvelle. Em. P.

GADDUM (J. H.) et DALE (H. H.). **Gefæsserweiternde Stoffe der Gewebe (Substances vasodilatatrices des tissus)** [« Monographien zur Pharmakologie und experimentellen Therapie »]. Un vol., 200 p., Georg Thieme, édit., Leipzig, 1936. — Cette monographie est due à la collaboration de H. H. Dale, directeur du « National Institute for medical Research », à Londres, et de J. H. Gaddum, professeur de Pharmacologie, à l' « University College », à Londres. Elle a pour but de discuter la nature et les propriétés de certaines substances pharmacologiques qui, largement répandues dans les extraits d'organes, semblent jouer un rôle important dans la régulation locale de l'activité des tissus, et qui, injectées artificiellement dans les voies circulatoires, produisent une action vasodilatatrice. Parmi ces substances, certaines comme l'histamine, la choline, l'adénosine et leurs dérivés, sont bien connues; mais d'autres n'ont pas encore été identifiées chimiquement, et n'ont été mises en évidence que par leur action physiologique, régulièrement observée dans certains extraits tissulaires. Il s'agit donc de connaître l'importance physiologique réelle de ces substances et aussi de savoir s'il s'agit de constituants naturels, préformés dans la cellule vivante et libérés de combinaisons inactives dans des conditions physiologiques normales ou anormales, ou seulement de produits créés artificiellement au cours des traitements chimiques utilisés pour leur extraction.

On trouvera donc, dans ce livre, tout d'abord une étude détaillée des propriétés chimiques, physiques et pharmacologiques de l'histamine, de l'acétylcholine, et des combinaisons d'adénosine, ainsi que de leurs procédés d'extraction, d'isolement et de détermination, de leur métabolisme et de leur importance physiologique. Puis un exposé de l'action physiologique, sur différents organes, de substances chimiquement inconnues, mises en évidence, soit dans le sang, soit dans les autres organes des mammifères. Enfin, les derniers chapitres sont consacrés à l'exposé des conceptions nouvelles sur la transmission de l'excitation nerveuse par libération de substances chimiques, agissant, soit comme l'acétylcholine (« cholinergiques »), soit comme l'adrénaline (« adrénergiques »), ces dernières étant les plus fréquentes. Et, pour terminer, les auteurs donnent un aperçu des connaissances actuelles sur la régulation locale par des substances libérées par d'autres tissus que les nerfs, et intervenant pour régler la circulation, l'excitation cutanée, le choc traumatique et les symptômes anaphylactiques.

La lecture de cette monographie sera donc profitable à tous ceux qui

©BIU Santé

s'intéressent au mécanisme des processus physiologiques, et particulièrement à la régulation chimique de la circulation, et à l'intervention des processus chimiques dans la transmission de l'excitation nerveuse.

J. RÉGNIER.

DAUGOUMEAU (A.). **Recherches sur l'insaponifiable de l'huile de froment.** Un vol. in-8°, 146 p., 25 pl. hors texte, librairie DELMAS, Bordeaux, 1935. — Les recherches modernes sur la valeur boulangère des blés et celle des procédés de panification utilisant des produits dits « améliorants », ont été très nombreuses depuis quelques années et les grands corps scientifiques comme l'Académie de Médecine s'y sont vivement intéressés suscitant des enquêtes et des études nouvelles.

Mais tous ces travaux ont eu pour objet les protides du grain de blé et de la farine. M. DAUGOUMEAU a consacré pendant plusieurs années, son activité à la détermination de la teneur en vitamines du blé, ce qui l'a engagé dans des voies très différentes. Analyse chimique de l'huile de froment et particulièrement de ses matières insaponifiables; essais biologiques sur des animaux normaux ou atteints de rachitisme expérimental, examen des caractères optiques des principes immédiats isolés en vue de leur identification ultérieure et de l'évaluation de leur état de pureté.

Les matières insaponifiables sont constituées de trois parties : des pigments carotène, chlorophylle, xanthophylle, accompagnés d'autres caroténoïdes; de stérols libres : ergostérol et sitostérols, de stérols combinés : palmitate de sitostéryle et d'une matière complexe présentant à la fois, les caractères des protides, des stérols, des glucides et analogue à la substance que NAKAMURA et SCHIBA isolèrent, en 1931, de l'extrait d'embryon de blé et se révèle être un phytostérolglucide souillé d'un protéide.

Des études physiologiques ont montré que l'huile de froment exerce sur la croissance une action qui est indiscutable, mais il n'apparaît pas qu'elle soit due au carotène. D'autre part, la farine irradiée introduite dans le régime d'OPPENHEIMER, à la place de farine commerciale ordinaire, guérit ou prévient le rachitisme expérimental du rat. Cette activité est liée à la présence de l'ergostérol et peut-être du sitostérol.

L'auteur a enfin examiné les cristaux de sitostérol, de palmitate de sitostéryle et d'acide palmitique au microscope polarisant et il présente de nombreuses photographies des lames minces qu'il a observées, l'amenant aux conclusions qu'il existe des différences notables entre les cassures qui se produisent le long des plans de plus grande densité réticulaire, où elles sont circulaires chez le cholestérol et rayonnées chez le sitostérol. D'autre part, l'étude des enroulements hélicoïdaux des fibres cristallines des cristaux est susceptible de renseigner sur l'état de pureté de ceux-ci.

Biens d'autres points seraient encore à signaler dans cet important travail qui apporte à la chimie alimentaire une remarquable contribution.

M.-Th. FRANÇOIS.

MOUGENOT (M.). **Recherches sur les spectres d'absorption dans l'ultra-violet.** *Thèse Doct. Univ. Nancy (Pharm.).* Un vol. in-8°, 94 p., 18 fig. Société d'impressions typographiques, Nancy, 1936. — Ce travail, exécuté au laboratoire de Physique de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Nancy, est composé de deux parties distinctes : la première est consacrée à la description de l'appareillage et du protocole des mesures, la seconde rapporte les résultats obtenus dans l'examen des alcaloïdes. L'ensemble présente un grand intérêt. S'il existe, maintenant, un nombre

©BIU Santé

important de travaux sur les spectres d'absorption dans l'ultra-violet, tous ne présentent pas la même valeur : il est délicat d'obtenir ces spectres et surtout de tracer une courbe d'absorption précise. Le montage proposé, fruit d'une longue expérience du laboratoire, présente un réel progrès par la facilité de son emploi et la certitude des résultats qu'il fournit. Dans l'espoir que l'analyse ultra-violette pourra entrer dans la pratique courante du laboratoire industriel, les produits étudiés — alcaloïdes du groupe du phénanthrène — sont des produits commerciaux « purs ». Ces solvants utilisés, alcool et eau, sont de pratique courante.

L'auteur donne le tracé des courbes relatives à la morphine, au dilaudide, à la codéine, au dicodide, à l'apomorphine, à l'éthylmorphine, à la diacétylmorphine, à la thébaïne, ainsi qu'aux groupes atropine-génatropine, scopolamine-génoscopolamine, hyoscyamine-génhyoscyamine, ésérine-génésérine, strychnine-génostrychnine, morphine-génomorphine. Il faut remarquer que les absorptions d'un alcaloïde et de son génalcaloïde sont très voisines et peuvent être facilement confondues; ce procédé est donc impuissant à les distinguer. M.-Th. François.

FAUDEMAY (P.-H.-R.). **Contribution à l'étude des lipides de la cantharide de Russie.** *Thèse Doct. Univ. Paris* (*Pharm.*). Un vol. in-8°, 68 p., Imp. Ch. Montagne, 148-150, rue Amelot, Paris, 1936. — Une seule publication déjà ancienne (A. Göfsmann, 1853-1854), étant consacrée à l'analyse chimique des lipides de la cantharide, une nouvelle étude de ce sous-produit de la préparation de la cantharidine semblait utile. M. P. Faudemay l'a réalisée au laboratoire de M. le professeur A. Goris. Les analyses ont été consacrées à un certain nombre d'échantillons de la drogue provenant de Russie, d'Espagne et de Roumanie. L'eau, les cendres, les lipides et la cantharidine y ont été successivement dosés. La teneur en principe vésicant est généralement voisine de 0,40 à 0,45 °/₀, mais le pourcentage de graisse est très variable sans que l'on puisse établir avec certitude les causes des différences constatées.

Les graisses ont été examinées avec soin. Toutes possèdent une acidité libre très élevée et une partie neutre semi-solide qui a été hydrolysée en acides gras et matières insaponifiables. Les méthodes classiques ont permis d'affirmer que les acides sont — aussi bien dans la partie acide que dans la fraction provenant de la saponification de la partie neutre — les acides palmitique, stéarique, oléique, linoléique et linolénique. Les matières insaponifiables sont constituées par un mélange de deux carbures d'hydrogène dans lequel l'hénéicosane $C^{21}H^{44}$ a été identifié et par du cholestérol.

M.-Th. François.

GRÉGOIRE (F.). **Étude pharmacologique des produits dérivés du pétrole. Leurs applications médicinales.** *Thèse Doct. Méd.* Un vol. in-8°, 95 p., Le François, édit., 91, boulevard Saint-Germain, Paris, 1936. — Tout d'abord, l'auteur rappelle les définitions du *Codex* de 1908, relatives aux différents dérivés du pétrole inscrits à la Pharmacopée française, à savoir l'essence, l'huile lourde, l'huile lourde épurée type water white, la paraffine, et la vaseline. Il indique également quelles sont les exigences du cahier des charges de l'Assistance publique.

Le premier chapitre est consacré à l'industrie du pétrole et aux procédés modernes de raffinage, qui permettent d'obtenir chaque jour des produits mieux définis, ce qui est essentiel en thérapeutique.

En rappelant ses travaux antérieurs relatifs aux huiles de paraffine médi-

©BIU Santé

cinales, M. F. Grégoire indique le résultat de ses déterminations effectuées sur différents produits spécialisés : leur différence essentielle est due à une viscosité plus ou moins élevée. Il y a lieu, toutefois, de contrôler sévèrement les fabrications en réalisant l'essai de neutralité au bleu de bromothymol, l'essai sulfurique à 100°, la détermination de la viscosité, et, pour les vaselines et les paraffines, le point de fusion commençante et totale.

Une large part est faite dans cette étude aux essais cliniques, les huiles sont réellement utiles contre la constipation, leur action croît en raison de la viscosité. Des pétrolatums, spécialement purifiés, ont été essayés; ils se sont révélés d'efficacité supérieure à celle des huiles. L'addition de stérols a encore renforcé leur action.

L'épiderme résiste bien aux pétroles bruts et aux huiles de graissage, les « boutons d'huile » sont une rareté.

Enfin, le travail est complété par une revue des applications médicales et hygiéniques des produits dérivés du pétrole. Il est la suite logique des précédentes recherches de l'auteur qui a apporté ainsi une importante contribution à la connaissance de médicaments de plus en plus utilisés en thérapeutique. M.-Th. François.

CIONGA (Emil). **Recherches sur la valériane officinale.** *Thèse Doct. ès Sc. nat.* Paris. Un vol. in-8°, 113 p., Imp. de Persan-Beaumont, 80, avenue Wilson, Persan (Seine-et-Oise), 1936. — Le corps médical, tout en conservant à la valériane les faveurs dont elle jouit depuis un temps très reculé, lui reproche une certaine inconstance d'action que les pharmacologues rapportent à l'altération progressive de la plante au cours de sa conservation.

La stabilisation de la matière première, en tuant les ferments, permet d'étudier un matériel qui conserve la composition de la plante fraîche.

L'extrait industriel de racines et rhizomes stabilisés, épuisé par de l'éther, fournit un produit qui peut être séparé en « essence concrète » et en un « mélange des acides initiaux ».

Par saponification, l'essence concrète se scinde en composés neutres constitués par de la pyrryl-α-méthylcétone et un mélange d'azulènes. Les acides sont nombreux; on a pu séparer un mélange d'acides palmitique et stéarique, de l'acide linoléique, un acide cristallisé répondant à la formule $C^{15}H^{32}O^4$, l'acide-alcool correspondant $C^{15}H^{32}O^3$ et un autre acide fusible à 20°.

Le mélange des acides initiaux a été fractionné en acide-alcool $C^{15}H^{32}O^3$ déjà présent parmi les acides combinés de l'essence concrète, en acide-ester $C^{16}H^{18}O^4$, non encore signalé dans le règne végétal et donnant naissance par hydrolyse acide ou alcaline à de l'acide iso-valérique et à de l'acide α-oxyisovalérique. Celui-ci est caractérisé par son pouvoir rotatoire lévogyre. Enfin, les acides benzoïque, salicylique et férulique ont pu être caractérisés.

M. E. Cionga a ainsi élucidé une importante partie de la composition immédiate du rhizome frais. Il a eu le mérite d'isoler une cétone qui n'avait pas encore été signalée dans le monde végétal et un corps à fonction mixte, un acide ester, non seulement encore inconnu lui-même, mais dont aucun homologue n'avait été décrit jusqu'ici. Même si on néglige l'intérêt pharmacodynamique que peut présenter une telle analyse — et il y a tout lieu de penser qu'il est de premier ordre — il faut féliciter l'auteur pour sa patiente habileté de chimiste et la maîtrise avec laquelle il a conduit des recherches aussi délicates. M.-Th. François.

©BIU Santé

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Recherches sur l'intestin grêle normal du chien. II. Narcose, laparotomie et travail de l'intestin grêle. OETTEL (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **177**, p. 317-342. — Dans l'anesthésie générale (chloroforme, éther, évipan, pernoctone, chloralose, avertine, uréthane, paraldéhyde, chlorétone), l'intestin est également anesthésié (paralysie du tonus). Le narcylène ne paralyse pas l'intestin du chien fistulisé. La morphine ne détermine pas de paralysie du tonus, mais augmente celui-ci jusqu'à un état de spasme durant des heures. P. B.

Action des médicaments cardiaques sur la circulation lésée par le chloroforme. ISSEKUTZ (B. VON). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **177**, p. 415-434. — Amélioration de la fonction cardiaque fortement lésée par la narcose chloroformique à 2-4 vol. % au moyen des tri- et tétraméthylènetétrazal, de la strophantine, de l'adrénaline et du sympathol telle que l'animal peut survivre un temps prolongé avec la respiration artificielle. L'action à ce point de vue de la théophylline et de l'éphédrine est nettement plus faible ; le cardiazol, la coramine, l'hexétone et la caféine sont sans action ou sont même nuisibles. P. B.

Sur la dépendance de l'action des narcotiques sur le muscle de la concentration du calcium et la signification du calcium pour l'excitabilité des terminaisons nerveuses motrices. SCHEIN (H.). et RIESSER (O.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **177**, p. 463-474. — La fatigue d'un muscle excité par son nerf dépend à un degré considérable de la concentration du Ca de la solution nutritive, elle se produit d'autant plus tôt que la concentration du Ca est plus faible. La narcose musculaire avec l'alcool, l'uréthane, le chloral ou la novocaïne apparaît d'autant plus rapidement ou avec des doses de narcotiques d'autant plus faibles que la concentration du Ca dans la solution est plus faible. P. B.

Modifications des phénomènes électriques au niveau du système nerveux central dans la narcose à l'éther. HASAMA (B. I.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 234-242. — Au cours de la narcose à l'éther d'abord augmentation, puis diminution jusqu'à la disparition du potentiel d'action du système nerveux central. P. B.

Recherches sur le sang cérébral chez l'homme à l'état de veille et de narcose. LASZLO (D.), URBAN (H.) et WEISSENBERG (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 266-272. — La différence artérioveineuse pour l'oxygène du sang cérébral chez l'homme présente des oscillations considérables. Elle est très abaissée par la narcose à l'éther. Celle-ci détermine une inhibition du métabolisme oxydatif du cerveau avec accumulation des produits de clivage acides. P. B.

Importance du protoxyde d'azote dans l'intoxication par les gaz nitreux. PFLESSER (G.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 545-557. — Le protoxyde d'azote est quatre fois plus toxique pour la souris que le bioxyde. P. B.

©BIU Santé

Action de la butyléthylmalonylurée (sonéryl) sur l'excitabilité nerveuse des crustacés et des céphalopodes. OBRÉ (A.), *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 1299-1301. — Augmentation de la chronaxie du ganglion étoilé et de celle des fibres post-ganglionnaires. P. B.

Sur le mécanisme physiologique de l'hypotension déterminée par l'injection intraveineuse d'évipan. TOURNADE (A.) et JOLTRAIN (Ed.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 240-243. — Paralysie des instruments périphériques cardio-vasculaires avant tout, mais dans les cas d'intoxication profonde, atteinte également des centres vaso-moteurs eux-mêmes. P. B.

Contribution à l'étude de l'action vaso-dilatatrice de la quinine: effets cardio-vasculaires du phényléthylbarbiturate de quinine. BUSQUET (H.) et VISCHNIAC (Ch.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 503-506. — Aux preuves déjà fournies en faveur de l'action vasodilatatrice de la quinine, les auteurs en ajoutent une nouvelle qui résulte des effets cardiaques et tensionnels simultanés du phényléthylbarbiturate de quinine. Ce corps renforce les contractions du cœur en même temps qu'il fait baisser la pression, ces deux phénomènes concomitants démontrent d'une manière décisive l'action vasodilatatrice de la quinine. P. B.

Lésions du système nerveux central dans l'intoxiciaton expérimentale par l'évipan sodique. BERTRAND (I.) et THIERRY (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 837-839. — Aux doses toxiques, lésions importantes infracorticales, diencéphaliques, bulbaires et spinales; atteinte également du cortex cérébral. P. B.

Influence exercée par l'éthylphénylbarbiturate de spartéine sur l'hyperthermie provoquée par la β-tétrahydronaphtylamine. MERCIER (F.) et FLEURENT (S.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 1231-1234. — Le pouvoir antithermique de l'éthylphénylbarbiturate de spartéine résulte d'une potentialisation par la spartéine des effets antithermiques du gardénal. P. B.

Influence des barbituriques sur les modalités de l'éjaculation provoquée chez le cobaye. TOULOUSE (E.), SIMONNET (H.) et EHRENRETCH (Th.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 728-730. — L'intoxication subaiguë du cobaye adulte par le numal a peu d'effet sur le poids corporel. Elle entraîne, par contre, chez tous les animaux traités, une diminution progressive du poids du sperme éjaculé. Mais les variations observées dépendent plus de l'animal que de la quantité de numal administrée. Le sperme contient toujours des spermatozoïdes dont la morphologie n'est pas modifiée, mais la coagulabilité du sperme diminue. P. B.

Action de l'évipan sodique sur certaines fonctions de l'appareil digestif (sécrétion salivaire, et pancréatique, motricité intestinale). TOURNADE (A.) et JOLTRAIN (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 908-909. — Réduction temporaire ou même suppression complète de la salivation réflexe, pas de modification de la sécrétion pancréatique. Augmentation de l'activité de la musculature intestinale, au début, au cours et même à la fin de l'injection, diminution ensuite quelques minutes plus tard. P. B.

Présence du complexe strychno-barbiturique dans l'uriue des animaux ayant reçu des injections séparées de strychnine et

©BIU Santé

de barbiturique. LAVERGNE (V. DE), KISSEL (P.), WEILLER (Mlle) et CHAHIDI (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 1412-1413. — Chez des animaux qui ont reçu une injection, à pattes séparées, de barbiturique et de strychnine, le complexe strychno-barbiturique se trouve éliminé par l'urine, preuve formelle que ce complexe, hypotoxique, se forme dans l'organisme quand on injecte séparément strychnine et barbiturique. P. B.

L'effet vaso-dépresseur de la strychnine après éther, alcool, véronal ou chloral. GOLD (M.) et TRAVELL (J.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **50**, p. 1-14. — Comparaison de l'effet de la strychnine sur la pression sanguine de l'animal normal non anesthésié (chien et chat) et sur celle de l'animal sous l'influence de divers anesthésiques. Les convulsions déterminées par des doses non mortelles de strychnine chez les animaux normaux non anesthésiés entraînent une élévation de la pression sanguine avec peu ou pas de chute secondaire au-dessous du niveau initial. Dans ces cas, le niveau de la pression sanguine entre les convulsions est seulement parfois légèrement au-dessus de la normale. On observe rarement une chute marquée de la pression sanguine après strychnine chez l'animal normal non anesthésié, excepté après paralysie de la respiration. Après des doses non mortelles de strychnine chez l'animal anesthésié à l'éther, au véronal, à l'alcool ou au chloral, une convulsion ou un tétanos, ou un choc sur l'animal ne provoquant pas de convulsions déterminent une élévation primaire de la pression sanguine suivie d'une chute marquée, et fréquemment une chute sans élévation primaire. Cet effet vaso-dépresseur est dû en partie à la strychnine seule et en partie à l'agent anesthésique, parce que l'agent anesthésique tend à diminuer les réactions vaso-pressives et que les fortes doses de strychnine (plus fortes que les doses non mortelles pour l'animal normal) démasquent les réflexes vaso-dépresseurs par paralysie des mécanismes vasopresseurs. L'asphyxie, l'inhibition cardiaque, les réflexes vagaux et les réflexes sinocarotidiens ne sont pas des facteurs essentiels pour la réponse dépressive à l'excitation après strychnine chez l'animal anesthésié. P. B.

Action des barbiturates sur le cœur des Mammifères. ROTH. (G. B.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **51**, p. 179-184. — La perfusion du cœur isolé du rat blanc avec des solutions à M/500 de véronal sodique, de luminal sodique, d'amytal sodique et de nembutal sodique détermine les mêmes effets qualitatifs, une courte période d'excitation suivie de dépression. P. B.

La thérapeutique expérimentale de l'intoxication strychnique par les dérivés barbituriques chez les singes. STORM (C. J.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **51**, p. 185-205. — Bons résultats dans le traitement de l'intoxication strychnique avec l'évipan sodique. P. B.

Recherches pharmacologiques sur la narcose à l'évipan sodique chez le singe. STORM (C. J.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1936, **52**, p. 97-121. — Excellents résultats obtenus par l'évipan sodique comme anesthésique de courte durée chez le singe. P. B.

Les barbiturates dans la toxicité des anesthésiques locaux. MALONEY (A. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **52**, p. 297-306. — L'action détoxicante du nembutal donne les meilleurs résultats pour l'intoxication par la cocaïne, par rapport aux résultats obtenus avec les autres anesthésiques

©BIU Santé

locaux (butyne, procaïne, et alypine). Pour une dose de 150 milligr. par kilogramme de cocaïne, le dial et le nembutal ont été les barbituriques les plus actifs; pour une dose de 200 milligr. par kilogramme de cocaïne, les barbiturates les plus actifs ont été le dial et le pernoctone. Les meilleurs antidotes sont les barbiturates présentant une toxicité élevée avec une longue durée d'action. P. B.

Absorption des drogues par la muqueuse buccale. WALTON (R P.) et LACEY (C. F.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 61-76. — Description d'une technique de détermination chez le chien du rapport des doses sublinguales aux doses sous-cutanées produisant un effet semblable. Ces rapports sont les suivants : pentobarbital sodique, 1 ; apomorphine, 2 ; strychnine, 4 ; atropine, 8 ; morphine, 10 ; dilaudide, 15 ; codéine, plus grand que 15. L'adrénaline et l'insuline ne déterminent pas d'effets nets en administration sublinguale aux fortes doses. Résultats analogues, chez l'homme, à ceux obtenus chez le chien avec le pentobarbital sodique, l'apomorphine, l'atropine, la morphine, le dilaudide et l'adrénaline. P. B.

Evipan : sommeil, anesthésie et toxicité. MALONEY (A. H.) et HERTZ (R.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 77-83. — Etude chez le rat et le lapin. La dose hypnotique optima est de 50 milligr. par kilogramme chez le rat. La dose anesthésique optima est de 100 milligr. par kilogramme chez le rat et de 70 milligr. par kilogramme chez le lapin. La dose minima mortelle chez le rat est de 280 milligr. par kilogramme. Ce corps a un coefficient élevé d'efficacité. Les rapports de toxicité-anesthésie-sommeil sont chez le rat de 100 : 36 : 18. P. B.

Remarques sur la distribution des barbiturates dans le cerveau. KOPPANYI (Th.) et DILLE (J. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 84-86. — La distribution du véronal dans les différentes parties du système nerveux central est la même après les fortes doses (anesthésiques) (225 à 600 milligr. par kilogramme) qu'après les faibles doses (hypnotiques) (50 à 100 milligr. par kilogramme). P. B.

Effets anesthésiques relatifs de diverses urées. BUCK (J. S.), HJORT (A. M.) et DE BEER (E. J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 188-212. — L'hypnose est une propriété tout à fait propre aux urées. Au point de vue de l'activité hypnotique, dans les alkylurées comme dans les alcools aliphatiques, le poids moléculaire est un facteur déterminant. En général, dans les urées aliphatiques, le pouvoir hypnotique diminue dans l'ordre suivant : monoalkylurées, dialkylurées symétriques (série méthylée), dialkylurées non symétriques, dialkylurées symétriques (série éthylée) et trialkylurées. Dans les aryl et alkylarylurées, le poids moléculaire n'est pas un facteur important dans la détermination de l'activité hypnotique. Dans cette série, la position d'un groupe substituant dans la position isomère est plus importante. P. B.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

Paris. — A. MARETHEUX et L. PACTAT, imp., 1, rue Cassette.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (39e ANNÉE) N° 5. — MAI 1937

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

R. CAHEN et L. LAUNAY. Sur l'étalonnage biologique de la scille. Etude de quelques méthodes pratiques de dosage 257

Dr CARLOS A. GRAU et Dr VIRGILIO OLIVA. Recherches chimiques relatives à quelques thésaurismosis. Analyse d'une rate de GAUCHER . 276

A. GUILLAUME et Mlle A. PROESCHEL. Perforateur à éther 285

Pages.

A. LESEURRE. Stérilisation des pansements en boîtes fermées . . . 289

Variétés :

EM. PERROT. Sur la valeur thérapeutique de l'essence de santal d'Australie 292

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux 294

2° Journaux, Revues, Sociétés savantes 297

MÉMOIRES ORIGINAUX [1]

Sur l'étalonnage biologique de la scille. Etude de quelques méthodes pratiques de dosage.

Quatre techniques de dosage biologique de la scille, économiques et susceptibles d'être pratiquées facilement dans tous les laboratoires (perfusion lente sur le cobaye et sur le lapin, détermination statistique de la toxicité sur le ventricule isolé d'*Helix* et de l'activité émétique sur le pigeon) ont été mises au point. La valeur relative de ces méthodes a été recherchée et le titre d'un étalon destiné à servir de référence pour le dosage des préparations galéniques de scille a pu être déterminé.

Cette étude a permis de constater une curieuse divergence de sensibilité animale vis-à-vis du « totum » scille et du scillarène A. Ce fait constitue un nouvel exemple des différences qui peuvent exister entre les préparations galéniques d'une drogue végétale et le produit chimique défini qu'on a pu en isoler.

L'étalonnage biologique de la scille a déjà fait l'objet de recherches systématiques en Angleterre du prof. BURN [**1**] ; en France, des prof. MASCRÉ et Jeanne LÉVY, en commun avec l'un d'entre nous [**34**, **35**], qui ont utilisé des méthodes de perfusion lente sur le chat et sur le chien.

Il y avait lieu de compléter les recherches de ces auteurs en mettant au point des techniques sur d'autres espèces animales plus courantes

1. Reproduction interdite sans indication de source.

©BIU Santé

et moins dispendieuses (cobaye, lapin, pigeon, escargot), techniques réalisables sans difficulté dans tous les laboratoires.

C'est précisément l'objet de ce travail qui comprend, comme tout dosage biologique, l'étude des trois problèmes suivants : la mise au point des techniques expérimentales et leur étude critique; la comparaison des résultats fournis par les diverses méthodes de dosage; enfin, le choix et la détermination du titre d'un étalon destiné à servir de référence pour ce dosage (1).

I. — Techniques expérimentales étudiées.

Quatre méthodes ont pu être mises au point pour le dosage biologique de la scille; les deux premières sont des méthodes dites de perfusion lente, les deux autres sont des méthodes dites « statistiques ».

Les méthodes de perfusion lente consistent essentiellement à déterminer, par perfusion continue dans une veine de l'animal d'expérience, la dose du produit toxique qui produit l'arrêt du cœur en un temps donné. Les méthodes statistiques consistent à déterminer, non pas la moyenne des doses minima mortelles, mais les pourcentages des animaux sur lesquels certaines doses, inférieures aux doses mortelles, produisent des effets pharmacologiques déterminés.

Après avoir décrit la technique de l'essai sur l'animal nous envisagerons le choix du soluté destiné à cet essai.

§ 1. — *Techniques de l'essai sur l'animal.*

1° Méthodes de perfusion lente. — Ces méthodes ont été expérimentées sur le cobaye et sur le lapin.

A. — *Perfusion lente sur le cobaye.* Cette méthode avait déjà été utilisée avec succès par Knaffl-Lenz [**22**] en Autriche, pour l'essai du *Strophanthus*, et en France par Mlle Lévy et K. Otterstrom [**29**] pour l'essai de la digitale. Il restait à vérifier si cette méthode était applicable à la scille, et, dans ce cas, étant donné les différences de sensibilité des espèces animales vis-à-vis des diverses drogues, à déterminer les conditions expérimentales. Nos essais ont montré que la technique de Knaffl-Lenz était parfaitement applicable à la scille (2).

De plus, nous avons pu la simplifier, d'une part en supprimant la respiration artificielle difficile à régler chez un petit animal et recon-

1 Nous tenons à remercier M. le prof. Mascré, qui a bien voulu nous aider de ses conseils.

2. Pour les détails expérimentaux, consulter L. Launoy. *Th. Doct. Univ.* (*Pharm.*). Vigot fr., édit., Paris, 1936.

©BIU Santé

nue inutile, puisque ne modifiant pas la toxicité, d'autre part, en utilisant des cobayes d'un poids variant entre 300 et 400 gr. seulement et par suite d'un prix moindre.

La technique, chez un cobaye anesthésié à l'uréthane, non soumis à la respiration artificielle, consiste donc essentiellement à perfuser le soluté d'extraction de la scille à la dose de 1 cm³ 7 par minute et par kilogramme, soluté dilué, d'après des expériences préliminaires, de façon que l'arrêt cardiaque survienne en un temps voisin de vingt minutes.

On détermine ainsi sur 10 cobayes la dose minimum mortelle et on prend la moyenne des résultats obtenus, sans éliminer les animaux hyper- ou hypo-sensibles (Eggleston [**11**], Cahen [**3**]). Le dosage d'une préparation de scille doit être fait en déterminant par cette méthode la toxicité sur 10 animaux et en rapportant les résultats à des essais parallèles effectués, dans les mêmes conditions et avec un même nombre d'animaux, sur une préparation étalon.

B. — *Perfusion lente sur le lapin.* Le lapin était considéré, jusqu'ici, comme un mauvais réactif biologique pour le dosage des cardiotoniques. En effet, depuis qu'Hatcher [**21**] avait montré la grande résistance de cet animal vis-à-vis de la digitale, seuls Dejean [**10**], Nyiri et Dubois [**36**] l'avaient employé. Cette hyposensibilité nécessitait en effet, pour réaliser l'expérience en un temps convenable, d'avoir recours à une injection complémentaire d'ouabaïne ; or, comme on sait, la différence possible de la réactivité de l'animal à ces deux médicaments diminuait de beaucoup la précision de la méthode. Ces faits nous auraient conduits à rejeter l'usage du lapin, si des expériences préliminaires, en nous montrant sa grande sensibilité à la scille, ne nous avaient laissé espérer la possibilité de réaliser une méthode de perfusion sans addition d'ouabaïne (3).

La technique que nous avons suivie est la même que pour le cobaye. Cependant, les expériences nous ont montré que dans ce cas, pour plus de précision, la perfusion doit être conduite à une vitesse voisine de 0 cm³ 2 par kilogramme et par minute, afin de provoquer l'arrêt du cœur en un temps voisin, non pas de vingt minutes, mais de trente minutes.

En ce qui concerne le nombre des animaux, nous n'en avons pris que 6 par essai, comme l'ont admis les Commissions internationales, pour le chien et le chat.

2° Méthodes statistiques. — Ces méthodes, d'un tout autre ordre, se basent sur les différences de sensibilité des animaux vis-à-vis d'une même dose de scille et consistent à déterminer, en fonction des doses,

3. Nos résultats ont été confirmés par Rapson et Underhill [**41**].

©BIU Santé

les pourcentages de toxicité sur le cœur isolé d'*Helix* ou d'activité émétique sur le pigeon.

A. — *Méthode de toxicité sur le cœur isolé d'*Helix. Les multiples essais qualitatifs effectués par Cardot [8] et ses élèves sur l'automatisme du ventricule isolé d'*Helix pomatia* nous ont conduits à tenter d'utiliser cet organe comme réactif biologique pour le dosage de la scille.

La mise au point d'une telle méthode nécessitait d'abord, comme pour toute méthode statistique, l'établissement d'une courbe exprimant le degré de toxicité en fonction des doses (4). La courbe que nous avons obtenue est en forme d'S, *de doucine*, présentant un centre au point d'inflexion qui est au voisinage de 50 % de toxicité. Fait curieux, elle est voisine de courbes traduisant des phénomènes biologiques ou toxiques très différents, en particulier de celle établie par Trévan [44] pour la toxicité de la cocaïne sur la souris, et par Coward et Burn [8 *ter*] pour l'action œstrogène de la folliculine sur la souris et la rate ovariectomisée.

La technique est la suivante : des ventricules d'*Helix*, isolés suivant la technique de Cardot, sont plongés dans un cardiographe contenant une même dose de préparation à doser. D'autres organes, simultanément, sont plongés dans des cardiographes contenant une même dose de la préparation étalon. Au bout de quarante-cinq minutes on établit les pourcentages d'organes arrêtés.

Pour que la méthode soit rigoureuse, il convient, comme pour tous les dosages statistiques, que la dose de scille exerce une toxicité sur 50 % des organes; il est donc nécessaire, pour avoir un dosage précis, d'opérer deux séries d'essais :

1° Un essai préliminaire, effectué sur 6 ventricules consistant à déterminer approximativement la toxicité de la solution et permettant de déduire la dose qu'il convient d'injecter au cours d'un essai définitif;

2° Un essai définitif pratiqué sur 20 ventricules ayant pour objet de déterminer la dose toxique sur environ 50 à 70 % des organes.

D'après la courbe de toxicité ainsi construite (5) ou d'après le tableau de correspondance entre le toxicité de la scille et les pourcentages d'arrêt des ventricules isolés d'*Helix*, consigné dans ce travail (tableau I), on détermine la toxicité correspondant au pourcentage trouvé dans l'essai.

4. Pour la discussion théorique de cette question, consulter l'ouvrage de L. Launoy [25] et la conférence de Pénau et Simonnet [37].

5. La courbe obtenue est reproduite dans une note préliminaire à l'Académie de Médecine [7].

©BIU Santé

TABLEAU I. — *Correspondance entre l'activité de la scille et les pourcentages d'arrêts de ventricules isolés d'*Helix.

POURCENTAGES d'arrêts	ACTIVITÉ	POURCENTAGES d'arrêts	ACTIVITÉ
20	5	60	7
30	5,8	65	7,2
35	6,1	70	7,3
40	6,4	80	7,8
45	6,5	90	8,5
50	6,7	95	9
55	6,8		

Le mode de calcul est le suivant : Soit X la poudre à doser et C la poudre étalon. Soit C*x* la concentration du soluté préparé à partir de la poudre X. Soit C*e* la concentration du soluté préparé à partir de la poudre *e*.

L'injection du soluté X provoque une mortalité de M*x*, ce qui correspond à une activité de A*x*.

L'injection du soluté E provoque une mortalité de M*e* ce qui correspond à une activité de A*e*. L'activité de la poudre X par rapport à l'étalon est donnée par la formule suivante :

$$\frac{Ax}{Ae} \times \frac{Ce}{Cx}.$$

B. — *Méthode d'activité émétique chez le pigeon* : La commodité de l'emploi de méthode statistique nous a conduits à étudier une méthode de même ordre mais basée sur un test très différent de l'effet toxique : l'effet émétique sur le pigeon. Cette technique, due à HANZLICK [**18**] qui l'utilisait pour la digitale, a suscité un grand étonnement à sa publication, car son principe est absolument contraire aux principes directeurs du dosage biologique : en effet, pour qu'un dosage biologique ait une valeur indiscutable, il est nécessaire, comme l'a formulé Sir Henry DALE [**9**], que le test utilisé soit voisin des effets cliniques. Cependant HANZLICK et ses collaborateurs [**19**, **20**], par la détermination de la plus petite dose émétique, et surtout le prof. BURN [**2**], par la détermination du pourcentage de pigeons sensibles à l'effet vomitif, obtinrent des résultats concordants avec ceux fournis par les techniques de toxicité. Etant donné que cette méthode statistique semblait très rigoureuse, puisqu'elle permettait l'essai sur les mêmes animaux d'un produit inconnu et de l'étalon, il nous a paru intéressant de l'appliquer à la scille.

En premier lieu, il était nécessaire, comme pour la méthode de

©BIU Santé

toxicité sur le cœur isolé d'*Helix*, d'établir expérimentalement la courbe de pourcentage de vomissement en fonction des doses. Mais un problème particulier se posait en outre. Pour établir les différents points de cette courbe, il était nécessaire d'injecter à diverses reprises plusieurs doses de scille ; on pouvait se demander, après ces injections prolongées, s'il ne se produisait pas une modification de la réactivité de ces animaux, hypo-réactivité par accoutumance (Gold, Travell et Kwit [**14**]), ou au contraire hyper-réactivité (Lieb et Mulinos [**30**]) par accumulation ou établissement de réflexe conditionné.

Comme on voit dans le tableau suivant (Tableau II), en prenant la précaution de pratiquer des injections séparées par un intervalle de sept jours, la réactivité est constante. Dans ces conditions on peut donc construire la courbe d'activité émétique.

Celle-ci, voisine de la courbe de la toxicité sur le ventricule isolé d'*Helix* est, aussi, comparable à la courbe d'activité émétique obtenue sur le pigeon par Burn [**2**] pour la digitale. Elle est de pente plus faible que celle-ci, étant donné que la scille paraît plus active que la digitale sur les races d'animaux utilisés.

Tableau II. — *Pourcentages de vomissements produits par une même dose de scille répétée à des intervalles de temps variés.*

DOSE D'UNE MÊME TEINTURE (centimètre cube)	POURCENTAGE D'ANIMAUX VOMISSANT		INTERVALLE de temps entre les deux injections (jours)
	Première injection	Deuxième injection	
Premier lot :			
0,07	62,5	50	8
0,065	47,8	41,6	15
0,09	87,5	91,6	8
0,075	70	70	30
0,08	83	89	60
Deuxième lot :			
0,075	84	87,5	8
0,065	61	52	15
0,06	56	36	30
0,07	68	76	60

La construction de la courbe permet d'établir la correspondance entre l'activité de la scille et le pourcentage des vomissements chez le pigeon (tableau III) nécessaire au dosage.

©BIU Santé

TABLEAU III. — *Correspondance entre l'activité de la scille et les pourcentages de vomissements chez le pigeon.*

POURCENTAGES de vomissements	ACTIVITÉ	POURCENTAGES de vomissements	ACTIVITÉ
20	4	60	6,1
30	4,7	65	6,3
35	5	70	6,5
40	5,3	80	7
45	5,5	90	7,7
50	5,7	95	8,3
55	5,9		

Ce dosage consiste essentiellement à administrer, à 23 ou 25 pigeons, des quantités suffisantes de scille pour qu'on puisse observer, sur environ 50 % des animaux, un effet émétique. Cet essai, effectué concurremment dans des conditions identiques avec le produit à essayer et avec l'étalon, doit être répété après huit jours d'intervalle, en administrant le produit à essayer aux animaux ayant antérieurement reçu l'étalon et *vice versa*.

La comparaison des résultats obtenus dans les deux séries d'essais permet d'apprécier la valeur du produit examiné par rapport à l'étalon. Cette méthode, l'essai « croisé » basé sur le principe préconisé par MARKS [**32**] pour l'insuline (cross-method) paraît très rigoureuse (CAHEN [**4** *bis*]), parce qu'elle élimine les variations de sensibilité des animaux.

On utilise deux lots de 23 pigeons (6) qu'on a soin de priver de nourriture et de liquide dix-huit heures avant l'expérience ; le premier lot reçoit par injection dans la veine anti-brachiale une dose d'étalon reconnue après un essai préliminaire, susceptible d'exercer une activité émétique sur environ 50 % des animaux. L'autre lot reçoit une dose de même activité du produit à doser.

Les pigeons sont mis en observation pendant une heure et on détermine au bout de ce temps le nombre d'animaux réagissant à l'action émétique de la drogue, considérant comme réaction positive non seulement un vomissement, mais des efforts de nausées. On calcule la proportion des résultats positifs pour 100 animaux.

Après 7 jours, on répète les mêmes essais, en opérant d'une manière inverse, c'est-à-dire en injectant l'étalon aux animaux du deuxième lot et le produit à essayer à ceux du premier lot.

6. Les pigeons ayant servi aux expériences étaient des pigeons domestiques vulgaires (races BIZET et MESSAGER, sous-race voyageur). Nous remercions le laboratoire d'Ethologie du Muséum (du professeur URBAIN) d'avoir bien voulu effectuer ces déterminations.

©BIU Santé

On calcule l'activité du produit examiné par rapport à l'étalon pour chacun des essais en utilisant la même formule que ci-dessus et le tableau III. On fait ensuite la moyenne trouvée dans les deux essais.

§ 2. — *Soluté destiné à l'essai biologique.*

Les expériences systématiques de Mascré, Jeanne Lévy et Cahen [**34**] et de Stasiak [**42** *bis*], ayant montré la supériorité des préparations aqueuses sur les préparations alcooliques de scille, en ce qui concerne la perfusion lente chez le chien, nous nous sommes bornés à comparer, pour chacune des méthodes ci-dessus décrites et pour quatre poudres différentes, l'activité de l'infusé aqueux à 1 p. 200 et celle d'une teinture préparée par épuisement au Kumagawa à l'aide d'alcool à 60c. Nous indiquons dans le tableau suivant, l'activité comparée de ces deux solutés (tableau IV).

Ainsi à doses égales, pour un même échantillon de scille, l'infusé aqueux à 1 p. 200 est bien plus actif que la teinture alcoolique au 1/10, pour le cobaye, le lapin et le pigeon. Sur le cœur isolé d'escargot (7), il est de même activité ou d'activité moindre.

Tableau IV. — *Toxicité comparée de l'infusé aqueux et de la teinture alcoolique. Rapport des toxicités par comparaison avec l'infusé aqueux : 100.*

POUDRES	MÉTHODE de perfusion le sur cobaye	LAPIN	ESCARGOT	PIGEON
—	—	—	—	—
1.	59	50	130	45
2.	58	60	100	57
3.	70	»	115	54
4.	»	55	117	57

Ainsi les quatre techniques envisagées présentent l'avantage d'être simples, pratiques et économiques; elles permettent d'effectuer le dosage de la scille épuisée par infusé aqueux à 1 p. 200.

II. — Etude critique des techniques expérimentales.

Pour établir un choix entre les diverses techniques étudiées, deux points sont à considérer, les avantages pratiques et la précision. En ce qui concerne le premier point, la méthode statistique d'arrêt des organes d'*Helix* est la plus économique, et la plus rapide à réaliser, puisqu'elle ne demande que quelques heures et ne nécessite aucun

7. Cette technique nécessite l'élimination de l'alcool, en raison de la toxicité de ce véhicule sur le ventricule isolé d'*Helix pomatia*. Ce fait confirme l'observation d'une action paralysante de l'alcool sur le cœur d'autres poïkilothermes ***Bufo vulgaris*** (Marsiglia) [**33**] ; grenouille (Toyoshima) [**43**].

©BIU Santé

outillage spécial. La méthode d'activité émétique chez le pigeon est aussi économique puisqu'elle ne sacrifie pas l'animal; elle est moins rapide puisqu'elle ne peut être réalisée que par deux séries d'essais séparés par un intervalle de huit jours. Pour les méthodes de perfusion lente plus coûteuses la méthode du cobaye, plus délicate à réaliser, est cependant moins onéreuse que la méthode du lapin.

Pour ce qui est de la précision de ces méthodes, deux procédés permettent comme on sait, de l'établir : la détermination du calcul d'erreur et la mesure des écarts expérimentaux. Préconisé par un certain nombre de pharmacologues (Trevan [44], Gaddum [13], Coward [8 *bis*]), le calcul d'erreurs, excellent pour les déterminations statistiques portant sur un très grand nombre d'animaux, semble, comme l'a déjà signalé Raymond-Hamet [17], discutable, quand il s'agit d'un dosage biologique pratiqué sur un nombre plus restreint d'animaux (8). La détermination des écarts expérimentaux nous a semblé plus rigoureuse; toutefois une telle détermination se montrait impraticable pour les méthodes de perfusion lente, en raison du grand nombre d'animaux qu'elle aurait nécessité et nous ne l'avons effectuée que pour les deux méthodes statistiques envisagées. Comme on le constate dans les tableaux suivants, ces écarts sont en moyenne de 10 % pour la première et ne dépassent pas 6 % pour la seconde.

Ainsi parmi les méthodes statistiques, la détermination de l'activité émétique sur le pigeon est plus précise que la technique d'arrêt du ventricule d'*Helix*, qui garde cependant un intérêt comme méthode d'essai préliminaire (9).

Tableau V. — *Valeurs comparées de diverses poudres de scille titrées pour la méthode de toxicité sur le cœur isolé d'*Helix *(activité comparée à l'étalon : 100).*

NUMÉRO des poudres	1er ESSAI	2e ESSAI	3e ESSAI	MOYENNE des résultats	ERREUR relative maximum %
1	77	90	»	83,5	78
4	50	44	39	44,3	12,8
Moyenne des erreurs maxima % : 10,3.					

En ce qui concerne les méthodes de perfusion lente chez le cobaye et le lapin, nous nous sommes bornés à établir les écarts trouvés

8. Pour être complet, ces calculs ont été déterminés pour nos expériences et figurent dans la thèse de L. Launay. Elles ne dépassent pas 15 p. 100 pour le cobaye et 25 p. 100 pour le lapin.

9. Au moment de la correction des épreuves, nous prenons connaissance d'une publication de Régnier, Mlle Lambin et Szolloesi (*Bull. Sc. pharm.*, 1937, **44**, p. 81), qui confirment cette conception.

©BIU Santé

TABLEAU VI. — *Valeurs comparées de diverses poudres de scille titrées par la méthode statistique des effets émétiques sur le pigeon (activité comparée à l'étalon : 100).*

NUMÉRO des poudres	1er DOSAGE	2e DOSAGE	3e DOSAGE	4e DOSAGE	MOYENNE des résultats	ERREUR relative maximum %
Premier lot de pigeons (lot 1) :						
1	93	93	»	»	93	0
3	91	103	»	»	97	12
4	67	62	62	63	63,5	5
Deuxième lot de pigeons (lot 2) :						
1	97,5	97,5	»	»	97,5	0
3	91	92	»	»	91,5	1
4	74	62	55	61	63	19

Moyenne des erreurs maxima % : 6.

entre chaque dose minimum mortelle et la moyenne de celles-ci pour un même produit.

Il est en effet évident, puisqu'un dosage biologique est comparatif, que plus les chiffres sont homogènes, toute réserve faite sur des expériences comportant un plus grand nombre d'animaux, plus le dosage doit être rigoureux. A titre d'exemple, nous donnons dans les tableaux suivants les protocoles de quatre essais, dont deux pra-

TABLEAU VII. — *Essai sur le cobaye d'une colature obtenue par épuisement par l'alcool à 60° bouillant de la poudre 2. Dose minima mortelle : 46 milligr. 3 de poudre anhydre, soit 48 milligr. de poudre hydratée.*

SEXE ET POIDS (grammes)	NOMBRE de centimètres cubes perfusés par minute et par kilogramme	NOMBRE de centimètres cubes perfusés	NOMBRE de centimètres cubes perfusés par kilogramme	TEMPS NÉCESSAIRE à l'arrêt du cœur (minutes)	NOMBRE de milligrammes de scille perfusés par kilogramme	ECART % entre la dose individuelle et la dose moyenne
♀ 410.	1,68	9,3	22,6	15	52,7	9,8
♀ 300.	1,66	7,2	20	13	46,5	3
♂ 340.	1,73	6,1	17,9	12	41	14
♂ 415.	1,68	9	21,7	16	50,5	5
♀ 420.	1,66	7	16,6	12	38,6	21
♀ 440.	1,60	9,1	20,6	16	48	0
♂ 460.	1,52	9,8	21,3	16	49,2	2,4
♀ 400.	1,5	9,3	23,2	17	53,9	11,5
♀ 400.	1,5	8,7	21,7	16	50,5	5
♀ 345.	1,73	7,6	21,1	15	49	2

©BIU Santé

TABLEAU VIII. — *Essai sur le cobaye d'une colature obtenue par épuisement par double infusé aqueux à 1 p. 200 à la poudre n° 1. Dose minima mortelle : 32 milligr. 74 de poudre anhydre, soit 34 milligr. de poudre hydratée.*

SEXE ET POIDS (grammes)	NOMBRE de centimètres cubes perfusés par minute et par kilogramme	NOMBRE de centimètres cubes perfusés	NOMBRE de centimètres cubes perfusés par kilogramme	TEMPS NÉCESSAIRE à l'arrêt du cœur (minutes)	NOMBRE de milligrammes de scille perfusés par kilogramme	ÉCART °/₀ entre la dose individuelle et la dose moyenne
♀ 500. . . .	1,7	17,02	34	24	34	0
♀ 300. . . .	1,7	12 79	32.6	21	32,6	4,2
♀ 320. . . .	1,7	12,40	39,7	24	38,7	14
♀ 300. . . .	1,7	8.5	28,3	19	35,4	4,2
♀ 357. . . .	1,7	10,80	33,2	20	37,8	11,2
♀ 330. . . .	1,7	7,32	22,1	14	27,6	19
♀ 370 . . .	1,7	9,52	25,7	16	32,1	11,5
♀ 480. . . .	1,7	11,44	23,8	14	29,7	12,9
♀ 445. . . .	1,7	12,6	28,31	18	35,3	4,9
♀ 392. . . .	1,7	11,78	30	19	36,3	6,9

TABLEAU IX. — *Essai sur le lapin à une colature obtenue par épuisement par l'alcool à 60° bouillant de la poudre n° 2. Dose minima mortelle : 29 milligr. 1 de poudre anhydre, soit 30 milligr. de poudre hydratée.*

SEXE ET POIDS (grammes)	NOMBRE de centimètres cubes perfusés par minute et par kilogramme	NOMBRE de centimètres cubes perfusés	NOMBRE de centimètres cubes perfusés par kilogramme	TEMPS NÉCESSAIRE à l'arrêt du cœur (minutes)	NOMBRE de milligrammes de scille perfusés par kilogramme	ÉCART °/₀ entre la dose individuelle et la dose moyenne
♂ 1.600. . .	0,2	11,5	7,2	35	33,5	10,8
♂ 2.360. . .	0,2	19,2	8,1	41	37,3	24,2
♂ 1 750. . .	0,2	9,6	5,5	28	25,5	15
♀ 2 080. . .	0,2	11,4	5,4	28	25,4	15
♀ 1 890. .	0,2	11,5	5,7	23	27,9	7
♀ 2 460. .	0,4	17	6,9	17	32,1	7

tiqués sur le cobaye et deux sur le lapin. On voit que les doses minima individuelles s'écartent de la dose minimum mortelle, moyenne de 0 à 20 % pour le cobaye et de 6 à 32 % pour le lapin.

L'écart moyen est de 7,3 et 8,8 % pour les deux essais pratiqués sur le cobaye et de 10,5 et 16,5 % pour les deux essais pratiqués sur le lapin.

©BIU Santé

TABLEAU X. — *Essai sur le lapin d'une colature obtenue par épuisement par double infusé à 1 p. 200 de la poudre n° 1. Dose minima mortelle : 16 milligr. 6 de poudre anhydre, soit 18 milligr. de poudre hydratée.*

SEXE ET POIDS (grammes)	NOMBRE de centimètres cubes perfusés par minute et par kilogramme	NOMBRE de centimètres cubes perfusés	NOMBRE de centimètres cubes perfusés par kilogramme	TEMPS NÉCESSAIRE à l'arrêt du cœur (minutes)	NOMBRE de milligrammes de scille perfusés par kilogramme	ÉCART °/° entre la dose individuelle et la dose moyenne
♂ 1 725. . .	0,2	12,2	7	36	23,6	31
♂ 1.885. . .	0,2	8,7	4,6	23	15,4	12,5
♂ 1 855. .	0,2	7,4	4	20	13,5	25
♀ 1.810. . .	0,2	10,9	6	30	20,3	14
♀ 1.830. .	0,2	10,4	5,6	28	18,9	6
♀ 1.960. .	0,2	9,2	4,6	23	15,6	11,5

Dans le tableau suivant, nous groupons d'ailleurs les écarts expérimentaux moyens de tous les essais effectués dans nos recherches.

Ce tableau permet de constater que ces écarts sont au maximum de 13,5 % pour le cobaye et de 18,8 % pour le lapin.

Ainsi l'étude critique des résultats expérimentaux conduit à considérer comme méthode de choix pour le dosage biologique de la scille la perfusion lente sur le cobaye et la détermination statistique des effets émétiques chez le pigeon.

TABLEAU XI. — *Ecarts expérimentaux moyens de différents essais de poudre de scille par les méthodes de perfusion lente sur le cobaye et le lapin.*

POUDRE ESSAYÉE (nature de l'épuisement)	MÉTHODE DE PERFUSION sur le cobaye	MÉTHODE DE PERFUSION sur le lapin
1. Teinture alcoolique	10,9	4,2
Infusé aqueux à 1 p. 200.	8,9	16,5
2. Teintures alcooliques	7,4	10,5
Infusé aqueux à 1 p. 200	8,8	15,6
Infusé aqueux à 1 p. 200	12,4	»
3. Infusé aqueux à 1 p. 200.	9,3	»
Infusé aqueux à 1 p. 650.	7,9	»
4. Teinture alcoolique	13,5	6
Infusé aqueux à 1 p. 200.	4,6	18,8

III. — COMPARAISON DES RÉSULTATS FOURNIS PAR LES DIVERSES MÉTHODES DE DOSAGE.

Il arrive parfois, dans les dosages biologiques que, par suite des différences, soit de l'absorption des poisons, soit de la sensibilité des espèces animales, soit enfin des tests choisis, les résultats fournis

©BIU Santé

par diverses méthodes pour le même produit ne sont pas comparables.

Ce fait oblige à préciser la méthode utilisée dans l'indication des résultats. Afin de vérifier si les diverses méthodes étudiées fournissaient des chiffres concordants ou non, nous avons titré par chacune d'elles, une même poudre et répété ces déterminations sur 3 poudres différentes. Chacune extraite par double infusé aqueux à 1 p. 200 et par l'alcool à 60° bouillant.

Les tableaux suivants groupent les valeurs respectives de ces diverses poudres, titrées par ces différentes méthodes.

TABLEAU XII. — *Valeurs comparées des poudres essayées par diverses techniques physiologiques après épuisement par infusé aqueux à 1 p. 200.*

NUMÉRO DES POUDRES	MÉTHODE de perfusion lente sur le cobaye	MÉTHODE de perfusion lente sur le lapin	MÉTHODE statistique sur le pigeon	MÉTHODE statistique sur l'escargot
2	100	100	100	100
1	83	102	87	83
3	93	»	91	70
4	38	24	62	44

TABLEAU XIII. — *Valeurs comparées des poudres essayées par diverses techniques physiologiques après épuisement par l'alcool à 60° bouillant.*

NUMÉRO DES POUDRES	MÉTHODE de perfusion lente sur le cobaye	MÉTHODE de perfusion lente sur le lapin	MÉTHODE statistique sur le pigeon	MÉTHODE statistique sur l'escargot
2	100	100	100	100
1	84,3	85	92	100
3	»	»	»	95
4	51,3	20	57	45

L'examen de ces tableaux montre que, malgré la différence des tests utilisés, malgré la différence des espèces animales expérimentées dans ces méthodes, les rapports d'activité entre les poudres ne varient pas. La poudre n° 2 est toujours la plus toxique, la poudre n° 4 reste la moins active. Ainsi les résultats obtenus sont comparables qualitativement. Ils le sont aussi quantativement. A condition d'effectuer le dosage de la scille non pas en valeur absolue, mais par rapport à l'étalon de référence, les quatre méthodes étudiées fournissent des résultats très voisins.

©BIU Santé

IV. — Etude du choix du titre d'un étalon de scille.

Pour qu'un essai biologique devienne un véritable dosage et prenne une valeur indiscutable, il est nécessaire, comme on sait, de déterminer l'activité du médicament étudié par rapport à celle d'un étalon. Il restait donc à envisager le choix et le titre d'un étalon de scille.

§ 1. — *Choix de l'étalon.*

Malgré l'absence d'un étalon officiel, de nombreuses recherches ont été faites dans le but de définir un étalon de scille. C'est ainsi qu'ont été proposées, soit des digitaliques qualitativement différentes de la scille : ouabaïne (Schwartz, Haann et Keenan [**42**]), digitale (Codex U. S. A. [**39** *bis*]), soit des préparations galéniques de scille, soit enfin un de ses constituants glucosidiques (scillarène A). Eliminant d'emblée la digitale ou l'ouabaïne, qui, bien qu'ayant semblé donner des résultats satisfaisants à Rosen [**41** *bis*], nous a paru d'action pharmacologique trop différente de la scille, pour mériter d'être étudié, il nous restait à choisir entre les préparations galéniques de cette drogue et le scillarène.

Le scillarène A, bien qu'adopté par la pharmacopée belge [**40**], ne peut, d'après Jeanne Lévy et R. Cahen [**28**], que servir d'étalon provisoire, en raison de sa préparation brevetée. De plus, comme nous avons pu le constater, son action n'est pas absolument superposable à celle de la scille totale, du « totum », pour employer l'expression de M. le professeur Perrot [**39**].

Il était donc nécessaire de choisir comme étalon une préparation galénique de scille. Parmi celles-ci la teinture qui avait donné au professeur Burn [**1**] de bons résultats nous a paru constituer un étalon d'un usage moins général que la poudre, préconisée par MM. Mascré, Jeanne Lévy et R. Cahen [**35**]. De plus, celle-ci nous a semblé intéressante à adopter comme préparation titrée, à la façon de la poudre d'opium ou de digitale, pour l'obtention des autres formes galéniques.

§ 2. — *Titre de l'étalon.*

Le problème du titre qu'il convient d'exiger d'un étalon est très complexe et les pharmacologues se sont rendus compte de sa difficulté au moment de la préparation de l'étalon de digitale.

Deux principes directeurs peuvent être suivis à ce sujet : le premier proposé par Magnus [**26**], pour l'étalon de digitale et adopté par la Commission d'hygiène permanente de standardisation biologique de

©BIU Santé

Francfort (1928), consiste à préparer l'étalon par mélange de dix poudres d'origine et d'activités différentes; le produit ainsi obtenu possède une activité correspondant à la moyenne de celle de ces poudres. Une telle méthode présente donc l'avantage de permettre au pharmacien de toujours préparer un produit atteignant le titre proposé, puisqu'il représente une moyenne des poudres utilisées en clinique.

Le second principe directeur, adopté en mai 1931 par la Commission de la Pharmacopée britannique pour l'étalon national de digitale et récemment par la Commission d'hygiène de la Société des Nations pour la préparation du nouvel étalon international de digitale [**26**], consiste au contraire à choisir comme étalon la poudre trouvée la plus active.

Ce procédé offre l'avantage sur le précédent d'éviter le mélange d'échantillons actifs avec les échantillons de qualité inférieure.

C'est ce second procédé que nous avons adopté pour la préparation d'un étalon de scille. La plus active des quatre poudres essayées nous a servi d'étalon pour tous nos essais biologiques.

1° Titre de l'étalon de scille. — Si l'essai biologique de la scille est adopté par la Commission du Codex, il sera nécessaire de définir l'activité qu'il convient d'exiger d'un étalon. De nombreuses expériences sont indispensables à ce sujet. Dans l'état actuel de nos recherches et pour nos essais personnels, nous avons adopté l'étalon suivant :

1° L'étalon de scille possède une teneur en eau de 3,60 %.

2° Il se caractérise par l'activité physiologique ainsi déterminée par perfusion lente sur le cobaye et le lapin. *La dose minimum mortelle moyenne d'une telle poudre épuisée par double infusé à* 1 p. 200 *est de* 28 *milligr.* 3 *par kilogramme de cobaye et de* 17 *milligr.* 2 *par kilogramme de lapin, exprimés en poudre anhydre.*

Conventionnellement, et pour la commodité des calculs, nous proposons d'adopter les décisions des Conférences internationales en ce qui concerne la digitale, et d'exprimer l'activité de cette poudre étalon en « unité d'activité ». Nous suggérons que cette « unité d'activité » soit définie, non pas comme l'ont fait à tort certains auteurs, par une réaction biologique, mais, ce qui paraît plus rigoureux, (Burn [**2**], Cahen [**4**]), par un *poids déterminé d'étalon.* Un poids déterminé de scille renferme une « unité d'activité » que nous avons choisie, à titre purement conventionnel, quand il possède la même activité physiologique que 0 gr. 05 d'étalon, épuisé par double infusé aqueux. *Un gramme d'étalon de scille contient donc* 20 *unités.*

Ainsi un échantillon de scille dont l'activité sera égale à 80 % de celle de cet étalon, contiendra 24 unités par gramme.

2° Titre d'une poudre commerciale de scille. — Le titre ainsi défini par l'étalon permet de fixer, dès maintenant, le titre qu'il con-

©BIU Santé

vient d'exiger d'une poudre de scille pour que celle-ci exerce des effets thérapeutiques suffisants.

Comme l'avaient constaté les professeurs MASCRÉ et Jeanne LÉVY en collaboration avec l'un de nous [**35**] et, comme nous avons pu le vérifier au cours de ce travail, les poudres commerciales exercent une activité très variable. Il convient donc d'exiger d'une poudre commerciale un minimum d'activité. Toutefois, un tel problème ne peut être résolu qu'après l'observation clinique de la dose la plus maniable. L'activité de la poudre clinique ne doit pas être nécessairement, comme pour un étalon, la plus élevée; c'est au clinicien à choisir une dose éloignée de la dose toxique. A titre provisoire on peut proposer de fixer comme pour la digitale une activité minimum égale à 90 % de celle de l'étalon.

§ 3. — *Activité comparée de la scille et du scillarène.*

Nous avons cru bon de rapporter la toxicité de quatre poudres de scille au scillarène A [**1**] pour le cobaye et le lapin. Les doses minima mortelles obtenues, figurent aux tableaux suivants. La moyenne est de 0 milligr. 307 pour 1 K° de cobaye, chiffre voisin de celui obtenu par Jeanne LÉVY et OTTERSTROM [**29**], et de 0 milligr. 8 pour 1 K° de lapin.

TABLEAU XIV. — *Détermination de la toxicité du scillarène A par perfusion lente sur le cobaye.*

SEXE ET POIDS (grammes)	NOMBRE de centimètres cubes perfusés par minute et par kilogramme	NOMBRE de centimètres cubes perfusés	NOMBRE de centimètres cubes perfusés par kilogramme	TEMPS NÉCESSAIRE à l'arrêt du cœur (minutes)	NOMBRE de milligrammes de scillarène perfusés par kilogramme
♀ 380	1,7	7,55	19,8	16	0,26
♀ 410	1,7	8,80	21,4	15	0,25
♀ 530	1,7	11,7	22	13	0,29
♀ 694	1,7	16,9	24,5	17	0,32
♂ 287	1,7	6,60	22,2	17	0,29
♂ 277	1,7	6,70	24,1	16	0,29
♂ 417	1,7	10,05	24,1	16,032	0,32
♂ 303	1,7	6,79	22,4	13	0,29
♂ 445	1,7	10,6	23,8	15	0,35
♂ 336	1,7	6,9	19,3	13	0,28

Il résulte de ces expériences que le lapin est beaucoup moins sensible au scillarène que le cobaye; or, il apparaît des essais sur la scille elle-même, décrits dans la première partie de ce travail, que le lapin est plus sensible à la scille que le cobaye. Il faut 33 milligr. 9

©BIU Santé

TABLEAU XV. — *Détermination de la toxicité de la scillarène A par perfusion lente sur le lapin.*

SEXE ET POIDS (grammes)	NOMBRE de centimètres cubes perfusés par minute et par kilogramme	NOMBRE de centimètres cubes perfusés	NOMBRE de centimètres cubes perfusés par kilogramme	TEMPS NÉCESSAIRE à l'arrêt du cœur (minutes)	NOMBRE de milligrammes de scillarène perfusés par kilogramme
♀ 2 085 . . .	0,24	13,7	6,57	27	0,657
♀ 2 060 . .	0,24	21	10	52	1,01
♀ 1 740	0,24	18,06	10,03	47	1,03
♀ 1 685 . .	0,24	11,20	6,64	28	0,664
♂ 1 730	0,24	11,89	6,87	29	0,687
♀ 1 950 . .	0,20	16	8,20	40	0,82
♀ 1 735 . . .	0,20	7,86	4,53	23	0,60
♀ 2 090 . . .	0,23	12	5,74	25	0,76
♂ 1 590 . .	0,22	55,6	34,96	28	0,92
♂ 1 750	0,2	64,5	36,8	»	0,97

de poudre n° 1 épuisée par double infusion pour tuer un K° de cobaye. Il n'en faut que 16 milligr. 5 pour 1 K° de lapin. *Un animal peut donc réagir différemment à une poudre de scille et au scillarène.* Cette constatation est d'une importance capitale, elle s'explique vraisemblablement par une différence d'action pharmacologique entre le scillarène et le « totum » scille. Il est fort plausible, en effet, que dans une drogue aussi complexe que la scille, d'autres constituants agissent à côté du principe dominant et influent sur son absorption ou son élimination. Ainsi l'activité pharmacologique de la scille est différente de celle du scillarène. C'est là un point qui apparaît très important et qui permet de tirer quelques conclusions non seulement sur le choix d'un étalon de scille, puisqu'il est démontré ainsi, que le scillarène est impropre à cet effet, mais encore sur le problème plus général de pharmacie galénique, la comparaison des principes chimiques définis avec les formes galéniques. L'existence d'une différence d'action entre la scille et le scillarène A mérite d'être rapprochée des divergences d'effets entre les mélanges extractifs complexes et leur principe immédiat défini, pour d'autres drogues végétales, par de nombreux auteurs ; complexe tannoglucosidique ou cola « stabilisée » et caféine (professeur GORIS), « *totum Digitalis lanata* » et glucosides (professeur PERROT), digitale et digitaline (professeur POUCHET).

CONCLUSIONS.

1° Quatre méthodes : perfusion lente chez le cobaye et le lapin, détermination statistique de toxicité sur le ventricule isolé d'*Helix* et d'ac-

©BIU Santé

tivité émétique chez le pigeon, peuvent être utilisées avec succès pour le dosage biologique de la scille, le soluté destiné à l'essai étant préparé par infusion aqueuse à 1 p. 200.

2° La discussion des résultats expérimentaux conduit à considérer comme méthode de choix pour le dosage biologique de la scille, la perfusion lente chez le cobaye et la détermination statistique des effets émétiques chez le pigeon.

3° Effectué par rapport à un étalon de type scille, le dosage biologique de la drogue par les quatre méthodes envisagées fournit des résultats identiques.

4° Cet étalon peut être défini par sa toxicité; la dose minimum mortelle de l'étalon, épuisé par double influsion aqueuse à 1 p. 200, est de 28 milligr. 30 par K° de cobaye et de 17 milligr. 20 par K° de lapin.

5° Le cobaye et le lapin présentent une curieuse différence de sensibilité vis-à-vis de la scille et du scillarène. Ce fait constitue un nouvel exemple des différences que peuvent présenter les préparations galéniques et le constituant actif chimique.

R. CAHEN L. LAUNAY.

(*Laboratoire de l'Hôpital de Nanterre [Pharmacie]*.)

BIBLIOGRAPHIE

[1] BURN (J. H.). The standard for the biological assay of squill. *Pharm. J.*, 1927, **118**, p. 328.

[2] BURN (J. H.). The estimation of digitalis by pigeon emesis and other methods. *J. of Pharmac. and exp. Ther.*, 1930, **39**, p. 221.

[3] CAHEN (R.). Dosage et étalonnage biologique de quelques glucosides cardiotoniques (ouabaïne, digitaline, scillarènes, cymarine). *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*. Paris, 1930, Imp. MARETHEUX.

[4] CAHEN (R.). Principaux constituants actifs et méthodes de titrage biologique de l'extrait testiculaire. *Bull. Sc. pharm.*, 1936, **43**, p. 293, 424.

[4 *bis*] CAHEN (R.). Principes du dosage biologique des hormones. *Conférence Doct. Pharm.*, janvier 1937.

[5] CAHEN (R.) et LAUNAY (L.). Activité comparée des préparations aqueuses et alcooliques de scille. *Journ. Ph. et Ch.*, 1936 (8), **23**, p. 305.

[6] CAHEN (R.) et LAUNAY (L.). Sur la spécificité d'un étalon des préparations de scille. *Journ. Ph. et Ch.*, 1936 (8), **23**, p. 573.

[7] CAHEN (R.) et LAUNAY (L.). Méthodes statistiques de dosage biologique de la scille. *Bull. de l'Ac. de Méd.*, 1936, **115**, p. 28.

[8] CARDOT (H.). Sur les oscillations du tonus dans le cœur suspendu de l'escargot. *Soc. Biol.*, 1920, **83**, p. 1376.

[8 *bis*] COWARD (K.). The accuracy of biological estimations of vitamins. *The Analyst*, 1934, **59**, p. 681.

[8 *ter*] COWARD (K.) et BURN (J. H.). The variation in the unit of the oestrus producing Hormone. *J. Physiol.*, 1927, **3**, p. 270.

©BIU Santé

[9] Dale (H.). Standardisation des substances thérapeutiques. ***Société des Nations***, *Genève*, 1926.

[10] Dejean (E.). Etude pharmaco-chimique comparée sur la digitale sauvage, la digitale cultivée et les digitalines. *Th. Doct. Univ.* (*Pharm.*), Montpellier, 1908.

[11] Eggleston (C.). Biological standardisation of the digitalis bodies by the cat method of Hatcher. *Am Journ. Pharm.*, 1913, **85**, p. 99-122.

[12] Gaddum (J. H.). The biological assay of *Strophanthus Kombe* in comparison with ouabaïne. *Quart. J. of Pharm. and Pharm.*, 1932, **5**, p. 278.

[13] Gaddum (J. H.). Methods of biological assay depending on a quantal reponse. *Medical research Council*, Londres, 1933.

[14] Gold (H.), Travell (J.) et Kwit (N.). Depression of the vomiting reflex by the digitalis bodies. *Amer. Heart Journ.*, 1931, **7**, p. 165.

[15] Goris (A.). Sur un nouveau principe cristallisé de la kola fraiche. *C. R. Ac. Sc.*, 1907, **144**, p. 162.

[16] Haag (H. B.) et Woodley (J. D.). The use of pigeons in the estimation of *Digitalis* potency. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1934, **51**, p. 360.

[17] Hamet (Raymond). A propos de l'essai physiologique des digitaliques. *Bull. Sc. pharm.*, 1934, **4**, p. 161.

[18] Hanzlik (P. J.). A new Method of estimating the potency of *Digitalis*. Pigeon emesis. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1929, **35**, p. 363.

[19] Hanzlik (P. J.) et Shoemaker (H. A.) Emetic doses of *Digitalis* in pigeons as an index of the therapeutic dose in man. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1926, **23**, p. 298.

[20] Hanzlik (P. J.), Stockton (A. B.) et Tainter (M. L.). Results with the pigeon emesis method of estimating the potency and full therapeutic dosage of *Digitalis*. *J. of Pharmac. and exp. Therap.*, 1928, **33**, p. 279.

[21] Hatcher (R. A.) et Brody (J. G.). The biological standardisation of drugs. *Am. Journ. of Phar.*, 1910, **82**, p. 360.

[22] Knaffl-Lenz (E.). The physiological assay of preparations of *Digitalis*. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1926, **29**, p. 407.

[23] Knudson (A.). Assay of *Digitalis*. *M. and Surg. Year Book. Phys. Hosp.*, 1929, **I**, **146**, p. 153.

[24] Lacombe (A.). Contribution à l'étude anatomique de l'aile du pigeon. *Th. Doct. Méd. vét.*, Lyon, 1930.

[25] Launoy (L.). Notions de pharmacodynamie. Leçons sur la toxicité. J. B. Baillière et fils, Paris, s. d.

[26] League of Nations. (Health Organisation International Report). Standard préparation of *Digitalis* leaves, décembre 1926, janvier 1935.

[27] Lehman (A. J.) et Hanzlik (P. J.). Activité comparée de différentes préparations digitaliques d'après la méthode du pigeon. *Journ. of Pharm. and exp. Ther.*, 1933, **48**, p. 151.

[28] Levy (J.) et Cahen (R.). Dosage biologique et étalonnage de quelques glucosides cardiotoniques, ouabaïne, digitaline, scillarène, cymarine. *Bull. Sc. pharm.*, 1931, **38**, p. 85.

[29] Levy (J.) et Otterstrom (K.). Dosage biologique des cardiotoniques. Toxicité d'un étalon national de poudre de digitale par rapport à l'étalon international. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, Paris, 1934, **16**, p. 1518.

[30] Lieb (C. C.) et Mulinos (M. G.). Pigeon emesis and drug action. *J. of Pharm. and exp. Therap.*, 1934, **51**, p. 321.

[31] Lind (de) Van Wijngaarden (C.). Alcohol and *Digitalis* extracts. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1926, **114**, p. 21.

[32] Marks (H. P.). League of Nations. Report on Insulin Standardization, 1926, C. H. 398.

©BIU Santé

[33] Marsiglia (M.). Sull'azione locale dell'alcool, del fenolo, della veratrina, della stricnina, della nicotina e della chinidina sulle varie regioni del cuore di *Bufo vulgaris*. *Bull. Soc. ital. Biol. sper.*, 1932, **7**, p. 1457.

[34] Mascré (M.), Lévy (J.) et Cahen (R.). Sur le dosage biologique des poudres de scille. I. Etude du mode d'épuisement optimum de la scille. *Bull. Sc. pharm.*, 1933, **40**, p. 129.

[35] Mascré (M.), Lévy (J.) et Cahen (R.). Sur le dosage biologique des poudres de scille. II. Préparations de la poudre de scille étalon. *Ibid.*, 1935, **42**, p. 66.

[36] Nyiri (W.) et Dubois (L.). Experimental studies on heart tonics. II. The application of biometric methods to *Digitalis* standardization. *J. of Pharm. exp. Ther.*, 1930, **39**, p. 99.

[37] Penau (H.) et Simonnet (H.). Règles générales de l'essai biologique des médicaments. *Journ. Pharm. Chim.*, 1932, **15**, p. 116.

[38] Perrot (Em.) et Goris (A.). Sur la composition chimique des noix de cola. *Bull. Sc. pharm.*, 1907, **14**, p. 576 et 645.

[39] Perrot (Em.). XXXIIIe Congrès de l'Assoc. fr. pour l'avancement des Sciences, 15e section (Sc. pharmacol.). *Bull. Sc. pharm.*, 1929, **36**, p. *169*.

[40] Pharmacopée belge, 4e édition, 1930, p. 304.

[41] Pharm. U. S. P., 1926, 10e édition, p. 330

[41 *bis*] Rapson (G. N.) et Underhill (S. W. F.). The use of rabbits in the assay of *Digitalis*, *Strophanthus* and squill. *Quart. J. of Pharm. and Pharm.*, 1935, **8**, p. 409.

[41 *ter*] Rosen (H.). The bio-assay of squill. *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 1934, **23** p. 1180.

[42] Schwartze (E. W.), Hann (R. M.) et Keenan (G. L.). L'ouabaïne (G-strophanthine ou acokanthérine) étalon physiologique pour la digitale, le *Strophanthus* et la scille. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 1929, **36**, p. 481.

[42 *bis*] Stasiak (A.). Biological standardization of squill and *Strophanthus* tinctures by different methods. *Arch. Pharm.*, 1932, **270**, p. 385.

[43] Toyoshima. Ueber die Wirkung des Alkohols auf das Froschherz. *Folia Pharmaco. Jap.* (Brev.), 1928, **8**, I, p. 2.

[44] Trevan (J. W.). The error of determination of toxicity. *Proceedings of the roy. Soc.*, 1927, **101**, p. 483.

Recherches chimiques relatives à quelques thésaurismosis. Analyse d'une rate de Gaucher.

On sait que E. von Gierke a proposé le terme de thésaurismosis (maladie de thésaurisation) pour désigner les troubles du métabolisme dus à la formation et à l'accumulation dans certains tissus de substances spéciales, lipides et glucides...

Depuis les travaux d'Epstein [1] les thésaurismosis concernant le métabolisme des lipides se dénomment lipoïdosis. On distingue :

Un lipoïdosis cérébrosidique, ou maladie de Gaucher,

Un lipoïdosis phosphatidique, ou maladie de Niemann-Pick,

©BIU Santé

Un lipoïdosis cholestérinique, ou maladie de HAND-CHRISTIAN-SCHÜLLER.

Mais comme la nouvelle nomenclature chimique a établi que les cérébrosides ne sont pas des lipides, mais des glucides (hétérosides), la dénomination proposée par EPSTEIN est aujourd'hui impropre; aussi est-il préférable d'employer le terme proposé par von GIERKE. Avec d'autres auteurs nous distinguerons des :

THÉSAURISMOSIS.

Glucidiques.

Maladie de GAUCHER (quérasine).
Maladie de v. GIERKE (glycogène).

Lipidiques.

Maladie de HAND CHRISTIAN-SCHULLER (cholestérol et ses esters).
Maladie de NIEMANN-PICK (lécithines).

Un intéressant essai de classification des métabolismes liés aux maladies par thésaurismosis a été fait par C.-B. CAVAZUTTI [2].

Comme les chimistes non spécialisés rencontrent parfois des difficultés pour analyser une rate de thésaurismosis, nous avons cru nécessaire de faire connaître la méthode de recherches que nous avons adoptée d'après les travaux de H. LIEB [3], d'EPSTEIN et LORENZ [4].

I. — MARCHE GÉNÉRALE A SUIVRE POUR L'ANALYSE CHIMIQUE DE QUELQUES THÉSAURISMOSIS.

On passe la rate, conservée ou non dans le formol, dans la machine à hacher la viande, on dessèche vingt-quatre heures à l'étude à 37° ; on pulvérise et on finit la dessiccation dans le vide. On élimine complètement le formol s'il y en a en prolongeant l'action du vide pendant vingt ou trente jours, mais cela n'est pas indispensable. On finit de sécher dans un dessiccateur à chlorure de calcium jusqu'à poids pratiquement constant. On pèse 5-10 gr. d'un échantillon homogène et on l'extrait dans un appareil de SOXHLET avec de l'éther redistillé (sans alcool). Ensuite on épuise avec de l'alcool absolu, de préférence à chaud (dans un KUMAGAWA ou dans un appareil similaire). Les extraits sont évaporés séparément et pesés : le poids obtenu est calculé pour 100 gr. de rate sèche.

A. — EXTRAIT ÉTHÉRÉ.

Environ 7 gr. °/₀ de rate sèche : rate normale ou de GAUCHER.
Environ 21 gr. °/₀ : rate de NIEMANN-PICK (phosphore dépasse 1 °/₀).

B. — EXTRAIT ALCOOLIQUE.

Environ 8 à 10 °/₀ : rate normale.
Beaucoup supérieur à 10 °/₀ : rate de NIEMANN-PICK ou de GAUCHER.
Dissoudre dans l'alcool absolu ou à 96°.

©BIU Santé

C. — Dans la solution alcoolique de l'extrait B.

Doser le phosphore.
- Plus de 0,4 % : rate Niemann-Pick.
- Moins de 0,4 % : rate de Gaucher.

A 10 cm³ de solution alcoolique de l'extrait, ajouter 3 cm³ de solution aqueuse saturée à froid de bichlorure de mercure.
- Il se produit une opalescence ou un léger précipité dû aux acides gras ou aux phosphatides : rate de Niemann-Pick.
- Il se produit un abondant précipité volumineux ou gélatineux; éliminer le mercure au moyen de l'hydrogène sulfuré; filtrer à chaud. Avant la concentration il se dépose des sphéro-cristaux de *quérasine* (voir figure) qui disparaissent par dessiccation se transformant en une substance d'aspect corné qui donne la réaction de Mölisch, présente un point de fusion voisin de 175°, est soluble à froid dans la pyridine, à chaud dans l'alcool éthylique et méthylique d'où elle précipite par refroidissement : rate de Gaucher.

Quel que soit le cas, pour pouvoir tirer des conclusions, il est nécessaire de caractériser et de doser les substances thésaurisées (cholestérol et ses esters, phosphatides, quérasine, glycogène).

II. — Analyse chimique de la rate de Gaucher.

Le matériel analysé fut une rate conservée dans le formol à 10 %, remise par le Dr G.-B. Cavazutti; l'examen histopathologique en fut pratiqué par E. Blomberg et P. Lenci, qui ont diagnostiqué l'existence de l'endohéliosis de Gaucher.

La maladie de Gaucher, d'après les travaux d'Epstein [1], était considérée jusqu'à maintenant comme une *lipidosis cérébrosidique*, qui non seulement attaque la rate, mais aussi les cellules réticulo-endothéliales des organes hématopoïétiques [5]. Pour la raison que nous avons donnée au commencement, cette dénomination semble impropre et doit être remplacée par *thésaurismosis glucidique*. Cette maladie possède une abondante bibliographie. Nous ne nommerons que les travaux les plus importants : Acuna [6], Anderson [7], Antonow [8], Barchasch et Gurin [9], Bianchi [10], Bloom [11], Bloom et Kern [12], Castro Freire [13], Cavazutti, Cricco et Calandra [14], Dubinskaja et Melnikowa-Raswedenkowa [15], Frick et Friedrich [16], Henschen [17], Klencker [18], Knox, Wahl et Schmeisser [19], Lesné, Clément et Guillain [20], Macéra et Brachetto-Brian [21], Mandlebaum et Downey [22], Merklen, Waitz et Warter [23], Mongrieff [24], Oberling [25], Oberling et Woringer [26], Pico Duni [27], Pick [28], Pittaluga et Goyarès [29], Sigmund [30], Schuster [31], Tramontano [32], Wahl et Richardson [33], Weil et Chevalier [34].

©BIU Santé

Le diagnostic de la maladie se base essentiellement sur la recherche de deux éléments caractéristiques : *la cellule de* GAUCHER et la *substance de* GAUCHER. Mais la cellule de GAUCHER, avec ses dimensions, la forme de son protoplasme, le nombre et la disposition de ses noyaux n'a pas de réactions tinctoriales ou microchimiques bien spécifiques, car la méthode de MALLORY qui la colore en bleu n'a qu'une valeur très relative; elle est de plus difficile à individualiser. C'est pour cela que, dès le début, on a cherché à différencier histochimiquement son contenu, c'est-à-dire la substance de GAUCHER. Malheureusement, l'absence d'une coloration spécifique de celle-ci et la nature complexe du contenu cellulaire rendent la caractérisation de cette substance très délicate, même pour d'habiles chercheurs comme SCHLAGENHAUFER [35], RIESSEL [36] et KRAUS [37], qui arrivèrent à une conclusion erronée en lui attribuant une nature albuminoïdique. Ce fut LIEB [3] qui, en 1924, dans une rate remise par EPSTEIN, assimila la substance de GAUCHER à la *quérasine* (1), en utilisant, selon la technique de THIERFELDER, l'extractum alcoolique et l'hydrolyse.

On sait que la quérasine est un composé normal du cerveau, principalement de la substance blanche. Elle fut découverte par TUDICHUM [38] en l'année 1874. Sa formule, d'après ROSENHEIM [39], est $C^{47}H^{91}NO^8$ et elle est constituée par l'association du galactose, de l'acide lignocérique (ou quérasinique) et une base, la sphingosine.

$C^{47}H^{91}NO^8$ (quérasine ROSENHEIM, 1916) :

$C^6H^{12}O^6$ (galactose).	Lorsque se constitue la quérasine, il se forme deux molécules d'eau.
$C^{23}H^{47}CO.OH$ (acide quérasinique).	
$C^{17}H^{31}(OH)^1NH^2$ (sphingosine).	

La quérasine est lévogyre. Avec l'acide sulfurique concentré elle donne une coloration pourpre ; il se dépose en même temps des sphéro-cristaux présentant un aspect gélatineux et se gonflant par absorption d'eau : ce phénomène pourrait expliquer la grandeur des cellules de GAUCHER.

La quérasine n'a pas de réactions chimiques spécifiques. Pour l'identifier, il est nécessaire de l'extraire et de déterminer ses constantes physico-chimiques, à savoir :

1° ASPECT : *a*) Dans les extraits d'organes qui la contiennent, on peut observer des cristallisations en forme de rosettes;

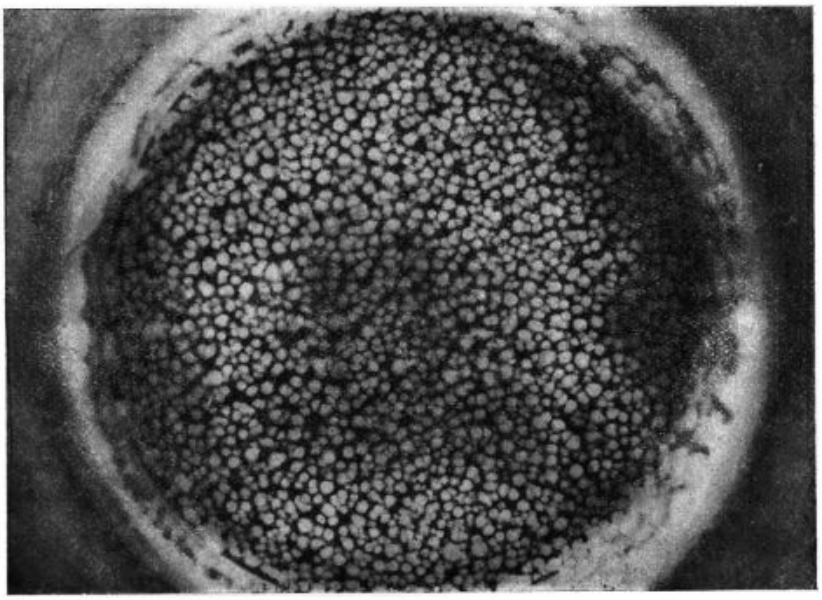
1. Les Allemands et les Anglais écrivent le mot quérasine avec un *K*. Les Italiens avec un *C* ou *Ch* (équivalent à K) et les Français et les Espagnols avec un *C* ou un *K*. Pour éviter les confusions, puisque la cérasine est la métarabine de la gomme de cerisier et que la kérasine (ou cérasine) est la phosgénite ou chlorocarbonate de plomb, substances connues antérieurement à l'hétéroside de la maladie de GAUCHER, il nous semble convenable d'adopter l'orthographie : *quérasine*.

©BIU Santé

b) Après isolement, elle donne par cristallisation lente des sphérocristaux caractéristiques que l'on aperçoit sur la microphotographie;

c) Par évaporation rapide, il n'y a pas de cristallisation, mais il se forme une pâte opalescente semblable à l'albumine de l'œuf et qui, par dessiccation, prend un aspect corné. De cette propriété, on a tiré le nom de quérasine (keras : corne).

2° Solubilité dans l'alcool chaud;



3° Combinaison avec des sels de métaux lourds, en particulier le bichlorure et le nitrate de mercure.

4° Hydrolyse (P.-A. Levene [40]) avec formation de galactose, d'acide quérasinique (acide gras) et de sphingosine (amino-alcool) produits que l'on peut identifier facilement par leurs réactions chimiques.

Comme on l'a vu plus haut, la rate analysée était fixée au formol à 10 %; à ce propos, il est nécessaire de rappeler que certains auteurs ont parlé fréquemment des altérations ou modifications causées par le formol utilisé dans la conservation des organes, et ont noté que ces altérations ont toujours un caractère général et une forme théorique. Wahl et Richardson [41] ont, en particulier, déterminé l'influence du formol dans la recherche des lipides dans une rate de Gaucher et sont arrivés à la conclusion que l'altération est pratiquement négligeable.

©BIU Santé

La technique que nous avons adoptée après différents essais comparatifs est la suivante :

La rate est hachée à la machine, desséchée dans le vide pendant trente jours, jusqu'à disparition de l'odeur de formol, puis dans un dessiccateur à chlorure de calcium jusqu'à poids constant. On pèse deux échantillons de la poudre ainsi obtenue et les analyses sont faites séparément afin d'obtenir une moyenne des deux résultats, moyenne qui figure dans le tableau ci-dessous.

On fait d'abord une extraction à l'éther, puis une autre à l'alcool absolu, toutes deux dans l'appareil de KUMAGAWA-SUTO, jusqu'à épuisement complet, c'est-à-dire jusqu'à ce que la liqueur qui sort du filtre de l'appareil ne laisse pas de résidu par évaporation dans un verre de montre. Les extraits éthérés et alcooliques sont dissous dans un mélange éthéro-chloroformique, puis, dans une partie aliquote de solution, on détermine le phosphore et l'azote.

On détermine le phosphore par la microméthode de FLATTER [**42**] et l'azote par la microméthode de PREGL [**43**], en faisant des essais de contrôle avec des solutions de phosphate disodique de SÖRENSEN à 0,5 p. 1000 et de sulfate d'ammonium à 0,9 p. 1000. D'autres parties de la solution éthéro-chloroformique sont évaporées à sec. On traite les résidus par alcool absolu chaud et 100 cm³ de solution sont additionnés de 30 cm³ de solution aqueuse saturée à froid de bichlorure de mercure, selon la technique de LIEB [**44**]. On observe dans la solution alcoolique de l'extrait éthéré un léger précipité dû aux acides gras, d'un aspect gélatineux comparable à celui du blanc d'œuf. Après repos de vingt-quatre heures, on filtre. On perfore le filtre et entraîne le précipité dans l'alcool absolu. On chauffe à 40° au bain-marie, et traite par un courant d'hydrogène sulfuré qui précipite le mercure, ensuite on filtre à chaud et on lave le précipité de sulfure de mercure avec de l'alcool absolu bouillant. Le filtrat alcoolique est concentré au bain-marie. Par refroidissement, il se précipite une substance cristalline, dont les cristaux, de forme sphérique, sont visibles sur la microphotographie. Ces cristaux se transforment par dessiccation en une substance d'aspect corné, qui présente un point de fusion de 175°-178° (corrigé selon la table de RIMBACH), et donne une réaction de MÖLISCH positive. Elle est soluble à froid dans la pyridine, lévogyre, et par hydrolyse (selon LEVÈNE [**40**]) donne de la quérasine.

La quantité de quérasine trouvée (moyenne de deux déterminations) égale 7 gr. 50 % de rate sèche. LIEB et MLADENOVIC [**45**] ont trouvé 10 % de quérasine dans la rate de GAUCHER remise par EPSTEIN pour son analyse; BLOOM et KERN [**46**] trouvèrent 7 gr. 447 %.

©BIU Santé

Extraits éthérés et alcooliques (pour 100 gr. de rate sèche).

MATÉRIEL EMPLOYÉ	RÉSIDU éthéré	RÉSIDU alcoolique	RAPPORT $\frac{\text{Résidu alcoolique}}{\text{Résidu éthéré}}$
Rate analysée	**6,41**	**16,76**	**2,6**
Rate normale (46)	5,28	17,56	3,3
Rate normale (47)	6,75	10,50	1,5
Rate normale (47)	7,61	12,24	1,6
Rate de Gaucher (46)	7,50	22,40	2,9
Rate de Gaucher (4)	6,70	34,95	5,2
Rate de Niemann-Pick (46)	25,55	24,74	0,96
Rate de Niemann-Pick (46)	32,31	36,52	1,1
Rate de Niemann-Pick (4)	27,40	38,70	1,4

Lipides solubles dans l'éther (pour 100 gr. de rate sèche).

MATÉRIEL EMPLOYÉ	AZOTE	PHOSPHORE	RAPPORT $\frac{N}{P}$	LÉCITHINE calculée P × 25,4
Rate analysée	**0,066**	**0,0213**	**3,1**	**0,562**
Rate normale (47)	0,099	0,053	1,8	1,399
Rate normale (4)	0,103	0,063	1,6	1,663
Rate de Gaucher (47)	0,094	0,055	1,7	1,452
Rate de Gaucher (46)	0,180	0,054	3,5	1,346
Rate de Niemann-Pick (46)	1,108	0,502	2,2	13,253
Rate de Niemann-Pick (4)	0,470	0,500	0,94	13,200

Lipides solubles dans l'alcool (pour 100 gr. de rate sèche).

MATÉRIEL EMPLOYÉ	AZOTE	PHOSPHORE	RAPPORT $\frac{N}{P}$
Rate analysée	**0,570**	**0,259**	**2,2**
Rate normale (47)	1,795	0,306	5,8
Rate normale (4)	0,740	0,170	4,3
Rate de Gaucher (47)	1,872	0,166	11,2
Rate de Niemann-Pick (4)	1,600	1,220	1,3
Rate de Niemann-Pick (46)	2,932	0,920	3,1

Conclusion.

Wahl et Richardson [41] qui ont fait des analyses de foie et de rate de Gaucher ont constaté que dans ces organes il existe une augmentation de lipides (de 60 à 100 %) et ont généralisé leurs résultats. De la même manière, Mac Fate [48] déduit de ses recherches

©BIU Santé

que l'analyse chimique permet de faire la différence d'une rate de NIEMANN-PICK et d'une rate de GAUCHER, puisque dans la première, selon lui, il existe une augmentation de phosphatides, de cholestérol et de ses esters et seulement *des traces de quérasine*. L'augmentation de phosphatides et de cholestérol n'existe pas toujours et les traces de quérasine, selon EPSTEIN et LORENZ [4], sont dues à une erreur d'analyse, puisque cette substance *n'existe pas* dans la rate de NIEMANN-PICK.

En résumé, des analyses faites par nous et de la bibliographie que nous avons consultée, il résulte *qu'aucune des valeurs analytiques* considérées séparément ou par rapport aux autres, ne peut servir à caractériser une rate de GAUCHER. *L'unique test spécifique* est la présence de quérasine, hétéroside qui est extrait par l'alcool à chaud, qui s'identifie de la manière que nous avons indiquée, et dont la présence a été confirmée, d'après les travaux de LIEB [3], par CUSHING et STOUT [49] et d'autres auteurs. La présence de quérasine comme signe caractéristique de la maladie de GAUCHER peut se constater aussi dans le sang, selon MERKLEN, WAITZ et WARTER [23], où on peut observer une augmentation de l'insaponifiable qui n'est due qu'à ce produit puisque, comme l'ont démontré KLENK et HARLE [50], la quérasine ne se saponifie pas. Après ce travail, en 1924, LIEB [51] a publié un autre essai sur les *thésaurismosis des cérébrosides dans la maladie de* GAUCHER et il tire la conclusion que la substance agglomérée dans la rate affectée est exclusivement constituée par de la quérasine et qu'il n'existe pas de phrénosine.

Il faut observer que si la rate humaine normale ne contient pas de quérasine, celle du bœuf en contient, selon WALZ [52]; cela cependant n'a pas été confirmé par d'autres auteurs.

Dr Carlos A. GRAU. Dr Virgilio OLIVA.

La Plata (République Argentine).

BIBLIOGRAPHIE

[1] EPSTEIN (E.). Beitræge zur Pathologie und Systematik der allgemeinen Lipoiddosen nach chemischen und physikalisch-chemischen Gesichtpunkten (*Virch. Arch.*, 1931, p. 281).

[2] CAVAZZUTTI, CRICCO et CALANDRA. Enfermedad de GAUCHER (*Revista sud-americana de endocrinologia, inmunologia y quimioterapia*, 1934, **17**, n° 12).

[3] LIEB (Hans). Cerebrosidspeicherung bei Splenomegalie Typus GAUCHER (*Hoppe-Seyler's Zeits. für physiol. Chemie*, 1924, **140**, p. 305).

[4] EPSTEIN (Em.), et LORENZ (K.). Die Phosphatidzellverfettung der Milz bei Niemann-Pickscher Krankheit verglichen mit der Lipoidchemie des Morbus GAUCHER und der Schüller Christianschen Krankheit (*Hoppe-Seyler's Zeits. für physiol. Chem.*, 1930, **192**, p. 145).

©BIU Santé

[5] THANNHAUSER (S. J.). Problemas de metabolismo. (*Conferencias*, Madrid, 1935, p. 74).

[6] ACUNA (M.) et DE FILIPPI. Enfermedad de GAUCHER en un lactante. Esplenetomia (*La Semana medica*, 1935, p. 735).

[7] ANDERSON (J. P.). Hereditary GAUCHER's disease (*Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 1933, p. 876).

[8] ANTONOW (A.). Zur pathologischen Anatomie der GAUCHER Krankheit (*Frankf. Zeits. für Patholog.*, 1931, **41**).

[9] BARCHASCH (P. A.) et GURIN (B. I.). Klinik und intravitale Erkennung des Morbus GAUCHER (*Folia Haemat.*, 1931, **45**).

[10] BIANCHI (C.). Reticolo endoteliosi diffusa (*Communicacion al XXXIIe Congreso de medicina interna*, Padua, 1926).

[11] BLOOM (W.). Splenomegaly (type GAUCHER) and lipoid histiocytosis [NIEMANN] (*Amer. Jour. Pathol.*, 1925, p. 595).

[12] BLOOM (W.), et KERN (R.). Spleens from GAUCHER's disease and lipoid-histiocytosis. The chemical analysis (*Arch. of internal Medicine*, 1927, p. 456).

[13] CASTRO FREIRE (L. DE). De la splenectomie dans la maladie de GAUCHER (*Arch. de Méd. des enfants*, 1935, p. 163).

[14] CAVAZZUTTI, CRICCO et CALANDRA. *Op. cit.*

[15] DUBINSKAJA (B.) et MELNIKOWA-RASDEDENKOWA (A.). Morbus GAUCHER in der U. R. S. S. (*Virch. Arch.*, 1930, **276**).

[16] FRICK (P.) et FRIEDRICH (G.). Morbus GAUCHER in frühen Kindesalter (*Arch. für Kinderheilk.*, 1930, **90**).

[17] HENSCHEN (F.). Contribution à l'étude de la maladie de GAUCHER (*Comptes rendus du XIIe Congrès de Médecine des pays du Nord. Acta Med. Scandinav., suppt.* 1925, **16**, p. 593.

[18] KLENCKER (G.). Contribution à l'étude de la maladie de GAUCHER (*Acta Med. Scandinav.*, suppl., 1925, **16**, p. 590).

[19] KNOX (J. M.), WAHL (H. R.) et SCHMEISSER (R. C.). GAUCHER's disease a report of two cases in infants (*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1916, p. 27).

[20] LESNÉ (E.), ROBERT (Clément) et GUILLAIN (P.). Maladie de GAUCHER améliorée par splénectomie (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1933, p. 1004).

[21] MACERA (J. M.) et BRACHETTO-BRIAN (D.). Enfermedad de GAUCHER (*La Semana medic.*, 1936, p. 1249).

[22] MANDLEBAUM (F. S.) et DOWNEY (H.). The cases of GAUCHER's disease reported by KNOX, WAHL et SCHMEISSER (*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1916, p. 109).

[23] MERKLEN (P.), WAITZ et WARTER (J.). Un cas de maladie de GAUCHER à déterminations osseuses avec cellules de GAUCHER dans les crachats. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1933, p. 36.

[24] NONGRIEFF (A.). The infantile type of GAUCHER's disease (*Arch. Dis. Child.*, 1930, **5**).

[25] OBERLING (Ch.). La maladie de GAUCHER (*Ann. d'Anatom. pathol.*, 1923, 3)

[26] OBERLING (Ch.) et WORINGER (P.). La maladie de GAUCHER chez les nourrissons (*Revue française de pédiatrie*, 1927, 3).

[27] PICO DUNI (R). Estado actual de la anatomia patologica de la enfermedad de GAUCHER (*El Dia Medico.*, 1933, **5**, p. 686).

[28] PICK (L.). Der Morbus GAUCHER und die ihm ähnlichen Erkrankungen (*Ergebn. d. inn. Med. und Kinderh.*, 1926, p. 519).

[29] PITTALUGA (G.) et GOYARES (I.). Contribution à l'étude de la maladie de GAUCHER (*Arch. des Mal. du Cœur*, 1933, p. 65).

[30] SIEGMUND (H.). Lipoidzellenhyperplasie der Milz und Splenomegalie GAUCHER (*Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch.*, 1921, p. 59).

©BIU Santé

[31] Schuster (N. H.). A case of Gaucher's annemia (*Lancet*, 1924, **207**).
[32] Tramontano (V.). Sul morbo di Gaucher (*Gazz. Int. Med. Chir.*, 1925, **5**).
[33] Wahl (H. R.) et Richardson (M. L.) A study of the lipid content of a case Gaucher's disease in a infant (*Arch. Int. Med.*, 1916, p. 238).
[34] Weil (P. E.) et Chevallier (P.). La maladie de Gaucher (*Paris médical.*, mai 1926, **59**, n° 20, p. 463-473).
[35] Schlagenhaufer [S.] (*Arch. Virchow.*, 1907, p. 187).
[36] Riesel. Contr. de Zieglers, 1909, p. 46.
[37] Kraus Erik (J.). *Ann. der Anat. App.*, 1920, p. 7.
[38] Thudichum. Researches on the chemical constitution of the brain (*Reports of the medical officer of the privy council and local Governement Board*, Londres, 1874).
[39] Rosenheim (*Biochemical Journal*, 1916, **10**, p. 142).
[40] Levene (P. A.) et Meyer (G. M.) Cerebrosides. III. Conditions for hydrolysis of cerebrosides (*Jour. of Biol. Chem.*, 1917, **31**, p. 631).
[41] Wahl (H. R.) et Richardson (L.). *Op. cit.*, p. 248.
[42] Flatter (M.). Etude d'une méthode générale de microdosage du phosphore lipoïdique (*Bull. Soc. Chim. biolog.*, 1933, **15**, p. 607-615).
[43] Pregif. La microanalyse organique quantitative, trad. G. Welter, Paris, 1933, p. 305.
[44] Lieb (Hans). *Op. cit.*, p. 307.
[45] Lieb et Mladenovic (*Zeits. für physiol. Chem.*, 1924, **140**, p. 305).
[46] Bloom (W.) et Kern (R.). *Op. cit.*, p. 459.
[47] Epstein (E.). Beitrag zur Chemie der Gaucherschen Krankheit (*Bioch. Zeits.*, 1924, **145**, p. 398.
[48] Mac Fate (R. P.). The chemical analyses of liver and spleen from a case of lipoid histiocytosis [Niemann-Pick's disease] (*Arch. of Path.*, 1928, **6**, p. 1054).
[49] Cushing (E. H.) et Stout (A. P.). Gaucher's disease with report of a case showing bone disintegration and joint involvement (*Arch. Surg.*, 1926, **21**, p. 539).
[50] Klenk (E.) et Harle (R.). *Zeits. für physiol. Chem.*, 1930, **189**, p. 243-253.
[51] Lieb (Hans). Cerebrosidspeicherung bei morbus Gaucher. II. Mitt. Teilsynthese des Kerasins und einige Bemerkungen über Nervon. *Zeits. für physiol. Chem.*, 1927, **170**, p. 60-67.
[52] Walz (E.). Ueber das Vorkoumen von Kerasin in der normalen Rindermitz. *Zeits. für physiol. Chem.*, 1927, **166**, p. 210-226

Perforateur à éther.

En 1922, Fayolle et Ch. Lormand [1] écrivaient que l'emploi des ampoules à extraction, pour l'épuisement de corps liquides à l'aide de solvants appropriés, exigeait une quantité assez considérable de solvant pour obtenir un épuisement complet. De plus, l'opération était longue et souvent rendue pénible par la présence de mousse ou d'émulsion persistante. L'usage de *perforateurs*, permettant

1. Appareils de perforation pour épuisement des liquides par les liquides. Liquides non miscibles. *II^e Congrès Chim ind.*, août 1922, n° 2, **8**, p. 542-560.

©BIU Santé

d'effectuer l'extraction par une agitation automatique continue, en n'utilisant qu'une quantité réduite de solvant, présentait de nombreux avantages. Les auteurs décrivaient un appareil simple, de construction moins délicate et moins fragile que les nombreux appareils (2) présentés jusqu'alors, dont le premier date de 1884 (appareil de Schwartz). Deux modèles étaient donnés suivant que les liquides extracteurs sont plus denses (exemple : chloroforme) ou moins denses (exemple : éther) que le liquide à épuiser (solution aqueuse). Le premier modèle, après avoir subi quelques modifications, a été préconisé par Jalade (3), en 1929, pour l'analyse chimique, en particulier pour l'extraction des alcaloïdes, en utilisant le chloroforme comme solvant. C'est le second modèle que nous avons perfectionné pour permettre l'épuisement complet, à l'aide de l'éther, non seulement de liquides, mais aussi de substances pulvérulentes (en utilisant des prises d'essai très faibles, soit de liquides, soit de poudres). Ce perfectionnement permet d'envisager le titrage de petites quantités d'alcaloïdes (semi-microdosages).

L'appareil, construit en *verre Pyrex* par la maison **Ch.** Volck, à Strasbourg, est constitué par un réservoir de 25 mm. de diamètre, 15 cm. de hauteur. Il porte à sa partie supérieure une petite ouverture pour verser le liquide ou décanter la poudre à épuiser, ouverture que l'on bouche hermétiquement au liège pendant l'épuisement. La partie inférieure du réservoir est reliée à un tube entonnoir surmonté d'un réfrigérant ; la partie supérieure est en relation avec un tube de plus grand diamètre dont la base pénètre dans le col d'un ballon (bien bouché) de 250 cm³, contenant 100 cm³ d'éther et dont l'extrémité supérieure vient déboucher au sommet de l'entonnoir. Le ballon repose sur une boîte métallique (boîte vide à conserves de poudres alimentaires) divisée en deux suivant la hauteur : *a*) une plaque en fer blanc trouée reçoit le ballon dont le col traverse le couvercle supérieur de la boîte, celle-ci est garni d'amiante à l'intérieur ; *b*) le fond de la boîte permet le passage de la douille d'une lampe électrique de quinze bougies située à 5 cm. du fond du ballon. La boîte métallique est placée sur une bille de bois évidée laissant le passage aux deux fils électriques en liaison avec le courant-force. Un commutateur permet l'allumage de la lampe, et, par suite, la distillation de l'éther.

Fonctionnement. — Le liquide à épuiser est disposé dans le réservoir ; s'il s'agit d'une poudre délayée dans l'eau, on la fait couler

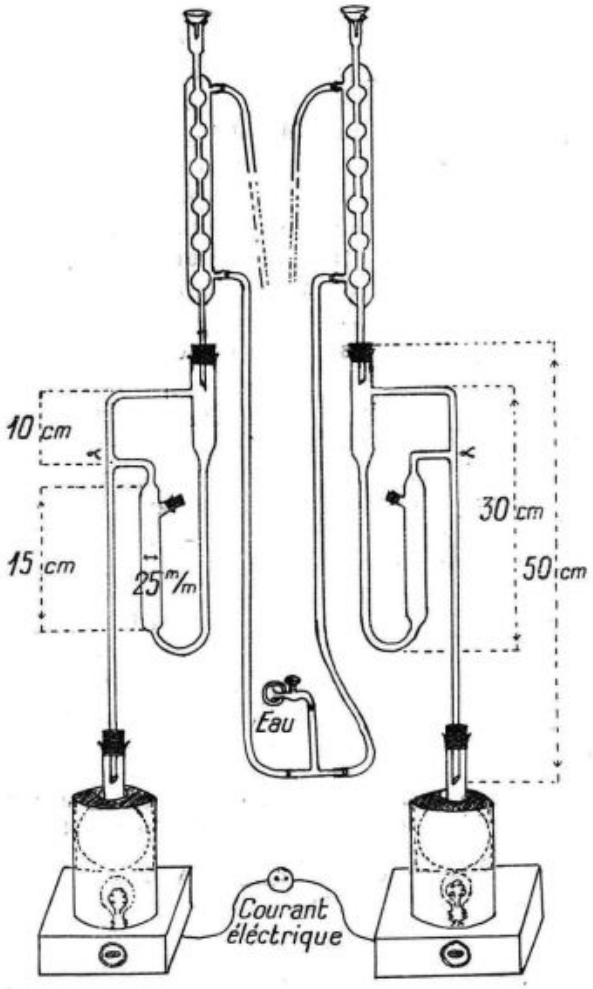
2. Nouveautés chimiques des établ. Poulenc (1897, 1899, 1900, 1907). Th. Weyl *Les méthodes de la chimie organique*, 1914.

3. E. Jalade. L'analyse chimique facilitée par l'outillage du laboratoire : dosage de la théobromine et de la caféine. *Ann. des falsif.*, 1929, nº 247-248, p. 258 et 396.

©BIU Santé

sur un tampon de coton disposé sur des billes de verre. L'éther, vaporisé, se condense et épuise le liquide ou la pâte en passant (perforant) de bas en haut.

Le point capital dans la construction de cet appareil est de calculer



la distance entre les deux tubes latéraux qui surmontent le réservoir, de façon que la hauteur de la colonne d'éther dans le tube entonnoir (qui fait équilibre à la substance contenue dans le réservoir) soit distante de plusieurs centimètres au-dessous du tube latéral supérieur lorsque l'amorçage se fait par le tube latéral inférieur. Dans ces conditions, l'épuisement s'effectue d'une façon continue et régulière

©BIU Santé

tant que la lampe est allumée. On voit l'éther liquide descendre le long des parois du tube vertical à partir du point α et tomber goutte à goutte dans le ballon.

Usages. — Nous avons utilisé cet appareil pour l'épuisement de poudres de graines et de feuilles de lupin, de préparations galéniques de genêt, après traitement préalable par NH^3 1/4, en vue de l'extraction de la spartéine. Nous avons mis en route de nombreuses fois deux appareils (jumelés) le soir sous une hotte et les avons fait marcher la nuit (douze heures) sans aucune surveillance. Comme contrôle : 1° Nous avons effectué des dosages comparatifs par épuisement à froid à l'aide d'ampoules à décantation, selon la méthode déjà employée par l'un de nous (4) depuis dix ans, légèrement modifiée par Hirt (5) et désormais classique. Les résultats ont été identiques ; 2° Nous avons contrôlé, par un second épuisement de trois heures au perforateur, et constaté l'absence d'alcaloïdes. Nous avons opéré sur des prises d'essai de 2 gr. de poudre, de 10 cm^3 de liquide, et nous avons pu doser ainsi des quantités d'alcaloïdes de l'ordre du milligramme.

Donc, cet appareil permet de faire des extractions pour semi-microdosages en employant de faibles quantités d'éther comme solvant, en opérant sur des prises d'essai très réduites, sans avoir à craindre les émulsions avec les poudres, sans autre manipulation que la mise en marche et sans aucune surveillance puisque l'appareil peut travailler régulièrement la nuit sans qu'on ait à intervenir.

A. Guillaume. Mlle A. Proeschel.

(*Travail effectué au Laboratoire de Pharmacie galénique, Faculté de Pharmacie de Strasbourg.*)

4. A. Guillaume. Contribution à l'étude de la migration des alcaloïdes chez les lupins. *Ass. franç. pour l'Avanc. des Sc.*, Congrès de Grenoble 1925, sect. de Botanique, p. 347-349.

5. J. Hirt. Les préparations galènique de genêt à balais, leur dosage. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1929, **10**, p. 111 et 145.

©BIU Santé

Stérilisation des pansements en boîtes fermées.

Se référant à mon étude, parue sous forme strictement impersonnelle dans le *Bulletin des Sciences pharmacologiques* de mars 1936, p. 145, MM. Jouan et Poulenc ont publié dans le même *Bulletin*, en novembre 1936, p. 618, une réfutation assez vive qui, au dire de ces Messieurs, est de toute autre allure que le mémoire et les allégations de M. Leseurre.

Oui ou non, y a-t-il, comme je l'ai affirmé, dessèchement des objets de pansements au cours de leur échauffement en boîtes hermétiquement closes ? Oui, répondent mes honorables contradicteurs qui, dans leur expérience IV, évaluent ce dessèchement moyen à 3,54 % après cinq minutes d'échauffement à 140°, 3,77 % après quinze minutes, 4,19 % après trente minutes.

Ce dessèchement rend-il la stérilisation douteuse ? Oui, répondent ces Messieurs, puisqu'ils déclarent : d'une part que l'humidité de 4 % a été reconnue dans leurs essais comme insuffisante pour assurer la stérilisation et que, d'autre part, ils fixent à 8 % environ l'humidité naturelle du coton ; 8 — 4,19 = 3,81.

Et encore doit-on remarquer en l'espèce que l'humidité doit être évaluée non sur des moyennes, mais sur des extrêmes, c'est-à-dire d'après l'expérience IV sur des dessèchements de 4,82, 4,56 et 4,60 %.

En effet, le taux d'humidité n'étant pas homogène, il y aura formation possible de poches septiques surtout aux points les plus secs, ce qui entraînerait évidemment au rejet total de la boîte de pansement.

Peu importerait pour le surplus que les écarts entre les extrêmes se réduisent avec la durée de l'échauffement, puisque seule compte la valeur absolue du dessèchement maxima.

A ce point de vue, d'ailleurs, les auteurs tirent une conclusion erronée de leur expérience V, en laquelle nous constatons que maxima et écarts croissent avec la durée : dessèchement après un quart d'heure : 2,91 — 1,91 = 1 % ; dessèchement après une heure : 4,17 — 2,89 = 1,28 %.

Enfin, MM. Jouan et Poulenc démontrent par leur expérience VI que, deux heures après la sortie du stérilisateur, la déshydratation moyenne du coton a décru de — 2,11 à — 0,44 %. Au point de vue asepsie, cette réabsorption n'aurait de valeur que si elle se produisait au cours de l'échauffement.

Et maintenant, constatant mon accord avec les expériences précitées de MM. Jouan et Poulenc, comment expliquer nos conclusions opposées sinon par nos conceptions différentes de la stérilisation.

©BIU Santé

D'après ces Messieurs, l'échauffement des pansements en boîte close a pour but de rendre humide l'air qui remplit le récipient, la vapeur ainsi formée humidifiant à son tour les pansements ainsi rendus stériles.

Double erreur, disons-nous, en fait et en principe. En fait, parce que si les pansements se dessèchent comme constaté, il en est évidemment de même des microbes que ces pansements peuvent contenir. En principe, parce que la vapeur ne pouvant mouiller les pansements que si ceux-ci plus froids la condense par contact ; une telle condensation est ici impossible puisque la température des pansements est initialement celle de la vapeur.

En d'autres termes, la stérilisation par chaleur humide n'est pas subordonnée à l'humidité de la vapeur, mais à celle des pansements et cette dernière doit être conférée en l'espèce non par l'eau vapeur mais par l'eau liquide. Les microbes sporulés ne seront sûrement tués que s'ils baignent dans l'eau chaude à 120° minima et, dans le cas de boîtes initialement closes, cette condition n'est pratiquement satisfaite que par un mouillage préalable.

La preuve de cette affirmation est donnée par l'expérience II qui nous est opposée, en laquelle, faute de mouillage, les microbes cultivent après une demi-heure d'échauffement à 140°. Il est vrai que, dans l'expérience III, effectuée à l'autoclave et non plus dans un four Pasteur, l'asepsie serait parfaite, ce qui prouve une fois de plus que l'échauffement réel, transmis aux boîtes, est beaucoup plus rapide dans le premier cas que dans le second.

Concluant sur cette dernière expérience, MM. Jouan et Poulenc établissent leur technique d'un autoclavage opéré en une heure trente-cinq minutes et comportant : cinquante minutes pour échauffement à 140°, quinze minutes pour la stérilisation, trente pour le refroidissement à 80°.

Avec mouillage préalable, notre technique d'autoclavage ne dure que trois quarts d'heure, savoir : vingt minutes pour échauffement des boîtes à 125°, quinze minutes de stérilisation, dix minutes pour le refroidissement à 80°. Outre sa certitude d'asepsie, ce procédé est donc deux fois plus rapide et puisque mes contradicteurs déclarent qu'il leur est difficile d'admettre l'exactitude du graphique que j'ai publié en mars 1936, je suis à leur disposition pour en faire la preuve expérimentale.

Profitant de l'occasion, nous pourrons donner suite à ma précédente proposition publiée dans le *Bull. des Sc. pharm.* de septembre 1932, p. 487, où je sollicitais de M. Jouan l'exécution d'essais contradictoires dont les modalités avaient été fixées par notre commun accord du 15 octobre 1931.

©BIU Santé

Enfin, MM. Jouan et Poulenc en arrivent au problème de la déformation des boîtes et déclarent ne pouvoir admettre mon affirmation qu'à 128° par exemple, la pression intérieure de la boîte excède de 1 K° 3 celle de l'autoclave.

A cette température, la pression effective de l'air initialement confiné dans la boîte est exactement de 1 K° 37, comme le précise la formule classique de Gay-Lussac.

$$V' = V \frac{H}{H'} \frac{1 + \alpha t'}{1 + \alpha t}$$

en laquelle :

Le volume initial de l'air V = 1 sous la pression H = 760 et à la température t = 15°.

Le volume final de l'air V' = 1 sous la pression H' = x et à la température t' = 128°

d'où

$$x = \frac{760 \times 1.469}{1.055} = 1.048 \text{ mm. mercure} = 1 \text{ K° } 37.$$

Comme d'autre part les pressions de la vapeur sont identiques dans l'autoclave et dans la boîte, l'excès de pression intérieure de cette dernière est donc rigoureusement celui que j'ai énoncé.

D'où vient le désaccord, car, contrairement à mes contradicteurs, je trouve plus correct d'admettre l'exactitude des expériences qui me sont opposées.

La réponse s'impose. Au cours des échauffements, il y a eu sortie d'air de la boîte, ce qui est d'autant plus vraisemblable que ces Messieurs spécifient que leurs boîtes sont simplement fermées par un couvercle serti, la soudure étant à éviter à cause de sa moindre résistance ! ! !

En résumé, jusqu'à expérimentation publique et contradictoire, j'ai le regret de conclure que le procédé préconisé par MM. Jouan et Poulenc ne permet de garantir formellement ni la fermeture du contenant, ni la stérilisation du contenu.

A. Leseurre,

ancien expert de la Ville de Paris,
pharmacien, ex-interne des hôpitaux.

©BIU Santé

VARIÉTÉS

Sur la valeur thérapeutique de l'essence de santal d'Australie.

Cette essence est produite, on le sait (1), par distillation du bois d'une Santalacée d'Australie, le *Santalum spicatum* A.D.C. (= *Eucarya spicata* [R. Br.] Sprag. et Summ.) dont l'essence renferme des alcools extrêmement voisins des santalols du santal du Mysore, qu'on extrait et dose par les mêmes méthodes.

La Pharmacopée française admet au même titre les deux essences, qui doivent être cependant présentées au commerce avec leur dénomination d'origine, et dont elle fixe les caractères physiques et chimiques.

Malgré certaines contradictions, il est acquis que leur valeur thérapeutique est comparable, et, récemment, le Dr Ki-Fugii, chef de la section dermato-vénérienne à l'hôpital Doai Kinen, de Tokio, a entrepris une nouvelle série de recherches qui corroborent pleinement cette assertion. Dans 41 cas, il a constaté que les résultats obtenus avec l'essence de santal d'Australie (marque Plai mar) ne sont pas inférieurs à ceux de l'essence de santal des Indes, utilisée jusqu'à ce jour, couramment, en quantité considérable. Chargé de faire des expériences cliniques avec l'essence australienne, le Dr Ki-Fugii l'a administrée dans des cas d'urétrites blennorragiques, et son mémoire renferme, sous forme de tableaux détaillés, les résultats de cette série d'essais, qu'on peut résumer ainsi.

La dose journalière de 1 gr. 5 a été administrée en trois capsules, dont une après chaque repas, en choisissant des cas aigus, chez des malades ne pouvant prendre les précautions d'hygiène nécessaires ni le repos voulu. Il est à noter qu'aucun des malades qui ont servi aux expériences n'a pris d'autre médicament interne, et que le traitement était seulement accompagné des lavages habituels de l'urètre. Dans 9 cas, les malades ne sont pas revenus à partir du milieu du traitement ; dans 2 cas, l'emploi du santal a été arrêté à cause de

1. Em. Perrot. Les santals d'Australie et leurs essences. *Bull. Sc. pharm.*, 1927, **34**, p. 611-641.

©BIU Santé

troubles internes. D'autre part, on note que l'urine est devenue très limpide pour les 30 autres cas.

L'interruption du traitement, dans les 9 cas ci-dessus, est due à d'autres maladies venant compliquer le traitement. Toutefois, lorsque les malades sont sortis de l'hôpital, leurs urines étaient beaucoup plus claires, et la douleur avait presque disparu.

L'urine est devenue limpide :

Après 10 jours de traitement dans	. . . . .	4 cas;
Après 20 — — —	. . . . .	13 —
Après 30 — — —	. . . . .	5 —
Après 40 — — —	. . . . .	4 —
Après plus de 40 jours de traitement dans	. . . . .	4 —

Le nombre de jours minimum, pour obtenir la limpidité de l'urine, a été de cinq jours, le maximum un peu plus de quarante jours, et la moyenne au-dessous de vingt-deux jours.

Pendant la durée de cet examen, on a constaté 2 cas seulement de troubles digestifs, les malades ayant de l'hyperacidité ; mais, dans 2 autres cas, l'essence de santal d'Australie a été efficacement administrée, pendant soixante-dix-huit jours, sans causer de complications ; jamais, il n'y a eu de néphrite, ni de complications telles que cystite ou épididymite.

En résumé, dit M. Ki-Fugii : « Je crois être en mesure d'affirmer que les études cliniques approfondies, qui ont été faites dans notre hôpital, avec l'essence de santal d'Australie, démontrent clairement que cette essence possède la même valeur thérapeutique que celle de l'essence des Indes, et ne lui est nullement inférieure. »

J'ajouterai à cette intéressante étude que, comme cela se produit avec l'essence de santal-Mysore, les falsifications sont assez fréquentes ; l'acheteur doit donc s'assurer de la qualité du produit, dont les caractéristiques sont d'ailleurs inscrites dans le Codex français et dans certaines Pharmacopées étrangères.

Em. Perrot.

©BIU Santé

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

1° LIVRES NOUVEAUX

ROVESTI (Guido). **L'industria italiana delle essenze vegetali.** 1 fasc. in-4°, 80 pages. Rome, 1936. — Dans ce fascicule, bien édité, de la *Fédération Nationale fasciste de l'industrie des produits chimiques*, le professeur Guido Rovesti, membre du Conseil National des Recherches et du Comité scientifique de l'Institut international de Rome, vient de brosser un tableau, bien vivant, de l'état actuel de l'industrie des essences en Italie. L'étude, fort intéressante, des différents procédés d'extraction, de leurs modifications et du matériel utilisé dans la fabrication moderne industrielle ou rurale, est précédée d'un aperçu historique, avec dessins nombreux. Toute la brochure est, d'autre part, illustrée abondamment de très belles photographies documentaires, dont quelques-unes du plus haut intérêt.

Pour chacune des essences produites en Italie, M. Rovesti a résumé brièvement tous renseignements concernant l'origine botanique, le mode de culture de la plante et d'extraction du produit et ses utilisations.

Ce travail, fort consciencieux et très méritant, est complété par une étude du Dr Paolo Rovesti sur la possibilité de la contribution des colonies italiennes à cette industrie : espèces spontanées et plantes faisant l'objet d'essais d'acclimatation, dont quelques-unes ont déjà donné des réalisations. Cette contribution à l'étude de la mise en valeur du sol de contrées dont la multiplicité des conditions climatiques fait entrevoir l'obtention de produits très variés, mérite toute attention de la part des nations colonisatrices ; elle montre avec quelle activité méthodique ces problèmes sont traités par notre nation amie. On ne peut donc qu'adresser de vifs compliments aux auteurs de cette notice, dont les travaux sont bien connus et appréciés.

Em. Perrot.

WAREMBOURG (H.). **Les hyperglycémies, Etude clinique et physiopathologique.** Un vol., XVI-584 pages, 16 fig., préface des prof. Lœper et Polonovski, Masson, édit., Paris, 1936, prix : 65 fr. — L'étude de l'hyperglycémie a pris, pendant ces dernières années, une importance considérable. Ce n'est pas seulement, en effet, au cours de l'évolution du diabète, que la connaissance de l'hyperglycémie est importante. Le clinicien lui fait de plus en plus fréquemment appel. Aussi était-il nécessaire de présenter, dans un ouvrage d'ensemble, une mise au point très exacte de la question.

L'auteur a compris qu'il ne suffisait pas seulement d'assembler, de préciser, de classer les innombrables notions acquises sur l'hyperglycémie, mais qu'il fallait encore donner de la glycorégulation une connaissance précise. Pour ce faire, il a tenu à donner une vue rapide et d'ensemble du métabolisme des glucides dans l'organisme et des produits de désintégration intermédiaire. Il semble qu'il y ait intérêt à tenir compte, en outre du glucose sanguin, de la proportion plus ou moins élevée de l'indosé ternaire plasma-

©BIU Santé

tique que POLONOVSKI et WAREMBOURG nous ont appris à doser de manière rapide et pratique.

Le travail comporte quatre parties :

Dans la première, sont analysées les notions connues sur le problème général de la glycémie, auxquelles sont adjoints les résultats de recherches personnelles sur la constitution et la signification d'ensemble de l'indosé carboné du plasma.

Dans la seconde, sont étudiées en détail les réactions hyperglycémiques à toute une série de conditions physiologiques et expérimentales; selon une directive générale qui, dans cet ouvrage, oriente essentiellement les acquisitions expérimentales en vue de leur utilisation pratique, ce chapitre est dirigé dans le sens d'un large aperçu sur l'exploration en clinique des fonctions glyco-régulatrices.

La troisième partie est consacrée à l'étude des hyperglycémies diabétiques. La part selon laquelle le dosage glycémique peut être utilisé en vue d'un diagnostic, d'un pronostic et d'un traitement convenables y est examinée avec soin. Le secours que la mesure de l'indosé plasmatique est à même d'apporter à la solution de ces problèmes est aussi développé dans le détail.

L'étude des hyperglycémies pathologiques non diabétiques fait l'objet de la quatrième partie. Les hyperglycémies dans les maladies du foie, du cœur, du rein, des poumons, des glandes endocrines, du tube digestif, du système nerveux, etc., y sont successivement envisagées. Une part importante y est faite aux troubles du métabolisme glucidique dans les affections dermatologiques, le cancer, la grossesse, et surtout la maladie post-opératoire.

Cet excellent travail de mise à jour est, comme on voit, au cours des divers chapitres, très heureusement complété par les vues originales et les recherches personnelles de l'auteur. Nous ne saurions trop l'en féliciter. Une abondante bibliographie le complète utilement et le rend indispensable à tous ceux que la question du métabolisme des glucides intéresse.

R. L.

PARIS (René). **Action sur le système circulatoire de diverses essences et de quelques-uns de leurs constituants (en particulier l'alcool octylique et les alcools terpéniques)**. *Thèse Doct. Univ.* (*Pharm.*), Paris, 1935. — On a toujours plaisir à voir naître une idée originale, et ce plaisir se double si cette idée se traduit finalement par d'importants résultats pratiques. C'est donc avec une certaine curiosité que nous avons vu présenter, par quelques chercheurs, — groupés autour de leur maître, professeur de clinique et médecin des hôpitaux, — la conception suivant laquelle la simple injection intraveineuse d'un corps tensio-négatif pouvait diminuer, de façon durable, la tension artérielle.

Certes, d'autres auteurs, parmi lesquels J. TRAUBE, DANNENBERG et SIAR-HONG-WHANG, et encore BRINKMANN et SZENT-GYORGII, avaient déjà constaté qu'un traitement préalable par des substances tensio-négatives pouvait faciliter le passage des substances albuminoïdes à travers diverses membranes poreuses, et ils en avaient tiré toute une série de remarques pouvant s'appliquer à la physiologie. Mais il n'en reste pas moins que les auteurs français sont arrivés à une conclusion voisine après avoir constaté directement, *in vivo*, une augmentation de la tension superficielle du sang au cours de l'hypertension artérielle. Parmi les collaborateurs du prof. CLERC figurait, en première place, notre jeune collègue René PARIS. C'est précisément l'histoire physique, chimique et physiologique de ce travail heureux que présente aujourd'hui René PARIS, sous forme d'une thèse de Doctorat en Pharmacie.

©BIU Santé

On trouvera donc dans cet ouvrage l'étude physique et chimique de tous les corps, nombreux, qui ont été essayés pour obtenir, du point de vue pratique, une baisse de la tension artérielle sans dommage pour le malade. Ont été ainsi étudiés, d'une part les alcools aliphatiques saturés (butylique, amylique, hexylique, heptylique, octylique) et, d'autre part, certains constituants des essences (carbures, aldéhydes, acides, esters, alcools terpéniques, cycliques et acycliques). Finalement, l'auteur a conseillé l'emploi de l'alcool octylique, qui se trouve, du reste, à l'état naturel dans l'essence de berce, alcool très fortement tensio-actif, bien que relativement peu toxique, capable d'agir à des doses de l'ordre de quelques milligrammes par kilogramme ; d'autre part, parfaitement purifié, il perd toute action hémolytique.

Enfin, pénétrant dans le domaine physiologique et cherchant à expliquer l'action hypotensive, l'auteur a étudié l'intervention des différents systèmes organiques, les modifications de la coagulabilité et la viscosité du sang, ainsi que l'enrichissement du sang en globules rouges. De tous ces essais, René Paris conclut, en fin de compte, qu'il faut expliquer l'hypotension « immédiate, douce et prolongée, sans dommage pour le cœur » produite par l'alcool octylique, non seulement par une légère vasodilatation périphérique, mais aussi (et c'est en ceci qu'il se rapproche des conceptions soutenues par les auteurs étrangers) par l'abaissement *in vivo* de la tension superficielle du sang avec modification de la perméabilité des capillaires et amélioration de la circulation au niveau de ces organes.

Ce travail qui, en plus de son objet principal, apporte une importante contribution au problème de l'action physiologique des drogues à essences, clairement écrit, bien présenté, pourvu d'une bonne bibliographie, fait donc honneur à son auteur. Du reste, René Paris, déjà docteur ès sciences, n'est pas un débutant dans la recherche scientifique et l'on peut espérer qu'il continuera à exercer son labeur dans un domaine où ses efforts ont déjà trouvé un net succès.

Pour terminer, il nous semble intéressant d'insister sur le caractère particulier qu'a présenté la collaboration de René Paris avec son Chef de Service médical. La collaboration pharmaceutique consiste habituellement presque essentiellement dans l'apport des connaissances chimiques. Cette fois, nous voyons notre Collègue ajouter à cet apport celui de connaissances physiologiques paraissant, jusqu'ici, être presque exclusivement du ressort médical. Nous ne pouvons qu'applaudir à cette réussite.

Mais il semble bien que ce cas ne restera pas isolé. Il suffit, pour s'en rendre compte, de voir, comme je l'ai vu récemment, avec quelle curiosité, et aussi quel succès, bon nombre de nos jeunes pharmaciens viennent apprendre à manipuler aux travaux pratiques de physiologie et de pharmacodynamie, que présente, à la Faculté de Médecine (École des Hautes Études), avec tant d'intelligence et de tranquille compétence, le professeur Gautrelet, autre Maître de René Paris. Nos élèves cherchent d'eux-mêmes à compléter l'enseignement théorique qu'ils reçoivent chez nous. C'est là une indication que notre Faculté ne devrait pas négliger. J. Régnier.

BONNET (H.) et NEVOT (A.). **Travaux pratiques de Bactériologie.** Un vol., 178 pages, 76 fig. Prix, 38 fr., Masson et Cie, édit. Paris, 1937. — Ce guide des travaux pratiques de Bactériologie effectués à la Faculté de médecine de Paris, est un excellent complément de l'Enseignement manuel et visuel qui s'y donne. Grâce à sa rédaction schématique et simplifiée, il constituera un excellent aide-mémoire pour l'étudiant qui effectue les travaux pratiques et même pour celui qui prépare les examens. L'ouvrage débute par quelques généralités sur les Bactéries, le microscope, les milieux, les méthodes

©BIU Santé

d'isolement et de culture. Chaque microbe est ensuite l'objet d'un chapitre où sont décrits les procédés de prélèvement, les méthodes d'identification par examen microscopique, par les caractères culturaux, biologiques et sérologiques. Une illustration abondante, où des dessins schématiques viennent heureusement compléter les microphotographies, accompagne le texte et permet de fixer dans la mémoire ce que l'étudiant a vu dans son microscope ou dans les tubes de culture.

Malgré l'orientation différente de l'enseignement pratique dans les Facultés de Pharmacie où il ne s'agit plus de montrer à de futurs médecins les possibilités du laboratoire comme aide au diagnostic, mais de former des manipulateurs qui auront à « réaliser » ces possibilités, je suis persuadé que ce guide, par sa clarté et sa précision, rendra des services à nos propres étudiants. D. Bach.

COUPIN (H.). **La fécondation chez les animaux et les végétaux.** Un vol. in-12°, 200 p., 113 fig. Prix : 20 fr., Baillière et fils, édit., Paris, 1934. — Si l'on excepte le bourgeonnement des cellules qui, se produisant dans certains cas définis, constitue une multiplication des tissus ou des organismes unicellulaires sans intervention sexuelle, tous les êtres, quels qu'ils soient, ont une seule et même origine, l'œuf, dont la formation exige la fusion de deux cellules, une cellule mâle et une cellule femelle.

La classification adoptée est si simple qu'elle paraît s'imposer à l'esprit. Elle est d'abord basée sur la situation de l'œuf qui peut être formé à l'extérieur ou à l'intérieur de l'organisme des parents. Le second fait essentiel est l'isogamie ou l'hétérogamie des éléments sexués ; enfin, le troisième caractère important est lié à la mobilité ou à l'immobilité de ceux-ci.

Mais il va sans dire qu'au delà de ces limites très générales, les modalités qui aboutissent à la cellule initiale d'un être vivant sont très variables, bien qu'immuables pour une espèce déterminée et propres à celle-ci.

Dans un style parfaitement clair, accessible à tous, et dépourvu le plus possible de termes hermétiques, l'auteur poursuit un développement qui se déroule avec une parfaite logique. De nombreuses figures illustrent parfaitement le texte.

En raison de sa haute tenue, ce petit livre s'adresse, non seulement au public cultivé, mais aussi à tous les jeunes chercheurs qui s'adonnent à la biologie. R. Weitz.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Études d'histochimie. VII. La concentration de la vitamine C dans le thymus en relation avec ses changements histologiques à divers stades de développement et de régression. Studies in histochemistry. VII. The concentration of vitamin C in the thymus in relation to its histological changes at different stages of development and regression. Glick (D.) et Biskind (G. R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 1, p. 1. — La teneur en vitamine C est relativement constante chez le fœtus et le jeune veau, mais elle va ensuite en décroissant en même temps que l'animal vieillit et devient adulte. Toutefois, si une correction

©BIU Santé

est appliquée, tenant compte des graisses et du tissu conjonctif présent, la concentration en vitamine C des cellules glandulaires reste approximativement la même du fœtus à l'animal adulte. R. L.

Influence des constituants du lait sur l'efficacité de la vitamine D. The influence of milk constituents on the effectiveness of vitamin D. Supplee (G. C.), Ansbacher (S.), Bender (R. C.) et Flanigan (G. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 1, p. 95. — La particulière efficacité du lait irradié — constatée par Scheer dès 1928 — paraît être due à la formation d'un composé entre la vitamine D et la lactalbumine, composé qui se montre plus actif que la vitamine D ainsi fixée. R. L.

Effet de quelques réactifs sur le facteur-filtrat (vitamine hydrosoluble appartenant au complexe B et prévenant une dermatite d'origine alimentaire chez les poulets). The effect of some reagents on the « filtrate-factor » (a water-soluble vitamin belonging to the vitamin B complex and preventing a dietary dermatitis in chicks). Lepkovsky (S.) et Jukes (T. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 1, p. 109. — L'extrait de foie dont la flavine a été extraite par adsorption renferme ce facteur qui paraît identique avec la vitamine B de György. R. L.

Variation de la teneur en magnésium du rat blanc normal en rapport avec la croissance et le développement. Variations in the magnesium content of the normal white rat with growth and development. Greenberg (D. M.) et Tufts (E. V.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 1, p. 135. — La teneur en magnésium des rats blancs normaux croît au cours de la lactation, jusqu'à l'âge de quatre semaines, elle reste ensuite sensiblement constante pendant onze semaines, puis tombe ultérieurement d'environ 20 °/₀. R. L.

Le métabolisme des lipides dans les plantes, spécialement en ce qui concerne les stérols. II. Changements différentiels dans les cotylédons et dans les racines, les tiges et les feuilles. Fat metabolism in plants, with special reference to sterols. II. Differential changes in the cotyledons and in the roots, stems, and leaves. Mac Lachlan (P. L.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 1, p. 185. — Alors que les acides gras diminuent dans les cotylédons des graines de soja en germination, ceux-ci augmentent dans les racines, tiges et feuilles, mais se montrent nettement plus saturés. De même, on note une estérification du stérol des cotylédons et un accroissement marqué du taux de stérols dans les racines, tiges et feuilles. Les stérols paraissent être des constituants vitaux des plantes et intervenir dans l'utilisation des lipides par les cotylédons. R. L.

Purification de la vitamine antihémorragique. Purification of the antihemorrhagic vitamin. Almquist (H. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 1, p. 241. — La source principale de vitamine antihémorragique est la farine de luzerne alfalfa. L'hexane est un excellent solvant de cette vitamine ; la solution est traitée par la magnésie et le carbone activé, puis concentrée et reprise par l'alcool méthylique à 90°, saturé d'hexane, puis par l'alcool méthylique à 50°. L'addition de 10 °/₀ d'eau permet la séparation d'une huile rougeâtre, qui contient en grande concentration la vitamine antihémorragique. R. L.

La teneur en fer et en cuivre du lait à travers les saisons

©BIU Santé

et en relation avec le développement de l'anémie chez le rat. The iron and copper content of milk throughout the season, as related to anemia development in rats. KRAUSS (W. E.) et WASHBURN (R. G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 1, p. 247. — L'alimentation des vaches variant avec les saisons ne semble pas avoir grande influence sur la teneur en fer (0 milligr. 34 à 0 milligr. 42 par litre) et en cuivre (0 milligr. 14 à 0 milligr. 19) du lait ni sur la rapidité de production de l'anémie chez le rat que le lait soit ou non pasteurisé. R. L.

La teneur en calcium et en phosphore du corps de la truite de rivière en relation avec l'âge, la taille et la nourriture. The calcium and phosphorus content of the body of the brook trout in relation to age, growth, and food. MC CAY (C. M.), TUNISON (A. V.), CROWELL (M.) et PAUL (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 1, p. 259. — Depuis le stade de l'œuf jusqu'à l'âge de dix mois, la truite a été suivie quant à sa teneur en phosphore et en calcium. Initialement, le taux de phosphore l'emporte, mais il y a augmentation du taux du calcium, jusqu'à égalité approximative. Le calcium paraît être surtout fourni par l'eau, l'alimentation n'interviendrait guère que pour 1/4. R. L.

Nouvelle étude de l'action sur la croissance du résidu de l'extraction alcoolique de la levure. Further study of the growth effect of the residue remaining after alcoholic extraction of yeast. RYMER (M. R.) et LEWIS (R. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 2, p. 361. — Le facteur supposé présent dans le résidu de levure paraît dû surtout à un manque de solubilité dans l'alcool de la vitamine G (ou B_2). R. L.

La chimie des lipides des bacilles tuberculeux. XLV. Extraction des α- et β-léprosols. The chemistry of the lipids of tubercle bacilli. XLV. Isolation of α- and β-leprosol. CROWDER (J. A.), STODOLA (F. H.) et ANDERSON (R. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 2, p. 431. — Il a été extrait de la fraction insaponifiable de la graisse neutre du *Bacillus lepræ* deux nouveaux alcools à propriétés phénoliques, les α- et β-léprosols. R. L.

La chimie des lipides des bacilles tuberculeux. XLVI. Le phthiocérol, un nouvel alcool provenant de la cire du bacille tuberculeux humain. The chemistry of the lipids of tubercle bacilli. XLVI. Phthiocerol, a new alcohol from the wax of the human tubercle bacillus. STODOLA (F. H.) et ANDERSON (R. J.) *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 2, p. 467. — Le phthiocérol, alcool en C_{24} ou C_{25}, optiquement très actif, a été retiré de la cire du bacille tuberculeux humain. R. L.

Activité antirachitique de sources variées de vitamine D. The antirachitic effectiveness of vitamin D from various sources. HAMAN (R. W.) et STEENBOCK (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 2, p. 505. — Essayées sur le poulet, le beurre de coco, les huiles de germe de blé et d'arachide possèdent une activité antirachitique inférieure aux graisses animales (porc, poulet) irradiées pour une même base unitaire. Les huiles de poissons irradiées ne présentent pas une activité antirachitique accrue par ce traitement. R. L.

Prévention de l'encéphalomalacie de nutrition chez les poulets par les huiles végétales et leurs produits de fractionnement. The prevention of nutritional encephalomalacia in chicks by vege-

©BIU Santé

table oils and their fractions. GOETTSCH (M.) et PAPPENHEIMER (A. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 3, p. 673. — Pendant toute la durée du développement du cerveau, on peut observer le développement chez les poulets de graves modifications pathologiques du système nerveux, lorsqu'ils reçoivent une nourriture exclusive, composée de poudre de lait écrémé, de caséine, d'amidon de maïs, de saindoux, d'huile de foie de morue, de levure de boulanger, de sels et de papier filtre. Cette maladie, désignée sous le nom d'encéphalomalacie de nutrition, est prévenue par addition au régime d'huiles végétales (blé, arachides, coton, soja), d'extrait alcoolique de ces huiles ou, mieux encore, de leur fraction insaponifiable. R. L.

Sur les enzymes protéolytiques. X. Les enzymes de la papaïne et leur activation. On proteolytic enzymes. X. The enzymes of papain and their activation. BERGMANN (M.) et ROSS (W. F.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 3, p. 717. — La papaïne semble constituée par deux enzymes : les papaïne-peptidases I et II. L'addition de phénylhydrazine active la papaïne-peptidase II, mais paraît inhiber la papaïne-peptidase I. D'autres corps : hydrogène sulfuré, acide cyanhydrique, sulfites, activent la papaïne-peptidase II ; l'inactivation parallèle de la papaïne-peptidase I pourrait être due à la fixation sur un groupe aldéhyde de ces corps. R. L.

Un système d'oxydation des graisses dans le lupin blanc. A fat oxidation system in *Lupinus albus* CRAIG (F. N.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 3, p. 727. — Des graines pulvérisées de lupin blanc agitées avec de l'eau dans un appareil de WARBURG, consomment de l'oxygène avec production de gaz carbonique, le rapport $\frac{CO^2}{O^2}$ étant égal ou inférieur à 0,3. Cette production de CO^2 est due à un mélange d'enzymes agissant sur les réserves d'huiles de la graine. R. L.

Perte des protéines du foie pendant un jeûne de deux jours. Protein loss from liver during à two day fast. ADDIS (T.), POO (L. J.) et LEW (W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **115**, n° 1, p. 117. — Deux jours de jeûne entraînent, chez le rat, une perte de 20 % de protéines par rapport à la teneur initiale, une perte de 4 % s'observe pour le cœur, les reins et les autres tissus. Ces faits sont en faveur de l'existence d'une réserve de protéines dans le foie, mise en œuvre dès le début du jeûne. R. L.

La formation de vitamine D par les rayons cathodiques. The formation of vitamin D by cathode rays. HOFFMAN (R. M.) et DANIELS (F.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **115**, n° 1, p. 119. — L'ergostérol peut être activé par bombardement cathodique de haut voltage. L'action des rayons X et des radiations ultra-violettes est, dans ce cas, très faible. Il semble que l'ergostérol soit d'abord transformé en un de ses isomères, puis en vitamine D. Pour une molécule d'ergostérol transformée en vitamine D, quatre-vingt molécules se trouveraient détruites. R. L.

La teneur, en phosphore lipoïdique, des cœurs et des reins hypertrophiés chez le rat. The lipoid phosphorus content of hypertrophied hearts and kidneys in the rat. LUDEWIG (S.) et CHANUTIN (A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **115**, n° 1, p. 327. — Les cœurs et reins hypertrophiés des rats néphrectomisés ne présentent pas d'augmentation de phosphore lipoïdique pour 100. L'enrichissement de ces organes reste parallèle au degré d'hypertrophie. R. L.

©BIU Santé

La distribution du fer dans certains tissus des rats blancs normaux et anémiques. The distribution of iron in certain tissues of normal and anemic albino rats. WAKEHAM (G.) et HALENZ (H. F.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **115**, n° 2, p. 429. — Pendant le développement de l'anémie de nutrition, les muscles squelettiques débarrassés du sang ne perdent que peu ou pas de fer ; par contre, le muscle cardiaque en perd environ le quart ; le rein, la moitié, et le foie, plus de la moitié. R. L.

Nouvelles études sur l'utilisation du cuivre provenant de sources variées comme supplément du fer dans la formation de l'hémoglobine. Further studies on the availability of copper from various sources as a supplement to iron in hemoglobin formation. SCHULTZE (M. O.), ELVEHJEM (C. A.) et HART (E. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **115**, n° 2, p. 453. — Le cuivre provenant du germe de blé, de la luzerne, du cœur et du foie de porc, l'aspartate, le citrate et le nucléinate de cuivre se montre un bon supplément du fer dans la lutte contre l'anémie de nutrition. R. L.

Effet de l'altitude sur l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. The effect of altitude on the affinity of hemoglobin for oxygen. HALL (F. G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **115**, n° 2, p. 485. — Une altitude de 6.000 m., n'a paru exercer aucune modification dans l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. R. L.

L'utilisation du glutathion en rapport avec un régime pauvre en cystine. The utilization of glutathione in connection with a cystine-deficient diet. DYER (H. M.) et DU VIGNEAUD (V.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **115**, n° 2, p. 543. — Administré par voie buccale ou sous-cutanée chez le rat, le glutathion compense l'insuffisance du régime en cystine. R. L.

La nature multiple du troisième facteur du complexe vitamine B. The multiple nature of the third factor of the vitamin B complex. LEPKOVSKY (S.), JUKES (T. H.) et KRAUSE (M. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **115**, n° 2, p. 557. — Le troisième facteur indispensable au rat paraît composé de deux fractions : l'une guérissant la dermatite du rat, et l'autre, la dermatite du poulet. L'un et l'autre sont indispensables à la croissance du rat. R. L.

La purification par distillation de la vitamine antihémorragique. The purification of the antihemorrhagic vitamin by distillation. ALMQUIST (H. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **115**, n° 2, p. 589. — La vitamine extraite de la luzerne peut être purifiée par distillation dans le vide. La fraction passant entre 120° et 145°, formant 38 % du produit, est active à la dose de 1/2 milligr. par kilogramme de régime normalement producteur d'hémorragies chez le poulet. R. L.

La répartition de l'acide ascorbique réduit dans le sang. The partition of reduced ascorbic acid in blood. STEPHENS (D. J.) et HAWLEY (E. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **115**, n° 3, p. 653. — Le titrage de l'acide ascorbique a été effectué en présence d'indophénol sur les extraits trichloracétiques du sang et de ses constituants : plasma, globules rouges, globules blancs. Les chiffres les plus élevés furent obtenus avec les globules blancs. Les teneurs sanguines les plus fortes correspondent aux sujets atteints de leucémie où les globules rouges prédominent. R. L.

©BIU Santé

Pharmacologie. — Chimie végétale.

L'origine de nos arbres fruitiers. Guillaumin (André). *Bull. Ass. franç. Avanc. Sc.*, 1935, n° 134. — Cette conférence radiophonique, émise en mai 1935, est des plus documentées, surtout en ce qui concerne les origines de la plupart de nos arbres fruitiers : vigne, pommiers, poiriers, figuiers, cerisiers, etc. Em. Perrot.

Aromathérapie. Gattefossé (R. M.). *Parf. moderne*, Paris, 1935, **29**, p. 511-529. — L'auteur s'est efforcé de réunir les opinions les plus diverses des médecins anciens et récents sur les multiples propriétés thérapeutiques des essences, et pense que les moyens actuels de concentration par le vide pourraient amener certaines formes extractives conservant les principes volatiles, à une véritable utilisation.

Très intéressant article à méditer pour tous ceux qu'intéresse l'art de guérir. Em. Perrot.

Un nouveau lavandin. Abrial (C.). *Parf. moderne*, Paris, 1935, **29**, p. 503. — On sait que les lavandins sont des hybrides de *Lavandula vera* spontané sur de vastes étendues, notamment au Mont-Ventoux et dans les Alpes de Provence, vers 800 m. et au-dessus, avec le *Lavandula Spica* (Aspic), qui croît plus au sud-est, vers 5 à 600 m. d'altitude. A la zone limite, les deux espèces se croisent et donnent des hybrides variés à l'état naturel. M. Abrial a pris 20 boutures sur 20 pieds différents et les pieds obtenus ont été distillés et analysés.

On a trouvé des différences considérables, l'essence variant de 1 à 3 K^{os} par 100 K^{os} de fleurs, et la teneur en acétate de linalyle de 6 à 40 °/₀.

La lavande hybride n° 66 (*Lavandula hybrida Abriali*) est fort intéressante ; elle est vigoureuse, réfractaire aux maladies, elle peut pousser dans des endroits arides et secs et a donné 3 °/₀ d'essence, renfermant 30 à 32 °/₀ d'acétate de linalyle ; l'auteur ne nous dit pas si l'essence possède l'odeur camphrée de l'Aspic, mais elle serait une ressource excellente, si sa culture était étendue, pour la fabrication de l'acétate de linalyle, recherché par la parfumerie. Em. Perrot.

Préparation des ampoules de glycérophosphate de calcium, action de la chaleur. Sulla preparazione delle fiale di glicerofosfato di calcio col sussidio del calore. Nobili (G.). *Bollettino chimico-farm.*, 1936, **75**, n° 4, p. 97. — Une solution de glycérophosphate de calcium, chauffée quelques minutes à 100°, ne subit, si le produit est bien pur, aucune décomposition thérapeutiquement nuisible. Le produit déposé à chaud se redissout par refroidissement. Pour combattre l'alcalinité du glycérophosphate et celle du verre, il est bon d'ajouter une petite quantité d'un acide, l'acide lactique de préférence. En outre, il faut éviter les solutions saturées, et ne pas dépasser la concentration de 1 p. 30.

La formule suivante est proposée :

Glycérophosphate de Ca pur.	3 gr. 35
Acide lactique pur.	0 gr. 50
Eau bidistillée.	Q. S. pour 100 cm³

Diviser en ampoules de 3 cm³.

On stérilise en chauffant trente-cinq minutes dans un bain d'eau bouillante ; les ampoules sont agitées, puis refroidies dans l'eau ; le liquide redevient limpide. La conservation est satisfaisante.

©BIU Santé

L'auteur propose deux autres formules pour injections intraveineuses, contenant seulement 0,25 °/₀ d'acide lactique et, en outre, l'une 0,25 °/₀ de chlorure de sodium, l'autre 0,20 °/₀ de carbonate de sodium anhydre. Leur conservation est moins bonne. A. L.

Chlorate de mercuri-ammonium. Clorato di mercurio-ammonio. Augusti (Selim). *Bollettino chimico-farm.*, 1936, **75**, n° 5, p. 129. — Le chlorate de mercuri-ammonium est obtenu par action d'une solution de chlorate de potassium sur une solution ammoniacale de nitrate de mercuri-ammonium. Le précipité blanc obtenu est micro-cristallin, il devient gris à la lumière. Il se dissout dans l'iodure de potassium, en donnant quantitativement de l'iodomercurate de potassium, du chlorate d'ammonium et quatre molécules de potasse. Le sulfure et l'hyposulfite de sodium le décomposent également avec mise en liberté de la même quantité d'alcali. A chaud, toute l'ammoniaque provenant du mercuri-ammonium est dégagée. La formule du produit est : ClO^3Hg^2N. A. L.

Quelques incompatibilités de la diadermine comme excipient des pommades. Alcune incompatibilita della diadermina come eccipiente di pomate. Masino (C.). *Bollettino chimico-farm.*, 1936, **75**, n° 7, p. 185. — L'acide salicylique, ajouté à la diadermine, donne, après quelques jours, une coloration rose, dont l'intensité augmente peu à peu. La résorcine donne une coloration jaune plus ou moins intense, ou quelquefois bleue. Les médicaments liquides s'incorporent bien, sauf le chloroforme et l'essence de thérébenthine. A. L.

Les dérivés iodés de la brucine. Sugli iododerivati della brucina. Sollazzo (G.). *Bollettino chimico-farm.*, 1936, **75**, n° 8, p. 213. — L'auteur a obtenu, par l'action de l'iode sur la brucine, à chaud et en solution alcoolique, trois composés répondant aux formules suivantes : brucine $IH.I^4$, brucine $IH.I^2$, et brucine $IH.I.3\,OH^3$. Les deux premiers étaient connus, mais non le troisième. A. L.

Recherches sur le « Polygonum Hydropiper ». Ricerche sul Polygonum Hydropiper. Masino (C.). *Bollettino chimico-farm.*, 1936, **75**, n° 9, p. 242. — Le *Polygonum Hydropiper* donne, à la distillation, une essence de saveur brûlante, dénuée de pouvoir rotatoire, ne contenant pas d'azote ni de soufre. La plante renferme, en outre, un glucoside qui donne, par hydrolyse, un sucre réducteur qui présente les réactions des sucres cétoniques. Elle contient, de plus, un tanin catéchique. A. L.

Sur quelques sels de l'acide campho-10-sulfonique (acide de Reychler). Sopra alcuni sali dell'acido campho-10-sulfonico (acido di Reychler). Berlingozzi (S.) et Lenoci (R.). *Bollettino chimico-farm.*, 1936, **75**, n° 10, p. 270. — L'auteur a obtenu, à l'aide de l'acide campho-10-sulfonique, préparé en partant du camphre droit naturel, les sels d'hexaméthylène-tétramine, de pipérazine, d'antipyrine et de pyramidon. Le campho-10-sulfonate d'hexaméthylène-tétramine obtenu fond à + 165-166°, est très soluble dans l'eau, moins dans l'alcool, très peu dans l'éther. Son pouvoir rotatoire, à + 20, en solution aqueuse N/5, est = + 13°2. Le sel de pipérazine, très soluble dans l'eau et dans l'alcool, se décompose sans fondre à + 250° ; son pouvoir rotatoire, à + 20, en solution aqueuse N/5, est : + 17°5. Le sel d'antipyrine, de mêmes solubilités, fond à + 164°, et son pouvoir rotatoire, à + 20°, est : + 11°9. Le sel de pyramidon fond à + 180° avec décomposition, et son pouvoir rotatoire est : + 10°4. A. L.

©BIU Santé

L'iodo-bismuthate de quinine. L'iodobismutato di chinina per uso ipodermico. VITA (G.) et BRACALONI (L.). *Bollettino chimico-farm.*, 1936, **75**, n° 12, p. 325. — Le produit est préparé par action d'une solution de chlorhydrate neutre de quinine sur une solution diluée d'iodobismuthate de potassium, légèrement chlorhydrique. Le précipité, lavé par décantation, est recueilli, essoré et séché à 37-40°. La décomposition du précipité varie avec les proportions de bismuth et de quinine employées, et avec le nombre des lavages, la proportion de quinine diminuant avec leur nombre.

L'auteur conseille, pour le remplissage des ampoules, l'emploi d'une machine à agitation mécanique.

Préparation à l'autoclave du glycérolé d'amidon. Del glicerolato d'amido e della sua preparazione in autoclave. GANINO (G.). *Bollettino chimico-farm.*, 1936, **75**, n° 17, p. 465. — L'amidon, délayé dans l'eau, est ajouté à la glycérine, et le mélange mis dans l'autoclave, que l'on porte à 120°. On maintient cette température pendant vingt minutes et on laisse refroidir. Le glycérolé, retiré de l'autoclave, présente un aspect très satisfaisant. Le mélange préalable n'a pas besoin d'être parfait ; le produit obtenu n'a pas subi de perte d'eau ; il peut être préparé dans un récipient clos ; enfin, il est stérile. A. L.

Quelques constituants chimiques des sommités fleuries du « Cornus florida ». Some chemical constituents of flowering dogwood (*Cornus florida*). SANDO (C. E.), MARKLEY (K. S.) et MATLACK (M. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 1, p. 39. — On a pu extraire des fleurs et bractées du *Cornus florida*, à côté de l'inositol et du scyllitol déjà signalés, le nonacosane en quantité prédominante, un phytostérol, les acides palmitique, stéarique, linolénique, oléique et ursolique, le kempférol, l'acide gallique et le quercetin. R. L.

La chimie du mycélium. XI. Extraction de la leucine et de l'isoleucine de l' « Aspergillus Sydowi ». The chemistry of mold tissue. XI. Isolation of leucine and isoleucine from *Aspergillus Sydowi*. WOOLLEY (D. W.) et PETERSON (W. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 1, p. 85. — La leucine et l'isoleucine peuvent être retirés en quantité considérable du mycélium d'*Aspergillus Sydowi* par simple extraction à l'acétone, ce qui laisse penser que ces acides aminés se trouvent présents à l'état libre ou faiblement combiné. R. L.

Note sur la préparation de la sinigrine. Note on the preparation of sinigrin. MORELL (S.) et LINK (K. P.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 1, p. 123. — La sinigrine peut être extraite de la moutarde noire par la technique de HÉRISSEY et BOIVIN ; au contraire, la technique de GADAMER est le plus souvent inapplicable et le produit est du saccharose plus ou moins impur. R. L.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

Paris. — A. MARETHEUX et L. PACTAT, imp., 1, rue Cassette.

©BIU Santé

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

CH. LAPP et A. LÉVY. Pouvoir rotatoire de quelques alcaloïdes dérivés de l'ecgonine 305

EM. PERROT, LOUIS MILLAT et ROBERT COLAS. Sur la présence de vitamine C et de plusieurs de ses dérivés dans une écorce de l'Amérique du Sud, le Chuchuhuasha. 325

G. VALETTE. L'action physiologique des purgatifs drastiques. I. Résines de Convolvulacées. 328

MAURICE-MARIE JANOT. Phénomènes de croissance provoqués chez les végétaux à la suite d'injections d'hétéro-auxine [acide indol-β-acétique] 340

Variétés :

EM. PERROT. Quelques observations concernant la préparation du thé noir dans les fabriques modernes. 344

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux 347

2° Journaux, Revues, Sociétés savantes. 350

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Pouvoir rotatoire de quelques alcaloïdes dérivés de l'ecgonine.

INTRODUCTION

Le pouvoir rotatoire est sensible à toute modification, à toute substitution, même à toute action physico-chimique. Les variations paraissent le plus souvent désordonnées et imprévisibles ; mais c'est seulement parce que nous ignorons le rôle des facteurs physico-chimiques et chimiques qui entrent en jeu.

Des faits expérimentaux précis ont pu cependant être réunis en faisceau cohérent par divers auteurs : T. M. LOWRY, H. G. RULE, P. WALDEN, M. BETTI [**1**, **2**]. Un effet très important mis en lumière depuis peu d'années par F. VLÈS [**3**] est celui de l'ionisation. Le pouvoir rotatoire spécifique de substances actives en solution ionisée est régi par la loi d'action de masse entre les constituants actifs de la solution : molécules initiales et molécules ionisées, par exemple. L'accord entre les constantes d'ionisation déterminées par les méthodes classiques et celles que l'on peut déduire du pouvoir rota-

* Reproduction interdite sans indication de source.

©BIU Santé

toire est le plus souvent très satisfaisant. D'une manière générale, la courbe $[\alpha] = f(pH)$ qui représente le pouvoir rotatoire spécifique en fonction de l'acidité du milieu, c'est-à-dire du pH, présente des points singuliers quand d'importantes modifications se produisent dans la molécule : en particulier, les points d'inflexion décèlent les ionisations. Ces faits ont fait déjà l'objet de mesures assez nombreuses pour que nous puissions désormais renverser le problème et rechercher par le tracé de la courbe du pouvoir rotatoire la place des points d'inflexion, c'est-à-dire *mesurer les constantes de dissociation*.

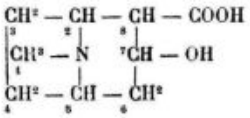
Rappelons, en effet, que dans les courbes de saturation, le point d'inflexion correspond à l'existence dans la solution et, à parties égales, de deux formes en équilibre ionique : molécules non dissociées et molécules dissociées, par exemple.

La courbe des pouvoirs rotatoires, qui est en quelque sorte l'image de la courbe de saturation, présente le précieux avantage d'une très grande sensibilité, comme nous allons le montrer dans la présente étude. Aux points d'inflexion de la courbe de saturation et de la courbe du pouvoir rotatoire, correspond un pH particulier appelé le P*k* et qui est, comme d'habitude, le logarithme changé de signe de la constante K de dissociation du corps.

Dans le but de conduire systématiquement cette étude qui peut nous éclairer sur la structure des corps organiques en solution, en particulier des alcaloïdes, des montages assez complets ont été réalisés pour la mesure simultanée du pouvoir rotatoire, du pH, des résistances liquides et de l'absorption ultraviolette.

Famille de l'ecgonine.

Voici les résultats d'une étude effectuée sur l'ecgonine:



et les alcaloïdes voisins par A. Lévy [4].

La figure 1 représente les courbes de saturation de la cocaïne en solution à 1 % et 1 °/₀₀. Ce sont des courbes tout à fait classiques. Notons que le pH de la solution à 1 % de 4,75, celui de la solution à 1 °/₀₀ de 5,90. Le seul phénomène d'hydrolyse aurait dû augmenter l'acidité avec la dilution, c'est donc l'ionisation qui joue le rôle le plus important. Régnier et David ont d'ailleurs montré [5] que ce pH est essentiellement variable avec l'état du sel : ils ont en effet obtenu selon les circonstances : 6,1 — 5,9 — 4,8.

Les mesures de pouvoir rotatoire commencées avec une solution à

©BIU Santé

1 % ont été reprises avec une dilution plus forte de 1 °/₀₀, afin de profiter d'une dissociation plus avancée. Nous avons fait varier le pH par addition d'HCl ou de NaOH. Les mesures doivent être conduites rapidement, car la solution s'altère d'autant plus vite que le pH est plus éloigné de 4,5; après chaque affusion de réactif la rotation est mesurée au bout de dix minutes. La mesure est sûre

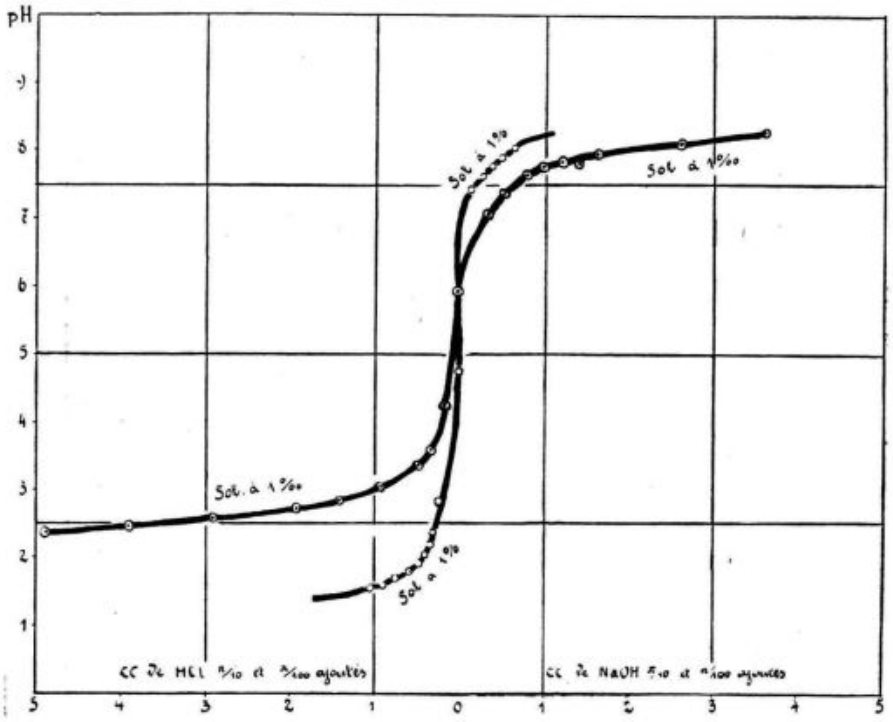


FIG. 1.

car le pouvoir rotatoire reste pratiquement constant pendant une heure environ. Par la mesure du pH on prélève chaque fois une petite quantité de la solution dans des éprouvettes en quartz et les mesures sont effectuées en série dans le délai le plus bref avec l'électrode d'antimoine. La figure 2 représente les variations du pouvoir rotatoire spécifique [α] en fonction du pH avec une solution de cocaïne à 1 °/₀₀ de base.

Le nombre des constituants actifs présents dans la solution peut être déterminé par le tracé du diagramme de DARMOIS [6]. Les droites du diagramme concourent en un point d'une manière excellente, ce qui démontre la présence dans la solution de deux constituants

©BIU Santé

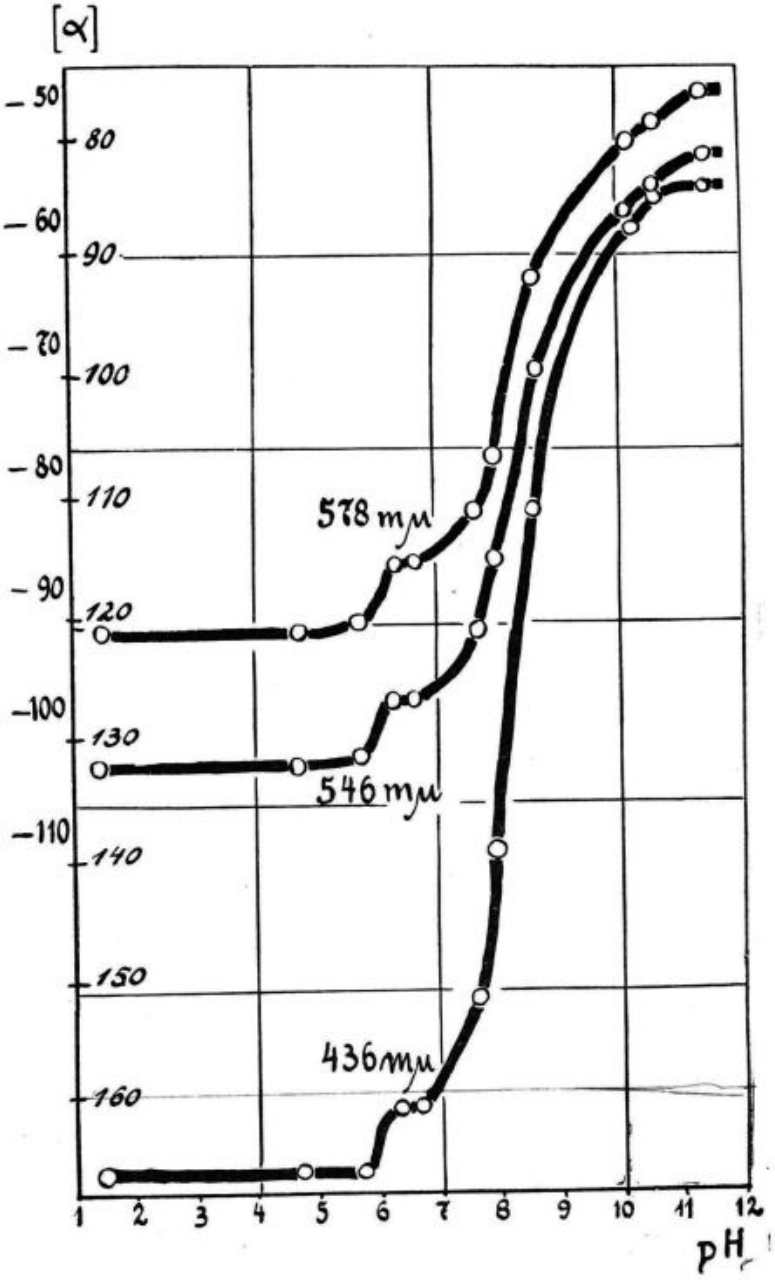


FIG. 2. — La cocaïne.

©BIU Santé

seulement; nous admettrons que ce sont : la cocaïne ionisée et la cocaïne non ionisée.

L'ecgonine, la benzoyl-ecgonine et la méthyl-ecgonine ont été étudiées de la même manière. Pour connaître la quantité de base dissoute, nous l'avons déterminée par micro-kjeldahlisation [7].

La nor-ecgonine a été préparée par la méthode d'oxydation permanganique. La solution a été également dosée par micro-kjeldahlisation.

Les figures suivantes représentent les courbes relatives à ces alcaloïdes : 3, l'ecgonine; 4, la benzoyl-ecgonine; 5, la méthyl-ecgonine; 6, la nor-ecgonine.

Interprétation des courbes.

La formule générale de DRUDE :

$$[\alpha] = \frac{A}{\lambda^2 - \lambda_0^2}$$

représente le pouvoir rotatoire spécifique de beaucoup de corps. Elle permet de calculer la constante de dispersion λ_0 et la constante de rotation A.

On sait qu'à la constante de dispersion, un sens physique très précis est attaché : c'est la longueur d'onde d'une bande d'absorption généralement située dans l'ultra-violet lointain dont dépend le pouvoir rotatoire. Nous la qualifierons de bande d'absorption de rotation pour la distinguer des bandes d'absorption ordinaires dues aux doubles liaisons, aux groupements fonctionnels, aux cycles, etc.

En étudiant simultanément le pouvoir rotatoire et l'absorption ultra-violette, il est donc possible de distinguer les bandes attachées aux carbones asymétriques et d'étudier ainsi toutes les modifications moléculaires qui accompagnent les substitutions, les ionisations, etc.

Malheureusement, très rares sont les cas où les mesures d'absorption ultra-violettes furent assez étendues et assez détaillées pour pouvoir nous renseigner utilement en ce qui concerne le pouvoir rotatoire. Un vaste chapitre d'exploration expérimentale reste donc ouvert aux chercheurs.

Par une technique graphique devenue classique depuis les travaux de T. M. LOWRY, nous portons en abcisses les carrés des longueurs d'onde λ^2 et en ordonnées les inverses des pouvoirs rotatoires

$$\frac{1}{[\alpha]} 10^8$$

correspondants. Sans reproduire ici tous les faisceaux de droites que nous avons obtenus, voici les résultats de cette recherche présentés dans le tableau I. On y trouve, pour de larges intervalles de pH, la

©BIU Santé

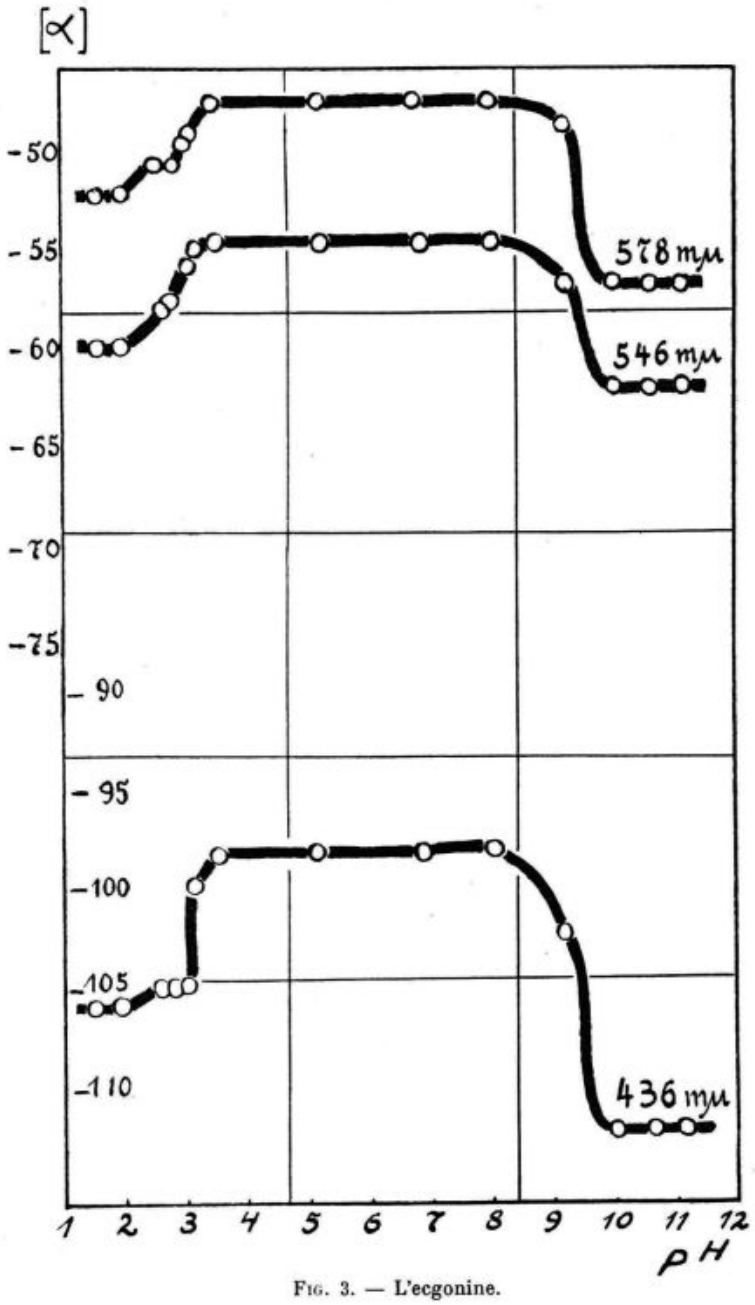


FIG. 3. — L'ecgonine.

©BIU Santé

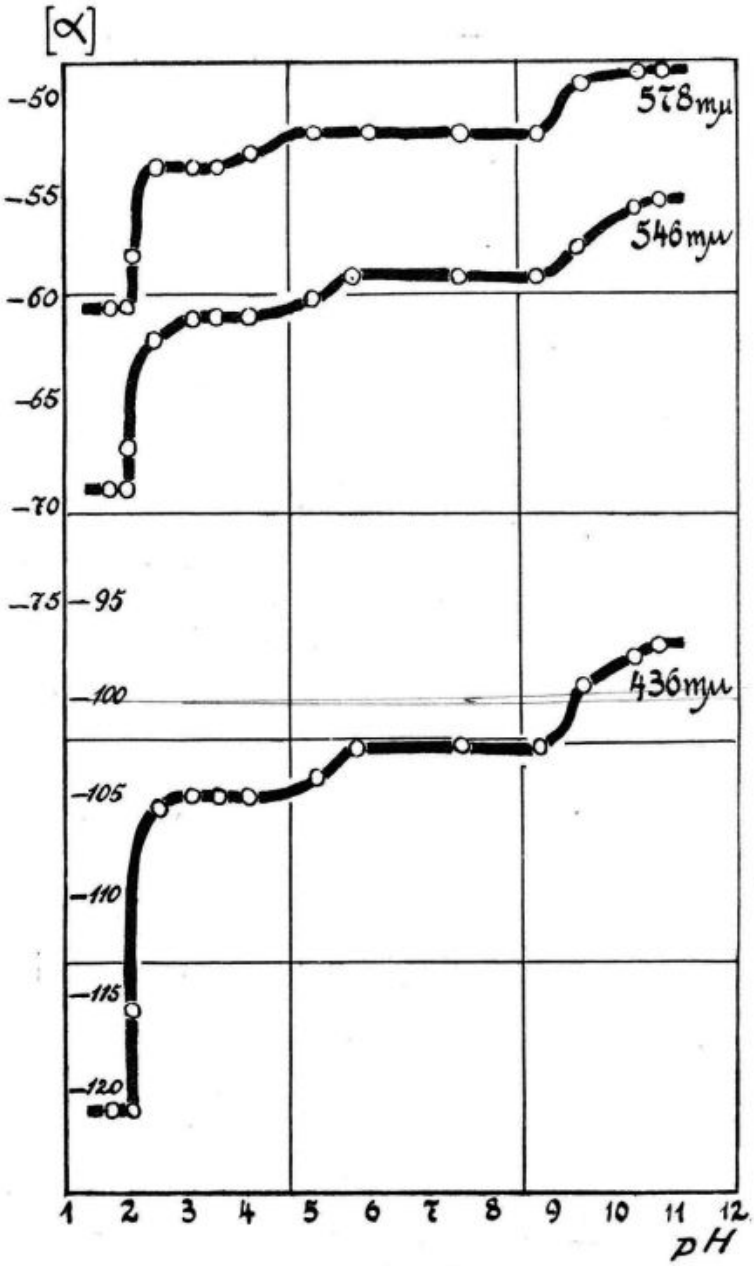


Fig. 4. — La benzoylecgonine.

©BIU Santé

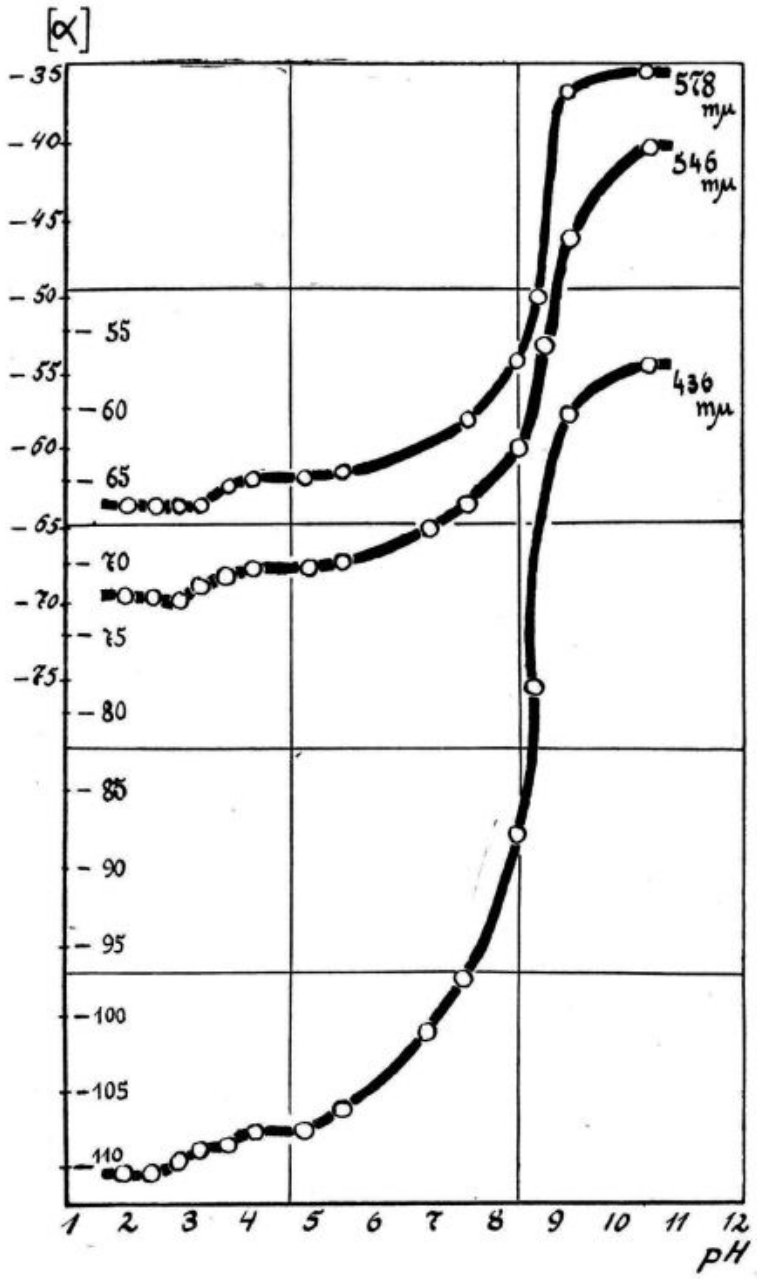


Fig. 5. — La méthylecgonine.

©BIU Santé

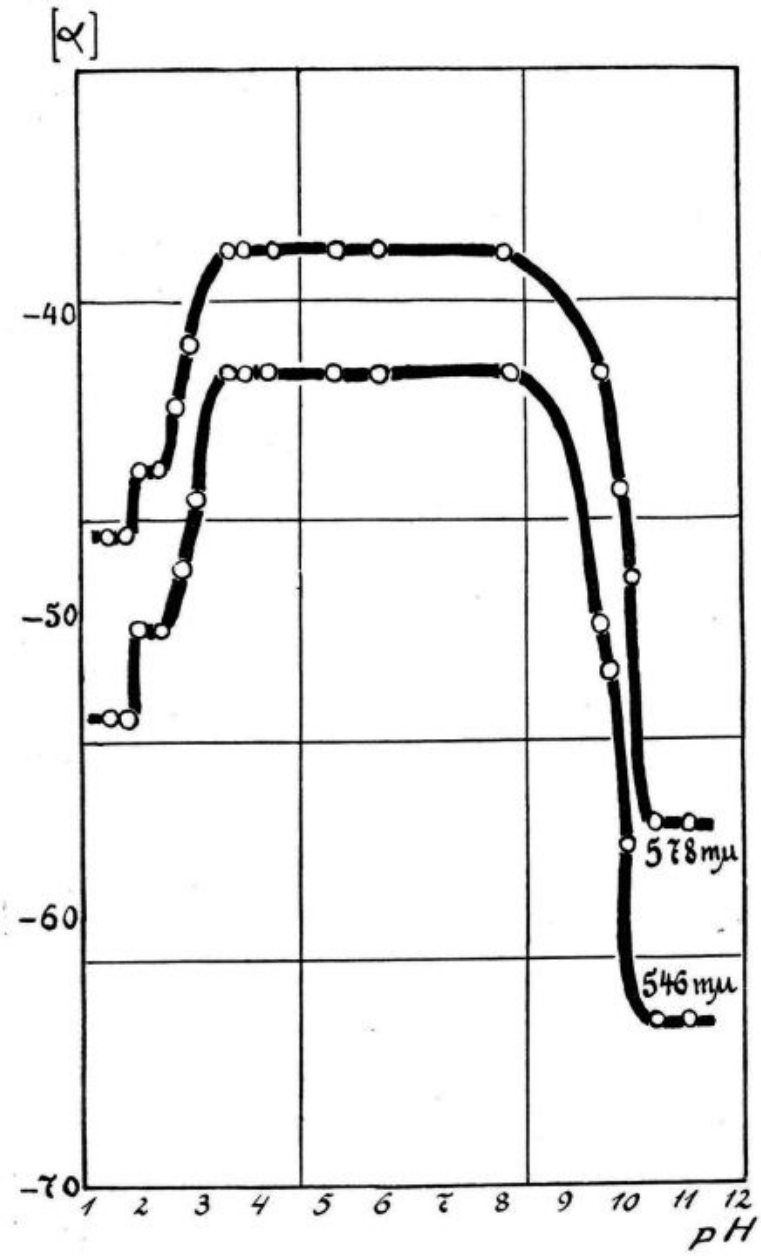


FIG. 6. — La nor-ecgonine.

©BIU Santé

longueur d'onde d'absorption ultra-violette responsable du pouvoir rotatoire.

TABLEAU I.

BASES	Ph	λ_0 EN μ
Cocaïne	1,5 à 11,5	0
Ecgonine	1,5 à 11,2	0,173
Benzoyl	1,8 à 11	0,248
Méthyl	2 à 8,8	0,292
	8,8 à 11	0,173

Dispersion rotatoire.

Remarquons tout d'abord que la cocaïne a une dispersion normale quoiqu'elle soit la base la plus compliquée. Les considérations qui vont suivre permettent de penser que cette simplicité optique n'est qu'apparente et qu'il faut l'attribuer à une sorte de compensation entre les carbones asymétriques qui font partie du noyau.

En effet, étudiée par VLÈS et RUPPOL [8], la cocaïne présente une large bande d'absorption *A* de 230 à 255 μ et une autre bande *B* plus faible et plus floue de 260 à 280 μ. Ces deux bandes présentent des contreforts faiblement variables dans leurs places et leurs grandeurs avec le pH de la solution. La bande *A* fait apparaître 5 ou 6 sommets selon le pH, qui l'apparentent aux courbes d'absorption du benzène.

Cette bande dépendrait donc de l'acide benzoïque; elle n'aurait rien à voir avec le gros noyau de l'ecgonine. Notons cependant lors du passage de pH 6 à pH 7 la disparition d'un important contrefort de *A* coïncidant avec une petite variation brusque dans le pouvoir rotatoire. Ce contrefort à 225 mμ intéresserait le carbone de la fonction alcool secondaire; elle intéresserait donc le carbone C_7. Or, nous verrons plus loin que la variation brusque du pouvoir rotatoire appartenant à l'intervalle 6 — 7 du pH dépendrait du carbone *C*. Il y a là un rapprochement des plus intéressants à noter.

En étudiant les « rapports d'absorption », VLÈS et RUPPOL constatent l'importante variation de l'absorption qui se produit de pH 7,5 à pH 10 et « qui correspondrait au demi-virage de la base, laquelle est indissociée vers pH 10 et dissociée à pH 7 ».

Le graphique du pouvoir rotatoire de la cocaïne est parfaitement d'accord avec ce point de vue.

Quant aux bandes *B* elles n'ont pas reçu d'attribution. Notons au passage que les bandes d'absorption de rotation de la benzoyl et de la méthyl-ecgonine à 248 et 292 mμ ne sont pas en désaccord avec les bandes *B* de la cocaïne.

L'étude fine de l'absorption de l'ecgonine, de la bezoyl et de la méthyl-ecgonine demande donc à être entreprise et les observations

©BIU Santé

seront assurément confrontées fructueusement avec les mesures du pouvoir rotatoire.

On sait, en effet, peu de chose sur l'absorption ultra-violette de l'ecgonine : d'après nos mesures elle présenterait une bande d'absorption de rotation à 173 mμ. Un tracé reproduit dans les *International Critical Tables* montre à partir de 250 mμ un accroissement très rapide de l'absorption sans que les mesures aient été poussées aussi loin que la longueur d'onde qui nous intéresse.

Nos observations donnent à la benzoyl-ecgonine une bande d'absorption de rotation à 248 mμ que l'on retrouve dans le spectre de la cocaïne et à la méthyl-ecgonine une bande à 292 mμ. Cette base ne contenant pas le noyau benzénique, il y a lieu de se demander si la bande *A* appartient seulement au groupement benzoïque; il n'est pas impossible que plusieurs constituants participent à cette forte bande.

Une étude générale de l'absorption de ces alcaloïdes sera prochainement entreprise pour élucider toutes ces questions.

Constante d'absorption.

La constante d'absorption représente les effets des groupements fonctionnels, des liaisons, des charges électriques qui apparaissent dans les ionisations. Lowry [9] lui a donné le nom de *pouvoir rotatoire absolu :* c'est celui qui correspond à une radiation infrarouge pour laquelle $\lambda^s = 1 + \lambda_0^s$; est en général voisin de 1,1 μ, c'est-à-dire très éloigné de l'ultra-violet.

Nous avons calculé pour les radiations 578, 546 et 436 μ les valeurs de A pour les pH les plus importants. Nous en tirons les moyennes du tableau II, portées sur le graphique 7 en fonction du pH.

A droite, on trouve les pouvoirs rotatoires spécifiques absolus des bases qui subissent des variations diverses au cours des ionisations.

TABLEAU II.

BASES	pH			
Cocaïne	4	6,5	12	
A.	31,7	30,1	16,4	
Ecgonine	2	3	5	10
A.	16,9	16,2	15,5	18,0
Benzolecgonine	1,8	3,5	7,8	11
A.	16,4	14,4	14,0	13,2
Méthylecgonine	2	5	10,5	
A.	18,6	18,0	10,4	

La plus importante de pH 8 à pH 11 correspond au passage de la base non ionisée à la base ionisée sur l'azote. Les bases fortes,

©BIU Santé

méthyl-ecgonine et cocaïne présentent d'importantes variations. Les bases faibles : benzoyl-ecgonine et ecgonine, des variations petites.

Nous avons marqué ces variations de A par le signe N pour indiquer qu'il s'agit là de l'ionisation portant sur l'azote : carbones asymétriques C_2 et C_5. Nous observons que la méthyl-ecgonine et la cocaïne présentent encore un petit coude supplémentaire; les deux

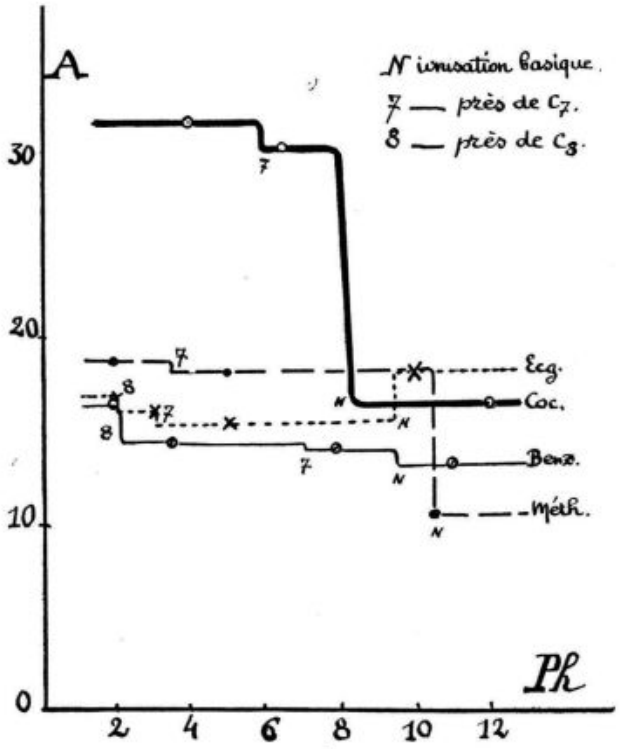


FIG. 7.

autres bases en ont deux. Or, la fonction acide est bloquée chez les deux premiers alcaloïdes, libres chez les deux derniers. Une ionisation voisine du carbone asymétrique C_7 serait donc en cause aux pH 6 pour la cocaïne et la benzoyl-ecgonine; aux pH 3,5 pour l'ecgonine et 6 pour la méthyl-ecgonine.

Enfin, l'ecgonine et la benzoyl-ecgonine pourraient seules présenter l'ionisation du COOH lié au carbone C_8 au passage aux pH 2,5.

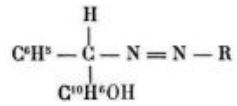
L'étude des variations de la constante de rotation A nous a donc permis de classer les points singuliers des courbes du pouvoir rotatoire et d'attribuer avec vraisemblance les variations concomit-

©BIU Santé

tantes à des ionisations voisines des carbones asymétriques C_2 et C_5 d'une part, puis, d'autre part, C_7 et C_8. Nous verrons dans un prochain chapitre comment les mesures des constantes de dissociation des bases viennent confirmer cette interprétation.

Pouvoir rotatoire moléculaire absolu et P_K.

Rule, en Angleterre, et Betti, en Italie [1], ont tenté avec succès d'établir un rapport entre le pouvoir rotatoire d'un corps ne possédant qu'un carbone asymétrique lié à de gros noyaux et les P*k* de dissociation (ou mieux, le moment électrique moléculaire moyen) du radical R lié indirectement à ce carbone selon le schéma ci-contre:



La relation déduite de nombreuses mesures est une expression du second degré de la forme :

$$[M]_a = AP^2_K + BP_K + C.$$

Dans les bases étudiées ici, le problème est plus compliqué du fait qu'il y a plusieurs carbones asymétriques et que l'on peut penser qu'une ionisation n'intéresse pas un seul carbone, le plus rapproché, mais tous; que nous n'enregistrons qu'une variation globale, donc confuse. Cependant, le fait signalé plus haut, de l'absence totale de coude dans la courbe des pouvoirs rotatoires pour les alcaloïdes dont la fonction acide est bloquée, laisse croire que s'il existe une déformation des carbones les plus éloignés d'une certaine ionisation, elle ne doit pas être bien grande. Nous admettrons donc, sans donner à cette hypothèse un caractère trop absolu, que l'apparition d'une charge électrique en un point de la molécule n'intéresse d'une manière appréciable que le carbone le plus rapproché. Nous avons cherché à établir des relations comparables à celles de Betti.

Si nous calculons les pouvoirs rotatoires spécifiques absolus $[M]_a$ des bases lors des ionisations basiques, nous obtenons les chiffres du tableau III et en fonction des P*k* de dissociation correspondants, la courbe I du graphique 8.

Tableau III.

BASE	IONISATION BASIQUE		IONISATION C_7	
	$[M]_a$	P_K	$[M]_a$	P_K
Ecgonine	3.300	9,5	5.600	3
Méthyl	2.080	8,6	3.860	3,5
Benzoyl.	4.750	9,5	5.900	5,2
Cocaïne.	6.150	8,2	11.900	6

©BIU Santé

L'ionisation voisine du carbone C_7 conduit aux chiffres du tableau III et à la courbe II du graphique 8. Nous observons encore ici des relations du second degré entre $[M]_\alpha$ et le P_K des groupements voisins. Il n'est donc pas déraisonnable d'espérer que la connaissance plus approfondie des pH de dissociation et, comme Betti a pu le faire, des moments électriques, permettra d'établir des relations

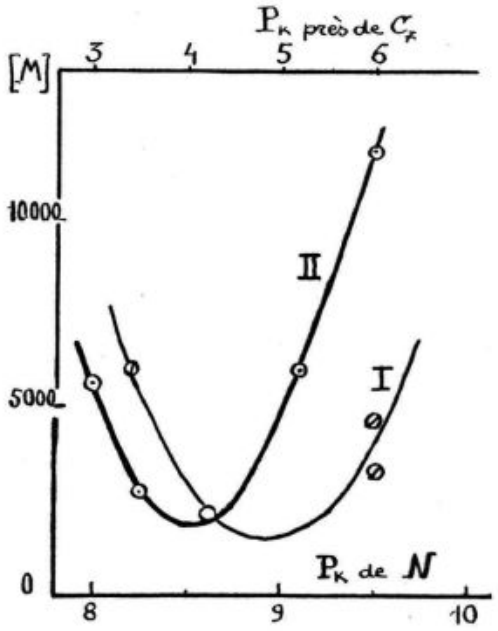


Fig. 8.

numériques étroites entre le pouvoir rotatoire et les attractions électriques dans les molécules.

Variations de $[\alpha]$ *et* P_K.

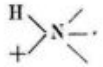
Pour étudier l'effet des charges électriques sur la déformabilité des carbones asymétriques, nous avons cherché une relation entre l'amplitude de variation du pouvoir rotatoire lors de l'ionisation basique et la nature des groupements liés au noyau de l'ecgonine.

Il est légitime d'admettre que le chlorhydrate de ces bases est de la forme :



©BIU Santé

et son ionisation entraîne l'apparition d'une charge positive au voisinage de l'atome d'azote :



Nous admettrons de même que cette ionisation ne déforme que les carbones C_2 et C_5 et nous évaluerons cette déformation par la variation du pouvoir rotatoire quand la molécule passe de la forme entière à la forme ionisée.

Le tableau IV contient les variations $\Delta[\alpha]$ en fonction du P*k* basique correspondant et le graphique 9 représente cette variation : on constate une relation linéaire remarquable entre $\Delta[\alpha]$ et P*k*. Pour expliquer ce fait, nous invoquerons la déformation produite par l'apparition de charges électriques dont la grandeur et le signe dépendent des fonctions chimiques voisines.

TABLEAU IV.

ALCALOÏDE	$\Delta[\alpha]_N$	P_K	ÉLECTRISATION
Nor-ecgonine	— 21°	10	—
Ecgonine	— 7°	9,5	—
Benzoylecgonine	— 4°	9,5	— +
Méthyl	+ 27°	8,6	— +
Cocaïne	+ 45°	8,2	— + +

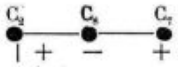
La nor-ecgonine est la base la plus forte (P*k* = 10, c'est-à-dire 4,14 en P.oh). L'azote est fortement électro-positif et son ionisation entraîne une électrisation induite négative marquée des carbones asymétriques:

$$C_2 \text{ et } C : \Delta[\alpha] = -21°.$$

L'ecgonine est moins basique du fait du remplacement d'un hydrogène par CH^3. L'électrisation négative induite des carbones C_2 et C_5 est donc plus faible, d'où diminution de leur déformabilité :

$$\Delta[\alpha] = -7°.$$

La benzoylation du carbone C_7 communique à la chaîne une électrisation selon le schéma :



qui, finalement positive sur C_2, contrarie la déformation électro-négative consécutive à l'ionisation basique, à tel point que le signe de $\Delta[\alpha]$ est inversé :

$$\Delta[\alpha] = +4°.$$

©BIU Santé

La méthylation de la fonction acide en diminue le caractère électro-négatif et, selon le schéma :



produit une électrisation positive de C_2, d'où :

$$\Delta\,[\alpha] = +\,27°.$$

Enfin, benzoylation et méthylation conjuguant leurs effets dans la cocaïne, donnent à la variation de $[\alpha]$ la valeur la plus grande :

$$\Delta\,[\alpha] = +\,45°.$$

Il ne faut pas se dissimuler le caractère qualitatif de ces considé-

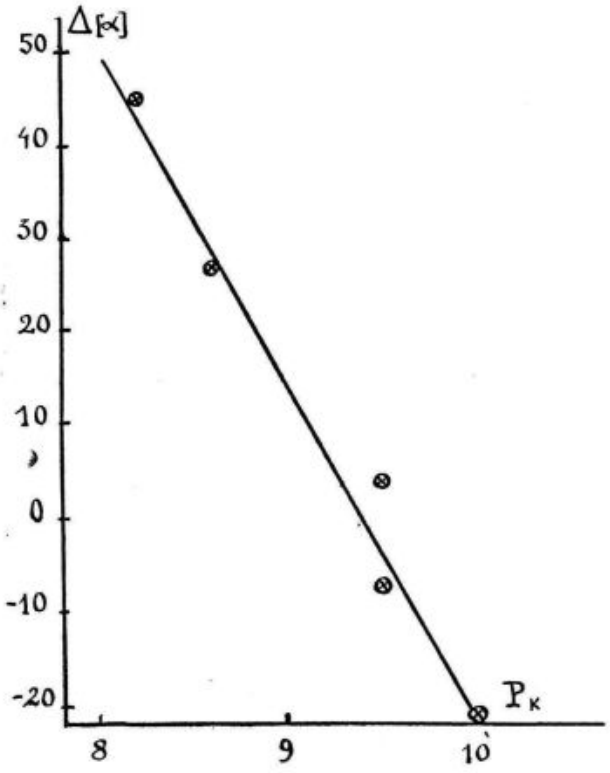


FIG. 9.

rations; non plus que le parallélisme sans doute fortuit entre le signe de $\Delta\,[\alpha]$ et l'électrisation que nous attribuons aux carbones C_2 et C_5. Il n'en subsiste pas moins les faits suivants : la variation

©BIU Santé

du pouvoir rotatoire est d'autant plus grande que l'alcaloïde est plus fortement basique. Nous l'interprétons en disant que tout groupement fonctionnel rattaché à un noyau *modifie l'asymétrie des carbones actifs* (ce qui se traduit par une variation du pouvoir rotatoire), mais modifie aussi *la déformabilité* de ces carbones. Toutes choses égales d'ailleurs, cette déformabilité est en rapport étroit avec l'activité chimique du groupement le plus voisin, activité évaluée au moyen de la constante de dissociation attachée à ce groupement.

Dissociation, saponification, équilibres.

MM. J. Régnier et R. David, en France; R. Dietzel et O. Steeger [**10**], en Allemagne, ont étudié la stabilité et la conservation de la cocaïne en solutions acide et alcaline, en fonction de la température.

Nous rappellerons ici les principaux résultats physico-chimiques déduits de ces études : on admet que les phénomènes de saponification des fonctions éther-sel de la cocaïne, sont précédés de la décomposition hydrolytique du chlorhydrate. Sous l'influence de l'hydrolyse, on assiste d'une part à la libération de l'acide chlorhydrique, qui, fortement dissocié, conduit à une forte diminution du pH, la base cocaïne libérée n'étant que très faiblement dissociée.

D'autre part, la saponification de la fonction méthylée se produit facilement, et d'autant plus vite, que le milieu est plus fortement acide, et surtout plus fortement alcalin. L'ecgonine produite, comme terme final de la saponification, ne paraît pas influencer la décomposition de la cocaïne.

La méthylecgonine et la cocaïne ne présenteraient qu'une fonction basique assez forte (constante K de dissociation de l'ordre de 10^{-6}). L'ecgonine et la benzoylecgonine présenteraient deux dissociations : l'une basique (K de l'ordre de 10^{-12}) et l'autre acide (de l'ordre de 10^{-12}). La perte du méthyle entraîne donc un accroissement notable de l'acidité la perte du benzoyle au contraire change peu cette acidité.

Au point de vue pratique, l'importance de la constante de saponification du méthyle et surtout la vitesse de saponification jouent donc un rôle primordial. Diezel et Steeger ont tracé les courbes de saponification méthylée et benzoylée après une heure de stérilisation en fonction du pH de la solution. Cette courbe du plus grand intérêt a été reproduite dans le mémoire précité de Régnier et David.

J. M. Kolthoff a mesuré les constantes de dissociation par la méthode des solubilités [**11**] pour la cocaïne :

$$K = 2{,}6\ 10^{-6} \qquad pK \text{ de saturation : } 8{,}55$$

©BIU Santé

Il a déterminé aussi les constantes de dissociation véritables des ions hybrides (*Zwitterionen*) à partir de l'ecgonine :

$$K_b = 10^{-3,09} \text{ (fonction basique)} \quad K_a = 10^{-2,98} \text{ (fonction acide).}$$

Pour la benzoylecgonine :

$$K_b = 10^{-4,1} \qquad K_a = 10^{-3,35}.$$

Pour la méthylecgonine :

$$K_b = K_a = 10^{-3,44}.$$

Détermination des Pk apparents optiques.

Si l'on admet que toute saturation ou mise en liberté d'une fonction chimique, influençant un carbone asymétrique voisin, se traduit par une courbe en S aussi bien en ce qui concerne le pH en fonction des cm³ de réactif (courbe de saturation) qu'en ce qui concerne le pouvoir rotatoire [α] en fonction du pH, nous avons le moyen de reconnaître sur les courbes reproduites plus haut, tous les pH intéressants; il suffira de rechercher les points d'inflexion de la courbe du pouvoir rotatoire et de noter le pH correspondant. Sans doute le pH ainsi trouvé ne sera pas rigoureusement le P*k* que nous nous proposons de déterminer, car, dans la dissociation, toutes les fonctions dissociables entrent à la fois en jeu à des degrés divers; mais dans la plupart des cas nous aurons une détermination assez approchée et d'autant plus que la variation sera plus éloignée d'une autre, ou plus importante par rapport à cette autre variation.

Le tableau V contient tous les résultats de cette recherche. Nous y avons joint des tracés schématiques représentant la forme de la courbe du pouvoir rotatoire pour chaque corps.

TABLEAU V.

BASES	COCAÏNE	ECGONINE	BENZOYL-ECGONINE	MÉTHYL-ECGONINE	NORECGONINE
P_K optiques.	»	2	2,1	»	1,9
	6	3	5,1	3,5	2,9
	8,2	9,5	9,5	8,6	10
	I	II	I II	I	II

Remarquons tout d'abord que la cocaïne et la méthylecgonine appartiennent au même type de courbe, différent de celui de l'ecgonine et nor-ecgonine. La benzoyl-ecgonine est intermédiaire entre ces deux formes se rattachant à la forme I du côté des pH basiques et à la

©BIU Santé

forme II du côté des pH acides. La courbe I des pH acides paraît donc intéresser le carbone asymétrique 8 du groupement acide COOH.

Pour classer ces points d'inflexion qui donnent les P*k*, puis les constantes K de dissociation, et les attribuer avec vraisemblance à telle ou telle fonction, nous nous sommes servis des observations décrites précédemment et des déterminations de KOLTHOFF. Remarquons tout d'abord une excellente concordance entre les mesures : il trouve pour la cocaïne un P*k*oh à 5,59, c'est-à-dire un pH 8,55. Nous le trouvons à 8,2.

Il a trouvé pour l'ecgonine les P*k* véritables des ions hybrides (*Zwitterionen*) à 3,09 et 2,98 ; les nôtres sont à 3 et 2.

Pour la benzoylecgonine : 2,44 contre 2,1.

Nous estimons très satisfaisante la concordance des P*k* mesurés par des méthodes aussi différentes.

On voit, dans le tableau V, que les P*k* de dissociation attribués à la fonction acide COOH, libre dans l'ecgonine, la benzoylecgonine et la nor-ecgonine, varient peu au voisinage de 2. Bloquée dans la méthylecgonine et dans la cocaïne, cette fonction acide n'apparaît pas sur les courbes du pouvoir rotatoire. Ceci prouve en outre que les mesures ont été conduites dans des conditions telles que la saponification ne s'est pas faite sentir d'une façon sensible.

La dissociation d'une fonction très faiblement basique, voisine du carbone C_7, peut être attribuée au départ de l'hydrogène lié à ce même carbone; la dissociation est très faible : le P*k* prend les valeurs 3, 5, 6, c'est-à-dire 11, 9, 8 en Poh et les constantes de dissociation sont de l'ordre de 10^{-11} à 10^{-8} pour les 5 alcaloïdes.

Le P*k* de la fonction basique liée à l'azote varie de 8 à 10, c'est-à-dire de 4 à 6 en P oh avec un accroissement net de la basicité pour la cocaïne et la méthylecgonine, fait déjà signalé par ailleurs.

Nous pouvons joindre à cette étude l'exemple de l'anhydroecgonine exclusivement tiré des travaux de KOLTHOFF et qui met encore en évidence l'effet des modifications du noyau. Si l'on compare les coefficients de dissociation acide et basique de ces alcaloïdes :

	K ACIDE	K BASIQUE
Anhydroecgonine	$10^{-2,98}$	$10^{-4,1}$
Ecgonine	$10^{-3,35}$	$10^{-3,09}$

on constate que le coefficient de dissociation basique de l'anhydroecgonine est dix fois plus petit que celui de l'ecgonine, ce qui ne peut être attribué qu'à l'effet de la double liaison entre les carbones C_6 et C_7.

Nous terminerons donc cette étude en réunissant dans le schéma

©BIU Santé

suivant les coefficients de dissociation que nous sommes en droit d'attribuer aux fonctions liées aux carbones C_7 et C_8, ainsi qu'à l'azote.

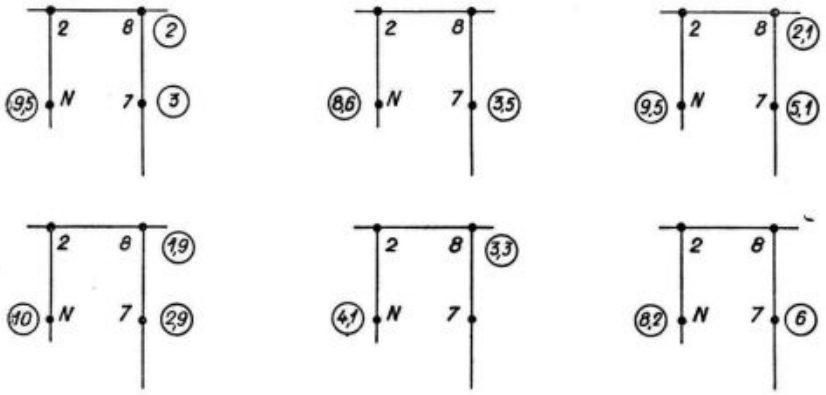


Schéma.

L'étude optique soignée du pouvoir rotatoire en fonction du Ph nous permet donc de déceler des ionisations très faibles grâce à la grande sensibilité des carbones actifs. Il devient alors possible de mesurer avec une assez bonne précision les P*k* des divers groupements liés au noyau ; dans le cas présent : CH^3, $N—CH^3$, N—H, COOH, $COOC^6H^5$. Cette étude est infiniment plus instructive que celle de la courbe de saturation.

Nous avons en outre tiré les considérations suivantes :

1° Nous avons retrouvé dans les propriétés de ces bases les relations découvertes par Betti entre le pouvoir rotatoire spécifique moléculaire absolu et le P*k* d'un groupement chimique voisin.

2° Nous avons démontré que sous l'action de ces groupements chimiques, l'asymétrie des carbones actifs change d'une manière compliquée, sans doute, mais que leur *déformabilité* sous l'action de l'ionisation de la fonction basique varie d'une manière simple avec le P*k* propre à cette fonction.

(*Laboratoire de Physico-chimie de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.*)

Ch. Lapp. A. Lévy.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

[1] Lowry, Rule, Betti. *Optical Rotary Power.* The Faraday Society, 1930, p. 321 à 357.

[2] P. Walden. *Berichte*, 1905, **38**, p. 345 ; *Sitzungsber. der Akad. Wiss. Wien*, Abt. II, **138**.

©BIU Santé

[3] F. Vlès. *Arch. Phys. Biol.*, 1926, **5**, 1 etc
[4] A. Lévy. *Thèse Doct. Pharm.*, Strasbourg, 1936.
[5] Régnier et David. *Bull. Sc. pharm.*, 1934, **41**, p. 468, 547, 595.
[6] Darmois. *Thèse Doct. Sciences*, Paris, 1911.
[7] A. Guillaume. *Bull. Sc. pharm.*, 1927, **34**, p. 213.
[8] F. Vlès et E. Ruppol. *Arch. Phys. Biol.*, 1929, **7**, p. 102.
[9] Lowry and Dickson. *Trans. chem. Soc.*, 1913, **103**, p. 1067.
[10] Dietzer et Sterger (voir **5**).
[11] J.-M. Kolthoff. *Biochem. Zeitsch.*, 1925, **162**, p. 289.

Sur la présence de vitamine C et de plusieurs de ses dérivés dans une écorce de l'Amérique du Sud, le Chuchuhuasha.

Voici quelques années, l'un de nous recevait un petit échantillon d'écorces utilisées par les indigènes des Etats bordant le cours des affluents supérieurs de l'Amazone. Ceux-ci prêtent à la drogue des propriétés extraordinairement toniques, fébrifuges et même aphrodisiaques. Ils l'utilisent en macération dans des solutions alcooliques faibles obtenues par fermentation, et l'usage en est à ce point répandu dans cette région que, dans un périmètre très étendu autour de certains villages, les troncs des arbres sont mis à nu sur une assez grande hauteur. Les premières branches de ces arbres prennent d'ailleurs naissance à 20 m. environ de la surface du sol. Il s'agit, botaniquement parlant, d'arbres de la famille des Célastracées, vraisemblablement du genre *Maytenus*.

L'étude chimique de la drogue a fourni, au début, des résultats décevants, du fait de la présence d'un élément qui semblait tout d'abord de nature glucosidique, mais dont les propriétés particulières et l'oxydabilité extrême nous empêchaient de le rattacher à aucun glucoside connu.

C'est ainsi que nous fûmes amenés à comparer ses propriétés réductrices avec celles de la vitamine C qui a suscité tant de recherches au cours de ces dernières années.

Sans doute, des publications récentes (2) avaient montré une relation étroite entre la teneur des diverses plantes en chlorophylle et leur pourcentage en vitamine C, et ceci semblait exclure la possibilité de la présence en quantité importante de ce produit dans une écorce à liège assez dur. Cependant, nous devons ajouter que l'extrait obtenu

1. Communication faite à l'Académie de Médecine, séance du 27 avril 1937. *Bull. Acad. Méd.*, 1937, (3e s.), **117**, n° 16, p. 468-470.

2. A. Giroud, A. Rakoto Ratsimamanga et C.-P. Leblond. *Bull. Soc. Chim. biol.*, Paris, 1935, **17**, p. 232-251

©BIU Santé

à l'aide de l'éther de pétrole donne une petite quantité de chlorophylle.

Nous avons alors appliqué systématiquement les procédés de dosage de Bezssonoff (3) et la méthode de Tillmanns, à des extraits obtenus de cette écorce au moyen de divers solvants.

Pour lever nos derniers doutes quant à la nature du produit présent dans les extraits de Chuchuhuasha, nous avons demandé l'avis de M. Bezssonoff qui a bien voulu confirmer l'exactitude de nos déductions et nous donner la teneur en vitamine C et esters contrôlée à la fois par sa méthode et par vérification potentiométrique. Nous lui en sommes profondément reconnaissants.

En tenant compte de la modification de pH apportée par Harris et Ray dans la méthode de Tillmans au 2-6 dichlorphénolindophénol, celle-ci nous a donné sensiblement les mêmes résultats que le procédé de Bezssonoff à l'acide monomolybdophosphotungstique.

Ce dernier a cependant l'avantage de déterminer l'état dans lequel la vitamine C doit se trouver au sein de la drogue, ainsi que nous l'exposons ci-dessous.

Bezssonoff, en effet (4), estime que sa méthode permet de doser non seulement la vitamine C sous sa forme réductrice, [qui serait celle attachée aux plastes chlorophylliens] (5), mais encore des composés, probablement des esters de cet acide.

Il préconise donc un dosage à deux lectures : La première, pratiquée au bout de quinze à vingt minutes, donnant l'intensité colorimétrique relative à la vitamine C libre ; la deuxième pratiquée au bout de dix-huit heures, donnant la vitamine C estérifiée.

L'application de cette méthode aux extraits de la drogue a permis de constater :

1° Que l'extraction acétonique de la drogue pulvérisée, tant à froid qu'à 35-40°, extraînait bien toute la vitamine C à l'état libre ; mais que, par contre, le résidu de cette extraction, séché à température ordinaire, puis traité par l'eau, cédait à celle-ci un corps donnant la réaction de Bezssonoff mais seulement au bout de quelques heures, ce corps doit donc être rangé dans la catégorie des esters de la vitamine C. Notons que c'est la première fois que cette substance est signalée dans une écorce.

2° Que, pour un même poids de matière sèche, les feuilles donnent une teneur plus élevée en esters et moins forte en vitamine libre que l'écorce du tronc.

3° Enfin, et à notre grande surprise, que l'extrait de l'écorce de racine, qui ne se caractérisait ni par la réaction immédiate, ni par

3. N. Bezssonoff. *Zeitschrift für Vitamin-Forschung*, 1935, **5**, cahier 3, p. 193.
4. N. Bezsnosoff. *Loc. cit.*
5. A. Giroud, A.-Rakoto Ratsimamanga et C.-P. Leblond. *Loc. cit.*

©BIU Santé

rien de très sensible dans les dix-huit heures, donnait cependant une coloration intense au bout de quelques jours.

Ce fait a été rapproché de l'isolement réalisé par nous d'un corps présumé de nature glucosidique, puisque fournissant après coupure l'osazone du glucose, et qui se trouvait en plus grande quantité dans l'écorce de racine que dans l'écorce de tronc.

Ce corps, dont il a été obtenu à l'état parfaitement cristallisé une petite quantité, est blanc et fond à 172°. Il donne au bout de plusieurs jours la réaction de Bezssonoff qui va en s'accentuant.

On est ainsi donc autorisé à le considérer comme représentant vraisemblablement un *glucoside de la vitamine C ou d'un de ses esters*, et l'étude en est poursuivie. Le fait que la racine ne contiendrait que cette forme est d'ailleurs en accord avec les idées modernes sur le rôle des glucosides.

Quant à la difficulté relative d'extraction de la forme estérifiée, elle est une illustration de l'existence des complexes gluco-tanniques dans les drogues, complexes qui ne se laissent cliver que dans des conditions particulières pour chaque solvant. Elle montre également que la brutalité relative des méthodes industrielles d'extraction doit éliminer en partie certaines substances actives spécialement fragiles.

Quoi qu'il en soit, toutes nos estimations ont été faites de la façon suivante : les extraits sont mis en solution dans l'eau, puis la solution aqueuse est déféquée soigneusement à l'acétate mercurique sans grand excès ; filtrée ensuite, on la soumet à H^2S, puis la filtre de nouveau. On fait alors passer un courant de gaz inerte pour chasser H^2S et enfin on filtre de nouveau sur un peu de talc pour retenir les traces de soufre.

Dans ce liquide, qui est complètement incolore, on peut appliquer la méthode de Bezssonoff ou celle de Tillmans.

La teneur totale en vitamine C libre et estérifiée est, pour les écorces de tronc, de 1 gr. 200 environ au kilogramme, quantité sur laquelle un tiers environ serait à l'état de vitamine C réduite.

Dans les feuilles, les quantités sont d'environ un quart de vitamine C réduite et trois quarts à l'état estérifié.

Le dosage ne semble pas s'appliquer à la forme glucosidique, en raison de l'hydrolyse faible et lente provoquée uniquement par l'acidité du réactif de Bezssonoff.

Outre ces constituants, nous avons isolé de la drogue : un *alcaloïde* assez fortement basique et donnant des sels, notamment un chlorhydrate bien cristallisé ; un *pigment flavonique* dérivé du γ-pyrane ; une grosse proportion d'un tanin catéchique ; un phytostérol et un caoutchouc en très petite quantité, ainsi qu'une essence en grande partie solide.

Cette étude montre une fois de plus qu'il ne faut pas rejeter *a priori*

©BIU Santé

les idées des indigènes sur l'action des drogues qui font partie de leur thérapeutique courante, mais au contraire, qu'il faut chercher à séparer la part de vérité contenue dans leurs légendes.

Em. PERROT, Louis MILLAT et Robert COLAS.

L'action physiologique des purgatifs drastiques : I. Résines de Convolvulacées.

Les recherches que nous avons poursuivies avec R. SALVANET [**22**] sur l'effet purgatif de l'huile de ricin nous ont conduit à envisager l'action des ricinoléates alcalins sur les différents constituants cellulaires et nous avons cru pouvoir attribuer l'action irritante qu'exercent ces substances sur les muqueuses à la propriété qu'elles possèdent de rendre la lécithine soluble en milieu aqueux (action hydrotropique [**21**]).

Nous nous sommes demandé si l'action de substances drastiques comme les résines de Convolvulacées ne relevait pas de la même cause et, comme on le verra au cours de ce qui va suivre, cette hypothèse a pu être vérifiée expérimentalement.

Pour réaliser nos expériences, nous avons utilisé trois échantillons de résines : d'une part la convolvuline, résine insoluble dans l'éther, retirée de l'*Exogonium Purga* et la jalapine, résine soluble dans l'éther, extraite de l'*Ipomea orizabensis*, d'autre part, la scammonine (jalapine) résultant de la purification de la scammonée (1).

On sait que ces substances, insolubles en milieu aqueux, se dissolvent dans le tube digestif à la faveur de la bile qui y est présente. Le fait a été démontré depuis longtemps par BUCHHEIM et ses élèves (UNSTIEDT [**20**], BASTGEN [**3**] et SCHAUR [**18**]).

En conséquence, il nous a paru logique d'utiliser pour nos premiers essais des solutions de résines dans la bile. Nous avons employé de la bile de bœuf renfermant 35 gr. 7 p. 1.000 d'acides biliaires (exprimés en acide glyco-taurocholique). Cette bile dissolvait les trois résines dans les proportions suivantes :

	POUR 100
Convolvuline	17
Jalapine	6.25
Scammonine	5,95

1. Les deux premières substances provenaient de la firme FRAENKEL et LANDAU, la dernière a été préparée par nous à partir de la scammonée, qui nous a été fournie par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux.

©BIU Santé

On sait d'autre part que la bile possède, grâce à ses sels biliaires, un pouvoir dissolvant vis-à-vis de la lécithine (Moore et Parker [16], Bayer [5], Kalabaukoff et Terroine [13]). La dissolution totale de 0 gr. 10 de lécithine (2) (10 cm³ d'une suspension aqueuse à 1 p. 1.000) a été obtenue avec 0 cm³ 75 de bile, à la température de 40° C.

Nous avons ensuite fait agir dans les mêmes conditions sur la lécithine, de la bile préalablement additionnée de quantités croissantes de chacune des résines. Le tableau I indique, pour ces trois substances, le volume de solution qui a été nécessaire pour dissoudre 0 gr. 10 de lécithine :

Tableau I.

TITRE des solutions de résine dans la bile (en grammes pour 100 cm³)	VOLUMES DE SOLUTION DE RÉSINE nécessaire pour dissoudre 0 gr. 10 de lécithine (suspension aqueuse à 1 ‰) [en centimètres cubes]		
	Convolvuline	Jalapine	Scammonine
1	0,65	0,58	0,52
2	0,53	0,53	0,44
3	0,44	0,50	0,36
4	0,35	»	0,29
5	0,24	»	0,24
10	0,075	»	»
17	0,04	»	»

Il apparaît nettement que l'addition préalable de l'une quelconque des trois résines à de la bile augmente le pouvoir dissolvant de cette dernière pour la lécithine et ce pouvoir dissolvant est fonction de la quantité de résine introduite.

On peut remarquer que dans le cas de la jalapine le pouvoir dissolvant n'a pu être déterminé pour les concentrations supérieures à 3 %; c'est qu'en effet les solutions de jalapine dans la bile — de même que les solutions de scammonine, mais à un degré plus faible — se troublent lorsqu'on les étend d'eau. (Une solution de jalapine à 5 % se trouble nettement par addition de trois volumes d'eau distillée).

Pour éviter cet inconvénient, nous avons fait agir les solutions de résine sur la même quantité de lécithine mise en suspension dans un volume d'eau dix fois plus faible que précédemment. Les résultats ont été les suivants (Voir tableau II).

Nous voyons ici que l'action de la jalapine et de la scammonine est légèrement plus élevée que celle de la convolvuline. Toutefois, le fait que la solubilité de la convolvuline dans la bile est notablement plus grande que celle des deux autres résines permet d'apprécier le maxi-

2. Lécithine de l'œuf « Merck » de préparation récente.

©BIU Santé

mum d'effet. Il ressort des chiffres précédents (tableau I) que si l'on ajoute 17 % de convolvuline à de la bile, on multiplie par $\frac{0,75}{0,04} = 19$ son pouvoir dissolvant pour la lécithine.

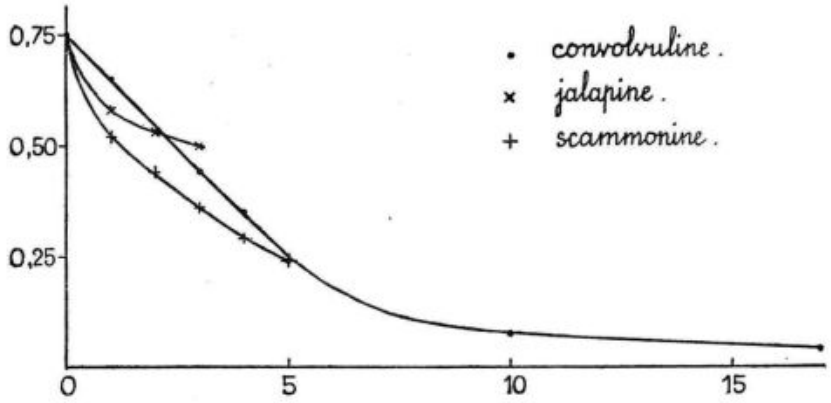


Fig. 1. — Action sur la lécithine des solutions de résines de Convolvulacées dans la bile de bœuf.

En abcisses : titre des solutions de résines, en grammes pour 100 cm³.
En ordonnées : volume de solution nécessaire pour dissoudre 0 gr. 10 de lécithine en centimètres cubes.

Tableau II.

LIQUIDE EMPLOYÉ	VOLUME NÉCESSAIRE pour dissoudre 0 gr. 10 de lécithine (suspension aqueuse à 1 %) (en centimètres cubes)
Bile pure	0,25
Bile renfermant 5 % de convolvuline	0,14
Bile — 5 % de jalapine	0,12
Bile — 5 % de scammonine	0,11

En possession de ces résultats, nous avons poursuivi l'examen de ce phénomène en remplaçant la bile par des solutions aqueuses de sels biliaires : cholate, glycocholate et taurocholate de sodium.

Une solution aqueuse de sel biliaire à 10 % est additionnée de quantités croissantes de résine (de 1 à 10 %). Pour simplifier les manipulations, on prépare une solution renfermant, pour 100 parties d'eau, 10 parties de sel biliaire et 10 parties de résine et on ajoute à des volumes croissants de cette solution (0 cm³ 1 à 0 cm³ 9) une quantité de solution de sel biliaire à 10 % suffisante pour amener le volume total à 1 cm³.

©BIU Santé

Le pouvoir dissolvant de chacun des mélanges pour la lécithine est déterminé de la façon suivante : on verse dans un tube à essai 1 cm³ suspension aqueuse de lécithine à 1 % et 9 cm³ d'une solution tampon de pH : 7,0 (Clark et Lubs). Le tube étant maintenu dans un bain d'eau à 40° C, on ajoute goutte à goutte le mélange à essayer en agitant et on note la quantité qui est nécessaire pour obtenir la clarification complète du liquide.

Les tableaux III, IV et V indiquent les résultats obtenus respectivement avec les trois sels biliaires.

Tableau III. — *Solutions de résines dans le cholate de sodium à 10 °/₀.*

TITRE des solutions de résines (en grammes pour 100 cm³)	VOLUME DE SOLUTION nécessaire pour dissoudre 0 gr. 10 de lécithine en suspension aqueuse à 1 °/₀₀ (en centimètres cubes)		
	Convolvuline	Jalapine	Scammonine
0	0,45	0,45	0,45
1	0,39	0,42	0,30
2	0,32	»	0,25
3	0,25	»	0,21
4	0,19	»	0,18
5	0,15	»	»
6	0,125	»	»
7	0,11	»	»
8	0,095	»	»
9	0,08	»	»
10	0,07	»	»

Tableau IV. — *Solutions de résines dans le glycocholate de sodium à 10 °/₀.*

TITRE des solutions de résines (en grammes pour 100 cm³)	VOLUME DE SOLUTION nécessaire pour dissoudre 0 gr. 10 de lécithine, en suspension aqueuse à 1 °/₀₀ (en centimètres cubes)		
	Convolvuline	Jalapine	Scammonine
0	0,35	0,35	0,35
1	0,30	0,28	0,25
2	0,26	0,265	0,20
3	0,22	»	0,175
4	0,17	»	0,15
5	0,12	»	0,125
6	0,10	»	»
7	0,09	»	»
8	0,09	»	»
9	0,075	»	»
10	0,065	»	»

©BIU Santé

TABLEAU V. — *Solutions de résines dans le taurocholate de sodium à 10 °/₀.*

TITRE des solutions de résines (en grammes pour 100 cm³).	VOLUME DE SOLUTION nécessaire pour dissoudre 0 gr. 10 de lécithine en suspension aqueuse à 1 °/₀₀ (en centimètres cubes)		
	Convolvuline	Jalapine	Scammonine
0	0,40	0,40	0,40
1	0,35	0,34	0,32
2	0,30	0,31	0,27
3	0,25	0,31	0,22
4	0,18	»	0,19
5	0,14	»	0,16
6	0,13	»	»
7	0,11	»	»
8	0,095	»	»
9	0,08	»	»
10	0,07	»	»

On voit par ces résultats que la dissolution de la lécithine est d'autant plus rapide que la proportion de résine contenue dans la solution de sel biliaire est plus grande. Ce fait est particulièrement net avec la convolvuline. En ce qui concerne la scammonine et surtout la jalapine, on constate qu'à partir d'une certaine concentration en résine, (de 2 à 4 % dans le cas de la jalapine et de 5 à 6 % dans le cas de la scammonine), l'addition d'une solution aqueuse provoque la formation d'un trouble qui rend toute détermination impossible.

Nous avons tourné la difficulté en opérant, comme nous l'avons fait dans le cas de la bile de bœuf, sur des liquides plus concentrés en lécithine. Les chiffres mentionnés dans le tableau VI ont été obtenus en faisant agir sur 1 cm³ d'une suspension de lécithine à 1 % les solutions de sels biliaires à 10 % purs ou additionnés de la même quantité de chacune des résines.

TABLEAU VI.

SEL BILIAIRE employé	VOLUME DE SOLUTION NÉCESSAIRE pour dissoudre 0 gr. 10 de lécithine en suspension aqueuse à 1 °/₀ (en centimètres cubes)			
	Solutions de sels biliaires à 10 °/₀	Solutions de sels biliaires à 10 °/₀ additionnés de 10 °/₀ de résine		
		Convolvuline	Jalapine	Scammonine
Cholate de sodium . . .	0,22	0,09	0,09	0,08
Glycocholate de sodium	0,28	0,10	0,11	0,08
Taurocholate de sodium.	0,31	0,09	0,10	0,09

©BIU Santé

On voit encore ici l'influence qu'exercent les résines sur la dissolution de la lécithine. Il y a lieu de signaler toutefois que, même en opérant en solution plus concentrée, on constate dans le cas de la jalapine, la persistance d'un trouble après la dissolution de la plus grande partie de la lécithine. Les chiffres donnés par le tableau VI correspondent dans ce cas au trouble d'intensité minimum.

Nous avons remarqué que la présence de lécithine augmente la solubilité de la jalapine dans les solutions de sels biliaires. En effet, si l'on prend 1 cm³ d'une solution renfermant 0 gr. 10 de cholate de sodium et 0 gr. 10 de jalapine, on constate, par addition d'eau distillée, qu'un trouble se forme dès qu'on a versé 0 cm³ 55 de ce liquide. Si l'on remplace l'eau distillée par une suspension de lécithine à 1 %, on peut introduire 0 cm³ 95 de cette suspension avant d'observer un trouble.

Nous pouvons déduire de l'ensemble de ces expériences que les résines de Convolvulacées exercent, en présence de sels biliaires, une action dissolvante ou plus exactement hydrotropique vis-à-vis de la lécithine. La scammonine paraît légèrement plus active que la convolvuline à cet égard. Les figures 1 et 2 donnent l'expression graphique des relations que nous venons d'exposer.

On peut envisager comme l'une des conséquences de l'action qu'exercent les résines de Convolvulacées sur un constituant cellulaire aussi répandu que la lécithine, les effets qu'elles produisent sur les cellules et les tissus vivants.

Nous avons étudié l'action de ces résines sur les hématies. Déjà Kobert [14] et Heinrich [11] avaient observé que ces substances possédaient une action hémolytique et ces auteurs avaient émis l'hypothèse que l'activité purgative de ces résines était liée à cette action hémolytique.

Les expériences de Heinrich ont été faites au moyen de solutions de résines dans les alcalis dilués, employés sans excès, en présence d'hématies de différentes origines. Le tableau VII indique les résultats obtenus par cet auteur :

Tableau VII.

ORIGINE DU SANG	CONCENTRATION MINIMUM HÉMOLYTIQUE	
	Convolvuline	Jalapine
Homme.	1/ 8.000	1/38 000
Bœuf, lapin.	1/ 9.000	1/14 000
Mouton.	1/13 000	1/18 000

Heinrich a déterminé également la toxicité de ces corps pour les poissons. Les concentrations toxiques sont 1/25.000 pour la convolvuline et 1/50.000 pour la jalapine. Cette dernière substance se révèle donc la plus active dans tous les cas.

©BIU Santé

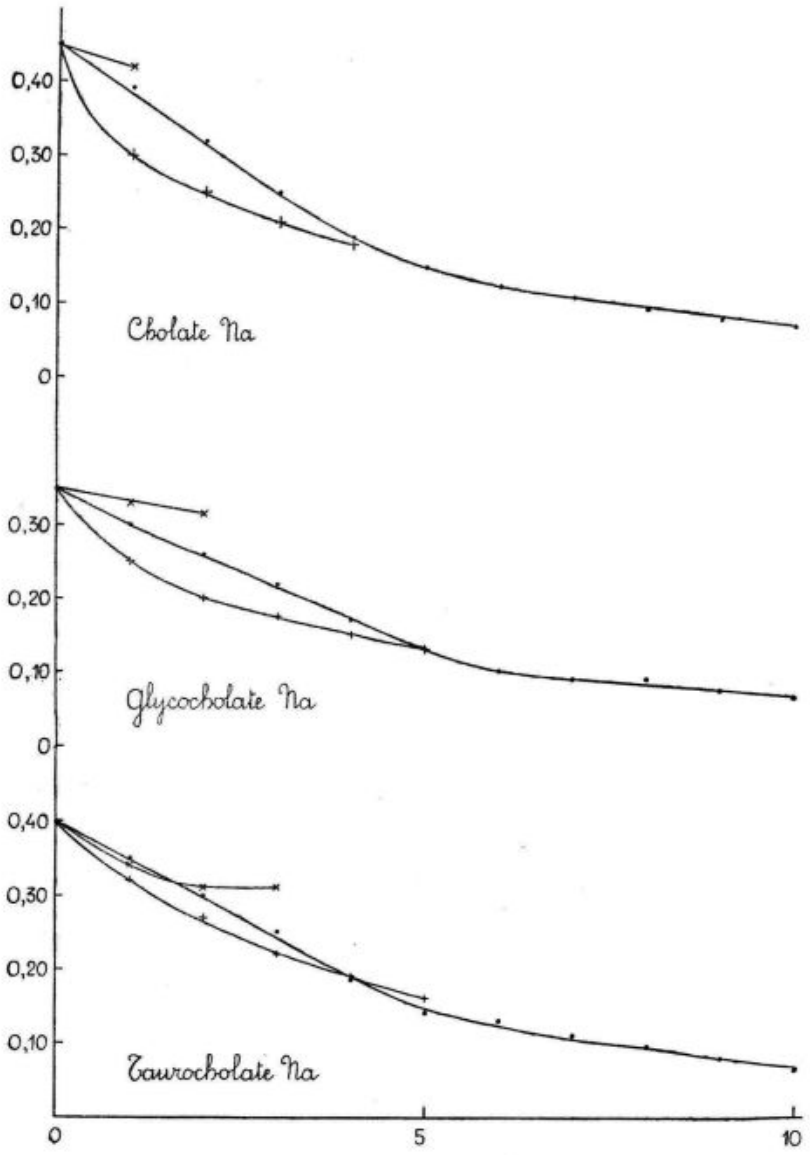


FIG. 2. — Action sur la lécithine des solutions de résines de Convolvulacées dans les sels biliaires.

En abcisses : titre des solutions de résines, en grammes pour 100 cm³.
En ordonnées : volume de solution nécessaire pour dissoudre 0 gr. 10 de lécithine en centimètres cubes.

©BIU Santé

Nous avons déterminé le pouvoir hémolytique des résines en réalisant les mêmes conditions que dans nos expériences sur la lécithine, c'est-à-dire en utilisant des solutions de ces résines dans les sels biliaires : 1 cm³ de la solution à étudier est additionné de I goutte de suspension d'hématies de chien dans la solution chlorurée à 8 p. 1.000. Les résultats sont lus au bout d'une heure de repos, en notant la concentration correspondant à un début d'hémolyse.

Dans le cas des sels biliaires seuls, les concentrations hémolytiques ont été les suivantes :

Glycocholate de sodium	1/500
Taurocholate de sodium	1/2.500

En utilisant des solutions renfermant, pour 10 parties, 1 partie de sel biliaire et 1 partie de résine, nous avons obtenu les chiffres du tableau VIII :

TABLEAU VIII.

SEL BILIAIRE UTILISÉ	CONCENTRATION MINIMUM HÉMOLYTIQUE		
	Convolvuline	Jalapine	Scammonine
Glycocholate de sodium	1/ 300.000	1/1.200.000	1/1.400.000
Taurocholate de sodium	1/1.000.000	1/3.000.000	1/1.000.000

Si l'on compare ces chiffres à ceux que nous ont fournis les sels biliaires purs, on voit que le pouvoir hémolytique s'est accru dans des proportions énormes (de 600 à 2.800 fois dans le cas du glycocholate de sodium — de 400 à 1.200 fois dans le cas du taurocholate de sodium). Ici encore, l'activité de la jalapine est nettement supérieure (de 3 à 3,8 fois) à celle de la convolvuline.

ACTIONS DES PRODUITS DE DÉDOUBLEMENT HYDROLYTIQUE DES RÉSINES DE CONVOLVULACÉES.

On sait que la convolvuline et la jalapine donnent, sous l'action hydrolysante de la baryte, de l'acide *d.* méthyl-éthylacétique (isovalérianique) et un ou deux acides glucosidiques. Dans le cas de la convolvuline, on obtient l'acide convolvulique et l'acide purgique, tandis que la jalapine (ou scammonine) donne seulement de l'acide jalapique (ou scammonique).

Sous l'action des acides dilués, ces trois corps se dédoublent à leur tour en une ou deux molécules d'acide gras et une ou plusieurs

©BIU Santé

molécules de sucres (hexoses ou méthylpentoses) comme il est indiqué ci-après :

Acide convolvulique	Acide convolvulinolique (11-oxypentadécanoïque [3]). *d*-glucose. *l*-rhamnose. Rhodéose.
Acide purgique	Acide décylénique. Acide oxylaurique. Isorhodéose.
Acide jalapique ou scammonique. . .	Acide jalapinolique ou scammonolique (*d*-11-oxypalmitique). *d*-glucose (2 mol.). *l*-rhamnose. Rhodéose.

Ces notions résultent des recherches de Höhnel [12], Power et Rogerson [17], Votocek [23], Asahina et Akasu [1], Asahina et Yaoi [2].

Nous avons préparé les acides convolvulique et purgique de la façon suivante : On chauffe au bain-marie une solution alcoolique de convolvuline avec de l'eau de baryte ajoutée par petites portions jusqu'à ce que le liquide ne précipite plus par addition d'eau. L'excès de baryte est éliminé par un courant de gaz carbonique puis par addition ménagée d'acide sulfurique dilué. Le liquide obtenu est traité par un courant de vapeur d'eau pour éliminer l'acide méthyléthylacétique, distillé dans le vide et le résidu est évaporé à l'étuve à 40° C. On obtient alors une substance blanche, hygroscopique, ne précipitant pas par acidification de ses solutions aqueuses. Le produit est dissous dans l'alcool absolu et précipité par l'éther anhydre. On répète cette opération deux fois. Le précipité blanc obtenu, essoré rapidement et séché à l'étuve à 40° C., constitue l'acide convolvulique (P. F. : 105-110° C.). Les solutions éthérées sont réunies, distillées et évaporées à l'étuve. Le résidu constitué par un sirop jaune ambré correspond à l'acide purgique (Höhnel).

La scammonine traitée de la même façon que la convolvuline nous a fourni l'acide scammonique (ou jalapique), poudre blanche insoluble dans l'éther.

Ces trois acides glucosidiques étant obtenus, nous avons tout d'abord étudié leur action sur la lécithine et nous avons observé qu'à l'opposé de l'acide convolvulique, qui n'exerce aucune action hydrotropique

3. L'exactitude de cette constitution de l'acide convolvulinolique a été mise en doute par Davies et Adams [10].

©BIU Santé

vis-à-vis de ce lipide, l'acide scammonique et l'acide purgique possèdent un pouvoir hydrotropique assez élevé.

Nous avons obtenu en effet la dissolution de 0 gr. 10 de lécithine (1 cm³ d'une suspension à 10 %) au moyen de 0 gr. 038 d'acide purgique et de 0 gr. 037 d'acide scammonique, ces acides étant introduits sous forme de solutions aqueuses à 10 % (4).

Nous avons ensuite déterminé le pouvoir hémolytique des trois acides glucosidiques en nous plaçant dans les mêmes conditions expérimentales que pour l'essai de la convolvuline et des autres résines.

Les concentrations minima hémolytiques ont été les suivantes :

Acide convolvulique	1/1.000
Acide scammonique	1/7.000
Acide purgique	1/8.000

On peut conclure de ces résultats que l'action hémolytique des produits d'hydrolyse alcaline des résines est moins élevée que celle des résines elles-mêmes — qu'elles agissent en solutions alcalines comme dans les expériences de Heinrich ou, *a fortiori*, en solution dans les sels biliaires comme dans nos propres expériences.

Dans le même ordre d'idées, Buchheim [8] avait remarqué que l'action purgative des acides convolvulique et jalapique était plus faible que celle des résines d'où ces acides étaient tirés. Heinrich a d'ailleurs constaté que l'action prolongée des alcalis sur les résines diminue leur activité hémolytique.

Tandis que les acides glucosidiques dont il vient d'être question sont des corps très solubles dans l'eau, les acides convolvulinolique et jalapinolique (scammonolique) qui résultent de l'hydrolyse acide des corps précédents sont insolubles dans l'eau et leurs sels alcalins eux-mêmes sont assez peu solubles (1,10 % dans le cas de l'acide scammonolique). L'addition à de telles solutions de 8 p. 1.000 de chlorure de sodium précipite la majeure partie du savon qu'elles contiennent.

Ces faits constituent un obstacle à la détermination de l'activité hémolytique de ces substances et de leur pouvoir hydrotropique pour la lécithine. Néanmoins, nous avons constaté qu'une solution d'acide scammonolique à 1 p. 1.000 exerce une action hémolytique nette. Cette concentration limite est égale à sept fois la concentration minimum hémolytique de l'acide scammonique.. On ne saurait trop souligner l'importance de la fonction éther glucosidique dans une molécule du genre de l'acide scammonique du point de vue de ses pro-

4. La solution aqueuse d'acide purgique à 10 % se trouble par addition d'eau, c'est pourquoi cet essai a été réalisé en opérant sur un faible volume d'une suspension concentrée de lécithine.

©BIU Santé

priétés physico-chimiques (solubilité, etc.) et physiologiques. Ce fait a déjà été signalé par BRISSEMORET [6].

Les résines de Convolvulacées ont été rangées par BUCHHEIM [9] dans la catégorie des « substances âcres » (scharfen Stoffe) dont la propriété physiologique essentielle est, d'après cet auteur, de « provoquer une irritation sans que cela puisse être expliqué par un phénomène chimique ». La plupart de ces substances âcres exercent sur l'épiderme une action irritante ou même vésicante, action qui, lorsqu'elle s'exerce sur le tube digestif, se traduit par des effets vomitifs et purgatifs. En dehors du jalap, BUCHHEIM réunissait dans ce groupe pharmacodynamique la résine d'euphorbe, l'écorce de garou, la podophylle, l'élatérine, l'anémone pulsatile, la coloquinte, les purgatifs anthraquinoniques, l'huile de croton et l'huile de ricin. Plus récemment, BRISSEMORET [7] est parvenu à attribuer à un certain nombre de groupements chimiques l'activité des substances irritant l'épiderme (dermérethistiques) qui sont également, pour la plupart, des irritants de la muqueuse stomacale ou intestinale (entérethistiques).

Des résultats que nous avons exposés plus haut et de ceux que nous avons publiés concernant l'action du ricinoléate de sodium, nous pouvons conclure que l'action irritante exercée sur les muqueuses par certaines substances est due à leur pouvoir cytolytique. Nous pouvons ajouter que, contrairement à l'opinion de BUCHHEIM, cette action irritante peut relever, au moins dans les exemples que nous avons étudiés, d'une cause chimique ou plus exactement physico-chimique, à savoir une action dissolvante — ou mieux hydrotropique — vis-à-vis d'un constituant cellulaire lipoïdique, la lécithine. Il nous semble, dès lors assez logique, du point de vue pharmacodynamique de grouper les substances comme l'huile de ricin et les résines de Convolvulacées sous la dénomination de « purgatifs lipolytiques », l'épithète ainsi proposée caractérisant le mode d'action de ces médicaments.

HEINRICH, dont nous avons mentionné plus haut les expériences, a cru pouvoir classer les résines de Convolvulacées parmi les saponines acides. Comme ces dernières substances, en effet, ces résines sont précipitées de leurs solutions alcalines par les acides minéraux ; elles réduisent la liqueur de FEHLING après hydrolyse par les acides, donnent par dédoublement des substances hémolytiques présentant, comme les sapogénines, une constitution glucosidique, et sont résorbées incomplètement au niveau de l'intestin.

Ces analogies de propriétés chimiques et physiologiques ne constituent pas, à notre avis, des raisons suffisantes pour classer la convolvuline et la jalapine dont les produits de dédoublement comprennent des sucres, un ou plusieurs acides gras (le plus souvent à fonction alcool) et de l'acide méthyléthylacétique parmi les saponines acides

©BIU Santé

dont la constitution est beaucoup plus complexe puisqu'elles donnent des aglucones à structure polycyclique du groupe des polyterpènes (LETTRÉ et INHOFFEN [15]).

On peut établir d'autre part une distinction nette entre ces deux groupes de substances en tenant compte du mécanisme de leur action hémolytique. La destruction des complexes lipo-protéidiques, qui constituent les hématies, résulte de la formation d'un complexe avec le cholestérol dans le cas des saponines ; elle est due au contraire à la dissolution de la lécithine dans le cas des résines du groupe de la convolvuline.

RÉSUMÉ.

1° Le pouvoir dissolvant qu'exercent la bile et les solutions de sels biliaires sur la lécithine s'accroît notablement (jusqu'à 19 fois) lorsqu'on additionne au préalable ces liquides de convolvuline ou de jalapine.

2° L'addition de l'une ou l'autre de ces résines à des solutions de sels biliaires accroît considérablement (de 400 à 2.800 fois) le pouvoir hémolytique de ces derniers.

3° Les acides purgique et jalapique exercent, mais à un degré moindre, les deux actions mises en évidence chez les résines correspondantes, à savoir l'hémolyse et la dissolution de la lécithine. L'acide convolvulique est beaucoup moins hémolytique et n'exerce pas d'action sur la lécithine.

4° L'action purgative des résines de Convolvulacées semble due à la même cause que l'action purgative de l'huile de ricin. On peut grouper ces différentes substances sous la dénomination de « purgatifs lipolytiques ».

G. VALETTE.

(Laboratoire de la Pharmacie de l'Hôpital Beaujon, Clichy.)

BIBLIOGRAPHIE

[1] ASAHINA (Y.) et AKASU (M.). Ueber die Konstitution der Convolvulinolsæure. *Journ. Pharm. Soc. Jap.*, 1925, n° 523, p. 779.

[2] ASAHINA (Y.) et YAOI (J.). Ueber die Konstitution der Jalapinolsæure. *Journ. Pharm. Soc. Jap.*, 1925, n° 523, p. 786.

[3] BASTGEN. De bilis ad Jalapae et Scammonii resinis vi et effectu. *Diss. Dorpat.*, 1859. Cité par SCHMIEDEBERG.

[4] BAUER et JUNGE. Zur Kenntniss des Skammoniumharzes. *Arch. der Pharm.*, 1934, **722**, p. 841.

[5] BAYER (B.). Untersuchungen über die Gallenhæmolyse. *Biochem. Zeits.*, 1907, **5**, p. 368.

[6] BRISSEMORET (A.). Contribution à l'étude de l'action pharmacodynamique de la fonction éther. *C. R. Biol.*, 1902, **54**, p. 1467.

[7] BRISSEMORET (A.). Sur les fonctions chimiques derméréthistiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1906, **60**, p. 175.

[8] BUCHHEIM (R.). Ueber einige Abführmittel aus der Familie der Convolvulaceen. *Arch. für phys. Heilk.*, 1857, **16**, Jahrg., p. 423. Cité par SCHMIEDEBERG.

©BIU Santé

[9] Buchheim (R.). Ueber die « scharfen » Stoffe. *Arch. für phys. Heilk.*, 1872, p. 1 et 1873, p. 1. Cité par Schmiedeberg.
[10] Davies (L.-A.) et Adams (R.). The structures of convolvulinolic and jalapinolic acids. Syntheses of 11-hydroxypentadecanoic and 11-hydroxyhexadecanoic acids. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1928, **50**, p. 1749.
[11] Heinrich (G.). Zur Kenntniss des biologischen Verhalten von Convolvulin und Jalapin. *Biochem. Zeits.*, 1918, **88**, p. 13.
[12] Hoehnel. Ueber das Convolvulin, das Glycosid der Tubera Jalapae. *Archiv der Pharm.*, 1896, **234**, p. 647.
[13] Kalabaukoff et Terroine. Action du suc pancréatique et des sels biliaires sur l'ovolécithine. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, **66**, p. 176.
[14] Kobert, cité par Heinrich.
[15] Lettré (H.) et Inhoffen (H.-H.). Ueber Sterine, Gallensæuren und verwandte Naturstoffe. Herzgifte. Hormone. Saponine und Vitamin D. Sammlung chemisch und technische. Vortræge. F. Enke. Stuttgart, 1936.
[16] Moore (B.) et Parker (W.). On the fonctions of the bile as a solvent. *Proc. Roy. Soc.*, 1901, **68**, p. 64.
[17] Power (F. B.) et Rogerson (H.) Chemical examination of Jalap. *Jour. Amer. Chem. Soc.*, 1910, **32**, p. 80.
[18] Schaur. Beitr.-g zur Ermittlung der Ursachen des verschieden Verhaltens einiger Harze gegen den Darm. *Diss. Dorpat*, 1866. Cité par Schmiedeberg.
[19] Schmiedeberg (O.), Rudolf Buchheim, sein Leben und seine Bedeutung für die Begründung der wissenschaftlichen Arzneimittellehre und Pharmakologie. *Arch. für exp. Path. u. Pharm.*, 1911-1912, **67**, p. 1.
[20] Unstiedt. De bilis vi in effectu quorundam remediorum purgantium. *Diss. Dorpat.* Cité par Schmiedeberg.
[21] Valette (G.). Action comparée de l'oléate et du ricinoléate de sodium sur la lécithine. *Bull. Sc. pharm.*, 1936, **43**, p. 408.
[22] Valette (G.) et Salvanet (R.). Les causes de l'action purgative de l'huile de ricin. *Bull. Sc. pharm.*, 1936, **43**, p. 696.
[23] Votocek (E.). Ueber die Glykosidsæuren des Convolvulins und die Zusammensetzung des rohen Isorhodeose. *Ber. deutsch. chem. Ges*, 1910, **43**, p. 476.

Phénomènes de croissance provoqués chez les végétaux, à la suite d'injections d'hétéro-auxine [acide indol-β-acétique] (1).

Depuis la découverte, en 1934, de l'hétéro-auxine ou acide indol-β-acétique dans l'urine [**1**] et son extraction laborieuse du plasmolysat de levure [**2**] (1 milligr. 2 pour 50 K^{os}), ce produit dont la synthèse est facile, a fait l'objet de nombreuses recherches et applications chez les végétaux [**3**]. C'est ainsi qu'on lui reconnaîtrait, entre autres propriétés, celles de provoquer l'élongation des membranes cellulaires et la formation de racines normales ou adventives et de radicelles, de produire des tumeurs à caractères néoplasiques par multi-

1. Note présentée par M. Auguste Béhal, à l'Académie des Sciences. (*C. R. Ac. Sc.*, 1937, **204**, 1358-1360.)

©BIU Santé

plication cellulaire [4] et des tubérisations par agrandissement isodiamétrique des cellules sans multiplication [5].

La technique la plus utilisée jusqu'ici est celle préconisée par F. Laibach lors de ses essais avec les pollinies d'Orchidées [6] puis avec l'acide indol-β-acétique [7]. Elle consiste en un badigeonnage d'une surface donnée de la plante au moyen d'une solution aqueuse d'hétéro-auxine adsorbée par de la lanoline ou un mélange de glucose, agar-agar et talc [8], ou encore à plonger dans une solution d'auxine la base du végétal expérimenté.

J'ai eu recours à l'emploi d'une technique posée par le problème suivant : quelle serait la réaction d'une tige pourvue d'une cavité médullaire après introduction, dans cet espace, d'une solution d'auxine ? L'expérience ne pouvait être réalisée évidemment que sur des tiges à cavité centrale compartimentée par des diaphragmes nodaux. Une plante se prête fort bien à cette étude, c'est le *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.

Technique. — On choisit des sujets ayant en moyenne 80 cm. de hauteur. Au sommet de l'entrenœud retenu pour l'injection, on introduit, jusque dans la cavité centrale, une aiguille à injection hypodermique dont le rôle est d'assurer le départ de l'air chassé par l'injection à un niveau légèrement inférieur de la solution d'hétéro-auxine. Cette injection est faite au moyen d'une deuxième aiguille montée sur une seringue graduée. J'ai utilisé de l'acide indol-β-acétique de synthèse, fusible à 164-165°, en solution aqueuse récente à 0 gr. 10 p. 1.000 cm^3. La contre-épreuve est conduite simultanément sur une tige témoin du même individu, avec de l'eau distillée.

Résultats. — Dans ces conditions on observe, après une dizaine d'heures, une courbure de la tige atteignant son maximum après vingt-quatre heures et se maintenant pendant plusieurs semaines. Cette courbure est tout à fait comparable à celle provoquée par l'application externe de « pommades » à l'auxine. Mais, alors que par *badigeonnage* et pour le végétal étudié, c'est au lieu même du traitement que se produit la courbure, si l'âge de la région intéressée n'est pas trop grand ; par *injection*, on constate, sauf dans le cas d'un espace internodal en voie de croissance très active, que c'est toujours à un espace internodal *supérieur*, immédiatement ou plus éloigné, que se manifeste la courbure.

Remarques. — *a*) Il n'est pas douteux que la solution ainsi introduite dans la cavité médullaire est véhiculée par les vaisseaux du bois au niveau des entrenœuds supérieurs et que, ici, contrairement aux observations antérieures, l'hétéro-auxine est tout d'abord transportée dans le sens de la sève ascendante.

b) Ces expériences confirment qu'il existe au cours du développement de la tige une période au delà de laquelle l'organe ne réagit

©BIU Santé

plus à l'auxine et que l'effet dépend de la nature des tissus stimulés.

c) On peut s'étonner que le premier entrenœud sensible réagisse par une courbure traduisant une dyssymétrie d'élongation pouvant atteindre une différence de longueur de 15 mm. et non par une simple croissance sensiblement rectiligne, la plante étant assez régulièrement cylindrique. On n'aperçoit, *a priori*, aucune raison justifiant une absorption dyssymétrique de l'hétéro-auxine suivant les diverses génératrices. Ces essais ont été poursuivis sur des plantes en pleine terre, à l'air libre, dans une cour intérieure et toutes les courbures s'étant produites dans le même sens, vers la lumière, il est vraisemblable que le phototropisme intervient dans le phénomène.

d) L'étude anatomique en cours apportera sans doute quelques éclaircissements ; des résultats actuels il semble bien que l'on assiste uniquement à une élongation cellulaire sans multiplications anormales.

Conclusion. — La méthode de l'injection dans la cavité centrale d'une tige est susceptible de rendre de grands services, car elle est simple, rapide et se prête à des dosages et des comparaisons faciles.

Addendum. — Depuis cette note j'ai expérimenté la méthode de l'injection sur un grand nombre de plantes à tige segmentée et à cavité médullaire ; dans tous les cas, les phénomènes de courbure ont été observés.

Maurice-Marie JANOT.

(*Faculté de Pharmacie de Paris. Laboratoire de Pharmacie galénique*, prof. A. GORIS.)

BIBLIOGRAPHIE

[1] F. KOGL, A.-J. HAAGEN-SMIT et H. ERXLEBEN. Ueber ein neues Auxin « Hetero-Auxin » aus Harn. *Zeit. physiol. Chem.*, 1934, **228**, p. 90-103.

[2] F. KOGL et D.-G. KOSTERMANS. Hetero-Auxin als Stoffwechselprodukt niederer

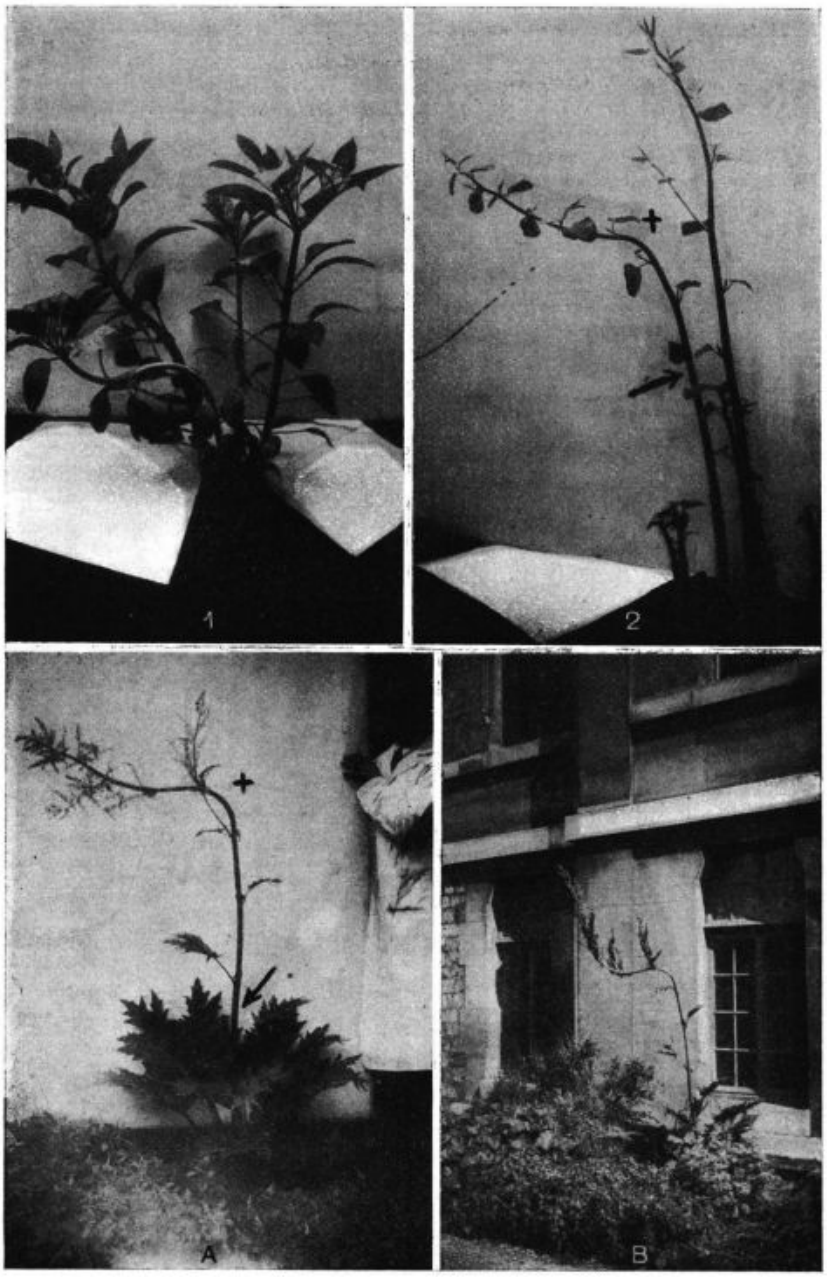
LEGENDE DES FIGURES

FIG. 1. — *Atropa Belladonna* L. Les deux tiges de gauche ont été traitées par de la lanoline à 0,5 °/₀ d'acide indol-3-acétique, les deux tiges de droite par la lanoline seule. La réaction a lieu dans la zone de friction. Cliché après vingt-quatre heures.

FIG. 2. — *Polygonum cuspidatum* Zieb. et Zucc. Tige de gauche, injection de 1 cm³ de solution aqueuse à 0,10/1.000 d'acide indol-β-acétique dans le 5ᵉ espace. Le 7ᵉ espace a une réaction faible, le 8ᵉ est courbé. Tige de droite, injection de 1 cm³ d'eau distillée. Cliché après vingt-quatre heures.

FIG. A et B. — *Rheum palmatum* var. *tanguticum* Regel. Injection de 15 cm³ de solution aqueuse à 0,20/1.000 d'acide indol-β-acétique dans le 2ᵉ espace; courbure du 5ᵉ espace après neuf heures. A) cliché après trois jours, le redressement continue à s'effectuer. B) cliché après treize jours, le 5ᵉ espace a conservé sa courbure et le redressement des espaces supérieurs s'achève. Les mêmes phénomènes ont été également observés avec le *Valeriana officinalis* L.

©BIU Santé



©BIU Santé

pflanzlicher Organismen. Isolierung aus Hefe. *Zeit. physiol. Chem.*, 1934, **228**, p. 113-122.

[3] M.-M. Janot. Les hormones de croissance chez les végétaux. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1936, **18**, p. 1741-1768.

[4] T. Solacolu et D. Constantinesco. Action de l'acide-β-indolylacétique sur le développement des plantules. *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **203**, p. 437-439. — Tumeurs à caractères néoplasiques formées sur les plantes par l'action de l'acide β-indolylacétique. *C. R. Ac. Sc.*, 1937, **204**, p. 290-292.

[5] P. Chouard et R. Castan. Tubérisation de tiges et d'hypocotyles par diffusion longitudinale d'hétéro-auxine. *C. R. Ac. Sc.*, 1937, **204**, p. 1211-1213.

[6] F. Laibach. Versuche mit Wuchsstoffpaste. *Ber. d. deutsch. bot. Ges.*, 1933, **51**, p. 386-392.

[7] F. Laibach. Ueber die Auslœsung von Kallus- und Wurzelbildung durch β-Indolylessigsæure. *Ibid.*, 1935, **53**, p. 359-364.

[8] F. Laibach et R. Lotz. Methodisches zur Wuchsstoffuntersuchung. *Bot. Zeit.*, 1936, **288**, p. 250-256. — F. Laibach. Ueber die Bedeutung der β-Indolylessigsæure für die Stecklingsvermehrung. *Die Gartenbauwissenschaft*, 1937, **11**, p. 65-79.

VARIÉTÉS

Quelques observations concernant la préparation du thé noir dans les fabriques modernes (1).

Le Dr Deuss, qui fut longtemps le directeur de l'Institut de recherches pour le thé à Buitenzorg (Java) publie, au sujet de la préparation du thé noir, les observations suivantes, en faisant ressortir surtout certains points importants, qui trop souvent soulèvent des difficultés, en général peu faciles à résoudre ; il stipule les conditions à réaliser au cours de chaque manipulation :

Criblage et contrôle de la cueillette.

Les divers lots de feuilles fraîches arrivent à l'usine plusieurs fois par jour, où l'on doit opérer chaque fois un prélèvement d'échantillons afin de déterminer le pourcentage des bonnes feuilles, des moins bonnes et même des mauvaises ; ceci importe car, de cette analyse, dépend la façon de conduire la fermentation ultérieure.

En cas de présence d'une forte proportion de grandes feuilles, même pas encore coriaces, on est sûr d'avoir un flétrissage irrégulier ; le meilleur remède est de faire passer, avant le début du

1. D'après *Rev. Bot. appliquée*, 1937, **17**, n° 185, p. 35-44.

©BIU Santé

roulage, un courant d'air chaud (à 35°) sur les feuilles non triées, afin de les amollir, ce qui, à la fermentation, donne un résultat moyen satisfaisant et rend le goût meilleur.

Il est évident que mieux vaut une cueillette séparée des feuilles fines et des feuilles grossières ; aussi le procédé à l'air chaud ne doit-il pas être généralisé, car il donne d'ordinaire des infusions moins fortes et d'un goût moins fin que celui recherché dans le thé de qualité.

Flétrissage.

M. Deuss préconise le contrôle à l'aide de la « balance Roberval enregistreuse », qui inscrit la perte de poids et, partant, donne la courbe d'évaporation. Dans un bon flétrissage, sur un temps de dix-huit heures, cette courbe est régulière. Par cette opération, on peut contrôler tous les greniers à flétrir et réparer les fautes commises. Il convient, en effet, surtout si l'on veut conserver les feuilles entières, non brisées, d'obtenir une feuille bien flétrie et très souple. Or, on a souvent oublié que la feuille soumise au flétrissage est, au début, un être vivant qui meurt pendant cette opération (d'où un déséquilibre qui se traduit par des actions diastasiques en modifiant gravement la composition).

M. Deuss a, en outre, démontré qu'un flétrissage trop chaud rend une partie du tanin insoluble et que le produit est souvent invendable. La pratique a prouvé que le meilleur thé se fait avec la feuille flétrie à température aussi basse que possible. Toutefois, le procédé à l'air refroidi est trop coûteux et l'on s'arrange à faire des mélanges d'air chaud et *d'air froid, mais sec.*

Roulage.

Il faut ne pas briser la feuille inutilement et, pour cela, opérer avec prudence et se méfier des ouvriers qui ne comprennent pas la raison de tant de soins ; aussi, convient-il d'exercer une surveillance active. Le roulage s'opère en plusieurs fois et l'on crible à chaque fois pour séparer les feuilles fines à pointes dorées, des autres ; or, le plus souvent, les machines sont défectueuses ; on doit contrôler les tours de machine, nettoyer avec soins les cribles, etc...

Fermentation.

Après roulage, et pour obtenir le thé noir, — différent du thé vert qui n'est pas fermenté, — les feuilles sont soumises à la fermentation, qui nécessite de l'oxygène et s'accompagne de dégagement de gaz carbonique. L'air des salles de fermentation est donc rapidement

©BIU Santé

vicié ; il doit être renouvelé, sans quoi la réaction s'arrête. Les tables supportant les feuilles ne doivent pas être trop rapprochées ; les salles doivent être suffisamment vastes, surtout si les tables, pour lesquelles le fond en grillage métallique doit être préféré, sont superposées. De plus, une grande humidité est indispensable et l'usage des vaporisateurs d'eau est excellent avec une température optimum de 20-22°.

Naniga a déjà montré que la feuille roulée, placée dans un frigidaire, pouvait rester plusieurs jours sans aucune altération, fait important, à l'usine, et qui permet d'utiliser le lendemain une récolte trop abondante pour être traitée le jour même. Malgré tous les travaux antérieurs, Deuss pense que rien n'est encore démontré de l'influence des bactéries ; ce qui est certain, c'est que la plus rigoureuse propreté est indispensable dans les salles de fermentation. Staub, en effet, a pu démontrer, en 1913, que, au cours d'une longue fermentation de vingt-quatre heures, il était apparu deux espèces de bactéries qui ont détruit les qualités du thé.

La nature des feuilles employées, fines, moyennes, grandes, influe sur les conditions de fermentation. Les particules fines fermentent plus vite ; donc, si le criblage a été mal fait, la fermentation est irrégulière et le résultat peu satisfaisant. Le contrôle se fait à l'aide du thermomètre, ou mieux, d'un *thermographe*, ayant un tube assez long pour être plongé dans la masse. La fermentation est conduite suivant les désirs de l'acheteur ; il y a donc de légères variations que doit connaître l'industriel ; la température la plus élevée ne doit pas dépasser 30°, ce qui n'est pas facile, mais néanmoins réalisable par des installations de vaporisation d'eau et de murs isolants.

Dessiccation.

Quand le résultat cherché est atteint, on doit arrêter brusquement la fermentation en portant le thé à une température de 65-70° ; ce qui nécessite une température de l'air desséchant de 80° à 100° ; la masse rend son eau et, à la sortie du dessiccateur, elle ne doit plus contenir que 4 à 5 % d'eau. Trop desséché, le thé donne une infusion imbuvable par insolubilisation du tanin ; trop humide, il ne se conserve pas, moisit et prend une saveur fade, ou bien n'a pas de goût. Pendant cette dessiccation, une certaine partie des sucres se caramélisent en donnant à la drogue une saveur appréciée et un prix meilleur.

Il faut éviter — ce qui est acquis par un nettoyage fréquent et méticuleux des séchoirs — que les poils des jeunes feuilles ne restent appliqués dans les coins ; en brûlant très légèrement, ils donnent un « goût de brûlé ».

©BIU Santé

Refroidissement et triage du thé noir préparé.

Après dessiccation, on doit refroidir en couches minces pour éviter qu'il ne reste de la vapeur d'eau dans la masse. On emploie aujourd'hui des appareils pneumatiques aspirant de l'air froid, mais sec, le thé prenant avec facilité l'humidité. L'usage de ces aspirateurs pneumatiques a été préconisé par Deuss ; il a l'avantage de permettre encore la séparation des débris des feuilles légères des thés brisés. La salle de triage doit être bien séchée, à environ 60 % d'humidité relative.

Les thés triés sont ensuite mis en silos, qu'on doit inspecter régulièrement afin d'éviter que des petites quantités de produit ne séjournent dans les angles, car, s'altérant, elles infecteraient les nouvelles quantités introduites dans le silo.

Enfin, il importe de régulariser la production d'une usine sur ses possibilités de vente et de pratiquer des mélanges de différentes fabrications pour offrir une marchandise de qualité constante.

Somme toute, la fabrication du thé noir est délicate ; elle présente de nombreuses difficultés, qui ne s'expliquent pas toujours de façon satisfaisante, et que seule une longue expérience peut résoudre.

Em. Perrot.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

1° LIVRES NOUVEAUX

VELLARD (J.). **Le venin des Araignées**, *Monographies de l'Institut Pasteur*. 1 vol., 312 pages, 63 fig. ou planches en noir. Prix : 45 fr. Masson et Cie, édit., Paris, 1936. — La monographie du Dr Vellard risque de faire prendre très au sérieux certaines Araignées venimeuses d'Amérique du Sud, qui, heureusement, ne risquent guère d'être introduites chez nous. Ainsi que nous en avertit le professeur Caullery dans une élogieuse préface, le livre a été écrit sur place, au cours d'une carrière mouvementée (descendre seul en pirogue l'Araguaya, ou explorer le Grand Chaco, n'est pas un exploit ordinaire) et achevé à l'Institut antiophidique de Butantan. De sorte que, si l'ouvrage ne fait pas oublier le magistral traité de Marie Phisalix, il le complète ou le rectifie en plusieurs points d'importance.

Les Araignées venimeuses de l'Ancien Continent ont une histoire pharmacodynamique confuse, dominée par le « tarentulisme » un peu trop moyenageux ; leur crainte est inspirée par la qualité d'animaux cachés, furtifs et

©BIU Santé

rapides, bien plus que par des données réelles sur leurs venins. Il en est de même d'ailleurs en Amérique du Sud, avec cette différence qu'il se trouve là des espèces réellement dangereuses : l'Araignée mordeuse n'est autant dire jamais capturée par la victime, et son identification, même en cas de capture, est très difficile pour un non spécialiste, parce que nous sommes dans le domaine des grands nombres. Eugène Simon, de regrettée mémoire, connaissait plus de 30.000 espèces.

Il est donc facile de comprendre l'intérêt du travail du Dr Vellard, qui a introduit l'ordre zoologique et physiologique dans un chaos de racontars ou d'observations tronquées, en identifiant toujours scrupuleusement les espèces qu'il a pu comparer. C'est un point sur lequel on ne saurait trop insister (1).

Dans une première partie, l'auteur étudie l'appareil venimeux, où il observe le mode très curieux d'une sécrétion holocrine, et il passe en revue les types très divers de venins, sans compter les hémolysines des glandes génitales femelles, et les sérums, tous très actifs par voie intraveineuse, et qui font de tout animal venimeux une véritable « armoire aux poisons », que ceux-ci soient ou non inoculables. L'auteur insiste sur ce détail, prouvant à lui seul une longue expérience, que les venins des Araignées sont souvent très spécialisés, et qu'on risquerait une grave erreur en généralisant, tel venin foudroyant pour des Insectes étant inoffensif pour des souris, par exemple.

La seconde partie du livre passe en revue les divers groupes, et comporte l'étude expérimentale des espèces réputées dangereuses. Le groupe des Téraphoses ou Mygales est bien connu par les récits horrifiques sur les Aviculaires, capturant de petits Oiseaux. Il y a probablement confusion entre ces énormes Mygales et d'autres espèces, mais il n'en reste pas moins que le venin de certains *Acanthoscurria* et *Phormidopus*, autres monstres capables de couvrir une assiette de leurs pattes étendues, est très actif, et d'effet curarisant, sur tous les Vertébrés à sang chaud, alors que celui du *Grammosola* n'agit que sur les jeunes serpents, d'ailleurs parfaitement pourvus de leurs crochets à venin.

Les Téraphoses ou Mygales du groupe des fileuses, du genre *Trechosa* par exemple, ont un venin très différent, actif sur tous les Vertébrés, essentiellement neurotrope, avec contractures, accès tétaniformes, paralysie, émission spasmodique d'urine et de sperme, hémorragies. Ce venin est moitié aussi toxique (pour le lapin) que celui du crotale. *Trechosa venosa* est heureusement inoffensive pendant le jour.

Parmi les Araignées vraies, l'auteur a débrouillé l'histoire des *Ctenus*, confondues avec les Lycoses par difficulté d'identification, et auxquelles sont dus la plupart des accidents mortels. Ces Araignées très agressives (*Ct. ferus* et *nigriventer*) s'abritent sous les feuilles de Bananier (ou dans les régimes), ou encore la nuit dans les chaussures. Le venin, semblable au précédent, en diffère par une extrême rapidité d'action : violente douleur, angoisse précordiale, hypothermie, accélération du pouls, hyperesthésie, sueurs, contractures, mort possible par paralysie des muscles thoraciques. Pour le lapin, le venin est aussi toxique que celui du crotale.

Les Lycoses (au groupe desquelles appartient la fameuse Tarentule) sont représentées dans le Sud-Amérique par *L. raptoria*, dont le venin, d'action très curieuse, produit surtout des accidents de nécrose cutanée ou « tache gangréneuse », souvent d'étendue impressionnante, mais sans symptômes généraux et qui d'ordinaire se termine par de douloureuses cicatrices (les muscles peuvent être mis à nu).

1. Une thèse récente de doctorat ès sciences, d'ailleurs fort estimable, qualifie fâcheusement et obstinément un scorpion d' « insecte ».

©BIU Santé

Enfin *Latrodectes mactans*, proche parente de la Malmignatte européenne, se relie aux Ctènes par l'activité de son venin neurotrope, foudroyant pour tous les Arthropodes, auquel les Mammifères sont très sensibles, mais non les Vertébrés à sang froid.

Le Dr VELLARD a réussi, en s'adressant au mouton, à obtenir un sérum anti-*Ctenus*, beaucoup plus difficilement un sérum anti-nécrosant. En cherchant dans cette voie, il a également obtenu un vaccin atoxique par contact du venin avec des lipoïdes hépatiques, vaccin intéressant parce qu'il permet, à la manière des anatoxines, une immunisation beaucoup plus rapide de l'animal fournisseur de sérum. Si l'on se rappelle que « la puissance et la beauté de la nature tropicale s'épanouissent à la sortie même de Rio » (CAULLERY), on ne sera pas surpris que de très nombreuses applications de ces sérums aient pu être faites déjà au Brésil, et on estimera encore davantage le livre, si consciencieux et si étudié, du Dr VELLARD. H. COUTIÈRE.

PLANCHON (L.), BRETIN (P.), MANCEAU (P.). **Précis de matière médicale.** 1 vol., 791-1678 p., 4e édition, Tome II, MALOINE édit., Paris, 1937. — Ce livre attendu par nos étudiants qui l'apprécient particulièrement, termine la 4e édition du « Précis » bien connu. Je n'ai rien à ajouter à ce que j'ai dit ici au moment de l'apparition du 1er tome. M. MANCEAU s'est efforcé heureusement de tenir le lecteur au courant des acquisitions chimiques faites au cours de ces dernières années, tout en respectant la forme antérieurement adoptée par BRETIN. Parmi les plantes utiles dont l'étude a été introduite ou développée, il faut citer : les menthes, les lavandins, la digitale, l'argan, le kinkéliba, le peyotl, les *Derris*, le chrysanthème insecticide, etc.

Cette édition est vouée au même succès que les précédentes.

EM. PERROT.

BOIS (D.). **Les plantes alimentaires chez tous les peuples et à tous les âges.** IV. LES PLANTES A BOISSONS, *Encyclopédie biologique*, XVII. Un vol., grand in-8, 600 pages, P. LECHEVALIER édit., Paris, 1937. — Ce quatrième volume des Plantes alimentaires de notre érudit collègue, le professeur D. BOIS, ne le cède en rien aux précédents et même intéressera particulièrement nos lecteurs, car, si dans les *Plantes à boissons* entrent la vigne, le pommier, et toutes les espèces qui fournissent à l'homme des boissons fermentées, il en est en nombre élevé qui, en infusion ou macération, sont utilisées pour la fabrication de tisanes dans un but hygiénique ou purement médicinal, tonique, excitant, digestif, etc.

C'est pourquoi, dans ce volume, on trouve l'histoire d'une quantité considérable de drogues indigènes des peuplades primitives à côté de celle des boissons qu'elles nous ont appris à préparer : thé, café, cacao, kât, guarana, sans compter d'autres enivrantes ou toxiques, comme le peyotl.

Ce livre, comme les précédents, renferme des quantités de noms vernaculaires et ce n'est pas là l'une de ses moindres qualités, aujourd'hui que parviennent dans nos laboratoires des quantités de drogues envoyées des régions les plus inaccessibles, sans autre indication qu'un nom indigène; enfin ce dernier volume renferme les tables des matières et des figures des quatre volumes de l'œuvre du professeur D. BOIS. EM. PERROT.

STOLL (ARTHUR). **Pharmakologie und Klinik**, n° 6, 36 pages, Bâle, 1937. — Brochure éditée pour célébrer le cinquantenaire du très distingué chimiste de Bâle (1887-1937). Élève de l'École polytechnique de Zürich, A. STOLL entra au laboratoire privé du prof. R. WILLSTÄTTER et débuta par des recherches

©BIU Santé

sur les matières colorantes végétales en 1909, puis devint assistant-chef au *Kaiser Wilhelm Institut* pour la chimie à Berlin. En 1912, il publiait ses recherches sur la chlorophylle, avec WILLSTÄTTER ; en 1917, son livre sur l'assimilation de l'acide carbonique, puis ce furent les belles recherches sur l'ergot de seigle, la scille et les digitales. Em. PERROT.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Efficacité relative d'une série d'analeptiques comme antidotes vis-à-vis des doses subléthales et mortelles de pentobarbital, de chloral et d'avertine. BARLOW (O. W.) *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **55**, p. 1-23. — Parmi les analeptiques étudiés comme antidotes des hypnotiques (barbituriques, chloral et avertine), l'auteur a observé l'ordre de valeur suivant : picrotoxine, métrazol, éphédrine, respiration artificielle, coramine, icoral, strychnine et benzoate sodique de caféine.

P. B.

Etudes sur la dose d'éther après médication préanesthésique avec les narcotiques (barbiturates, SO^4Mg et morphine). CALDERONE (F. A.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **55**, p. 24-39. — La marge de sûreté de l'anesthésie à l'éther n'est ni augmentée, ni diminuée par la médication préliminaire avec des doses sédatives de morphine ou de barbiturates, elle est diminuée par le SO^4Mg. L'avantage de l'administration des barbiturates ou de la morphine est dû à la détente mentale et physique que ces substances déterminent. P. B.

Etudes sur les barbiturates. XII. Facteurs régissant la distribution des barbiturates. DILLE (J. M.), LINEGAR (C. R.) et KOPPANYI (T.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 46-61. — La vitesse de disparition du véronal du sang varie inversement avec la dose et de même la vitesse avec laquelle les organes fixent le véronal est relativement plus rapide pour les faibles doses que pour les doses plus élevées. Le véronal disparaît du sang des mammifères plus vite que du sang des poules. La saturation des organes par les barbiturates ne peut être obtenue que par l'administration de doses massives à l'animal. P. B.

Etudes sur les barbiturates. XIII. Analyse de la durée d'action des barbiturates. KOPPANYI (T.), LINEGAR (C. R.) et DILLE (J. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 62-71. — La teneur en barbiturates du cerveau est habituellement plus élevée après administration de pentobarbital et plus basse après administration de véronal sodique ou de luminal sodique que celle des autres tissus. La concentration des barbiturates dans le bulbe est relativement plus élevée que dans les autres parties du cerveau après pentobarbital, mais plus basse après véronal et luminal. P. B.

Etude comparative des effets de l'ortal sodique et de l'amytal sodique sur le muscle lisse isolé. GRUBER (C. M.), SCHOLTEN (R.), DE NOTE (A.) et WILSON (J. F.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 341-350. —

©BIU Santé

L'amytal et l'ortal sodiques diminuent le tonus général et l'amplitude des contractions rythmiques de l'intestin et l'utérus isolés à toutes concentrations. L'ortal et l'amytal sodiques ajoutés au liquide de Locke augmentent son pH et peuvent alors par leur alcalinité déterminer une augmentation du tonus général et de la force des contractions rythmiques du muscle lisse isolé. P. B.

Comparaison des effets de l'amytal sodique et de l'ortal sodique sur l'intestin intact du chien non anesthésié. Gruber (C. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 432-439. — L'ortal sodique et l'amytal sodique diminuent le tonus général et l'amplitude des contractions rythmiques du duodénum, du jéjunum et de l'iléon des chiens non anesthésiés. Sur l'intestin intact du chien non anesthésié la durée de la diminution du tonus et de l'amplitude des contractions rythmiques est moindre avec l'ortal sodique qu'avec l'amytal sodique, à l'inverse de ce que l'on observe sur l'intestin isolé. P. B.

Effets hypnotiques relatifs de quelques aryl et alkyarylthiourées non symétriques. De Beer (E. J.), Buck (J. S.), Ide (W. S.) et Hjort (A. M.), *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **57**, p. 19-33. — Etude de 60 corps. L'effet hypnotique, chez la souris, des thiourées augmente avec l'augmentation du poids moléculaire dans les séries homologues. L'effet maximum se produit quand les substituants aryl atteignent les groupes propyle et aryle. Les arylthiourées et les alkyarylthiourées inférieures non symétriques sont nettement plus actives que leurs urées analogues. Les alkyl arylthiourées plus élevées, cependant ont une activité très voisine de celle des urées analogues. P. B.

Addition et tolérance aux barbiturates. Effets de l'administration quotidienne et de la suppression brusque de luminal sodique et du pentobarbital sodique. Stanton (E. J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **57**, p. 245-252. — Mesure de l'irritabilité déterminée chez le rat par une abstinence de vingt-quatre heures le premier jour et ensuite une fois par semaine, pendant sept semaines, d'injections quotidiennes de phénobarbital sodique à 5 et 15 °/₀, de la dose minima mortelle, ou de pentobarbital sodique à 5,15 et 30 °/₀, de la dose minima mortelle, et ensuite le deuxième, le sixième et le neuvième jour après la suppression définitive. Pas d'augmentation de l'irritabilité d'abstinence. Au contraire, l'irritabilité diminue progressivement, en particulier avec les fortes doses. Degré très faible de tolérance au cours des injections au point de vue de l'irritabilité, mais la durée de l'action somnifère semble être très raccourcie vers la fin de la période d'injection. P. B.

Etudes sur les barbiturates. XV. Excrétion du véronal chez les sujets normaux et néphrétiques. Argy (W. P.), Linegar (C. R.) et Dille (J. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **57**, p. 258-263. — Diminution de l'excrétion urinaire du véronal chez les sujets néphrétiques. P. B.

Sur la cause de la mort retardée chez le rat par le nostal et les barbiturates voisins. Holck (H. G. O.) et Cannon (P. R.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **57**, p. 289-309. — Les injections d'une dose unique appropriée de nostal sodique déterminent la mort secondaire ou retardée du rat, habituellement en un à quatre jours avec dégénérescence graisseuse du foie, du rein,

©BIU Santé

du cœur et des poumons et œdème pulmonaire, habituellement pneumonie. Même les doses subhypnotiques peuvent déterminer une mort retardée. Mêmes effets du pernostone (2-butyl β-bromallyl-barbiturate de soude), mais seulement après des doses relativement plus élevées, un nouvel allongement de la chaîne carbonique, comme dans le rectidon (2-amyl β-bromallyl-barbiturate de soude) ou la méthylation d'un azote dans le nostal, comme dans l'eunarcone, raccourcissent l'action hypnotique nettement et la mort retardée devient exceptionnelle après des doses qui tuent le rat rapidement. L'homologue chloré du nostal détermine la mort retardée du rat presque aussi rapidement que le nostal, action un peu plus faible à cet égard du dichlorallyl-barbiturate et pas de mort retardée après administration de l'homologue chloré du pernostone. L'alurate de soude (homologue hydrogéné du nostal) ne provoque pas de mort retardée administré seul ou avec pilocarpine, ou NaBr ou HBr. Le lapin est plus résistant au nostal que le rat.

P. B.

Sur la répartition de l'acide diéthylbarbiturique dans le cerveau. KEESER (E.) et KEESER (I.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 226-228. — Caractérisation du véronal dans l'encéphale après injection intraveineuse de doses même faibles. P. B.

Y a-t-il une différence dans l'action pharmacologique du véramon et de ses constituants ? FISCHER (R.) et SALZER (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 327-333. — Chez le lapin, par la méthode de MAGNUS, pas de différence entre l'action pharmacologique de la composition moléculaire de PFEIFFER et le mélange simple de véronal et de pyramidon. P. B.

Toxicité des mélanges de pyramidon-véronal. SALZER (H.) et FISCHER (R.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 334-340. — Dans les intoxications par les mélanges de pyramidon et de véronal, la réaction centrale du pyramidon disparaît relativement vite, si bien que finalement on observe une action pure du véronal. Dans la combinaison pyramidon-véronal, le pyramidon ralentit l'excrétion du véronal dans les intoxications par les doses élevées et prolonge pour cette raison l'état narcotique.

P. B.

Recherches sur les rapports qualitatifs et quantitatifs entre les hypnotiques et les analeptiques. KOHN (R.) et JACOBI (M.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 448-458. — Etude du réveil déterminé par la coramine, le cardiazol et l'hexétone au cours du sommeil hypnotique.

P. B.

Le Gérant : LOUIS PACTAT.

Paris. — A. MARETHEUX et L. PACTAT, imp., 1, rue Cassette.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (39e ANNÉE) N° 7. — JUILLET 1937

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

J. FOURNIER et D. BACH. Sur le mécanisme de l'absorption des acides organiques par les champignons inférieurs. 353

E. LÉGER. A la recherche d'un procédé rigoureux de dosage de la morphine dans l'opium. 366

P. FOURMENT et H. ROQUES. Sur deux nouveaux procédés de caractérisation et de différenciation de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine 372

F. CAUJOLLE. Elimination biliaire de la quinidine 376

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux. 379

2° Journaux, Revues, Sociétés savantes 383

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Sur le mécanisme de l'absorption des acides organiques par les champignons inférieurs.

INTRODUCTION.

C'est une notion aujourd'hui familière que l'action antiseptique ou toxique des acides organiques est, à concentration molaire égale, plus élevée que celle des acides minéraux forts. On l'attribue à leur faible dissociation grâce à quoi leurs solutions sont riches en molécules non ionisées, très aptes à traverser les ultra-pores de la membrane végétale. Par contre, on ne paraît pas, dans les études portant sur la valeur nutritive de ces substances, avoir complètement réalisé l'importance des notions obtenues avec les antiseptiques. C'est le savant japonais SAKAMARU, en 1927 (1), qui semble le premier avoir fait le rapprochement. Cet auteur, en reprenant avec l'*Aspergillus niger* les études que l'un de nous [BACH (2), 1925] avait poursuivies avec l'*Aspergillus repens* sur la toxicité de l'acide oxalique, a constaté que l'*A. niger* est capable d'absorber l'acide oxalique, mais seulement quand le milieu est fortement acide (pH $< 3,5$) et renferme des molécules non ionisées.

* Reproduction interdite sans indication de source.

1. T. SAKAMURA, *Japan. Journ. of Bot.*, 1927, **3**, p. 245.
2. D. BACH. *Thèse Doct. ès sc.*, Paris 1935.

©BIU Santé

L'*Aspergillus repens* n'avait pu nous conduire à ce résultat, car il est extraordinairement sensible à l'action antiseptique des moindres traces des molécules (COOH-COOH). L'importance du fait découvert par SAKAMURA nous a incités à étendre ces études à d'autres germes et à d'autres acides. On est d'ailleurs vite limité, dans cet ordre d'idées, par l'insuffisance des méthodes de dosage des acides organiques, dans des liquides aussi complexes que les milieux de culture.

On trouvera dans la thèse récemment soutenue par l'un de nous devant la Faculté de Pharmacie (3) une bibliographie détaillée de la question, l'exposé des techniques mises en œuvre et l'ensemble des résultats obtenus. Nous nous proposons simplement ici de discuter les conclusions de ce travail et de montrer comment on peut les envisager dans le cadre de la Physiologie générale. Ces notions et les méthodes d'étude que l'on peut en déduire seront particulièrement fécondes.

Acide oxalique.

Rappelons d'abord quelques données physico-chimiques sur cet acide. C'est un acide bibasique dont les constantes de dissociation ont pour valeur :

$$k_a = 3{,}8 \times 10^{-2} \qquad k_b = 4.9 \times 10^{-5}.$$

Sur ces données et en appliquant les formules de MICHAELIS (1914), on peut calculer les valeurs, en fonction du pH, du reste de dissociation ou pourcentage des molécules non ionisées (COOH-COOH), du pourcentage de la phase (COOH-COO) et enfin du pourcentage des ions (COO-COO). Ces valeurs permettent de construire des courbes représentatives (tableau I).

A pH 0, le reste de dissociation est voisin de l'unité. Il diminue ensuite jusqu'à pH 3,5-pH 4 où, pratiquement il s'annule. A partir de ce moment on ne trouve plus en solution de molécules non ionisées. La phase (COOH-COO) part de zéro à pH 0 et augmente régulièrement jusqu'à pH 2,86 où elle passe par un maximum supérieur à 90 %, puis diminue pour s'annuler aux environs de pH 6,5 à pH 7. Enfin, les ions (COO-COO) ne font leur apparition que vers pH 2 et à partir de pH 6,5 à pH 7 représentant la totalité de l'acide oxalique présent.

Au point de vue physiologique, l'acide oxalique présente un grand intérêt. C'est d'abord un produit fréquent du métabolisme des moisissures. Il peut être produit et déversé en quantités énormes dans le milieu extérieur (diffusion de l'intérieur vers l'extérieur) et cela, semble-t-il, dans deux cas assez distincts :

3. J. FOURNIER. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1936.

©BIU Santé

a) Lorsque le champignon lutte contre l'alcalinisation (emploi d'un aliment physiologiquement alcalin comme les nitrates, milieux alcalins, accumulation d'une grande quantité d'ammoniaque lorsque l'on utilise la peptone comme seul aliment hydrocorbané, etc.). C'est l'acide oxalique de neutralisation de MOLLIARD.

TABLEAU I. — *Valeur des constantes d'ionisation et des restes de dissociation de l'acide oxalique*; q, *reste de dissociation*; a_1, *degré de dissociation de la phase* [*COOH-COOH*]; a_2, *degré de dissociation de la phase* [*COOH-COO*].

pH	q	a_1	a_2
0	96,4	3,66	0,00
0,5	89,3	10,70	0,01
1	72,4	27,5	0,06
1,5	45,4	54,4	0,19
2	20,8	78,7	0,58
2,5	7,6	90,8	1,60
3	2,5	93,4	4,1
3,5	0,70	85,9	13,4
4	0,17	67,2	32,6
4,5	0,03	39,2	60,8
5	0,004	16,9	83,10
5,5	0,0005	6,06	93,94
6	»	1,96	98,04
6,5	»	0,64	99,36
7	»	0,20	99,80
7,5	»	0,06	99,94

b) Quand il y a un trouble dans le métabolisme des glucides, créé, d'après MOLLIARD, par un déséquilibre dans la nutrition minérale du champignon et notamment par une carence en potassium.

On sait, d'autre part, que l'acide oxalique a quelque valeur alimentaire pour les moisissures (CZAPECK, RAVIN, BUTKEWITSCH, NIKITINSKY, WEHMER, etc.), mais l'ignorance où se trouvaient ces auteurs des conditions exactes de l'assimilation de ce corps rend leurs résultats incertains. D'ailleurs le fait même que ce corps, lorsqu'il est produit dans la cellule, ne peut être retenu par elle et est excrété au dehors, témoigne d'une valeur alimentaire médiocre.

Mais l'acide oxalique est surtout connu comme antiseptique. Le mécanisme de son action toxique a été élucidé par l'un de nous (BACH, *Thèse* 1926) pour l'*Aspergillus repens*. La toxicité est due à la fois aux molécules entières et à la phase (COOH-COO) qui existe en solution jusqu'à pH 6,5.

En s'inspirant de la méthode que nous avions élaborée à cette occasion, SAKAMURA a pu élucider à son tour le mécanisme de l'assimilation de cet acide par l'*Aspergillus niger*. Ce champignon n'est susceptible de consommer l'acide oxalique que dans les milieux assez acides pour

©BIU Santé

renfermer des molécules non ionisées, c'est-à-dire d'un pH inférieur à pH 3,5. L'assimilation se produit, même en présence de glucose. On comprend, après cela, que les auteurs antérieurs qui ne se préoccupaient pas de l'état physico-chimique de leurs solutions, ne pouvaient arriver qu'à des résultats contradictoires.

Nouvelles expériences sur l'assimilation de l'acide oxalique. — Les expériences de SAKAMURA ont été reprises à l'aide de deux méthodes différentes : par culture directe et par la méthode des voiles préformés. De plus, elles ont été étendues à quatre organismes : *Aspergillus niger*, *As. repens*, *Penicillium glaucum*, *Cunninghamella echinulata*.

Avec l'*A. niger*, dans la méthode des cultures directes, nous avons retrouvé les résultats de SAKAMURA. L'acide oxalique est absorbé, même en présence de glucose, mais seulement quand le milieu est plus acide que pH 3,5, c'est-à-dire lorsqu'il renferme des molécules non ionisées.

La méthode des voiles solides permet, entre autres avantages, d'étudier l'attaque de l'acide oxalique, même en l'absence de glucose. Dans ce cas, les résultats sont beaucoup plus nets. Comme la croissance du mycélium est très faible, l'acide oxalique apparaissant avant tout comme un aliment respiratoire, on se rapproche des conditions d'action des enzymes. Le tableau ci-dessous (II) donne un exemple des

TABLEAU II. — *Absorption d'acide oxalique par les mycéliums d'*Aspergillus niger. *Durée du contact : vingt-quatre heures ; température, 30° ; acide oxalique initial dans 25 cm³ de milieu 140 milligr.*

pH initial.	2,75	3,34	3,95	5,29	6,25
pH final.	3,30	3,93	5,47	5,85	6,38
pH moyen.	3,02	3,63	4,71	5,57	6.31
Acide oxalique absorbé, milligr.	30	19	16	5	1
Mycélium milligr.	192	171	171	171	164

résultats obtenus. On remarquera que la consommation de l'acide oxalique ne s'arrête pas ici à pH 3,5, au moment où les molécules non ionisées disparaissent du milieu ; elle ne s'annule qu'aux environs de pH 6,5, c'est-à-dire lorsque la phase (COOH-COO) disparaît elle-même de la solution. En milieux glucosés, les résultats sont du même ordre, mais moins nets ; d'autre part, l'alcalinisation qui accompagne l'assimilation de l'acide oxalique est ici masquée par une acidification due à la nutrition azotée.

L'*Aspergillus repens* (tableau III) a un comportement spécial : comme l'un de nous l'avait déjà montré, il est extrêmement sensible à l'action antiseptique de l'acide oxalique : il ne se développe jamais en sa présence, quand le pH est inférieur à 3,5, c'est-à-dire quand le

©BIU Santé

milieu renferme des molécules non ionisées. Les voiles préformés eux-mêmes manifestent la même sensibilité, et, au-dessous de pH 3,5, n'absorbent pas d'acide oxalique et paraissent tués. Pour les pH supérieurs à 3,5, l'action observée est proportionnelle au *Ch* du milieu, c'est-à-dire à la concentration de la phase (COOH-COO)—, par conséquent, valeur alimentaire et toxicité marchent exactement de pair et sont commandées par le mécanisme de la perméabilité à la phase (COOH-COO). (Voir tableau III, qui donne un exemple des résultats obtenus en vingt-quatre heures avec des voiles d'un poids moyen de 140 milligr.).

TABLEAU III. — *Absorption d'acide oxalique par le mycélium d'*Aspergillus repens. *Durée du contact : vingt-quatre heures; température, 27°; acide oxalique initial dans 25 cm³ de milieu 140 milligr.*

pH { initial.	2,62	3,17	4,34	5,26	6,25	6,99
pH { final.	2,68	3,20	6,16	6,28	6,38	7,03
pH { moyen.	2,65	3,18	5,25	5,77	6,31	7,01
Acide oxalique consommé milligr.	0,5?	0	22	11,5	2,5	0
Mycélium milligr..	148	137	143	138	136	140

Le *Penicillium glaucum* se comporte dans l'ensemble comme l'*Aspergillus niger*. Quant au *Cunninghamelle echinulata*, il ne paraît pouvoir assimiler que les molécules non ionisées et dans de faibles proportions d'ailleurs.

Acide lactique.

L'acide lactique est un acide relativement fort ; sa constante de dissociation est égale à $ka = 1{,}38 \times 10^{-4}$ avec point de demi-dissociation égal à pH 3,86. Le reste de dissociation voisin de 100 aux environs de pH 1,80 diminue ensuite et s'annule aux environs de pH 6 où l'acide est pratiquement tout à fait ionisé.

Au point de vue physiologique, il est inutile d'insister sur l'extraordinaire importance de ce corps au cours des phénomènes de respiration et de fermentation, tant chez les animaux et les bactéries que chez les champignons. C'est un produit constant des fermentations bactériennes chez presque toutes les espèces. Il se forme dans la rupture de la molécule au cours de la contraction musculaire et peut ensuite reformer la molécule de glucose, pendant la phase de repos. C'est un des points de départ probable de la synthèse protéique à partir de l'ammoniaque. Sa valeur alimentaire pour les bactéries et les champignons en particulier est bien connue, cependant les auteurs qui l'ont utilisé ne paraissent pas avoir accordé une attention suffisante à l'état physico-chimique de ses solutions.

©BIU Santé

TABLEAU IV. — *Valeur du degré de dissociation* a *et du reste de dissociation* q *de l'acide lactique.*

pH	q	a
0	100	0
0,5	99,96	0,04
1	99,90	0,10
1,5	99,60	0,40
2	98,60	1,40
2,5	96,15	3,85
3	87,70	12,30
3,5	69,40	30,60
4	42	68
4,5	18,70	81,30
5	6,75	93,25
5,5	2,25	97,75
6	0,72	99,28
6,5	0,23	99,77
7	0,07	99,93
7,5	0,02	99,98

Malgré son activité physiologique qui le rend apte à être métabolisé par la cellule, c'est un antiseptique bien connu. On sait ainsi que la fermentation lactique met généralement le lait à l'abri des phénomènes de putréfaction. L'un de nous a récemment eu l'occasion de préciser le mécanisme de cette action antiseptique (BACH). C'est encore la concentration en molécules non ionisées, réglée elle-même par le pH du milieu qui commande l'action observée.

EXPÉRIENCES SUR LA CONSOMMATION DE L'ACIDE LACTIQUE PAR LES MYCÉLIUMS DE CHAMPIGNONS INFÉRIEURS.

Pour des raisons techniques (difficultés du dosage de l'acide lactique en présence de glucose), la consommation de l'acide n'a été étudiée que dans des milieux dépourvus de glucides et par la méthode des voiles solides préformés..

Dans tous les cas, sauf celui de l'*Aspergillus repens*, on trouve une consommation régulière de l'acide lactique qui présente son maximum en milieu très acide, diminue régulièrement et s'annule vers pH 6. Les courbes de consommation rappellent étroitement les courbes du reste de dissociation, ce qui conduit encore à admettre la diffusion uniquement sous forme de molécules non ionisées (tableau V). La consommation est d'ailleurs beaucoup plus importante qu'avec l'acide oxalique, et les mycéliums augmentent visiblement de poids.

Avec l'*Aspergilus repens*, on arrive à la conclusion surprenante que, quel que soit le pH considéré, l'acide lactique ne pénètre jamais dans le mycélium. On pourrait penser que ce fait est dû à la haute toxicité

©BIU Santé

TABLEAU V. — *Absorption de l'acide lactique par les mycéliums d'*Aspergillus niger. *Durée du contact : vingt heures ; température, 30° ; acide lactique initial dans 25 cm³ de milieu,* 280 *milligr.*

pH	initial.	2,63	5,07	5,82	6,13
	final.	2,57	5,70	6,30	6,22
	moyen.	2,60	5,38	6,06	6,16
Acide lactique absorbé, milligr.		131	28	17	10
Mycélium, milligr.		123	194	176	188

de cette substance pour cet organisme. Il n'en est rien car sa présence ne modifie pas le développement du champignon quel que soit le pH du milieu. Nous avons donc ici l'exemple d'un être vivant pour qui l'acide lactique se comporte comme un corps inerte, soit que sa membrane lui soit rigoureusement imperméable, soit qu'il soit dans l'impossibilité de l'utiliser. Nous pencherions plutôt pour la première hypothèse, car il ne dépend pas d'un être vivant de modifier les conditions de dissociation d'un acide, qui ici aboutissent à la production d'une quantité importante d'ions H, dont l'effet toxique est inévitable.

Acide acétique.

La constante de dissociation de ce corps est égale à $ka = 1,8 \times 10^{-5}$. Le reste de dissociation est encore voisin de 100 à pH 2 il atteint 50 % à pH 4,74 ; enfin il s'annule aux environs de pH 7 à 7,5. (Voir tableau VI).

TABLEAU VI. — *Valeur du reste de dissociation* q *et du degré de dissociation* a *de l'acide acétique.*

pH	q	a
0,0.	»	»
0,5.	»	»
1.	99,98	0,02
1,5.	99,94	0,06
2,0.	99,80	0,20
2,5.	99,40	0,60
3,0.	98,23	1,77
3,5.	94,61	5,39
4,0.	84,76	15,25
4,5.	63,61	36,39
5,0.	35,71	64,29
5,5.	14,93	85,07
6,0.	5,26	94,74
6,5.	1,72	98,28
7,0.	0,55	99,45
7,5.	0,19	99,83

©BIU Santé

D'autre part, il s'agit d'une substance tensio-active et lipo-soluble, qui peut pénétrer dans la cellule par dissolution dans les lipoïdes de la membrane (OVERTON), c'est-à-dire dans des conditions autres que la diffusion de molécules électriquement neutres à travers les ultra-pores de cette membrane. Enfin, grâce à sa tensio-activité, il peut conformément au théorème de GIBBS-THOMSON, s'accumuler à la surface de séparation cellule-milieu, ce qui crée pour lui des conditions d'équilibre toutes différentes.

Au point de vue physiologique, l'acide acétique est, comme le corps précédent, à la fois :

a) Un produit du métabolisme, susceptible de se former dans la cellule et d'être déversé dans le milieu, en particulier chez les Bactéries.

b) Une substance alimentaire pouvant, dans une certaine mesure, remplacer les glucides. Mais comme tous les travaux antérieurs sur ce sujet ont négligé les points de vue physico-chimiques exposés ci-dessus, les résultats obtenus sont souvent d'interprétation difficile.

c) Un antiseptique qui est actif sur les bactéries, et sur les champignons sous forme de molécules non ionisées.

Assimilation de l'acide acétique.

Les quatre germes étudiés se comportent sensiblement de la même façon. On peut prendre comme type l'*Aspergillus niger* qui, d'ailleurs, manifeste l'activité la plus élevée. Les résultats d'une expérience sont donnés tableau VII. On voit que l'assimilation est ici sensiblement

TABLEAU VII. — *Absorption de l'acide acétique par les mycéliums d'*Aspergillus niger : *Durée du contact : vingt-quatre heures; température, 27°; poids d'acide acétique initial dans 25 cm³ : 187 milligr.*

pH initial.	5,92	6,55	6,91	7,53
pH final.	6,88	7,49	7,58	7,15
pH moyen.	6,40	7,02	7,25	7,34
Acide lactique absorbé, milligr.	161	159	124	131
Mycélium, milligr.	402	427	405	400

indépendante du C*h* du milieu, c'est-à-dire de la concentration en molécules non ionisées. Sans doute les milieux les plus acides donnent lieu à une pénétration plus intense. Mais, dans les milieux voisins de la neutralité, la consommation, au lieu de s'annuler presque complètement, reste encore à un niveau élevé, bien que la concentration en molécules non ionisées soit tombée à un taux très faible. Nous esti-

©BIU Santé

mons que ce comportement spécial de l'acide acétique doit être attribué à sa tensio-activité qui tend à accumuler l'acide à la surface de la cellule et à sa lipo-solubilité qui lui fournit un moyen nouveau de pénétration et doit certainement troubler profondément les mécanismes habituels.

Discussion générale.

Dans tous les cas que nous venons d'étudier, qu'on opère par la méthode des cultures directes ou par celle des voiles préformés, nous avons assisté à une consommation notable des trois acides étudiés. Celui qui manifeste la valeur alimentaire la plus considérable est l'acide lactique, ce qui ne saurait surprendre. En vingt-quatre heures, un mycélium d'*A. niger* de 200 milligr. environ, consomme jusqu'à 130 milligr. de cet acide, 30 milligr. d'acide oxalique et 160 milligr. d'acide acétique (mais ici les mycéliums pesaient 400 milligr.), ce qui représente :

2/3 de son poids d'acide lactique ;
1/3 de son poids d'acide acétique ;
1/7 de son poids d'acide oxalique.

Des assimilations aussi fortes font penser que ces substances servent à la moisissure d'aliment respiratoire.

D'une façon générale et sauf les cas que nous avons signalés, la diffusion des acides organiques est proportionnelle à la concentration en ions hydrogène des milieux, c'est-à-dire, d'après ce que nous savons, à la concentration de leurs molécules non ionisées. Courbes d'assimilation et courbes de restes de dissociation sont exactement superposables. Cette conclusion est trop conforme aux données de la physiologie pour être discutée plus longuement. On admet, en effet, que le mode normal de diffusion des électrolytes est le passage des molécules électriquement neutres à travers les ultra-pores des membranes, les vitesses de diffusion étant conditionnées par la concentration de ces molécules des deux côtés du septum et par le volume et la forme de ces molécules. Dorénavant toutes les études portant sur l'assimilation des acides organiques devront tenir compte de ces faits et l'on ne devra plus conclure à l'inassimilabilité d'un acide lorsque l'on s'est contenté de l'essayer en milieu voisin de la neutralité.

Cas de l'oxalate acide de (COOH-COO) —. L'expérience nous a également montré que la phase (COOH-COO)+ est assimilable par tous les germes étudiés. C'est l'anion issu de la première phase de dissociation de l'acide oxalique, et, porteur de charges négatives, il ne devrait pas pouvoir traverser les membranes. Mais il se comporte aussi, à partir de pH 2,26, comme une molécule ionisable en ions (COO-COO) et (H) +. Sa pénétration pose un problème général pour tous les diacides et qui ne paraît pas encore avoir été discuté. Peut-être ce

©BIU Santé

corps diffuse-t-il, sous forme de paires d'ions (COOH-COO) —+ (H) +, suivant un mécanisme actuellement admis pour les électrolytes forts.

Peut-être aussi cette forme se comporte-t-elle comme une molécule électriquement neutre.

Cas de l'acide acétique. — Les résultats déjà obtenus par l'un de nous et les expériences actuelles prouvent qu'en milieu acide, la diffusion se fait sous forme de molécules électriquement neutres et proportionnellement à leur concentration. Mais dans les milieux voisins de la neutralité, où d'ailleurs le reste de dissociation n'est pas nul, la diffusion continue à se faire, à un taux particulièrement élevé et pratiquement constant. Nous pensons qu'il faut, ici, faire intervenir la tensio-activité de cet acide, qui provoque son accumulation à la surface de séparation cellule-milieu et sa lipo-solubilité qui lui crée un mode nouveau de pénétration.

Toxicité et valeur alimentaire des acides organiques.

Si l'on rapproche les résultats que l'un de nous avait déjà obtenus sur la toxicité de ces substances, pour l'*A. repens* comme pour les Bactéries (Bach, 1925, 1932), et les données nouvelles sur leur valeur alimentaire, on est frappé du fait que ces deux manifestations relèvent de la même cause : la pénétration des molécules non ionisées. La concentration des molécules dans le milieu, les différences de pH entre le milieu extérieur et le milieu intérieur cellulaire, règlent la vitesse de passage. Une fois le corps arrivé dans la cellule, le résultat intoxication ou assimilation va dépendre de faits nouveaux, dont nous allons essayer d'analyser l'action.

Les molécules qui seules ont pénétré dans le milieu cellulaire ne peuvent évidemment y persister sous cette forme ; elles subissent une ionisation immédiate en engendrant des cations (H)+ et des anions (R-COO) —. Une fraction seulement restera sous forme moléculaire. L'égalité de concentration des molécules des deux côtés de la paroi ne pourra être atteinte que lorsqu'une quantité notable d'acide aura traversé ; ces simples considérations expliquent qu'il puisse y avoir une véritable concentration de l'acide dans la cellule : il suffit que le pH cellulaire soit supérieur au pH du milieu extérieur. On peut même envisager que, dans certains cas, l'acide atteindra dans la cellule une concentration globale supérieure à celle qui existe dans le milieu. C'est ce que Lapicque a appelé *épictèse* et dont le déterminisme n'a ici rien de mystérieux.

Mais cette accumulation d'un acide ionisable dans la cellule aboutit à un enrichissement du contenu en ions H, suffisant pour vaincre les mécanismes tampons qui régularisent le pH cellulaire. Celui-ci se déplacera vers l'acidité et quand le C*h* atteindra une valeur suffisante,

©BIU Santé

le cytoplasme subira des modifications irréversibles se traduisant par sa floculation et sa coagulation. On aboutit ainsi à la mort de la cellule. Le symptôme caractéristique de l'intoxication par les ions H est, en effet, la floculation ou la coagulation (Addoms, Sakamura).

La diffusion brutale des acides organiques aboutit donc, en règle générale, à des phénomènes toxiques, à moins qu'il n'intervienne des réactions de défense ou de détoxication. Celles-ci peuvent être de plusieurs ordres :

a) Neutralisation par les bases présentes ou apparues en même temps dans la cellule : telle est l'ammoniaque. C'est, en somme, la mise en jeu des tampons qui protègent la fixité du pH cellulaire. Un cas particulièrement intéressant sera offert par la formation de sels insolubles (oxalate de calcium) qui constituent un excellent mécanisme de détoxication.

b) Copulation avec l'ammoniaque pour aboutir à la formation d'acides aminés dont l'enchaînement ultérieur conduit à la synthèse des protides. Le type en est la copulation de l'acide lactique à l'ammoniaque pour donner de l'alanine. On dira alors que l'acide sert d'aliment plastique.

c) Combustion respiratoire où l'acide est engagé dans les phénomènes d'oxydo-réduction qui constituent la respiration cellulaire. L'acide joue alors le rôle d'aliment thermique. En contre-partie, on peut prévoir qu'un afflux insuffisant d'air, ou mieux, des conditions anaérobies, suspendant cette réaction de détoxication, faciliteront les phénomènes d'intoxication.

Il y a donc une série de faits, les uns banaux, les autres mettant en jeu les propriétés spécifiques de la cellule et aboutissant à l'utilisation alimentaire de l'acide. C'est lorsqu'ils sont absents ou débordés par un afflux trop brutal que se manifestent les phénomènes d'intoxication. Intoxication et alimentation peuvent donc se rencontrer chez un même germe, suivant les conditions opératoires. Ces faits rappellent très exactement les phénomènes étudiés par Mevius et par l'un de nous pour l'ammoniaque.

Phénomènes d'extravasion des acides.

Il est un autre aspect du problème que l'un de nous a déjà étudié pour l'ammoniaque et que nous retrouvons ici dans le cas de l'acide oxalique, avec l'*A. niger*. Cet organisme est capable, comme on sait, de produire, dans certaines conditions, des quantités énormes d'acide oxalique qui est ensuite déversé dans le milieu où il s'accumule. Le mécanisme de cette diffusion de l'intérieur vers l'extérieur a été peu étudié. On ne pourra d'ailleurs l'aborder sérieusement qu'en déterminant le pH intérieur cellulaire du champignon. Il y a là tout un

©BIU Santé

chapitre nouveau du problème de la fermentation oxalique que nous nous proposons de reprendre.

A priori, on peut prévoir que les conditions de l'extravasion seront réalisées quand le pH cellulaire sera inférieur (plus acide) au pH du milieu. On sait d'ailleurs que la production de l'acide oxalique est favorisée par toutes les causes amenant l'alcalisation des milieux. On peut alors penser que les conditions de l'équilibre sont telles que l'acide acquiert dans la cellule une concentration en molécules non ionisées supérieure à celle qui existe à l'extérieur. Comme conséquence, l'acide quitte la cellule.

Au cours des expériences de cultures directes de l'*A. niger*, sur milieux pourvus de glucose et d'acide oxalique et où le nitrate de potassium, aliment oxaligène, constitue la source d'azote, on a précisément obtenu des résultats très curieux : un mycélium se trouve successivement placé dans des conditions où il peut absorber ou rejeter de l'acide. Les résultats de ces expériences figurent dans le tableau VIII ci-joint. On y a indiqué non seulement le pH atteint chaque jour par le milieu, mais aussi les quantités d'acide absorbées ou excrétées au même moment par les mycéliums. Remarquons d'abord que, quel que soit le pH initial, la réaction de tous les milieux vient converger vers pH 3,5-pH 4 qui résulte de l'équilibre entre l'absorption et l'excrétion de l'acide.

TABLEAU VIII. — *Culture de l'*Aspergillus niger *sur un milieu renfermant 140 milligr. d'acide oxalique et 1125 milligr. de glucose.*

SÉRIES	pH initial	AGE des cultures	RÉCOLTE (milligr.	GLUCOSE final (milligr.)	pH final	ACIDE oxalique présent (milligr.)	VARIATIONS journalières de l'acide oxalique
I	2,25	3	39	1 070	2,96	134	— 6
		4	102	540	3,59	146	+ 12
		5	362	0	3,62	175	+ 29
		6	»	0	4,04	174	— 1
II	3,25	3	192	710	4,14	140	0
		4	314	115	3.71	201	+ 61
		5	336	0	4,05	187	— 14
		6	»	0	4,39	181	— 6
III	4,48	3	198	611	3,86	210	+ 70
		4	352	4	3,31	313	+ 103
		5	276	0	3,96	273	— 42
		6	»	0	3,99	268	— 4
IV	6,45	3	176	525	3,85	207	+ 67
		4	310	30	3,11	358	+ 171
		5	304	0	3,49	335	— 23
		6	»	0	3,77	328	— 7

©BIU Santé

Les milieux plus acides que pH 3,5 absorbent de l'acide oxalique, ce qui alcalinise le milieu et le ramène dans la zone pH 3,5. Les milieux de pH initial 3,5 ne semblent donner lieu au début à aucun mouvement d'acide. Par contre, les milieux plus alcalins, excrètent tous des quantités d'acide qui peuvent être énormes; 218 milligr. en quatre jours pour la série 4. A partir du quatrième jour, toutes les cultures se trouvent ramenées dans la même zone et sont le siège des mêmes oscillations. L'excrétion d'acide amène le mycélium dans des conditions où l'excrétion cesse et cède le pas à l'absorption. D'où alcalinisation qui fait repasser le milieu dans les conditions où l'excrétion est possible.

De là ces fluctuations journalières du pH et de l'acide se commandant mutuellement. De cette expérience on peut d'ailleurs penser que le pH intérieur cellulaire de l'*A. niger* doit être voisin de pH 3,5.

Conclusions.

1° On peut poser en règle générale que les acides organiques pénètrent dans la cellule sous forme de molécules électriquement neutres. Pour une concentration d'acide donnée, les résultats seront donc essentiellement réglés par le pH du milieu d'où dépend la valeur du reste de dissociation.

2° La tension-activité et la lipo-solubilité des acides gras (acide acétique) peuvent, au voisinage de la neutralité, modifier les résultats escomptés d'après les notions ci-dessus. En effet, l'acide gras s'accumule ainsi à la surface de séparation membrane-milieu et trouve dans sa dissolution dans les lipoïdes de la membrane un nouveau moyen de pénétration.

3° Les acides bibasiques du type de l'acide oxalique, peuvent diffuser non seulement sous forme de molécules non dissociées, mais aussi sous forme (COOH-COO), peut-être par le jeu de couples d'ions de signe contraire.

4° En évitant les phénomènes secondaires apportés par la croissance rapide du mycélium, l'assimilation des acides organiques s'accompagne d'une alcalinisation des milieux et d'une acidification du contenu cellulaire.

5° Celle-ci est inévitable quel que soit l'acide considéré. Mais la cellule peut lutter contre une variation trop rapide de la concentration en ions H par les systèmes tampons qu'elle possède. Quand l'afflux est trop brutal, ces mécanismes sont débordés et le cytoplasme s'acidifie et ne tarde pas à présenter des phénomènes de floculation et de coagulation, prélude de la mort.

6° Certaines espèces possèdent en outre des mécanismes de défense particuliers. Elles peuvent détoxiquer l'acide organique, soit en le

©BIU Santé

précipitant sous forme de combinaisons insolubles (oxalate de calcium), soit en le copulant avec l'ammoniaque pour former des acides aminés, soit en l'utilisant dans les phénomènes respiratoires. Dans ces cas, l'acide cesse de se comporter comme un antiseptique et sert d'aliment plastique ou énergétique.

7° En présence d'aliments oxaligènes (NO_3K), et sur un milieu renfermant déjà de l'acide oxalique, l'*Aspergillus niger* peut, suivant les conditions, absorber l'acide oxalique ou en rejeter dans le milieu. Le phénomène paraît sous la dépendance des pH respectifs de la cellule et du milieu. Des variations relativement faibles du pH de ce milieu auront ainsi pour résultat l'absorption ou l'excrétion de l'acide, d'où résulte une remarquable stabilisation du pH du liquide de culture.

J. FOURNIER. D. BACH.

A la recherche d'un procédé rigoureux de dosage de la morphine dans l'opium.

Cette question a déjà fait l'objet d'une étude parue dans ce journal (1). J'ai dû conclure avec d'autres auteurs, tels que WALLINGFORD et HOMEYER (2) qu'aucune des méthodes décrites jusqu'ici, y compris celle de la Société des Nations, n'est satisfaisante. Il y aurait peut-être lieu de se montrer moins sévère au sujet de deux méthodes proposées depuis trop peu de temps pour qu'il soit possible de les juger équitablement, je veux parler des méthodes de RUSTING et de MANNICH.

La méthode de RUSTING, publiée en 1931 et reproduite dans la première partie de cette revue, a été simplifiée l'année suivante (3) par son auteur à la suite de l'expérience suivante.

Deux séries de six opiums, de provenances différentes, ont été essayées d'après sa méthode. Avec la série A, la morphine a été recueillie après dix minutes d'agitation ; avec la série B, la récolte des cristaux n'eut lieu qu'après vingt-quatre heures ; de plus, cette morphine fut reprise par l'alcool méthylique. Les différences observées dans les deux séries d'expériences furent insignifiantes et ne dépassèrent pas 0,3 %. La conclusion de RUSTING est que dix minutes suffisent pour obtenir la précipitation totale de la morphine. VAN ITALLIE, en 1891, avait déjà limité à un quart d'heure le temps de

1. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1937, **44**, p. 214-223.
2. *Journ. of the amer. pharm. Assoc.*, 1936, **25**, p. 402-414.
3. *Archiv der Pharm.*, 1932, **270**, p. 323-328.

©BIU Santé

l'agitation avec l'éther, suivie d'un repos de dix minutes avant la récolte des cristaux.

Dans cette opération, la précipitation de la morphine précède celle du méconate de calcium, c'est ce que reconnut Rusting qui, après avoir recueilli la morphine, conserva les eaux-mères dans des tubes scellés ; celles-ci abandonnèrent des dépôts, tantôt après un quart d'heure, tantôt après quelques heures, tantôt après une nuit. Ces dépôts, redissous dans SO^4H^2 dilué, ne réduisaient pas l'acide iodique, ils ne contenaient donc pas de morphine. Le retard apporté à la récolte des cristaux de morphine a par conséquent l'inconvénient de souiller ceux-ci de quantités plus ou moins grandes de méconate de calcium, en plus de celui de retarder inutilement la connaissance du résultat des analyses.

La présence de morphine insoluble dans l'opium, signalée par Desbourdeaux et généralement admise, a été niée par Rusting en se basant sur l'expérience suivante. Après avoir épuisé l'opium par l'eau froide, le marc fut mélangé avec de la chaux et soumis à une nouvelle extraction. De ce liquide, l'auteur ne put retirer de morphine, d'où il conclut que toute la morphine est contenue dans l'opium sous forme de combinaison soluble dans l'eau froide. Ces résultats ont été confirmés en 1936 par H. Lestre, R. Jourdain et G. Van Moorleghem (4), en ce qui concerne l'opium de Turquie.

La contradiction n'est cependant qu'apparente si l'on se représente que, d'après Hollmann et Eder, cette morphine insoluble (oxydimorphine) ne se formerait que pendant la conservation de l'opium en magasin. En conséquence, l'opium de préparation récente ne devrait pas contenir de morphine insoluble ; ce fut peut-être le cas de l'opium traité par Rusting et par les autres auteurs.

Ce qui fait l'originalité de la méthode de Mannich, c'est que, contrairement aux autres méthodes, le composé pesé n'est pas la morphine, mais son éther 2.4.dinitrophénylique, composé fort peu soluble dans le milieu où l'on opère, soit seulement 0 gr. 006 dans 100 cm^3 d'alcool méthylique à 50 %. Le poids moléculaire élevé de cet éther : 451, presque le double de celui de la morphine : 285, contribue à rendre plus exacts les résultats obtenus. Voici quelles sont les principales propriétés de ce composé.

Fines aiguilles presque incolores, anhydres, jaunissant par une longue exposition à l'air, ne fondant qu'en se décomposant, peu solubles dans les carbures d'hydrogène, l'acétone, les acides minéraux dilués, plus solubles dans l'acide acétique et le dioxane.

Ce corps est facilement saponifié par ClH dilué au bain-marie. On pouvait donc supposer qu'en opérant en présence d'un excès de

4. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1936, **43**, p. 630-634.

©BIU Santé

ClH titré, on pourrait, en dosant cet excès d'acide, en déduire par différence la quantité d'acide consommé dans l'opération. Il n'en est rien, le virage des indicateurs : rouge de méthyle ou orangé de méthyle ne pouvant être saisi, mais BAUMGARTNEN a observé que cet inconvénient disparaissait si l'on opérait en présence d'un excès de ClNa. Dans la suite, cette observation sera mise à profit.

Je rappellerai que le pourcentage P de la morphine, quand on applique la méthode de MANNICH, se calcule à l'aide de la formule suivante, pour l'opium supposé sec.

$$P = \frac{(1.000 + E + F)p \times 3,16}{100 - F}.$$

Dans ma dernière étude (*loc. cit.*), j'ai indiqué la signification de tous les termes de cette formule, sauf celle du facteur 3,16 ; le moment est venu de réparer cette omission.

Remarquons que 1 gr. de 2.4.dinitrophénylmorphine correspond à 0 gr. 632 de morphine, la quantité de morphine correspondant à p sera donc égale à $p \times 0,632$. En supposant, ce qui n'est pas exact, que cette quantité corresponde aux 25 gr. de solution calcique d'où l'on est parti, la quantité de morphine contenue dans la totalité de la solution calcique que fourniraient 100 gr. d'opium, c'est-à-dire dans $1.000 + E + F$, serait

$$\frac{(1.000 + E + F)p \times 0,632}{25}$$

Rappelons que les 25 gr. de solution calcique correspondent aux 70 gr. de liquide obtenus après addition de la solution alcaline d'oxalate neutre de potassium ; mais, comme nous n'avons pris que 56 gr. de ce liquide au lieu de 70 gr., la formule précédente ne correspond qu'aux 56/70 de la quantité réelle de morphine contenue dans $1.000 + E + F$. Nous dirons donc : si la formule précédente correspond aux 56/70 de la quantité de morphine calculée, nous aurons pour la totalité

$$\frac{(1.000 + E + F)p \times 0,632 \times 70}{25 \times 56}$$

ou

$$\frac{(1.000 + E + F)p \times 44,24}{1.400}$$

ou, en divisant les deux termes de la fraction par 1.400

$$(1.000 + E + F)p \times 0,0316$$

ceci correspondrait à 100 — F d'opium sec, on aurait donc pour 100 gr. d'opium sec

$$P = \frac{(1.000 + E + F)p \times 3,16}{100 - F}$$

formule indiquée plus haut.

©BIU Santé

L'expression précédente $(1.000+E+F)\ p \times 0{,}0316$ qui équivaut à

$$\frac{(1.000+E+F)p \times 3{,}16}{100}$$

représenterait le pourcentage en morphine de l'opium humide.

La méthode de MANNICH, telle qu'elle a été décrite dans ma première étude, conduit à des résultats dont la plus grande précision ne peut être obtenue qu'après un travail long et minutieux ; MANNICH, reconnaissant que « pour le laboratoire du pharmacien, une exactitude poussée à l'extrême n'est pas nécessaire » (5) proposa la méthode simplifiée suivante dont il jugea la précision suffisante pour les besoins de la pharmacie.

On triture avec soin 4 gr. 50 d'opium en poudre de finesse moyenne avec 1 gr. 50 d'hydroxyde de calcium et 10 cm³ d'eau, dans un mortier à paroi interne rugueuse, on ajoute 35 cm³ d'eau, on triture énergiquement pendant une demi-heure et on jette le tout sur un filtre plissé sec de 10 cm. de diamètre.

26 gr. du filtrat, correspondant à 2 gr. 50 d'opium, sont introduits dans un ballon d'ERLENMEYER avec 38 gr. de méthanol et 7 gr. de la solution alcaline d'oxalate neutre de potassium (oxalate neutre de potassium 18 gr. 40 ; solution normale de potasse 10 cm³ ; eau distillée q. s. pour 100 gr.). On chauffe pendant quinze minutes au bain-marie, à 50°, on laisse refroidir et on jette sur un filtre à plis de 8 cm. de diamètre, contenu dans un entonnoir couvert.

56 gr. de filtrat correspondant à 2 gr. d'opium, sont additionnés de 0 gr. 60 de 2.4.dinitrochlorobenzène dans 10 gr. de méthanol, puis de 10 gr. d'eau. Le liquide, d'abord limpide, est abandonné à la cristallisation pendant la nuit. Le précipité est recueilli dans un entonnoir ayant un diamètre supérieur voisin de 5 cm., dont la douille est garnie d'un petit tampon de coton hydrophile.

Lorsque le liquide s'est écoulé, on pratique une très légère succion et, en maintenant la succion, on lave les cristaux graduellement avec 5 cm³ de méthanol, puis avec 5 à 10 cm³ d'eau distillée jusqu'à ce que celle-ci soit neutre au tournesol.

Le précipité presque incolore est porté avec le coton dans un ballon d'ERLENMEYER de 100 cm³, à large ouverture, on rince l'entonnoir avec de l'eau distillée, on ajoute 10 cm³ de ClH N/10 et on chauffe au bain-marie pendant un temps court jusqu'à dissolution du précipité. Après refroidissement, on ajoute 5 gr. de ClNa, III gouttes de solution de rouge de méthyle et de l'eau distillée en quantité suffisante pour obtenir une bouillie claire (environ 50 gr.) ; puis on titre l'acide ClH non combiné avec la solution N/10 de HOK. Le nombre

5. *Archiv der Pharm.*, 1935, **273**, p. 112.

©BIU Santé

de centimètres cubes d'acide CIH N/10 combiné à la dinitrophénylmorphine est augmenté de 0 cm³ 11 correspondant à la quantité de ce corps resté en solution dans les eaux mères au moment de sa précipitation.

En multipliant le nombre de centimètres cubes d'acide de CIH consommé par 0,02852, on obtiendra la quantité de morphine contenue dans 2 gr. d'opium. En multipliant le produit par 50, on aura le pourcentage.

On doit éviter de mettre la peau en contact avec le dinitrochlorobenzène, corps très irritant pouvant amener des pustules suivies de desquamation.

Le Codex de 1908 exige, pour la poudre d'opium séchée à 60°, une teneur en morphine de 10 %. Dans le cas où ce titre serait dépassé, il recommande de l'y ramener par une addition de sucre de lait.

J'ai déjà eu l'occasion de critiquer cette pratique et, avec d'autres auteurs, j'ai proposé son remplacement par l'emploi d'une quantité calculée de poudre d'opium à plus bas titre. Je crois pouvoir dire que le Codex, actuellement à l'impression, donnera la préférence à cette manière d'opérer.

Quelles sont les proportions dans lesquelles les deux opiums doivent être mélangés pour que leur mélange renferme 10 % de morphine? La solution de ce problème comporte l'emploi d'un système de deux équations à deux inconnues qu'a bien voulu établir M. Bougault, professeur d'analyse chimique à la Faculté de Pharmacie de Paris (communication particulière), lesquelles sont les suivantes :

$$x + y = 100 \quad \text{et} \quad \frac{ax + by}{100} = 10$$

dans lesquelles x représente le poids de l'opium de titre a, inférieur à 10, devant entrer dans 100 gr. du mélange amené au titre 10, y représente le poids de l'autre opium de titre b, supérieur à 10, devant entrer dans 100 gr. du même mélange.

Soit $a = 7$ et $b = 15$, nous aurons

$$\frac{7x + 15y}{100} = 10 \quad \text{ou} \quad 7x + 15y = 1.000.$$

En remplaçant y par sa valeur : $100 - x$, nous aurons $7x + 15(100 - x) = 1.000$ ou $7x + 1.500 - 15x = 1.000$ ou encore $1.500 - 8x = 1.000$.

En faisant passer 1.000 dans le premier membre de cette équation et $8x$ dans le second, on a

$$1.500 - 1.000 = 8x \quad \text{d'où} \quad x = \frac{500}{8} = 62,5.$$

Comme $y = 100 - x$, on aurait $y = 100 - 62,5 = 37,5$. Afin de

©BIU Santé

s'assurer de l'exactitude des résultats obtenus, on calcule que 62 gr. 5 d'opium à 7 % renfermeraient 4 gr. 375 de morphine, *37 gr. 5 d'opium* 15 % renfermeraient *5 gr. 625* de morphine et 100 gr. du mélange contiendraient 10 gr. de morphine.

Titrage de l'opialum et du pantopon selon Mannich.

Il y a lieu de se débarrasser avant tout des alcaloïdes secondaires qui donneraient lieu à une erreur par excès. 0 gr. 400 d'opialum ou de pantopon sont dissous, dans une ampoule à décantation dans 15 cm³ d'eau, la solution additionnée de 75 cm³ d'un mélange de 3 volumes d'éther et de 1 volume de chloroforme, on ajoute 5 cm³ exactement mesurés de solution normale de HOK. En agitant avec précaution, on fait passer les alcaloïdes secondaires en solution dans le mélange éther-chloroforme, ce qui est obtenu en une à deux minutes, tandis que la morphine passe en solution dans la liqueur aqueuse alcaline. Après éclaircissement de la liqueur, ce qui exige au plus une heure, on soutire la couche inférieure aqueuse et on lave la couche éthéro-chloroformique deux fois avec chaque fois 2 cm³ d'eau à laquelle on a ajouté II gouttes de HOK normale.

Aux solutions aqueuses réunies, on ajoute 2 cm³ 5 de ClH N/10 exactement mesurés, 18 gr. de méthanol et la solution de 0 gr. 90 de 2.4.dinitrochlorobenzène dans 10 cm³ de méthanol. Après repos pendant la nuit, le dépôt est recueilli sur un creuset-filtre, lavé avec 8 cm³ de méthanol et trois fois avec 2 cm³ d'éther.

Soit p son poids. Le pourcentage en morphine sera égal à $p \times 0{,}632 \times 250$. Au lieu de 50 %, on trouva 49,6 ; 49,4 ; 49,3. Si l'on tient compte de ce qu'il reste 3 à 4 milligr. de dinitrophénylmorphine dans l'eau-mère, correspondant à environ 2 milligr. de morphine, le nombre 49 passe à 49,5 et 49,5 à 50.

Dosage de la morphine dans les préparations d'opium.

Il y a lieu de remarquer que si l'on emploie, pour doser la morphine dans les préparations d'opium, la méthode de la Société des Nations ou celle de Mannich qui n'en est qu'une modification, les calculs de pourcentage ne pourront se faire à l'aide des formules utilisées dans ces deux méthodes ; ces formules devront être remplacées par les suivantes dans le cas de la première de ces deux méthodes (6)

$$E' = \frac{(40 + F')M}{3 - M} \quad \text{et} \quad \frac{(40 + E' + F')(A + 1)0{,}114}{100}$$

6. Dans le cas de la méthode de Mannich, le facteur (A + 1) 0,114 de la seconde formule serait remplacé par 3,16 × p.

©BIU Santé

dans lesquelles M et A + 1 conservent les significations qu'ils ont dans les formules de la Société des Nations, tandis que E' représente la quantité d'extrait calcique cédée par la prise d'essai et F' la quantité d'humidité contenue dans la prise d'essai. Dans les cas où l'on opérerait sur des préparations exemptes d'eau naturellement ou privées d'eau par une dessiccation préalable, comme il arrive pour la teinture et le laudanum, on ferait F' égal à 0.

Ces formules ne donneront cependant que la quantité de morphine contenue dans la prise d'essai ; on devra donc, pour le calcul du pourcentage, multiplier les résultats obtenus par un coefficient approprié, variable avec la prise d'essai, conformément au tableau suivant dans lequel les prises d'essai ont été calculées de façon à recueillir toujours une quantité de morphine voisine de 0 gr. 25, dans le cas où les préparations auraient été obtenues avec un opium titrant 10.

PRÉPARATIONS	PRISES D'ESSAI	COEFFICIENTS
Teinture	40 gr.	2,5
Laudanum	40 gr.	2,5
Extrait	2 gr.	50
Pantopon	0 gr. 50	200

Les quantités d'eau (40 gr.), d'hydroxyde de calcium (1 gr.) et de $ClNH_4$ (1 gr.) resteront les mêmes dans tous les cas. L'extrait et le pantopon seront utilisés tels qu'ils se présentent, tandis que les préparations liquides devront, au préalable, être concentrées, additionnées de 8 à 10 gr. de ponce en poudre, puis le mélange desséché et pulvérisé.

E. Léger.

Sur deux nouveaux procédés de caractérisation et de différenciation de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine.

Au cours de recherches sur la teneur en éphédrine de certains *Ephedra* nord-africains, nous avions été amenés à essayer sur ces alcaloïdes un certain nombre de réactions relativement récentes. Le résultat de nos investigations, publié d'ailleurs en son temps [**1**], faisait nettement ressortir la richesse particulière des drogues sahariennes en principes thérapeutiques, qualité qui pourrait bien entraîner, un jour, le déplacement du marché du Mah-huang. Un souci légitime de facilité d'extraction et d'amélioration du rendement nous avait incités à mettre au point une technique de localisation dans le végétal des bases étudiées. Mais l'éphédrine et les alcaloïdes voisins

©BIU Santé

qui l'accompagnent sont à ce point solubles dans la plupart des solvants que, malgré leur coexistence avec les tanins dans certains éléments parenchymateux, les réactions essayées ne se limitent jamais à un territoire cellulaire déterminé [2].

La bibliographie nous indique certains procédés plus ou moins simples que nous avons mis en œuvre et dont nous rappellerons brièvement l'exécution. Laissant systématiquement de côté la réaction de MELZER-GADAMER, au sulfate de cuivre et sulfure de carbone en milieu alcoolique, et celle de CHEN et KAO ou du biuret qui pêchent par leur manque de spécificité, puisque la première est commune aux bases secondaires et la seconde aux homologues de l'éphédrine, nous nous sommes adressés à la technique proposée par SIVADJIAN [3].

Cet auteur a publié un procédé qui donne à chaud avec certains amino-alcools en présence d'eau oxygénée additionnée de NaCl, une coloration rouge violet. Cette coloration persiste pendant quelques heures et disparaît sous l'action des alcalis. La présence simultanée des deux fonctions secondaires, amine et alcool, paraît indispensable. La réaction devient, en effet, négative lorsque la fonction alcool secondaire est bloquée par éthérification ou transformée en cétone, et si l'amine secondaire devient primaire ou tertiaire. La teinte violette ne s'obtient en outre qu'en présence des formes trans, c'est-à-dire avec l'éphédrine et ses homologues supérieurs, alors que les pseudoformes, au sein desquelles amine et alcool, ainsi que le pense EMDE [4], sont reliées par une liaison bétaïniforme, donneraient une teinte orangée. Il est donc probable que cette particularité commande la diversité des tonalités obtenues, puisque dans le second cas, les deux fonctions nécessaires à la production de la coloration violette ne se rencontrent pas dans leur état naturel. Toutefois, l'auteur rappelle que si la réaction n'est pas tout à fait négative, en présence des pseudoformes, du moins apparaît-elle avec beaucoup moins d'intensité qu'en présence des formes trans.

Plus récemment, le Dr Juan A. SANCHEZ [5] a donné une suite de réactions nouvelles qui intéressent la chaîne grasse et le noyau benzénique. L'éphédrine et son chlorhydrate, aussi bien que l'éphétonine, se prêtent également à la production de ces diverses réactions. En présence d'un hypoiodite, en milieu alcalin, bases et sels donnent de l'iodoforme. Cette particularité permet un dosage rigoureux de l'éphédrine puisque la production d'iodoforme est en rapport avec la quantité d'alcaloïde essayé. Bases et sels, oxydés par le permanganate de potasse, donnent, dans certaines conditions, de l'aldéhyde et de l'acide benzoïque, et libèrent l'amine grasse ; ces termes ultimes sont mis en évidence à l'aide des réactions classiques.

Il est possible également de conduire une réaction de nitrosation portant sur l'amine grasse secondaire et dont le résultat final : la

©BIU Santé

nitroso-éphédrine, extraite avec l'éther, pourra être utilisée pour la réaction de LIEBERMANN. Le noyau cyclique se prête aussi à une diazotation ; le diazoïque obtenu donne en milieu alcalin, des colorations caractéristiques en présence de phénols. La distillation pyrogénée, en présence de chaux sodée ou de zinc, donne, après condensation des vapeurs, une liqueur dans laquelle on caractérise la benzaldéhyde et l'amine grasse.

Cette série de réactions, très utiles et, dans l'ensemble, d'une exécution simple, caractérise en bloc tous les composés aminol-cycliques dans lesquels on rencontre les deux fonctions secondaires amine et alcool. La production d'iodoforme en particulier à l'aide de solution iodo-iodurée, en milieu fortement alcalin, est d'un intérêt capital puisqu'elle nous a permis de titrer dans les *Ephedra* nord-africains les bases si intéressantes qu'ils renferment.

Cependant, il peut être très utile, en certaines circonstances, d'établir une diagnose rapide entre l'éphédrine et la pseudo-éphédrine. C'est dans cet esprit que SIVADJIAN publia sa réaction à l'eau oxygénée additionnée de 4 % de sel marin. Malgré sa sensibilité manifeste, lorsqu'il s'agit des bases amino-alcool cycliques envisagées dans leur ensemble, elle ne paraît pas cependant différencier nettement, par l'apparition de colorations très éloignées, l'éphédrine et la pseudo-éphédrine. En opérant, en effet, sur ce second produit, on obtient une teinte plutôt rougeâtre, tirant légèrement sur le violet et dont l'intensité va de pair avec la quantité d'alcaloïde essayé. A poids égaux, cependant, si, comme l'a écrit l'auteur, la réaction n'est pas tout à fait négative, la coloration obtenue est moins intense en présence des formes cis (pseudo-éphédrine).

Les colorations violacées que l'on obtient au niveau des cellules à tanins, lorsqu'on traite une coupe d'*Ephedra* par la solution aqueuse de tétroxyde d'osmium, nous apparaissaient toujours, surtout sur les bords des plages colorées, d'une tonalité différente de celle que l'on obtient en présence des tanins isolés. Nous savons quels liens étroits unissent les principes astringents aux alcaloïdes de certaines drogues [**6**], aussi bien nous sommes-nous posé la question suivante : Les bases ne participeraient-elles pas à la réaction enregistrée ? Le tétroxyde d'osmium étant un oxydant très énergique, il était loisible d'imaginer une action parallèle à celle des réactifs préconisés par les précédents auteurs. C'est ainsi que nous avons mis au point une technique assez simple qui permet de caractériser d'abord et de séparer nettement ensuite l'éphédrine de la pseudo-éphédrine ; nous allons en donner le détail.

Réactif nécessaire.

Solution aqueuse de tétroxyde d'osmium à 1 %. . . 3 cm³
Lessive de soude à 36° B . . . . . II gouttes.

©BIU Santé

Ce réactif, de coloration jaune foncé, convient aussi bien pour les alcaloïdes que pour leurs sels.

Technique.

1° *Première réaction.* — *a*) Dans un premier tube à essais, déposer quelques cristaux d'éphédrine ou de son chlorhydrate ; dissoudre dans 1 cm³ d'eau distillée. Ajouter III gouttes de réactif. On obtient instantanément un précipité *orangé* très abondant. — *b*) Dans un deuxième tube, déposer quelques cristaux de pseudo-éphédrine ou d'un de ses sels. Dissoudre dans 1 cm³ d'eau distillée. Ajouter III gouttes de réactif. Ici la réaction n'est pas instantanée. Le précipité demande quelques minutes pour apparaître. Il est de coloration *jaunâtre*.

2° *Deuxième réaction.* — Disposer deux tubes à essais dans lesquels on verse 5 cm³ d'HCl pur. — *c*) Dans le tube 1 contenant HCl, déposer III gouttes du précipité, prélevé à l'aide d'une pipette, dans le tube A (éphédrine). Chauffer à l'ébullition. On obtient très rapidement, après éclaircissement de la liqueur, une belle coloration *violette*. — *d*) Dans le tube 2 contenant HCl, déposer de même III gouttes de précipité prélevé comme ci-dessus dans le tube B (pseudo-éphédrine). Chauffer à l'ébullition. On obtient, après dissolution du précipité, une coloration jaune citrin.

Conclusion. — Le procédé d'investigation que nous publions nous paraît intéressant à plusieurs titres : 1° Préparation d'un seul réactif pour deux méthodes consécutives ; 2° Détection nette, dès la première réaction, des alcaloïdes amino-alcool cycliques ; différenciation très accusée de l'éphédrine et des pseudoformes au cours de la seconde épreuve. Ici les teintes sont tellement éloignées que toute confusion devient impossible.

Dr P. Fourment,
Professeur
à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie d'Alger.

Dr H. Roques,
Professeur agrégé
à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie d'Alger.

BIBLIOGRAPHIE

[1] P. Fourment et H. Roques. Contribution à l'étude des drogues indigènes nord-africaines. *Ephedra alata* Dec. var. *alenda* Staph. *Bulletin de la Soc. d'Hist. nat. de l'Afrique du Nord*, janvier 1936, **27**.

[2] A. Goris et N. Reimers. Recherches microchimiques sur les quinquinas. *Bull. Sc. pharm.*, 1901, **3**.

[3] J. Sivadjian. Nouvelle réaction colorée de l'éphédrine. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, septembre 1930, 8e s., **12**, p. 266-269.

©BIU Santé

[4] H. Emde. Ueber Diastereomerie. I. Konfiguration des Ephedrins. *Helv. Chim. Acta*, 1929, p. 365.
[5] Juan A. Sanchez. Etude chimique et fonctionnelle de l'éphédrine. Nouveau procédé pour son dosage. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, décembre 1935, 8e s., **22**, p. 489-496.
[6] A. Goris. Localisation et rôle des alcaloïdes et des glucosides chez les végétaux. J. Lechevalier, Paris, 1914.

Elimination biliaire de la quinidine.

Il est actuellement démontré que la quinine s'élimine par la bile en quantités appréciables [**6**, **7**, **8**] ; cette élimination chez l'homme, comme chez le chien, peut être mise en évidence d'une manière très précoce [**6**]. On peut se demander si la quinidine, stéréo-isomère de la quinine, suit la même voie d'élimination.

Dans un travail consacré à l'étude de la fonction antitoxique du foie [**5**], S. Bellet, I. S. Ravdin, T. M. M. Millan et J. L. Morrison ont conclu d'une expérience unique que l'élimination biliaire de la quinidine est sensiblement nulle, ou du moins, pratiquement négligeable. Ces auteurs ont introduit 1 gr. de sulfate de quinidine dans l'estomac d'un chien et déterminé la richesse en quinidine de la bile sécrétée par fistule vésiculaire dans les six heures consécutives à l'administration ; la concentration de cette bile en quinidine fut de 0,002 p. 1.000, les auteurs ne précisent pas le volume de bile recueilli, ils indiquent simplement que ce volume était très petit, et partant que l'élimination de la quinidine par la bile fut infime.

Nous avons utilisé dans nos recherches la technique expérimentale déjà adoptée pour l'étude de l'élimination biliaire de la quinine ; des chiens porteurs d'une fistule cholédocienne — le canal cystique étant lié au ras de la vésicule — reçoivent lentement en injection dans la saphène du sulfate de quinidine dissous dans du sérum physiologique tiède ; la bile qui s'écoule par la fistule est recueillie dans des intervalles de temps déterminés et soumise à l'analyse. Pour isoler la quinidine, les échantillons de bile alcalinisés à la soude sont épuisés au chloroforme, à deux reprises successives ; les liqueurs chloroformiques sont ensuite traitées par un excès d'acide sulfurique décinormal qui permet l'extraction de l'alcaloïde à l'état de sulfate.

Deux techniques ont été utilisées pour caractériser l'alcaloïde dans ses solutions sulfuriques : l'examen fluoroscopique en lumière de Wood et la réaction de Vogel [**14**] dite de l'érythroquinine [**1**]; ces tesis ne sont pas spécifiques, car ils sont également donnés par la

©BIU Santé

quinine et l'hydroquinine [**13**], ainsi d'ailleurs que par l'hydroquinidine ; toutefois étant donné nos conditions expérimentales, qui éliminent tout apport concomitant de quinine, d'hydroquinine ou d'hydroquinidine, ces réactions demeurent suffisantes pour permettre la caractérisation du squelette de l'alcaloïde injecté ; la réaction de Rossi et Sozzi, qui d'ailleurs n'est pas très sensible, n'a pas été effectuée en raison de la nécessité où nous nous trouvions de conserver nos échantillons en vue de l'appréciation quantitative de la quinidine qu'ils contenaient. Cette appréciation a été effectuée à la faveur d'une gamme étalonnée en lumière de Wood, suivant la technique décrite par R. Fabre [**4**, **9**, **10**], l'essai a porté directement sur l'extrait sulfurique et sur l'extrait sulfurique dilué de son volume de SO^4H^2 N/10 ; les évaluations ainsi réalisées ont été confirmées globalement par dosage colorimétrique au moyen de la réaction de l'érythroquinidine, pratiquée en milieu chloroformique suivant la technique précisée par Monnet [**12**, **13**].

Chien I, ♂, 14 Kos 500. — Anesthésie : 1 gr. 4 de chloralose à 10 heures ; 1 gr. 4 à 14 heures. La fistule cholédocienne est établie à 10 h. 30, on recueille pendant une demi-heure de la bile, dans laquelle on vérifie l'absence absolue de sang. La solution de sulfate de quinidine utilisée (A) titrait 200 milligr. de quinidine pour 100 cm³ de sérum physiologique. Le tableau I indique le manuel expérimental qui a été adopté.

Tableau I.

HORAIRE	QUANTITÉ de solution A injectée (en centimètres cubes)	VOLUME de la bile récoltée (en centimètres cubes)	RECHERCHE de la quinidine	DOSAGE de la quinidine (en milligrammes)
11 heures à 11 h. 10.	10	1,3	Néant.	0
11 h. 10 à 11 h. 20 .	»	1,1	Néant.	0
11 h. 20 à 11 h. 30 .	20	0,9	Présence +.	
11 h. 30 à 11 h. 40 .	»	0,85	Présence ++.	0,310
11 h. 40 à 11 h. 50 .	20	1,2	Présence +.	
11 h. 50 à 12 heures.	»	1,3	Présence ++.	
12 heures à 14 h. 45.	»	6,8	Présence ++.	0,783
14 h. 45 à 15 h. 8. .	50	2,7	Présence ++.	0,903
14 h. 45 à 19 heures.	»	5,7	Présence ++.	

Evaluation colorimétrique : élimination totale : 2 milligr. 05.

Chien II, ♀, 22 Kos. — Anesthésie : 2 gr. 2 de chloralose à 9 heures ; 2 gr. 2 à 14 heures. La fistule cholédocienne est établie à 9 h. 15, on recueille pendant une demi-heure de la bile, dans laquelle on vérifie l'absence absolue de sang. La solution de sulfate de quinidine utilisée (B) titrait 400 milligr. de quinidine pour 100 cm³ de sérum physiologique. Dans le tableau II sont réunis les résultats expérimentaux.

©BIU Santé

Tableau II.

HORAIRE	QUANTITÉ de solution B injectée (en centimètres cubes)	VOLUME de la bile récoltée (en centimètres cubes)	RECHERCHE de la quinidine	DOSAGE de la quinidine (en milligrammes)
9 h. 50 à 10 heures.	10	3,15	Traces infimes.	Indosable.
10 heures à 10 h. 10.	»	4,2	Présence.	0,012
10 h. 10 à 10 h. 20. .	20	3,2	Présence.	0,015
10 h. 20 à 10 h. 30. .	»	3,8	Présence +.	0,039
10 h. 30 à 10 h. 40. .	20	3,15	Présence.	0,017
10 h. 40 à 10 h. 50. .	»	3,1	Présence +.	0,056
10 h. 50 à 11 h. 30. .	»	15,0	Présence ++.	0,610
11 h. 30 à 12 heures.	50	10,0	Présence ++	0,428
12 heures à 14 h. 30.	»	49,9	Présence ++.	1,720
14 h. 30 à 17 heures.	»	40,5	Présence ++.	0,900
17 heures à 19 h. 30.	»	23,0	Présence ++.	1,326

Evaluation colorimétrique : élimination totale : 4 milligr. 80.

Chien III, ♂, 16 Kos 400. — Anesthésie : 1 gr. 6 de chloralose à 8 h. 50 ; 1 gr. 6 à 13 h. 50. La fistule cholédocienne fonctionne normalement dès 9 h. 20, la bile excrétée ne contient pas de sang. On utilise la solution B de sulfate de quinidine. Les résultats sont rapportés dans le tableau III.

Tableau III.

HORAIRE	QUANTITÉ de solution B injectée (en centimètres cubes)	VOLUME de la bile récoltée (en centimètres cubes)	RECHERCHE de la quinidine	DOSAGE de la quinidine (en milligrammes)
10 heures à 10 h. 10.	10	2,5	Néant.	0
10 h. 10 à 10 h. 20. .	»	2,3	Néant.	0
10 h. 20 à 10 h. 30. .	20	2,0	Traces infimes.	Indosable.
10 h. 30 à 10 h. 40. .	»	1,6	Présence.	0,008
10 h. 40 à 10 h. 50. .	10	2,2	Présence.	0,008
10 h. 50 à 11 heures.	»	2,7	Présence +.	0,028
11 heures à 13 h. 50.	»	9,15	Présence +.	0,047
13 h. 50 à 14 h. 30. .	30	4,0	Présence ++.	0,427
14 h. 30 à 19 heures.	»	12,6	Présence ++.	0,399

Evaluation colorimétrique : élimination totale : 0 milligr. 81.

Conclusions. — Nos résultats démontrent que la quinidine administrée par voie intraveineuse au chien chloralosé s'élimine partiellement par la bile ; cette élimination se manifeste avec rapidité, tout comme l'élimination biliaire de la quinine. Dans les premières heures qui suivent l'administration, le taux atteint par l'élimination biliaire de la quinidine n'est jamais très élevé, il ne nous paraît pas cependant

©BIU Santé

qu'il puisse être tenu pour négligeable, puisque moins de dix heures après le début de la première injection administrée au chien II, il a pu atteindre environ 5 milligr., soit environ 1, 2 % de la quantité totale injectée.

Il est permis de penser que la différence qui sépare les résultats de S. Bellet, I. S. Rawdin, T. M. M. Millan et J. F. Morrison et les nôtres tient essentiellement au mode d'administration de la quinidine : des voies d'apport différentes peuvent influer diversement sur la destinée des substances apportées à l'organisme.

F. Caujolle.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Abensour. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1907, 6e s., **26**, p. 25.
[2] Andant. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1930, **37**, p. 28, 90 et 169.
[3] Andant. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1929.
[4] Bayle et Fabre. *C. R. Acad. Sc.*, 1924, **178**, p. 632 ; 1925, **180**, p. 605.
[5] Bellet, Raydin, Millan et Morrison. *Amer. J. of the medic. Sciences*, 1933, **185**, p. 636.
[6] Bernardbeig et Caujolle. *Bull. Acad. Méd.*, 1935, **113**, p. 147-151.
[7] Caujolle. *Thèse Doct. Méd.*, Alger, 1929.
[8] Caujolle. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, **12**, p. 299.
[9] Fabre. *Bull. Soc. Chim. de France*, 1925, 4e s., **37**, p. 1305.
[10] Fabre. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1925, **7**, p. 1024.
[11] Hermann, Caujolle et Jourdan. *C. R. Acad. Sc.*, 1930, **190**, p. 78.
[12] Monnet. *Jour. de Pharm. et de Chim.*, 1933, 8e s., **18**, p. 94.
[13] Monnet. *Thèse Pharm. supér.*, Alger, 1936.
[14] Vogel. *Annal. d. Chimie*, 1853, **186**, p. 122.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

MONNET (R.). **Le dosage des alcaloïdes du quinquina**. *Thèse dipl. Pharm. sup.*, 334 pages, Joyeux et Cie, édit., Alger, 1936. — Il s'agit là d'une étude critique puisque la majeure partie du travail comporte l'examen des différentes méthodes d'extraction des alcaloïdes du quinquina et leurs dosages chimiques (gravimétriques, volumétriques) et physiques (polarimétriques, colorimétriques, fluorométriques). C'est surtout une étude constructive puisque l'auteur fait un *choix* parmi toutes les techniques et en propose de nouvelles. Il applique les méthodes qui lui paraissent préférables, soit par leur plus grande exactitude ou leur simplicité, soit par la rapidité de leur exécution.

Pour l'extraction, bien que la méthode de la Pharmacopée suisse (1934), perfectionnée par Léger, lui paraisse la meilleure, l'auteur met au point une

©BIU Santé

méthode mixte nouvelle, plus rapide et plus facile, qui est basée sur l'emploi de l'ammoniaque et du chloroforme et qui donne des résultats quantitatifs aussi bons. Dans l'ensemble des méthodes générales à adopter pour le dosage, il faut retenir les méthodes volumétriques par alcalimétrie et par précipitation avec le réactif iodomercurique, et parmi les méthodes gravimétriques l'emploi de l'acide silico-tungstique.

On dosera la quinine par voie pondérale, à l'état de tartrate basique ou d'oxalate basique, par voie polarimétrique, par voie colorimétrique ou par détermination de l'intensité de sa fluorescence. Les méthodes polarimétriques ne sont précises que si l'on opère dans des conditions bien fixées de concentration et d'acidité du milieu. Les méthodes colorimétriques, dont l'une, codifiée par l'auteur, fait passer la coloration de l'érythroquinine dans un volume fixe de chloroforme, ne sont, le plus souvent, qu'approximatives. Quant aux méthodes par détermination de la fluorescence, qui ont permis au professeur R. Fabre d'apprécier le 1/500 de milligramme, leur description est assez rapide et elles ne semblent pas avoir été l'objet de comparaisons expérimentales.

M. R. Monnet fixe ensuite les meilleures méthodes de dosage dans les extraits et la teinture, le vin et le sirop de quinquina. Dans les sels bien définis des alcaloïdes et dans les préparations simples de ces sels : solutés injectables et comprimés, il préconise une méthode basée sur l'emploi combiné de l'iodométrie et de l'acidimétrie avec le bleu Poirrier comme indicateur, en milieu alcoolique ou acétonique.

Ce travail est appelé à rendre les plus grands services à tous ceux qu'intéresse l'étude des alcaloïdes du quinquina. Il leur fera gagner du temps et les mettra dans la voie la plus sûre. La disposition est simple et claire, et une mise en pages judicieuse permet de s'orienter rapidement. Par sa documentation bibliographique et la somme de vérifications expérimentales qu'elle renferme, cette thèse est un véritable guide qui aura contribué à élucider singulièrement une importante question de pharmacie pure. De cela M. R. Monnet mérite d'être félicité et remercié. A. Quevauviller.

GAVAUDAN (P.) et YU CHIH-CHEN. **Centrosomes et extrusions chromatiques chez les Angiospermes.** Un vol., 48 p., 16 fig. et 2 pl., *Act. scient. et ind.*, Hermann et Cie édit., Paris 1936. — Intéressantes recherches cytologiques portant sur les divisions nucléaires précédant la formation des grains de pollen chez onze espèces de Caprifoliacées. Les auteurs étudient en particulier les granulations très chromophiles décrites par un autre chercheur (Feng Yen-An) comme étant des centrosomes. Contrairement à cette opinion, ils affirment qu'il s'agit de particules de nature nucléolaire expulsées du noyau; leur nombre est variable et c'est par hasard qu'on peut en observer à l'emplacement des pôles directeurs; ce sont donc des pseudo-centrosomes. Ils peuvent persister après la division nucléaire et être observés dans le grain de pollen. D'autre part, les striations présentant l'aspect d'asters seraient dues à une action altérante des fixateurs sur le manchon de mitochondries qui entoure le noyau. J. Boissy.

MARESQUELLE (H. J.). **Problèmes du déterminisme génétique du sexe chez les plantes.** Un vol., 63 p., *Act. scient. et ind.*, Hermann et Cie, édit., Paris, 1935. — Cette très complète mise au point expose en détail les problèmes très complexes qui se présentent dans l'étnde des facteurs déterminant la sexualité. Le lecteur y suit avec intérêt la discussion des différentes théories émises sur le rôle des divers gènes ou facteurs réalisateurs des sexes. J. Boissy.

©BIU Santé

BOHN (G.). **Leçons de zoologie et de biologie générale. VI. Vertébrés inférieurs (Poissons, Batraciens, Reptiles)**. Un vol., 96 p., 60 fig. *Act. scient. et ind.* HERMANN et Cie, édit., Paris, 1934. — Le sixième fascicule de l'ouvrage de M. G. BOHN comprend l'étude des trois premières classes de Vertébrés et de Protocordés. On retrouve à la lecture de ces chapitres l'empreinte « biologique » qui marque désormais l'enseignement fait aux élèves du P. C. B.

La plus grande partie de l'ouvrage est consacrée à l'étude des Poissons. Signalons parmi les sujets traités avec quelques détails : les considérations évolutionnistes sur la forme extérieure de ces animaux, le fonctionnement du nerf de la ligne latérale, le rôle de la vessie natatoire, les formes reliques chez les Poissons; les conditions des migrations, l'adaptation des Pleuronectidés.

L'Amphioxus et les Tuniciers sont étudiés à la suite des Poissons, étant considérés, fait discutable, comme des formes dégénérées des Vertébrés.

La métamorphose des Batraciens est envisagée du point de vue endocrinien (action de la thyroïde) et donne lieu d'autre part à un exposé critique de la loi de patrogonie. Quelques faits dignes d'intérêt sont signalés à propos de l'éthologie et des caractères sexuels secondaires des Batraciens.

L'ouvrage se termine par un chapitre, peut-être un peu court sur la « grandeur et décadence » des Reptiles. G. VALETTE.

LACAPE (R. S.). **A la recherche du temps vécu**. Un vol., 56 p. *Act. scient. et ind.*, HERMANN et Cie, édit., Paris, 1935. — Bien plus près de la philosophie que de la physiologie, ces réflexions laissent le lecteur quelque peu « étourdi intellectuellement ». Le thème de cet ouvrage est un de ceux que CARREL a traités dans son livre récent : le temps mécanique n'a pas de commune mesure avec le temps physiologique ou temps vécu. Ce dernier varie avec l'âge de l'individu et, contrairement à l'opinion de BERGSON, n'est pas le même pour chacun de nous.

Le temps mécanique ne serait, en somme, que la « projection » du temps vécu dans le monde physique. On n'envisage pas sans une certaine appréhension la possibilité d'étendre ce mode d'interprétation à tous les concepts scientifiques... G. VALETTE.

SOUÈGES (R.). **La différenciation.** Deux fasc., 86 p. et 139 p., 1936. — **Les lois du développement**. Un fasc., 94 p. *Act. scient. et ind.* HERMANN et Cie, édit., Paris, 1937. — Après l'étude de la cellule et de la segmentation, M. SOUÈGES étudie les problèmes de la différenciation, « beaucoup plus profonds que ceux qui ont été précédemment envisagés », puisqu'ils se rapportent « au passage de l'unité absolue à la multiplicité sans limites, de l'indéfini au fini, du simple au composé ». Après les généralités sur la différenciation, sont exposées : la différenciation cellulaire (de l'œuf aux tissus embryonnaires fondamentaux, de ceux-ci aux tissus définitifs), la différenciation organique (différenciation anatomique et ontogénique) qui comporte : organogénie générale, organogénie spéciale, organogénie comparée. Le deuxième de ces fascicules se termine par une table générale des matières contenues dans les sept premiers fascicules de la série, antérieurement analysés ici.

Le fascicule consacré aux lois du développement est sans aucun doute le plus personnel de la série puisqu'une grande partie en est tirée des beaux travaux originaux de l'auteur dans le domaine de l'embryogénie végétale. L'ensemble de ces travaux permet de donner une définition des types embryonnaires, des « espèces embryogéniques », définition fondamentale et qui peut servir de base, dès maintenant, à une classification des espèces et

©BIU Santé

permet de distinguer les « bonnes espèces » des espèces polymorphes.

On trouve dans ces fascicules comme dans les précédents, une très heureuse et très féconde « symbiose » des faits et des théories, puisqu'il faut ici « prendre appui sur des bases purement philosophiques, aller jusqu'aux considérations spéculatives ». D'où la double valeur, documentaire et culturelle, de l'ensemble de ces publications. On lira en particulier, à ce point de vue, avec le plus grand intérêt le chapitre des généralités sur les lois biologiques. M. MASCRÉ.

SIVADJIAN (J.). **Les fièvres et les médicaments antithermiques.** Un vol. in-8, 96 p. avec 32 graphiques. *Act. scient. et ind., Exposés de chimie thérapeutique.* Prix : 15 fr. HERMANN et Cie, édit., Paris, 1935. — Les deux premiers chapitres exposent les divers moyens de réaliser chez l'animal (le plus souvent le lapin ou le cobaye) la fièvre expérimentale : injections de macération de levure ou de foin, huile soufrée, dérivés nitrés hyperthermisants.

Puis vient l'étude de diverses substances antipyrétiques, parmi lesquelles l'atophan et quelques acides aminés ; l'yohimbine et la corynanthine, le diéthylaminométhyl-3-benzodioxane (ou 883 F) et quelques phénoxyalcoylamines. Une dizaine de pages sont consacrées à l'action des antipyrétiques sur le métabolisme et sur le système nerveux.

Les corps qui inhibent le fonctionnement du sympathique sont des antipyrétiques, à la fois par vaso-dilatation cutanée, qui favorise la perte de chaleur et par une diminution des échanges intracellulaires. Les hyperthermies et la thermolyse pouvant affecter des modalités diverses, l'étude complète d'un antithermique exigera des essais sur l'animal normal, puis en état de fièvre, enfin, la mesure des échanges respiratoires. R. WEITZ.

RAVINA (A.). **L'année thérapeutique. Année 1936.** Un vol., 175 p., prix : 20 fr. MASSON, édit., Paris, 1937. — L'ouvrage se présente comme les précédents ; il est une réunion de petits articles clairs et précis, résumant nos acquisitions actuelles relatives aux traitements de certaines maladies, aux méthodes et techniques, enfin aux médications employées. Signalons les bons résultats obtenus dans le traitement des brûlures par le bleu de méthylène, de la chorée par l'électropyrexie, des furoncles par l'acide salicylique pulvérisé, du prurit anal par le calomel, du rhumatisme par les injections intradermiques d'histamine, etc. Au chapitre des médications sont exposés les bons effets obtenus par des produits déjà utilisés ou nouvellement introduits dans la thérapeutique : acétylcholine, diurétiques mercuriels, hélium, insuline, vaccin antirabique, venin d'abeille, vitamine C, etc.

R. S.

JAVET (Em.). **Agenda Dunod. Chimie.** Un vol. in-16, 392 + XCV p., prix : 20 fr. DUNOD, édit., Paris, 1937. — Le nouvel agenda comprend, dans une première partie, tous les documents physiques et mathématiques ; dans une deuxième partie, tous les renseignements de chimie générale ; dans une troisième partie, les indications relatives à la chimie appliquée. On trouvera dans cette troisième partie toutes les données pratiques touchant l'analyse, les méthodes et les réactifs qui ont été, ces derniers temps, signalés dans les gros ouvrages de documentation ou dans des notes communiquées aux sociétés scientifiques. Les modifications apportées à cette nouvelle édition seront certainement appréciées et l'agenda restera toujours l'auxiliaire indispensable de tous ceux qui fréquentent le laboratoire et l'usine. R. S.

©BIU Santé

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Observations additionnelles sur l'anémie causée par la caséine désaminée. Additional observations on the anemia caused by deaminized casein. HOGAN (A. G.), GUERRANT (R. E.) et RITCHIE (W. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **115**, n° 3, p. 659. — L'anémie du rat, prévenue par 5 °/₀ de caséine dans la ration, était provoquée au contraire par 5 à 10 °/₀ de caséine désaminée. Lait, jaune d'œuf, germe de blé, muscle, foie, estomac étaient sans action sur cette anémie. Une protection était obtenue, par contre, avec 10 °/₀ de levure desséchée. Caséine et levure autoclavées deviennent inactives. L'agent antianémique fut trouvé dans les produits d'hydrolyse de la caséine simple ou désaminée. R. L.

Nouvelles études sur la teneur en calcium du corps par rapport à la teneur en calcium et en phosphore de la nourriture. Further studies on the content calcium of the body in relation to the calcium and phosphorus content of the food. WHITCHER (L. B.), BOOHER (L. E.) et SHERMAN (H. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **115**, n° 3, p. 679. — Variations du taux de calcium de rats recevant dans leur ration des taux échelonnés de calcium par rapport à une teneur fixe de 0,43 et de 0,73 de phosphore. R. L.

Effet d'ingestions très larges de calcium ou de calcium et phosphore sur le calcium corporel. The effect of liberal intakes of calcium or calcium and phosphorus on growth of body calcium. TOEPFER (E. W.) et SHERMAN (H. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **115**, n° 3, p. 685. — Le calcium corporel atteint, chez le rat, 0,6 °/₀, quand la ration renferme 0,2 °/₀ de calcium, 0,8 °/₀ quand le taux de calcium passe à 0,64 °/₀ dans la nourriture et 0,9 °/₀ quand le calcium alimentaire est de 0,8 °/₀, le rapport Ca/P étant égal à 1,5 dans les deux derniers cas. R. L.

Quelques aspects de la protéine ingérée en relation avec la croissance et le taux de calcification. Some aspects of protein intake in relation to growth and rate of calcification. CONNER (R. T.) et SHERMAN (H. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **115**, n° 3, p. 695. — Au taux minimum de 0,2 °/₀ de calcium dans la ration, l'élévation du taux de protéines de 14 à 18 °/₀ entraîne un accroissement de la croissance des rats et une meilleure calcification ; au taux optimum de 0,64 à 0,8 °/₀, on n'observe que peu de changement dans les mêmes conditions ; cependant, une croissance meilleure est observée avec un taux de 25 °/₀ de protéines. R. L.

Un nouveau facteur essentiel alimentaire. A new essential dietary factor. ELVEHJEM (C. A.), KOEHN (C. J. Jr.) et OLESON (J. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **115**, n° 3, p. 707. — Il existe dans l'extrait aqueux de foie, et plus spécialement dans la fraction précipitable par l'alcool-éther, un principe indispensable à la croissance du rat qui paraît être ni une flavine, ni une des vitamines B_1, B_2 (antipellagreux), B_4 et B_6. Ce facteur se retrouve dans le lait et dans la levure. R. L.

©BIU Santé

Nouvelles observations sur la nature chimique d'une substance hématopoïétique se trouvant dans le foie. Further observations on the chemical nature of a hematopoietic substance occuring in liver. DAKIN (H. D.), UNGLEY (C. C.) et WEST (R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **115**, n° 3, p. 771. — Le produit hématopoïétique du foie paraît être ou se trouver constamment associé à un peptide; la glycosamine, par contre, se révèle inactive. L'hydrolyse libère de l'arginine, de la leucine, du glycocolle, de la proline, de l'hydroxyproline, de l'acide aspartique et, sans doute aussi, de l'acide hydroxyglutamique. Traités dans les mêmes conditions que le foie, les reins et le cerveau n'abandonnent par de produits actifs comparables au précédent. R. L.

La préparation des extraits contenant l'hormone corticosurrénale. The preparation of extracts containing the adrenal cortical-hormone. CARTLAND (J. F.) et KUIZENGA (M. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **116**, n° 1, p. 57. — Le produit de l'évaporation de l'extrait cétonique des surrénales est débarrassé des matières grasses inertes par épuisement à l'éther de pétrole ; l'hormone corticale est épuisée par le dichlorure d'éthyle et le résidu provenant de l'évaporation traité par l'alcool dilué et l'éther de pétrole. L'alcool dilué est concentré et les impuretés précipitées par le chlorure de sodium. La solution aqueuse stérilisée fournit ainsi 2.500 unités-chien par kilogramme de glande fraîche traité et se montre totalement privée d'adrénaline. R. L.

Identité de certains constituants basiques présents dans les sécrétions d'espèces variées de crapauds. The chemical identity of certain basic constituents present in the secretions of various species of toads. JENSEN (H.) et CHEN (K. K.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **116**, n° 1, p. 87. — La bufoténidine a été caractérisée dans le ch'an su et dans les sécrétions des *Bufo bufo gargarizans*, *Bufo fowleri* et *Bufo formosus*. La bufoténine a été obtenue à partir des sécrétions des *Bufo bufo bufo* (*B. vulgaris*) et *Bufo viridis viridis*. Un composé basique répondant à la formule $C_{13}H_{14}ON_2$ fut enfin mis en évidence dans le ch'an su et les sécrétions des *Bufo marinus* et *Bufo arenarum* ; il paraît identique au composé sulfuré obtenu par hydrolyse de la leufothionine. R. L.

Etudes sur la teneur en cuivre et en fer des tissus et des organes dans l'anémie de nutrition. Studies on the copper and iron content of tissues and organs in nutritional anemia. SCHULTZE (M. O.), ELVEHJEM (C. A.) et HART (E. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **116**, n° 1, p. 93. — L'anémie du porc peut être obtenue par insuffisance de fer ou par insuffisance conjuguée de fer et de cuivre. Dans ce dernier cas, l'addition de fer à la ration ne peut suffire à assurer la formation de globules rouges et d'hémoglobine. L'addition de fer et de cuivre assure une rapide reprise de l'hématopoïèse, mais les réserves de cuivre ne se reconstituent que lentement. R. L.

Études sur la teneur du sang en cuivre dans l'anémie de nutrition. Studies on the copper content of the blood in nutritional anemia. SCHULTZE (M. A.), ELVEHJEM (C. A.) et HART (E. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **116**, n° 1, p. 107. — Chez les porcs souffrant d'anémie de nutrition, due à une déficience de la ration en cuivre et en fer, la teneur en cuivre du sang tombe à un niveau très bas. Une hématopoïèse rapide et

©BIU Santé

continue ne peut être obtenue que si la teneur en cuivre du sang est maintenue (chez le porc) au-dessus de 20 microgr. pour 100 cm³. R. L.

Les acides gras saturés les plus élevés de la graisse de beurre. The higher saturated fatty acids of butter fat. HELZ (G. E.) et BOSWORTH (A. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **116**, n° 1, p. 203. — Il existe dans la graisse de beurre un acide gras saturé de poids moléculaire plus haut que celui de l'acide stéarique, cet acide est l'acide hexacosanoïque ou cérotique. Il cristallise en tables nacrées, fondant à 80°5. R. L.

Etudes chimiques sur la cortico-surrénale. II. Identification d'une substance qui possède l'action qualitative de la cortine ; sa conversion en une dicétone en étroite relation avec l'androsténedione. Chemical studies of the suprarenal cortex. II. The identification of a substance which possesses the qualitative action of cortin ; its conversion into a diketone closely related to androstenedione. MASON (H. L.), MYERS (C. S.) et KENDALL (E. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **116**, n° 1, p. 267. — Une substance (composé E) qui est douée d'une activité physiologique comparable à la cortine a été isolée de la surrénale. C'est une trioxydicétone ; elle répond à la formule $C_{21}H_{30}O_5$. R. L.

La synthèse de la di-N-méthylhomocystine de la N-méthylméthionine et une étude de leur pouvoir de stimuler la croissance par adjonction à un régime déficient en cystine. The synthesis of di-N-methylhomocystine and N-methylmethionine and a study of their growth-promoting ability in connection with a cystine-deficient diet. PATTERSON (W. I.), DYER (H. M.) et DU VIGNEAUD (V.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **116**, n° 1, p. 277. — La di-N-méthylhomocystine et la N-méthylméthionine ont été synthétisées à partir de l'acide benzylthioéthylmalonique. Ces acides méthylaminés sont capables d'entretenir la croissance de rats recevant une ration insuffisante en cystine. R. L.

La relation de la leucine, de l'isoleucine et de la norleucine avec la croissance. The relation of leucine, isoleucine, and norleucine to growth. WOMACK (M.) et ROSE (W. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **116**, n° 1, p. 381. — Le rat, recevant un régime privé de protéines, mais additionné d'un mélange d'acides aminés purifiés et complétés par la thréonine (α-amino-β-hydroxy-*n*-acide butyrique), ne peut présenter une bonne croissance qu'autant que la leucine et l'isoleucine sont présents dans sa ration. Le rôle de la nor-leucine apparaît plus douteux. R. L.

L'acide métaphosphorique dans l'extraction et le titrage de la vitamine C. Metaphosphoric acid in the extraction and titration of vitamin C. MUSULIN (R. R.) et KING (C. G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **116**, n° 1, p. 409. — L'addition d'acide métaphosphorique à l'acide acétique ou trichloracétique permet plus d'exactitude dans le dosage chimique de l'acide ascorbique, en empêchant les pertes par oxydation. R. L.

Etude interférométrique de la réfraction du sérum sanguin en fonction de la concentration. JONNARD (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **203**, n° 1, p. 124. — L'indice de réfraction du sérum sanguin varie suivant une représentation linéaire pour les concentrations comprises entre 100 °/₀ et 20-30 °/₀. Pour des concentrations plus faibles, la variation de l'indice de réfraction change d'allure, probablement par suite d'une modification de structure physico-chimique. P. C.

©BIU Santé

Sur l'utilisation des glucides dans le diabète expérimental. Cahn (T.) et Houget (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **203**, n° 1, p. 130. — L'animal diabétique se comporte comme un animal normal dans l'utilisation périphérique des glucides ; il accumule des réserves d'hydrates de carbone dans ses muscles et les utilise au cours du travail en les transformant en acide lactique. Par contre, l'animal diabétique ne met en réserve dans son foie que de faibles quantités d'hydrates de carbone. P. C.

Production d'un déséquilibre alimentaire par introduction d'acide urique ou d'acide oxalique dans la ration du pigeon. Lecoq (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **203**, n° 14, p. 627. — L'introduction, dans un régime normalement équilibré, de 10 °/₀ d'acide urique ou de 2 °/₀ d'acide oxalique, favorise l'apparition de crises polynévritiques chez le pigeon, malgré l'addition de doses élevées de vitamines B. Ces substances causent un déséquilibre alimentaire. P. C.

Le brome dans le suc gastrique. Chatagnon (M^lle^ C.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **203**, n° 23, p. 1293. — Le brome est un constituant normal du suc gastrique ; le rapport moyen du brome au chlore est de 0,00243. P. C.

La sécrétion gastrique du brome au cours de la thérapeutique bromée. Chatagnon (M^lle^ C.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **203**, n° 24, p. 1398. — La thérapeutique bromée provoque une augmentation considérable de la proportion de brome dans le suc gastrique. P. C.

L'accroissement de la teneur du foie en glutathion par la médication soufrée. Gosset (A.) et Binet (L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1937, **204**, n° 4, p. 206. — La médication soufrée (injections de thiosinamine) provoque une forte augmentation du taux de glutathion dans le foie ; il y a également augmentation du glutathion dans le rein et dans le sang. P. C.

Un nouvel enzyme, l'allantoïcase. Sa présence dans le règne animal. Brunel (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1937, **204**, n° 5, p. 380. — L'allantoïcase, enzyme qui possède la propriété de scinder l'acide allantoïque en deux molécules d'urée et une molécule d'acide glyoxylique, signalée chez les champignons, existe aussi chez certains animaux (poissons et batraciens). Ainsi, la dégradation de l'acide urique en urée, en passant par l'allantoïne, comporte une étape supplémentaire, l'acide allantoïque, qui est dédoublé en urée et acide glyoxylique par l'allantoïcase. P. C.

Sur les relations entre l'alexine et la protéine visqueuse du sérum. Doladilhe (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1937, **204**, n° 5, p. 382. — La protéine visqueuse possède les propriétés de l'alexine : augmentation du pouvoir alexique du sérum sanguin, réactivation du sérum chauffé, hémolyse des hématies sensibilisées. P. C.

Gélification des constituants sanguins. Kopaczewski (W.). *C. R. Ac. Sc.*, 1937, **204**, n° 6, p. 453. — Les constituants sanguins, tels que plasma, globules et sérum, sont gélifiés par les agents chimiques comme la soude caustique, les acides lactique et chlorhydrique. La gélification la plus rapide est celle des globules. Les globules en concentration analogue à celle du sang sont gélifiés par l'acide lactique à un taux à peine supérieur à celui que l'on trouve dans le sang normal.

©BIU Santé

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Sur l'action intracisternale des hypnotiques. Borbély (F.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 483-497. — Comparaison de l'action des hypnotiques par voie veineuse et intracisternale. Le lieu d'action du luminal sodique, du véronal sodique, du pernoctone et de l'évipan sodique est au voisinage immédiat de l'espace liquidien, il est au contraire plus éloigné pour l'uréthane et l'hydrate de chloral. P. B.

L'action de la rauwolfine sur le cœur. De Boer (S.). *Bull. Ac. Méd. Roumanie*, Paris, 1936, **2**, p. 797-804. — La rauwolfine est un alcaloïde retiré, par W. Bettink, du *Rauwolfia serpentina*, petit arbrisseau des pays tropicaux décrit, au point de vue botanique, par Pool en 1928.

M. S. de Boer, professeur de pharmacologie à Groningue, après Nierstrass, Hartog et Van Dongen, en a repris l'étude, notamment comme poison cardiaque. Sur le cœur de la grenouille, une dose toxique fait apparaître les symptômes suivants : ralentissement des battements du cœur ; augmentation de la durée de la période réfractaire du ventricule ; absence de systole ventriculaire, et dédoublement du rythme cardiaque qui, au moyen d'un seul choc d'induction, peut être transformé en rythme normal deux fois plus fréquent et vice versa.

Après l'intoxication, il survient un ralentissement de la conduction de l'excitation à travers le ventricule (voir tracés).

Somme toute, le processus de l'intoxication présente beaucoup d'analogie avec celui de la digitale. Em. P.

Métabolisme et variations de différentes formes du phosphore sanguin dans diverses affections. Petresco (M.). *Bull. Ac. Méd. Roumanie*, Paris, 1936, **2**, p. 762-768. — Trois communications faites à la séance du 21 octobre 1936, avec plusieurs collaborateurs, par M. M. Petresco, résument les études faites à l'*Institut de Clinique médicale* du professeur Danielopolu, à Bucarest. Em. P.

Influence des lipides du sang sur la pénétration des anesthésiques dans le sang et dans l'organisme. Broussilowska (A.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1936, **52**, p. 289-290. — La solubilité relativement plus grande de plusieurs anesthésiques et du benzène dans le sang, comparativement à leur solubilité dans l'eau, s'explique par leur liaison non par les lipides, mais par l'hémoglobine. P. B.

Coefficient de répartition des vapeurs de certaines substances organiques volatiles entre l'air alvéolaire et le sang artériel. Ether, benzène, toluène et benzine. Cersuni (C. V.) et Broussilowska (A.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1936, **52**, p. 354-358.

Effet des éthylènes chlorinées sur les vaisseaux perfusés des pattes de la grenouille. Krantz (J. C.), Carr (C. J.), Musser (R.) et Harne (W. G.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1936, **52**, p. 369-372. — Sur les vaisseaux perfusés des pattes de la grenouille l'éthylène et le chlorure vinylique n'ont pas d'action vasoconstrictrice aux doses employées. Le tétrachloréthylène et le trichloréthylène déterminent une constriction marquée. Le cis- et le trans-dichloréthylène sont moins actifs que les corps précédents. P. B.

©BIU Santé

Action des hypnotiques chez l'homme en administration directe dans le liquide céphalo-rachidien par la ponction sous-occipitale. URBAN (H.). *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 498-503. — Action plus faible des hypnotiques chez l'homme par la voie cisternale que par la voie veineuse. Par voie cisternale, pas d'action du véronal sodique, faible action du chloral et du luminal sodique et action modérément forte de l'évipan sodique aux doses employées. P. B.

Actions toxiques sur les lambeaux de ventricule isolés de grenouille. I. Action des narcotiques et des hypnotiques. MEZEY (K.) et STAUB (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1955, **180**, p. 12-23. — Etude de l'action sur les lambeaux de ventricule de grenouille excités rythmiquement de cinq alcools primaires normaux de la série grasse, narcotiques et hypnotiques. Détermination de la concentration minima active pour chaque corps. Aux concentrations minima actives, action paralysante. P. B.

Rapports du réflexe de posture et du sommeil et de la narcose chez les poules. STEINMETZER (K.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **180**, p. 37-51. — Etude de l'action des antipyrétiques (antipyrine, pyramidon, acétanillide, lactophénine et salicylate de soude), de la quinine, de la scopolamine, de la bulbocapnine, du camphre, de la caféine, du cardiazol, de l'hexétone et des hypnotiques (chloral, paraldéhyde, véronal, évipan et alcool) sur le réflexe de posture de la poule. P. B.

Sur la loi du tout ou rien dans la narcose du centre respiratoire. ISSEKUTZ (B. von). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, **180**, p. 498-509. — Chez les lapins anesthésiés au luminal ou au chloral, la fréquence et le volume de la respiration diminuent considérablement, par suite de la diminution progressive de l'excitabilité du centre respiratoire. Le fait que les animaux peuvent rester en vie dans cet état pendant plusieurs heures et que cette diminution considérable de l'excitabilité du centre respiratoire n'entraîne après elle aucune paralysie complète n'est pas en faveur de la loi du tout ou rien en ce qui concerne le centre respiratoire. P. B.

Sur la sommation de l'action de deux hypnotiques par leur union moléculaire. FUCHS (H.-J.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, **181**, p. 215-218. — L'union moléculaire du véronal et de l'α-bromisovalérylcarbamide donne un hypnotique dont l'action est superposable à celle du véronal et la toxicité inférieure. P. B.

Influence des hypnotiques sur la picrotoxine, contribution à la question du centre du froid. ROSENTHAL (F.) et VALLACH (G.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, **181**, p. 219-232. — La plupart des hypnotiques comme la morphine, le chloralose, la paraldéhyde, le chlorétone, le luminal et le véronal suppriment ou affaiblissent fortement la chute thermique produite par la picrotoxine, le chloral et l'uréthane faisant exception. L'hyperglycémie déclenchée par excitation du centre glycorégulateur par la picrotoxine est empêchée aussi bien par le chloral et la paraldéhyde que par le chlorétone, le luminal et le véronal. Ces faits sont donc en faveur de l'existence d'un centre du froid. P. B.

Signification des combinaisons complexes et des modifications de solubilité pour l'action des médicaments. BÜSSEMAKER (J.).

©BIU Santé

Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1936, **181**, p. 503-511. — Etude des corps complexes formés par la combinaison de la caféine avec le salicylate de soude et la novocaïne, du véronal avec le pyramidon et l'antipyrine. P. B.

La galvanonarcose, moyen d'épreuve pour les processus d'action des hypnotiques et des narcotiques chez la grenouille. Adler (P.) et Hradecky (C.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, **181**, p. 541-552. — La galvanonarcose détermine chez les vertébrés aquatiques un état paralytique déclenché par le passage de longue durée à travers leur corps d'un courant constant descendant, l'anode à la tête et la cathode à la queue. Cet état disparaît avec l'interruption du courant. L'administration de narcotiques et d'hypnotiques diminue l'intensité du courant nécessaire pour déclencher ces phénomènes. Etablissement de courbes d'action pour divers hypnotiques, résultats concordant avec les autres épreuves pharmacologiques des hypnotiques. P. B.

Accélération de l'excrétion du véronal par les alcalis. Salzer (H.) et Fischer (R.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, **182**, p. 170-177. — Mécanisme rénal de cette action, par suite d'une inhibition de la résorption rétrograde du véronal dans l'appareil tubulaire et d'une augmentation de son excrétion sous la forme de sa combinaison avec l'alcali. L'administration d'alcalis a une influence favorable dans le cours de l'intoxication par le véronal. P. B.

Pernectone-uréthane. Contribution à la thérapeutique de combinaison des hypnotiques. Piotrowski (G.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, **182**, p. 243-248. P. B.

Etudes expérimentales sur l'alcoolisme. IV. Essai de modification de la concentration de l'alcool dans le sang après administration intraveineuse d'alcool. Flemming (R.) et Reynolds (D.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **54**, p. 236-245. — Le maintien d'une température élevée du corps par la diathermie augmente la vitesse de disparition de l'alcool introduit dans le sang, tous les autres procédés employés par les auteurs (injections d'adrénaline, d'insuline, de caféine, le CO^2, l'oxygène, l'huile d'olive, la solution saline physiologique et le SO_4Mg) se sont révélés sans action à ce point de vue. P. B.

Injection intraveineuse d'alcool : vitesse de disparition du courant sanguin chez l'homme. Newmann (H. W.) et Cutting (W. C.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 371-377. — La quantité d'alcool nécessaire pour maintenir la concentration du sang en alcool à un niveau constant chez un sujet donné est la même indépendamment du niveau, dans les limites étudiées, de 15 à 94 milligr. par 100 cm^3. On peut admettre que le métabolisme de l'alcool chez l'homme présente un rythme constant, indépendant de la concentration dans le courant sanguin. P. B.

Injection intraveineuse d'alcool : effet de l'accoutumance sur le métabolisme. Newman (H. W.) et Cutting (W. C.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 82-89. — Une absorption quotidienne de 5 à 7 cm^3 d'alcool par kilogramme pendant une période de trois mois ne détermine pas une augmentation du rythme du métabolisme de l'alcool chez le chien. P. B.

Etudes sur la pharmacologie de l'alcool éthylique. I. Etude

©BIU Santé

comparée des effets pharmacologiques des alcools éthyliques de grains et synthétiques. II. Une corrélation des effets locaux irritants, anesthésiques et toxiques de 3 whiskeys buvables avec leur teneur en alcool. Barlow (O. W.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 117-146. P. B.

Quelques propriétés pharmacologiques et toxicologiques de l'éther vinylique. Molitor (H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **57**, p. 274-288. — Pendant une anesthésie de trois heures, la dose mortelle de l'éther vinylique est de 0 cm³ 19 (1,71 millimols) par litre d'air, (dans les mêmes conditions expérimentales, 0 cm³ 13 (1,30 millimols) par litre d'air pour l'éther éthylique et 0 cm³ 026 (1,32 millimols par litre d'air de chloroforme). La majorité des souris blanches qui survivent à une exposition de trois heures à l'éther vinylique meurent ensuite, à l'inverse des rats qui résistent. P. B.

Différence de toxicité d'une même substance injectée dans les artères et dans les veines. Goinard (P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 689-690. — En particulier pour la novocaïne, et également pour toutes substances, toxicité beaucoup plus faible par voie artérielle que par voie veineuse. P. B.

Action sensibilisante de la cocaïne par l'adrénaline en rapport avec les différents éléments constitutifs de sa formule. Phillppot (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 802-805. — La propriété de sensibiliser l'organisme pour l'action de l'adrénaline appartient au noyau ecgonine, car dans cette série de produits, les substances ne possédant pas ce noyau ecgonine (dérivés de la pseudo-ecgonine, ecgonine à azote pentavalent, dérivé du tropanol et du seul noyau pipéridique) ne présentent pas cette action. Mais, pour que cette propriété apparaisse, il faut que la fonction hydroxylique de l'ecgonine soit éthérifiée par l'acide benzoïque ou un acide voisin de celui-ci comme l'acide cinnamique et que l'hydrogène acide du groupe carboxylique soit remplacé par un alcool aliphatique. P. B.

Influence de la cocaïne sur les seuils d'excitation électrique des nerfs. Chweitzer (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 1098-1100. P. B.

Comparaison des variations quantitatives de la chronaxie et de l'excitabilité sous l'influence de doses croissantes de chlorhydrate de cocaïne. Régnier (J.) et Quevauviller (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 635-637. P. B.

Action de la cocaïne et de quelques succédanés sur la motricité des villosités intestinales. De Ludany (G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 293-295. — La cocaïne et ses succédanés, alypine, stovaïne, eucaïne-β, novocaïne, agissant localement, peuvent abolir les mouvements des villosités : celles-ci se relâchent et, pendant leur excitation, un lavage à l'eau salée rétablit toutes choses en leur état primitif. P. B.

Sur la sensibilisation par la cocaïne des effets hypertenseurs de l'adrénaline. Hermann (H.), Morin (G.) et Vial (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 998-1000. — La sensibilisation des effets vasoconstricteurs de l'adrénaline par la cocaïne est périphérique, car on la retrouve non modifiée chez le chien privé de ses centres nerveux. P. B.

©BIU Santé

Comparaison de l'activité anesthésique sur le nerf moteur de « Rana esculenta », de deux sels de para-amino-benzoyl-diéthylamino-éthanol : chlorhydrate et phénylpropianate. Régnier (J.) et Quevauviller (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, p. 251-254. P. B.

Action de la toxicité de nouveaux sels organiques d'alcaloïdes (novocaïne et morphine). Recherche de la dose léthale moyenne. Régnier (J.). Lambin (S.) et Szollosy (Et.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, p. 759-762. — *Par voie sous-cutanée*, le phénylpropianate et l'isobutyrate de novocaïne ont sensiblement la même toxicité que le chlorhydrate (novocaïne ordinaire), alors que le phénylbutylacétate est légèrement plus toxique. Les trois premiers sels sont cinq à six fois moins toxiques et ce dernier trois fois moins toxique que le chlorhydrate de cocaïne. *Par voie intraveineuse*, les trois nouveaux sels de novocaïne présentent la même toxicité que le chlorhydrate. Les sels de morphine étudiés peuvent, au point de vue de leur toxicité par voie sous-cutanée, se diviser en deux groupes : le benzoate, le cinnamate, et le nitrate présentent sensiblement la même toxicité que le chlorhydrate, le phénylpropionate présente une toxicité nettement plus faible, et le salicylate un pouvoir toxique un peu plus fort. P. B.

Action des anesthésiques locaux sur l'appareil respiratoire. Hill (E. F.) et Macdonald (A. D.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **53**, p. 454-464. — Quand les anesthésiques locaux sont introduits dans la circulation ou dans la cisterna magna ou dans le 4e ventricule, leur principale action est une dépression de la respiration. Quand ils sont introduits par ponction lombaire, le plus grand danger de leur action consiste dans une extension de leurs effets sur les racines nerveuses des muscles respiratoires et spécialement sur les racines du phrénique. P. B.

Narcose et chronaxie. Knoeffel (P. K.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 72-81. — Étude de l'action de la cocaïne, du chloral et de l'uréthane sur la chronaxie du nerf de grenouille. Pour l'auteur la chronaxie, qui présente une chute souvent précédée d'une élévation, donne une relation fausse avec l'excitabilité et n'est pas un index de celle-ci pendant la narcose. P. B.

Rapports du pH et de la tension superficielle avec l'activité des anesthésiques locaux. Gardner (J. N.) et Semb (J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 309-319. — L'abaissement de la tension superficielle et l'activité anesthésique varient avec le pH d'une manière parallèle aux courbes de titration indiquant que ces deux effets peuvent être attribués seulement à la base. Pas de corrélation entre l'abaissement de la tension superficielle et l'activité physiologique pour tous les anesthésiques locaux étudiés. P. B.

La destinée de la procaïne chez le chien. Dunlop (J. G.). *J. Phar. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 464-481. — Chez le chien normal et en bonne santé, la procaïne est rapidement convertie en produits finaux non toxiques, elles disparaît en tant que procaïne du sang circulant. Ces produits finaux sont éliminés plus lentement par les reins, et en l'absence des reins on peut les retrouver dans le sang, tant que l'animal survit. Le sang seul n'a pas d'effet sur la procaïne. Le foie n'est pas essentiel pour la détoxication de la procaïne. D'autres tissus sont également capables de les convertir en ses produits finaux. Mais le foie détoxique la procaïne beaucoup plus rapidement et

©BIU Santé

plus efficacement que les autres tissus. Théoriquement, par conséquent, l'administration intempestive de grandes quantités de procaïne, comme dans l'anesthésie par infiltration, à des sujets présentant des lésions hépatiques marquées, n'est pas recommandable. P. B.

Actions anesthésiques locales de certains composés pyrazoliques et quinoléiques. Sinha (H. K.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **57**, p. 199-220. — La rapidité de la paralysie du sciatique de grenouille déterminée par les anesthésiques locaux est très variable et, pour obtenir des résultats comparatifs, il faut opérer sur un très grand nombre d'expériences. La rapidité d'apparition de l'anesthésie de la cornée du lapin ne peut servir de mesure du pouvoir anesthésique local parce que les courbes des concentrations et vitesses d'action des différentes drogues se croisent souvent, de sorte que l'on obtient différents rapports d'activité pour chaque concentration. La durée d'action sur la cornée du lapin peut servir pour une méthode de mesures quantitatives. Relation linéaire approximative entre le logarithme de la concentration d'un anesthésique local et la durée d'action. Puisqu'il n'existe pas de relation linéaire simple entre le temps et la concentration on ne peut déterminer de différences dans le pouvoir anesthésique local en mesurant les différences de durée d'action. La méthode la plus simple pour comparer le pouvoir relatif des anesthésiques locaux consiste dans la mesure des concentrations qui déterminent une anesthésie locale dans un temps standard. Des trois corps étudiés, le dérivé pyrazolique (XVI/8) et le dérivé diquinolique (XVIII/1) sont juste équivalents à la novocaïne pour l'anesthésie d'un tronc nerveux. P. B.

Concentrations liminaires anesthésiques et léthales de certains anesthésiques spinaux chez le lapin. Bieter (R. N.), Cunningham (R. W.), Lenz (O.) et Mc Nearney (J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **57**, p. 221-244. — Les concentrations minima anesthésiques de la sensibilité par voie rachidienne pour six anesthésiques locaux ont été chez le lapin de : panthésine, 0,5 °/₀; pantocaïne, 0,05 °/₀; nupercaïne, 0,7 °/₀; tutocaïne, 0,5 °/₀; métycaïne, 0,86 °/₀ et procaïne, HCl 0,9 °/₀. Les concentrations minima mortelles par voie rachidienne ont été de : nupercaïne, 0,8 °/₀ : pantocaïne, 1,5 °/₀; métycaïne, 3,5 °/₀; panthésine, 4,0 °/₀ tutocaïne, 6,0 °/₀; procaïne, NCl, 6,0 °/₀. Les rapports thérapeutiques ont été les suivants : métycaïne, 4,0; procaïne, NCl, 6,6; panthésine, 4,0; nupercaïne, 11,4; tutocaïne, 12,0 et pantocaïne, 30,0. P. B.

Sur la durée de l'anesthésie spinale chez le chien. Bieter (R. N.), Mc Nearley (J. J.), Cunningham (R. W.) et Lenz (O.). *J. Pharm exp. Ther.*, 1936, **57**, p. 264-273. — La durée de cette anesthésie est en rapport étroit avec la concentration de l'anesthésique local dans le liquide injecté. La paralysie motrice commence en règle générale avant l'anesthésie sensitive et dure encore après sa disparition. Les durées moyennes des anesthésies sensitives produites par les doses ou les concentrations minima anesthésiques de six anesthésiques locaux ont été chez le lapin de : procaïne HCl, 0,5 °/₀, seize minutes; tutocaïne, 0.5 °/₀, onze minutes; panthésine, 0,5 °/₀, dix minutes; métycaïne, 0,86 °/₀, treize minutes; pantocaïne, 0,05 °/₀, vingt-cinq minutes, et nupercaïne, 0,07 °/₀, quarante et une minutes.

P. B.

Sur l'action centrale des anesthésiques locaux. Keil (W.) et Gropp (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **177**, p. 18-24. — La cocaïne,

©BIU Santé

la novocaïne, la tutocaïne, la pantocaïne, la panthésine et la percaïne possèdent sur le lapin morphinisé une action analeptique. La dose excitant la respiration est directement voisine de la dose toxique, la cocaïne est le corps de cette série qui présente la plus grande marge thérapeutique. L'action analgésique a été mesurée par les auteurs par la méthode de Régnier modifiée. P. B.

Suppression de l'anesthésie cocaïnique de la cornée des animaux normaux par le lait. Dannenberg (H.). *Arch. f. Path. u. Pharm.*, 1934, **147**, p. 53-55. — Le lait bouilli injecté sous la peau à la dose de 0,5 °/₀ chez le cobaye supprime l'action anesthésique locale oculaire de la cocaïne. P. B.

Accoutumances de l'alcool et anesthésiques locaux. Oelkers (N. A.). *Arch. f. Path. u. Pharm.*, 1935, **178**, p. 451-454. — L'auteur n'a pas constaté de diminution ou de suppression de l'activité de la cocaïne et des autres anesthésiques locaux sur la cornée du cobaye par l'accoutumance à l'alcool ou par les injections sous-cutanées de lait. P. B.

Recherches sur l'excrétion de la cocaïne. Oelkers (H. A.) et Vincke (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 341-348. — Description d'une méthode de dosage quantitatif de la cocaïne dans l'urine. L'excrétion urinaire de la cocaïne est faible, elle dépend de la quantité et de la réaction de l'urine et peut atteindre en réaction acide et au cours d'une forte diurèse 16 °/₀ de la dose injectée. La muqueuse de la vessie peut résorber la cocaïne. P. B.

Sur le renforcement et la diminution de l'action convulsivante de quelques anesthésiques locaux. Keil (W.) et Rühling (I.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p, 415-419. — Le corbasil détermine comme l'adrénaline une augmentation de la toxicité de la novocaïne en injection intraveineuse chez le rat blanc, ainsi que celle de la percaïne. L'éphédrine aux doses de 4 milligr. pour 100 gr. augmente l'action convulsivante de la cocaïne de 200 à 250 °/₀. Diminution des convulsions novocaïniques par le nitrite de soude, la nitroglycérine. L'adonidine empêche l'apparition des convulsions novocaïniques légères, mais est sans action, même à doses fortes, sur les convulsions plus intenses. P. B.

Renforcemeat de l'anesthésie locale par la morphine. Keil (W.) et Hepp (G.) *Arch.f. exp. Path. u. Pharm.*, **179**, p. 420-424. — Par la détermination de l'anesthésie de la cornée par la méthode de Régnier, les auteurs observent un renforcement de l'action anesthésique locale de la novocaïne, de la tutocaïne, de la cocaïne, de la pantocaïne et de la percaïne par la morphine. P. B.

Sur l'oxyde de novocaïne. Keil (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 425-426. — Action deux fois plus faible de ce corps que celle de la novocaïne (HCl) sur la cornée du lapin. P. B.

Prolongement de l'action anesthésique locale de la morphine-cocaïne par le calcium. Matschulan (G.) et Amsler (C..). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, **182**, p. 87-90. — Le calcium augmente encore la prolongation de l'anesthésie locale cocaïnique par la morphine. P. B.

©BIU Santé

Excitabilité corticale et antagonisme entre la paraldéhyde et la strychnine. NITZESCU (I. I.), RUDEANU (A.) et ANGELESCU (C.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 500-502. — La paraldéhyde à des doses supérieures à 0 gr. 4 par kilogramme élève la chronaxie. Sur un même animal la chronaxie diminuée par l'action de la strychnine est augmentée par la paraldéhyde et réciproquement, les effets opposés expliquent l'action de la paraldéhyde dans les états convulsifs. Les variations de chronaxie après injection de paraldéhyde sont extrêmement rapides, ce qui explique l'action presque instantanée de cette substance dans la suppression des convulsions. Chez un même animal, parallélisme net entre le comportement et la valeur de la chronaxie corticale, l'animal étant d'autant plus calme que les chronaxies sont plus élevées. Les convulsions se produisent chez lui quand les chronaxies corticales atteignent des valeurs très petites par rapport aux chiffres initiaux. P. B.

Sur l'action expérimentale de la strychnine, de la caféine, de la nicotine, de la lobéline administrées par voie sous-occipitale. MERCIER (F.) et DELPHAUT (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 1509-1511. Administrées par voie sous-occipitale, la strychnine et la caféine paraissent exciter surtout les parties motrices bulbomédullaires et leurs manifestations les plus notables sont les convulsions et la légère hypertension qu'elles provoquent, comme aussi une visible amélioration respiratoire. La nicotine et la lobéline agissent de même, elles paraissent exciter les centres vasomoteur et respiratoire, cette dernière action étant très marquée pour la lobéline. P. B.

L'effet de la strychnine sur l'excitabilité galvanique des nerfs. BLAZSO (A.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **49**, p. 475-481. — Expériences chez les enfants. Chez les plus âgés (huit à onze ans), une dose suffisante de strychnine augmente l'excitabilité galvanique avant que des signes toxiques apparaissent. La caractéristique de l'augmentation de l'excitabilité galvanique est l'inversion de PFeS et de POS. Existence de trois types dans les formes d'apparition de ce phénomène. La dose de strychnine par kilogramme nécessaire à l'augmentation de l'excitabilité galvanique diminue constamment jusqu'à l'âge adulte. La quantité absolue des doses par contre est constante aux différents âges. Dans le tout jeune âge (quatre ans et demi) la dose strychnique suffisante pour la modification de l'électrotonus n'est pas déterminée, car les signes du début de l'intoxication (sensation traînante dans les muscles, inquiétude) apparaissent avant l'augmentation de l'excitabilité observée chez les enfants plus âgés. P. B.

Action de quelques stimulants sur les réflexes spinaux. KNOEFEL (G. K.) et MURREL (F. C.). *Arch. internat. Pharm. et Ther.*, 1935, **52**, p. 48-53. — L'action de la strychnine, de la caféine, de la coramine et du métrazol sur les réflexes spinaux est essentiellement semblable, en ce que, après une dose suffisante d'une de ces substances, l'excitation d'un nerf sensitif homolatéral détermine une co-contraction des muscles fléchisseurs et extenseurs. La marge entre la dose minima stimulante et celle produisant la co-conctraction est plus faible pour la strychnine que pour les autres corps. L'activité stimulante augmente de la coramine au métrazol, à la caféine et à la strychnine. La picrotoxine peut produire des réflexes spinaux, mais seulement aux doses qui déterminent éventuellement des convulsions. P. B.

Antagonisme éther-strychnine. TRAVELL (J.) et GOLD (H.). *J. Pharm.*

©BIU Santé

exp. Ther., 1934, **52**, p. 259-274. — L'éther peut rétablir les chats après administration de doses sous-cutanées de strychnine dix fois supérieures à la dose minima mortelle. P. B.

La strychnine dans l'intoxication alcoolique. Travell (J.) et Gold (H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **52**, p. 345-354. — L'antagonisme mutuel entre l'alcool et la strychnine ne s'étend pas à toutes les actions des deux drogues au même degré. Au point de vue de la paralysie de la respiration, antagonisme marqué entre l'alcool et la strychnine dans une seule direction, l'alcool protégeant le mécanisme respiratoire contre plusieurs doses mortelles de strychnine, mais la strychnine ne protégeant pas le mécanisme respiratoire contre une dose sensiblement plus élevée que la dose mortelle d'alcool. La strychnine inverse la dépression alcoolique des centres supérieurs seulement à un degré léger, elle ne supprime pas effectivement l'ataxie ou la perte des réflexes de postures produite par les fortes doses d'alcool. Les doses minima de strychnine qui agissent sur le comportement général de l'animal pendant l'intoxication alcoolique déterminent une hyperexcitabilité réflexe spinale. L'antagonisme mutuel entre les deux drogues est le plus prononcé au point de vue de l'action sur la moelle (hyperexcitabilité réflexe et tétanos). Les convulsions strychniques prolongées n'accélèrent pas appréciablement l'oxydation de l'alcool. P. B.

Mécanisme de l'action de la strychnine sur la respiration. Travell (J.) et Gold (H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **53**, p. 169-178. — Le fait que les drogues dépressives telles que l'alcool, l'éther et le véronal constituent des substances actives contre la paralysie respiratoire produite par la strychnine ne correspond pas à l'opinion habituelle suivant laquelle la strychnine paralyse directement le centre respiratoire. En réalité les recherches des auteurs montrent que la strychnine ne paralyse pas directement le centre respiratoire, mais que la cessation de la fonction de ce centre résulte indirectement de l'abaissement de son seuil d'excitabilité, avec fatigue consécutive résultant du bombardement par des impulsions périphériques qui sont normalement hypoliminaires. P. B.

Les effets de la picrotoxine sur l'excitabilité réflexe médullaire. Schriever (H.) et Perschmann (G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 623-626. P. B.

Pharmacologie de la trichocéréine, alcaloïde du « Trichocereus Terscheki » (Parm.) Britton et Rose. Luduena (F. P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 363-369. — Alcaloïde peu toxique. Phénomènes convulsifs très marqués d'origine cérébrale, peut-être corticale, chez le rat blanc et le chat, car ils ne se produisent pas chez le chat décérébré ou dans la partie caudale du rat à moelle sectionnée. Action antidotique de l'amytal. P. B.

Sur l'action de la picrotoxine sur la sphère olfactive dans la formation du courant d'action. Nasama (B. I.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **177**, p. 578-586. — Faibles oscillations périodiques de potentiel au niveau de la sphère olfactive (lobe de l'hippocampe) chez le lapin, même sans application d'excitant olfactif. Les oscillations sont renforcées par les excitants olfactifs (indol, quinoline, gaïacol). Détermination sous l'action de la picrotoxine (à doses hypoconvulsives), sans excitation olfactive, de séries périodiques d'oscillations spontanées du potentiel d'action. P. B.

©BIU Santé

La samandarine et une série de produits de transformation de clivage de la samandarine. Gessner (O.) et Esser (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 639-645. — Des produits étudiés, la samandarone, cétone de la samandarine, est la préparation la plus active chez la souris. Action qualitativement analogue à celle de la samandarine. Action convulsivante des bases secondaires, méthyl- et phénylsamandiol et de la base tertiaire de la N-diméthylsamandarine. La samandiole et la samandione sont nettement moins actives que la samandarine, et la N-diméthylsamandarine quatre-vingts fois moins active environ que la samandarine. P. B.

Sur la caractérisation des effets sédatifs des bromures chez l'animal. Perez-Cirera (R.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **180**, p. 111-118. — Etude de l'action sédative du NaBr chez la souris par l'enregistrement de la motilité spontanée. P. B.

Etude expérimentale du chlorhydrate du peyotline. Clerc (A.), Janot (M. M.) et Paris (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 828-830. — Dose active de 1 à 5 milligr. par kilogramme en injections intraveineuses chez le chien. Hypotension artérielle brusque avec tachycardie, puis réascension de la courbe de pression donnant un effet acétyl-cholinique, aux injections suivantes, effet à peu près identique; mais, vers la troisième ou quatrième injection la dénivellation devient moins marquée et plus transitoire, suivie de tachycardie et d'hypertension réactionnelle. Aspect correspondant de l'électrocardiogramme. Après vagotomie ou atroponisation, suppression de la phase d'hypotension et de tachycardie, renforcement de cette phase par l'yohimbine et l'ergotamine. Pas de modifications de la tension superficielle du sang, mais action hyperglycémique, action convulsivante et excitation des glandes salivaires. P. B.

Sur quelques propriétés physiologiques de la boldine. Raymond-Hamet. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 431-434. — La boldine appartient au même groupe pharmacologique que la bulbocapnine. Elle atteint aussi fortement les vaso-dilatateurs adrénalino-sensibles que les vaso-constricteurs adrénalino-sensibles. P. B.

Contribution à l'étude expérimentale du sulfate de mescaline. Clerc (A.), Paris (A.) et Janot (M. M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 1300-1302. P. B.

Relations entre la constitution chimique, les actions pharmacologiques et les emplois thérapeutiques dans le groupe de l'harmine. Gunn (J. A.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **50**, p. 379-396. — Les effets déterminés par l'harmine ne sont pas qualitativement modifiés par la réduction en dihydroharmine ou en tétrahydroharmine. Ils sont indépendants de la présence des groupes méthoxy et méthyl dans la molécule. La substitution d'un OH phénolique par un OCH^3 supprime l'action convulsivante et diminue la toxicité pour les protozoaires par rapport à la toxicité pour les mammifères. L'éthylharmol est relativement plus toxique que l'harmine pour les protozoaires. Le nonylharmol est très toxique pour les protozoaires si on le laisse agir un certain temps. L'action dilatatrice, sur les vaisseaux coronaires, est plus prononcée avec les éthers supérieurs, atteignant son maximum avec l'amylharmol. L'action stimulante sur l'utérus est marquée pour l'harmol et le métylharmol, mais diminue progressivement avec les éthers supérieurs. P. B.

©BIU Santé

Action de la télépathine sur les Nématodes et les Cestodes. Da Costa (G.) et Raymond-Hamet. *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **52**, p. 237-240. — La télépathine est un anthelminthique agissant à la fois sur les Nématodes et les Cestodes. P. B.

Recherches sur le rapport entre les doses actives et mortelles de bulbocapnine chez le chat. Amadon (R. S.) et Craige (A. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 334-340. — Les doses minima actives et minima mortelles varient beaucoup pour la bulbocapnine chez le chat, de 2 à plus de 4 milligr. par kilogramme pour la première et de 70 (et moins) à 130 milligr. pour la deuxième. Le poids du corps ne semble pas être un des facteurs de ces variations. P. B.

Emploi de la bulbocapnine dans la médication préanesthésique. Molitor (H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 85-96. — La dose minima mortelle de bulbocapnine pour la souris est de 140 milligr. par kilogramme et la dose optima pour la médication préanesthésique (suppression des contractions musculaires) de 15 milligr. par kilogramme. La marge de sûreté est donc de 9,41. Les doses efficaces de bulbocapnine ou de morphine ne modifient pas les courbes de mortalité dans l'anesthésie par l'éther éthylique ou l'éther vinylique. L'addition d'atropine à la bulbocapnine ou à la morphine diminue nettement les courbes de mortalité dans les anesthésies par les éthers précédents. Jusqu'à des doses très élevées la bulbocapnine n'exerce que peu d'effet sur l'action cardiaque et la pression sanguine. Elle stimule la respiration jusqu'aux doses toxiques. L'arrêt respiratoire se produit peu de temps avant l'arrêt cardiaque. P. B.

Pharmacologie de la bulbocapnine Bruecke (F. I.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 504-523. — L'addition de bulbocapnine, à doses non cataleptiques diminue de 30 à 40 °/₀, la dose minima hypnotique de la paraldéhyde, du pernoctone, de l'évipan, de l'eunarcone et du luminal. Renforcement également de l'action narcotique de la morphine et suppression de son action vomitive. P. B.

Les polythionates de potassium comme antidotes dans l'intoxication cyanhydrique. Chistoni (A.) et Foresti (B.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **49**, p. 439 444. — Le pentathionate et le tétrathionate de potassium ne peuvent être employés comme antidotes dans l'intoxication cyanhydrique à cause de la présence de l'ion K qui intensifie l'action paralysante de HCN sur les centres nerveux, en déterminant une mort immédiate. P. B.

Nouvelles recherches sur l'antidotisme entre l'acide cyanhydrique et le tétrathionate de soude. Sapienza (S). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **51**, p. 44-62. P. B.

Bleu de méthylène, méthémoglobine et intoxication cyanhydrique. Wendel (W. B.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 283-298. — La méthémoglobine ne s'accumule pas en quantités significatives dans le sang des chiens après injection intraveineuse des doses recommandées en clinique de bleu de méthylène. Cependant, la principale action du bleu de méthylène, dans son action antitoxique vis-à-vis du cyanure, est liée à la formation de méthémoglobine. P. B.

©BIU Santé

Etudes expérimentales sur le traitement de l'intoxication par l'inhalation d'acide prussique. WIRTH (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 558-602.

Nouvelles observations sur l'action pharmacodynamique de la laudanosine. DELPHAUT (J.) et PARET (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 107-109. — Prédominance de l'action convulsivante. P. B.

Action comparée des médicaments antithermiques chez le lapin normal et chez le lapin accoutumé à la morphine. CAHEN (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 124-126. — Chez le lapin accoutumé à la morphine, hypersensibilité de l'organisme vis à-vis des modificateurs du système nerveux central, excitants comme les hyperthermiques et dépresseurs comme l'antipyrine. 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.*, 1935, **119**, p. 126-128. — Chez le lapin accoutumé à la morphine, diminution de réactivité aux excitants du métabolisme cellulaire, tels que l'α-dinitrophénol et hypersensibilité aux agents pyrétogènes comme la tétrahydro-β-naphtylamine, dont l'action est à la fois centrale et périphérique, cette hypersensibilité étant due à une modification exclusive du mécanisme thermorégulateur central. P. B.

Sur les convulsions produites par la laudanosine. MERCIER (F.) et DELPHAUT (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 168-170. — Les convulsions produites par la laudanosine doivent être rapportées en majeure partie aux modifications produites par cet alcaloïde sur la moelle, sans exclure la possibilité d'une action existante sur les centres pédonculaires et bulbaires. P. B.

Papavérine et glycémie. MERCIER (F.) et DELPHAUT (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 572-573. — Hyperglycémie papavérinique due à l'adrénalinosécrétion papavérinique. P. B.

Action de la diacétylmorphine (héroïne) sur le foie. BALTACEANO (G.) et VASILIU (C.) *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 229-232. — L'héroïne déprime fortement le débit biliaire, presque dans les mêmes limites que la morphine. La viscosité, l'indice de réfraction et le résidu sec pour 1000 cm³ de bile sont augmentés par la morphine et très peu influencés par l'héroïne. L'intoxication de la cellule hépatique dans l'action de l'héroïne est plus profonde que dans l'action de la morphine. P. B.

Nouvelles observations pharmacodynamiques sur la narcotine. MERCIER (F.) et DELPHAUT (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 1234-1236. — Des trois alcaloïdes à noyau isoquinoléique, narcotine, laudanosine et papavérine, la narcotine est le moins actif à doses faibles, soit dans le domaine sympathique, soit dans le domaine médullaire. P. B.

Effet du sulfate de morphine sur la température de divers animaux. HELFRICH (L. S.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **49**, p. 253-261. — La morphine détermine une élévation marquée de la température des chats et des cobayes et à un degré plus faible des chiens, des souris et des lapins. Chez le chat, cet effet est dû probablement à une action sur le cerveau car il ne se produit plus chez l'animal spinal. P. B.

©BIU Santé

Recherches sur le mécanisme de l'hyperglycémie morphinique chez le lapin. Hazard (R.) et Vaille (C.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **51**, p. 229-235. — La morphine n'élève pas la glycémie par l'état d'asphyxie relative qu'elle entraîne. L'hyperglycémie morphinique n'est pas supprimée par la spartéine, mais est seulement partiellement réduite par cet alcaloïde. P. B.

Contribution à l'étude des altérations des solutions aqueuses d'héroïne. Rizzotti (G.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **52**, p. 87-96. — Dans les altérations spontanées ou consécutives au chauffage des solutions aqueuses de chlorhydrate d'héroïne, il ne se forme pas de β-monoacétylmorphine, mais seulement de l'α-monoacétylmorphine qui se transforme ensuite en morphine. Les solutions d'héroïne du commerce sont en général un mélange d'héroïne, d'α-monoacétylmorphine et de morphine. P. B.

Chlorémie du lapin, ses variations et celles de la réserve alcaline sous l'influence de la morphine. Hazard (R.) et Vaille (C.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1936, **52**, p. 171-182. — Augmentation du chlore globulaire sous l'influence de la morphine. P. B.

Relation de la tolérance naturelle à la morphine et de l'âge, du sexe et du poids des surrénales. Mac Kay (E. M.) et Mac Kay (L. L.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1936, **52**, p. 363-367. P. B.

Hypersensibilité cellulaire acquise vis-à-vis de la morphine. Cahen (R.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1936, **53**, p. 426-456. — Etude de la réactivité du lapin accoutumé à la morphine vis-à-vis des agents pyrétogènes et des antithermiques. P. B.

Influence des alcaloïdes de l'opium sur l'hydratation de l'organisme. I. Influence des dérivés de l'opium sur la diurèse chez le chien. Dsikowsky (W.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1936, **53**, p. 457-475. — Etude de l'action antidiurétique des alcaloïdes de l'opium : morphine, héroïne, péronine, codéine, narcotine, papavérine, pantopon, teinture d'opium et apomorphine. P. B.

Influence des alcaloïdes de l'opium sur l'hydratation de l'organisme. II. Recherches sur l'influence de la morphine sur la régulation centrale de la diurèse aqueuse. Dsikowsky (W.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1936, **53**, p. 476-490. — L'atropine, la scopolamine, la cocaïne, le camphre et la strychnine ne suppriment pas l'action antidiurétique de la morphine. L'action antidiurétique de la morphine, de la codéine et de l'héroïne persistent après section de la moelle cervicale, pas d'effet non plus à ce point de vue de la section des deux troncs vagaux au niveau du corps thyroïde. P. B.

Etudes sur les dérivés du phénanthrène. III. Produits de di-substitution. Eddy (N. B.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **52**, p. 275-289. — Les produits de di-substitution sont en général moins actifs que les composés monosubstitués, exception faite pour les corps dans lesquels les deux groupes sont fixés en positions 9- et 10- ou en position 3- et 4-, et cependant pas pour tous ces corps. Les corps les plus actifs dans cette série sont les 3-4 dihydroxy- et 3 hydroxy-4-amino-phénanthrène, ils présentent une toxicité élevée et des effets analgésiques, dépresseurs et émétiques très marqués. P. B.

©BIU Santé

Acidose morphinique. Rakieten (N.), Himwich (H. E.) et Dubois (D.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **52**, p. 437 444. — La morphine détermine une acidose rapide et marquée, mesurable par le pH du sang artériel. La chute du pH observée est le résultat d'une acidose par le CO^2, attribuable à une dépression des centres respiratoires suivant la narcose morphinique, par l'intermédiaire d'une élévation de la teneur en CO^2 du sang et d'une diminution de la réserve alcaline du sang. Le poids spécifique du sérum et les solides totaux sont augmentés, dans la plupart des cas, après morphinisation, indiquant que le sang artériel est plus concentré. La chute de la réserve alcaline peut être attribuée à un passage de l'eau du sang vers les tissus plutôt qu'à une augmentation des acides organiques fixes ou à une redistribution des électrolytes basiques. Pas de modifications du taux de l'acide lactique du sang artériel ou des bases totales et des chlorures du sérum dans l'anesthésie morphinique. Elévation de la glycémie. P. B.

Etudes de la morphine, de la codéine et de leurs dérivés. VII. Eddy (N. B.) et Reid (J. G.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **52**, p. 468-493. — La dihydromorphine, comme d'autres dérivés hydrogénés, est moins convulsivante et plus analgésique que la morphine. Effet vomitif égal à celui de la morphine, dépression générale plus faible, toxicité quatre fois plus élevée. Le dilaudide est plus actif que la morphine, mais plus toxique. Le dicodide est plus actif que la codéine, mais moins actif que la morphine. L'administration prolongée de dicodide détermine des phénomènes d'accoutumance moins marqués que ceux dus à la morphine ou au dilaudide, les symptômes d'abstinence sont également moins intenses. P. B.

Effets respiratoires de la morphine, de la codéine et de leurs dérivés. Wright (C. I.) et Barbour (F. A.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **53**, p. 34-35. — Les doses minima (milligramme par kilogramme de base) nécessaires pour diminuer l'activité respiratoire du lapin sont 0,32 pour la morphine, 0,22 à 0,27 pour la dihydromorphine, 0,027 à 0,035 pour la dilaudide, 0,21 à 0,30 pour le dicodide. L'hydrogénation de la morphine a un effet très faible, voire nul sur son action sur la respiration. La présence d'un oxygène cétonique sur le carbone 6 (dilaudide et dicodide) augmente l'efficacité de la drogue de dix fois. P. B.

Le Gérant : Marcel Lehmann.

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

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (39e année) Nos 8-9. — AOUT-SEPT. 1937

SOMMAIRE

	Pages.
Mémoires originaux :	
M. Mascré et R. Paris. Recherches sur le scoparoside (= scoparine) du *Sarothamnus scoparius* Koch.	401
Ruderman. Le contrôle bactériologique du catgut.	415
F. Caujolle. Elimination biliaire de la cinchonine et de la cinchonidine	425
Revue de phytothérapie :	
Henri Leclerc. L'ispaghul (*Plantago Ispaghula* Roxb. ou *Plantago ovata* Forsk.)	428
Bibliographie analytique :	
1° Livres nouveaux	435
2° Journaux, Revues, Sociétés savantes.	439

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Recherches sur le scoparoside (= scoparine) du « Sarothamnus scoparius » Koch.

La scoparine *a été retirée des fleurs de* Sarothamnus scoparius *Koch par* Stenhouse *en* 1851 ; *il lui attribue la formule* $C_{21}H_{22}O_{10}$. *Toutes les recherches faites depuis cette époque n'ont pas réussi à élucider complètement le problème de la constitution de la scoparine; si l'on excepte* Perkin, *qui la suppose de nature glucosidique, tous les auteurs considèrent la scoparine comme un dérivé flavonique non glucosidique, de formule* $C_{22}H_{22}O_{11}$. *Nous avons, par une nouvelle méthode, préparé un produit mieux défini, de formule* $C_{22}H_{22}O_{11}$ $2\ OH_2$ *et montré qu'il doit être considéré comme un hétéroside, difficilement dédoudable en une molécule de rhamnose et une molécule de flavonol (vraisemblablement un éther méthylique du quercétol).*

I. — Historique.

Stenhouse [**14**], en 1851, retire, des fleurs de *Sarothamnus scoparius* Koch, une matière colorante jaune qu'il appelle *scoparine* et à laquelle il attribue la formule $C_{21}H_{22}O_{10}$.

Puis, la scoparine est étudiée, en 1866, par Hlasiwetz [**6**]. Ayant obtenu, par fusion alcaline, de la phloroglucine et de l'acide proto-

* Reproduction interdite sans indication de source.

©BIU Santé

catéchique, cet auteur la considère comme appartenant au groupe de la quercétine.

GOLDSCHMIDT et HEMMELMAYR [2], en 1893, préparent la scoparine par la méthode de STENHOUSE et la purifient par cristallisation dans l'alcool à 70°. Le produit qu'ils ont obtenu donne, avec un alcool de titre plus faible, une masse gélatineuse ; avec un alcool de titre plus fort, il subit une modification, déjà observée par STENHOUSE, qui l'insolubilise. GOLDSCHMIDT et HEMMELMAYR adoptent la formule $C_{20}H_{20}O_{10}$; le produit obtenu retient 17 % d'eau environ, ce qui correspond à environ 4,5 OH_2. Le point de fusion varie, suivant les échantillons, de 202° à 219°. La scoparine a des propriétés acides et donne, avec les carbonates correspondants, des dérivés barytiques, sodiques, potassiques ; cependant, elle ne possède pas le groupement CO_2H. Par action de IH, elle perd OCH_3 et il se forme un produit, très altérable, de formule $C_{19}H_{14}O_8$: il y aurait, en même temps qu'élimination de OCH_3, perte d'eau. Sous l'influence de SO_4H_2 à 10 %, à l'ébullition, on obtient un produit de formule $C_{20}H_{16}O_8$; il ne se forme pas de glucide : la scoparine n'est pas un glucoside. Les auteurs observent que la scoparine réduit la liqueur de FEHLING et le nitrate d'argent ammoniacal. Ils ont préparé un dérivé monoacétylé et monoéthylé.

GOLDSCHMIDT et HEMMELMAYR publient [3], en 1894, le résultat de nouvelles expériences d'acylation : ils ont obtenu un dérivé hexaacétylé, un dérivé hexabenzoylé et une pentaacétyléthylscoparine. En faisant agir la potasse dans diverses conditions, ils obtiennent, en proportions variables : de l'acétovanillone, de l'acide protocatéchique, de l'acide vanillique, et des traces d'un dérivé de la phloroglucine. L'action des acides minéraux dilués, à l'ébullition, ne libère pas de sucre. GOLDSCHMIDT et HEMMELMAYR rapprochent la scoparine d'autres matières colorantes jaunes, non glucosidiques : la chrysine, la quercétine.

PERKIN étudie à plusieurs reprises la scoparine. En 1898 [10], à propos de la vitexine (glucoside stable de l'apigéhine) du *Vitex littoralis* (Verbénacées), il montre qu'il existe de grandes analogies entre ce glucoside et la scoparine. L'année suivante [11], ignorant à ce moment les travaux précédemment cités des auteurs allemands, il montre que la scoparine renferme un OCH_3 et qu'elle donne, par fusion alcaline : de la phloroglucine, de l'acide vanillique et un éther méthylique de la dihydroxyacétophénone (= acétovanillone). Ces résultats le confirment dans l'opinion que la scoparine est une méthoxyvitexine, donc un *glucoside stable*, d'un éther méthylique de la lutéoline. Elle donne, avec SO_4H_2 concentré, une coloration verte, différente de celle que donnent les flavones dans les mêmes conditions : l'auteur

©BIU Santé

explique cette différence par la nature glucosidique du produit. Surtout, PERKIN [11, 12], considère que cette constitution expliquerait la présence, dans la molécule, de nombreux hydroxyles qui ne peuvent tous appartenir au noyau flavonique. C'est pour la même raison qu'il admet, pour la scoparine, la formule $C_{22}H_{22}O_{11}$, au lieu de $C_{20}H_{20}O_{10}$.

HERCIG et TIRING, en 1918 [5], reprennent l'étude des dérivés méthylés de la scoparine. Avec ICH_3 et KOH, ils obtiennent un dérivé monométhylé de la scoparine (=diméthylnorscoparine) ; avec le diazométhane, ils fixent trois groupements CH_3 (= tétraméthylnorscoparine) ; avec ICH_3 et Ag_2O sec (méthode de PURDIE et IRVING), ils parviennent à fixer sept CH_3 (= octométhylnorscoparine). Ces résultats conduisent, pour la scoparine à la formule $C_{22}O_{22}O_{11}$, déjà admise par PERKIN, qui s'accorde mieux avec les faits précédents que la formule $C_{20}H_{20}O_{10}$ de GOLDSCHMIDT et HEMMELMAYR. HERCIG et TIRING, remarquant qu'il reste, en dehors du groupement flavonique, six atomes de C dont la fonction est indéterminée, pensent à la présence d'un hexose; mais la recherche de celui-ci dans les produits d'hydrolyse acide ayant été négative, ils nient la nature hétérosidique de la scoparine. Ils considèrent, de ce fait, le problème de la constitution de la scoparine comme « un des problèmes les plus difficiles de la phytochimie ». Ajoutons que, d'après HERCIG et TIRING, la scoparine *ne réduit pas* la liqueur de FEHLING, ni le nitrate d'argent ammoniacal. Ils n'ont pas donné de constantes physiques de la scoparine, dont le point de fusion n'est pas net.

Les dernières recherches sont celles de HEMMELMAYR et STREHLY [4], en 1926. Ils ont étudié le produit obtenu par ébullition prolongée de la scoparine avec l'alcool méthylique ou l'alcool éthylique (« scoparine insoluble »), déjà signalé par STENHOUSE, par GOLDSCHMIDT et HEMMELMAYR ; il fond à 235° ; il a pour formule $C_{22}H_{22}O_{11}$: ce serait un isomère de la scoparine. Ils ont étudié aussi les dérivés métalliques de celle-ci en particulier le dérivé potassique qui renfermerait sept atomes de K pour une molécule. Ils admettent la formule $C_{22}H_{22}O_{11}$ et la présence de sept hydroxyles. Ils ont fait divers essais d'acylation à l'aide du chlorure d'acétyle, du chlorure d'anisoyle, du chlorure de bromobenzoyle, sans obtenir de dérivés de composition constante : le nombre des radicaux acides fixé est, au minimum de six, au maximum de sept. L'ébullition avec les acides dilués ne libère pas de glucide ; il se forme un produit insoluble qui proviendrait de la déshydratation de la scoparine. Ils concluent de leurs recherches que la formule de la scoparine est bien $C_{22}H_{22}O_{11}$ et que la molécule renferme sept hydroxyles.

On voit par cet exposé que la scoparine n'est pas, jusqu'ici, parfaite-

©BIU Santé

ment définie par ses constantes physiques et que si les auteurs sont d'accord maintenant sur la formule $C_{22}H_{22}O_{11}$, sur la présence d'un OCH_3 et de sept OH, sur l'existence d'un groupement flavonique, deux opinions différentes ont été émises au sujet de sa nature hétérosidique. PERKIN, seul, l'admet, sans en fournir la preuve expérimentale. Tous les autres auteurs la nient et considèrent comme non éclaircie la fonction chimique de six atomes de C.

Il nous a paru qu'il était intéressant de reprendre l'étude de cette structure [**7, 8**].

II. — PRÉPARATION DE LA SCOPARINE.

STENHOUSE prépare la scoparine de la façon suivante :

Les fleurs de genêt sont traitées par décoction aqueuse ; par concentration et refroidissement des liqueurs, il se forme une masse gélatineuse qu'on reprend par l'eau chlorhydrique, on évapore à sec ; on reprend par l'eau chaude ; la scoparine se sépare par refroidissement ; elle est purifiée par cristallisation dans l'alcool. La même méthode, à des détails près, a été suivie par tous les autres auteurs.

Nous avons eu recours nous-mêmes, d'abord, à la méthode précédente, mais elle nous a donné des produits d'aspect assez variable et dont le point de fusion n'était pas constant. Nous avons alors opéré suivant divers procédés utilisés pour l'extraction des dérivés flavoniques, en particulier ceux que nous avions employés pour le rutoside [**9**], pour adopter finalement la méthode suivante :

Les fleurs de genêt sont épuisées à deux reprises par l'alcool à 90° bouillant. Les colatures sont concentrées en consistance d'extrait mou. Celui-ci est repris par l'eau bouillante ; on filtre et on lave les liqueurs encore tièdes avec de l'éther, qui enlève, entre autres substances, une petite quantité de matière colorante jaune de nature flavonique difficile à purifier. Par refroidissement, il se sépare une masse gélatineuse brun clair, difficile à essorer, qu'on sépare par filtration. On épuise cette masse, fortement hydratée, par l'éther acétique anhydre à l'ébullition. Si l'on abandonne ces liqueurs au refroidissement, il se sépare des cristaux et, en même temps, une couche aqueuse. On obtient de meilleurs résultats en filtrant les liqueurs d'épuisement chaudes sur SO_4Cu anhydre avant de les laisser cristalliser (1). On obtient finalement des cristaux jaune clair, qu'on essore, qu'on lave à l'éther et qu'on dessèche dans le vide sulfurique. Le rendement est

1. Au lieu d'opérer de cette façon on peut déshydrater la masse gélatineuse avant de l'épuiser par l'éther acétique bouillant. On peut opérer par azéotropisme. Pour cela, on évapore la masse au bain-marie en présence de toluène ou de benzène.

©BIU Santé

de 10 à 12 gr. par kilogramme de fleurs sèches. Le produit ainsi obtenu est purifié par recristallisation dans l'éther acétique, dans l'alcool à 80° ou dans l'alcool méthylique.

Un autre procédé nous a donné également de bons résultats. Il consiste à lixivier les fleurs par de l'acide acétique et à précipiter la scoparine de cette solution par addition de deux volumes d'éther. Le précipité obtenu est purifié comme précédemment.

Au cours de ces préparations, nous avons obtenu, à côté de la scoparine, une petite quantité d'un principe différent, de nature flavonique, soluble dans l'éther et dans l'acétone, ce qui permet de le séparer de la scoparine ; nous nous proposons de l'étudier ultérieurement.

Dans tous les cas, le rendement des fleurs fraîches en scoparine est supérieur à celui des fleurs sèches, pour un même poids de substances sèches et la purification du produit est plus facile. Les rameaux jeunes renferment aussi de la scoparine, sensiblement dans les mêmes proportions que les fleurs, mais la purification, en raison de la présence de chlorophylle, en est beaucoup plus laborieuse. On trouve également la scoparine dans les fruits.

III. — Caractères et composition centésimale de la scoparine.

La scoparine obtenue suivant la méthode décrite ci-dessus est une poudre microcristalline de couleur jaune citron. Elle fond, au bloc-Maquenne, en se décomposant, à +228° +230°. Ce point de fusion s'est montré constant pour les produits purifiés obtenus à la suite de traitements différents. C'est le plus élevé qui ait été, jusqu'ici, attribué à la scoparine. D'ailleurs, on n'avait jusqu'ici donné aucun chiffre précis : c'est ainsi que, d'après Goldschmidt et Hemmelmayr, le point de fusion varie de 202° à 218° suivant les échantillons.

La scoparine est très peu soluble à froid dans l'eau (de l'ordre du dix millième) plus soluble à l'ébullition (1 p. 400 environ). De même la solubilité dans l'alcool méthylique, dans l'alcool éthylique, dans l'alcool amylique, dans l'acétone, dans l'acide acétique, dans l'ester acétique, dans la pyridine, faible à froid, est plus marquée à l'ébullition (²). La scoparine est insoluble dans l'éther, le chloroforme, le benzène.

Les solutions aqueuses sont précipitées par le sous-acétate de plomb, non par l'acétate neutre.

2. La solubilité dans ces divers solvants est variable avec l'état d'hydratation de la substance. Les indications ci-dessus se rapportent, comme on le verra plus loin, à la scoparine cristallisée avec 2 OH_2. Les produits étudiés par les divers auteurs étaient plus hydratés et, d'ailleurs, d'un degré d'hydratation variable.

©BIU Santé

La scoparine se dissout dans les alcalis et les carbonates alcalins ; ces solutions sont fortement colorées en jaune et, par acidification, la scoparine se sépare et se décolore partiellement, reprenant sa coloration jaune citron. Elle se colore en jaune foncé au contact de SO_4H_2 et de ClH à chaud.

Avec le chlorure ferrique apparaît une coloration vert noirâtre ; avec le réactif de LIEBERMANN (SO_4H_2 nitreux), une coloration verdâtre.

Lorsqu'on traite la scoparine en suspension aqueuse par le zinc et l'acide acétique, il apparaît une coloration rouge orangée qui passe en solution dans l'alcool amylique.

La scoparine *réduit la liqueur de* FEHLING à l'ébullition ; la réduction est très nette, quoique faible : 1 gr. de scoparine réduit la liqueur de FEHLING comme 7 à 8 centigr. de glucose ; le pouvoir réducteur est variable avec la concentration. Il est à noter que, sur ce point, les auteurs qui nous ont précédé n'étaient pas d'accord et que l'on avait parfois rapporté les propriétés réductrices, considérées comme inconstantes, de la scoparine, à la présence d'impuretés. Le nitrate d'argent, ammoniacal n'est que très faiblement réduit à chaud.

Quand on soumet la scoparine en solution dans l'alcool à 95° à une ébullition prolongée pendant une heure, il se sépare une petite quantité d'un produit insoluble brun noirâtre ; par concentration au bain-marie, cette quantité augmente et le produit obtenu ne se redissout plus dans la quantité d'alcool initiale. Le fait, signalé par STENHOUSE, avait été confirmé par d'autres auteurs qui, d'après les résultats de l'analyse élémentaire, assignaient au produit insoluble la même formule qu'à la scoparine (HEMMELMAYR et STREHLY) et le produit a été considéré comme un isomère de la scoparine. Nous avons recueilli ce produit, et après l'avoir dissous dans une solution alcaline, nous avons, par acidification, obtenu un précipité qui, recristallisé dans l'éther acétique, s'est montré identique à la scoparine. Nous pensons que le fait observé résulte de la déshydratation de la scoparine mise en œuvre qui, comme nous le verrons plus loin, retient 2 OH_2. Nous nous proposons de revenir sur ce point.

La scoparine est combustible sans résidu et ne renferme pas d'azote.

A l'étuve à 100°, elle perd 7 % de son poids environ, en brunissant légèrement. Desséchée dans le vide, à 60°, dans l'appareil de BOUILLOT [1], elle perd, 7,22 % de son poids, ce qui correspond, si l'on admet la formule $C_{22}H_{42}O_{11}$, à la présence de 2 OH_2. Sur la teneur en eau, les déterminations antérieures étaient assez imprécises ; la scoparine retenait 17 % d'eau, correspondant à environ 4 à 5 OH_2 d'après

©BIU Santé

GOLDSCHMIDT et HEMMELMAYR. Les autres auteurs n'ont donné aucune indication. Le produit anhydre se réhydrate facilement à l'air ; pour cette raison, les combustions ont été faites sur le produit cristallisé à $2OH_2$. Les résultats obtenus ont été les suivants :

POIDS DE SUBSTANCE	CO_2 en milligr.	H_2O en milligr.	C °/₀	H °/₀	O °/₀ par différence
4 milligr. 505	8,615	2,370	52,15	5,84	42,01
6 milligr. 102	11,708	3,185	52,32	5,82	41,86
Calculé pour $C_{22}H_{22}O_{11}$, $2OH_2$.	»	»	53	5,22	41,78

On est ainsi amené à admettre, pour la scoparine cristallisée, obtenue dans les conditions décrites et fondant à 228°-230°, la formule $C_{22}H_{22}O_{11}$ 2 OH_2.

Elle est confirmée par le dosage de méthoxyl (micro-ZEISEL).

IV. — CONSTITUTION DE LA SCOPARINE.

Nous avons rappelé, au début de ce travail, les résultats acquis sur la constitution de la scoparine. Nous avons fait quelques expériences d'acétylation, de benzoylation, de préparation de dérivés potassiques ; elles ont simplement confirmé les faits déjà connus : obtention de dérivés acétylés et benzoylés dont la teneur en radicaux acyle correspond à six radicaux au moins, à sept au plus, — obtention d'un dérivé potassique de formule $C_{22}H_{15}H_{11}K_7$ environ. Nous jugeons inutile de rapporter le détail de ces expériences.

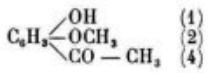
Nous exposerons par contre les résultats obtenus par l'action de OHK, importants pour déterminer la constitution du groupement flavonique ; mais surtout, nous avons effectué des expériences d'hydrolyse acide et d'hydrolyse fermentaire afin d'essayer de répondre à la question controversée : la scoparine est-elle, ou non, de nature hétérosidique ?

A. — *Action de la potasse.*

a) On fait bouillir la scoparine, pendant plusieurs heures avec OHK en solution aqueuse à 10 %. Les liqueurs aqueuses sont acidifiées par CO_2 ou ClH et épuisées par l'éther. Celui-ci est agité avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, pour enlever les acides organiques, desséchée sur sulfate de sodium anhydre, et évaporé. Le résidu d'évaporation, cristallin, est repris par le benzène bouillant qui abandonne, par refroidissement, des cristaux fondant à 115° et donnant, avec la

©BIU Santé

phénylhydrazine une hydrazone fondant à 125° ; ils se colorent en bleu violacé par Cl_3Fe et donnent, par fusion potassique, de l'acide protocatéchique. Ces caractères sont ceux de l'*acétovanillone* :



ou éther monométhylique de la dihydroxyacétophénone, déjà obtenue par Goldschmidt et Hemmelmayr et par Perkin [3].

Dans la fraction acide, nous avons pu caractériser l'*acide vanillique* :



(PF = 204° ; pas de propriétés réductrices, pas de coloration avec CL_3Fe) et l'*acide protocatéchique* :



(PF = 196°, réduit NO_3Ag ammoniacal ; coloration verte intense avec Cl_3Fe).

b) La fusion alcaline nous a donné, comme précédemment, mais en moins grandes quantités : de l'*acétovanillone* et de l'*acide vanillique* et une plus forte proportion d'*acide protocatéchique*. Le résidu obtenu après élimination des principes précédents possède les réactions du *phloroglucinol*. Il donne, avec le nitrite de sodium et l'acétate d'aniline, un précipité rouge (benzène-azo-phloroglucinol) ; il colore en rouge un copeau de sapin imbibé de ClH. Faute d'avoir obtenu un produit cristallisé de PF défini, on ne peut décider s'il s'agit du phloroglucinol ou d'un de ses dérivés.

L'ensemble de ces expériences confirme les résultats obtenus antérieurement par Hlasiwetz, par Goldschmidt et Hemmelmayr et par Perkin. Elles démontrent la présence, dans la scoparine, d'un noyau flavonique, sur la constitution duquel nous reviendrons plus loin.

B. — *Expériences d'hydrolyse acide.*

Nous avons, comme plusieurs auteurs l'avaient fait avant nous, tenté l'hydrolyse acide de la scoparine. Goldschmidt et Hemmelmayr, Hemmelmayr et Strehly, au cours de leurs expériences, avaient constaté

3. L'acétovanillone, $C_9H_{10}O_3$, est un isomère du pœnol ou 2-oxy.-4-méthoxyacétophénone et de la 2-oxy.-5-méthoxyacétophénone, retirées récemment des essences de *Primula auricula* et de *Primula acaulis* par Goris et Canal (*Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, p. 1405).

©BIU Santé

qu'il se forme un précipité plus ou moins abondant suivant la durée du traitement, brun d'abord, puis noirâtre, partiellement soluble dans l'alcool réducteur. Goldschmidt et Hemmelmayr le considèrent comme de la « scoparine déshydratée », de formule $C_{20}H_{16}O_8$ ($=C_{20}H_{20}O_{10} - OH_2$). Hemmelmayr et Strehly en font, d'après les résultats de l'analyse élémentaire, une « scoparine non modifiée », mais devenue insoluble, sans aucun changement dans la molécule. Ni les uns, ni les autres n'ont pu, dans le filtrat neutralisé, caractériser la présence d'un glucide.

Nous rappelons ici le détail d'une de nos expériences :

1 gr. de scoparine est porté à l'ébullition, au réfrigérent à reflux, pendant six heures, avec 100 cm³ de SO_4H_2 à 6 %. La liqueur prend une coloration jaune de plus en plus foncée, se trouble et il se forme un précipité brun, puis noir. Ce précipité est recueilli par filtration (40 centigr. environ) ; il est partiellement soluble dans l'alcool à 90° en donnant une liqueur jaune foncé ; la liqueur alcoolique, évaporée à sec, donne un résidu dont une partie est épuisée par l'éther acétique bouillant ; par refroidissement, l'éther acétique abandonne des cristaux qui se sont montrés identiques à la scoparine. Une autre partie du produit est dissoute dans de la soude diluée ; par acidification, il se sépare des cristaux jaune clair, identiques eux aussi, à la scoparine. Il semble donc que ce précipité est constitué, sinon totalement, tout au moins partiellement, par de la scoparine insoluble qu'on pourrait peut-être appeler *isoscoparine* et dont on peut régénérer facilement la scoparine initiale. Ces faits confirment l'opinion de Hemmelmayr et Strehly.

La liqueur aqueuse d'hydrolyse, séparée du précipité, est neutralisée par CO_3Ba et filtrée. On constate une légère augmentation du pouvoir réducteur par rapport à la liqueur initiale (0 gr. 145 en glucose pour 100 cm³ au lieu de 0 gr. 089). Les liqueurs concentrées donnent une ozazone qui se présente au microscope sous la forme d'oursins et se dissout dans l'acétone ; mais elle est en trop petite quantité pour qu'on puisse la faire recristalliser et prendre son point de fusion.

Enfin, l'éther enlève aux liqueurs d'hydrolyse une petite quantité d'une matière colorante jaune.

Tous ces faits témoignent donc d'une très légère hydrolyse de la scoparine et tendent à démontrer sa nature hétérosidique. Nous avons espéré, dans d'autres conditions, obtenir une hydrolyse plus complète et nous avons effectué diverses expériences dans des conditions variables.

C'est ainsi que nous avons fait varier la concentration de l'acide : de 1 p. 1.000 à 10 %, — la température : bain-marie bouillant, bain-marie de Cl_2Ca (120°), tube scellé à l'autoclave (130°), — la nature de

©BIU Santé

l'acide : ClH, SO_4H_2 additionné d'acide acétique pour dissoudre la scoparine, — opéré en milieu alcoolique à froid (ClH ou SO_4H_2 à 10 % dans l'alcool à 90°) par contact prolongé pendant un mois. Les résultats ont toujours été de même nature et de même ordre de grandeur ; cependant, en milieu alcoolique et à froid, il ne s'est pas formé d'« isoscoparine ».

La scoparine apparaît donc, à la suite de tous ces essais, comme un produit hétérosidique très difficilement hydrolysable, sans doute à cause de sa faible solubilité d'une part et, peut-être aussi, à cause de sa transformation, à chaud, sous l'influence des acides, en « isoscoparine ».

Mais nous avons remarqué, au cours de ces divers essais un fait nouveau : l'apparition d'une odeur de méthylfurfurol. Celui-ci a pu être caractérisé à l'aide du papier à l'acétate d'aniline, et par le précipité rouge que donne le distillat avec le phloroglucinol en milieu chlorhydrique. Sa formation est plus nette encore si l'on chauffe la scoparine avec SO_4H_2 à 20 %. Nous avons été amené alors, supposant la présence d'un méthylpentose, à effectuer sur les liqueurs d'hydrolyse et sur la scoparine elle-même diverses réactions en vue de caractériser celui-ci.

C'est ainsi qu'avec le réactif de Bial nous avons obtenu une coloration vert brun, — avec l'orcinol chlorhydrique, une coloration rouge clair, — avec le phloroglucinol et l'acide chlorhydrique, une coloration brun rouge, — avec l'α naphtol en milieu sulfurique, une coloration rouge grenadine, — avec le β naphtol et l'acide sulfurique, une coloration jaune et une fluorescence verte. Ces réactions sont en faveur de l'absence de pentose et de la présence de rhamnose.

En dehors du fait que l'hydrolyse de la scoparine est très faible, les auteurs ayant opéré leurs expériences en milieu sulfurique concentré jusqu'à 20 %, pendant plusieurs heures, ce qui provoque la destruction du rhamnose, on s'explique donc que la recherche des sucres ait été négative.

Ayant des raisons sérieuses de penser que la scoparine était sans doute une hétéroside, nous avons tenté de l'hydrolyser par les ferments, ce qui n'avait pas encore été fait.

C. — *Expériences d'hydrolyse fermentaire.*

Nous avons fait agir sur la scoparine : l'émulsine des amandes, la rhamnodiastase des graines de *Rhamnus utilis*, une poudre fermentaire de fleurs de genêt.

L'émulsine n'agit pas.

Une suspension de 1 gr. de scoparine dans 100 cm^3 d'eau est addi-

©BIU Santé

tionnée de 0 gr. 20 de rhamnodiastase et abandonnée à l'étuve à 37°, agitée fréquemment. Une suspension témoin est portée à l'ébullition et maintenue dans les mêmes conditions. Après un mois, la détermination du pouvoir réducteur montre que celui-ci correspond à 0 gr. 093 pour 100 cm³ pour le témoin, à 0 gr. 195 après action de la rhamnodiastase ; il correspond à 0 gr. 246 après trois mois. Il n'augmente pas sensiblement pour une action de plus longue durée. L'expérience a été renouvelée plusieurs fois avec des résultats comparables.

L'expérience faite avec 1 gr. de poudre fermentaire et 1 gr. de scoparine en suspension dans 100 cm³ d'eau donne aussi des résultats positifs ; la différence du pouvoir réducteur entre le témoin et la liqueur hydrolysée est de 0 gr. 162 pour 100 cm³.

Les liqueurs d'hydrolyse agitées avec de l'éther lui cèdent une matière colorante jaune de nature flavonique.

Après cet épuisement à l'éther, les liqueurs sont filtrées, concentrées sous pression réduite en consistance sirupeuse. On reprend par une petite quantité d'alcool absolu qu'on évapore à son tour en consistance sirupeuse : il se sépare quelques rares cristaux, trop peu abondants pour qu'on puisse en prendre le PF. La solution aqueuse de ces cristaux est faiblement dextrogyre et réduit la liqueur de Fehling. Avec la phénylhydrazine, elle donne une osazone, séparée par centrifugation et qui présente les caractères suivants. Elle est soluble dans l'acétone et dans l'alcool méthylique ; elle cristallise en oursins ; elle fond vers 192°-194°. Ces caractères sont ceux de la rhamnosazone (4). Bien que nous n'ayons pu obtenir le sucre à l'état cristallisé, nous nous croyons autorisés à considérer d'après l'ensemble des expériences rapportées plus haut, que le dédoublement de la scoparine, soit par les acides, soit par la rhamnodiastase, soit par la poudre fermentaire de fleurs de genêt, donne du *rhamnose*. Rien, dans nos expériences, ne nous permet, jusqu'ici, d'admettre la présence simultanée de glucose.

On remarquera que le dédoublement fermentaire de la scoparine est à la fois très lent et incomplet. Si l'on admet la présence d'une molécule de rhamnose pour une molécule de scoparine, on devrait obtenir environ 30 % de sucre réducteur exprimé en glucose ; on

4. Le point de fusion de la rhamnosazone indiqué dans divers travaux est assez variable. M. Hérissey (*Journ. Pharm. et Chim.*, 8e s., **19**, p. 427) le situe « aux environs de 190° ». Le PF que nous avons obtenu est un peu plus élevé, mais les solubilités de notre osazone, la production de méthylfurfurol, les réactions colorées citées plus haut sont autant d'arguments en faveur de la présence du rhamnose. Nous espérons d'ailleurs, en procédant sur de plus grandes quantités, obtenir le sucre à l'état cristallisé.

©BIU Santé

n'en obtient ici que 15 % environ. Cela n'a rien d'étonnant : on sait que les rhamnosides se sont toujours montrés difficilement dédoublables par les ferments connus jusqu'ici.

D. — *Constitution de la scoparine (=scoparoside).*

La scoparine peut donc être considérée sans aucun doute comme un hétéroside et, très vraisemblablement comme un rhamnoside. Il convient donc de substituer au nom de « scoparine », celui de « *scoparoside* ».

L'aglycone est représentée par la matière colorante jaune soluble dans l'éther, obtenue à partir des liqueurs d'hydrolyse ; on peut dès maintenant, la désigner du nom de « *scoparol* ».

Nous n'avons pu encore isoler le scoparol à l'état cristallisé et l'analyse élémentaire n'en a pas encore été faite. Il présente les réactions des flavones. Quant à sa constitution, on en peut préjuger par les considérations qui suivent :

Perkin, partant de la formule $C_{22}H_{22}O_{11}$ et admettant l'existence, purement hypothétique, d'un hexose dans la molécule de la scoparine assignait au reste flavonique la formule $C_{16}H_{10}O_6$; il en faisait un éther méthylique de la lutéoline, la scoparine étant un glucoside stable de celle-ci, identique à une méthoxyvitexine.

D'après les résultats que nous avons obtenus, on peut admettre que le dédoublement du scoparoside s'effectue suivant la formule :

$$C_{28}H_{32}O_{14} + OH_2 = \underset{\text{Rhamnose.}}{C_6H_{12}O_5} + \underset{\text{Scoparol.}}{C_{16}H_{12}O_7}$$

D'après la formule globale du scoparol, la présence d'un groupement méthyxyle, les résultats de la fusion alcaline du scoparoside, le scoparol apparaîtrait comme un *éther méthylique du quercétol.* D'ailleurs la courbe d'absorption dans l'ultra-violet, d'une solution très diluée de scoparoside, semble en faveur de cette hypothèse. Nous nous proposons de poursuivre nos expériences à ce sujet.

La formule de constitution que nous proposons pour le scoparoside est en accord avec l'ensemble des faits connus antérieurement. Elle concorde en particulier avec les résultats de Hercic et Tiring qui, d'après l'obtention d'une octométhylnorscoparine, ont admis l'existence de sept groupements oxhydryle et d'un groupement méthoxyle dans la molécule de la scoparine. Cette octométhylnorscoparine a été préparée par la méthode de Purdie et Irwing ($OAg_2 + ICH_3$) qui permet à la fois la méthylation des OH alcooliques de la partie glucidique et des OH phénoliques de l'aglucone flavonique.

©BIU Santé

Conclusions.

De l'ensemble de nos expériences, rapproché des faits antérieurement connus, nous concluons que :

Le *scoparoside* (=*scoparine*) du *Sarothamnus scoparius* Koch *est un hétéroside, difficilement dédoudable en* **Rhamnose** *et en un dérivé flavonique, le* **Scoparol** *qui est, très vraisemblablement, un éther méthylique du quercétol. Il a pour formule* $C_{22}H_{22}O_{11}$; *cristallisé avec* $2OH_2$, *il fond à 228°-230°. La formule de dédoublement serait :*

$$\underset{\text{Scoparoside.}}{C_{22}H_{22}O_{11}} + OH_2 = \underset{\text{Rhamnose.}}{C_6H_{12}O_5} + \underset{\text{Scoparol.}}{C_{16}H_{12}O_7}$$

Les hétérosides qui, par la nature de leurs produits de dédoublement se rapprochent le plus du scoparoside sont :

Le *quercitroside* (=quercitrin) rhamnoside du quercétol ;

Le *xanthorhamnoside* (= rhamnoxanthine ou xanthorhamnine) rhamninoside d'un méthylquercétol.

E. — *Expériences physiologiques.*

Les préparations de fleurs de genêt et, plus spécialement, l'infusion, ont des propriétés diurétiques qui sont généralement rapportées, dans les traités de Matière médicale et de Pharmacologie, à la scoparine, mais l'accord, sur ce point, n'étant pas unanime, nous avons refait quelques expériences chez l'animal.

Remarquons tout d'abord, que le scoparoside est peu toxique : c'est ainsi que l'injection intrapéritonéale, chez le cobaye, de doses de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 par kilogramme ne donnent aucun signe apparent d'intoxication. On ne peut déterminer la dose mortelle d'une façon exacte par suite de la faible solubilité du produit dans l'eau ou l'alcool faible. Quant à la solution dans la pyridine, suivant le procédé que nous avons indiqué pour le rutoside [**9**], on est limité par la toxicité propre de ce solvant.

Les expériences de diurèse ont été effectuées chez le chien chloralosé, par injection intraveineuse d'une solution aqueuse ou hydroalcoolique de scoparoside ; on notait en même temps : le volume du rein, la pression artérielle (prise à la fémorale) et le rythme respiratoire. Les variations de la diurèse ont été appréciées d'après le volume d'urine recueilli à l'aide de la sonde urétérale ou par enregistrement du nombre de gouttes à l'uréographe.

Nous avons utilisé des échantillons différents de scoparoside : d'une part, un scoparoside cristallisé à $2OH_2$ et, d'autre part, un scoparoside plus fortement hydraté (environ 20 % d'eau) [scoparo-

©BIU Santé

side « brut » non recristallisé dans l'éther acétique]. Les résultats obtenus ont été, sur certains points différents :

a) *Scoparine purifiée à* $2OH_2$. — Cette scoparine étant peu soluble dans l'eau, même à chaud, nous avons employé une solution dans l'alcool à 30° (après avoir vérifié que ce solvant n'avait aucune action nette sur les phénomènes observés).

Dans ces conditions nous avons constaté, après injection de 1 centigr. de produit par kilogramme, une hypotension de 2 à 3 cm^3 de mercure, de quelques minutes, accompagnée d'une diminution du volume du rein, généralement plus durable que l'hypotension. La diurèse est d'abord légèrement diminuée, puis revient rapidement à son taux normal, sans augmentation nette.

b) *Scoparine « brute »*. — Etant donnée sa plus grande solubilité dans l'eau tiède, nous avons utilisé, non seulement la solution dans l'alcool à 30°, mais aussi une solution aqueuse à 1 p. 150. Les résultats obtenus avec les deux solvants ont été analogues. L'injection intraveineuse d'une quantité correspondant à 1 centigr. par kilogramme de scoparine à $2OH_2$ exerce la même action hypotensive (accompagnée d'une légère polypnée) mais au niveau du rein, après une courte période de vaso-constriction, on observe une vasodilatation durant plusieurs minutes, tandis que la diurèse est augmentée ; elle peut être doublée pendant quelques minutes, par rapport au taux initial.

Il y a donc une différence très nette, au point de vue de l'action sur le volume du rein et sur la diurèse entre le scoparoside « purifié » à $2OH_2$ et le scoparoside « brut », plus hydraté. On peut penser que le second n'ayant pas été soumis à la recristallisation dans l'éther acétique a retenu quelques impuretés. Mais il est possible également que cette différence d'action soit due à la solubilité plus marquée du scoparoside « brut ».

Au point de vue physiologique, comme en ce qui concerne les solubilités, il existe donc une différence sensible entre les produits, suivant leur degré d'hydratation ; elle est particulièrement nette quand on considère l'action sur le rein. De nouvelles recherches nous éclaireront à ce sujet.

M. MASCRÉ, R. PARIS.

(*Laboratoire de Matière médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris.* Professeur : M. PERROT.)

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.

[1] BOUILLOT (J.). Appareil permettant la dessiccation des composés organiques altérables par la chaleur. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1936 (8e s.), **23**, p. 605.

©BIU Santé

[2] Goldschmidt (G.) et Hemmelmayr (F.). Ueber das Scoparin. *Monatsh. für Chem.*, 1893, **14**, p. 202.
[3] Goldschmidt (G.) et Hemmelmayr (F.). Ueber das Scoparin (II). *Monatsh. für Chem.*, 1894, **15**, p. 316.
[4] Hemmelmayr (F.) et Strehly (J.). Zur Kenntnis des Skoparins. *Monatsh für Chem.* 1926, **47**, p. 379.
[5] Hercig (J.) et Tiring (G.). Zur Kenntnis des Skoparins. *Monatsch f. Chem.*, 1918, **39**, p. 253.
[6] Hlasiwetz. Ueber das Scoparin. *Ann. der Chem. und Pharm.*, 1866, **138**, p. 190.
[7] Mascré (M.) et Paris (R.). Sur la scoparine (scoparoside) du *Sarothamus scoparius* Koch. *C. R. Acad. Sc.*, 1937, **204**, p. 1270.
[8] Mascré (M.) et Paris (R.). Sur la constitution du scopararoside (scoparine) du *Sarothamnus scoparius* Koch. *C. R. Acad. Sc.*, 1937, **204**, p. 1581.
[9] Mascré (M.) et Paris (R.). Recherches chimiques et pharmacologiques sur le rutoside. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1936, **43**, p. 279.
[10] Perkin (A. G.). Colouring matters of the New-Zealand Dyewood Puriri (*Vitex littoralis*). *Journ. of Chem. Soc. London*, 1898, **73**, p. 1019.
[11] Perkin. Scoparin. *Proc. of Chem. Soc. London*, 1899, **15**, p. 123.
[12] Perkin (A. G.). Apiin and apigenin (part II). Note on vitexin. *Journ. Chem. Soc. London*, 1900, **77**, p. 416.
[13] Perkin (A. G.) et Horsfall (L. H.). Luteolin (part III). *Journ. Chem. Soc. London*, 1900, **77**, p. 1320.
[14] Stenhouse. Ueber die Wirkung von Salpetersaüre auf verschiedene Vegetabilien, nebst einer næheren Untersuchung von *Spartium Scoparium*. *Ann. der Chem. und Pharm.*, 1851, **78**, p. 15.

Le contrôle bactériologique du catgut.

Dans un article [1] : « Le problème microbien dans la préparation du catgut », nous avons montré que les microbes aérobies pouvaient être facilement détruits dans les catguts et que la stérilisation des anaérobies restait à résoudre.

Ce problème n'est pas aussi ardu aujourd'hui qu'il l'était il y a trente ou cinquante ans. Nos connaissances des méthodes de stérilisation se sont largement étendues et nous possédons une littérature abondante sur ce sujet.

Mais si depuis plusieurs années la stérilisation des catguts a fait du progrès, le contrôle de celle-ci est resté au même point et nous ne pouvons signaler que très peu de recherches concernant l'amélioration des procédés de contrôle bactériologique. A part quelques travaux fondamentaux comme ceux de Kronig et Paul (1897), Koch (1881), Geppert (1889), ou quelques articles concernant directement le catgut comme ceux de Hoffmann (1908), Goris (1916), Ruddock et Schörer (1919), Fraenkel (1926) et Lange (1927), la question du contrôle du catgut ne s'est pas développée, et pourtant c'est une question

©BIU Santé

primordiale après la stérilisation, car c'est le contrôle bactériologique efficace qui peut donner l'assurance au pharmacien comme au chirurgien de l'obtention ou de l'emploi d'un produit aseptique.

Avant d'exposer les différents systèmes de contrôle bactériologique du catgut, il est nécessaire de rappeler les travaux fondamentaux de Koch et de Geppert qui sont à la base de tout contrôle bactériologique en général, et par suite du contrôle bactériologique du catgut en particulier.

En 1881, Robert Koch [2] a comparé l'action d'un grand nombre de désinfectants et il a montré qu'il suffisait de la présence de 1/100.000 de sublimé corrosif dans un milieu nutritif pour empêcher des spores de se développer. Geppert [3], en 1889, a contrôlé et affirmé les essais de Koch. Il est même plus catégorique en affirmant que 1/200.000 partie du sublimé corrosif dans un milieu nutritif peut enrayer le développement des spores. Mais, selon lui, les spores du charbon qui ne se développent pas dans ces conditions peuvent rester virulentes après un séjour de plusieurs heures dans le sublimé corrosif à 1/1.000.

Pour prouver la virulence des spores après leur immersion dans des solutions de chlorure mercurique à 1/1.000, mais ne donnant pas de culture dans un milieu nutritif courant, Geppert fait l'expérience suivante : il applique sur la peau de cobaye et de souris des morceaux de muscles d'un cobaye imprégnés de spores de charbon immergées au préalable dans le sublimé à 1/1.000 pendant cinq minutes, puis rincés à l'eau pendant quelque temps. Quatre jours après cette application il constate la mort des cobayes, et huit jours après, celle des souris, d'une affection charbonneuse. La virulence des spores est donc restée intacte et c'est le sublimé qui empêche leur développement dans un milieu nutritif courant.

Ces essais ont démontré à Geppert qu'il était nécessaire de neutraliser les produits antiseptiques avec lesquels les microbes étaient traités avant de procéder au contrôle bactériologique de ces germes.

Ce principe prend encore plus d'importance quand on s'occupe du contrôle bactériologique des catguts traités par un composé chimique antiseptique. Ici l'on se trouve en présence d'une matière qui est elle-même imprégnée par le composé chimique avant que la spore, qui est logée à l'intérieur du tissu, soit touchée.

La neutralisation de l'antiseptique doit être donc très rigoureuse lorsqu'il s'agit du contrôle bactériologique du catgut.

Le premier qui a adopté le principe de Geppert pour le catgut fut Braatz [4]. Il lave les cordes traitées par le sublimé corrosif avec du sulfure d'ammonium. Plus tard Schaeffer [5] ne se contente pas d'un traitement par « l'antidote » et, à son avis, il faut soumettre le

©BIU Santé

catgut à quelques lavages avant de le placer dans le bouillon. Premier lavage à l'eau distillée stérilisée ; deuxième lavage à l'eau stérilisée contenant comme antidote le sulfure d'ammonium (1); troisième lavage à l'eau distillée stérile avant de le transporter dans un milieu nutritif. Dans son exposé l'auteur n'indique ni le temps, ni la température nécessaire pour ces lavages, ni les détails de l'opération.

Schaefer serait donc le premier qui ait montré la marche à suivre pour le contrôle des catguts.

Puis viennent les travaux de Halban et Heavacek [6], ainsi que ceux de Jacobi [7] qui conseillent de neutraliser le désinfectant avant tout examen bactériologique.

Hallion et Carrion [8] indiquent un autre système de contrôle basé plutôt sur la grande dilution du produit antiseptique que sur l'action d'un antidote.

Une méthode de contrôle un peu analogue est adoptée par Deschamps [9]. Hoffmann [10] qui fait un lavage du catgut avec 90 cm^3 de solution de CO_3Na_2 à 0,5 % dans un appareil spécial avant de mettre en contact la corde avec un milieu nutritif.

Lange et Grenacher [11] préconisent un lavage du catgut pendant cinq à six jours dans un milieu nutritif contenant du sérum sanguin, puis de réensemencer une petite quantité de ce liquide sur un milieu nutritif à base de gélose que l'on maintient à l'étuve pendant dix jours.

Watson [12] supposait qu'un lavage avec 100 cm^3 d'eau distillée stérile était suffisant pour enlever le biodure de mercure employé pour stériliser les catguts ; il a dû conclure après des essais répétés, que ce traitement était insuffisant et que l'on devait répéter plusieurs fois ces lavages avec une grande quantité d'eau pour enlever le désinfectant. Le professeur Goris [13] a proposé de neutraliser le catgut iodé avec une solution aqueuse de 1 % de carbonate de sodium et 1 % d'hyposulfite de sodium.

Cette indication a eu par la suite une grande influence ; elle a été adoptée officiellement par les autorités anglaises comme moyen de neutralisation dans le contrôle du catgut.

Fraenkel [14], Ruddock, Agnés et Schörer [15], Kilmer, Mathey et Dobbs [16] font laver les catguts avant de les mettre dans les milieux nutritifs, mais ne font pas neutraliser le désinfectant, aussi n'obtiennent-ils pas toujours de bons résultats.

Lange [17] après avoir rappelé la méthode du contrôle bactériologique qu'il avait préconisée avec Grenacher (2) en 1914, insiste sur la

1. A cette époque le chlorure mercurique était très utilisé comme produit antiseptique.
2. Voir plus haut [11].

©BIU Santé

nécessité de neutraliser les produits antiseptiques dans la corde avant de la soumettre à l'examen bactériologique.

Il préconise aussi l'importance de l'insertion sous-cutanée de la corde à contrôler aux souris ou cobayes et des injections intra-abdominales avec l'extrait aqueux du catgut.

Bulloch [18] recommande de laver le catgut avec de l'eau distillée stérile en laissant vingt-quatre heures à l'étuve à 37°, puis de le laver avec une solution aqueuse à 1 % d'hyposulfite de sodium et 1 % de carbonate de soude, et enfin de le mettre dans le milieu nutritif. Kuhn [19] préfère suivre le principe de Lange.

Ainsi donc d'après tous ces auteurs, pour procéder au contrôle des catguts, la première condition consiste à les débarasser du produit antiseptique qui peut rester dans la corde après sa stérilisation. C'est seulement après l'élimination du produit gênant que l'on peut transporter la corde à contrôler dans un milieu nutritif.

Il est donc nécessaire d'établir tout d'abord la liste de tous les antiseptiques et composés chimiques employés pour la stérilisation du catgut et de trouver ensuite les éléments possédant la propriété de les neutraliser.

Nous avons établi cette liste en classant les antiseptiques de la façon suivante :

Groupe I :

Essence d'eucalyptus.
Essence de cajeput.
Essence de lavande.
Essence de bergamote.
Essence de cannelle.
Essence de girofle.
Essence de menthe.
Essence de genièvre.
Cumol ou cumène.
Flavine.
Bleu de méthylène.
Eosine.
Créosol.
Lysol.
Ether.
Acétone.
Benzène.
Toluène.
Xylène.
Aniline.
Iodoforme.
Bromoforme.

Groupe II :

Huile d'olive.
Huile lourde.

Groupe III :

Composé du mercure.
Composé d'argent.
Composé du cuivre.
Composé du chlore.
Composé du chrome.

Groupe IV :

Iode.
Brome.

©BIU Santé

Groupe V :

Formol.

Groupe VI :

Eau oxygénée.

Groupe VII :

Alcool.

Ce classement nous a été dicté par les propriétés analogues que chaque groupe possède envers un dissolvant commun ou un « antidote chimique ». Ainsi dans le groupe I nous avons classé tous les produits solubles dans l'alcool ; dans le groupe II les essences solubles dans le benzène ; le groupe III représente les produits chimiques décomposés par le sulfure d'ammonium ; dans le groupe IV nous trouvons l'iode et le brome décomposés par l'hyposulfite de sodium ; le groupe V ne possède que le formol qui est neutralisé par l'ammoniaque. Dans le groupe VI un seul produit, l'eau oxygénée, neutralisée par le permanganate de potassium. Enfin le groupe VII comprend l'alcool et dans ce cas l'eau est un excellent moyen de le diluer.

Ainsi la neutralisation du produit antiseptique se présente sous une forme assez compliquée, néanmoins, cette opération peut être facilement réalisée.

Une des grandes difficultés que l'on rencontre pendant le contrôle bactériologique réside : 1° dans la résistance qu'offrent les parois de la corde à la pénétration des milieux nutritifs au cœur du catgut ; 2° dans des associations de matières albuminoïdes et des corps gras qui d'après Schaffer constituent des abris pouvant préserver les microbes et les spores de l'action du milieu nutritif.

En 1897, Rajewski [**20**] s'était rendu compte de l'importance de ces obstacles et avait recherché à y remédier.

Selon lui les procédés de torsion et du séchage des cordes créaient des conditions particulières pour que les germes trouvent un abri contre l'action de différentes solutions bactéricides et des milieux nutritifs. Il assurait que l'on ne pouvait obtenir un matériel stérile qu'à condition de tuer les microbes avant la torsion et le séchage. C'est le point de vue si âprement défendu par le professeur Goris.

Sur ce point nous avons encore l'opinion du Dr Haidenhain [**21**] : « il est très douteux, dit-il, que le catgut dans un milieu nutritif liquide se ramollisse de telle façon que tous les germes qui s'y trouvent puissent germer comme cela arrive, malheureusement, dans une blessure ». De son côté Hoffmann [**10**] dit : « Si les spores se soustraient à l'action de désinfectants elles doivent se soustraire aussi à l'action du milieu nutritif pendant l'examen de leur stérilité. »

En réalité, que faut-il faire pour que toutes les parties de la corde viennent en contact avec le milieu nutritif ?

©BIU Santé

Il faut que celle-ci soit tordue et ouverte ; que les lanières se détachant les unes des autres gonflent librement pour que les germes puissent venir en contact avec les milieux nutritifs.

Il n'est pas difficile de rendre le catgut en cet état.

Une corde est constituée d'une ou plusieurs lanières composées de la celluleuse de l'intestin. Cette couche celluleuse ou sous-muqueuse est formée du tissu conjonctif comprenant 4 éléments [**22**] : 1° de fibrilles résistantes ; 2° d'une matière agglomérente qui relie les fibrilles ; 3° d'éléments cellulaires ; 4° de fibrilles élastiques.

Les premiers sont formés de géline et de conjonctine, substances du groupe albuminoïde. Si la conjonctine ne se dissout pas dans les acides et les alcalis, par contre, la géline, analogue à l'osséine, gonfle et se dissout peu à peu dans les acides et les alcalis très dilués et se transforme en un produit semblable à la gélatine. La substance qui relie les fibrilles entre elles est constituée par de la mucine, protéide soluble dans les solutions acides et alcalines très diluées.

Les éléments cellulaires qui sont appliqués sur les fibrilles cimentées par la mucine, sont composés presque entièrement d'albuminoïdes solubles dans les mêmes solutions alcalines.

Enfin les fibrilles élastiques sont constituées d'élastine du groupe des collagènes, matière résistante qui ne se dissout que dans les solutions assez concentrées au 1/10, par exemple.

Nous voyons donc que le catgut est constitué principalement d'éléments albuminoïdes qui gonflent dans les solutions alcalines diluées et s'y dissolvent peu à peu.

Donc, en immergeant le catgut dans une solution légèrement alcaline, ses lanières gonfleront et se détacheront les unes des autres, les microorganismes pourront ainsi venir en contact avec les liquides nutritifs.

Il faut toutefois que les milieux nutritifs employés aient la possibilité de baigner toutes les parties de la corde, c'est pour cette raison que l'on donne la préférence aux milieux liquides.

D'autre part nous avons choisi l'emploi de milieux liquides et semi-fluides où les anaérobies peuvent se développer, sans avoir à procéder à l'éviction de l'oxygène de l'air.

Les plus classiques de ces milieux sont [**23**] : 1° bouillon en tubes d'une grande profondeur sur lequel on verse une couche d'huile de vaseline de 15 mm. de hauteur ; 2° bouillon avec cubes d'albumine et de sulfure de calcium ; 3° bouillon avec réducteurs tissulaires ; 4° bouillons avec réducteurs chimiques ; 5° bouillons glucosés.

Nous avons fait les essais suivants, répétés plusieurs fois : Des cordes ont été souillées par immersion dans une culture de vibrion septique, puis désséchés. Des fragments de ces cordes ont été trans-

©BIU Santé

portés dans des tubes contenant différents milieux nutritifs pour anaérobies, notamment : bouillon de viande recouvert d'une couche d'huile de 20 mm. ; le même bouillon avec cubes d'albumine ou avec 1 % de sulfure de calcium désséché. Des brins souillés dans les mêmes conditions ont été transportés dans le bouillon de viande peptoné où on a ajouté 2 % de glucose (formule du professeur Goris).

Nous avons pu constater le lendemain dans tous les tubes, sauf ceux à base de glucose, un développement peu abondant, tandis que le milieu glucosé, nous a donné un développement abondant, vigoureux, avec un dégagement de gaz notable.

Les milieux nutritifs semi-fluides dans lesquels peuvent se développer les microbes anaérobies ont été proposés par Lignières [**24**]. Nous avons également employé ces milieux pour le contrôle de catgut et il nous ont également donné complète satisfaction. Ces milieux anaérobies de Lignières consistent en des bouillons peptonés additionnés de 0,25 % de gélatine ou de gélose.

A ces bouillons gélosés ou gélatinés on peut ajouter du glucose, du lactose, du sérum, du sang, etc. Dans nos essais nous avons ajouté 2 % de glucose. Lignières prétend que le sucre n'est pas indispensable, cependant dans nos essais nous avons pu observer que là où il y avait du glucose, le développement était plus abondant que dans les cultures sans sucre.

Nous procédons au contrôle bactériologique du catgut comme il suit :

Tout d'abord nous nous rendons compte de la nature du produit désinfectant dans lequel baigne le catgut. En général comme le nombre de désinfectants est limité il n'est pas très difficile de les déceler et de trouver immédiatement son « antidote ».

En prenant aseptiquement le catgut à contrôler, on coupe avec des ciseaux stérilisés quelques brins de 5 cm. de longueur environ et on les met dans un tube d'eau distillée stérile. Dans d'autre cas c'est la corde tout entière que l'on met dans l'eau stérile (3). On porte les tubes à l'étuve à 37° pendant vingt-quatre heures. Au bout de ce temps on transporte la corde avec les mêmes précautions aseptiques dans un autre tube contenant l'antidote, ou l'antidote mélangé avec carbonate de sodium, s'il n'y a pas de réaction chimique entre le carbonate de sodium et l'antidote. Le carbonate de sodium peut être

3. Cela dépend de l'antiseptique avec lequel la corde a été stérilisée. En général les catguts traités par les produits des groupes III et VI inclus, dont la minime présence est gênante au développement microbien doivent être contrôlés sur des brins pour avoir le moins possible de ce produit. Les cordes traitées par des produits des groupes I, II et VII peuvent être sans grand risque contrôlés en utilisant le catgut en entier.

©BIU Santé

mélangé aux antidotes de tous les groupes, sauf du groupe VI, où il est nécessaire, dans ce cas, d'ajouter un acide. Les tubes contenant l'antidote pur ou additionné de carbonate de soude sont portés à l'étuve à 37° pendant vingt-quatre heures.

Quelle est la quantité de carbonate et d'antidote qu'il faut ajouter à la solution ?

Pour le carbonate de sodium tous les auteurs sont d'accord avec le pourcentage de 1 % proposé par le professeur Goris ; Hoffmann [10] a proposé 0,5 % de carbonate de sodium. Nous trouvons cette quantité insuffisante en raison des diverses réactions secondaires qui peuvent se produire et qui peuvent absorber une certaine quantité de carbonate de soude.

Il faut dire qu'Hoffmann était obligé de mettre le minimum de carbonate car ce dernier entrait dans la composition de son milieu nutritif.

Pour l'antidote nous ne pouvons pas indiquer des quantités déterminées qui sont surtout fonction de la nature du produit.

Pour le groupe I nous lavons le catgut avec l'alcool à 90°. Pour le groupe II avec le benzène pur. Pour le groupe III nous employons le sulfure d'ammonium à 30 %, concentration indiquée autrefois par Krönig et Paul [25]. Pour le groupe IV la solution d'hyposulfite de sodium a 1 % donne d'excellents résultats. Pour le formol (groupe V) le lavage à l'ammoniaque à 10 % paraît être suffisant.

Le permanganate de potassium (antidote du groupe VI) doit avoir une concentration variable suivant la quantité d'eau oxygénée mélangée au liquide dans lequel baigne le catgut.

On détermine approximativement cette quantité par le volume d'O dégagée et on prépare une solution de permanganate en conséquence. On ajoute à cette solution 0,1 % d'acide sulfurique. Enfin le groupe VII est lavé par une solution de carbonate de sodium à 1 %.

Bien que les antidotes mentionnés plus haut ne soient pas bactéricides (sauf le permanganate de potassium et l'alcool) et ne gênent en rien le développement microbien, il est nécessaire néanmoins, de procéder à un troisième lavage à l'eau stérile.

On retire les catguts d'un tube contenant l'antidote et on les porte dans des tubes d'eau distillée stérile. Ces tubes sont transportés à l'étuve à 37° pendant vingt-quatre heures. Puis le lendemain dans les milieux nutritifs.

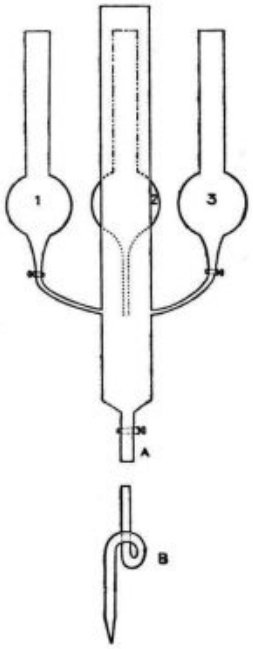
La pratique nous a montré que la quantité de 30 cm^3 de la solution à employer pour chacun de ces lavages est largement suffisante et donne toujours des bons résultats.

On peut nous objecter que ces contrôles sont assez délicats et que l'on a toujours à craindre une contamination au cours des manipu-

©BIU Santé

lations. Pour remédier à cet état de choses nous avons imaginé un appareil qui permet une fois le catgut placé dans l'eau, de changer automatiquement les solutions sans risque de les contaminer. Voici en quoi consiste notre appareil :

On prend un tube large de 40 mm. et long de 27 cm. environ, terminé par une tubulure (A) portant un robinet à l'émeri. A ce tube on a adapté trois petits ballons (1), (2) et (3) de 60 cm³ de capacité soudés vers le bas avec le tube principal par des tubulures possédant chacune un robinet à l'émeri. Ces ballons sont prolongés par un tube étroit ayant 6 et 7 cm. de longueur. Dans chacun de ces ballons on met une solution déterminée. Par exemple, on remplit le ballon (1) avec l'antidote et le carbonate de sodium, le ballon (2) avec de l'eau distillée ; le troisième, avec le milieu nutritif. Le tube principal contient une quantité suffisante d'eau distillée. Tous ces tubes sont bouchés au coton et transportés à l'autoclave où ils sont stérilisés à 120° pendant quinze à vingt minutes (4).



On plonge alors le catgut dans le tube principal et on transporte l'appareil à l'étuve à 37° pendant vingt-quatre heures. Le lendemain on vide l'appareil par le robinet inférieur et on ouvre le robinet du ballon contenant « l'antidote ». On transporte l'appareil à l'étuve pendant vingt-quatre heures. Le lendemain on répète la même opération et on remplit le tube principal avec l'eau distillée du deuxième ballon. On porte l'appareil à l'étuve pendant vingt-quatre heures. Le troisième jour on vide l'eau et on remplit l'appareil avec le milieu nutritif.

De cette façon nous n'avons que l'opération du début le moment du passage du catgut dans le tube qui comporte le risque de contamination, les opérations postérieures se faisant très facilement.

Pour diminuer encore les chances de contagion, on a pris une précaution supplémentaire en adaptant un tube recourbé (B) à la tubulure inférieure de l'appareil (A).

4. Il ne faut pas négliger de graisser tous les robinets avec de la glycérine, de la vaseline ou un mélange de paraffine et vaseline, avant de mettre l'appareil à l'autoclave.

©BIU Santé

Cet appareil nous donne une certitude complète pour les manipulations et si on observe une culture, on peut être certain qu'elle provient du catgut qui n'est pas stérile.

Les dimensions de l'appareil peuvent être modifiées au gré du bactériologiste et selon le contrôle qu'il doit exécuter ; par exemple, pour le contrôle des brins, le tube principal peut être diminué ainsi que la capacité des ballons.

En construisant cet appareil nous voulions satisfaire aux exigences de la méthode officielle anglaise de contrôle du catgut qui demande que le catgut soit immergé dans 50 cm^3 de solution.

L'appareil que nous employons et qui est représenté répond à ce desiderata. Ces dimensions permettent également le contrôle des catguts de 50 mètres utilisés surtout en Europe centrale et orientale en les introduisant en entier dans le tube central de l'appareil.

En suivant la méthode de contrôle bactériologique que nous venons d'exposer, on peut être certain de livrer au corps médical une matière absolument stérile.

Conclusions.

Le progrès de la stérilisation du catgut n'a pas été suivi par le progrès de son contrôle.

Un produit désinfectant resté dans la corde gêne le développement des germes et fausse le contrôle du catgut au point de vue de sa stérilité.

Pour procéder à un contrôle efficace, il faut :

a) Laver la corde à l'eau ;

b) Laver la corde par une solution contenant un antidote du produit désinfectant et additionné de carbonate de soude à 1 %.

c) Laver la corde à l'eau ;

d) Porter la corde dans le milieu nutritif et la laisser dix à douze jours à l'étuve à 37°.

Pour faciliter les opérations ci-dessus et diminuer les risques de contamination on se servira de l'appareil décrit dans cet article.

Les milieux nutritifs préférables pour ces contrôles sont : les bouillons glucosés de viande et peptone ou les milieux semi-fluides de Lignières, additionnés de glucose.

Ruderman.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ruderman. Le problème microbien dans la préparation du catgut. *Bull. Sc. pharmac.*, 1935, **42**, p. 641.

[2] R. Koch. « Ueber Desinfektion ». *Mitteilungen an den Kaiserlichen Gesundheitsamt*, Berlin 1881, **1**, p. 234.

[3] Geppert. Zur Lehre von den Antisepticis. Eine Experimentaluntersuchung. *Berliner klinische Wochenschrift*, 1889, **26**, p. 789 et 819.

©BIU Santé

[4] Braatz. Bacteriologische und kritische Untersuchungen über die Zubereitung des Katguts. *Beitrage zur klinischen Chirurgie*, 1891, **7**, p. 70.
[5] Schaeffer. « Ueber Katgutsterilisation ». *Berliner klinische Wochenschrift*, 1896, **33**, p. 669.
[6] Halban et Hlavacek. Formalin und Kalgutsterilisation. *Wiener klinische Wochenschrift*, 1896, **9**, p. 347.
[7] Jacobi. Experimentelle Beitræge zur Katgutsterilisation. *Inaug. Dissertation*, Göttingen. 1897.
[8] Hallion et Carrion. Sur l'épreuve bactériologique du catgut. *Presse méd.*, 1904, **12**, p. 803.
[9] Deschamps. Du catgut ; catgut antiseptique ; catgut aseptique. *Thèse Doct. méd.*, Paris, n° 174, 1935, p. 34.
[10] Hoffmann (W.). Ueber ein neues Prüfungsverfahren von Sterilkatgut auf Keimfreiheit. *Desinfektion*, 1908, **1**, p. 2.
[11] Lange (W.) et Grenacher. Untersuchung von Katgut auf Sterilitæt und ihre praktische Bedeutung. *Deutsche mediz. Wochensch.*, 1914, **40**, p. 2007.
[12] Watson. I. An improved method for sterilizing catgut sutures. II. Bacteriological tests. *Surgery, Gynec. and Obstetrics*, 1916, **23**, p. 629.
[13] Goris. Préparation du catgut. *Ann. Inst. Pasteur*, 1916, **30**, p. 5.
[14] Fraenkel. Ueber Formalinkatgut. *Zentralbl. für chir.*, 1926, **53**, p. 1048.
[15] Ruddck, Agnès et Schörer. Test for sterility of catgut, silk suture material and absorbent cotton as used in the U. S. Army, *Medic. Rev. of Rev.*, 1919, **25**, p. 596.
[16] Kilmer, Mathey et Dobs. Ligatures and sutures. *American Journ. of pharm.*, Philadelphia, 1923, **95**, p. 730 ; 1924, **96**, p. 6.
[17] Lange (W.). Die bakteriologische Kontrolle des Katguts auf Sterilitæt unter besonderer Berücksichtigung der Anaerben. *Deutsche mediz. Wochensch.*, 1927, **53**, p. 1503.
[18] Bulloch. Lampitt and Bushill. The preparation of catgut for surgical use. Special Report series n° 138. *Medical Research Council, London*, 1929, p. 21.
[19] Kuhn. Ueber Sterilkatgut. *Münchener mediz. Wochensch.*, 1930, **77**, p. 1056.
[20] Rajewski. O stérilizatii Strunnich nitiei. *Chirurgia*, 1897, **1**, p. 467.
[21] Haidenhain. Ersetzung des Katguts durch Seide. *Zentralbl. für Chir.*, 1899, **26**, p. 226.
[22] Gautier (A.). *Leçons de chimie biologique normale et pathologique*. 2e édition, 1897, p. 295. Masson, édit., Paris.
[23] Dopter et Sacquépée. *Précis de bactériologie*. 3e édition, 1926, p. 194. Ballière, édit., Paris.
[24] Lignières. Nouvelle méthode très simple pour cultiver facilement les microbes anaérobies. *C. R. Soc. Biol.*, 1919, **82**, p. 1091.
[25] Krönig et Paul. Die chemischen Grundlagen der Lehre von der Giftwirkung und Desinfektion. *Zeitschr. für Hyg. und Infekt. Krank.*, 1897, **25**, p. 1-112.

Elimination biliaire de la cinchonine et de la cinchonidine.

Parmi les alcaloïdes du quinquina dont la structure est la plus directement apparentée à celle de la quinine se trouvent la cinchonine et la cinchonidine, dont les relations de stéréo-isomérie sont d'ailleurs de même nature que celles qui unissent la quinine et la quinidine.

©BIU Santé

La possibilité pour la quinine [1] et la quinidine [2] de s'éliminer par la bile ayant été démontrée expérimentalement, il nous a paru intéressant de vérifier si la cinchonine et la cinchonidine pouvaient suivre la même voie d'élimination et, en particulier, si les vitesses d'élimination biliaire de ces deux paires d'isomères étaient comparables.

Le protocole expérimental adopté est identique à celui antérieurement décrit [1] ; la recherche de la cinchonine et de la cinchonidine a été effectuée en lumière de Wood, sur la solution sulfurique obtenue en épuisant par de l'acide sulfurique N/10 l'extrait chloroformique des échantillons de bile préalablement alcalinisés par NH^4OH [4]. La fluorescence bleue pastel que donnent en lumière de Wood les solutions sulfuriques de cinchonine et de cinchonidine est comparable, bien que moins intense, à celle que donnent sous les mêmes concentrations les solutions sulfuriques de quinine et de quinidine. L'extraction des biles témoins prélevées avant toute injection d'alcaloïde conduisait à des solutions ne s'éclairant pas en lumière de Wood ou présentant une légère lactescence.

Chien I, ♂, 13 Kos. — Anesthésié avec 4 centigr. de chlorhydrate de morphine, suivis de 4 cm³ de somnifène injectable Roche. La fistule cholédocienne fonctionne normalement dès 11 heures. De 11 h. 35 à 11 h. 45 on injecte 10 cm³ d'une solution aqueuse à 0 gr. 200 % de sulfate de cinchonine dans du sérum physiologique (solution A). La sécrétion biliaire, très faible jusqu'à 14 heures, s'annule ensuite d'une manière quasi-totale ; la bile sécrétée (2 cm³ 5) jusqu'à 14 heures ne donne pas la réaction fluoroscopique de la cinchonine, la bile sécrétée de 12 heures à 18 h. 50 donne lieu à une réaction très légère, mais nette.

Chien II, ♂, 11 Kos. — Anesthésié avec 1 gr. 2 de chloralose à 9 h. 30 et 1 gr. à 15 h. 30. La fistule cholédocienne fonctionne bien dès 10 h. 30. De 10 h. 40 à 10 h. 50, on injecte 10 cm³ de la solution A. Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus :

HORAIRE DES PRÉLÈVEMENTS	VOLUME de la bile récoltée en centimètres cubes	RECHERCHE de la cinchonine
10 h. 40 à 10 h. 50	3,5	Négative.
10 h. 50 à 10 h. 55	1,1	Négative.
10 h. 55 à 11 heures	0,9	Faiblement positive.
11 heures à 11 h. 10	3,8	Positive.
11 h. 10 à 11 h. 30	2,9	Douteuse.
11 h. 30 à 13 h. 50	4,0	Positive.
13 h. 50 à 16 heures	18,0	Fortement positive.
16 heures à 18 h. 50	16,5	Fortement positive.

Chien III, ♀, 20 Kos. — Anesthésié avec 2 gr. de chloralose à 9 heures, suivis de 2 gr. 5 à 14 heures. La fistule cholédocienne fonctionne normale-

©BIU Santé

ment à partir de 9 h. 40. De 10 h. 5 à 10 h. 15, on injecte 20 cm³ de la solution A ; la sécrétion biliaire se maintient très abondante pendant toute la durée de l'expérience. La recherche de la cinchonine est positive dans tous les échantillons prélevés à partir de 10 h. 25 à 10 h. 35 ; la fluorescence atteint son maximum d'intensité avec l'extrait provenant de la bile excrétée entre 16 h. 15 et 18 h. 15.

Chien IV, ♂, 20 Kos. — Anesthésié avec 6 centigr. de chlorhydrate de morphine, suivis de 6 cm³ de somnifène injectable Roche. La fistule cholédocienne fonctionne bien dès 10 h. 40. De 11 h. 10 à 11 h. 20, on injecte 20 cm³ d'une solution aqueuse à 0 gr. 200 % de sulfate de cinchonidine dans un sérum physiologique (solution B).

Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus :

HORAIRE DES PRÉLÈVEMENTS	VOLUME de la bile récoltée en centimètres cubes	RECHERCHE de la cinchonidine
11 h. 10 à 11 h. 20	1,0	Négative.
11 h. 20 à 11 h. 25	0,5	Négative.
11 h. 25 à 11 h. 30	0,5	Négative.
11 h. 30 à 11 h. 40	0,7	Faiblement positive.
11 h. 40 à 12 h. 10	1,0	Positive.
12 h. 10 à 14 h. 10	9,5	Positive.
14 h. 10 à 16 h. 10	2,0	Positive.
16 h. 10 à 18 h. 10	5,1	Fortement positive.

Chien V, ♂, 22 Kos. — Anesthésié avec 2 gr. 3 de chloralose à 9 heures, suivis de 1 gr. 2 à 14 h. 20. La fistule cholédocienne fonctionne dès 9 h. 40, la sécrétion biliaire demeure faible pendant toute la durée de l'expérience, fait assez rare chez les sujets anesthésiés au chloralose. De 10 heures à 10 h. 10, on injecte 20 cm³ de solution B. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

HORAIRE DES PRÉLÈVEMENTS	VOLUME de la bile récoltée en centimètres cubes	RECHERCHE de la cinchonidine
10 heures à 10 h. 10	1,2	Négative.
10 h. 10 à 10 h. 20	1,0	Positive.
10 h. 20 à 10 h. 30	1,1	Faiblement positive.
10 h. 30 à 11 heures	4,3	Faiblement positive.
11 heures à 12 heures	2,0	Positive.
12 heures à 14 heures	1,5	Positive.
14 heures à 18 heures	1,5	Positive.

Chien VI, ♂, 17 Kos. — Anesthésié avec 1 gr. 8 de chloralose à 9 heures, suivis de 2 gr. à 14 heures. La fistule fonctionne à partir de 9 h. 30 dans

©BIU Santé

des conditions normales. De 9 h. 50 à 10 heures, on injecte 20 cm³ de solution B. Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus :

HORAIRE DES PRÉLÈVEMENTS	VOLUME de la bile récoltée en centimètres cubes	RECHERCHE de la cinchonidine
9 h. 50 à 10 heures.	3,5	Négative.
10 heures à 10 h. 5	2,1	Faiblement positive.
10 h. 5 à 10 h. 10	2,0	Positive.
10 h. 20 à 10 h. 30	4,6	Positive.
10 h. 30 à 11 heures	10,8	Positive.
11 heures à 12 heures.	14,2	Fortement positive.
12 heures à 14 heures.	25,4	Fortement positive.
14 heures à 16 heures.	25,0	Fortement positive.
16 heures à 19 h. 30	21,9	Positive.

Conclusions. — De l'ensemble de nos résultats il est permis de conclure que la cinchonine et la cinchonidine administrées au chien par voie intraveineuse s'éliminent par la bile, le début de cette élimination pouvant être très précoce. L'intensité des réactions données par la cinchonine et la cinchonidine atteint en général son maximum six heures après l'administration, elle est plus accusée chez les sujets soumis à l'action cholagogue du chloralose.

F. Caujolle.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Caujolle (F.). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, **12**, p. 299.
[2] Caujolle (F.). *Bull. Sc. pharmacol.*, 1937, **44**, p. 376.
[3] Bayle et Fabre. *C. R. Ac. Sciences*, 1924, **178**, p. 632.
[4] Fabre. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1925, 4e s., **37**, p. 1305.

REVUE DE PHYTOTHÉRAPIE

L'ispaghul.

(*Plantago Ispaghula* Roxb. ou *Plantago ovata* Forsk.)

La Société de Thérapeutique conserve fidèlement le souvenir de deux de ses membres, disparus il y a quelques années après une longue et laborieuse existence, qui joignaient à une haute probité

©BIU Santé

scientifique, aux connaissances les plus étendues en clinique et en thérapeutique, une tendance manifeste à l'originalité, frisant parfois le paradoxe. L'un d'eux ne pouvait concevoir qu'il y eût, pour l'humanité souffrante, d'autre salut que dans l'emploi de purgations répétées, énergiques et copieuses ; l'autre avait fait, au contraire, de toute médication eccoprotique, si bénigne fût-elle, un véritable danger social et, pour exonérer l'intestin de son prochain, n'admettait que les moyens qu'on emprunte à la diététique : cette divergence de vues qui soulevait souvent des discussions dont la passion, d'ailleurs, n'excluait jamais la courtoisie, avait inspiré à l'un de nos collègues cette boutade : « M. Guelpa passerait volontiers au papier de verre la muqueuse intestinale de ses patients, tandis qu'il s'en faudrait de peu que M. Burlureaux ne syncopât rien qu'à entendre prononcer les noms de l'huile de ricin ou du jalap. »

Force nous est de reconnaître que, malgré les exagérations qui sont, en quelque sorte, le signe inévitable de toute conviction scientifique, l'apanage de tout chef d'école, les deux regrettés thérapeutes basaient leurs enseignements sur de judicieuses conceptions. Si nous souscrivons, avec M. Guelpa, à la nécessité de débarrasser l'intestin des éléments résiduels qui l'encombrent et qui exposent l'organisme à de redoutables accidents toxiques, nous approuvons la prudence dont M. Burlureaux s'était fait une règle imprescriptible dans l'accomplissement de cette tâche. Aussi devons-nous accueillir comme un don précieux de la Nature toute substance capable de faciliter le travail normal de l'intestin destiné à le libérer de son contenu sans exagérer ses fonctions sécréto-motrices, sans soumettre ses parois et sa muqueuse à un cambriolage intempestif. Parmi ces substances, une place d'honneur revient à l'ispaghul devant lequel, s'ils l'avaient connu, je ne doute pas que M. Guelpa et M. Burlureaux n'eussent fait trêve à leurs dissentiments et échangé le baiser de paix et dont on ne saurait assez louer Pierre Condou d'avoir puissamment contribué à vulgariser l'emploi *urbi et orbi*. Qu'il me permette de reproduire ici un sonnet dans lequel je regrette que le poète ne soit pas à la hauteur du sujet qui l'a inspiré :

Dans les champs du Pendjab qu'arrosent cinq rivières
L'ispaghul, sur les bords humides des rizières,
Etend comme un tapis son feuillage plumeux
Que soutachent d'argent des épis globuleux.

Sa graine fuselée emprunte leurs lumières
Aux cieux où le reflet des aubes printanières
Mit des teintes lilas et du sol argileux
Tire un suc abondant, translucide et moelleux.

©BIU Santé

C'est l'arcane à la fois très doux et très puissant
Dont le Brahme, héritier des secrets séculaires,
Use pour conjurer tout virus malfaisant,

L'exonérateur qui, grâce à Pierre Condou,
Prodigue maintenant ses vertus salutaires.
Au bourgeois de Paris comme au Yoghi hindou (1).

L'ispaghul (*Plantago Ispaghuta* Roxb. ou *Plantago ovata* Forsk.), plante annuelle de la famille des Plantaginées qui présente, par ses caractères botaniques, d'étroits liens de parenté avec le psyllium ou Herbe aux puces (*Plantago Psyllium* L.) émet, à sa sortie du sol, une tige assez peu apparente pour que certains phytologistes la qualifient d'absente et se divise aussitôt en 3 ou 4 rameaux garnis de feuilles linéaires, lancéolées, finement dentées et un peu laineuses de l'aisselle desquelles se détachent des hampes florales terminées chacune par un épi cylindrique de petites fleurs blanches : sa graine, de mêmes dimensions que celle du psyllium (2 mm. de long sur 1 de large) est oblongue, carénée, colorée en gris rose clair avec une teinte brune allongée sur sa face convexe, à l'endroit où l'embryon est en contact direct avec son enveloppe translucide. Cette graine, dont il ne faut pas moins de 100 pour peser 0 gr. 198, a, d'après M. Ch. Bourgeois, auteur d'une thèse très documentée sur les Plantaginées (2), la composition suivante :

Humidité	10,43
Matières grasses	6,24
Matières azotées	15,76
Matières cellulosiques	13,21
Cendres	2,43
Extractif non azoté	51,93
Mucilage	26,35

MM. Pendse et Sikhibhushan Dutt n'y ont trouvé ni alcaloïdes ni glucosides : mais, en plus des fortes proportions de mucilage signalées par M. Ch. Bourgeois, ils en ont extrait 5 % d'une huile épaisse de teinte jaune clair contenant 0,244 % d'*acide linolénique*, 36,75 d'*acide oléique*, 47,95 *d'acide linoléique* et des traces *d'acides palmitique* et *stéarique*. La recristallisation de la partie insaponifiable leur a fourni 1,8 à 2 % de paillettes soyeuses d'un *phytostérol* que l'analyse leur a démontré être du *sitostérol* (3).

1. Henri Leclerc. *Similitudes et contrastes : le Pourpris* (Sonnets), 1935.
2. Ch. Bourgeois. Etude des plantains d'Europe et d'Afrique du Nord et de *Plantago ovata* Forsk. de l'Inde. *Thèse Doct. Pharm. (Univ.)*, Marseille, 5 juillet 1933.
3. G. P. Pendse et Sikhibhushan Dutt. Chemical examination of the seeds of Ispaghol. *Proc. Acad. Sc. (United provinces Agra Oudh India)*, 1934.

©BIU Santé

L'ispaghul croît spontanément aux îles Canaries, en Egypte, en Arabie, dans le Beluchistan et dans le N.-O. de l'Inde, notamment dans les plaines et sur les collines basses du Pendjab. Plusieurs tentatives ont été faites pour l'acclimater dans le midi de la France : mais elles ont fourni de médiocres résultats et ce n'est qu'en s'adressant aux contrées dont il est originaire qu'il est possible de se le procurer. M. Ch. Bourgeois nous apprend que les régions où le ramassage de la drogue se pratique principalement sont la Perse, le Beluchistan et la vallée de l'Indus : c'est de là qu'elle est centralisée à Bombay d'où on l'exporte en Europe et en Amérique.

La plus ancienne mention qui ait été faite de l'ispaghul remonte à la fin du x[e] siècle, époque à laquelle un médecin persan, Abu-Mansur, le signala à la suite d'un voyage qu'il avait effectué dans l'Inde. Il fut ensuite étudié, sous le nom de *Bazre qatuna*, par Avicenne qui recommande de choisir celui dont les graines sont les plus volumineuses et tombent au fond de l'eau et lui reconnaît, entre autres propriétés, celles de combattre la dysenterie et d'entretenir, grâce à son mucilage, la liberté du ventre (4). Comme le mot *Bazre qatuna* désignait également, en arabe, le psyllium, il est assez difficile de se prononcer sur celle des deux plantes qu'avait en vue Avicenne : toutefois le fait que, de nos jours, l'Ispaghul porte en Perse le nom de *Bajé-i-Katana* semble prouver que c'est bien de lui qu'il s'agit. Depuis, on le voit figurer dans la *Pharmacopœa persica* publiée en 1681 par un Carme, le frère Angelus.

Ce n'est qu'au début du siècle dernier que l'ispaghul commença à être connu en Europe grâce à une notice que lui consacra John Fleming, chirurgien du *Bengal Establishment* : « Cette plante, dit-il, était confondue anciennement avec le *Plantago Psyllium*, mais il est certain que c'est une espèce différente. Elle est cultivée au Bengale à cause de ses semences qui, comme celles du psyllium, forment un riche mucilage avec l'eau bouillante. On l'obtient en versant une pinte d'eau sur environ deux drachmes de semences. On s'en sert comme d'adoucissant dans les catarrhes, dans les douleurs néphrétiques, dans la strangurie et dans les autres affections où il y a lieu de prévenir ou d'atténuer l'inflammation (5). »

Depuis, l'ispaghul a été étudié par W. Roxburgh qui en fit connaître les caractères morphologiques (6), par Jackson et par M. K. W. Nadkarni qui en précisent les indications et la posologie. Nous savons par les travaux de ces auteurs que ses semences, d'une vente courante dans tous les bazars, ont été admises dans la pharmacopée

4. Avicenne. *Libri V Canonis medicinæ*. Lib. II. Tract. II, Cap. DXLI.
5. J. Fleming. *A catalogue of indian medicinal plants and druggs*, 1810.
6. W. Roxburgh. *Flora indica*, 1874.

©BIU Santé

de l'Inde en 1868. Elles fournissent, suivant Jackson, un mucilage si abondant qu'une partie de graines et vingt parties d'eau forment une gelée épaisse, inodore et insipide. Les Indiens emploient fréquemment une boisson rafraîchissante et émolliente composée d'une partie de semences et de soixante-dix parties d'eau : ils se servent aussi, dans les diarrhées chroniques, de leur poudre mêlée à du sucre (7).

D'après M. Nadkarni les affections qui en bénéficient le plus sont la dysenterie, la blennorragie et les affections des reins : on les donne pulvérisées à la dose d'une demi à 2 drachmes mélangées à du sucre ou en décoction à 1 p. 40. L'efficacité de l'infusion pour calmer, dans les urétrites spécifiques, la brûlure et l'irritation fut confirmée à Madras dans un rapport sur les drogues indigènes. La décoction se prescrit avantageusement dans les gastrites, dans les ulcères de l'estomac et du duodénum, dans beaucoup d'affections des reins et de la vessie telles que la cystite, comme béchique contre la toux, les rhumes, les pharyngites, surtout chez les enfants. Les graines se gonflant au contact des liquides qu'elles absorbent au cours de leur passage dans l'intestin, lui fournissent un mucilage très doux qui exerce sur les parties ulcérées une action cicatrisante. Waring signale comme très utiles dans la diarrhée infantile les semences exposées à une chaleur modérée jusqu'à ce qu'elles aient pris une légère teinte brune et Janhar Hikamar conseille, dans la dysenterie, une préparation de mucilage d'Ispaghul et de semences de coing à parties égales avec le double de leur poids de sucre candi. Enfin une ou deux drachmes de semences qu'on a laissées tremper dans une once d'eau, mélangées avec de l'huile d'amandes douces et du sucre, produisent l'effet d'un doux purgatif (8).

J'ai déjà raconté comment, grâce à l'obligeance d'un pharmacien de l'armée britannique dont j'avais fait la connaissance à Cassel pendant la campagne de l'Yser, j'ai pu faire de l'ispaghul une expérimentation suffisante pour le considérer comme ayant une valeur de beaucoup supérieure à celle du psyllium et pour regretter qu'il ne figurât pas encore dans nos officines. Le premier de mes malades qui en bénéficia était un officier de marine, attaché à l'E. M. du général Foch, dont l'intestin, à la suite d'une dysenterie contractée en Cochinchine, était le siège de poussées inflammatoires déterminant des alternatives de diarrhée et de constipation : la constipation s'accompagnait toujours de congestion hémorroïdaire et d'un ténesme extrêmement douloureux qu'exacerbait l'absorption de toute substance purgative ou simplement laxative ; des troubles des voies urinaires com-

7. J. R. Jackson. Mucilagineous seeds. *The chimist and druggist*, 1893.
8. K. M. Nadkarni. *The indian materia medica*. Bombay, 1927.

©BIU Santé

pliquaient la situation, caractérisés par de la cystite et par une pyélonéphrite dont l'examen bactériologique permit de rattacher l'existence à la présence dans l'urine de colibacilles. Il avait essayé, sans résultats, de la graine de lin, du psyllium, de l'agar-agar, lorsque je le soumis à l'usage de l'ispaghul à la dose d'une cuillerée à café dans une décoction de figues sèches, six fois par jour : cette médication produisit rapidement les plus heureux effets en provoquant, sans éveiller de réactions douloureuses, sans déterminer de spasmes, des évacuations quantitativement et qualitativement normales et en mettant un terme aux symptômes entéro-rénaux. Je lui dus une non moins remarquable amélioration chez un psychasthénique que les émotions d'un bombardement avaient condamné à une inhibition opiniâtre des fonctions intestinales compliquée d'une perturbation de tout le système neuro-végétatif.

Je regrettais d'être privé d'un médicament dont de trop rares essais cliniques avaient suffi à me faire apprécier les services, lorsque, il y a six ans, mon ami Pierre Condou voulut bien en mettre à ma disposition une certaine quantité et c'est ainsi qu'il me fut permis d'ajouter une nouvelle observation à celles que je viens de relater. Elle concerne une femme de trente-cinq ans soignée, il y a quelques années, pour un ulcère du duodénum paraissant alors guéri mais sujette, pendant les périodes précédant ou suivant les règles, à une irréductible constipation s'accompagnant de troubles hépato-biliaires et réveillant des spasmes coliques extrêmement pénibles. Cette malade présentait, à l'égard des laxatifs, une intolérance absolue : il avait suffi, par exemple, d'une légère décoction de bourdaine pour déclencher une violente crise d'entéro-colite avec vomissements, météorisme, tendance à la lypothymie, sueurs profuses, crise suivie de l'expulsion de muco-membranes striées de sang. Force était donc de se cantonner dans l'usage des eccoprotiques à action exclusivement mécanique. La graine de lin et le son étant mal supportés, le psyllium n'ayant fourni que des effets temporaires, je lui conseillai l'ispaghul. Après en avoir fait, pendant un mois, usage à la dose de quatre à six cuillerées à café par jour, conjointement avec des préparations de romarin et de feuille d'artichaut destinées à activer la sécrétion biliaire, elle vit s'atténuer puis disparaître la constipation et les phénomènes douloureux de colite (9).

Depuis cette cure, l'usage que je fais couramment de l'ispaghul m'a fourni l'occasion de recueillir de nombreuses observations qui prouvent toutes que c'est le médicament dont on obtient le plus de succès dans le traitement de la constipation, l'eccoprotique qui assure, avec

9. Henri Leclerc. Les plantains en thérapeutique. *Courrier médical*, mai 1932 et juillet 1932.

©BIU Santé

le maximum d'efficacité et le minimum d'inconvénients, l'exonération intestinale en augmentant le volume et le poids du bol fécal, en assurant son glissement le long des parois de l'intestin lubrifiées par son mélange d'huile et de mucilage. C'est le remède de choix dans les cas si fréquents où il est de règle de favoriser l'acte évacuateur sans augmenter le péristaltisme intestinal, sans éveiller de réactions congestives ou inflammatoires capables d'exercer un retentissement sur les autres viscères abdominaux. A ce titre, il se recommande particulièrement aux spécialistes de la gynécologie et des voies urinaires pour lesquels il sera un incomparable auxiliaire chaque fois qu'ils auront à combattre la constipation autrement que par l'emploi de purgatifs risquant d'exacerber des spasmes de l'utérus, des trompes, de la vessie. Je ne connais pas d'hémorroïdaire, si opiniâtrement constipé, si hermétiquement clos fût-il par ses bourrelets variqueux et par son réflexe ano-rectal, qui l'ait employé en vain, sans voir la surcharge alvine franchir le passage critique le plus facilement et le moins douloureusement du monde. Il n'est pas moins utile chez les femmes enceintes, à n'importe quelle époque de la grossesse : M^lle^ Renée Lesieux, l'éminente sage-femme en chef de l'Hôpital Hanhemann, m'affirmait que, depuis qu'elle l'utilise à l'exclusion de tout autre laxatif, elle n'entend plus que très rarement ses patientes se plaindre de la paresse de leurs entrailles et de l'inanité de leurs efforts. Enfin on en obtient d'excellents résultats chez les vieillards qu'il soustrait aux inconvénients des purgatifs dont la phobie de la constipation les pousse généralement à faire un emploi abusif : il présente notamment, chez ceux qui sont atteints d'hypertrophie de la prostate, l'avantage de prévenir les poussées congestives de cet organe et les crises de ténesme vésical auxquelles donne si souvent lieu l'usage répété des drastiques.

L'ispaghul se prescrit à la dose moyenne d'une cuillerée à soupe avant le repas du soir, délayé dans un peu de potage ou incorporé à de la purée ou à de la marmelade. On pourrait l'avaler tel quel en le faisant suivre de l'ingestion de quelques gorgées d'eau : mais c'est un procédé défectueux et qui n'est à la portée que de gosiers particulièrement complaisants, les semences s'agglutinant et se gonflant rapidement dès leur arrivée dans l'œsophage et pouvant ainsi provoquer une sensation assez pénible de corps étranger accompagnée de dysphagie. On éviterait, d'ailleurs, ce léger inconvénient, chez les malades pour qui l'absorption d'une drogue quelconque est une affaire d'état, en employant un granulé dont il suffit de délayer la quantité jugée utile dans un demi-verre d'eau.

En présence des résultats remarquables de cette médication on ne peut qu'exprimer le souhait de voir les semences de l'ispaghul, symbolisant par leur patine d'un rose tendre l'aube d'une ère théra-

©BIU Santé

peutique nouvelle, prendre une place de plus en plus importante dans notre pharmacopée et s'y inscrire avec honneur parmi les conquêtes les plus précieuses de l'arsenal phytothérapique.

Henri LECLERC,
Ancien président de la Société de Thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

1° LIVRES NOUVEAUX

SIMONNET (H.). **L'hormone folliculaire en physiologie normale et pathologique. Étude expérimentale, clinique et thérapeutique.** Un vol. in-8°, 532 p.; prix : 100 fr.; MASSON, édit., Paris, 1937. — Ce livre est divisé en 6 parties : définition de l'hormone folliculaire, les traversées de la folliculine, rôle physiologique de la folliculine, rôle de la folliculine dans la pathogénie de certaines affections, le dosage de la folliculine du point de vue diagnostic et la folliculine en thérapeutique. Cette simple énumération montre que le sujet est traité dans son ensemble. Nul n'était mieux qualifié que l'auteur pour aborder et résoudre un tel problème. C'est une œuvre solide, étayée sur 2.500 références bibliographiques extraites de près de 350 périodiques et dont l'index occupe plus de 150 pages! Ce travail gigantesque rappelle, par sa documentation, les indigestes monographies de langue germanique, réalisées en collaboration et « supervisées » par un grand maître. Ici, l'érudition ne gêne en rien la clarté et la concision du style. Ce livre, très personnel, paru ni trop tôt ni trop tard, honore et son auteur et son pays. Il doit connaître un succès international. Il est presque superflu d'ajouter qu'il figurera dans la bibliothèque de toutes les personnes s'intéressant de près ou de loin à la biologie. M.-M. JANOT.

DUJARRIC DE LA RIVIÈRE (R.) et KOSSOVITCH (N.). **Antigènes, hétéro-antigènes et haptènes.** Un vol. in-8°, 108 p.; BAILLIÈRE et fils, édit., Paris, 1937. — Dans un premier chapitre, les auteurs donnent quelques détails sur les antigènes microbiens désignés par les initiales H, O, Vi, R et S. Le second chapitre est relatif à la découverte de FORSSMAN et le troisième aux vaccinations associées de G. RAMON. Le quatrième et dernier chapitre, de beaucoup le plus important et le plus intéressant, est consacré aux haptènes des tissus et des bactéries, divisés en lipido-haptènes et holosido-haptènes, et aux haptènes chimiques. Le but de cet ouvrage « n'a pas été de donner une énumération de travaux, mais d'attirer l'attention des biologistes sur des données récentes »; ce but sera facilement atteint. Il est évident que les recherches de LANDSTEINER sur le rapport entre le pouvoir antigène des bactéries et leur composition chimique ont ébranlé bien des notions classiques et ouvrent des voies nouvelles et combien fécondes dans un domaine

©BIU Santé

où la clarté n'était pas de règle. Un index bibliographique rendant compte des plus importants travaux termine ce volume qui intéressera tous les biologistes. M.-M. JANOT.

TROISIER (Jean). **Études expérimentales récentes sur les maladies infectieuses.** Un vol., 280 p., 50 fig.; prix : 45 fr.; MASSON, édit., Paris, 1935. — L'auteur expose en termes simples et clairs ce que l'on sait actuellement des maladies d'origines infectieuses diverses, de notion récente ou ancienne. Il l'expose non pas en clinicien pur, mais en pathologiste rompu aux diverses disciplines scientifiques d'applications médicales : zoologie, bactériologie, anatomo-pathologie, sérologie. C'est dire tout l'intérêt que présentent ces mises au point appuyées sur les travaux les plus modernes.

Bornons-nous, pour en montrer l'intérêt, à citer les différents chapitres de l'ouvrage : I. *Maladies virulentes* : sarcomatose des Gallinacés, maladie de NICOLAS-FAVRE, fièvre jaune, grippe et coryza, encéphalite vaccinale, ictère commun. II. *Spirochétoses et protozooses* : spirochétose ictéro-hémorragique, spirochétose méningée, leishmaniose viscérale, fièvre boutonneuse. III. *Infections bactériennes* : fièvre typhoïde, tularémie, rouget, brucellose d'origine bovine, tétanos, septicémie à *B. perfringens*. IV. *Infections à bacilles acido-résistants* : lèpre, primo-infection tuberculeuse par inoculation cutanée, typho-bacillose. V. *Agranulocytose*. VI. *Virus néphrotropes*.

Cet ouvrage montre par des exercices précis l'effort réalisé pour comprendre la genèse des maladies et, par conséquent, pour leur appliquer des traitements rationnels. J. RÉGNIER.

WURMSER (René). **L'électroactivité dans la chimie des cellules.** Un vol., 82 p., 12 fig.; prix : 18 fr.; *Actual. scient. et ind.*; HERMANN, édit., Paris, 1935. — L'auteur, dont les précédents travaux sont bien connus, nous entraîne, cette fois, dans l'étude fondamentale du phénomène, curieux si l'on y réfléchit, de la constance de la composition chimique des cellules vivantes au milieu des phénomènes d'assimilation et de désassimilation qui s'y produisent sans cesse. A l'idée simple qu'il y a égalité entre les vitesses de ces deux processus inverses, il faut ajouter la conception d'un ajustement capable de rendre ce régime permanent, Pour faire vivre cette conception, l'auteur apporte une hypothèse, celle du rôle des catalyseurs diastasiques, à actions réversibles, décomposantes ou synthétisantes selon les taux des substances entières ou décomposées, qui se trouvent en présence. Il suffit, du reste, que les premiers stades d'une action diastasique soient réversibles pour que soit constitué un système tamponné en équilibre thermodynamique, bien que maintenu en dernière analyse dans son état actuel par le régime des vitesses des réactions irréversibles. Telle est la conception que l'auteur a voulu soumettre à des vérifications expérimentales en cherchant à trouver un corps participant à de très nombreuses réactions du métabolisme et à montrer que ces réactions s'effectuent réversiblement dans les cellules.

Ces considérations mènent l'auteur à l'étude de faits qu'il connaît bien : les phénomènes d'oxydo-réduction. A la suite de WIELAND, il considère les réactions du métabolisme comme un échange d'hydrogène entre des molécules très diverses. C'est donc l'hydrogène qui sera le constituant commun, et l'auteur se demande, finalement, si ce n'est pas l'activité de cet hydrogène, au sens thermodynamique du mot, qui règle les proportions mutuelles entre les quantités de certains composés présents dans les cellules.

Dans le travail qu'il présente ainsi, l'auteur a donc considéré les réactions

©BIU Santé

de début du métabolisme comme un ensemble d'oxydo-réductions réversibles, et il a cherché les conditions d'équilibre. Mais les constituants des diverses oxydo-réductions ne sont en équilibre entre eux que si l'hydrogène déplacé est lui-même en équilibre avec des ions : $H^2 \rightleftarrows 2H + 2e$. En d'autres termes, les corps considérés s'oxydent ou se réduisent réciproquement en échangeant des charges électriques, en gagnant ou en perdant des électrons. C'est à cette conception qu'est due le nom d'*électroactivité* sous lequel est présenté le présent ouvrage.

Les quelques idées que nous venons d'exposer, auxquelles il faudrait joindre la conception du mécanisme catalytique des déshydroses, suffisent à montrer l'intérêt fondamental du travail de R. WURMSER.

J. RÊGNIER.

QUINTIN (M.). **Activité et interaction ionique**. Un vol., 33 p., 14 fig.; prix : 8 fr.; *Actual. scient. et ind.*; HERMANN, édit., Paris, 1935. — Dès sa naissance (1885), la théorie d'ARRHÉNIUS a été l'objet d'un nombre si grand de vérifications que l'on a pu regarder comme définitive la théorie des solutions. Cependant, presque à l'origine (1890) on remarqua que les propriétés de toute une classe de corps, les électrolytes « forts », étaient différentes de celles prévues par la théorie. Toutefois, pendant de longues années encore, l'hypothèse de la dissociation partielle a survécu à des insuccès de plus en plus nombreux, les exceptions étant considérées comme des anomalies que l'on faisait rentrer dans le cadre de la théorie en introduisant des hypothèses supplémentaires : hydratation des ions, formation de combinaison entre le solvant et la molécule dissoute, influence de la viscosité sur la mobilité des ions, etc.

Les corrections résultant de ces divers phénomènes accessoires, peut-être légitimes en solutions concentrées, sont certainement négligeables aux grandes dilutions; et cependant, dans ce dernier cas, les prévisions de la théorie sont incompatibles avec les résultats expérimentaux.

L'auteur rend compte des travaux de BJERRUM, de LEWIS et de bien d'autres chercheurs. Il expose et critique la théorie de DEBYE et HUCKEL et conclut finalement que, dans le domaine des solutions diluées, la méthode de DEBYE et HUCKEL est la première qui ait conduit avec succès à la détermination capitale du potentiel en un point d'une solution, et qu'aucune amélioration fondamentale n'y a été apportée. J. RÉGNIER.

LELU (Paule). **Les parentés chimiques des êtres vivants**. Un vol., 47 p.; prix : 10 fr.; *Actual. scient. et ind.*; HERRMANN, édit., Paris, 1935. — Dans une première partie, l'auteur, en rappelant les travaux de NEEDHAM sur la constitution et la répartition du phosphagène à travers les grands groupes de la classification, montre que biochimie et morphologie se rencontrent toutes deux pour admettre qu'il existe, parmi les Invertébrés, des êtres, les Echinodermes, qui sont en relation avec les Protochordes, eux-mêmes situés à la limite des Invertébrés et des Vertébrés. Ainsi, un des grands problèmes posé par les naturalistes, celui de l'origine des Vertébrés, reçoit donc, grâce à la biochimie, au moins un commencement de solution.

Dans une seconde partie, l'auteur ainsi encouragé, passe en revue les principaux travaux ayant eu pour étude la constitution chimique comparée des différentes espèces animales, et la connaissance biochimique comparée de certains mécanismes qui président à la vie des êtres, respiration ou excrétion par exemple. Dans ce domaine, bien plus vaste, malgré le grand intérêt de travaux tels que ceux de ROCHE sur la biochimie des pigments respira-

©BIU Santé

toires, il faut bien admettre que la question n'est pas encore tout à fait au point. Des constatations importantes peuvent être cependant tirées de cet essai. Signalons la suivante : Il existe entre tous les êtres de grandes similitude lorsqu'on envisage les grosses molécules qui entrent dans leur constitution chimique. Les substances les plus importantes au point de vue biologique, celles qui constituent le noyau par exemple, matières protéiques et nucléiques, sont à peu près identiques à travers tout le monde animé. C'est au contraire dans des substances dont on n'aperçoit pas aussi nettement l'importance morphologique que l'on peut trouver des caractères différentiels. Il faut s'adresser aux pigments, à des bases azotées simples, aux hormones ou à une substance au rôle aussi particulier que celui du phosphagène pour rencontrer dans l'échelle des êtres des variations intéressantes. L'étude de tels corps n'étant que de date très récente, il semble donc qu'il ne faille pas abandonner tout espoir de vouloir, selon la formule ambitieuse de NEEDHAM, « classer le monde des animaux vivants en un système physico-chimique intelligible aussi satisfaisant que la classification périodique des éléments. »

J. RÉGNIER.

HEYMANS (C.) et BOUCKAERT (J. J.). **La sensibilité réflexogène des vaisseaux aux excitants chimiques.** Un vol., 33 p., 9 fig.; prix : 9 fr.; *Actual. scient. et ind.*; HERMANN, édit., Paris, 1935. — Cet ouvrage expose une partie des récents travaux effectués à l'Institut J. F. HEYMANS de Pharmacodynomie et de Thérapie de l'Université de Gand. Il montre que les zones vaso-sensibles cardio-aortiques et sino-carotidiennes peuvent être le point de départ de réflexes généraux : respiratoires, vaso-moteurs et cardiaques, déclenchés par des variations de la pression et par des substances chimiques. Il démontre que ces réflexes interviennent aussi bien dans les réactions physiologiques que dans les effets pharmacologiques déclenchés par les substances médicamenteuses. Il étudie, enfin, pour la région sino-carotidienne, le mécanisme physiologique de cette sensibilité élective. Solidement construit, clairement écrit, illustré par des tracés typiques, cet ouvrage montre une fois de plus l'activité, enviable à beaucoup de points de vue, de l'Ecole physiologique belge.

J. RÉGNIER.

AUGER (D.). **Comparaison entre la rythmicité des courants d'action cellulaires chez les végétaux et chez les animaux.** Un vol., 100 p., 82 fig.; prix : 20 fr.; *Actual. scient. et ind.*; HERMANN, édit., Paris, 1936. — L'électrophysiologie a fait, depuis ces vingt dernières années, des progrès considérables. A côté de la notion de la chronaxie, si féconde, plus récemment encore s'est développée la connaissance des courants électriques variables engendrés par les tissus vivant à l'état actif, les courants d'action.

L'étude de ces courants a pris un grand développement dans ces dix dernières années, grâce à l'invention, par FOREST, de la lampe à trois électrodes qui permet d'amplifier les phénomènes électriques variables sans les déformer. En effet, une des grandes difficultés de l'enregistrement de ces courants d'action était, d'une part, la faible différence de potentiel engendrée par les tissus (quelques millivolts) et, d'autre part, la grande rapidité du phénomène dans les tissus animaux (de l'ordre du millième de seconde). On possédait déjà des instruments dont le peu d'inertie permettait d'enregistrer des phénomènes électriques très rapides (oscillographe industriel et oscillographe cathodique), mais ces instruments étaient, par ailleurs, peu sensibles et exigeaient, pour dévier, plusieurs volts. La découverte de la lampe à trois électrodes a permis d'employer ces instruments pour l'enregistrement des phénomènes électriques vitaux.

©BIU Santé

L'électrophysiologie végétale s'est développée parallèlement à l'électrophysiologie animale. Non seulement on a pu caractériser les tissus végétaux par une chronaxie (LAPICQUE), mais on a pu, sur eux, mettre en évidence des différences de potentiel variables et se propageant, mais beaucoup plus lentement, de la même manière que l'influx nerveux et musculaire.

C'est l'étude de cette variation de potentiel, décelable sur les tissus végétaux (*Chara* et *Nitella*) et plus particulièrement de ses manifestations rythmiques qui a fait l'objet du présent travail. J. RÉGNIER.

FRANCK (Cl.). **Vagotonine et système organo-végétatif.** Un vol., 519 p., 117 fig.; MALOINE, édit., Paris, 1935. — Le travail présenté constitue une thèse de Doctorat en Médecine, élaborée sous la direction du professeur D. SANTENOISE. En attendant de lire l'ouvrage que prépare, en ce moment, ce dernier auteur, où seront relatés la genèse de la mise en évidence de la vagotonine, les efforts effectués pour isoler, caractériser, étudier dans ses actions multiples cette nouvelle hormone pancréatique, où seront montrées les conséquences de cette découverte, il est particulièrement intéressant de prendre connaissance des thèses préparées dans le laboratoire de la chaire d'Hydrologie de la Faculté de Médecine de Nancy, thèses où se trouvent étudiés des points particuliers du problème général ou de problèmes connexes.

Cl. FRANCK, utilisant une vagotonine très purifiée, capable de donner chez l'animal dépancréaté les effets conservateurs de la transfusion du sang veineux pancréatique, a pu pousser plus avant l'analyse du rôle joué par le pancréas dans la régulation du système organo-végétatif tout entier. Il a ainsi montré, en particulier, par l'étude pharmaco-dynamique de l'action de la vagotonine, que cette substance modifie d'une manière importante l'état du milieu humoral en créant des conditions telles que les substances parasympathicomimétiques du type choline et acétylcholine voient leur efficacité augmentée, tandis qu'au contraire l'efficacité des substances sympathicomimétiques, telles que l'adrénaline, diminue considérablement. Ce fait mérite d'être tout particulièrement souligné en raison des conceptions actuelles concernant le fonctionnement du système organo-végétatif qui font jouer un rôle important aux intermédiaires chimiques ainsi qu'aux équilibres ioniques. Remarquons qu'en somme les effets de la vagotonine semble aboutir, pour ce qu'il est convenu d'appeler l'équilibre organo-végétatif, à une prédominance généralisée du parasympathique sur le sympathique.

Bien présentée, clairement écrite, abondamment illustrée de nets tracés physiologiques, pourvue d'une bonne bibliographie, cette thèse fait honneur à son auteur, ainsi qu'au laboratoire dans lequel elle a été effectuée.

J. RÉGNIER.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Etude comparative des actions de la morphine et du dilaudide sur l'intestin grêle intact du chien. GRUBER (C. M.) et BRUNDAGE (J. T.) *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **53**, p. 120-136. — La dose intraveineuse minima active de dilaudide sur l'anse jéjunale de THIRY-VELLA du chien est d'environ 0,0002 milligr. par kilogramme et celle de morphine de 0,002 milligr. par kilogramme, pour l'iléon 0,0003 milligr., pour le dilaudide et 0,003 milligr.

©BIU Santé

pour la morphine. Aux doses faibles et moyennes, le dilaudide est dix fois plus actif que la morphine. Les fortes doses de dilaudide ont moins d'effet que les doses moyennes sur le tonus de l'iléon et peuvent provoquer une baisse du tonus général du jéjunum. La morphine et le dilaudide diminuent tous les deux l'amplitude des contractions rythmiques pendant la période d'augmentation du tonus et augmentent la hauteur des contractions rythmiques, en particulier du jéjunum, pendant le retour de l'intestin au tonus normal. Le dilaudide et la morphine déterminent dans quelques cas une disparition des contractions péristaltiques de l'iléon et du jéjunum, mais parfois ils les augmentent. P. B.

Effets de la morphine sur la consommation d'oxygène sur le tissu cérébral chez le rat. Gross (E. G.) et Pierce (I. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **53**, p. 156-168. — La morphine diminue la consommation d'oxygène du tissu cérébral broyé du rat additionné de glucose. Le cerveau des rats non accoutumés à la morphine et tués une heure après une injection sous-cutanée de morphine présente une augmentation de la consommation d'oxygène pendant une période de quatre à cinq heures due à l'augmentation du glucose. Le cerveau des rats accoutumés à la morphine présente le même métabolisme que les rats normaux. L'injection sous-cutanée de morphine chez les animaux non accoutumés ne modifie pas le métabolisme des reins et des testicules. P. B.

Méthode d'étude des phénomènes d'addition, de tolérance et d'abstinence chez le rat. Résultat de son application à plusieurs alcaloïdes morphiniques. Himmelsbach (C. K.), Gerlach (G. H.) et Stanton (E. J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **53**, p. 179-188. — Détermination de l'excitabilité des rats en mesurant leur réponse à une position anormale sous l'action de la morphine, de la codéine ou de l'héroïne. Cette méthode permet d'étudier d'une façon simple et précise les phénomènes d'addition, de tolérance et d'abstinence aux dérivés morphiniques. P. B.

Observations sur les effets du dilaudide sur l'activité intestinale des chiens non anesthésiés. Mitchell (J. B.) et Harned (B. K.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **53**, p. 331-339. — Augmentation du tonus de l'intestin *in situ* par le dilaudide, augmentation de l'amplitude, ralentissement du rythme des contractions segmentaires et augmentation de la fréquence et de l'intensité des mouvements péristaltiques. Le dilaudide est à cet égard dix fois plus actif que la morphine. P. B.

Etudes sur la morphine, la codéine et leurs dérivés. VIII. Monoacétyl- et diacétylmorphine et leurs dérivés hydrogénés. Eddy (N. B.) et Howes (N. A.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **53**, p. 430-439. — L'acétylation, ainsi que la méthylation de l'hydroxyle alcoolique de la morphine augmente les effets analgésiques ainsi que les autres effets. L'hydrogénation de la monoacétyl et de la diacétylmorphine diminue les effets analgésique, dépresseur et intestinal, mais non la toxicité. Description d'une méthode simple de mesure de la dépression centrale. P. B.

Effets de la papavérine et du dilaudide sur l'intestin du chien non anesthésié soumis à différentes pressions internes. Gruber (Ch. M.) et Brundage (J. T.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **53**, p. 445-453. — L'injection intraveineuse de papavérine chez les chiens non anesthésiés, avec anse de Thiry-Vella, détermine une diminution du tonus général. Cette

©BIU Santé

diminution ne peut être enregistrée que si l'intestin n'est pas trop distendu avant l'injection de l'alcaloïde. Si la pression dans le ballon intestinal est augmentée de 15 à 30 cm. d'eau, la durée de l'action du dilaudide, enregistrée par la méthode du ballon, est toujours très raccourcie. Avec les pressions élevées (30 cm. d'eau) dans le ballon, la papavérine, après une diminution temporaire du péristaltisme, de l'amplitude des contractions rythmiques et du tonus, peut augmenter toute l'activité de l'intestin. P. B.

Effets respiratoires de la morphine, de la codéine et des substances dérivées. IV. Effet de l'alpha-monoacétylmorphine, de la monoacétyldihydromorphine de la diacétylmorphine (héroïne) et de la diacétyldihydromorphine sur l'activité respiratoire du lapin. Wright (C. I.) et Barbour (F. A.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 25-33. — Les doses minima (milligramme par kilogramme) déterminant une diminution de l'activité respiratoire chez le lapin sont : *a*) alphamonoacétylmorphine, 0,03 ; *b*) monoacétyldihydromorphine, 0,2 à 0,25 ; *c*) diacétylmorphine, 0,02 à 0,04 ; *d*) diacétyldihydromorphine, 0,2 à 0,25. P. B.

Comparaison des effets moteurs de la morphine, de la codéine et du dilaudide sur les fistules de Thierry. Walton (R. P.) et Lacey (C. F.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 53-60. — La morphine, la codéine et le dilaudide déterminent des effets spastiques rapides semblables à maints égards. Les doses minima (exprimées en milligramme par kilogramme des sels) déterminant une période spastique de vingt minutes sont : dilaudide, 0,01 ; morphine, 0,30 ; codéine, 3,0. Le dilaudide ne produit pas de période prolongée de spasticité au même degré que la morphine et la codéine. P. B.

Etudes sur les dérivés du phénanthrène. IV. Une action vératrinique sur le muscle du squelette de certains produits de substitution-9 du phénanthrène. Smith (R. G.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 87-99. — L'acide sodium phénanthrène-9-carboxylique détermine chez le chat normal, le lapin et la souris un effet vératrinique sur le muscle du squelette. P. B.

Etudes sur la morphine, la codéine et leurs dérivés. IX. Ethers méthyliques de la série de la morphine et de la codéine. Eddy (N. B.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 127-135. — Dans la série de la morphine, la méthylation de l'oxhydryle alcoolique comme la méthylation de l'oxhydryle phénolique augmente la toxicité et l'action convulsivante et diminue les effets émétiques. P. B.

Etudes sur la morphine, la codéine et leurs dérivés. X. Désoxymorphine-C, désoxycodéine-C et leurs dérivés hydrogénés. — Eddy (N. B.) et Howes (H. A.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 257-267. — L'ablation de l'oxhydryle alcoolique dans les dérivés de la série de la morphine et de la codéine et sa substitution par un H augmente la toxicité et l'action convulsivante ainsi que les effets analgésiques et dépresseurs, diminue l'effet vomitif et augmente habituellement l'effet sur l'intestin (lapin). P. B.

Effets de la morphine et de ses dérivés sur les mouvements de l'intestin. IV. Dihydropseudocodéine et dihydroallopseudocodéine. Krueger (H.), Howes (H.) et Gay (H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935,

©BIU Santé

55, p. 288-318. — La pseudocodéine, l'allopseudocodéine, la dihydropseudocodéine et la dihydro-allopseudocodéine ont des effets intestinaux qualitativement semblables à ceux de la morphine. La diminution de la fréquence des contractions est équivalente pour des doses de 1 milligr. de morphine, 21 milligr. de pseudocodéine, 108 milligr. d'allopseudocodéine, 35 milligr. de dihydropseudocodéine et 27 milligr. de dihydro-allopseudocodéine ; pour l'apparition du péristaltisme équivalence de 1 milligr.; 45 milligr.; 65 milligr., 31 milligr. et 54 milligr. respectivement de ces drogues et pour l'effet sur le tonus, 0 milligr. 1; 7 milligr. 5; 22 milligr., 3 milligr. et 6 milligr. par kilogramme. P. B.

Etudes sur les dérivés du phénanthrène. V. Acides et aldéhydes homologues et leurs dérivés. Eddy (N. B.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 354-364. — Comparaison des corps homologues, des acides carboxylique et propionique et de leurs amides et leurs esters méthyliques, des cétones et des alcools et des isomères. L'activité est légèrement augmentée dans les homologues supérieurs et dans les alcools comparativement aux cétones ainsi que pour l'acide propionique par rapport à l'acide carboxylique. Elle est nettement diminuée par la formation de l'amide et de l'ester méthylique de l'acide phénanthrène carboxylique ou phénanthrène propionique. Au point de vue des isomères, les dérivés 3 sont plus actifs que les dérivés 2 ou 9. P. B.

Etudes des dérivés du phénanthrène. VI. Amino-alcools du type éthanol et propanolamine. Eddy (N.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 419-429. — Le 3-[2-(diéthylamino)-1-hydroxy-éthyl] phénanthrène présente une dose minima analgésique chez le chat de 38 milligr. 5 par kilogramme par voie buccale ou 22 milligr. 2 par kilogramme par injection intramusculaire. Il est émétique; il ralentit le cœur, accélère la respiration, abaisse la température, dilate la pupille et produit une excitation morphinique typique et des convulsions cloniques chez le chat. Les dérivés du phénanthrène, ayant la même chaîne latérale, mais avec des hydrogènes aminés non substitués ou substitués avec d'autres groupes ou des composés ayant le même groupe diéthylamine fixé sur une chaîne oxy-éthyl ou hydroxy-n-propyl latérale, sont non seulement des analgésiques moins actifs, mais présentent également moins d'analogies avec la morphine à d'autres égards. Le phénanthrène lui-même et le bêta-diéthylamino-éthanol ne sont pas analgésiques chez le chat jusqu'à 500 milligr. par kilogramme. P. B.

Comparaison des actions du dilaudide et de la morphine sur les segments isolés de l'intestin et de l'utérus. Gruber (C. M.), Brundage (J. T.), De Note (A.) et Heiligman (R.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 430-434. — Sur les segments isolés d'intestin (chat, rat et lapin) et sur l'utérus (chatte), la morphine et le dilaudide sont également actifs pour augmenter le tonus général. Les effets de ces deux drogues sur la fréquence et l'intensité des contractions rythmiques sont approximativement égaux. L'intestin du cobaye est relâché par ces deux corps. P. B.

Effets respiratoires de la morphine, de la codéine et des substances voisines. V. Effet de l'alpha- bêta- gamma-dihydro-alpha-, dihydro-bêta- et dihydro-gamma-isomorphine sur la respiration du lapin. Wright (C. T.) et Barbour (F. A.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 39-49. — Les doses minima sous-cutanées (milligramme

©BIU Santé

par kilogramme de base) nécessaires pour déprimer le mécanisme respiratoire du lapin sont d'environ 0,55 (alpha-isomorphine), 0,4 (dihydro-alpha-isomorphine), 8,0 (bêta-isomorphine), 0,55 (dihydro-bêta-isomorphine), 8,0 (gamma-isomorphine) et 5,3 (dihydro-gamma-isomorphine). P. B.

Observations sur les effets du dilaudide sur l'utérus intact des animaux anesthésiés par anémie cérébrale. MITCHELL (J. B.) et PANKRATZ (D.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 69-76. — Le dilaudide provoque une brève élévation du tonus et une inhibition prolongée de la fréquence et de l'intensité de la contraction de l'utérus intact de lapine non gestante. La tendance à élever le tonus et à inhiber les contractions diminue avec les progrès de la gestation; le dilaudide est pratiquement dépourvu d'effet sur le tonus ou les contractions de l'utérus de lapins, de chatte ou de cobaye près du terme. Pas de diminution du tonus utérin après dilaudide. P. B.

Phénomènes d'addition des opiacés chez le singe. SEEVERS (M. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 147-156. — Le singe présente de gros avantages sur les autres animaux de laboratoire pour étudier les phénomènes d'addition des opiacés. P. B.

Addition opiacée chez le singe. II. Comparaison du dilaudide avec la morphine, l'héroïne et la codéine. SEEVERS (M. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 157-165. — Comparaison chez le singe pendant une intoxication chronique de vingt et un mois des potentialités d'addition de la morphine, de l'héroïne, du dilaudide et de la codéine. Les signes d'abstinence sont beaucoup plus intenses avec l'héroïne et la morphine qu'avec le dilaudide quand on administre un rapport de doses comparable à celui utilisé en clinique. L'action convulsivante de la codéine empêche d'atteindre des doses comparables à celles des autres dérivés; de sorte que l'on ne peut qu'attribuer peu de signification à l'absence de signes d'abstinence avec cette drogue chez le singe, comme chez tous les autres animaux. Quand ces corps sont administrés sur la base de leur action analgésique plutôt que de leur action narcotique générale, la tendance à l'addition pour tous ces dérivés est réduite au minimum. P. B.

Etude de l'analgésie, de la dépression subjective et de l'euphorie produites par la morphine, l'héroïne, le dilaudide et la codéine chez l'homme normal. SEEVERS (M. H.) et PFEIFFER (C. C.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 4936, **56**, p. 166-187. — Ces alcaloïdes peuvent être rangés dans l'ordre suivant : durée d'action : morphine, dilaudide, codéine et héroïne; durée et intensité de la dépression subjective : morphine, dilaudide, héroïne et codéine; euphorie : héroïne, morphine, dilaudide et codéine; autres effets : morphine, dilaudide, codéine et héroïne. P. B.

Le dilaudide, son activité sédative, ses effets dépresseurs respiratoires et ses dangers d'addition, chez le rat. STANTON (E. J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 252-263. — Le pouvoir sédatif du dilaudide chez le rat est dix fois plus grand que celui de la morphine, ainsi que son action dépressive respiratoire. Même pouvoir d'accoutumance que pour la morphine. Toxicité dix fois plus grande que celle de la morphine. P. B.

Antagonisme entre l'éphédrine et la procaïne après injection cisternale pendant l'anesthésie par la morphine-amytal

©BIU Santé

sodique ou par l'héther. Isenberger (R. M.) et Rice (J. C.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 307-318. — La procaïne détermine une paralysie respiratoire rapide chez le chien en injection cisternale de 6 milligr. 3 par kilogramme. Elle abolit régulièrement les réflexes conjonctivaux et pupillaires et chez environ la moitié des animaux le réflexe extenseur des pattes antérieures. L'irritabilité vasomotrice centrale normale tend à persister en présence de la paralysie respiratoire, déterminée par l'injection cisternale de procaïne. La récupération des animaux peut-être assurée, dans la plupart des cas, par la respiration artificielle. L'éphédrine intracisternale, aux doses de 2 milligr. 3 par kilogramme, abrège nettement la paralysie respiratoire produite par la procaïne intracisternale. Elle hâte le retour des réflexes supprimés par la procaïne intracisternale. L'action circulatoire périphérique de l'éphédrine intracisternale n'est pas le seul facteur qui raccourcit la durée de la paralysie respiratoire produite par la procaïne intracisternale, importance également à ce point de vue de l'excitation directe des centres nerveux bulbaires par l'éphédrine. P. B.

Effets de la morphine et de ses dérivés sur les mouvements intestinaux. V. Contribution à l'analyse des tracés intestinaux Krueger (H.), Lampe (C. F.), et Reid (Y. G.). *J. Pharm. exper. Ther.* 1936, **56**, p. 327-340. — L'étude fluoroscopique et les rayons X montrent que les ondes P des tracés kymographiques de la motilité intestinale sont dues au péristaltisme. La plupart des autres ondes sur les tracés kymographiques sont dues à une activité localisée. L'augmentation du tonus après doses modérées de morphine ne touche pas habituellement toute la musculature en contact avec le ballon à la même étendue. Les contractions rythmiques ne sont pas identiques aux contractions segmentaires, mais sont le résultat d'une activité englobant la musculature sur presque toute la longueur du ballon. P. B.

Études sur la morphine, la codéine et leurs dérivés. XII. Les isomères de la morphine et de la dihydromorphine. Eddy (N. B.). *J. Pharm. exp. Ther.* 1936, **56**, p. 421-431. P. B.

Effets du sulfate de morphine, et du dilaudide sur l'antre, le sphincter pylorique et le duodénum chez les chiens non anesthésiés. Gruber (C. M.), Thomas (J. E.), Crider (J. O.) et Brundage (J. T.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **57**, p. 170-178. — La morphine et le dilaudide déterminent tous les deux une contraction spastique temporaire et une augmentation prolongée du tonus général du sphincter pylorique et du duodédénum. Le degré d'action varie avec la dose administrée. L'amplitude des contractions du sphincter pylorique est toujours augmentée et les contractions deviennent plus rythmiques et un peu plus accélérées après l'injection de deux alcaloïdes. La réponse de l'antre est variable. Chez certains chiens, augmentation du tonus, chez d'autres, diminution du tonus et de l'amplitude des contractions. La diminution du tonus est en général associée aux nausées produites par la drogue. Pour déterminer ces mêmes effets, il faut des doses dix fois plus élevées de morphine que de dilaudide. Le sphincter pylorique du chat répond à la morphine comme celui du chien. P. B.

Sur l'excrétion de l'eucodal. Schuebel (K.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **177**, p. 33-37. — Excrétion de 12 °/₀ par la voie urinaire de la quantité totale d'eucodal injectée sous la peau chez le chien. Caractérisation également de l'eucodal dans les selles et l'urine d'un malade comme

©BIU Santé

chez les animaux en expérience. Présentation d'une méthode de caractérisation biologique de l'eucodal chez la souris, basée sur une forte excitation durant des heures et des mouvements de manège présentés par l'animal.
P. B.

Sur le rétablissement de l'anesthésie cocaïnique de l'œil supprimée par l'accoutumance à la morphine et sur sa suppression chez les animaux non accoutumés à la morphine par le lait. Bertschick (G.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **177**, p. 56-59. — L'action anesthésique locale oculaire de la cocaïne est supprimée dans l'accoutumance à la morphine. La perte d'action de la cocaïne peut rétrograder rapidement à la suite des injections parentérales de lait. Celles-ci par contre suppriment l'action anesthésique de la cocaïne chez les animaux non accoutumés à la morphine. P. B.

Etudes sur la diurèse chez la souris. IV. Preuve d'une tachyphylaxie pour la morphine, la tonéphine et l'éphétonine. Bonsmann (M. R.) et Brakhage. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 72-76. P. B.

Sur la toxicité des têtes de pavot mûres. Bunge (R.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 465-474. — Les têtes de pavot mûres et non mûres par suite de leur teneur en codéine et en thébaine présentent une toxicité plus grande que celles correspondant à leur teneur en morphine. Pas de différences à ce point de vue entre les capsules mûres et non mûres. P. B.

Un nouveau procédé simple et rapide pour le dosage quantitatif de très petites quantités de morphine. Decker (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1936, **180**, p. 656-671. P. B.

Sur l'analgésie et l'action respiratoire du groupe de la morphine. Keil (W.) et Poehls (F. H.)., *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, **181**, p. 285-291. — L'action respiratoire des alcaloïdes du groupe de la morphine se manifeste toujours à des doses plus faibles que pour l'action analgésique et l'intensité de l'action respiratoire est toujours parallèle à celle de l'action analgésique. P. B.

Contribution à la connaissance de l'action du pantopon. — Juergensen-Stender (O.) *Arch. f. exp. Pharm.*, 1936, **181**, p. 237-240. — Etude des causes de la supériorité du pantopon par rapport à la morphine au point de vue de la prolongation de l'action anesthésique locale de la cocaïne sur la cornée. P. B.

Accoutumance à la morphine. Weger (P.) et Amsler (C.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, **181**, p. 489-493. — La fonction statique de la morphine admise comme cause de l'accoutumance à la morphine par Amsler, paraît être une action calciumnégative. P. B.

Antipyrétiques et analgésiques. Sivadjian (J.). *Arch internat. Pharm. et Thér.*, 1936, **52**, p. 142-147. — Les antipyrétiques ne sont pas des analgésiques dans la vraie acception du mot, mais des antalgiques dont l'action est dirigée contre la douleur qu'ils suppriment sans toucher à la sensibilité aux excitations douloureuses alors que les analgésiques (morphine)

©BIU Santé

suppriment la douleur par le fait qu'ils abolissent aussi la sensibilité à la douleur. P. B.

Pharmacologie de l'analgésie. Freund (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1936, **180**, p. 209-223. — Etude sur l'homme de l'action analgésique des hypnotiques et de divers mélanges d'hypnotiques et d'antipyrétiques. P. B.

Modifications des échanges dans le morphinisme chronique. V. Pathologie de la morphine. Anton (G.). et Birk (E.). *Arch. f. exp. u. Pharm.*, 1934, **177**, p. 226-234. — On obtient également chez le chien accoutumé à la morphine l'hyperglycémie alimentaire au dextrose que l'on observe chez l'homme après un usage prolongé de la morphine. L'hyperglycémie alimentaire au lévulose des morphinomanes ne s'observe pas chez le chien accoutumé à la morphine, dans les mêmes conditions. Chez les chiens accoutumés à la morphine et présentant une chute de poids, l'insuline peut dans une série de cas, même avec continuation de la morphine, rétablir le poids de l'animal et déterminer même une augmentation de poids, mais chez les chiens très affaiblis elle ne présente plus d'effet sur le poids. P. B.

Intoxication par l'acétanilide. Etude clinique et expérimentale. Payne (S.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **53**, p. 401-417. — Chez le chien le premier effet de l'ingestion quotidienne d'acétanilide est une anémie. Après administration prolongée, apparition de phénomènes d'accoutumance. Après ingestion d'acétanilide, méthémoglobinémie transitoire et augmentation des phénols du sang. Durant la méthémoglobinémie la capacité d'oxygène tombe et il peut en résulter des symptômes d'anexémie. Pas de traces de lésions cardiaques à l'électrocardiogramme. P. B.

Rapport de la toxicité de l'acétanilide et de son activité antipyrétique chez le rat. Smith (P. K.) et Hambourger (W. E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 346-351. — Chez les rats en hyperthermie expérimentale par l'injection de levure, une dose de 12 milligr. 5 par kilogramme d'acétanilide détermine une chute moyenne d'une température de 0°6, tandis que les doses plus faibles sont sans effet apparent et que les doses plus fortes produisent des effets plus marqués. Chez les animaux normaux 50 milligr. par kilogramme d'acétanilide déterminent une chute nette de la température semblable à la chute produite chez l'animal en hyperthermie par 12 milligr. 5 par kilogramme. L'abaissement de la température de l'animal normal peut être considéré comme un effet toxique précoce. La dose mortelle pour 50 °/₀ des rats est de 800 mililgr. par kilogramme. Le rapport thérapeutique pour l'effet antipyrétique de l'acétanilide chez le rat est de 64 : 1. P. B.

Effets antipyrétiques et toxiques des combinaisons de l'acétanilide avec le NaBr et avec la caféine. Smith (P. K.) et Hambourger (W. E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 200-205. — La dose mortelle (c'est-à-dire la dose déterminant la mort de 50 °/₀ des animaux traités) de bromure de sodium chez les rats blancs est d'environ 3 500 milligr. par kilogramme. La dose mortelle de caféine est d'environ 200 milligr. par kilogramme. Les combinaisons d'acétanilide et de NaBr déterminent une mortalité légèrement plus élevée que si leurs actions toxiques étaient purement additives. Les combinaisons d'acétanilide et de caféine sont presque exactement additives au point de vue de leurs effets toxiques. Une combinaison d'acétanilide, de

©BIU Santé

NaBr et de caféine est moins toxique que si les effets étaient additifs. Le NaBr antagonise légèrement l'action antipyrétique de l'acétanilide. La caféine élève la température des rats en hyperthermie et antagonise l'action antipyrétique de l'acétanilide. Le NaBr et la caféine administrés ensemble antagonisent à une grande étendue l'action antipyrétique de l'acétanilide.
P. B.

Etudes sur l'acétanilide. Eantus (B.) et Dyniewicz (A. et J. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 222-233. — La toxicité de l'acétanilide est très augmentée par la présence de saponine. P. B.

Effets de l'acétanilide sur la croissance et la morphologie du sang des rats. Smith (P. K.) et Hambourger (W. E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **57**, 34-42. — Il faut administrer plus du quart de la dose mortelle d'acétanilide, chaque jour, pour produire des signes d'intoxication chronique. Ces doses sont beaucoup plus élevées que la dose nécessaire pour produire les effets thérapeutiques. P. B.

Croissance et morphologie du sang des rats recevant du NaBr, de la caféine et des combinaisons avec l'acétanilide. Smith (P. K.) et Hambourger (W. E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **57**, p. 43-48. — NaBr, donné à la demi-dose de la dose mortelle en une fois (1750 milligr. par kilogramme) par jour, aux rats, est rapidement mortel, la survie moyenne étant de sept jours. L'addition de la moitié de la dose mortelle en une fois d'acétanilide (400 milligr. par kilogramme) n'a pas d'effet appréciable sur la toxicité, pas d'effet non plus, à ce point de vue, de l'addition de caféine. La caféine, donnée à la demi-dose de la dose mortelle en une fois, (100 milligr. par kilogramme) aux rats, par jour, pendant treize semaines, retarde la croissance sans l'arrêter, pas de modification du sang, excepté une élévation du pourcentage des réticulocytes. Le mélange acétanilide plus caféine est un peu plus toxique que chaque drogue seule. P. B.

Antagonisme de la cryogénine et du dinitrophénol. Leulier (A.) et Bernard (G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 650-651. — L'action de la cryogénine s'oppose dans une certaine mesure à celle du dinitrophénol.
P. B.

Action pharmacologique de la dendrobine, alcaloïde du chin-shin-hu. Chen (K. K.) et Chen (A. L.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 319-325. — La dendrobine, $C_{16}H_{25}O_2N$, exerce une action analgésique et antipyrétique légère mais nette, beaucoup plus faible que celle de l'amidopyrine. Elle détermine une hyperglycémie modérée, diminue l'activité cardiaque aux fortes doses, abaisse la pression sanguine, inhibe la respiration et l'intestin isolé de lapin et contracte l'utérus isolé de cobaye. La dose minima mortelle en injection intraveineuse chez la souris blanche et le rat est de 20 milligr. par kilogramme, chez le cobaye de 22 milligr. et chez le lapin de 17 milligr. La mort est précédée de convulsions d'origine probablement centrale, par excitation du bulbe et de la moelle. P. B.

Une méthode clinique pour le dosage des salicylates dans les liquides de l'organisme. Ontaneda (L. E.) et Ferloni (A. V. J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 820-822. P. B.

Sur quelques propriétés pharmacodynamiques de l'acide

©BIU Santé

dithiosalicylique. DELPHAUT (J.) et CABALLERO (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 1246-1247. — Aux doses fortes, hypotension et inhibition cardiaque. Accélération respiratoire et en injection rachidienne, véritable section physiologique de la moelle. P. B.

Action expérimentale de l'acide dithiosalicylique sur l'intestin. DELPHAUT (J.), KRIJANOVSKY (A.) et CABALLERO (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 1247-1250. — Sur l'intestin *in situ*, aux doses faibles, arrêt momentané des mouvements et baisse légère du tonus, aux doses fortes, accélération des mouvements et hypertonie. Sur l'intestin isolé, augmentation des contractions, et aux concentrations fortes, arrêt. P. B.

Sur l'action anesthésique locale du salicylate de soude. DELPHAUT (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 1501-1502. P. B.

Quelques actions moins connues des salicylates. Mc GUIGAN et HIGGINS (J. A.) *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **51**, p. 398-415. — Les salicylates et les substances voisines emp'oyées comme analgésiques, administrées par voie buccale ou intraveineuse, élèvent nettement la température et augmentent l'action pressive de l'adrénaline. Le CO_3NaH et les sels qui contiennent du bicarbonate de soude diminuent la toxicité des salicylates. L'ordre décroissant de toxicité des salicylates les plus employés est le suivant : acide salicylique, aspirine, salicylate de soude, aspirine sodique. Le glycocolle exerce un léger effet neutralisant. P. B.

Etudes sur le rein énervé. II. Action du salicylate de soude sur l'excrétion de l'acide urique, du NaCl, de l'allantoïne et de l'azote total chez les chiens. GRAY (M. G.) et GRABFIELD (G. P.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **52**, p. 382-389. — L'excrétion de l'allantoïne est très basse après l'énervation du rein mais présente une élévation typique pendant la médication salicylée. L'effet uricosurique des salicylates est inversé après la section des nerfs du rein. Légère diminution de l'étendue de l'élévation de l'azote total après l'opération. Inversion de la relation de l'excrétion des chlorures et de celle de l'eau pendant la médication salicylée, non modifiée par l'énervation. L'action uricosurique des salicylates semble dépendre des nerfs rénaux comme celle du cinchophène. P. B.

Effets de certains dérivés salicylés sur les cœurs isolés de grenouille et de tortue. JOHNSTON (R. L.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **57**, p. 193-197. — En perfusion sur le cœur de grenouille ou de tortue, l'aspirine est très toxique, neutralisée elle devient pratiquement non toxique. Le salicylate de soude est plus toxique que l'acétylsalicylate de soude à la même concentration. Les méthyl- et éthyl-salicylates sont encore plus toxiques que l'aspirine et le salicylate de soude. P. B.

Le Gérant : MARCEL LEHMANN.

Paris. — Anc^es Imp. de la Cour d'appel, 1, rue Cassette.

©BIU Santé

SOMMAIRE

Pages.

Mémoires originaux :

RAYMOND-HAMET. Le *Geissospermum læve* (Vellozo) Baillon; ses alcaloïdes et leurs réactions colorées. 449

P. OFICJALSKI. Contribution à l'étude de la toxicité des alcaloïdes des lycopodes. 470

A. GUILLAUME et Mlle A. PROCSCHELL. De l'action du permanganate de potassium sur la spartéine; répercussion sur le dosage de cet alcaloïde 475

Pages.

D. BACH. Sur l'emploi des creusets à plaque de verre fritté pour la détermination pondérale des bactéries. Etude du développement du staphylocoque doré. 479

Bibliographie analytique :

1° Livres nouveaux 488

2° Journaux, Revues, Sociétés savantes. 491

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Le « Geissospermum læve » (Vellozo) Baillon ; ses alcaloïdes et leurs réactions colorées.

A en croire NEES VON ESENBECK (1), ce serait par ANTONIO MONIZ DE SOUSA (1), qu'on aurait appris, en 1838, que le paô pereira est considéré au Brésil comme un puissant fébrifuge. Mais, d'après BOCHEFONTAINE et FREITAS (2), ce serait en réalité « depuis que le professeur Joaquim SILVA en a fait connaître les propriétés antipyrétiques et antipériodiques » que cette drogue « est très employée par les médecins brésiliens ».

Quoi qu'il en soit, c'est dans la première moitié du XIXe siècle que des échantillons de paô pereira parvinrent en Europe et y furent aussitôt étudiés.

Ayant, dès 1838, reçu du pharmacien lyonnais PONCET, de l'écorce de paô pereira « avec l'indication qu'elle jouit de propriétés éminem-

* Reproduction interdite sans indication de source.

1. Antonio MONIZ DE SOUSA. *Revista medica fluminense*, juillet 1838, ex C. G. NEES V. ESENBECK, in J. v. FLOTOW, R. GOPPERT et C. G. NEES V. ESENBECK, Ueber Paô pereira und mehrere darauf wachsende kryptogamische Pflanzen, *Repertorium f. d. Pharmacie*, 1842, **26**, p. 40-46.

2. BOCHEFONTAINE et C. DE FREITAS. Note sur l'action physiologique du paô pereira (*Geissospermum læve*, BAILLON). *C. R. Ac. Sc.*, 1877, **85**, p. 412-415.

©BIU Santé

ment fébrifuges, et est considérée comme une sorte de quinquina au Brésil », et ayant encore, l'année suivante, été gratifié, par le botaniste GUILLEMIN qui les avait rapportés du Brésil, de nouveaux échantillons de cette drogue, GUIBOURT (3) put signaler la présence dans ces écorces d'« un liber formé de lames plates, appliquées les unes sur les autres, faciles à séparer, mais non à rompre, d'un jaune foncé et d'une forte amertume ». En outre, ayant constaté que, comme celle de fausse angusture et de plusieurs autres drogues, l'écorce de paô pereiro acquiert, au contact de l'acide nitrique, une coloration rouge qui est particulièrement intense dans la zone libérienne, il avait pris soin de noter que, alors que « soit dans les cours, soit dans les ouvrages de toxicologie, on donne le caractère de rougir par l'acide nitrique comme tout à fait distinctif de la fausse angusture », ses observations lui avaient révélé que « des écorces... dans lesquelles on ne peut supposer la moindre trace de brucine, rougissent par l'acide nitrique ».

Quant aux écorces de paô pereira dont GÖPPERT (4) décrivit les caractères macroscopiques et microscopiques et dont il nota qu'on peut facilement « séparer en feuillets détachés » le liber jaune brun qui en « constitue la plus grande partie » et « a le goût le plus amer », elles lui avaient été remises par son collègue le professeur FISCHER de Breslau à qui, expédiées de Rio de Janeiro par le pasteur protestant NEUMANN, elles étaient parvenues en 1839.

Pour PLANCHON (5), qui en fait connaître de façon très détaillée les caractères pharmacognosiques, la particularité essentielle de l'écorce de paô pereira, particularité déjà notée d'ailleurs par GUIBOURT et par GÖPPERT, c'est qu'elle « se déchiquette en lanières ». Ce mode de cassure est dû à la disposition feuilletée de la zone libérienne, disposition qui se distingue déjà à l'œil nu mais qui se révèle mieux encore sur les coupes microscopiques ainsi qu'on pourra s'en assurer en examinant celle qu'a dessinée E. COLLIN (6).

Quant à la plante qui fournit les écorces de paô pereira, RIEDEL qui paraît s'être, le premier, efforcé de déterminer sa place dans la classi-

3. GUIBOURT. Note sur quelques médicaments brésiliens. *Journ. de Pharm. et Sc. accessoires*, 1839, **25**, p. 706 et p. 709-710.

4. R. GOPPERT, in J. v. FLOTOW, R. GOPPERT et C. G. NEES v. ESENBECK, Ueber Paô pereira und mehrere darauf wachsende kryptogamische Pflanzen. *Repertorium f. d. Pharmacie*, 1842, **26**, p. 32-40.

5. L. PLANCHON. Produits fournis à la matière médicale par la famille des Apocynées. *Thèse Agrégation, Pharmacie*, Paris, 1894, p. 169-173.

6. E. COLLIN ex L. PLANCHON. Produits fournis à la matière médicale par la famille des Apocynées. *Thèse Agrég. Pharmacie* Paris, 1894, fig. 18. — E. COLLIN, in G. PLANCHON et E. COLLIN. Les drogues simples d'origine végétale, Paris 1895, I, fig. 603.

©BIU Santé

fication botanique, l'aurait tenue pour un *Cerbera* (7) ou pour un *Vallesia* (7). De ces attributions, c'est la seconde qui a été acceptée par GUIBOURT (8) et par NEES VON ESENBECK (9), mais, alors que celui-là a prétendu, non sans quelque légèreté, que le paô pereira provenait d'un *Vallesia* non encore décrit qu'il a désigné par la suite sous le nom de *V. inedita* (10), ce dernier, qui en avait examiné un rameau feuillé mais non fleuri, s'est borné à signaler la similitude certaine de ses caractères végétatifs avec ceux du *V. chiococcoides* H. B. K.

En réalité, on n'a connu l'origine botanique exacte du paô pereira que quand FREIRE ALLEMAO (11), ayant eu à sa disposition des échantillons fleuris de cette drogue, démontra qu'elle est issue d'une Apocynacée très particulière dont il a fait le type d'un genre nouveau et qu'il a décrite sous le nom de *Geissospermum Vellozii*. Mais cette Apocynacée, VELLOZO (12), bien des années auparavant, l'avait déjà décrite et figurée sous le nom de *Tabernæmontana lævis*, sans toutefois indiquer que ces écorces étaient utilisées sous le qualificatif de paô pereira. Certes on pouvait s'étonner que VELLOZO ait rangé dans un genre, dont toutes les espèces ont des feuilles opposées, une plante qui les avait alternes, et Alphonse de CANDOLLE n'avait pas manqué, dans le *Prodromus* (13), d'ajouter à la diagnose du *Tabernæmontana lævis*, cette remarque que les faits devaient démentir : « An errore pictoris folia alterna ? ». En réalité, comme le montre la belle planche du *Flora brasiliensis* (14), la plante que VELLOZO et FREIRE ALLEMAO ont étudiée successivement possède des feuilles alternes et doit en conséquence être séparée génériquement des *Tabernæmontana*.

Cependant, si l'on admet avec MULLER, la validité de la création du genre *Geissospermum*, on doit, contrairement à lui et conformément aux lois de la nomenclature botanique, restituer à l'unique espèce de ce genre son épithète spécifique princeps. Comme BAIL-

7. RIEDEL, in L. V. DE SIMONI. *Revista medica fuminense*, 1837, **3**, p. 341, ex NEES VON ESENBECK, *loc. cit.*

8. RIEDEL, in C. A. TAUNAY. *Manual do Agricultor brazileiro*, ex GUIBOURT. Note sur quelques médicaments brésiliens, *Journ. de Pharmacie et Sc. accessoires*, 1839, **25**, p. 705-706.

9. C. G. NEES VON ESENBECK, *loc. cit.*

10. N. J. B. G. GUIBOURT. Histoire naturelle des drogues simples, 4e édit., Paris, 1849, II, p. 523.

11. Freire ALLEMAO. Plantas novas da Brazil, 1885, ex C. ROSA. *Annaes da Sociedade de Pharmacia e chimica de Sao Paulo*, 1931, **2**, p. 67-84.

12. J. M. ex Conceptione VELLOZO. *Flora Fluminensis*, Rio de Janeiro, 1825, p. 105, et *Floræ Fluminensis Icones*, 1827, **3**, tab. 18.

13. Alph. DE CANDOLLE. Prodromus systematis naturalis regni vegetabilis, Paris, 1844, **8**, p. 375.

14. J. MULLER (Argoviensis) Apocynaceæ, *in* C. F. P. VON MARTIUS, *Flora Brasiliensis*, 1860, **6**, pars 1, p. 87-90 et tab. 28.

©BIU Santé

LON (15) l'a justement déclaré, le *G. Vellozii* doit devenir le *G. læve* (VELLOZO) BAILLON, « cette dernière épithète ayant la priorité » (16). Il résulte de ce bref historique que les deux binomes : *G. læve* et *G. Vellozii* s'appliquent indubitablement à une même plante qui paraît être l'unique source du paô pereira. On est donc en droit de s'étonner que HESSE (17) ait cru qu'ils désignaient deux espèces différentes.

Ajoutons que, d'après BAILLON (15), MARTIUS aurait, ce que MARTIN (18) avait déjà noté en 1846, rapporté le paô pereira à son *Picramnia ciliata*, tandis que, par la suite, « on » l'aurait attribué au *Vallesia punctata* SPRENGEL, mais, ni dans la description originale de la première de ces espèces (19), ni dans celle de la seconde (20), nous n'avons trouvé d'allusion au paô pereira.

Bien qu'elles ne soient encore qu'assez peu nombreuses, les publications qui ont été consacrées à l'étude chimique du paô pereira ont fait naître de fâcheuses confusions.

On admet d'ordinaire que c'est un pharmacien de Rio de Janeiro, BLANC (21), qui, le premier, aurait retiré du paô pereira une substance extractive amorphe de couleur gris jaunâtre et de saveur très amère qui, en s'y dissolvant, donnerait à l'acide nitrique une teinte cramoisie, à l'acide sulfurique une couleur brun marron. Puis un autre pharmacien de Rio de Janeiro, Ezechiel CORREIA DOS SANTOS (22) aurait, en 1838, extrait de cette drogue et désigné sous le nom de péreirine un alcaloïde amorphe très impur qui rendrait cramoisi l'acide nitrique (23) dans lequel on le dissout.

15. BAILLON, ex BOCHEFONTAINE et C. FREITAS. Recherches sur l'action physiologique du paô pereira (*Geissospermum Vellosii* Freire Allemao ; *Geissospermum læve* Baillon). *Mémoires de la Soc. de Biologie*, 1877, 6e sér., **4**, p. 111-112.

16. BAILLON. *Loc. cit.*, p. 112.

17. O. HESSE. Zur Kenntniss der Pereirorinde, *Liebig's Ann. d. Chemie*, 1880, **202**, p. 141-149.

18. S. MARTIN. Du paô pereira, de la péreirine et de leur vertu antifébrile, *Bull. gén. de Thérap. méd. et chirurg.*, 1846, **31**, p. 360-362.

19. DE MARTIUS. Herbarium Floræ brasiliensis, *Zeiblatt zur Flora*, 1839, **22/1**, p. 20-21.

20. K. SPRENGEL. *Neue Entdeckungen im ganzen Umfang der Pflanzenkunde*, Leipzig, 1822, p. 33-34.

21. BLANC, ex B. Goos. Ueber die brasilianische Pereirarinde und das Pereirin, *Pharmaceutisches Zentralblatt*, 1839, **10/2**, p. 610-618. — Le mémoire de Goos aurait paru auparavant dans *Pfaff's Mitteil.*, Jahrg. 9, p. 53 et s., in *Berl. Jahrb.*, **42**, p. 95-134.

22. Ezechiel CORREIA DOS SANTOS (fils). Monographia do *Geissospermum Vellosii* ; *Thèse inaugurale*, 1848, ex BOCHEFONTAINE et FREITAS, *loco citato*, et ex C. ROSA. Notas sobre a pereirine. Consideraçoes sobre os aminoxydos dos alcaloïdes, N-oxydo de pereirina, in *Ann. do Sociedade de Pharmacia e Chimica de Sao Paulo*, 1931, **2**, p. 67-84.

23. Goos (*loc. cit.*) dit « acide chlorhydrique », mais c'est vraisemblablement par erreur.

©BIU Santé

En Europe, c'est Goos [24], de Hamburg, qui paraît avoir étudié, le premier, la composition chimique des écorces de paô pereira dont Ave-Lallemand avait, de Rio de Janeiro, adressé des échantillons à Pfaff dans le laboratoire de qui Goos travaillait. Dans ces écorces dont la partie interne — a précisé Goos — se présente sous la forme de minces lamelles se séparant facilement les unes des autres, ce chimiste a constaté la présence d'une matière extractive résineuse et amère, d'un peu de gomme, d'une petite quantité d'amidon, d'un acide végétal, enfin d'un alcaloïde amorphe et blanc jaunâtre, la péreirine. Cet alcaloïde dont il a obtenu des sels amorphes, d'une part un chlorhydrate et un sulfate hydro- et alcoolo-solubles, d'autre part, mais seulement par double décomposition d'un de ces sels et d'un oxalate soluble, un oxalate qui ne se dissout ni dans l'eau ni dans l'alcool, lui a donné les réactions colorées que voici : A l'acide nitrique il communique une coloration rouge-sang qui d'une part passe peu à peu en gris brun, d'autre part disparaît par addition d'eau. L'acide sulfurique, dans lequel on le dissout, se colore en un joli violet qui se transforme en brun sale. « Si, écrit-il, on ajoute de l'eau au liquide violet rouge, la couleur passe du brun au vert olive, enfin à un beau vert-pré, et il conserve alors cette couleur avec une dilution plus grande .» D'après Goos, la substance que Correia dos Santos avait nommée péreirine est constituée par le mélange de cet alcaloïde avec la matière extractive résineuse et amère qui l'accompagne dans la plante.

En 1840, Pelletier [25] a fait savoir qu'il avait isolé du paô pereira un alcaloïde amorphe déjà préparé antérieurement par Peretti [26], alcaloïde « caractérisé par une belle couleur pourpre qu'il prenait au contact de l'acide nitrique concentré » [27].

Cinq ans plus tard, Peretti [28] devait d'ailleurs revendiquer la découverte faite par lui en 1839 de l'alcaloïde du paô pereira. Cette substance qui, écrit-il, « se présente sous la forme d'une poudre d'un jaune clair » dont la solution alcoolique ou éthérée abandonne après évaporation un « résidu jaune, granulé » et dont la solution dans l'acide sulfurique laisse, quand on l'évapore, « un résidu confusément cristallisé » qui communique à l'acide nitrique dans lequel on le dissout « une teinte d'un rouge vif ».

24. Goos. *Loc. cit.*

25. J. Pelletier. Sur l'écorce de pereira, *Journ. de Pharmacie et Sc. accessoires*, 1840, **26**, p. 162-163.

26. Peretti. *Annali medico-chirurgici*, **1**, fasc. 3, ex Pelletier, *loc. cit.*

27. Pietro Peretti. Analyse de la véritable écorce de pereira employée au Brésil contre les fièvres intermittentes. *Journ. de Chimie médicale, de pharmacie et de toxicologie*, 1845, 3e sér., **1**, p. 304-305.

28. Goppert. *Loc. cit.*

©BIU Santé

En 1842, GOPPERT ([29]) nous avait appris que FISCHER, de Breslau, avait lui aussi extrait du paô pereira un alcaloïde amorphe, mais pas plus que ce dernier, il ne nous a renseigné sur cette substance.

Deux années plus tard, le pharmacien MARTIN ([30]), après avoir rappelé les travaux antérieurs relatifs au paô pereira, déclarait que, par une des méthodes classiques d'extraction des alcaloïdes, il avait isolé de cette drogue une substance jaune amorphe communiquant à « l'acide nitrique concentré, une couleur rouge foncé », substance qu'il pensait n'être qu'une « résine ammoniacale susceptible de se combiner aux acides ».

Dans son premier mémoire ([31]) ainsi que dans la version plus détaillée qu'il en fit paraître trois ans plus tard ([32]), HESSE a déclaré avoir trouvé dans les écorces de paô pereira : 1° un alcaloïde désigné par lui sous le nom de geissospermine dont l'hydrate bien cristallisé aurait pour formule $C_{19}H_{24}N_2O_2 + H_2O$ et posséderait en solution dans l'alcool à 97° un pouvoir rotatoire de — 93°37. Cet alcaloïde ne donnerait naissance qu'à un chlorhydrate amorphe mais son chloroplatinate, son oxalate neutre et son sulfate neutre seraient bien cristallisés ; 2° un alcaloïde amorphe d'un blanc grisâtre auquel il a laissé la dénomination de péreirine et dont il a pu obtenir un chloroplatinate également amorphe ayant pour formule $(C_{19}H_{24}N_2O,HCl)^2 + Pt\,Cl_4 + H_2O$; 3° un alcaloïde innommé que l'évaporation de la solution éthérée du totum alcaloïdique du paô pereira préalablement débarrassée de la geissospermine abandonne sous forme de « grains » (Körnern) que HESSE tient pour identiques à ceux que Pietro PERETTI avait obtenus dans les mêmes conditions.

Le grand phytochimiste allemand n'a pas fait connaître les réactions colorées de son alcaloïde innommé, mais il a décrit, de façon détaillée, celles de sa geissospermine et de sa péreirine. « L'acide nitrique concentré dissout la geissospermine avec une coloration rouge pourpre qui persiste longtemps à la température ordinaire, mais disparaît aussitôt par le chauffage et passe au jaune orangé. L'acide sulfurique pur et concentré dissout l'alcaloïde sans coloration, cependant, après peu de secondes (*sic !*), cette solution se colore en bleuâtre, puis en bleu, jusqu'à ce que finalement cette coloration s'efface. L'acide sulfurique concentré ordinaire ou contenant de l'oxyde de fer dissout aussitôt la substance avec une coloration bleue plus ou moins

29. GOPPERT. *Loc. cit.*

30. S. MARTIN. Du paô pereira, de la péreirine et de leur vertu antifébrile. *Bull. gén. de thérapeut. méd. et chirurg.*, 1846, **31**, p. 360-362.

31. O. HESSE. Zur Kenntniss der Pereirorinde, *Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch.*, 1877, **10**, p. 2162-2164.

32. H. HESSE. Zur Kenntniss der Pereirorinde, *Liebig's Annalen der Chemie*, 1880, **202**, p. 141-149.

©BIU Santé

intense qui pareillement diminue d'intensité avec le temps. Si l'acide contient de petites quantités d'acide molybdique, la geissospermine se dissout alors immédiatement avec une coloration bleu foncé qui, même après vingt-quatre heures, est aussi intense qu'au début de l'essai. L'acide chlorhydrique concentré ne donne pas, au contraire, de réaction colorée avec la geissospermine » (p. 143 et 144 du deuxième mémoire de HESSE).

Quant à la péreirine « elle s'incorpore à l'acide sulfurique concentré avec une coloration violet rouge, à l'acide nitrique concentré avec une coloration rouge pourpre » (33) (p. 149 du même mémoire).

En deux publications successives (34), BOCHEFONTAINE et FREITAS ont fait connaître les résultats de leurs recherches sur le paô pereira. D'après eux, l'extrait de feuilles donnant avec les réactifs de BOUCHARDAT et de VALSER un précipité moins abondant que l'extrait d'écorces et étant pour la grenouille moins toxique que ce dernier, on doit admettre que l'écorce est beaucoup plus riche en alcaloïde que la feuille (premier mémoire). Quant à la substance qu'ils ont utilisée pour leurs études physiologiques et que, sous le prétexte qu'elle vient d'un *Geissospermum*, ils ont proposé de désigner sous le nom de « geissospermine, ou, par abréviation, geissine », c'était une péreirine commerciale qui se présentait sous la forme d'une poudre non cristallisée très amère et d'un jaune foncé et qui avait été « préparée par un pharmacien chimiste de Rio de Janeiro, M. VIEIRA ». Cette substance que, par deux fois, ils ont réputée alcaloïde, ils l'ont qualifiée une 3e fois d'« alcaloïde, ou mieux, extrait hydro-alcoolique dissous dans l'eau ou dans l'alcool » (*sic* !).

Parce que les alcaloïdes du paô pereira se dissolvent dans l'acide nitrique en y faisant apparaître la coloration rouge qu'on avait toujours tenu pour particulière à la brucine, DRAGENDORFF s'inquiéta des dangereuses confusions qui, dans le domaine de la médecine légale, peuvent résulter de cette similitude de réaction et confia la tâche d'étudier cette question à son élève CZERNIEWSKI qui, dans sa dissertation inaugurale (35), exposa, de façon quelque peu critiquable, les résultats qu'il avait obtenus.

33. Dans son premier mémoire, HESSE qualifie cette coloration de « rouge sang ».

34. BOCHEFONTAINE et C. FREITAS. Note sur l'action physiologique du paô pereira (*Geissospermum lævе* Baillon). *C. R. Acad. Sc.*, 1877, **85**, p. 412-415. — Recherches sur l'action physiologique du paô pereira (*Geissospermum Vellosii* Freire Allemao : *Geissospermum lævе* Baillon). *Mém. de la Soc. de Biologie*, 1877, 6e sér., **4**, p. 111-119.

35. Ed. CZERNIEWSKI. Der forensisch-chemische Nachweis der Quebracho und Pereiroalcaloide in tierischen Flüssigkeiten und Geweben, mit Berücksichtigung ihrer Unterscheidung von den Strychnosalcaloiden. *Inaugur. Dissertation dr. med.*, Dorpat, 1882.

©BIU Santé

Ayant eu à sa disposition des écorces de paô pereira qui faisaient partie des collections de l'Institut pharmaceutique de Dorpat et qui étaient réduites à une zone libérienne se laissant séparer en fines lamelles, Czerniewski étudia les réactions colorées des résidus d'évaporation des divers solvants par lesquels — suivant la méthode de Dragendorff — il avait épuisé les extraits aqueux, acide et alcalin, de cette drogue.

Dans un premier essai, il épuisa par la benzine l'extrait acide de paô pereira alcalinisé par l'ammoniaque et constata que le résidu de l'évaporation de cette solution benzénique donnait avec l'acide sulfurique dilué (1/8) additionné d'une solution de bichromate de potassium une coloration rouge groseille, tandis que, si, après l'avoir dissous dans l'acide sulfurique concentré, on ajoutait à cette solution quelques cristaux de bichromate de potassium, on voyait y apparaître de jolies stries bleu violet tout à fait semblables à celles que la strychnine fait naître en pareil cas. Il en conclut que ce résidu qui donne avec l'acide nitrique étendu une coloration rouge magnifique, avec le réactif de Fröhde une coloration bleue, contient les deux alcaloïdes de l'écorce de paô pereira : l'un qui colore en bleu le réactif de Fröhde et donne naissance dans l'acide sulfurique additionné de bichromate de potassium à des stries bleues serait identique à la geissospermine de Hesse, le second qui, tant avec l'acide nitrique qu'avec l'acide sulfurique dilué auquel on ajoute une solution de bichromate de potassium, donne une coloration groseille, paraîtrait correspondre à la péreirine.

Dans un second essai, il épuisa successivement d'abord par la benzine à cinq reprises, ensuite par le chloroforme, un même extrait acide de la drogue, puis par l'éther de pétrole ce même extrait alcalinisé par l'ammoniaque.

L'évaporation de la solution benzénique laissa un résidu alcaloïdique amorphe que Czerniewski considère comme la geissospermine, résidu qui a donné les réactions colorées suivantes : Sa solution dans l'acide nitrique étendu est à peine colorée. Dans l'acide sulfurique concentré auquel on ajoute un cristal de bichromate de potassium, il fait naître des stries violettes. A l'acide sulfurique additionné de sulfate ferrique il communique une coloration gris ardoisé transitoire. Enfin, avec le réactif de Fröhde, il donne aussitôt naissance à une coloration bleue intense.

L'évaporation de la solution chloroformique a abandonné un résidu que Czerniewski regarde comme constitué presque exclusivement par de la péreirine, résidu dont voici les réactions colorées : belle couleur rouge avec l'acide nitrique, coloration rouge groseille avec l'acide sulfurique dilué additionné d'une goutte de solution de bichromate

©BIU Santé

de potassium, à peine une teinte bleue avec le réactif de Fröhde, faible coloration violette avec l'acide sulfurique et le sulfate ferrique, enfin, aucune modification chromatique avec l'acide sulfurique concentré.

Enfin, le résidu de l'évaporation de l'éther de pétrole employé à l'épuisement de l'extrait alcalinisé, résidu blanc qui montrait « sous le microscope une structure confusément cristallisée » et que Czerniewski a considéré comme formé presque exclusivement de péreirine, a donné avec l'acide nitrique une jolie coloration rouge.

Il convient d'ajouter que le tableau dans lequel Czerniewski a rapproché les réactions colorées des résidus constitués pour lui par de la geissospermine, de celles que Hesse avait attribuées à cet alcaloïde ne s'accorde pas exactement avec les résultats expérimentaux qu'il a fait connaître et que nous venons de reproduire. Certes il a bien, dans ce tableau, attribué à sa geissospermine les réactions colorées que lui avait données tant avec le réactif de Fröhde qu'avec l'acide sulfurique ferrique, le résidu d'évaporation de la benzine par laquelle il avait épuisé l'extrait acide de paô pereira, résidu qu'il considère comme constitué presque exclusivement par de la geissospermine, mais sur deux points les déductions qu'il prétend tirer de ses résultats expérimentaux sont quelque peu arbitraires.

D'une part, en effet, il affirme dans son tableau que sa geissospermine se dissout sans coloration dans l'acide sulfurique pur et concentré mais que peu à peu des stries bleues apparaissent à la périphérie de la solution. Or, cette réaction lui a été donnée non par le résidu d'évaporation de la liqueur benzénique qui a épuisé l'extrait acide, c'est-à-dire par un résidu formé d'après lui essentiellement de geissospermine, mais par le résidu d'évaporation du chloroforme qui a épuisé l'extrait acide, résidu qui contient nécessairement de la péreirine puisque le chloroforme est le solvant même dont il a fait choix pour enlever la péreirine des extraits acides de la drogue.

D'autre part, il a déclaré dans son tableau que sa geissospermine ne colore aucunement l'acide nitrique concentré, alors qu'il avait seulement constaté qu'au contact de ce réactif le résidu de l'épuisement benzénique de l'extrait acide donnait « à peine une coloration ».

Quoi qu'il en soit et bien qu'il ait reconnu que, d'après Hesse, la geissospermine pure colorait l'acide nitrique en rouge pourpre, donnait naissance après quelques heures (Hesse avait dit : quelques secondes) quand on le dissout dans l'acide sulfurique pur et concentré, à une teinte bleuâtre puis bleue, enfin communiquait à l'acide sulfurique ferrique une couleur plus ou moins bleue (Hesse avait précisé : une coloration bleue plus ou moins intense), Czerniewski a prétendu que les réactions essentielles de sa geissospermine sont identi-

©BIU Santé

ques à celles de la véritable geissospermine de Hesse et que, s'il en est quelques-unes qui diffèrent de celles de cette dernière, c'est parce que les résidus qui les lui ont fournies n'étaient pas tout à fait purs.

Enfin, dans un second tableau qui rapproche les réactions colorées de la péreirine et celles de la brucine, Czerniewski a affirmé, d'une part que cette péreirine communique à l'acide nitrique étendu une coloration rouge qui — ce qu'il n'avait pas noté dans l'exposé de ses résultats expérimentaux — ne passe pas comme la brucine au bleu violet par addition de chlorure d'étain, d'autre part que cette même péreirine dissoute dans l'acide sulfurique étendu et additionné d'une solution de bichromate de potassium y fait apparaître une teinte rouge groseille, alors qu'en réalité il a obtenu cette réaction colorée avec le résidu d'évaporation de la benzine ayant épuisé l'extrait acide alcalinisé de paô pereira, c'est-à-dire avec un résidu qui — il l'a nettement affirmé — contient à la fois la péreirine et la geissospermine.

Ajoutons que, pour ses expériences toxicologiques, Czerniewski a préparé sa geissospermine en épuisant par la benzine l'extrait aqueux acide de la drogue, cependant qu'il obtenait sa péreirine en traitant par l'éther de pétrole ce même extrait, mais après alcalinisation.

Après la publication du travail de Czerniewski, Dragendorff [36], qui avait inspiré et dirigé les recherches qu'il relate, voulut, de celles-ci, dégager les résultats essentiels.

D'après lui, le résidu de l'évaporation de la solution benzénique qui a épuisé l'extrait aqueux acide de paô pereira — résidu qu'il regarde comme de la geissospermine accompagnée peut-être d'un peu de péreirine — donne les réactions chromatiques que voici : Il colore en bleu le réactif de Fröhde, en gris ardoisé l'acide sulfurique ferrique, en rouge l'acide sulfurique additionné de nitrate de potassium ainsi que l'acide nitrique de densité 1,13 qui doit être préféré à l'acide nitrique concentré dont la coloration rouge disparaît très rapidement, enfin en brunâtre passant ensuite au bleuâtre l'acide sulfurique. De plus, l'addition de bichromate de potassium à sa solution dans l'acide sulfurique y fait apparaître des traînées violettes semblables à celles que la strychnine produit dans les mêmes conditions.

Pour Dragendorff, l'éther de pétrole enlève à l'extrait aqueux alcalinisé de paô pereira, la péreirine et non la geissospermine qu'il contient, de telle sorte qu'on peut ainsi obtenir très pur le premier de ces alcaloïdes. En outre, l'extrait acide qui a été déjà épuisé par la benzine cède au chloroforme un alcaloïde que ce toxicologiste consi-

36. Dragendorff. Die Alkaloide der Quebracho- und Pereirorinde sowie das Gelsemin in ihren Beziehungen zu den Strychnosalkaloiden. — Alkaloide der Pereirorinde, *Pharmazeut. Zeitschr. f. Russland*, 1882, **21**, p. 571-578.

©BIU Santé

dère comme de la péreirine mélangée peut-être d'un peu de geissospermine, alcaloïde qui lui a donné les réactions colorées suivantes : Il teinte de violet pâle l'acide sulfurique ferrique, donne au réactif de Fröhde une coloration à peine bleuâtre mais est sans action sur l'acide sulfurique. Après s'être colorée en un beau rouge, sa solution dans l'acide nitrique de densité 1,13 se décolore complètement et — contrairement à la solution de brucine qui passe au bleu violet si on y ajoute alors un peu de chlorure d'étain — elle reste incolore après addition de cette substance. Enfin, si, à sa solution dans l'acide sulfurique étendu (1/8), on ajoute une trace de bichromate de potassium, on obtient la jolie coloration rouge groseille que donne la brucine.

Pour le grand toxicologiste de Dorpat, on est en droit d'« admettre que la péreirine pure se comporte de façon indifférente envers le réactif de Fröhde et de l'acide sulfurique ferrique » mais « on ne peut encore décider si la réaction à l'égard de l'acide nitrique observée sur le résidu de l'extraction benzénique est due réellement à la geissospermine ou à une addition de péreirine ».

Par la suite, Dragendorff devait pourtant se montrer plus affirmatif. Dans son ancienne, mais très précieuse « Analyse chimique des végétaux » (37) on lit, en effet, que, comme la québrachine [c'est-à-dire comme la yohimbine], la geissospermine colore le réactif de Fröhde en bleu violet passant au vert, le réactif d'Erdmann en bleu, l'acide sulfurique additionné de sucre, en rouge cerise, l'acide sulfurique auquel on ajoute du bichromate de potassium en bleu passant rapidement au violet puis au rouge, l'acide sulfurique et le bioxyde de plomb, en bleu puis en violacé (38). Avec l'acide nitrique, Dragendorff n'a pas indiqué comment réagissait la québrachine mais il a nettement indiqué que la geissospermine donnait une coloration « vert jaunâtre ». Enfin quand on les traite par l'acide sulfurique, on obtient avec la geissospermine une solution incolore, avec la québrachine une solution brune.

Quant à la péreirine, sa solution dans l'acide sulfurique pur ou additionné de sucre, ainsi que dans l'acide chlorhydrique concentré, serait incolore. Dans le réactif d'Erdmann, de Fröhde et dans l'acide nitrique elle se dissoudrait avec une coloration rouge. Contrairement à celle de la brucine, sa solution dans l'acide nitrique ne deviendrait pas violette après addition de chlorure d'étain. Avec l'acide sulfurique et le bichromate de potassium enfin on aurait une solution orange.

37. G. Dragendorff. *Analyse chimique des végétaux*, trad. française de F. Schlagdenhauffen, *in* M. Fremy, *Encyclopédie chimique*, Paris, 1885, **10**, p. 166-169.

38. Notons pour rester tout à fait exact que, d'après Dragendorff, la coloration bleue de l'acide sulfurique additionné de bioxyde de plomb passe au violacé avec la geissospermine, au violet avec la québrachine.

©BIU Santé

En 1893, Freund et Fauvet [35] constatèrent que l'alcaloïde cristallisé que la fabrique Trommsdorff, d'Erfurt, vendait sous le nom de geissospermine fondait à 189°, avait pour formule C_{23} H_{28} N_2 O_4 et donnait un chlorhydrate, un bromhydrate, un iodhydrate, un sulfate et un iodométhylate bien cristallisés.

Peu de temps après la publication de ce travail, Hesse [40] déclara que la geissospermine commerciale décrite par Freund et Fauvet lui paraissait identique à l'alcaloïde innommé qu'en même temps que la geissospermine et la péreirine il avait isolé du paô pereira et obtenu sous forme de cristaux granuleux (« körnigen Krystallen »), alcaloïde innommé qui, comme les deux autres, se dissout dans l'acide nitrique concentré en le colorant en rouge pourpre, mais que le manque de matériel ne lui avait pas permis d'étudier davantage.

L'alcaloïde de Freund et Fauvet que, pour éviter toute confusion avec la geissospermine vraie, Hesse désigne sous le nom de « nouvel alcaloïde », diffère de cette dernière parce qu'il fond à 189° et non vers 160°, qu'il a pour formule C_{23} H_{28} N_2 O_4, non point C_{19} H_{24} N_2 O_2, parce que son chlorhydrate est bien cristallisé alors que celui de geissospermine ne l'est pas, enfin par quelques autres caractères que Freund et Fauvet n'avaient pas fait connaître.

De plus, Hesse a signalé, d'une part que la geissospermine teinte de bleu l'acide sulfurique ferrique ou molybdique dans lequel on le dissout alors que le nouvel alcaloïde est sans effet sur ces deux réactifs, d'autre part que, si ces deux alcaloïdes communiquent l'un et l'autre à l'acide nitrique concentré une même coloration rouge pourpre, celle-ci pâlit en quelques heures si elle a été provoquée par la geissospermine, tandis qu'elle se maintient pendant plusieurs jours et ne devient qu'ensuite plus claire si elle est due au nouvel alcaloïde.

L'année suivante, M. Schulze [41] *qui a bénéficié*, dit-il, des conseils de Freund lui-même et qui a travaillé avec les produits étudiés par cet auteur et Fauvet, a publié un mémoire sur les propriétés physiologiques de la geissospermine de Trommsdorff qui — il l'a noté expressément — était déjà connue alors sous le nom de vellosine. Au début de son travail Schulze a montré que cette geissospermine différait beaucoup de celle de Hesse et qu'en particulier, contrairement à cette dernière, elle donnait avec l'acide sulfurique concentré une solution incolore qui passait ensuite à un rose durable, avec l'acide sul-

39. M. Freund et C. Fauvet. *Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch.*, 1893, **26**, p. 1084-1085.

40. Hesse. Notiz über Pereiro-Alkaloide, *Liebig's Ann. d. Chemie*, 1893, **277**, p. 300-302.

41. M. Schulze. Ueber die Wirkung des Vellosins. *Inaug. Dissert. dr. med.*, Berlin, 1894.

©BIU Santé

furique contenant du fer une solution incolore ou jaunâtre, enfin avec l'acide nitrique concentré une solution jaune pâle passant au rouge bourgogne puis après deux jours au jaune brun. C'est à propos de cette réaction que SCHULZE a pris soin de noter que l'hypothèse émise par HESSE de l'identité de son alcaloïde innommé du paô pereiro et de la geissospermine de TROMMSDORFF est contredite par la constatation que lui, SCHULZE, a pu faire depuis lors, c'est à savoir que la geissospermine de TROMMSDORFF ne donne pas avec l'acide nitrique concentré la coloration pourpre que HESSE a obtenue avec son alcaloïde innommé.

Quelques mois plus tard FREUND et FAUVET (42) complétèrent leur premier travail chimique sur la geissospermine de TROMMSDORFF et tout d'abord révélèrent d'une part qu'ils avaient appris du Dr EHRENBERG, de Darmstadt, l'existence dans le commerce de deux écorces de paô pereira, « l'une mince qui a l'aspect du liber, l'autre plus épaisse », d'autre part qu'ils savaient que cette dernière avait été employée par la fabrique TROMMSDORFF, mais qu'ils ignoraient celle dont HESSE avait fait usage. « Rien d'étonnant, déclaraient-ils, que HESSE, s'il a utilisé l'autre sorte d'écorce, n'ait pas obtenu comme produit principal le même alcaloïde cristallisé que TROMMSDORFF ». A la geissospermine de ce fabricant, qu'ils proposent de désigner à l'avenir sous le nom de vellosine et dont ils ont pu préparer, outre les sels déjà mentionnés dans leur précédent travail, un chloroplatinate et un nitrate, eux aussi bien cristallisés, ils ont trouvé une déviation polarimétrique de + 22°8 dans le chloroforme et reconnu le pouvoir de communiquer une coloration rouge pourpre intense à l'acide nitrique de concentration moyenne dans lequel on la dissout.

A FREUND et FAUVET, HESSE (43) devait bientôt répondre que s'il n'avait pas précisé la nature de l'écorce de paô pereira dont il s'était servi, c'est parce qu'on n'en connaissait alors qu'une unique sorte qui avait été bien décrite par de nombreux auteurs, en particulier par WIGGERS dans sa « Pharmakognosie » et qui a pour caractère essentiel d'être formé de nombreuses couches d'aspect libérien se séparant facilement les unes des autres. Alors que les écorces dont il a extrait la véritable geissospermine, écorces qu'il tenait de WIGGERS lui-même et que le professeur BUCHNER avait trouvées identiques à celles qui sont conservées comme telles dans la collection de MARTIUS, possèdent incontestablement ce caractère, les écorces dont provient la vellosine paraissent ne pas le présenter, encore que HESSE eut vainement tenté

42. M. FREUND et C. FAUVET. Untersuchungen über das Vellosin, ein Alkaloid aus der Pereirorinde, *Liebig's Ann. d. Chemie*, 1894, **282**, p. 247-267.

43. HESSE. Notiz über die Pereirorinde, *Liebig's Annal. d. Chemie*, 1895, **284**, p. 195-196.

©BIU Santé

pour s'en assurer d'obtenir un spécimen de celles-ci, soit de Trommsdorff, soit de Freund. Aussi le grand phytochimiste allemand a-t-il admis que les écorces utilisées par la Fabrique Trommsdorff ne provenaient pas du paô pereira mais d'un des succédanés de cette drogue, peut-être même du *Pereiria medica* que Wiggers range parmi ceux-ci.

Peckolt (44) qui a tenu à rappeler que la péreirine commerciale préparée au Brésil suivant la méthode de Dos Santos n'est nullement un produit pur mais une poudre jaune qui colore l'acide nitrique en violet, l'acide sulfurique en rouge brunâtre, s'est efforcé de déterminer, par la méthode de Czerniewski, le contenu alcaloïdique des différents organes du *Geissospermum lævе* auquel il a laissé toutefois sa dénomination illégale de *G. Vellozii*. Il aurait constaté ainsi une teneur en péreirine de 1,933 % pour les feuilles fraîches, de 0,047 % pour les fruits frais, de 0,409 % pour les écorces des petits rameaux, de 2,720 % enfin pour celles de la portion du tronc qui, déduction faite de la partie inférieure, s'étend jusqu'aux branches. Quant à la geissospermine, il en a trouvé seulement dans les écorces du tronc qui en contiendraient 0,125 %. Toutefois il a extrait des fruits frais une substance blanche microcristalline qui ne colore pas l'acide sulfurique et qu'il considère comme de la geissospermine-résine cristalline (« krystallinische Geissosperminharz »).

Beaucoup plus récemment, Rosa (45), admettant que la méthode de préparation de la péreirine employée par Domingos Freire ne permet pas d'obtenir cet alcaloïde à l'état de pureté, a mis en doute l'exactitude de la formule que ce chimiste lui avait attribuée. Ayant réussi, assure-t-il, à préparer de la péreirine pure sous forme d'une poudre amorphe légèrement jaunâtre fondant à 124° et facilement soluble dans l'éther et dans l'éther de pétrole, Rosa en a obtenu d'une part un aminoxyde, d'autre part plusieurs sels incristallisables, à l'exception toutefois d'un borate dont les cristaux seraient d'ailleurs si petits que le microscope même ne permettrait pas de préciser leur forme cristalline.

En 1931 également, ayant eu à leur disposition des écorces de paô pereira considérées comme telles par le professeur Gilg lui-même, écorces réduites les unes à leur zone corticale externe plus épaisse, les autres à leur région libérienne mince et fibreuse, Bertho et v. Schuckmann (46), par une méthode particulière et non par celle de

44. T. Peckolt. *Geissospermum Vellosti* Fr. All., *Zeitschr. d. allgem. oesterr. Apotheker-Vereines*, 1896, **34**, p. 889-891 et 912-917.

45. C. Rosa. Notas sobre a pereirina. Consideraçoes sobre os aminoxydos dos alcaloides.N-oxydo de pereirina, *Annaes da Sociedade de Pharmacia e Chemica de Sao Paulo*, 1931, **2**, p. 67-84.

46. A. Bertho et v. Schuckmann. Alkaloide der Pereiro-Rinde. I. Ueber Geissospermin, *Ber. d. deuts. chem. Gesellschaft*, 1931, **61**, p. 2278-2286.

©BIU Santé

Hesse qui ne leur avait pas permis d'obtenir de la geissospermine cristallisée, en ont pu isoler, d'une part 0,10 à 0,12 % de cette geissospermine, d'autre part une très petite quantité d'une base qu'après Pietro Peretti et Hesse ils ont obtenue sous la forme de « grains cristallins » mais dont ils n'ont pu, par suite du manque de matériel, affirmer l'identité avec la vellosine, enfin des substances amorphes qui composent la majeure partie du contenu alcaloïdique du paô pereiro et qui sont constituées tant par de la péreirine non cristallisée reconnaissable à la coloration pourpre qu'elle communique à l'acide nitrique concentré qui l'a dissoute que par des bases amorphes qui ne donnent pas cette réaction colorée.

D'après Bertho et von Schuckmann, la geissospermine cristallise, d'une part sous forme d'un dihydrate $C_{40}\ H_{48}\ N_4\ O_3\ 2\ H_2\ O$ qui fond en se décomposant à 210-212° et a, dans l'alcool à 96°, un pouvoir rotatoire de $\alpha_{(D)} = -108°2$, d'autre part sous celle d'un sesquihydrate, $C_{40}H_{48}N_4O_3.1\ 1/2\ H_2\ O$ dont la déviation polarimétrique, également dans l'alcool à 96°, est de $\alpha_{(D)} = -101°9$. Bien soluble dans le benzol, difficilement soluble dans la gazoline, enfin — contrairement à la péreirine — peu soluble dans l'éther, la geissospermine a fourni aux deux chimistes allemands, trois sels cristallisés : un sulfate et un oxalate neutres, ainsi qu'un diiodométhylate.

Au sujet des réactions colorées de la geissospermine, Bertho et von Schuckmann ont noté que, d'après leurs « observations, en contradiction avec Hesse, l'acide sulfurique pur et concentré, même après une plus longue action, ne fait naître aucune coloration bleue. Il en résulte que celui utilisé par Hesse devait être souillé d'une manière quelconque. L'acide sulfurique brut fait naître, après quelque temps, une jolie couleur bleue qui passe lentement au vert. L'acide sulfurique pur additionné de nitrite donne finalement avec la geissospermine une encre d'un bleu vert. Avec le bichromate et l'acide sulfurique, il se produit une coloration rouge cerise » (p. 2281-2282). Enfin l'acide nitrique concentré se colore en un rouge pourpre qui passe peu à peu au rouge orangé.

En 1933, dans un important mémoire relatif à la pharmacodynamie de la péreirine, J. R. Pereira (47) a rappelé la méthode par laquelle Domingos Freire avait obtenu sa péreirine et déclaré que cette substance qu'il paraît avoir préparée de la même façon, possède deux réactions colorées caractéristiques : « Traitée par l'acide nitrique, elle donne immédiatement naissance à une coloration rouge pourpre qui passe ensuite au rose puis finalement au jaune (fig. 1 A) ; traitée par l'acide sulfurique en présence de peroxyde de manganèse, elle

47. J. R. Pereira. Farmacodinamica da Pereirina, *Annaes da Faculd. de Medicina de Sao Paulo*, 1933, **9**, p. 13-67.

©BIU Santé

engendre une coloration violette qui.... passe à une couleur brique par addition d'eau (fig. 1 B, p. 14) ».

Plus récemment encore, dans un second mémoire rédigé en collaboration avec Moog, Bertho (48) a fait connaître une nouvelle méthode d'extraction des alcaloïdes du paô pereira qui lui a permis d'obtenir : 1° de 0,2 à 0,25 % de geissospermine ; 2° de la péreirine que, par dissolutions répétées dans l'éther où la péreirine est relativement beaucoup moins soluble que la geissospermine, ils ont obtenue sous la forme d'une poudre faiblement colorée en jaune qui est facilement soluble dans le benzol, fond à 134-145°, a dans l'alcool éthylique un pouvoir rotatoire de $\alpha_{(D)} = +137°5$, offre des valeurs analytiques correspondant à la formule $C_{20}H_{26}N_2O + 1/2\ H_2\ O$, ne donne naissance à aucun sel cristallin et produit en particulier un monoiodométhylate amorphe, enfin réagit comme la brucine avec l'acide nitrique concentré ; 3° une quantité très faible — si faible même qu'ils n'ont pu l'analyser — d'une base que, surtout après addition d'éther, les eaux-mères de cristallisation de la geissospermine laissent déposer sous forme de cristaux granuleux que leur aspect cristallin distingue déjà de la geissospermine, qui fondent à 180-182°, et qu'il faut peut-être regarder comme de la vellosine dont, d'après Freund et Fauvet, le point de fusion est de 189° ; 4° une certaine quantité de bases non cristallisables dont ils n'ont pu séparer aucune entité chimique nouvelle et qui, bien que dépourvues de péreirine, donnent en partie tout au moins, une réaction rouge avec l'acide nitrique concentré.

Bertho et Moog, qui ont substitué à la formule $C_{40}H_{48}N_4O_3$ précédemment attribuée à la geissospermine par celui-là et Schuckmann, une formule comprenant 2 atomes d'hydrogène en plus, soit $C_{40}H_{50}N_4O_3$, ont étudié la constitution de cet alcaloïde et ont notamment constaté que, si on le distille avec de la poudre de zinc ou de la chaux sodée ou encore si on le fond avec de la potasse, on obtient des bases qui ont l'odeur du scatol et colorent en rouge intense un copeau de sapin imbibé d'acide chlorhydrique ; transformées en picrates, elles n'ont pu, par suite de la trop faible quantité dont on en disposait, être séparées les unes des autres. Toutefois une fraction des picrates des bases obtenues par fusion de la geissospermine avec la potasse fondait vers 160° et ressemblait beaucoup au picrate de 2-3-diméthylindol qui fond à 157°. Les auteurs ont, en outre, noté que les bases obtenues par distillation de la geissospermine avec la chaux sodée donnaient avec l'acide sulfurique et le formol la réaction de l'indol lui-même. Ils concluent de ces différents faits qu'on peut

48.A. Bertho et F. Moog. Alkaloide der Pereiro-rinde. II. Zur Konstitution des Geissospermins. Ueber Pereirin, *Liebig's Annalen d. Chemie*, 1934, **509**, p. 241-258.

©BIU Santé

admettre la présence d'un anneau d'indol dans la molécule de la geissospermine.

La geissospermine cristallisée dont nous avons étudié les réactions colorées a été, sous forme du sesquihydrate fondant à 146°, mise à notre disposition par le professeur BERTHO lui-même à qui nous adressons ici nos très vifs remerciements. Ajoutons que, d'écorces de paô pereira provenant, d'une part d'un précieux échantillon très anciennement adressé de Rio de Janeiro par J. PEREIRA et aimablement mis à notre disposition par le professeur PERROT, d'autre part d'un envoi du Dr MONTEIRO DA SILVA, nous avons pu isoler une petite quantité de geissospermine cristallisée dont les réactions colorées se sont montrées identiques à celles de l'alcaloïde préparé par BERTHO.

L'acide sulfurique concentré pur dans lequel on dissout la geissospermine reste incolore pendant plusieurs heures.

Quand on y ajoute de la geissospermine, l'acide sulfurique ferrique dont KILIANI a donné la formule (voir plus loin), prend une teinte intermédiaire entre le bleu violet et le bleu (49), puis il passe assez rapidement au bleu type, reste tel pendant plusieurs minutes et finalement se décolore progressivement. La yohimbine et la corynanthine donnent des réactions absolument identiques.

Si, après avoir dissous de la geissospermine dans l'acide sulfurique concentré pur, on ajoute à la solution quelques petits amas cristallins de sulfate ferrique, ces derniers se colorent aussitôt en bleu rabattu de noir (bleu sombre), puis ils émettent des traînées qui colorent bientôt tout le réactif en une nuance intermédiaire entre le bleu violet et le bleu. Après s'être ainsi colorée, la solution passe au vert en cinq à dix minutes, reste telle pendant une dizaine de minutes, puis devient finalement d'un vert rabattu de noir. Mêmes réactions colorées avec la yohimbine et la corynanthine.

Dans le réactif de FRÖHDE, la geissopermine se dissout en émettant des traînées qui colorent bientôt tout le réactif en une nuance magnifique intermédiaire entre le bleu violet et le bleu, nuance qui passe bientôt à un bleu beaucoup plus voisin du bleu type que du bleu violet. Après environ cinq minutes, un mince anneau jaune vert apparaît à la périphérie de la solution, puis, s'élargissant progressivement, envahit bientôt cette dernière qui passe ainsi au jaune vert.

Si après avoir dissous une quantité suffisante de geissospermine ou de yohimbine dans l'acide sulfurique concentré pur, on y ajoute une petite quantité de bioxyde de plomb, celui-ci, après qu'il est tombé au fond et au centre du verre de montre, émet des traînées d'une

49. Comme à l'accoutumée, nous rapportons toutes les colorations observées par nous aux types chromatiques du Répertoire chromatique de LACOUTURE.

©BIU Santé

nuance intermédiaire entre le bleu violet et le bleu. Si on agite alors le réactif, il devient tout entier de cette nuance mais celle-ci passe plus ou moins rapidement à un bleu beaucoup plus voisin du bleu type, à un bleu rabattu de noir (bleu ardoisé, ou bleu gris sale), à un jaune vert rabattu de noir (brun vert sale), enfin au jaune orangé rabattu de noir (brun sale).

Le réactif de Schneider prend avec la geissospermine la même coloration qu'avec la yohimbine et la corynanthine. Si on dissout une petite quantité de ces alcaloïdes dans l'acide sulfurique concentré et qu'on ajoute à la périphérie de la solution II à III gouttes d'un soluté saturé de saccharose, on voit apparaître une teinte intermédiaire entre le rouge violet et le violet qui s'étend à tout le réactif si la quantité d'alcaloïde utilisée est suffisante.

Dans l'acide nitrique concentré, la geissospermine se dissout en le colorant en une nuance intermédiaire entre le rouge et le rouge violet quoique plus proche de celui-là que de celui-ci. La yohimbine et la corynanthine, en s'y dissolvant, colorent l'acide nitrique concentré en jaune. Quant à la brucine purissime dont nous devons un échantillon à la bienveillance très grande du professeur Leuchs, elle communique à sa solution dans l'acide nitrique une coloration rouge orangé type. Ces trois colorations, bien différentes les unes des autres, restent telles pendant plusieurs heures.

Rossi Del Boca et Lobo ([50]), ayant montré que la yohimbine donne avec l'acide sulfurique et le chloral une magnifique réaction colorée tout à fait caractéristique, nous avons pu constater que cet alcaloïde, ainsi que son isomère gauche la corynanthine, communiquent en effet une coloration d'un bleu franc et magnifique à ce réactif chauffé au bain-marie. Quant à la geissospermine, elle se dissout à froid dans ce réactif en y faisant naître une coloration jaune très lavé (jaune extrêmement pâle). En le chauffant au bain-marie, le réactif acquiert une teinte intermédiaire entre le vert et le jaune vert quoique plus proche de celui-là que de celui-ci. Enfin, si on la chauffe plus fortement, c'est-à-dire à feu nu et jusqu'à émission de vapeurs, la solution passe à un

50. L. Rossi, A. Del Boca et R. Lobo. Estudio analitico de la yohimbina. IV. Nueva reaction coloreada para la investigacion de la yohimbina, *Anales de Farmacia y Bioquimica*, 1932, **3**, p. 51-52. — V. *a*) Especificidad de la reaccion cloral-sulfurica para la yohimbina ; *b*) Accion de los dissolventes sobre la coloracion obtenida. *Ibid.*, 1932, **3**, p. 94-96. — VI. Especifidad de se reaccion cloral-sulfurica de la yohimbina. Mezclas de alcaloides. *Ibid.*, 1932, **3**, p. 146-148.

C'est à tort que Pesez (Sur une nouvelle réaction spécifique de la yohimbine, *Journ. de Pharmacie et de Chimie*, 1935, 8e sér., **22**, p. 164-166. — Cette note avait été précédée d'une communication faite à la Société de Pharmacie de Paris, non point le 5 juin 1931, comme l'a affirmé cet auteur, mais le 5 juin 1935) s'est attribué le mérite de la découverte de cette réaction.

©BIU Santé

jaune orangé rabattu de noir (brun) qui ne se modifie pas par addition d'eau.

Enfin, ayant récemment montré (51) que la yohimbine, — alcaloïde indolique — donne une très belle réaction colorée quand on la traite par le réactif d'Hopkins et Cole-Adamkiewicz tel qu'il a été modifié par Winkler (52) puis fixé par Hampshire et Page (53), réactif qui, comme on sait, avait été utilisé jusqu'alors pour caractériser d'abord le tryptophane puis les alcaloïdes de l'ergot qui sont des dérivés indoliques, nous avons voulu savoir si, à l'égard de ce réactif, la geissospermine — alcaloïde prétendu indolique par Bertho et Moog — se comporte comme la yohimbine, comme les alcaloïdes de l'ergot, ou d'une façon particulière.

Si, dans un tube à essai contenant 1 cm³ d'eau distillée et III à IV gouttes d'acide sulfurique, on introduit quelques milligrammes de geissospermine et qu'à la solution ainsi obtenue on ajoute 2 cm³ du réactif, une coloration d'un bleu violet très net apparaît en quelques minutes à la jonction du tiers inférieur et du tiers moyen, puis, peu à peu, envahit tout ce tiers inférieur; les deux tiers supérieurs du contenu du tube restent incolores. Dans les mêmes conditions, la québrachine ou yohimbine se comporte absolument de la même façon.

Bien que les chimistes aient accoutumé de considérer les réactions colorées avec une défaveur quelque peu méprisante, nous croyons que, de celles que nous avons obtenues avec la geissospermine, on peut tirer, d'une part des déductions permettant la caractérisation de cet alcaloïde, d'autre part des indications utilisables pour la détermination de sa formule de constitution.

Dans le domaine de la chimie analytique, nos observations montrent, en effet, qu'on peut, par des réactions colorées et rien que par elles, distinguer sans difficulté la geissospermine de la québrachine ou yohimbine, de la strychnine et de la brucine, c'est-à-dire des trois alcaloïdes que, parce qu'ils sont réputés avoir avec celle-là des réactions communes, Dragendorff craignait que les toxicologistes pussent confondre avec elle.

En effet, s'il est vrai que la geissospermine et la québrachine donnent naissance aux mêmes réactions colorées quand on les soumet à l'action de l'acide sulfurique ferrique de Kiliani, du réactif de Fröhde, de l'acide sulfurique additionné de bioxyde de plomb, du réactif de Schneider enfin du réactif d'Hopkins et Cole-Adamkiewicz tel que

51. Raymond Hamet. Communication à la Société de Pharmacie de Paris, séance du 3 mars 1937.

52. S. Winkler. Ueber die Tryptophanreaktion von Adamkiewicz-Hopkins, *Hoppe Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1934, **228**, p. 50-60.

53. C. H. Hampshire et C. R. Page. The chemical assay of Ergot, *Quarterly Journ. of Pharm. and Pharmacol.*, 1936, **9**, p. 60-74.

©BIU Santé

Hampshire et Page l'ont fixé, ces alcaloïdes se distinguent fort aisément l'un de l'autre par les réactions colorées qu'ils donnent tant avec l'acide nitrique qu'avec l'acide sulfurique et le chloral.

D'autre part, si l'on a prétendu qu'au contact de l'acide sulfurique additionné de bichromate de potassium, la geissospermine et la strychnine réagissent de la même façon, on ne peut nier que, contrairement à la geissospermine, la strychnine ne donne de réaction colorée ni avec l'acide sulfurique ferrique, ni avec le réactif de Fröhde, ni avec l'acide sulfurique et le chloral, ni enfin avec le réactif d'Hopkins et Cole-Adamkiewicz modifié par Hampshire et Page.

Quant à la brucine, la seule réaction qu'on lui a cru commune avec la geissospermine ne l'est pas en réalité. En effet, alors que l'acide nitrique est coloré par la geissospermine en une nuance intermédiaire entre le rouge et le rouge violet, il se teinte de rouge orangé quand on y dissout de la brucine.

Ajoutons que, si Bertho et Moog se sont étonnés de n'avoir pu, en soumettant leur geissospermine à l'action de l'acide sulfurique pur, obtenir la coloration bleue décrite par Hesse, c'est assurément qu'ils ne connaissaient pas le travail qui, consacré par Kiliani [54] à la solution d'un problème analogue, apporte en même temps la clé de celui-là.

Ayant constaté qu'il n'obtenait la coloration rouge-violet rouge caractéristique de la digitalivérine (ou *digitalinum verum*) et de la digitaligénine qu'avec certains acides sulfuriques anglais et non avec d'autres, Kiliani a pu s'assurer que ces acides contenaient des sels de fer et, en ajoutant à 100 cm³ d'acide sulfurique pur et concentré, 1 cm³ d'une solution à 5 % de sulfate ferrique pur commercial, il a réussi à obtenir un produit donnant dans tous les cas la réaction désirée.

Or, comme nous l'avons dit plus haut, ce réactif — que nous désignons sous le nom d'acide sulfurique ferrique de Kiliani — se colore en bleu quand on y fait dissoudre de la geissospermine.

Quant à la détermination de la formule de constitution de la geissospermine, nos observations y apportent aussi leur contribution. De ce que, à l'égard du réactif d'Hopkins et Cole-Adamkiewicz-Hampshire et Page, la geissospermine se comporte exactement comme la québrachine, on peut, croyons-nous, déduire non seulement que cet alcaloïde est bien — comme l'ont prétendu Bertho et Moog — un dérivé indolique, mais encore que sa formule de constitution a quelque analogie avec celle de la québrachine. L'identité des réactions colorées que ces deux alcaloïdes donnent avec les réactifs de Fröhde et de

54. H. Kiliani. Ueber den Nachweis der Digitalis-Glycoside und ihrer Spaltungsprodukte durch eisenhaltige Schwefelsäure. *Arch. d. Pharmacie*, 1896, **234**, p. 273-277.

©BIU Santé

Schneider ainsi qu'avec l'acide sulfurique ferrique de Kiliani milite encore en faveur de cette hypothèse. Toutefois, parce que la geissospermine et la québrachine réagissent différemment à l'égard de l'acide nitrique et de l'acide sulfurique-chloral, on peut prévoir l'existence de quelques différences importantes dans leurs formules de constitution.

Enfin, de l'étude analytique que nous avons faite des travaux qui ont été consacrés jusqu'à ce jour à la pharmacognosie et à la chimie du paô pereira, nous croyons pouvoir dégager les quelques conclusions suivantes :

1° La drogue brésilienne désignée sous le nom de paô pereira paraît provenir exclusivement d'une Apocynacée qui, dans l'état actuel de la classification de cette famille, doit porter le nom de *Geissospermum lævе* (Vellozo) Baillon. Le binome *G. Vellozii* Freire Allemao, qui n'est qu'un synonyme illégal de ce dernier, doit disparaître de la nomenclature.

2° Du véritable paô pereira, c'est-à-dire de celui dont l'écorce « se déchiquette en lanières », Hesse, Bertho et nous-même avons extrait un même alcaloïde cristallisé, la geissospermine.

3° Le véritable paô pereira contient un second alcaloïde, la péreirine, dont Hesse et même Bertho et Moog n'ont pu affirmer la pureté, car ni lui ni l'un quelconque de ses sels n'a pu être obtenu à l'état cristallisé.

4° Du troisième alcaloïde trouvé dans le vrai paô pereira, on ne sait encore rien de précis sinon qu'il a été obtenu sous la forme mal définie de « grains cristallins » et qu'il colore en rouge l'acide nitrique concentré. Toutefois, son identité avec la vellosine nous paraît extrêmement douteuse.

5° Quant aux péreirines des auteurs brésiliens et aux péreirines commerciales, elles ne sont que des complexes plus ou moins impurs contenant l'ensemble des alcaloïdes du paô pereira, geissospermine comprise.

6° C'est une de ces péreirines commerciales que Bochefontaine et Freitas ont étudiée et désignée fort regrettablement sous le nom de geissospermine ou geissine.

7° Parce que, comme l'a reconnu Ehrenberg, le prétendu paô pereira dont la fabrique Trommsdorff a retiré sa geissospermine — incontestablement distincte de celle de Hesse et pour cela désignée par la suite sous le nom de vellosine — diffère nettement du véritable paô pereira qu'ont étudié tous les auteurs, on est en droit de supposer avec Hesse que la vellosine est extraite non point de cette drogue mais d'un de ses succédanés. Quant à la coloration que cette vellosine communique à l'acide nitrique dans lequel on la dissout, elle reste

©BIU Santé

douteuse puisque Hesse ainsi que Freund et Fauvet l'ont décrite comme rouge pourpre, tandis que Schulze l'a donnée comme jaune pâle passant au rouge bourgogne, puis, après deux jours, au jaune brun.

Raymond-Hamet.

Contribution à l'étude de la toxicité des alcaloïdes des lycopodes.

Les premiers travaux qui ont paru au sujet des alcaloïdes de deux espèces de lycopodes sont les suivants : l'un de K. Bödeker [3], au sujet de *Lycopodium complanatum*, de l'année 1881, le second de Ch. Capdeville [4], et le troisième d'Adrian [1] au sujet de *Lycopodium Saururus* qui ont paru en 1886. K. Bödeker a trouvé dans le *Lycopodium complanatum* l'alcaloïde qu'il a nommé « lycopodine ». Dans son travail, il ne parle point d'action physiologique de cet alcaloïde. Comme jusqu'aux derniers temps on ne s'intéressait pas beaucoup à la lycopodine de Bödeker, les données sur cet alcaloïde sont très restreintes. Nous avons par contre plus de connaissances au sujet du *Lycopodium Saururus*. Ch. Capdeville et Adrian ont constaté la présence d'un alcaloïde dans cette espèce et ils l'ont nommé « pillijanine ». Les études ultérieures sur cet alcaloïde de P. Arata et F. Canzoneri [2], puis celles de J. Dominguez [5] ont démontré que la pillijanine se présente sous forme de masse amorphe, de couleur jaune brunâtre, facilement soluble dans le choloroforme, partiellement dans l'éther et donnant les réactions des alcaloïdes avec les réactifs les plus usuels. La base pure possède une odeur semblable à celle de la coniine, elle est diazotée et sa formule sommaire est la suivante : $C_{15}H_{24}N_2O$. Elle donne avec les acides des sels qui cristallisent très difficilement. Ces auteurs ont constaté ensuite que la pillijanine est très toxique et que déjà la dose de 0 gr. 1 à 0 gr. 2 tue le chien avec les symptômes de la paralysie du muscle cardiaque. Son introduction dans l'œil provoque la contraction de la pupille.

Le genre *Lycopodium* est rencontré dans toute l'Europe centrale, ainsi qu'en Pologne. Six espèces y sont également représentées : *Lycopodium alpinum* L., *L. annotinum* L., *L. clavatum* L., *L. complanatum* L., *L. inundatum* L., et *L. Selago* L. Dans les autres parties du monde, surtout dans l'Amérique centrale et l'Amérique du Sud, on rencontre environ 180 espèces de ce genre. Certaines, comme les *L. clavatum*, *L. complanatum* et *L. Selago* sont des espèces cosmopolites. Le *Lycopodium Saururus* se rencontre dans les régions montagneuses de l'Amérique du Sud, où il est employé sous un nom ordi-

©BIU Santé

naire de « pillijan » ou de « coda di quirquincho » comme un énergique purgatif ou comme un abortif.

Le professeur de Pharmacognosie de l'Université de Wilno, J. Muszynski [**6** et **7**], a démontré dans ses derniers travaux (1934 et 1935) que toutes les espèces européennes du lycopode contiennent des alcaloïdes fortement toxiques. Les plus riches en alcaloïdes sont le *L. Selago* et le *L. annotinum*, qui en contiennent de 1 à 1,5 % (calculé pour l'herbe sèche). Le plus pauvre est le *L. complanatum* qui contient 0,2 à 0,3 % d'alcaloïdes. Le professeur J. Muszynski [**6**] a nommé ces alcaloïdes suivant leur origine, notamment : *annotine* (*L. annotinum* L.) ; *clavatine* (*L. clavatum* L.) ; *complanatine* (*L. complanatum* L.) ; *inundatine* (*L. inundatum* L.) ; *sélagine* (*L. Selago* L.).

Les observations ultérieures du professeur J. Muszynski [**8**] ont démontré que la sélagine est identique à la pillijanine, obtenue par P. Arata et F. Canzoneri, du *L. Saururus*. L'une et l'autre, à l'état de bases pures, possèdent une forte odeur semblable à l'odeur de la conicine. Les deux bases et leurs sels provoquent le rétrécissement de la pupille. Les autres alcaloïdes de lycopode obtenus par le professeur J. Muszynski ne possèdent pas cette propriété. Il faut mentionner que le *L. Selago* ressemble beaucoup extérieurement au *L. Saururus* et il végète dans des conditions semblables.

Une odeur semblable, mais plus faible que la sélagine possède également l'inundatine qui n'influence pas la pupille. La pillijanine, la sélagine et l'inundatine à l'état de bases présentent une masse brunâtre, non cristalline, facilement fusible. Leurs sels cristallisent avec les acides très difficilement. Le professeur J. Muszynski a obtenu les autres alcaloïdes, l'annotine, la clavatine et la complanatine sous forme de bases pures, cristallines, et ensuite il a préparé leurs sels cristallins.

Le professeur J. Muszynski [**7**] a injecté aux grenouilles d'un poids de 30 à 40 gr., une solution aqueuse à 1,5 de l'herbe sèche des lycopodes en proportions suivantes :

L. Selago	0 gr. 2 à 0 gr. 25
L. annotinum	0 gr. 25 à 0 gr. 3
L. inundatum	0 gr. 3 à 0 gr. 35
L. complanatum	0 gr. 4 à 0 gr. 5
L. clavatum	0 gr. 4 à 0 gr. 6

Il a constaté la paralysie des terminaisons des nerfs moteurs observée également après l'application du curare. On peut observer la paralysie après un délai de quinze à trente minutes. La régression arrive en général après quelques heures, mais il y a des cas où la paralysie persiste pendant trente-six heures. Les doses plus importantes provoquent l'asphyxie.

©BIU Santé

S'intéressant à ces observations et profitant des indications précieuses du professeur J. Muszynski ainsi que des alcaloïdes des lycopodes qu'il a eu l'obligeance de me fournir, j'ai étudié leur toxicité sur certains animaux, notamment sur les chats, les lapins, les rats blancs et les grenouilles. J'ai employé pour ces essais les sulfites de ces alcaloïdes, facilement solubles dans l'eau et neutres au tournesol. J'ai injecté sous la peau, de deux côtés du ventre aux chats, aux lapins et aux rats des doses progressives de solutions aqueuses de ces sulfites à 1 ou 2 %. Les injections aux grenouilles ont été effectuées par la bouche, dans le sac lymphatique de l'abdomen. Les essais ont eu lieu au mois de décembre et de janvier avec des grenouilles, pour la plupart mâles, d'un poids de 30 à 50 gr. qui vivaient depuis l'automne (octobre) dans une cave à 8°, dans un bassin rempli d'eau courante. Pendant douze à dix-huit heures avant l'essai les grenouilles étaient logées dans des bocaux en verre avec une petite quantité d'eau et à une température de 18° environ. La même température était maintenue pendant les essais. Durant les essais on renouvelait l'eau toutes les six à huit heures.

J'ai voulu déterminer dans mes essais la dose toxique (*dosis toxica*), chez les chats, les lapins et les rats blancs. J'ai considéré comme telle la dose qui provoquait d'une façon nette les symptômes d'intoxication. D'autre part, j'ai voulu déterminer la dose mortelle (*dosis letalis*), éventuellement une dose voisine en calculant pour 1 K° de poids des animaux. Chez les grenouilles (pour 1 K°) j'ai adopté comme dose toxique une quantité qui provoque la paralysie motrice complète durant quinze à quarante-cinq minutes ; la grenouille reste renversée, inerte, et ne réagit point aux incitations mécaniques. Toutefois, après quelques heures (deux à cinq), la grenouille se relève en reprenant toute sa vivacité et sa capacité motrice. Vu le pouvoir spécifique des grenouilles de respirer par la peau, la dose mortelle est très éloignée de la dose toxique et présente son double ou son quintuple. Il arrive souvent qu'après des injections d'une dose presque mortelle la grenouille demeure morte d'apparence pendant trois jours et puis elle revient à elle. Dans ces cas, surtout après quelques heures de paralysie complète, on observe après la thoracotomie les battements du cœur ralentis et faibles. Il faut mentionner que les cinq alcaloïdes (annotine, clavatine, complanatine, inundatine et sélagine) provoquent chez les grenouilles une paralysie motrice complète, semblable à celle provoquée par le curare. Il est à noter seulement que la sélagine est dix fois plus forte que les autres alcaloïdes.

D'une autre façon et assez différemment réagissent aux essais les animaux à sang chaud. Le plus sensible s'était montré le chat, ensuite le lapin, et puis le rat qui était même assez résistant. Pour la séla-

©BIU Santé

gine, par exemple, le rat blanc s'est montré soixante fois plus résistant que le chat. Il faut ensuite souligner que pour les animaux à sang chaud la dose mortelle est au plus deux fois et demie supérieure de la dose toxique.

Pour rendre plus clairs les résultats de mes essais je les ai rassemblés ci-dessous dans un tableau comparatif dont les doses en grammes se rapportent à 1 K° de poids de l'animal.

ALCALOÏDE	CHAT	LAPIN	RAT	GRENOUILLE
Annotine	0,05 à 0,1	0,15 à 0,4	0,7 à 1,3	0,3 à 0,5
Clavatine	0,05 à 0,1	0,1 à 0,2	0,1 à 0,2	0,1 à 0,5
Complanatine .	0,05 à 0,1	0,08 à 0,2	0 15 à 0,4	0,1 à 0,5
Inundatine . . .	0,05 à 0,1	—	—	0,3 à 0,5
Sélagine	0,005	0,02 à 0,04	0,15 à 0,3	0,02 à 0,08
Pillijanine . . .	0,005	0,03 à 0,05	—	—

En se basant sur les symptômes physiologiques généraux on peut grouper les alcaloïdes ci-dessus de la manière suivante : 1er groupe, l'annotine, la clavatine, la complanatine et l'inundatine ; second groupe, seulement la sélagine, semblable dans son action à la pillijanine. Ne possédant qu'une petite quantité d'inundatine, je n'ai pu faire des essais seulement que sur les chats et les grenouilles. Il se peut que son action physiologique diffère de celle de l'annotine, de la clavatine et de la complanatine.

Ce qui distingue la sélagine, c'est sa propriété de contracter la pupille, tandis que les autres alcaloïdes ne la possèdent pas, même en grandes doses. Ensuite, la toxicité de la sélagine (chat) est vingt fois plus grande que celle des autres alcaloïdes. On observe cette différence, quoique d'une façon moins nette, également chez d'autres animaux expérimentaux (chez le lapin, le rat et la grenouille une toxicité environ dix fois plus grande).

Chez les animaux à sang chaud, surtout chez les chats et les lapins, les doses toxiques et les doses mortelles des alcaloïdes du premier groupe provoquent dans les premiers moments d'intoxication une excitabilité remarquable. L'animal devient inquiet, pousse des cris (voix claire), et réagit très vivement aux excitations mécaniques. On observe pour l'annotine et pour la clavatine, dans les intoxications plus importantes, les vomissements et la salivation. La dose mortelle provoque la mort de l'animal en une à deux heures et demie, accompagnée des convulsions toniques et cloniques et de l'asphyxie. Le souffle devient irrégulier, superficiel, l'animal s'efforce de reprendre haleine en ouvrant la bouche. Les doses un peu plus petites provoquent l'intoxication dont les symptômes peuvent être observés dans une ou deux, au plus dans trois heures après l'injection. L'animal est inquiet, tremble, on observe de temps en temps des accès

©BIU Santé

de convulsions toniques et cloniques, la bouche ouverte prend l'haleine, le souffle est superficiel et irrégulier, souvent l'animal rend l'urine et les fèces. Dans trois à cinq heures cet état s'améliore assez rapidement, surtout chez les lapins et les rats. Dans huit à dix heures ils reviennent à soi, se mettent à boire et à manger, leur état devient presque normal.

La sélagine, ainsi que la pillijanine, agit beaucoup plus rapidement. La mort précédée par les violentes convulsions toniques et cloniques arrive une heure après l'introduction de l'alcaloïde. Les doses voisines provoquent l'intoxication qui s'aggrave de minute en minute dans dix à vingt minutes. L'animal est très inquiet, pousse des cris rauques, râle, il tient la bouche tout le temps ouverte et tâche de reprendre haleine, le souffle est irrégulier et superficiel, on observe une abondante salivation. On observe nettement la contraction de la pupille trente à cinquante minutes après l'injection. L'animal rend souvent les urines et les fèces, d'abord sous forme solide, ensuite liquide. Cet état dure trois à cinq heures, ensuite on observe une amélioration lente, l'animal reste couché tranquillement, le deuxième ou le troisième jour il commence à boire (du lait), le cinquième ou le septième jour il revient à soi.

Les animaux qui sont tombés ont été soumis immédiatement à la dissection. Pour tous les alcaloïdes on a observé les changements suivants : l'hyperémie et l'énophtalmie des poumons (l'hyperémie surtout après la sélagine et la pillijanine), les ventricules du cœur pâles, les avant-cœurs enflés et remplis du sang, l'hyperémie de l'estomac et des intestins qui étaient pour la plupart vidés. On n'a pas observé d'autres changements caractéristiques. Il y avait seulement une irritation locale sans importance à l'endroit de la piqûre. Les solutions injectées ont été complètement absorbées.

Il est certain que les essais ultérieurs démontreront les autres propriétés intéressantes des alcaloïdes des lycopodes. Les essais ci-dessus que j'ai entrepris avec les alcaloïdes découverts par le professeur J. Muszynski se limitent à l'étude de leur toxicité.

Je me permets d'exprimer ici mes remerciements bien cordiaux au professeur J. Muszynski pour les indications précieuses qu'il m'a données et pour les alcaloïdes qu'il a eu l'amabilité de me fournir et qui m'ont permis d'effectuer les essais ci-dessus.

Dr P. Oficjalski.

(*Institut de Pharmacognosie et de Culture des Plantes médicinales de l'Université de Stefan Batory à Wilno.*
Directeur : Professeur Jan Muszynski.)

©BIU Santé

BIBLIOGRAPHIE

[1] Adrian. *Nouveaux Remèdes.* 1886, **2**, p. 272, 387 et 411. *Jahrbuch der Pharmazie,* 1886, p. 60.
[2] Arata (P. N.) et Canzoneri (F.). Contributo allo studio del « pillijan » (*Lycopodium Saururus* Lam.), *Gazz. chim. ital.*, 1892, **22**, 1, p. 146 à 150.
[3] Bödeker (K.). Lycopodin, das erste Alkaloid der Gefässkryptogamen. *Ann. Chem.*, 1881, **208**, p. 363-367.
[4] Capdeville (Ch.). Etudes botaniques, chimiques et physiologiques sur Pillijan (*Lycopodium Saururus*). *Thèse de Paris*, 1886.
[5] Dominguez (J. A.). *Lycopodium Saururus* L. vulg. Pillijan, *Revista Centra Estudiantes Farmacia Biochimica.* 1931, **20**, p. 534-547.
[6] Muszynski (J.). Alkaloid europejskich gatunkow *Lycopodium. Acta Societatis Botanicorum Poloniæ*, 1934, **11**, n° 3, p. 278-286.
[7] Muszynski (J.). Alkaloide der europäischen Lykopodiumarten. *Archiv der Pharm. u. Berichte d. d. pharm. Ges.*, 1935, **273**, p. 452-457.
[8] Muszynski (J.). O toksycznosci alkaloidow widlakowych. *C. R. du XV° Congrès des Médecins et des Naturalistes à Lwow*, 1937.

De l'action du permanganate de potassium sur la spartéine : répercussion sur le dosage de cet alcaloïde.

En 1929, P. Bourcet (1), sans avoir pris connaissance des travaux antérieurs effectués par divers auteurs sur le dosage de la spartéine dans les plantes à spartéine (genêt, lupin), instituait une méthode de titrage à l'acide silicotungstique qui, en 1930 avec G. Dugué (2), lui permettait (avec plus de précision que ne l'avait fait J. Chevalier en 1910) d'étudier les variations de teneur en spartéine au cours de la végétation d'une année chez le genêt.

Ces auteurs arrivaient ainsi à titrer l'alcaloïde dans des échantillons de quelques grammes seulement, en utilisant la technique suivante : 1° Epuiser à chaud (au B.-M.) la drogue (10 gr.), pulvérisée grossièrement, par une solution aqueuse d'acide trichloracétique jusqu'à l'absence de précipitation par le réactif de Valser ; filtrer sur coton ; 2° Purification de la solution aqueuse d'alcaloïdes : *a*) d'abord en faisant passer la spartéine à l'état de sel minéral (sulfate) ; *b*) puis en traitant la liqueur à froid par une solution saturée de permanganate de potassium (*jusqu'à coloration rose persistante*), qui oxyde et détruit les impuretés accompagnant le sulfate de spartéine sans attaquer ce dernier. Décoloration au bisulfite ; 3° Précipi-

1. P. Bourcet. Sur le dosage de la spartéine dans le genêt à balais. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1929, **36**, p. 235-237.
2. P. Bourcet et G. Dugué. Variations de la teneur en spartéine chez le genêt. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1930, **37**, p. 49-51.

©BIU Santé

tation à froid par l'acide silicotungstique en excès : le précipité est lavé avec SO_4H_2 à 2 % ; sécher, incinérer, peser, et le poids du résidu est multiplié par le coefficient 0,1645.

D'après l'auteur, ce procédé s'appliquait aussi bien à la recherche qu'à l'analyse industrielle. Or, il a été fortement critiqué, en 1934, par deux auteurs allemands, R. Jaretzky et B. Axer (3) dans une étude très poussée qu'ils ont faite sur les Légumineuses à spartéine : ces derniers ont surtout reproché au procédé Bourcet l'emploi du permanganate : ce dernier corps altérant profondément la spartéine d'après des opinions anciennement émises (bien que, en 1931, Winterstein et Trier aient dit qu'il détruisait les impuretés organiques sans toucher à l'alcaloïde).

Afin de contrôler l'action du permanganate sur la spartéine, Jaretzky et Axer ont fait l'essai suivant : deux prises A et B, de 0 gr. 20 chacune, de sulfate de spartéine, après dissolution dans 100 cm³ d'eau distillée, ont été traitées par 1 cm³ de SO_4H_2, puis 0 gr. 50 de MnO_4K : après deux heures de contact, la prise A a été décolorée avec le bisulfite de sodium et le titrage avec le réactif de G. Bertrand n'a donné que 0 gr. 13 de sulfate de spartéine : soit une perte de 35 % environ ; dans la prise B, après vingt-quatre heures de contact, les auteurs n'ont pu doser la spartéine qui avait disparu. Ils concluaient alors que le traitement des solutions de spartéine par SO_4H_2 et MnO_4K donnait de mauvais résultats et que si, d'autre part dans la méthode Bourcet, on n'emploie pas MnO_4K, les précipités obtenus avec le réactif de G. Bertrand sont fortement colorés et très impurs.

A la lecture du travail très intéressant de Jaretzky et Axer, nous avons constaté que le permanganate n'avait pas été employé dans les mêmes conditions par P. Bourcet et par eux : en effet, l'auteur français indiquait d'additionner la liqueur acide de solution saturée à froid de MnO_4K *jusqu'à coloration rose persistante* et, à ce moment, de décolorer avec quelques gouttes d'une solution de bisulfite de soude ; Jaretzky et Axer, dans leur essai, ajoutent un excès, 0 gr. 50, de MnO_4K à la liqueur acide et laissent en contact au minimum deux heures avant de décolorer.

A notre tour, nous avons voulu nous rendre compte de l'action réelle de MnO_4K sur la spartéine (4) et nous nous sommes placés

3. Jaretzky et B. Axer. Beiträge zur Pharmakognosie von *Sarothamnus Scoparius* und Paralleldrogen. *Archiv der Pharm.*, 1934, **272**, p. 152-167.

4. Nous savions déjà, par expérience, que MnO_4K, dans des conditions déterminées, n'altère pas certains alcaloïdes ; ainsi, dans le dosage de la caféine : 20 cm³ MnO_4K à 1/10, contact une heure en agitant, permettent la purification sans altération de la solution aqueuse de caféine que l'on vient d'extraire. A. Guillaume et Ch. Lefranc. Les cafés décaféinés : leur teneur en caféine et leur valeur dans l'alimentation. *Bull. Sc. pharmacol.*, Paris, 1935, **42**, p. 14-24.

©BIU Santé

comparativement dans les mêmes conditions que P. Bourcet et que les auteurs allemands. Nous avons opéré ainsi :

I. *Sans excès de MnO_4K.* — 100 cm³ de solution aqueuse d'acide trichloracétique à 25 % ont été additionnés de 0 gr. 20 de sulfate de spartéine, puis de 2 cm³ 5 de SO_4H_2 et de solution saturée à froid de MnO_4K (environ 1/10) jusqu'à coloration rose persistante : décoloration après contact de une heure, deux heures, vingt-quatre heures. Un second essai a été fait dans les mêmes conditions que ci-dessus mais sans acide trichloracétique (décoloration immédiate).

II. *Avec excès de MnO_4K.* — 100 cm³ de solution aqueuse de sulfate de spartéine (0 gr. 20), additionnée de 2 cm³ SO_4H_2 puis de 0 gr. 50 de MnO_4K, ont été décolorés après une heure, deux heures, vingt-quatre heures de contact. Les résultats trouvés sont consignés dans le tableau suivant.

Action de MnO_4K sur la spartéine
(essai sur 0 gr. 20 de sulfate de spartéine).

EMPLOI DU MnO_4K	DÉCOLORATION	CALCULÉ		TROUVÉ		PERTE en spartéine pour 100
		Spartéine	SiO_2, WO_3	SiO_2, WO_3	Spartéine	
I. — *Sans excès :* *a*) Sans ac. trichloracétique.	Immédiate.	0,1108	0,6732	0,6743	0,1109	
	Immédiate.	0,1108	0,6732	0,6750	0,1110	
	Après 1 h.	0,1108	0,6732	0,6750	0,1110	
b) Avec ac. trichloracétique.	Après 2 h.	0,1108	0,6732	0,6748	0,1110	
	Après 24 h.	0,1108	0,6732	0,6704 0,6684	0,1102 0,1099	
II. — *Avec excès :*	Après 1 h.	0,1108	0,6732	0,2916	0,0479	56,8
	Après 2 h.	0,1108	0,6732	0,2031	0,0334	69,9
	Après 24 h.	0,1108	0,6732	0,1708 0,1681	0,0281 0,0277	74,5

Ainsi donc, comme l'on peut se rendre compte par ces essais, MnO_4K en excès agit d'une façon brutale et altère la spartéine, et cela d'autant plus que la durée de contact est plus prolongée : la perte après une heure est considérable, puisqu'elle atteint 56,8 % (les auteurs allemands avaient trouvé seulement 35 %) ; mais après vingt-quatre heures, elle n'est pas totale comme ils l'avaient indiqué ; elle atteint cependant 74,5 %, ce qui est élevé. Au contraire, en opérant avec précaution, comme l'avait recommandé Bourcet, c'est-à-dire sans employer un excès de MnO_4K, les pertes sont nulles après deux heures de contact et excessivement légères après vingt-quatre heures.

Si la méthode indiquée par Bourcet n'a pas été suivie en France pour titrer la spartéine dans les plantes (genêt, lupin) et dans les

©BIU Santé

préparations galéniques de genêt, c'est qu'on lui a préféré une méthode plus pratique, plus rapide et plus précise : en 1923, l'un de nous (5) avait donné un procédé de titrage des alcaloïdes totaux dans les lupins, qu'il a modifié et perfectionné en 1925 et qui lui a servi depuis cette époque pour l'étude biologique des variations de la teneur en alcaloïdes dans les lupins, procédé que J. HIRT (6) a utilisé en 1929 après l'avoir, de son côté, légèrement perfectionné pour titrer la spartéine dans les préparations galéniques de genêt.

Si la méthode de BOURCET est moins précise que la méthode signalée ci-dessus, elle ne doit pas ce défaut à l'action du MnO_4K sur l'alcaloïde, ainsi que l'ont prétendu, en 1934, JARETZKY et AXER, puisque nous constatons qu'en se mettant dans les mêmes conditions que BOURCET, vis-à-vis du MnO_4K, la spartéine ne subit pas d'altération, ce que nous sommes très heureux de signaler ici.

En somme donc, en employant un excès de permanganate, non seulement on détruit les impuretés, mais encore on peut attaquer l'alcaloïde. Il est donc nécessaire de toujours préciser les conditions de l'oxydation. C'est pourquoi le Codex de 1908, dans l'essai du chlorhydrate de cocaïne, fixe :

1° *La concentration :* I goutte de solution de MnO_4K à 1 % ajoutée après III gouttes SO_4H_2 à 1/10, à une solution de 0 gr. 10 de sel dans 5 cm³ d'eau distillée ;

2° *La durée :* coloration violette persistante sans diminution notable d'intensité pendant trente minutes ;

3° L'absence de matières organiques apportées par le tube à essai : d'où la nécessité spécifiée par le Codex d'un tube bien lavé ($Cr_2O_7K_2$, SO_4H_2 puis eau dist.), privé de matière organique adhérente au verre. Autrement une solution neutre de chlorhydrate de cocaïne, titrant plus de 1 % de cocaïne, fournit, avec MnO_4K en excès, un précipité cristallin violet abondant et une oxydation massive qui pourrait même aller, disent certains, jusqu'à l'explosion.

A. GUILLAUME,
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

Mlle A. PROCSCHELL,
Pharmacien.

5. A. GUILLAUME. Sur la teneur en alcaloïdes des graines de quelques Légumineuses (genres *Lupinus* et *Lathyrus*). *Bull. Sc. pharmacol.*, 1923, **30**, p. 604. — Contribution à l'étude de la migration des alcaloïdes chez les lupins. *Ass. franç. pour l'Av. des Sc., Congrès de Grenoble*, 1925, p. 347-49. — Contribution à l'étude biologique des alcaloïdes : recherches expérimentales sur le lupin. *Th. Doct. Sciences*, Paris, 1930.

6. J. HIRT. Les préparations galéniques de genêt à balai; leur dosage. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1928, (8e s.), **10**, p. 145.

©BIU Santé

Sur l'emploi des creusets à plaque de verre fritté pour la détermination pondérale des bactéries. Etude du développement du staphylocoque doré.

On vient de mettre sur le marché des creusets en verre d'Iéna, munis d'une plaque filtrante en verre fritté, d'une porosité assez fine pour arrêter les bactéries. D'après les indications du fabricant, le diamètre moyen des pores oscille autour du μ (0 μ 80 à 1 μ) et n'excède jamais 1 μ 25. Ces filtres peuvent donc fonctionner comme des tamis à microbe et les phénomènes d'adsorption ou de charge électrique ne jouent probablement qu'un rôle des plus restreints dans leur mode d'action. Ces appareils constituent une innovation précieuse dans la technique bactériologique : non seulement ils pourront, dans beaucoup de cas, se substituer aux filtres en porcelaine, en terre d'infusoires, etc., mais surtout, ils permettront la détermination pondérale facile d'une masse bactérienne, ce qui était jusqu'ici considéré comme une opération difficile et, en tous cas, n'était pas rentré dans la technique courante.

Mode d'emploi des filtres en verre pour la pesée des bactéries.

Leur emploi systématique pose un certain nombre de problèmes ; pour le moment, je ne veux envisager que leur utilisation pour la pesée des bactéries. La filtration d'un liquide tenant en suspension des corps microbiens exige l'emploi de la trompe avec les types de montage habituels. D'après les indications du fabricant, pour un creuset de 3 cm. 3 de diamètre, il faut deux minutes pour filtrer 50 cm³ d'eau. Mais quand le liquide tient en suspension des bactéries, le filtre se colmate et les temps de filtration augmentent d'autant plus que la couche bactérienne est plus épaisse. Ainsi, il faut de une à quatre minutes pour filtrer 10 cm³ d'une culture liquide de vingt-quatre heures, laissant un poids bactérien de 2 à 3 milligr. Avec les cultures plus âgées, glaireuses, la filtration devient extrêmement lente et demande plusieurs heures. Ici, une légère acidification facilite souvent la filtration.

Le lavage des bactéries restées sur le filtre ne saurait s'effectuer avec un liquide alcalin, comme l'a fait Miss Stephenson dans le cas de filtres en amiante, car ici le filtre serait attaqué. D'autre part, en milieu alcalin on risque d'insolubiliser divers constituants du milieu de culture : phosphates terreux, phosphate ammoniaco-magnésien, etc. Un liquide acide paraît préférable. J'utilise couramment l'eau

©BIU Santé

distillée renfermant quelques millièmes d'acide chlorhydrique. Pratiquement, je lave la couche bactérienne 10 fois avec 2 cm³ d'eau acide, puis 5 fois avec 2 cm³ d'eau distillée.

Un séjour de cinq à six heures à l'étuve à eau, à 100°, est suffisant pour arriver à un poids constant. Il importe d'introduire le filtre humide dans une étuve froide ou tout au moins à une température ne dépassant pas 50° à 60°. Les masses à peser étant de l'ordre du milligramme, l'emploi d'une micro-balance est indispensable. J'utilise une balance au centième de milligramme, sur laquelle on peut placer les filtres à bactéries pesant de 20 à 30 gr. La précaution essentielle est la mise en équilibre de température du creuset et de la balance. Pour cela, les creusets, au sortir de l'étuve, sont laissés une heure dans un exsiccateur, puis placés dix minutes dans la balance fermée.

Nettoyage des filtres.

La rapidité de la filtration dépend du parfait nettoyage du filtre. Le fabricant conseille, pour cette opération, un mélange porté à 80° de SO_4H_2 + ClO_3K ou de SO_4H_2 + NO_3K, de préférence au mélange chromique qui laisse des sels de chrome adsorbés par la couche filtrante et susceptibles ultérieurement d'empoisonner les liquides biologiques filtrés. Mais quand les liquides filtrés ne sont pas utilisés, cette adsorption n'a pas d'importance. Aussi avons-nous constamment utilisé le mélange chromique à chaud, pendant au moins deux heures. Ces traitements successifs amènent d'ailleurs une perte de poids du filtre de l'ordre de 2 à 3 dixièmes de milligramme, ce qui nécessite un tarage rigoureux avant chaque utilisation.

Des filtres bien lavés ne modifient pas la réaction des liquides filtrés, surtout si ceux-ci possèdent des tampons, même en quantité très minime.

Pesée d'une émulsion microbienne.

Pour se faire une idée de la précision à attendre de l'emploi des filtres dans les conditions habituelles, j'ai fait des déterminations multiples sur des émulsions bactériennes, dans des conditions variées. On distribue des volumes égaux (à la pipette) d'émulsions homogènes sur une série de filtres. Après lavage, dessication et pesée, on apprécie l'amplitude des erreurs commises (tableau I).

Avec les suspensions I et II on a obtenu des résultats irréguliers ; les erreurs dépassent 3/10 et 4/10 de milligr., ce qui est inacceptable pour des masses de l'ordre de 2 à 3 milligr. Cela conduit à attribuer aux émulsions de ce type une hétérogénéité considérable. Par exemple, dans l'émulsion II obtenue à partir de cultures sur gélose, il y a

©BIU Santé

TABLEAU I. — *1° Culture de vingt-quatre heures de staphylocoque doré, sur eau peptonée glucosée; 2° Emulsion obtenue à partir d'une culture sur gélose, centrifugée et réémulsionnée dans le sérum physiologique, en utilisant des billes de verre et la machine à agiter, pendant vingt minutes; 3° Même émulsion filtrée ensuite sur creuset filtrant G3.*

I		II		II *bis*		III	
5 cm³	10 cm³	5 cm³	10 cm³	5 cm³	10 cm³	5 cm³	10 cm³
4,33	8,73	1,17	2,34	4,63	9,20	3,24	6,42
4,34	8,29	1,26	2,38	4,65	9,07	3,27	6,44
4,45	8,55	1,30	2,57	4,64	9,06	3,27	6,45
4,42	8,52	1,12	2,32	4,62	9,15	3,26	6,42
		1,36	2,32			3,30	6,41
4,36	**8,52**	1,18	2 33	**4,63**	**9,14**	3,27	6,44
		1,23	**2,38**			3,27	**6,43**
						3,24	
						3,26	

vraisemblablement des particules de gélose qui troublent les résultats.

Au contraire, avec les émulsions passées sur filtre G3, on s'est débarrassé de tous les grumeaux présents, aussi l'erreur absolue ne dépase pas ici quelques centièmes de milligramme. L'erreur relative pour des masses de l'ordre de 3 milligr., atteint cependant encore 2 %. Par suite, si l'on ne veut pas s'exposer à des erreurs d'un ordre trop élevé, il sera prudent d'opérer sur des masses au moins égales à 2 milligr.

COURBE DE CROISSANCE DU STAPHYLOCOQUE DORÉ.

On a utilisé comme milieu le bouillon de viande avec 1 % de peptone CHASSAING et 0,50 % de glucose, ajusté à pH 7,3. On le filtre sur creuset G3 pour le débarrasser de toutes les particules en suspension et le répartit, à la pipette, par doses de 10 cm³ dans les tubes à essais. On stérilise à 115°, pendant quinze minutes et aussitôt après on ensemence chaque tube avec VI gouttes d'une culture de quinze heures sur bouillon. On porte au thermostat à 37° et, toutes les deux heures au début, à des intervalles plus éloignés ensuite, on reçoit le contenu de 2 tubes sur 2 creusets tarés.

Les chiffres obtenus doivent subir une correction : en effet quand on filtre, dans les mêmes conditions, du bouillon stérile, il y a adsorption de certains constituants du bouillon par la paroi filtrante et le gain de poids du creuset est de l'ordre de 3 à 4/10 de milligramme. Il conviendra de retrancher ce chiffre du poids obtenu. Les résultats de cette expérience sont donnés dans le tableau II et ils ont servi à construire la courbe 1 (fig. 1).

©BIU Santé

TABLEAU II. — *Courbe de croissance du staphylocoque doré en fonction du temps. Bouillon de viande glucosé, pH initial 7,1.*

	AGE DE LA CULTURE, EN HEURES																	
	2	4	6	8	10	12	15	18	26	30	36	50	74	98	146	170	240	0
pH.	6,9 6,9	» »	6,7 6,7	6,3 6,3	5,7 »	5,45 »	5,20 »	5 »	4,9 »	4,7 »	4,8 »	4,9 »	4,9 »	4,85 »	4,85 4,85	4,9 4,9	4,9 4,9	7,1 7,1
Récolte (chiffre corrigé).	0,02 0,02 0,02	0,40 0,65 0,52	1,11 1,34 1,22	2,14 1,92 2,03	2,72 2,80 2,76	3,12 2,90 2,99	3,47 3,77 3,62	4,02 3,96 3,99	4,35 4,38 4,36	4,86 4,23 4,54	5,64 5,30 5,47	5,87 5,88 5,88	5,93 6,25 6,09	5,75 4,79 5,27	4,82 5,02 4,92	4,83 4,77 4,80	4,36 4,72 4,51	0,38 0,38 0,38
oraire	»	0,25	0,35	0,41	0,37	0,12	0,21	0,12	0,05	0,05	0,15	0,03	0,03	»	»	»	»	»

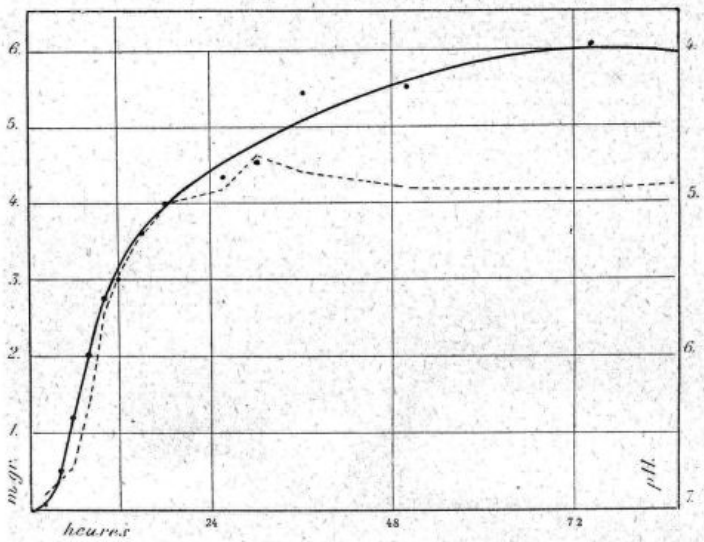


FIG. 1.

——— Courbe de croissance pondérale du staphylocoque doré sur bouillon de viande glucosé.

--------- Courbe des variations du pH au cours de la culture.

La culture, après une phase de latence de deux à trois heures, présente une phase d'accroissement rapide, jusqu'à la dixième heure (2 milligr. 76), puis une phase d'accroissement ralenti, jusqu'à la soixante-quatorzième heure (6 milligr. 09). A partir de ce moment, le poids bactérien diminue lentement jusqu'à la fin de l'expérience à la deux cent-quarantième heure, où il atteint encore 4 milligr. 51.

L'allure de la courbe représentative rappelle, à première vue, la forme des courbes de croissance obtenues par la méthode des numérations bactériennes, mais on a utilisé ici, comme paramètre, non les logarithmes des nombres, mais les nombres eux-mêmes. Il n'y a donc aucune relation constante entre le nombre de bactéries présentes dans un milieu de culture et leur poids. Je n'ai pas trouvé dans la littérature des données concernant le staphylocoque, mais en utilisant les résultats de nombreux auteurs, pour d'autres germes, on peut admettre que si le nombre de bactéries présentes à la quatrième heure (début de la phase logarithmique) est égal à 1, ce chiffre prend ensuite des valeurs de l'ordre de celles qui sont données ci-dessous : tableau III, colonne 2, alors que le poids obtenu à la quatrième heure n'est multiplié que par des coefficients beaucoup plus faibles.

TABLEAU III. — *Comparaison des numérations et des pesées de microbes. Colonne 2 : chiffres théoriques d'après les données de* BUCHANAN *et* FULMER, *passim. Colonne 3 : poids microbiens obtenus pour le staphylocoque doré.*

HEURES	NUMÉRATIONS	PESÉE	RAPPORT n/n'
—	—	—	—
4	$n \times 1$	$n' \times 1$	1
6	8	2,3	3,5
8	64	3,9	16
10	340	5,3	64
12	1.000	5,8	172
24	10.000	8,4	1190
36	30.000	10,5	2860
48	60.000	11,3	5310

©BIU Santé

TABLEAU IV. — *Influence des glucides sur la culture du staphylocoque doré.*

	BOUILLON non ensemencé	BOUILLON sans sucre	GLYCÉRINE	DULCITE	MANNITE	ARABINOSE	XYLOSE	GLUCOSE	LÉVULOSE	MANNOSE	GALACTOSE	SACCHAROSE	MALTOSE	LACTOSE
12 heures. pH	7,2	6,88	6,6	6,8	6,7	6,45	6,3	5,45	5,40	5,9	6	6,15	6,1	6,7
12 heures. Récolte (poids net)	0,37	1,69	2,47	1,26	1,54	1,45	1,35	3,02	4,16	3,22	2,45	2,70	2,75	3,16
24 heures. pH		6,85	6,5	6,07	6,15	6,4	6,25	5,2	4,82	5,45	5,25	6,2	6,1	6,55
24 heures. Récolte (poids net)		3,46	3,06	2,53	2,31	1,76	1,98	4,37	4,37	3,88	3,57	4,41	4,09	4,15
Accroissement entre la 12e et la 24e heure.		1,77	0,59	1,27	0,77	0,31	0,63	1,35	0,21	0,66	1,12	1,71	1,34	0,99

Ainsi à la douzième, à la vingt-quatrième et à la quarante-huitième heure, le nombre des bactéries est multiplié par 1.000, 10.000 ou 60.000 respectivement, alors que les masses sèches n'ont augmenté que dans les rapports 5,8, 8,4 et 11,3. Autrement dit, une masse bactérienne donnée peut correspondre à des nombres de bactéries aussi différents que 1, 172, 1190 et 5310 (colonne 4) suivant l'âge de la culture considérée.

INFLUENCE DES GLUCIDES SUR LE DÉVELOPPEMENT DU STAPHYLOCOQUE DORÉ.

Les glucides sont ajoutés à la concentration de 1 %, au bouillon de viande peptoné (peptone CHASSAING) de pH 7,1. Après stérilisation à 115°, pendant quinze minutes, on ensemence dans les mêmes conditions que dans l'expérience précédente. Pour chaque glucide, on a préparé 5 tubes : l'un sert de témoin (pH et poids cédés au creuset) les 4 autres servent aux prélèvements effectués à la douzième et à la vingt-quatrième heure.

Les résultats obtenus à ces deux moments différents méritent d'être examinés séparément. A la douzième heure, les récoltes que donnent la mannite, la dulcite, l'arabinose et le xylose, sont inférieures à celles que donne le bouillon de viande non additionné de glucide. Cependant, ces sucres, sauf la dulcite, sont *fermentés* si l'on s'en tient au critérium habituel de l'acidification du milieu de culture. Dans tous les cas, en effet, sauf pour la dulcite, le pH de la culture est inférieur à celui que donne le bouillon de viande. Avec les autres glucides, c'est-à-dire les 4 hexoses et les 3 bioses courants, ainsi que la glycérine, la récolte est nettement supérieure à celle du témoin. Le sucre le plus favorable, et de beaucoup, est le lévulose (4 milligr. 16 contre 3 milligr. 02 pour le glucose). L'acidification observée est grossièrement proportionnelle à la récolte obtenue.

A la vingt-quatrième heure, le tableau est tout différent, surtout si l'on examine, non pas la récolte totale, mais la masse bactérienne qui s'est formée entre la douzième et la vingt-quatrième heure. Celle-ci, sauf pour le bouillon de viande témoin et la dulcite, ne représente que la moitié, le quart et même moins de la récolte de la douzième heure. Le cas le plus remarquable est celui du lévulose où le poids ne s'est accru que de 2/10 de milligr., contre 4 milligr. 16, dans la première phase.

L'attaque des glucides amène donc l'apparition, dans le milieu de culture de substances inhibitrices ou de conditions inhibitrices. L'accroissement de la concentration en ions H est certainement le facteur prépondérant de cette inhibition, car, dans presque tous les cas, dès la douzième heure, la culture a été amenée hors de la zone eugénésique de développement. Cependant les ions H ne sont pas seuls à envisager et l'épuisement du milieu, l'accumulation de produits de déchet autres que les ions H doivent être tenus pour responsables du ralentissement que l'on observe dans les cultures sur bouillon de viande ordinaire et qui est notable, après la vingt-quatrième heure, bien que le pH se maintienne dans la zone eugénésique.

COURBE DE CROISSANCE DU STAPHYLOCOQUE DORÉ EN FONCTION DU pH.

Quand on prépare, à partir du bouillon de viande ordinaire ajusté à pH 7,3, des fractions amenées à un pH plus alcalin, celles-ci sont l'objet, déjà à froid et surtout à l'autoclave, d'une nouvelle précipitation de phosphates, ce qui les rend inutilisables. Il faudra donc ici

©BIU Santé

TABLEAU V. — *Courbe de croissance du staphylocoque doré en fonction du pH.*

HCl titré ajouté à 5 cm³ { N/10	»	0,375	0,80	1,18	1,50	1,87	2,25	2,62	3,0	3,37	3,70	4,07	4,50	4,37	—	—	—
de bouillon double. { N/5	0	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	2,62	2,84	3
*p*H après stérilisation	8,52	8,23	7,98	7,82	7,54	7,36	7,20	7,03	6,87	6,63	6,32	5,96	5,61	5,23	4,99	4,72	4,55
*p*H final	8,52	8,24	7,95	7,79	7,41	7,15	6,79	6,75	6,74	6,28	5,94	5,77	5,51	5,25	5,0	4,69	4,48
*p*H moyen	8,52	8,23	7,96	7,80	7,47	7,26	7,00	6,89	6,80	6,45	6,13	5,86	5,56	5,24	5,0	4,70	4,51
Récolte, en milligrammes (chiffre corrigé)	0	0,32	0,59	0,80	1,17	1,35	1,50	1,26	1,57	1,47	1,36	1,17	0,72	0,56	0,34	0,45	0,21

faire la précipitation des phosphates à pH 8,5, par exemple et se servir de ce bouillon pour obtenir, par addition d'acide chlorhydrique, toute la gamme des milieux plus riches en ions H. Pour cela, du bouillon à concentration double, stérilisé une première fois à pH 8,5, est réparti par doses de 5 cm³ dans des tubes à essais. On ajoute des quantités croissantes de HCl N/10 et l'on complète à 10 cm³. On réalise ainsi une série de milieux dont les pH s'étageront de pH 8,5 à pH 4,5. On stérilise à 110°, pendant dix minutes, puis on prélève aseptiquement 1 cm³ pour la détermination du pH (par la méthode potentiométrique à la quinhydrone). L'ensemencement, la culture, la récolte et la pesée des bactéries se font comme précédemment.

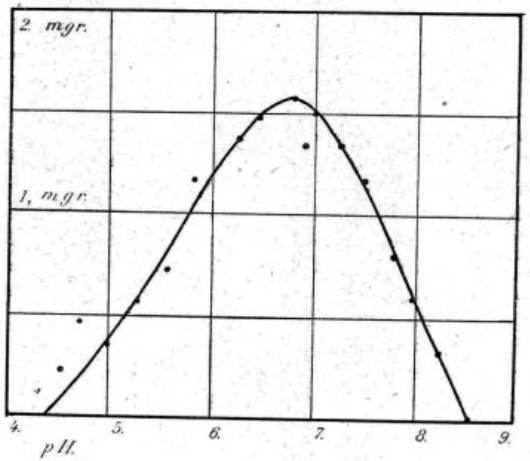


FIG. 2. — Influence du pH sur le développement pondéral du staphylocoque doré.

On a limité le temps de culture à six heures pour réduire dans la mesure du possible les variations du pH initial. Celles-ci se sont toujours faites dans le sens de l'acidification et n'ont atteint une certaine ampleur que dans la zone moyenne où le développement bactérien a été considérable. Du côté alcalin, la culture est nulle à pH 8,5. Par contre, du côté acide à pH 4,55, il y a encore un certain développement, ce qui montre que la limite n'a pas été atteinte. La zone eugénésique de développement se place entre pH 7,3 et pH 6,5 avec un optimum nettement accusé vers pH 6,8. La courbe représentative est une courbe en chapeau, très régulière, bien que, pour des raisons matérielles, on n'ait pu faire qu'une détermination par pH.

CONCLUSIONS.

La pesée d'une récolte bactérienne est devenue maintenant une opération facile qui peut rentrer dans le cadre de la technique courante. Les quelques exemples donnés dans ce travail préliminaire, montrent quels services on peut en attendre.

La courbe de croissance du *staphylocoque doré* sur bouillon glucosé montre la différence profonde qui existe entre les chiffres donnés par la balance et ceux fournis par les numérations bactériennes. Si celles-ci ont permis d'établir les lois de la multiplication bactérienne, elles donnent une idée certainement fausse de la masse de matière vivante réellement édifiée au cours d'une culture.

Certains glucides peuvent subir l'attaque bactérienne, sans améliorer pour cela les récoltes. Pour les autres, l'amélioration qu'ils provoquent est surtout manifeste au cours des premières heures, puis très rapidement, l'acidification des milieux inhibe la multiplication des germes, si bien qu'à la vingt-quatrième heure, le bouillon de viande non sucré donne des résultats presque du même ordre que le même bouillon glucosé ou lévulosé.

Le *staphylocoque doré* peut se développer dans le bouillon de viande de pH 4,5 à pH 8,25, avec un optimum bien caractérisé vers pH 6,8.

D. BACH.

©BIU Santé

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

Dictionnaire des Bactéries pathogènes, par MM. HAUDUROY (P.) et EHRINGER (G.) pour la **Bactériologie humaine** ; URBAIN (A.) et GUILLOT (G.) pour la **Bactériologie animale**, et MAGROU (J.) pour la **Bactériologie végétale**. Un vol. relié in-8°, 597 pages et 5 tableaux hors texte. Prix : 140 fr., MASSON, édit., Paris, 1937. — Le botaniste qui veut identifier une plante, a à sa disposition deux sortes d'ouvrages : des flores analytiques permettant une diagnose rapide, des index ou des flores descriptives où toutes les plantes connues sont décrites et figurées. Les traités de Botanique générale, si volumineux soient-ils, ne lui sont pratiquement d'aucun secours. Fait curieux, les bactériologistes, pour arriver au même résultat, n'ont jamais eu à leur disposition que des traités de bactériologie et il leur était extrêmement difficile de savoir si une espèce rencontrée et qu'ils jugent nouvelle, n'a pas été décrite avant eux. Si l'on met à part en effet les 50 grandes espèces, assez faciles à identifier et dont les descriptions figurent dans tous les traités, les diagnoses des innombrables espèces qui ont été décrites depuis plus de cinquante ans, sont éparses dans les Revues du monde entier et on ne peut jamais être assuré avoir une documentation sûre et complète à leur sujet. Si l'on ajoute enfin que l'anarchie la plus complète régnait jusqu'ici dans la nomenclature et la classification des Bactéries, on comprendra quel service signalé les auteurs du *Dictionnaire des Bactéries pathogènes* ont rendu à tous les chercheurs.

Les savants étrangers étaient quelque peu mieux partagés cependant que les auteurs français. En particulier, les efforts faits en Amérique pour faciliter les travaux d'identification des germes avaient abouti à mettre sur pied une nomenclature complète et une classification du monde bactérien. Il y a sans doute un certain nombre de réserves à faire sur cette œuvre considérable, mais elle a l'immense mérite d'exister et doit servir de point de départ aux essais ultérieurs. Enfin, le *Manuel of determinative Bacteriology*, de BERFEY, basé sur cette nomenclature, constitue une véritable flore analytique des Bactéries. Mais ce n'est qu'une flore et les descriptions d'espèces y sont par trop écourtées.

Le *Dictionnaire des Bactéries pathogènes* est conçu sur un plan différent. Il est destiné à donner la description complète de toutes les espèces pathogènes décrites jusqu'ici. Pour faciliter les recherches, on a adopté l'ordre alphabétique non seulement pour les espèces, mais aussi pour les genres, les tribus et les familles qui figurent à leur place. Bien entendu, les auteurs ont suivi la nomenclature et la classification des bactériologistes américains.

L'ouvrage comporte la description de 650 microbes et le nom adopté est suivi de tous ses synonymes. Ceux-ci figurant dans la table alphabétique, il est très facile de retrouver une espèce quelconque, quel que soit le nom sous lequel on la connaisse. Les descriptions sont généralement faites d'après les données des publications initiales, mais largement complétées

©BIU Santé

quand il y a lieu. On y trouve, suivant un ordre constant, les caractères morphologiques, culturaux, biochimiques et biologiques, très largement traités, si bien que chaque article est une véritable monographie permettant une sûre identification du germe étudié. Pour les genres particulièrement difficiles, *Aerobacter*, *Alcaligenes*, *Eberthella*, *Escherichia*, *Proteus*, *Salmonella* et *Shigella*, des tableaux synoptiques, établis d'après les fermentations des glucides, donnent la marche à suivre pour arriver à l'identification facile d'une espèce quelconque.

Les auteurs qui appartiennent à trois disciplines différentes ont limité leur ouvrage à la description des seules Bactéries pathogènes pour l'homme, pour les animaux et pour les plantes. Ils reconnaissent d'ailleurs que le critérium qui sépare les pathogènes et les saprophytes est souvent fragile et ils ont accueilli de nombreusss espèces du contenu intestinal à pouvoir pathogène douteux. Certains regretteront qu'ils ne soient pas allés plus loin dans cette voie et qu'ils n'aient pas englobé dans leur travail toutes les espèces saprophytes, en particulier les Bactéries des fermentations qui ont une si grande importance dans la biologie microbienne et que l'on est exposé à rencontrer à chaque instant. Cela n'aurait pas alourdi sensiblement leur ouvrage qui aurait gagné à être aussi général que possible. C'est là une suggestion plutôt qu'un reproche, dont les auteurs voudront bien ne pas nous tenir rigueur, car cette légère réserve ne saurait diminuer en rien le mérite de l'ouvrage et les éloges qu'il mérite.

Les auteurs, ont, en effet, pleinement atteint le but qu'ils s'étaient tracé. Leur *Dictionnaire* va devenir le guide indispensable de tous les bactériologistes et on peut lui prédire le succès le plus flatteur. La compétence bien connue de leurs éditeurs triomphe ici comme ailleurs et la présentation impeccable et luxueuse de l'ouvrage fait le plus grand honneur à la Science et à l'Édition françaises. D. Bach.

POULSSON (E.) †. **Lehrbuch der Pharmakologie für Ærzte und Studierende**. 11e édition, revue par G. Liljestrand, 622 p., 41 fig. S. Hirzel, Leipzig, 1937. — Le livre classique de pharmacologie de E. Poulsson a été revu et mis à jour par G. Liljestrand, professeur à Stockholm, dans l'esprit même où le savant norvégien avait conçu son ouvrage.

Le plan primitivement suivi a été conservé. On retrouvera donc la classification particulière qui constitue une des originalités de ce livre :

Sous le titre général de « Médicaments organiques agissant après résorption », sont étudiés successivement les narcotiques, l'acide cyanhydrique, les alcaloïdes, les glucosides, les antiseptiques, etc. Sous celui de « Médicaments organiques agissant localement », sont compris les huiles essentielles, les drogues rubéfiantes, les huiles et les résines purgatives, etc. Ensuite, sont étudiés les « Sels des métaux légers », avec des échappées particulières, par exemple pour les halogènes, « les Métaux lourds », les « Ferments et les Substances nutritives », les « Hormones et les Vitamines », et enfin « les Antitoxines et les produits bactériens ».

Pour chaque substance, le plan d'étude suivi est des plus simples : d'abord la définition, puis la description des actions générales et particulières avec mise en évidence, quand il y a lieu, du lieu d'action physiologique et du mécanisme d'activité, enfin l'emploi thérapeutique et les préparations. Notons que les notions récentes sont succinctement mais nettement présentées.

Tel qu'il est, ce livre, dans sa claire simplicité, continuera, à juste titre, à rencontrer le même succès que ses éditions anciennes auprès des étudiants et des praticiens. J. Régnier.

©BIU Santé

Les régulations hormonales en biologie, en clinique et en thérapeutique. Rapports présentés aux Journées médicales internationales de Paris, 1937. Un vol. in-8° de 853 p.; prix : 100 fr. J. B. Baillière, édit., Paris. — Les exposés rassemblés dans ce volume, au nombre d'une centaine, sont consacrés à l'étude des *Régulations hormonales en Biologie, en Clinique et en Thérapeutique*. Leur juxtaposition constitue une mise au point générale de l'état actuel de l'un des problèmes les plus importants de la physiologie. Cette présentation est d'autant plus précieuse qu'elle est faite par ceux-là même qui ont si brillamment contribué aux progrès réalisés dans ce domaine.

On trouvera, sous la plume de savants de tous pays, mais plus particulièrement de chercheurs de langue française, parmi lesquels nous avons plaisir à citer les noms des pharmaciens M. Tiffeneau, R. Fabre, R. Hazard, H. Hinglais, l'étude de chaque glande envisagée sous ses aspects divers : d'abord la biochimie et l'histophysiologie des hormones, ensuite la clinique des dysrégulations hormonales avec une vue générale des applications thérapeutiques.

En dehors de l'étude même de chaque glande, on trouvera de vastes exposés synthétiques, traitant des grandes questions à l'ordre du jour : régulations hormo-hormonales, régulations neuro-hormonales et hormo-neurales. Enfin se trouvent précisées les relations de plus en plus étroites qui existent entre les hormones animales et les hormones végétales, entre les hormones et les vitamines, entre les hormones du développement et les principes cancérigènes, entre les hormones et les antihormones.

Une étude des hormones synthétiques et des séries chimiques voisines complète le volume.

Il est vraiment inutile d'insister sur l'intérêt d'un tel ouvrage. Il suffit de signaler son existence pour être assuré que tous les biologistes, médecins et pharmaciens auront à cœur de se le procurer.

J. Régnier.

Binet (L.). **Physiologie, Médecine et Chirurgie**. Un vol., 137 p.; prix : 36 fr., Masson, 'édit., Paris, 1937. — Le professeur L. Binet, il faut l'en louer bien vivement, donne aux travaux physiologiques qu'il dirige un sens médical et chirurgical. Sur sa route se lèvent, de tous côtés, des problèmes passionnants dont l'intérêt théorique et thérapeutique est incontestable.

Le livre qu'il présente aujourd'hui, précédé et sans doute bientôt suivi par d'autres ouvrages du même genre, est une mise au point, par chapitres séparés, de douze problèmes différents, abordés, étudiés et parfois résolus par l'auteur, avec la collaboration de ses élèves. Nous ne pouvons mieux faire que de donner les titres de ces chapitres : anémies provoquées, fièvre expérimentale, pneumothorax, glutathion, physio-pathologie de la glande thyroïde, hyperammoniémie asphyxique, motricité urétérale, action des vomissements sur le chlore sanguin, intoxications par les brûlures, par les champignons. L'auteur aborde ensuite, à nouveau, le problème de la réanimation et celui de l'oxygénothérapie.

Cet ouvrage, bien présenté, très clairement écrit et illustré, sera lu par tous ceux qui s'intéressent à la genèse des maladies et au traitement rationnel des malades.

J. Régnier.

Bulletin de l'Association des Diplômés de Microbiologie de la Faculté de Pharmacie de Nancy, n° 13, décembre 1936 ; n° 14,

©BIU Santé

mai 1937. *Soc. d'Impres. typographiques*, Nancy. — Ce périodique, dont les publications font honneur à l'Ecole bactériologique qu'a su fonder à Nancy le professeur Ph. LASSEUR, publie dans les deux numéros que nous analysons, outre les informations concernant la marche de l'Association, les mises au point et travaux suivants : *Les Photosynthèses bactériennes*, par C. B. VAN NIEL ; *Sur la toxine soluble du Streptocoque*, par M. LÉVY-BRUHL ; *Avitaminose C et Hémolyse*, par H. DIACONO. — *Deuxième point d'histoire sur la dissociation bactérienne*, par Ph. LASSEUR ; *Localisation parasitaire élective*, par AZZO AZZI ; *La spécificité parasitaire*, par Ch. JOYEUX ; *Utilisation des microbes contre les Insectes nuisibles*, par S. METALNIKOV ; *Action de l'acide phénique sur les types Ra, Rb et S de B. aurantiacus tingitanus*, par C. MARION.

On y trouvera en outre, sous la plume de Ph. LASSEUR, une notice nécrologique sur M. BECHOLD, et le compte rendu d'une manifestation faite en l'honneur du professeur BELFANTI. J. RÉGNIER.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Microbiologie. — Parasitologie. — Hygiène.

Facteurs activants thermostabiles d'origine cryptogamique favorisant la croissance des bactéries. SARTORY (A.), SARTORY (R.), MEYER (J.) et MERGLEN (M^lle M.-J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **203**, n° 3, p. 280. — Les filtrats de culture de certains champignons ont la propriété de favoriser la croissance de certaines bactéries. Les facteurs activant la croissance ne deviennent manifestes qu'après chauffage à + 80° ou à des températures supérieures des filtrats de culture ; ils agissent probablement par effet catalytique. Les substances stimulantes sont spécifiques pour certaines bactéries. P. C.

Action neutralisante, « in vitro », du sulfure de carbone sur la toxine tétanique. VELLUZ (L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **203**, n° 8, p. 471. — L'inoculation d'un mélange de toxine tétanique et de sulfure de carbone est inoffensive ; de plus, elle détermine chez l'animal une forte immunité contre la toxine. P. C.

Action neutralisante, « in vitro », des sénévols sur la toxine tétanique. VELLUZ (L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **203**, n° 9, p. 498. — Les sénévols exercent, sur la toxine tétanique, une action neutralisante analogue à celle du sulfure de carbone. Ces corps agissent vraisemblablement en transformant certains groupes aminés de la toxine en thiourées. Les substances étudiées sont sans action appréciable sur la toxine diphtérique. P. C.

Essai de traitement de la lèpre par un complexe nouveau de chaulmoogra et de cholestérol permettant l'injection intraveineuse à haute dose de dérivés chaulmoogriques. FLANDIN (C.), BARANGER (P.) et RAGU (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **203**, n° 9, p. 502. — Les éthers chaulmoogriques donnent, avec le cholestérol, des associations en général cristallisées, non hémolytiques, fournissant avec l'eau des suspensions ultramicroscopiques stables. Les préparations obtenues peuvent être stérilisées par la chaleur et être injectées dans les veines. P. C.

©BIU Santé

Sur les propriétés floculantes et immunisantes des anatoxines purifiées par précipitation à l'acide trichloracétique. Ramon (G.), Boivin (A.) et Richou (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **203**, n° 14, p. 634. — La précipitation par l'acide trichloracétique permet de séparer les anatoxines des substances étrangères. L'anatoxine ainsi purifiée présente le même pouvoir floculant que l'anatoxine brute. Quant aux propriétés immunisantes, le précipité anatoxique redissous dans l'eau physiologique possède une activité supérieure à celle de l'anatoxine brute, tandis que le même précipité, remis en solution dans du bouillon, se montre très inférieur à l'anatoxine brute, dans son pouvoir immunisant. P. C.

Action stérilisante de la chloropicrine sur les œufs de la punaise des lits (Cimex lectularius Mer.). Gounelle (H.) et Raoul (Y.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **203**, n° 15, p. 689. — La chloropicrine a une action stérilisante certaine sur l'œuf de *Cimex*. P. C.

Sur la destruction des déshydrogénases du staphylocoque doré par la chaleur. Action protectrice du substrat. Bach (D.). *C. R. Ac. Sc.*, 1937, **204**, n° 2, p. 158. P. C.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Sur le processus de résorption de l'acide salicylique après injection intramusculaire et sur le pouvoir de résorption de la vessie pour l'acide salicylique. Blume (W.) et Fischer (F. W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 646-654. — Après injection intramusculaire de 10 cm³ d'une solution de salicylate de soude à 2,5 %, les premières traces d'acide salicylique apparaissent dans l'urine chez le lapin environ au bout de trente minutes. Au bout de vingt-quatre heures, 70 % de la dose injectée sont éliminés. Les premières traces d'acide salicylique apparaissent dans le sang au bout d'une minute, la concentration maxima est atteinte au bout d'une heure, et six heures après le sang ne renferme plus que des traces d'acide salicylique. La résorption par voie intramusculaire est plus forte que par voie rectale ou sous-cutanée. La muqueuse vésicale normale ne résorbe pas d'acide salicylique ou seulement des traces avec une solution à 2,5 % de salicylate de soude. P. B.

Recherches comparatives sur le processus de résorption de l'acide salicylique après administration intrapleurale et intrapéritonéale. Blume (W.) et Plum (K.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 655-661. — Après injection intrapleurale d'acide salicylique, les premières traces apparaissent dans l'urine quarante minutes après l'injection. La courbe d'excrétion atteint un maximum au bout de deux heures et baisse progressivement jusqu'à la septième heure. L'excrétion atteint au total 77 %. Les premières traces peuvent apparaître dans le sang au bout de trois minutes, la concentration sanguine maxima est atteinte au bout d'une heure, puis la concentration baisse progressivement jusqu'à la septième heure. En injection intrapéritonéale, les premières traces apparaissent dans l'urine au bout de vingt-six minutes, le maximum est atteint deux heures après, l'excrétion totale atteint 59 % de la dose administrée. Les premières traces apparaissent dans le sang une minute après l'injection intrapéritonéale. P. B.

©BIU Santé

Action des anti-oxygènes sur les effets de l'adrénaline et de l'excitation des nerfs sympathiqnes. — Bacq (Z. M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 179-181. — Augmentation des effets de l'adrénaline et de l'excitation des nerfs sympathiques par un anti-oxygène tel que le pyrogallol.
P. B.

Les effets des agents sympatho- et parasympathomimétiques sur l'excitabilité de l'innervation sécrétoire de la glande sous-maxillaire. — Chauchard (A. et B). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 318-320. — L'injection intraveineuse d'adrénaline ou d'acétylcholine détermine, dans le domaine de la corde du tympan et du sympathique, des variations de l'excitabilité qui se manifestent surtout par une diminution du temps de sommation. L'action de ces subtances porte donc sur l'élément glandulaire.
P. B.

Injections intraveineuses lentes et continues d'adrénaline. Action sur la glycémie selon les doses injectées. — Baudouin (A.), Bénard (H.), Lewin (J.) et Sallet (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 529-531. — Apparition de l'hyperglycémie déjà aux doses faibles comprises entre 0 milligr. 025 et 0 milligr. 05 par kilogramme et par heure, mais sans modifications de la pression artérielle. Aux doses à partir de 0 milligr. 10, hyperglycémie de plus en plus marquée avec apparition de l'hypertension adrénalinique. Par conséquent différence de seuil pour les réponses d'hypertension et d'hyperglycémie lors des injections intraveineuses d'adrénaline. P. B.

Action de l'adrénaline sur la glycémie des animaux phlorizinés. — Houssa (P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 1.214-1.216. — Chez les chats et les chiens dont on a réduit notablement la teneur du foie en glycogène par des injections intraveineuses de phlorizine, l'adrénaline n'a pas d'effet hyperglycémiant et peut provoquer une hypoglycémie due vraisemblablement à une hyperinsulinémie. P. B.

A propos des effets du chlorhydrate d'adrénaline sur la glycémie des chiens hépatectomisés. — La Barre (J.) et Houssa (P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 1.217-1.218. — Comme la phlorizine, l'hépatectomie supprime l'hyperglycémie adrénalinique et la transforme en une hypoglycémie déterminée par une hyperinsulinémie. P. B.

Sur une propriété physiologique nouvelle de la colchicine. — Raymond-Hamet. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 1.292-1.295. — Comme la cocaïne, la colchicine, sur l'animal entier, augmente les effets, non seulement moteurs, mais encore inhibiteurs, de l'adrénaline. P. B.

Injections intraveineuses et intra-artérielles lentes et continues d'adrénaline. Action sur la pression artérielle. — Baudouin (A.), Bénard (H.), Lewin (J) et Sallet (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 73-76. — 1° *Veines périphériques* : Quelle que soit la valeur de la dose injectée, à condition qu'elle soit suffisante, courbe à peu près toujours du même type, en injection lente et continue. 2° *Veines mésentériques* : Alors que des doses de 0 milligr. 8 à 0 milligr. 15 par heure et par kilogramme, chez le chien, donnent par voie veineuse périphérique une élévation notable de la pression, ces mêmes doses, poussées suivant le même rythme dans une veine mésentérique, restent sans action sur la pression, confirmation par conséquent de l'arrêt du foie sur l'adrénaline. 3° *Artère fémorale* : Pas d'action

©BIU Santé

sur la pression après injection d'une dose moyenne (0 milligr. 7 par heure et par kilogramme) dans une voie latérale de l'artère fémorale, mais hyperglycémie nette. P. B.

De l'action de l'émétine en injection intraveineuse sur les appareils vasomoteurs et adrénalino-sécréteurs. — Tournade (A.), Sarrouy (Ch.) et Curtillet (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 237-240. — L'émétine, injectée dans les veines à doses fortes ou répétées, intoxique avant tout le myocarde, mais elle compromet aussi, à un certain degré et temporairement, le jeu des appareils périphériques de la vasomotricité et de l'adrénalino-sécrétion. P. B.

Injections intraveineuses continues d'adrénaline après choc peptonique chez le chien. — Baudouin (A.), Bénard (H.), Lewin (J.) et Sallet (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 379-382. — L'injection lente et continue d'adrénaline, chez les chiens en état de choc peptonique, relève la pression artérielle d'une façon beaucoup plus sûre et efficace que ne font plusieurs injections massives aux doses où ces injections massives sont tolérées par l'animal. P. B.

Sur l'action de l'adrénaline, de l'ergotamine et du pipéridinométhylbenzodioxane sur le cœur de la seiche. — Kruta (V.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 397-399. — L'adrénaline et l'ergotamine exercent sur le ventricule médian de la seiche un effet positif surtout sur la contractilité et le tonus. On n'observe pas ici le vrai antagonisme de l'ergotamine et de l'adrénaline. Le 933 F montre au contraire sur cet organe une action adrénolytique spécifique. P. B.

Influence de la colchicine sur les effets hypertenseurs des doses liminaires d'amines sympathomimétiques vraies. — Raymond-Hamet. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 990-992. — La colchicine renforce comme la cocaïne l'action hypertensive de l'adrénaline, mais pas par le même mécanisme. En effet, alors que la cocaïne renforce également les effets hypertenseurs des doses liminaires d'adrénaline, la colchicine ne modifie pas ces effets. P. B.

Injection continue d'adrénaline et adrénalino-sécrétion. — Malméjac (J.), Donnet (V.) et Desanti (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 1152-1154. — Chez le chien chloralosé, une injection continue d'une faible dose d'adrénaline réduit l'adrénalino-sécrétion aussi longtemps que dure l'injection, et cette réduction, envisagée à l'exclusion de tout autre mécanisme est bien suffisante pour entraîner une diminution notable (30 à 40 centigrammes en moyenne) du taux du sucre du sang. P. B.

Sur un des mécanismes par lequel une injection continue d'adrénaline réduit l'adrénalino-sécrétion. — Malméjac (J.), Donnet (V.) et Desanti (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 1155-1157. — Un de ces mécanismes est constitué par l'action directe de l'adrénaline sur les zones vasosensibles. P. B.

Nouvelles syncopes cardiaques par association toxique de l'adrénaline et de divers produits organiques volatils. — Hermann (H.) et Vial (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 1316-1317. — Les auteurs ont obtenu la fibrillation ventriculaire chez le chien en associant à

©BIU Santé

l'adrénaline 15 produits différents, qui se comportent à ce point de vue comme le chloroforme. Toutes ces substances appartiennent à la série des carbures saturés. Leur point d'ébullition est toujours inférieur à 78°. Ce ne sont pas des dérivés seulement chlorés du méthane et de l'éthane, mais également bromés et iodés de ces mêmes carbures qui, avec l'adrénaline, donnent la syncope cardiaque chez le chien. P. B.

Sur un nouveau cas apparemment paradoxal de double inversion des effets adrénaliniques. Raymond-Hamet. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 1367-1370. P. B.

Influence opposée des ions H et OH sur les actions pharmacodynamiques concernant les appareils autonomes. Tiffeneau (M.) et Broun (D.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 1380-1382. — Les effets toniques obtenus soit par l'adrénaline sur l'utérus de lapine, soit par l'histamine ou la posthypophyse sur l'utérus de cobaye, sont renforcés lorsque la concentration en ions OH est augmentée et affaiblis quand elle est diminuée. Les effets dépresseurs de l'adrénaline sur l'utérus de cobaye sont supprimés ou inversés lorsque l'on augmente la concentration en ions OH. P. B.

Action de l'adrénaline et de la pelletiérine sur le cœur de l'huitre. Jullien (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 211-213. — Aux doses liminaires chez l'huître, l'adrénaline, la pelletiérine et l'atropine augmentent l'inotropisme; la pelletiérine accélère le rythme comme l'adrénaline. Aux doses fortes, ces 3 alcaloïdes diminuent le chronotropisme et la pelletiérine comme l'atropine exerce une forte action inotrope positive. P. B.

A propos de l'action vasculaire cérébrale de l'adrénaline. Bouckaert (J. J.) et Jourdan (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 255-257. — Lorsqu'on injecte rapidement dans la circulation générale de fortes doses d'adrénaline, dans le conflit qui s'établit au niveau du cerveau, entre l'action distensive de l'hypertension et l'action vasoconstrictive locale de la substance, c'est la première qui a le dessus et le calibre des vaisseaux cérébraux augmente, mais cette augmentation du calibre vasculaire ne se fait pas sans une grande résistance des parois artérielles dont la musculature, excitée par l'adrénaline, limite dans une importante mesure les effets de l'hypertension. P. B.

Sur l'inversion physiologique des effets hypertenseurs de l'amino-méthyl-(3-4-dioxyphényl)-carbinol. Raymond-Hamet. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 421-424. — L'auteur montre que le pincement de la carotide rend hypotensives les phénylamines véritablement sympathomimétiques (telles que l'artérénol) dont les effets hypertenseurs ne sont inversés ni par les alcaloïdes de l'ergot, ni par la yohimbine. P. B.

L'influence de l'adrénaline sur le centre respiratoire. Billewicz-Stankiewicz (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 483-486. — L'adrénaline possède une action inhibitrice directe et peut-être spécifique sur l'action du centre respiratoire. Cette action centrale est renforcée par un réflexe périphérique inhibiteur, partant des zones réflexogènes du sinus carotidien et de la crosse de l'aorte. P. B.

Inactivation de l'adrénaline par le méthylglyoxal, l'aldéhyde

©BIU Santé

glycérique et l'aldéhyde acétique. Rico (J. T.) et Baptista (A. M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 545-546. — L'acide ascorbique n'empêche pas l'inactivation de l'adrénaline par les aldéhydes ci-dessus. P. B.

L'inactivation de l'adrénaline par l'aldéhyde acétique vérifiée sur plusieurs organes à musculature lisse. Baptista (A. M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 547-550. — Vérification de cette inactivation sur la préparation vasculaire et l'œil énucléé de grenouille, sur l'intestin isolé du lapin et sur le muscle bronchique du chien et du chat. P. B.

Modifications apportées par certains produits colloïdaux à l'action hypertensive de l'adrénaline. Broun (D.) et Beaune (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 1202-1204. — L'addition de lipoïdes colloïdaux à l'adrénaline diminue l'action hypertensive de cette substance chez le chien et rend cette action plus progressive et plus prolongée, elle supprime de plus la tachycardie adrénalinique. Des phénomènes plus ou moins identiques peuvent être obtenus avec certains métaux colloïdaux et certaines substances protéidiques. P. B

Action des substances autonomo-mimétiques sur les cœurs lymphatiques de la grenouille. Fredericq (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 160-163. — Appliquée directement sur le cœur lymphatique de la grenouille, l'adrénaline paraît dépourvue de toute activité inotropique ou chronotropique; l'acétylcholine possède une action inotropique négative très marquée; son action chronotropique négative est peut-être plus apparente que réelle. L'atropine exerce une action antagoniste faible vis-à-vis de l'acétylcholine. P. B.

A propos de l'identité d'action du principe sympathomimétique du genêt et de l'adrénaline, leurs effets comparés chez le lapin yohimbiné. Busquet (H.) et Vischniac (Ch.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 1151-1152. — Identité d'action. P. B.

Injections intravasculaires continues d'adrénaline chez le chien. Recherche de la dose limite hyperglycémiante pour différentes sortes d'introduction. Baudouin (A.). Bénard (H.). Lewin (J.) et Sallet (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 1157-1159.

ERRATUM

Page 425 (tome **44**), à l'indication [**9**], au lieu de 1935, *lire* 1905.

Le Gérant : Marcel Lehmann.

Paris. — Anc^es Imp. de la Cour d'appel, 1, rue Cassette.

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (39e ANNÉE) N° 11. — NOVEMBRE 1937

SOMMAIRE

	Pages.
Mémoires originaux :	
J. LANGLOIS et CH. MORIN. Sur le contrôle de la teneur en plomb des bains d'étamage.	497
L. VIGNOLI et J. BALANSARD. Recherches préliminaires sur le n'garo.	503
A. LESEURRE. Stérilisation des pansements en boîtes fermées. . . .	508
M. RUDERMAN. La pénétration de l'alcool dans les cordes à catguts.	514
Variétés :	
EM. PERROT. Les plantes insecticides dites « à roténone »	520
Bibliographie analytique :	
1° Livres nouveaux.	524
2° Journaux, Revues, Sociétés savantes	528

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Sur le contrôle de la teneur en plomb des bains d'étamage.

L'article 4 de l'arrêté du 28 juin 1912, relatif à la coloration, la conservation et l'emballage des denrées alimentaires et des boissons, prescrit : « Il est interdit de placer toutes boissons ou denrées servant à l'alimentation au contact direct de récipients, ustensiles, appareils étamés ou soudés avec de l'étain contenant plus de 0,5 % de plomb, plus de 1 p. 10.000 d'arsenic ou moins de 97 % d'étain dosé à l'état d'acide métastannique. »

Ces exigences ne sont pas toujours satisfaites, témoin ce jugement du tribunal de Nice [**1**], relatant une teneur de 12 % en plomb dans un bain d'étamage. Ce plomb peut avoir été ajouté sciemment au bain par raison d'économie ou pour faciliter les manipulations ; cependant, les bains d'étamage s'enrichissent spontanément en plomb, par l'apport des fragments de soudure restés adhérents aux ustensiles [**2**]. C'est pourquoi les bains de l'atelier d'étamage de l'Assistance Publique doivent être et sont régulièrement contrôlés.

Le principe de la méthode que nous utilisons pour ce contrôle n'a en soi rien d'original, mais les nombreuses difficultés pratiques rencontrées nous ont paru justifier la présente note où nous exposons la

* Reproduction interdite sans indication de source.

©BIU Santé

technique que nous avons élaborée et souvent appliquée (plus de 150 dosages).

En général, le dosage du plomb dans l'étain comprend deux opérations distinctes : 1° séparation du plomb et de l'étain ; 2° dosage du plomb proprement dit.

1° *Séparation :* Cette opération est délicate, car la teneur en plomb des bains doit se situer en dessous de 0,5 %.

Une méthode classique, celle même qui est prévue pour le dosage de l'étain par l'article 4 de l'Arrêté du 28 juin 1912, comporte l'attaque nitrique du métal : l'étain se transforme en acide métastannique insoluble, tandis que le plomb passe à l'état de nitrate soluble. Il peut paraître préférable d'isoler au contraire sous forme insoluble le plomb, constituant le moins abondant, alors que l'étain entre dans un composé soluble. C'est ainsi que Breteau et Fleury, au cours d'une revue critique fort détaillée sur ce sujet [3], affirment que l'hydroxyde stannique peut retenir plus de 1 milligr. de plomb par gramme et préconisent [4] l'attaque du métal par fusion sulfo-alcaline. La reprise par l'eau entraîne la dissolution du sulfosel d'étain et laisse le sulfure de plomb insoluble.

Lassieur [5] rejetant, dans le cas de si faibles teneurs en plomb, les méthodes de séparation purement électrolytiques, utilise le même principe, mais pratique l'attaque du métal par voie humide : le métal est dissous dans l'acide chlorhydrique concentré, la solution acide de chlorure stanneux est oxydée par le chlorate de potassium et versée dans un excès de solution concentrée de monosulfure de sodium. Treadwell indique d'ailleurs une méthode analogue [6].

Cependant, la manipulation des sulfures est toujours désagréable, les filtrations des solutions alcalines tenant en suspension le sulfure de plomb sont longues et pénibles, enfin la redissolution quantitative de ce sulfure ne va pas sans difficulté. La méthode utilisant l'attaque nitrique du métal est bien plus aisée.

Or, l'acide métastannique retient énergiquement des quantités notables de cuivre, si la liqueur nitrique a été évaporée à sec et maintenue pendant plusieurs heures au bain-marie, comme le conseillent certains auteurs. Mais il retient beaucoup moins de cuivre si la liqueur nitrique a été simplement bouillie et concentrée sans évaporation jusqu'à siccité. N'en serait-il pas de même pour le plomb et ne pourrait-on pas, en opérant de la sorte, obtenir un acide métastannique ne retenant que des traces de plomb, au lieu d'un milligramme par gramme comme le signalent Breteau et Fleury [*loc. cit.*] (1).

C'est pourquoi nous avons pratiqué les essais suivants : des prises

1. Par des essais actuellement en cours, nous essayons de préciser les conditions d'adsorption des nitrates de plomb et de cuivre par l'acide métastannique.

©BIU Santé

de 5 gr. d'étain en planure provenant d'un même échantillon ont été attaquées par divers procédés et le plomb a été dosé dans les divers cas, selon notre technique au chromate (cf. plus loin).

A. — *Attaque nitrique sans évaporation à siccité : a)* Le plomb est dosé dans le filtrat nitrique ;

b) L'acide métastannique resté sur le filtre est traité par fusion sulfoalcaline ; après reprise par l'eau, les sulfures insolubles sont recueillis et lavés, puis traités par l'acide chlorhydrique bromé. Le plomb est recherché et dosé s'il y a lieu dans la liqueur chlorhydrique évaporée ; nous nous sommes assurés d'autre part que l'insoluble blanchâtre resté sur le filtre n'est pas constitué par du sulfate de plomb, son traitement par l'acétate d'ammonium concentré donne une liqueur ne noircissant pas par le monosulfure de sodium.

B. — *Attaque sulfoalcaline du métal* selon Breteau et Fleury.

C. — *Attaque chlorhydrique* selon Lassieur.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant où figurent le nombre de milligrammes de plomb pour la prise d'essai de 5 gr.

	A			B	C
	a	*b*	*a* + *b*		
	—	—	—	—	—
Etain X.	24,9	Traces.	24,9	25,5	26,9
Etain Y.	27,6	0,4	28	28,3	29

On voit que si, dans ce cas, l'acide métastannique peut encore retenir du plomb, il n'en retient pas plus de 1 milligr. par gramme, mais au maximum 1/2 milligr. dans le cas le plus défavorable. D'ailleurs les chiffres C sont vraisemblablement un peu élevés ; les dosages B qui nous ont paru très réguliers indiquent une retenue moyenne de 0 milligr. 13 de plomb par gramme d'acide métastannique.

Aussi pensons-nous que malgré ce léger déficit en plomb, la méthode utilisant l'attaque nitrique peut, en raison de sa commodité, être utilisée en pratique courante pour la séparation du plomb et de l'étain au cours du contrôle des bains d'étamage.

2° *Dosage :* Breteau et Fleury [3] ont justement critiqué l'application aux bains d'étamage des méthodes pondérales de dosage du plomb à l'état de sulfate, sulfure, peroxyde. La teneur en plomb de ces bains est, en effet, trop faible pour que ces méthodes gardent la précision désirable. Pour des raisons opposées, nous rejetterons ici les méthodes colorimétriques ou néphélométriques utilisant le sulfure [7] ou la dithizone [8], méthodes qui sont généralement utilisées pour la détermination du 1/100 ou du 1/10 de milligramme de plomb.

©BIU Santé

Citons pour mémoire la technique de VANNIER [9] qui est celle d'un essai limite et non d'un dosage.

Restent les méthodes volumétriques. Les méthodes directes : alcalimétriques, au molybdate, au phosphate, utilisent le plus souvent un virage à la touche et ne sont pas d'un usage commode. D'ailleurs, BRETEAU et FLEURY (*loc. cit.*) considèrent les méthodes directes au chromate comme « radicalement inexactes », par suite de la formation de chromates basiques. La méthode utilisée par ces auteurs met en œuvre un excès de bichromate de potassium, excès que l'on détermine en retour. Mais elle exige que le plomb soit seul en solution et nécessite notamment l'élimination préalable du cuivre qui accompagne le plus souvent le plomb dans les bains d'étamage.

Comme ces auteurs, nous précipitons le plomb par un excès de chromate en liqueur faiblement acétique. Mais nous préférons recueillir le précipité formé, le laver et le redissoudre, ce qui est aisé aujourd'hui, grâce aux filtres de verre poreux. Le chromate redissous est titré iodométriquement. Nous avons contrôlé cette technique à l'aide de solutions de plomb de titre connu, et aussi en présence de cuivre.

En conclusion, nous proposons la technique suivante : 5 ou 10 gr. d'étain en planure sont pesés à 1 centigr. près sur un bon trébuchet, puis introduits dans une fiole d'ERLENMEYER de 500 cm³ à large ouverture et attaqués par l'acide nitrique de densité 1,39, à raison de 7 à 8 cm³ par gramme de métal. L'attaque est instantanée et dégage d'abondantes vapeurs rutilantes, aussi est-il indispensable d'opérer sous une hotte à bon tirage. Après quelques minutes, quand la réaction est calmée, on porte le contenu de la fiole à l'ébullition pour chasser les vapeurs nitreuses et achever la formation de l'acide métastannique. Cette même opération élimine une partie de l'excès d'acide nitrique. Peu à peu, le précipité devient plus dense, tend à se déposer, rendant l'ébullition irrégulière et faisant craindre des projections. On retire alors la fiole du feu, on ajoute 200 cm³ d'eau distillée, puis on porte à nouveau à ébullition franche, tout en agitant fréquemment. On retire du feu et laisse refroidir, sous un courant d'eau ; l'acide métastannique est alors bien condensé et se dépose rapidement. On filtre sur double épaisseur de papier (111 ruban bleu, ou 128, de DURIEUX) sur un entonnoir de BÜCHNER en s'aidant du vide et faisant repasser le filtrat jusqu'à limpidité parfaite. On essore à fond, on lave la fiole d'attaque et l'acide métastannique resté sur le filtre avec 100 à 150 cm³ d'eau distillée froide employée en plusieurs fois. Le filtrat est évaporé à l'ébulition jusqu'à résidu sirupeux. Le résidu est repris par 30 à 40 cm³ d'eau distillée ; la solution doit être limpide ; si le liquide était louche, on se débarrasserait des traces d'acide métastannique par filtration sur verre poreux (SCHOTT Iena 3 G 4).

©BIU Santé

Le liquide limpide est additionné goutte à goutte de lessive de soude diluée au cinquième, jusqu'à réaction alcaline à la phtaléine. Si l'étain contient du cuivre, on observe alors un précipité bleu sale. On acidule par quelques gouttes d'acide acétique pur, jusqu'à dissolution complète du précipité.

Ajouter au liquide 20 cm³ d'une solution de chromate de potassium environ décinormale (6 gr. 47 p. 1.000). Après un quart d'heure de repos, filtrer sur filtre de verre poreux (Schott Iena 3 G 4).

Le filtrat doit être coloré en jaune par l'excès de chromate ; sa teinte est parfois verdâtre (cuivre), si elle était franchement vert-bleu, on s'assurerait que tout le plomb a bien été précipité en y ajoutant quelques centimètres cubes supplémentaires de la solution de chromate. On lave le vase à précipitation et le filtre avec de l'eau distillée jusqu'à filtrat incolore.

On verse dans le vase à précipitation 5 cm³ de lessive de soude que l'on promène avec soin sur les parois pour dissoudre le précipité resté adhérent. Ce liquide est versé sur le filtre, on favorise la dissolution du chromate de plomb en s'aidant d'un agitateur à bout rond. On aspire le liquide dans une fiole à vide et lave vase et filtre avec de l'eau distillée jusqu'à obtention d'un filtrat incolore.

Le titrage iodométrique du chrome dans cette solution est gêné par la formation d'iodure de plomb, jaune et insoluble.

Cette difficulté peut être tournée par l'un des artifices suivants :

A. — Aciduler avec q. s. d'acide sulfurique à 20 % ; il précipite du sulfate de plomb incolore et l'acide chromique est libéré. Ajouter 1 gr. d'iodure de potassium et titrer l'iode mis en liberté par l'hyposulfite de sodium décinormal en présence d'empois d'amidon.

B. — Aciduler avec q. s. d'acide chlorydrique à 20 %, ajouter 1 gr. d'iodure de potassium. L'iode se libère et l'iodure de plomb cristallise. Ajouter q. s. de solution d'acétate de sodium à 20 % pour redissoudre cet iodure de plomb, et titrer l'iode dans la liqueur limpide, par l'hyposulfite en présence d'empois d'amidon ou de chloroforme.

Un atome de plomb correspond à une molécule de chromate de plomb qui libère trois atomes d'iode :

$$CrO_4H_2 + 3IK + ClH = = Cl_3Cr + 3ClK + 3I + 4OH_2.$$

Il en résulte que 1 cm³ d'hyposulfite décinormal correspond à 6 milligr. 907 de plomb.

N. B. — Le cuivre, fréquent dans les bains d'étamage, passe aussi en majeure partie du moins, dans la solution nitrique. Il peut y être dosé sans grand surcroît de travail : mesurer avec précision à la pipette les 20 cm³ de chromate de potassium exactement décinormal ou de titre exactement connu. Après séparation du chromate de

©BIU Santé

plomb par filtration, le filtrat et les eaux de lavage contiennent l'excès de chromate de potassium, ainsi que le cuivre. Ajouter 2 gr. d'iodure de potassium et, après libération de l'iode, 10 cm³ de solution à 50 % de sulfocyanure de potassium, pour stabiliser l'iodure cuivreux selon la technique de BRUHNS et SCHOORL-KOLTHOFF, rapportée et conseillée par P. FLEURY et L. BOUTOT [10]. Titrer enfin par l'hyposulfite de sodium décinormal en présence d'empois d'amidon : soit N cm³. Si n cm³ d'hyposulfite de sodium N/10 ont été utilisés pour titrer iodométriquement le chromate de plomb selon le procédé que nous décrivons plus haut, le nombre x de centimètres cubes d'hyposulfite décinormal correspondant à l'iode libéré par le cuivre en passant de l'état cuivrique à l'état cuivreux, sera donné par la relation

$$x = N + n - 20.$$

Chaque centimètre cube d'hyposulfite N/10, ainsi consommé, correspond donc à 6 milligr. 36 de cuivre.

La durée totale de ces diverses manipulations n'atteint pas trois heures, et plusieurs dosages peuvent être effectués simultanément.

J. LANGLOIS. Ch. MORIN.

(Travail du Laboratoire des Essais de la Pharmacie centrale des Hôpitaux et Hospices civils de la Seine.)

BIBLIOGRAPHIE

[1] Etamage des ustensiles de cuisine. Jugement du Tribunal de Nice. *Ann. fals. et fraudes*, 1925, 187.

[2] CHEFTEL. Remarque sur la recherche et le dosage du plomb dans l'étamage des boîtes pour conserves. *Ann. fals. et fraudes*, 1932, 156.

[3] BRETEAU (P.) et FLEURY (P.). Sur les difficultés de la séparation et du dosage de petites quantités de plomb dans les soudures et les étamages. *J. Pharm. Chim.*, 1914, (7e s.), **10**, 147.

[4] BRETEAU (P.) et FLEURY (P.). Méthode pour le dosage de petites quantités de plomb dans les bains d'étamage, les étamages et les soudures. *J. Pharm. Chim.*, 1914, **10**, 265.

[5] LASSIEUR (A.). Electroanalyse rapide. *Les Presses universitaires de France*, Paris, 1927, 189.

[6] TREADWELL. Manuel de Chimie analytique. Dunod, Paris, 1921, **2**, 213.

[7] MACHEBŒUF, CHEFTEL et BLASS. Dosage colorimétrique de petites quantités de plomb. *Ann. fals. et fraudes*, 1932, 527.

[8] CHEFTEL et PIGEAUD. Dosage de petites quantités de plomb dans les matières biologiques. *Ann. fals. et fraudes*, 1936, 76.

[9] VANNIER (L.). Essai rapide et simple d'un étain, dosage du plomb. *Ann. fals. et fraudes*, 1912.

[10] FLEURY (P.) et BOUTOT (L.). Etude du procédé LEHMANN modifié pour le dosage du glucose. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1922, **4**, 361.

©BIU Santé

Recherches préliminaires sur le n'garo.

Le nom vernaculaire de n'garo, en bambara, s'applique à un arbrisseau à tiges grimpantes que M. A. CHEVALIER a déterminé comme étant le *Cissus polpunea* G. et P. de la famille de Ampélidacées.

Dans le pays d'origine, où cette plante est très répandue, c'est-à-dire dans les régions de Bamako, Dioila, Koulikoro, le n'garo est utilisé grâce à son mucilage. Celui-ci est réservé jusqu'à maintenant à des usages extramédicaux ; on le mélange en effet au « banco » de construction pour l'aider à durcir, et surtout pour l'empêcher de se fendiller à la longue.

M. le Pharmacien lieutenant-colonel LAFFITTE, des troupes coloniales, chargé de mission, et le gouvernement de l'A. O. F. nous ayant fait tenir un lot de tiges et trois lots de racines provenant de cette plante, nous avons essayé de déterminer dans une étude préliminaire quels pouvaient être les principaux constituants de ces drogues. Nos premières investigations ont porté principalement sur les racines de n'garo. Ce choix nous a été imposé par le fait que nous disposions d'une trop faible quantité de tiges. Sur ces dernières, nous avons limité nos recherches à mettre en évidence les éléments essentiels.

1° *Epuisement systématique.* — 100 gr. de drogue finement pulvérisée (tamis n° 30) sont successivement épuisés par l'éther de pétrole, l'éther, l'ester acétique, l'alcool à 95°, l'eau enfin. Voici les résultats numériques obtenus de ces divers épuisements, en grammes par kilogramme de drogue :

SOLVANTS	EXP. I	EXP. II	EXP. III	MOYENNE
Ether de pétrole	4,50	4,15	4,35	4,33
Ether éthylique.	3,40	3,20	3,35	3,32
Ester acétique	27,30	29,20	28,50	28,30
Alcool à 95°	53,40	55,75	54,20	54,20
Eau	238,75	246,30	244,45	243,15

A. — FRACTION SOLUBLE DANS L'ÉTHER DE PÉTROLE.

C'est une masse blanche, onctueuse au toucher, d'odeur faible, dans laquelle la partie insaponifiable s'élève à 15 %.

Les réactifs de LIEBERMANN et SALKOWSKI nous ont permis d'admettre que cette fraction était surtout constituée par un phytostérol.

©BIU Santé

B. — Fraction soluble dans l'éther.

Elle se présente sous la forme d'une masse aure, de couleur jaunâtre, dont une partie, soluble dans l'eau bouillante, donne les réactions suivantes :

1° $FeCl_3$.	Col. bleue violacée.
2° Acétate neutre de Pb	Précipité blanc jaune.
3° NaOH	Col. rouge.
4° NO_3H.	Col. rouge sang.

Ces réactions permettent de penser à la présence d'un mélange d'acide gallique et d'acide ellagique.

La fraction insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'eau sodique, est probablement formée par un mélange de résine ou d'essences résinifiées.

C. — Recherche des lactones et des alcaloïdes.

Par épuisement au Sohxlet au moyen de l'éther de pétrole et de l'éther, nous avons obtenu des quantités trop faibles de matières extractives pour opérer d'une façon certaine la recherche des lactones et des alcaloïdes.

Aussi, nous avons préféré effectuer ces recherches sur de nouveaux échantillons de la drogue.

1° *Recherche des lactones.* — Les lactones sont des corps généralement solubles dans les divers solvants organiques, dans l'acétone particulièrement et l'alcool à 50°. Cependant, elles sont peu solubles dans l'éther oxyde. Ce sont ces propriétés que nous avons mises à profit pour effectuer la recherche de ces corps.

Le produit obtenu étant soluble dans l'éther, on peut penser qu'il n'existe probablement pas de lactone dans la drogue.

2° *Recherche des alcaloïdes.* — Le mode opératoire pour cette recherche est imposé par ce fait que la drogue est riche en mucilage. Il est malaisé, en effet, de recourir à un épuisement par l'eau acide, la filtration du liquide d'extraction étant assez lente. Aussi est-il préférable de mettre en liberté les alcaloïdes par une base et de les dissoudre dans un solvant organique, et après purification de les salifier par l'acide acétique.

Nous avons choisi comme base le carbonate de soude, comme solvant un mélange alcool éther (1/4 en volume). Sur le produit de l'évaporation de cette solution, repris par très peu d'eau distillée, les réactifs de Bouchardat, Mayer, Mandelin s'étant montrés négatifs, nous avons conclu à l'absence de tout alcaloïde.

©BIU Santé

D. — Fraction soluble dans l'ester acétique.

Cette fraction, colorée en brun rouge, est entièrement soluble dans l'eau bouillante. Cette solution réduit la liqueur de Fehling et précipite abondamment par l'acétate neutre de plomb et l'eau de chaux.

Avec le $FeCl_3$ elle donne un volumineux précipité verdâtre qui indique la présence probable de matières taniques.

Recherche des glucosides. — Nous avons effectué cette recherche par la méthode de Kobert sur le liquide aqueux obtenu après précipitation de la liqueur primitive par : 1° d'une part, l'acétate neutre de plomb ; 2° d'autre part la chaux et filtration.

Dans l'une et l'autre de ces liqueurs, il nous a été possible de mettre en évidence la présence d'un glucoside soluble dans l'ester acétique.

E. — Fraction soluble dans l'alcool.

Dans cette fraction, comme la précédente entièrement soluble dans l'eau, nous avons également recherché la présence d'hétérosides après fixation des impuretés par l'acétate neutre de plomb dans un cas, la chaux dans l'autre, en utilisant la méthode de fixation des hétérosides par le noir diamant suivie de l'élution à l'alcool bouillant. Il nous a été également impossible dans cette fixation de mettre en évidence la présence d'un hétéroside. Cette partie soluble dans l'alcool est essentiellement constituée par un mélange de matières réductrices, de sels minéraux et surtout de tanin.

Le tanin.

Préparation. — Fondée sur le principe suivant : *a*) épuisement de la drogue par l'alcool à 50° ; *b*) précipitation du tanin par acétate neutre de plomb ; *c*) décomposition du précipité dans l'alcool à 50° par l'hydrogène sulfuré ; *d*) évaporation à basse température de la liqueur obtenue.

Caractères. — Ce tanin est une poudre amorphe, de couleur rouge, sa saveur est très astringente.

Réactions :

$FeCl_3$	Précipité verdâtre abondant.
Eau de chaux	Précipité brun rouge.
Acétate et sous-acétate de Pb.	Précipité rouge abondant.

Réaction de Stiasny [1]. Prendre : solution de tanin à 0,40 % : 10 cm³ ; solution de formol à 40 % : 50 cm³ ; HCl pur : 25 cm³.

1. *Bull. Sc. pharm.*, 1934, **41**, p. 261.

©BIU Santé

On porte à ébullition durant 30 secondes, on obtient ainsi une précipitation incomplète. Nous n'avons pas effectué dans ces quelques recherches préliminaires l'étude de ce tanin.

Il semble toutefois qu'on a probablement affaire à un tanin mixte ainsi que paraît l'indiquer la réaction de Stiasny à prédominance catéchique.

F. — Fraction soluble dans l'eau.

Cette partie paraît être surtout intéressante par la grande proportion de mucilage qu'elle renferme. Aussi avons-nous songé à évaluer approximativement la teneur de la drogue en celui-ci.

Extraction du mucilage. — Nous avons d'abord fait appel au procédé ordinairement employé, qui repose sur : 1° l'extraction du mucilage par l'eau tiède, en présence de noir diamant, qui fixe les produits colorés ; 2° la filtration et concentration de la liqueur obtenue ; 3° la précipitation par q. s. d'alcool chlorhydrique à 8 %. La teneur en mucilage des divers échantillons examinés s'est montrée être la suivante :

	PAR KILOGRAMME
N'Garo Koulikoro (racines)	175 gr.
N'Garo Koulikoro (fragments de tiges)	125 gr.
N'Garo Beliko (racines + fragments de tiges)	158 gr.

Ce mucilage a été de nouveau purifié par solubilisation dans l'eau chaude, traitement au noir diamant, filtration et précipitation par addition d'alcool fort en excès. Ce mucilage est alors blanc jaunâtre et il nous a servi à pratiquer les réactions suivantes :

Réactions :

Acétate neutre de Pb à 1 %	Précipité.
Sous-acétate de Pb à 1 %	Précipité.

Eau de chaux V/V pas de précipité ; au bout d'une minute, dans ces conditions, les pectines précipitent.

Eau distillée V/V	Précipité.
Réactif de Fehling.	Pas de réduction.

Recherche des galactanes. — On prend 0 gr. 05 de mucilage, 1 cm³ NO_3H (D = 1,20). On chauffe au bain-marie jusqu'au moment où apparaissent des vapeurs nitreuses. On éloigne alors la flamme. Le volume s'est alors réduit de motié. Par addition d'eau, il se forme un précipité blanc soluble dans l'ammoniaque que l'on examine au microscope et qui présente les caractères de l'acide mucique.

Recherche des arabanes. — On prend 20 gr. de mucilage + 50 gr. HCl. On distille et on traite le distillat par une solution chlorhydrique de phloroglucine. Il se forme un précipité que l'on pèse. Sachant que

©BIU Santé

0 gr. 1627 de précipité correspondent à 0 gr. 1695 de pentose, on en déduit que 100 gr. de mucilage correspondent à 67 gr. 70 de pentose. Ces réactions nous permettent de penser que l'on est en présence d'un mucilage à base de galactanes et arabanes.

Cendres. — Nous avons évalué la teneur en cendres par calcination sulfurique sur ces trois échantillons.

N'Garo Koulikoro (racines)	110,20
N'Garo Koulikoro (tiges)	64,60
N'Garo Beliko (tiges et racines)	86,20

Toxicité. — A titre indicatif : 20 gr. de poudre de racine de n'garo ont été mélangés chaque jour pendant quinze jours à la nourriture d'un lapin. Celui-ci n'a montré aucun signe de perturbation dans son état de santé. L'expérimentation a porté sur quatre de ces animaux. Donc, pratiquement, absence de toxicité de cette drogue.

Conclusions.

En résumé, ces premières investigations montrent que :

1° La plante connue sous le nom de n'garo et déterminée comme étant le *Cissus populnea* de la famille des Ampélidacées, ne renferme vraisemblablement ni alcaloïdes, ni hétérosides, ni lactones ;

2° Par contre, sa teneur en tanin, et surtout en mucilage, est très élevée.

Cela plaide en faveur de son emploi dans le pays d'origine comme antidiarhéique par son tanin et émollient par son mucilage, qualités qui paraissent s'exclure au prime abord, mais qui peuvent être recherchées dans le traitement de certaines affections intestinales. De plus, la grande quantité de mucilage peut jouer le rôle d'encombrant et venir augmenter le volume du contenu intestinal, action mécanique parfois également souhaitable.

Il apparaît que, quel que soit l'emploi auquel on s'arrêtera, la drogue à utiliser devra être de préférence la racine, cela pour deux raisons : la première, parce que cette partie de la plante est beaucoup plus développée, d'après le rapport de M. le colonel Laffitte, que les parties aériennes ; la deuxième, parce que, à poids égal, elle renferme une proportion notablement supérieure de mucilage et vraisemblablement de tanin.

Ainsi qu'il ressort des précédentes conclusions, la forme galénique à utiliser devra renfermer mucilage et tanin. On l'obtient aisément en préparant d'abord un extrait aqueux fluide par digestion de la poudre de racines ; en précipitant ensuite celui-ci par l'alcool acétique à 20 %. On obtient ainsi un produit qui, séché et pluvérisé, donne une poudre de bonne conservation et permet d'atteindre le but désiré.

L. Vignoli. J. Balansard.

©BIU Santé

Stérilisation des pansements en boîtes fermées.

L'autoclavage des objets de pansements en boîtes hermétiquement closes dès l'origine permet-il de certifier leur asepsie ?

Non, affirment MM. A. Gosset et P. Haudroy, puisque la boîte étant fermée, la vapeur saturée ne peut venir au contact des objets (*La Presse Médicale*, 23 septembre 1936, p. 1481).

Oui, répondent MM. Jouan et Poulenc, l'échauffement humide des pansements étant suffisamment garanti par l'humidité naturelle de ces produits, et chaque boîte constituant un petit autoclave dans lequel l'eau vaporisée des tissus crée le milieu humide nécessaire à une bonne stérilisation (*Bull. Sc. pharm.*, novembre 1936, p. 618).

Oui, déclarons-nous pour notre compte, mais à condition de procéder avant fermeture des boîtes à un mouillage complémentaire de leur contenu (*Bull. Sc. pharm.*, mars 1936, p. 145).

Complétant notre étude précitée et constatant un accord unanime sur la nécessité de l'échauffement humide, élucidons tout d'abord les caractéristiques de ce dernier.

Prenant un certain nombre de morceaux de papier filtre et une dizaine de petites lamelles de verre, ensemençons chacun de ces supports avec une goutte de culture de *B. subtilis*, puis desséchons le tout à l'étuve sèche à 120° et non à 37° comme de coutume.

Ces tests doivent encore cultiver, faute de quoi, étant détruits par la chaleur sèche, ils seraient impropres à discriminer l'action de la chaleur humide.

Cette vérification étant faite, disposons séparément tous ces tests desséchés sur une même tablette et introduisant le tout dans l'autoclave à proximité d'un thermographe, stérilisons en pleine vapeur saturée maintenue à 120° durant un quart d'heure. L'opération terminée, nous constaterons que contrairement aux tests sur papier qui sont tous stériles, la majeure partie des tests sur verre donnent lieu à culture.

Dans un cas, le support poreux s'étant imprégné d'eau tant par condensation de la vapeur que par dépôt d'eau vésiculaire, les microbes chauffés noyés ont été tués.

Dans l'autre cas, l'imperméabilité du support n'a pas permis une telle homogénéité du mouillage et partie des microbes sporulés n'ont pas été détruits parce que chauffés à sec.

La stérilisation par chaleur humide n'est donc pas conditionnée par l'humidité de la vapeur qui enveloppe les microbes, mais par le mouillage des microbes eux-mêmes, ou autrement dit des pansements qui les supportent.

©BIU Santé

Opérant maintenant sur tests de toile ensemencés de staphylocoques, chauffons-les durant quinze minutes : les uns dans une étuve sèche réglée à 70°, les autres dans un autoclave contrôlé par thermographe et maintenu cinq minutes à 70°.

Seuls, ces derniers tests ne cultiveront plus et pourtant dans l'un et l'autre cas l'humidité du support toile est restée sensiblement identique, soit 12 %. L'humidité du support aurait donc un pouvoir microbicide différent suivant qu'elle agit comme eau d'imbibition ou comme eau de condensation.

Expérimentons maintenant sur une boîte métallique de 1 litre qui, suffisamment résistante, contient 50 gr. de gaze et en outre deux dispositifs de contrôle permanent, l'un manométrique, l'autre thermométrique.

Dans une première expérience, la boîte hermétiquement close est autoclavée sans mouillage complémentaire de son contenu, naturellement humide à 8 p. 100. Dans le deuxième essai, on a ajouté au fond de la boîte 7 gr. d'eau.

Les résultats sont consignés sur les deux graphiques ci-joints, la durée des opérations étant portée en abscisses et les pressions ou températures en ordonnées.

Le trait plein 1, donné par le thermographe, se réfère aux températures successivement transmises aux pansements. Le trait discontinu 2, donné par le manomètre, se réfère aux pressions intérieures de la boîte. Le trait 3, donné par le manomètre de l'autoclave, se réfère à la fois aux pressions et températures de la vapeur qui garnit l'autoclave. Enfin les traits pointillés, déterminés par le calcul, indiquent les pressions qui, engendrées dans la boîte, correspondent : pour le plus bas aux pressions de l'air sec initialement confiné dans le récipient, pour le plus haut aux pressions totalisées de l'air et de la vapeur supposée saturée.

L'interprétation de ces graphiques n'est possible que par le calcul, et nous ne saurions nous en dispenser pour justifier nos conclusions. Les raisonnements qui suivent étant applicables à chacun des moments des deux graphiques, prenons l'un quelconque d'entre eux, le premier par exemple, au temps vingt-deux minutes.

A cet instant, les températures sont de 142° dans l'autoclave et de 120° dans la boîte, les pressions correspondantes étant de 2 K^{os} 800 à l'extérieur de la boîte (vapeur saturée) et de 1 K° 700 à l'intérieur (air humide).

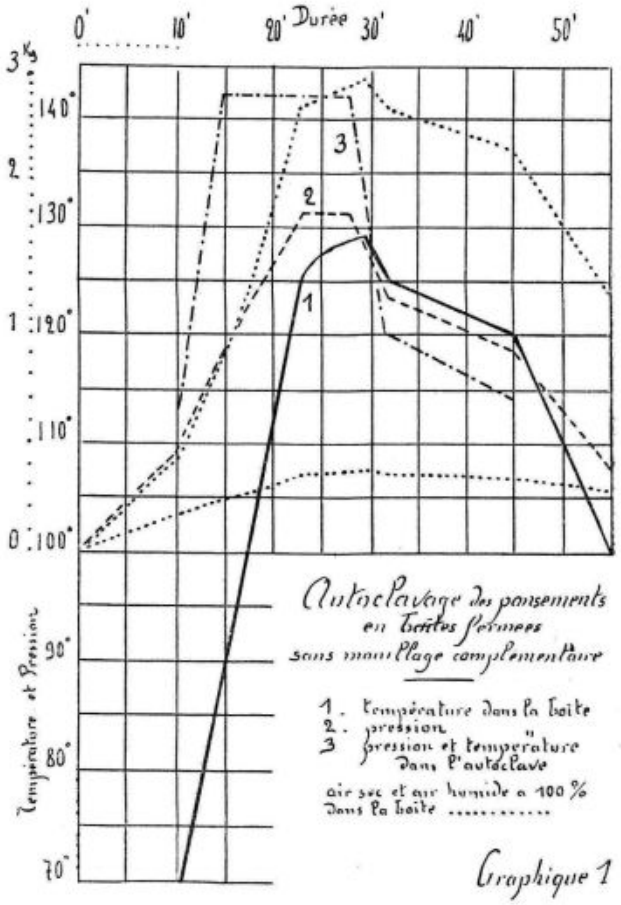
Quel est à ce moment le degré d'humidité de l'air confiné dans la boîte, sachant qu'à la température de 120° :
la pression de l'air

$$H' = H \frac{1 + \alpha t'}{1 + \alpha t} = 760 \frac{1.44}{1.055} = 1.037 \text{ mm.} = 1 \text{ K° } 364$$

©BIU Santé

la pression de la vapeur saturée = 149 mm. = 1 K° 962.
la pression absolue de l'air humide à 100 % étant donc au total de 3 K^{os} 326, soit en pression effective 2 K^{os} 326.

Comme d'autre part le taux d'humidité cherché est proportionnel



Graphique 1

aux tensions de vapeur, le pourcentage de l'humidité sera en l'espèce donné par l'égalité :

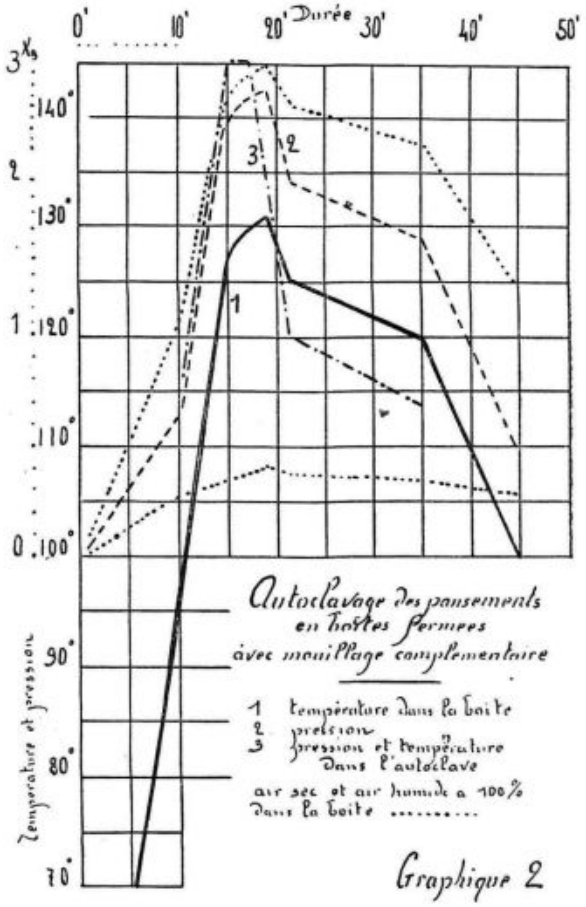
$$\frac{1.7 - 0{,}364}{2.326 - 0{,}364} = \frac{x}{100} \qquad \text{d'où} \qquad x = 68\ \%$$

En définitive, la vapeur générée dans la boîte au temps vingt-deux minutes n'est pas saturante et le poids d'eau qu'elle contient sera de

©BIU Santé

0 gr. 746 = 1.098 × 0,68, le poids 1.098 étant celui du litre de vapeur saturée à la même température.

Procédant de la sorte, il nous est donc possible de connaître à chaque instant et le degré d'humidité de la vapeur générée dans la



Graphique 2

boîte et le poids des condensations qui résultent de la décroissance des poids de la vapeur.

Boîte de 1 litre. Compresses gaze 50 gr.

GRAPHIQUE N° 1. — *Pas de mouillage complémentaire.*

Température	95°	120°	129°	125°	120°	20°
Humidité de la vapeur.	100 °/₀	68 °/₀	47,2 °/₀	40 °/₀	28,9 °/₀	100° °/₀
Poids	0 gr. 510	0 gr. 746	0 gr. 671	0 gr. 511	0 gr. 317	0 gr. 017
Eau condensée. . . .	Néant.	Néant.	0,075	0,235	0,429	0,729

©BIU Santé

GRAPHIQUE N° 2. — *Avec mouillage complémentaire.*

Température	120°	131°	125°	120°	20°
Humidité de la vapeur . . .	100 °/₀	88,8 °/₀	70 °/₀	66 °/₀	100 °/₀
Poids	1 gr. 098	1 gr. 333	0 gr. 891	0 gr. 724	0 gr 017
Eau condensée	Néant.	Néant.	0,439	0,609	1,316

Au vu de ces tableaux, on pourrait supposer que la condensation, bien que plus réduite lorsqu'il n'y a pas mouillage préalable, est encore suffisante ; mais pour qu'il y ait stérilisation, faut-il encore que l'eau de condensation mouille les pansements, ce qui reste à vérifier.

A cet effet, un certain nombre de boîtes, couvertes de papier-filtre sur leur face interne puis remplies de compresses et fermées, ont été autoclavées dans les essais ci-dessus. La gaze pesée avant et aussitôt après stérilisation a donné les poids suivants, rapportés pour plus de clarté à 100 gr. de gaze :

Sans mouillage initial, perte de poids.	— 1,30 °/₀
Avec mouillage initial, gain de poids	+ 1,50 °/₀

le pourcentage — 1,30 étant d'ailleurs de — 2,11 dans les essais de MM. JOUAN et POULENC.

Autrement dit, sur les quantités de vapeur condensées qui au total étaient respectivement de 1,46 et 2,63 pour 100 gr. de gaze, nous ne retrouvons dans les compresses que 0 gr. 16 et 1 gr. 50 d'eau, le surplus s'étant évidemment condensé sur les parois froides de la boîte.

En de telles conditions, la stérilisation sans mouillage complémentaire semble au moins incertaine, l'humidité conférée au-dessus de 120° étant pratiquement nulle.

Sous bénéfice de cet exposé, nous pouvons répondre :

A MM. GOSSET et HAUDUROY que, bien qu'il n'y ait pas contact entre la vapeur de l'autoclave et les pansements, ces derniers peuvent néanmoins être stérilisés par la vapeur générée dans les boîtes closes.

A MM. JOUAN et POULENC que, pour que cette dernière hypothèse qu'ils admettent soit réalisée, il faut que la boîte qu'ils comparent à un petit autoclave contienne une quantité d'eau suffisante. A ce point de vue, la stérilisation sera facilitée par l'augmentation de la densité, du tassement et de l'humidité naturelle des objets de pansements.

Pour le surplus, la boîte fermée ne saurait être comparée à un petit autoclave. Dans l'autoclavage des boîtes ouvertes, la stérilisation s'opère durant la période d'échauffement, la vapeur toujours saturée venant se condenser sur les pansements autant qu'ils sont plus froids.

Dans l'autoclavage des boîtes fermées, la stérilisation ne s'opère que dans la période de refroidissement, la vapeur qui plus ou moins sèche est générée dans la boîte, ne pouvant mouiller des pansements

©BIU Santé

déjà chauds, mais se condensant du fait même de son refroidissement. Le mouillage complémentaire que nous préconisons augmente le poids de ces condensations qui seules caractérisent la chaleur humide. Il permet en outre d'accélérer l'échauffement des pansements et d'y générer une vapeur saturée à plus haute température, 120° au lieu de 95°.

Le processus de la stérilisation étant différent suivant que les boîtes sont ouvertes ou fermées, il en sera de même pour la technique des opérations. Dans le premier cas la stérilisation sera terminée lorsque la vapeur admise dans l'autoclave y aura été maintenue durant quinze minutes à sa pression maxima ; dans le deuxième cas la stérilisation par chaleur humide ne sera même pas commencée. Elle débutera seulement à la cessation du chauffage et se prolongera autant que la température des pansements ne sera pas inférieure à 120°.

D'autre part, les boîtes fermées peuvent se déformer par excès de pression soit extérieure, soit intérieure. Nous référant aux traits 3 et 2 de nos graphiques, il apparaît que suivant que les pansements seront secs ou mouillés, les boîtes travailleront à l'écrasement (échauffement) ou à l'éclatement (refroidissement). Toutefois, dans cette dernière hypothèse, il est facile d'y remédier par un apport d'air comprimé.

En résumé, remplir les boîtes de pansements et avant fermeture, disposer sur l'un des fonds une feuille de coton d'autant plus mouillée que la boîte est plus grande.

Introduire dans l'autoclave et, après dix minutes de vapeur fluente, porter rapidement la pression du stérilisateur à 3 K^{08}.

Cesser alors de chauffer puis, maintenant l'égalité entre les manomètres autoclave et boîte-témoin, refroidir rapidement à 125° tant par vidange de l'autoclave que par admission d'air comprimé. Attendre enfin quinze minutes puis détendre à l'atmosphère.

Dans l'intérêt général, nous avons cru utile de faire cette étude, la stérilisation des pansements en boîtes fermées présentant de réels avantages économiques et pratiques qui, dans l'avenir, généraliseront ce nouveau mode de présentation. Remercions en terminant et la Société des Pansements Prima, dont la collaboration nous a été si utile au cours de ces essais, et le *Bulletin des Sciences pharmacologiques* dont la bienveillance fut si précieuse à leur divulgation.

A. Leseurre,

Ancien chimiste-expert de la Ville de Paris,
Pharmacien ex-interne des hôpitaux.

©BIU Santé

La pénétration de l'alcool dans les cordes à catguts.

Parmi les différents problèmes qui se présentent au pharmacien concernant la pénétration du catgut, celui de la pénétration de l'alcool dans la corde est d'une grande importance. Presque tous les catguts sont présentés au chirurgien dans un tube scellé et rempli d'alcool.

Ce liquide joue un double rôle : 1° Il agit comme agent de stérilisation, et 2° comme agent de conservation. Plusieurs laboratoires stérilisent en effet les catguts par la tyndallisation dans l'alcool à 90°, qui n'altère en rien les qualités de la corde même après un temps assez long.

C'est vers 1900 que le problème de la pénétration dans les catguts de différents liquides en général, et de l'alcool en particulier, a soulevé beaucoup de polémiques. Les recherches faites à cette époque ont donné souvent des résultats contradictoires.

Ce problème de la pénétration des liquides dans les catguts n'a pas été résolu et nous avons repris cette étude.

Déjà Schaeffer [1], en 1896, trouve quelque chose d'anormal en procédant à la stérilisation et au contrôle bactériologique du catgut. « Il y a, dit-il, entre les albuminoïdes et les corps gras, des formations qui englobent des bactéries et présentent une défense exceptionnellement grande contre l'action des antiseptiques ». Il pose la question de la pénétration de l'antiseptique à travers la corde afin d'atteindre les bactéries situées dans les couches du catgut. Cette idée de Schaeffer fit rapidement son chemin et les spécialistes conseillèrent de dégraisser les cordes.

Par la suite, ce système de dégraissage fut à son tour critiqué, comme étant insuffisant pour permettre facilement la pénétration de l'antiseptique. « Nous pouvons dire, écrivaient Kuhn et Rössler [2], que la coagulation gélatineuse empêche la pénétration à l'intérieur des cordes de corps désinfectants, même après leur dégraissage ».

Avant de passer à l'exposition de nos essais sur la pénétration de l'alcool à froid dans les catguts, il est intéressant de relater les travaux qui ont été faits avant nous sur ce problème.

Greife [3] laissait séjourner les catguts préalablement dégraissés dans l'eau distillée colorée au bleu de méthylène pendant quarante-huit heures. Il trouve que le centre de la corde n'est pas touché. L'eau n'a pénétré que dans la périphérie de la corde et au tiers de son diamètre.

Legueu [4] prétend que ni l'alcool, ni l'acétone agissant sous pression, ni même une tyndallisation à 60° dans ces liquides ne

©BIU Santé

peuvent donner une certitude absolue de la stérilisation du catgut, car ces produits ne pénètrent pas la corde ; par contre, il affirme que seuls les milieux aqueux la pénètrent complètement.

Concernant l'alcool, Legueu précise que ce liquide ne pénètre pas jusqu'au centre de la corde. Par le procédé Répin, dit-il, l'alcool durcit la couche supérieure de la corde et protège ainsi les couches intérieures contre la pénétration. Pour constater le degré de la pénétration, Legueu employait de l'alcool coloré. Picqué lui fit les objections suivantes : 1° Il est possible que les cordes essayées par Legueu n'étaient pas bien dégraissées ; 2° « Comment peut-on soutenir qu'une vapeur transporte des particules solides de densités plus grandes ; ce transfert des particules colorantes au centre du catgut qu'il considère comme caractéristique de la pénétration est un fait absolument contraire aux lois fondamentales physiques (1) ».

Selon Picqué, la pénétration de l'alcool sous pression est parfaite, à condition que les cordes soient bien dégraissées et il affirme que la méthode Répin lui donne satisfaction.

A la fin de l'année 1906 paraît un nouveau travail de Baudoin sur la stérilisation du matériel chirurgical [5]. Baudoin par des essais répétés confirme les observations de Legueu. Il fait des essais de pénétration avec différents liquides anhydres en chauffant des cordes préalablement dégraissées à 60° sous pression dans ces liquides. Ayant fait des coupes transversales il constate que seule la surface du catgut est colorée tandis que le centre conserve sa couleur primitive. Par contre une corde ayant séjourné dans l'eau colorée est complètement pénétrée par le colorant.

Au courant de la même année, au Danemark, Claudius fait paraître un travail dans lequel, il traite la même question [6]. Il attire l'attention sur la pénétration rapide des solutions aqueuses d'iode dans les catguts. Il démontre aussi que la pénétration de l'alcool, de l'acétone, du xylol et du chloroforme en comparaison avec celle de l'eau est très difficile. Ainsi l'alcool et l'acétone, selon Claudius, ne pénètrent pas les cordes, même après cent jours de contact.

En 1908, Heerfordt [7] a publié un travail dans lequel il confirme les résultats obtenus par Claudius. Il étudie également les essais de pénétration de l'alcool, du xylol, du chloroforme, de la paraffine liquide, de l'éther, de l'huile d'olive et de l'eau. Aucun liquide, sauf l'eau, ne pénètre complètement le catgut. Heerfordt a d'autre part essayé de faire pénétrer dans la corde différents sels comme le chlorure de sodium, le sulfate d'ammonium, etc., en solutions saturées. Il a constaté que les solutions saturées ne pénètrent pas la corde si

1. *Bulletin et Mémoires Soc. de Chirurgie*, séance du 7 février 1906, **32**, p. 145.

©BIU Santé

celle-ci est sèche. Dès que la corde est mouillée, les sels commencent à y pénétrer.

Debuchy [8] a aussi contribué à l'étude de la pénétration de différents liquides dans les catguts. Parmi les corps qui ne peuvent pénétrer dans les cordes, il classe le chloroforme, l'acétone, la benzine et l'alcool absolu. Les solutions aqueuses, selon Debuchy, pénètrent rapidement et complètement.

Le travail le plus récent concernant le même problème est celui de Murstad [9]. Cet auteur a fait de nombreux essais avec de l'alcool, à différents titres alcoométriques, coloré par le violet de gentiane. Le catgut était laissé en contact avec ces solutions pendant trois jours et examiné sur des coupes transversales. Murstad trouve que la pénétration de l'alcool dans la corde commence seulement pour un alcool d'environ 40°.

De tous ces travaux se dégage un fait sur lequel tous les auteurs sont d'accord : la corde est pénétrée complètement et rapidement par l'eau seulement. Les liquides anhydres la pénètrent difficilement, incomplètement et même pas du tout.

A notre avis, les travaux auraient donné des résultats meilleurs si le but exclusif de la recherche eût été uniquement la pénétration des liquides dans les catguts. Malheureusement nombre d'auteurs traitent ce problème comme un sujet secondaire qui doit servir d'explication à des recherches antérieures. C'est pour cette raison que nous ne trouvons pas un travail méthodique qui puisse élucider d'une façon complète ce problème.

La pénétration ne se fait pas dans le même temps ou de la même façon sur des cordes différentes. Les cordes n° 3, par exemple ont un diamètre et une surface plus restreints que le n° 6 ou le n° 10. Les concentrations des liquides, comme nous le verrons, se comportent différemment sur les cordes au point de vue de la rapidité de la pénétration. D'autre part, les travaux précédents n'ont pas cherché la différence de pénétration dans des cordes dégraissées et non dégraissées.

Nous avons entrepris une étude sur la pénétration de *l'alcool à froid* dans la corde.

Nous avons tout d'abord examiné la pénétration de l'alcool à différentes concentrations aux titres alcoométriques, notamment à 20°, 60°, 90°, 95° et de l'alcool absolu, en prenant comme terme de comparaison l'eau distillée. Les test-objets étaient des morceaux des cordes de 20 cm. environ de longueur, des n^{os} 3, 6 et 10 qui correspondent respectivement à un diamètre de 0 mm. 20 à 0 mm. 30, de 0 mm. 60 à 0 mm. 70 et de 1 mm. à 1 mm. 10. Les essais ont été faits comparativement sur des cordes non dégraissées et sur des

©BIU Santé

cordes semblables dégraissées à l'éther sulfurique pendant seize heures au Soxhlet. L'examen des cordes est fait après trois, sept, quinze, trente, quatre-vingt-dix et cent quatre-vingts jours de séjour dans ces liquides.

Le colorant employé pour ces essais est le violet de gentiane en dissolution dans les liquides indiqués, dans la proportion de 1 %.

Les résultats de ces essais sont enregistrés dans les tableaux suivants :

En examinant les tableaux, nous apercevons que l'alcool à 20° pénètre différemment dans les cordes dégraissées et non dégraissées. Toutes les cordes dégraissées sont parfaitement pénétrées après trois jours de contact avec le liquide, par contre les cordes non dégraissées, notamment les nos 6 et 10 ne le sont pas. Après sept jours de contact les cordes non dégraissées n° 10 ne sont pas pénétrées par l'alcool à 20°. Ce n'est qu'après quinze jours seulement que ces cordes sont pénétrées définitivement par cet alcool. Un séjour plus long dans ce liquide, de trente jours par exemple, ne désagrège pas les catguts, et ne les transforme pas en masse gélatineuse comme cela se produit avec le témoin (immergé dans l'eau distillée). Une concentration alcoolique si faible qu'elle soit protège donc le catgut contre une désagrégation complète.

Plus la concentration alcoolique est forte, plus faible est son pouvoir de pénétration. C'est ainsi qu'après trois ou sept jours de contact, l'alcool à 60° ne pénètre pas complètement dans les catguts. Cependant nous constatons une coloration plus intense dans le cas des catguts dégraissés en comparaison avec les mêmes cordes non dégraissées. Cela prouve que l'alcool a pénétré plus activement dans les catguts dégraissés.

Après quinze jours, la pénétration de l'alcool à 60° est complète. On constate cependant toujours une légère différence de coloration dans le centre et sur la périphérie.

Néanmoins on peut considérer la pénétration de l'alcool à 60° comme parfaite pour les cordes dégraissées et non dégraissées après un contact de quinze jours.

L'alcool à 90° pénètre encore plus difficilement. Après quinze jours on voit la périphérie colorée et le centre complètement clair. Les cordes dégraissées ne diffèrent pas beaucoup des cordes non dégraissées.

Au trentième jour la pénétration est un peu plus profonde. Après trois mois de contact elle n'est pas encore réalisée. Il faut attendre six mois pour avoir une pénétration parfaite et régulière dans toutes les cordes par l'alcool à 90°.

Quand à l'action de l'alcool à 95°, elle ne diffère guère de celle de

©BIU Santé

	EAU DISTILLÉE	ALCOOL A 20°	ALCOOL A 60°	ALCOOL A 90°	ALCOOL A 95°	ALCOOL ABSOLU
Pénétration de l'alcool après trois jours :						
Cordes n°s 3, 6 et 10 non dégraissées.	Pénétration parfaite.	Pénétration parfaite au n° 3. Les n°s 6 et 10 ne sont pas pénétrés complètement.	Pénétration imparfaite.	Périphéries foncées. Les centres sont incolores et transparents.	Périphéries colorées. Centres clairs et transparents.	Légère coloration à la périphérie. Centres incolores.
Cordes n°s 3, 6 et 10 dégraissées.		Pénétration parfaite.	Pénétration imparfaite, mais plus prononcée que dans les mêmes cordes non dégraissées.		Les n°s 3 et 6, voir plus haut. Au n° 10, on voit la pénétration du colorant par les interstices des torses.	
Pénétration de l'alcool après sept jours.						
Cordes n°s 3, 6 et 10 non dégraissées.	Pénétration parfaite.	Pénétration parfaite aux n°s 3 et 6. Au n° 10 le centre est moins coloré que les bords.	Voir la pénétration après trois jours.	La périphérie colorée occupe 1/4 de diamètre de la coupe. Les centres sont clairs et transparents	Même pénétration que l'alcool à 90°.	Voir pénétration après trois jours.
Cordes n°s 3, 6 et 10 dégraissées.		Pénétration parfaite.				
Pénétration de l'alcool après quinze jours :						
Cordes n°s 3, 6 et 10 non dégraissées.	Pénétration parfaite.	La pénétration est complète, cependant les périphéries ont une coloration plus prononcée que les centres.		Périphéries colorées. Centres clairs.	Périphérie colorée. Centre clair.	Voir pénétration après trois jours.
Cordes n°s 3, 6 et 10 dégraissées.		Pénétration parfaite.		Périphéries colorées Centres clairs. Au n° 3 on aperçoit des membranes fibres très foncées se dirigeant vers le centre.		
Pénétration de l'alcool après trente jours :						
Cordes dégraissées et non dégraissées n°s 3, 6 et 10.	Pénétration complète.	Pénétration complète.	Pénétration complète.	Les périphéries sont plus colorées que les centres. La pénétration est plus complète que dans les cas précédents.	Les périphéries sont colorées Les centres sont incolores.	La bande colorée à la périphérie est plus large que dans les cas précédents.
Pénétration de l'alcool après quatre-vingt-dix jours :						
Cordes dégraissées et non dégraissées n°s 3, 6 et 10.	Pénétration complète.			Coloration hétérogène. Centres incolores.	Mêmes phénomènes que dans la pénétration de l'alcool à 90°.	Les centres sont incolores. Les périphéries sont colorées inégalement.
Pénétration de l'alcool après cent quatre-vingt jours :						
Cordes dégraissées et non dégraissées n°s 3, 6 et 10.	La pénétration est régulière et complète partout.					

l'alcool à 90°. Celui-ci est peut-être un peu plus lent à pénétrer mais les résultats dans le même temps sont à peu près identiques (2).

L'alcool à 95° pénètre complètement tous les catguts après six mois de contact.

Le même temps est nécessaire pour la pénétration complète de l'alcool absolu.

Les conclusions suivantes se dégagent de nos recherches :

1° Contrairement à ce qu'avance Greiffe qui trouve que l'eau ne pénètre pas la corde après quarante-huit heures de contact, nous affirmons que quelques heures suffisent pour que la corde soit pénétrée complètement par l'eau. Par contre, son opinion que la pénétration se fait par couches concentriques de la périphérie vers le centre est parfaitement juste ;

2° Debuchy, affirmant que l'alcool à 100° était un liquide ne pénétrant pas dans les cordes, à émis une opinion trop absolue ; en réalité, l'alcool à 100° pénètre bien la corde mais après un temps assez long (six mois) ;

3° La pénétration de la corde est d'autant moins rapide que la concentration alcoolique est plus forte ;

2. Signalons toutefois un fait intéressant. Les torses des cordes n° 10 dégraissés après un contact de trois jours dans l'alcool à 95° sont relâchés et les lanières se sont séparées les unes des autres. Chaque lanière se colore à la périphérie, mais l'intérieur est complètement incolore.

Cette pénétration par les interstices laissés entre les lanières rappelle le mode de pénétration des macrophages pendant la résorption des catguts, décrit par A. Goris et Rolland [10].

©BIU Santé

4° Plus la concentration alcoolique est forte, moins on remarque des différences de pénétration entre les cordes dégraissées et non dégraissées ;

5° Le minimum de temps nécessaire à la *pénétration à froid* de l'alcool d'une concentration à 60° dans tous les catguts est de quinze jours ;

6° Le minimum de temps nécessaire à la *pénétration à froid* de l'alcool d'une concentration de 90°, 95° et 100° est d'environ six mois.

MAX RUDERMAN.

BIBLIOGRAPHIE.

[1] SCHAEFFER. Ueber Katgutsterilisation. *Berliner Klin. Wochensch.*, 1896, **33**, p. 669.

[2] KUHN et RŒSSLER. Katgut steril vom Schlachttier als frischer Darm vor dem Drehen mit Iod oder Silber behandelt. *Deutsche Zeitsch. für Chir.*, **1907**, **86**, p. 150.

[3] GREIFE. Renntiersehnenfæden als Naht-und Ligaturmaterial. *Münchener Medizin. Wochensch.*, 1905, **49**, p. 1005.

[4] LEGUEU et PICQUÉ. Nouveau procédé de stérilisation du catgut. *Bull. et Mém. Soc. de Chir.*, 1906, **32**, p. 141 et 145.

[5] BAUDOIN. Essais critiques sur la stérilisation du matériel chirurgical. *Thèse Doct. Méd.*, n° 452, 1906, Paris.

[6] CLAUDIUS. Undersogelser over Iodkatgut et Indloeg i Katgutsporgsmaaalet. Kjobenhaven, 1906, p. 92.

[7] HEERFORDT. Untersuchungen über Katgut mit Anwendung der vorderen Augenkammer als Impfstelle. *Archiv für Klin. Chir.*, 1908, **85**, p. 139.

[8] DEBUCHY. Contribution à l'étude des catguts ; catgut à « l'azotate d'argent », catgut iodé. *Journ. de pharm. et de chim.*, 1913 (7e s.), **7**, p. 431.

[9] MURSTAD. Tetanus efter operationer. *Medical revue, Bergen*, 1921, **38**, p. 358.

[10] GORIS et ROLLAND. Sur la résorption du catgut. *Annales Inst. Pasteur*, 1917, **31**, p. 269.

VARIÉTÉS

Les plantes insecticides dites « à roténone ».

L'étude des Légumineuses renfermant des principes actifs du groupe de la roténone a pris, au cours de ces dernières années, une extension mondiale. Sans nul doute, c'est l'orientation de la recherche vers un insecticide peu ou pas toxique pour l'homme qui est à la base de ces investigations, dont le pyrèthre et les pyréthrines ont été le premier exemple ; toutefois, chose importante à noter, il semble

©BIU Santé

que c'est uniquement parmi les espèces végétales jouissant d'une action stupéfiante sur les poissons que l'on trouvera celles qui permettront de lutter efficacement et économiquement contre les insectes déprédateurs et leurs larves.

Si les pyréthrines, dont l'extraction est coûteuse et la conservation délicate, n'ont pas donné tout ce que l'on en pouvait espérer, elles restent quand même dans le domaine de l'application et les beaux travaux de Ruzicka, de Ripert, de Gaudin et bien d'autres, auront, dans cette direction scientifique et économique, suscité d'autres recherches d'un intérêt équivalent et une émulation de bon aloi.

En ce qui concerne les *espèces à roténone*, la bibliographie scientifique s'est brusquement enrichie en quelques années d'un nombre considérable de travaux effectués dans les diverses parties du monde.

Les connaissances acquises permettent déjà de grouper les résultats et c'est ce que vient de faire, avec un soin minutieux, M. Jean Vinas, ingénieur-chimiste I.C.T., qu'il faut également féliciter de l'index bibliographique faisant suite à la revue qu'il consacre à la question et dont nous allons résumer les principaux points (1).

De tout temps, l'homme a connu les propriétés ichtyotoxiques de bon nombre de végétaux et a utilisé ceux-ci pour la capture du poisson nécessaire à son alimentation.

Aristote et Dioscoride citent des Euphorbiacées et des *Verbascum*, d'où le nom de *barbascos* donné à certaines espèces stupéfiantes des poissons, employées en Amérique du Sud concurremment avec les *timbos* et les *cubés*.

Tantôt, le principe toxique se rencontre presque d'une manière exclusive dans les racines (*Derris*, *Lonchocarpus*, *Millettia*, *Mundulea*) ; tantôt les graines ou les feuilles sont seules actives, mais, au lieu de roténone, renferment des produits très voisins, la déguéline et la téphrosine.

Beaucoup d'autres espèces, également toxiques pour les poissons, semblent d'un moindre intérêt et leur activité est souvent due à la présence de saponines.

En Chine, les maraîchers connaissent, de longue date, l'utilisation des *Derris* et les cultivateurs cambodgiens celle du *Stemone tuberosa*. En Indo-Malaisie, on cultive aujourd'hui en abondance les *Derris elliptica* et *D. malaccensis* variété *sarawak*.

Dans toute la région amazonienne, au Brésil, en Bolive et au Pérou, on recueille les racines des *Lonchocarpus*, dont le *L. Nicou*, qui porte le nom de « *cubé* », est le plus intéressant.

1. J. Vinas. Préparation et emploi des insecticides roténonés. *Rev. Bot. appliquée*, Paris, juin 1937, n° 190, **17**, p. 419-433.

©BIU Santé

D'autres espèces sauvages des forêts brésiliennes, appartenant à des familles botaniques différentes, sont également exploitées dans le même but, sous le nom de « *timbo* ».

En Afrique intertropicale, on connaît de nombreuses espèces servant à la capture du poisson, et, de l'une d'elles, le *Tephrosia Vogelii* a été retiré un composé chimique, la téphrosine, voisin de la roténone. Cette plante est même cultivée comme engrais vert et facile à se procurer.

Nul doute qu'une étude que nous poursuivons, en particulier sur divers *Millettia* et *Mundulea*, n'amène à des conclusions également intéressantes.

Le problème, comme on le voit, s'est singulièrement élargi, et s'il est susceptible de donner encore de grandes satisfactions à la recherche scientifique pure, il est également vraisemblable qu'il aura une certaine répercussion dans le domaine des applications à la lutte contre les ravageurs de l'agriculture.

Constituants actifs principaux. — Le premier, E. Geoffroy, en 1895, put séparer du *Robinia* (*Lonchocarpus*) *Nicou* une substance qu'il dénomma *nicouline*, dont Nagaï, en 1902, donna les constantes physiques et, l'ayant retirée du *Derris*, en japonais *rohten*, il l'appela *roténone*.

Quelques années plus tard (1907), Hanriot isola du *Tephrosia Vogelii* une substance active qui reçut le nom de *téphrosine*.

Takei établit la formule de la roténone et Clark celles de son isomère, la *déguéline* et de leurs dérivés hydroxylés, la *téphrosine* et le *toxicarol*.

L'action insecticide de la déguéline (optiquement active) est sensiblement celle de la roténone ; celle de la téphrosine est moindre et le toxicarol n'agit plus ou à peine.

A noter que *les formes extractives sont plus actives* que les produits purs qu'elles renferment, ce que nous avons montré tant de fois au sujet de drogues à activité physiologique, utilisées en thérapeutique.

Il y a même plus et le fait est admis en pratique, *ce sont les poudres fines de ces plantes qui possèdent la plus grande toxicité.*

L'explication de ce fait n'est pas donnée, mais on a émis l'hypothèse d'une action stimulante des divers constituants de la résine, dont la téphrosine et le toxicarol en particulier, sur la roténone et la déguéline.

D'ailleurs, il faut faire remarquer l'augmentation de toxicité de la roténone en solution huileuse ou par addition de certains agents « mouillants ».

De ces particularités, il résulte que les méthodes de dosage chimique de la roténone ne permettent pas d'en déterminer avec précision le pouvoir insecticide ; elles peuvent surtout être considérées

©BIU Santé

comme un moyen commode pour établir la valeur marchande des produits.

Les méthodes biologiques, de leur côté, donnent des résultats qui ne peuvent être concordants et suffisamment approchés que dans des conditions rigoureusement analogues.

Comme pour les préparations pyréthrinées, les deux sortes de méthodes se complètent et, pour l'un comme pour l'autre de ces insecticides, il faudra les employer concurremment dans la pratique courante d'appréciation de la valeur des produits commerciaux.

Toxicité. — Par voie buccale, on peut considérer la roténone comme inoffensive chez l'homme (2) ; mais, par injection sous-cutanée, les extraits de plante à roténone sont toxiques et c'est pourquoi bon nombre d'entre elles entrent dans la composition des poisons de flèches, dont la blessure entraîne des troubles respiratoires et la mort par asphyxie.

Employée pour la chasse, il en résulte que le gibier tué peut être consommé sans danger, mais, cependant, la toxicité de la roténone existe pour certains animaux à sang chaud, comme le rat, le chien, mais à doses déjà relativement élevées.

La respiration des poussières émises pendant le broyage des racines provoque de l'éternuement, du larmoiement, un fourmillement désagréable et parfois des nausées (Danzel), ce qui implique que, au cours des manipulations pour la préparation des poudres insecticides par l'industrie, certaines précautions doivent être prises afin d'éviter des désagréments tels que : irritation de la gorge, inflammation des épidermes, surtout quand il y a transpiration, mais en fait on n'a jamais constaté d'intoxication grave.

Finkelstein fixe la dose toxique moyenne pour les insectes à 0 milligr. 003 de roténone (3/1.000 de milligramme) par gramme d'animal, tandis qu'il faudrait 1 milligr. 5 pour le toxicarol.

Les pucerons, les araignées rouges, les thrips, sont particulièrement sensibles, mais on doit employer des produits additionnés de solvants huileux ou de mouillants appropriés.

Usages. — On trouve dans le commerce des poudres de *Derris* ou de *Lonchocarpus* très actives, qu'il faut mélanger à des poudres inertes, le talc ou le kaolin en particulier ; il existe déjà un grand nombre de formules spécialisées dans lesquelles entrent la poudre roténonée ou des extraits de plantes, mélangés ou non, aux mêmes produits du chrysanthème (pyrèthre) insecticide, car on n'emploie ni les pyrèthrines pures, ni la roténone ou la déguéline pures, d'un prix prohibitif, et, toutes choses égales, moins actives que les préparations extractives ou les poudres.

2. Haag a pu ingérer 150 milligr. de roténone sans être incommodé.

©BIU Santé

En résumé, *Derris*, cubé, pyrèthre, par leur teneur en principes éminemment toxiques par contact pour la plupart des insectes et leurs larves, constituent des acquisitions précieuses pour la phytopharmacie.

Il existe encore quelques incertitudes sur l'origine botanique des meilleures espèces de plantes à roténone, mais les recherches entreprises de toutes parts ont donné des précisions telles que l'on peut considérer cette question comme définitivement entrée dans la voie de l'application pratique.

On a même réalisé des mélanges polyvalents en associant aux préparations pyréthrinées ou roténonées des ions Cu, Zn, ou d'autres substances comme l'huile de pin (terpinéol), des alcools gras supérieurs sulfonés, du sulforicinate d'ammoniaque, en vue des traitements insecticides ou fongicides.

Les formules de poudrage contenant du *Derris*, du cubé avec des produits mouillants, ont donné, par leur emploi, des résultats remarquables, non seulement contre les pucerons, mais encore contre les vers des arbres fruitiers et de la vigne, la mouche des cerises, etc.

Si l'emploi s'en généralise, ce sera un énorme progrès, dispensant de l'usage des arsenicaux plombiques, qu'il est souhaitable de voir totalement disparaître.

C'est affaire de bonne foi et de contrôle et il est vraisemblable que le nombre des firmes françaises fabriquant des insecticides roténonés, qui était de six en 1936, va s'élever bien vite et que des milliers de tonnes de pyrèthre et de plantes à roténone seront traités pour le plus grand bienfait de l'humanité, qui aura à sa disposition des moyens de lutte contre les ennemis des cultures, sans danger dans leur emploi, même fréquemment renouvelé.

Em. Perrot.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

CALMETTE (A.). **L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux.** 4e édition revue et complétée par A. Boquet et L. Nègre. Un vol., 1.025 p.; prix : broché : 150 fr.; cartonné toile : 175 fr.; Masson et Cie, édit., Paris, 1936. — Le livre de Calmette est un ouvrage depuis longtemps classique en France et à l'Etranger, où il a été traduit en plusieurs langues. Il n'y a plus à faire l'éloge d'un tel travail, monument scientifique, dans lequel sont clairement exposés : l'historique de

©BIU Santé

la maladie tuberculeuse, l'étude des bacilles tuberculeux et des processus d'infection, la tuberculose expérimentale et spontanée, les processus de défense et le diagnostic, l'immunité et la vaccination préventive. A. CALMETTE avait préfacé il y a neuf ans la troisième édition de son ouvrage ; il remerciait alors de leur collaboration ses élèves BOQUET et NÈGRE.

La quatrième édition n'est plus signée de CALMETTE. Remplissant un pieux devoir de disciples, MM. BOQUET et NÈGRE ont revu complètement et mis à jour l'œuvre considérable de leur Maître, à laquelle ils avaient été associés.

Le plan est demeuré le même, mais de nombreuses additions ou modifications ont été faites : chapitre de la dissociation des bacilles tuberculeux (bacilles des Mammifères et des Oiseaux, types R et S), chapitre de la tuberculose spontanée des animaux de laboratoire, cobaye et lapin, chapitres de la culture et de l'isolement des bacilles, de l'action des tuberculines. La question de l'ultra-virus, les processus d'infection, le rôle du lait, de la viande, sont mis au point des connaissances actuelles. Et ce n'est pas un mince travail que d'avoir dépouillé les travaux intéressants, avec une grande impartialité, dans le fatras des publications sur ce sujet.

De plus de 1.000 pages, le livre de CALMETTE, BOQUET, NÈGRE, constitue pour l'étude de l'infection bacillaire une « somme » au vieux sens littéraire du mot.

La présentation en est parfaite, c'est un beau livre de MASSON, bonne typographie, très belles planches en couleurs, reliure moderne. L'éditeur a montré qu'il savait apprécier l'œuvre en lui donnant un cadre digne d'elle.

E. PERROT.

GUILLIERMOND (A.) et MANGENOT (G.). **Précis de biologie végétale**, 1 vol., 1072 p., 593 fig., 2 planches en couleur. Prix : broché, 85 fr. ; relié, 100 fr. MASSON, édit., Paris, 1937. — La conception de ce livre, conformément aux modifications apportées en 1934 au programme du P. C. B. est nettement biologique. La morphologie externe et l'anatomie des végétaux s'y trouvent décrits très sommairement ; la systématique a été complètement sacrifiée. En revanche, tout ce qui concerne le fonctionnement des végétaux : croissance, nutrition, respiration, reproduction est longuement étudié. L'étude de ce fonctionnement a pour base celle de la cellule végétale, à la connaissance de laquelle les auteurs ont apporté, par leurs travaux personnels, une contribution considérable : elle constitue la première partie de l'ouvrage. La seconde partie est consacrée au fonctionnement des végétaux ; la troisième à leur reproduction et à leur évolution ; la quatrième aux Bactéries et Champignons. L'ouvrage est conçu avec un ordre logique remarquable et les questions les plus actuelles y sont traitées, qu'on n'a pas coutume de trouver dans les livres classiques de Botanique ; je citerai, entre autres : le pouvoir réducteur des cellules, les hormones de croissance, les divers problèmes de l'hérédité, les mutations, les hybridations, les interprétations lamarckiennes. Les nombreuses illustrations que contient l'ouvrage, son excellente typographie en rendent la lecture facile.

Par sa conception, ce livre s'éloigne de l'enseignement de la Botanique donné dans les Facultés de Pharmacie où cet enseignement est naturellement orienté en vue des exigences professionnelles. Il n'en reste pas moins que nos étudiants le liront avec grand profit. Ils y acquerront cette notion, qui leur est par trop étrangère, que les végétaux sont des êtres vivants. Ils y verront combien est passionnante l'étude des phénomènes physiologiques à laquelle ils sont parfaitement préparés par leurs connaissances chimiques et botaniques.

M. MASCRÉ.

©BIU Santé

LASRY (André). **Histoire de la pharmacie indigène de l'Algérie et son folklore.** *Thèse Doct. Univ. Toulouse* (*Pharm.*), 82 p.; VIGOT frères, édit., Paris, 1937. — La part originale qui revient à l'auteur, dans cette nouvelle étude de la pharmacie indigène d'Algérie, consiste dans le fait d'avoir complété les publications antérieures par les connaissances tirées des usages hébraïques.

Noé, éclairé « par l'Ange, qui lui apprit les vertus des herbes médicinales », a inscrit tous ces renseignements dans un livre et le donna à son fils SEM. C'est dans ce livre que les premiers Sages ont puisé et ils ont écrit ensuite d'autres livres, chacun dans sa langue.

Telle est la légende!... Son exposé occupe la première partie du livre de M. LASRY, et on ne le lira pas sans intérêt. Pour ma part, je suis reconnaissant à l'auteur d'avoir résumé, en aussi peu de pages, une histoire médico-pharmaceutique des premiers âges, et, en particulier, du rôle des médecins juifs, peut-être un peu oubliés auparavant.

De la deuxième partie, dans laquelle sont citées les principales drogues de la médecine judéo-arabe, je ne dirai rien, celle-ci constituant la documentation, et il y a peu de choses que les auteurs précédents ne nous aient fait déjà connaitre.

Mais, je le répète, quand on a ouvert ce livre, on en poursuit passionnément la lecture, si peu que nous intéresse l'histoire de l'homme et des maladies qui l'accablent. Em. PERROT.

RAOUL (Y.). **Contribution à l'étude biochimique de l'hordénine.** *Th. Doct. Sc. nat.* Un vol. in-8°, 202 pages, 12 graphiques, 5 planches. Paris, 1936. Imprimeries OBERTHUR, Rennes, 1936. — Sous ce titre modeste, M. Yves RAOUL apporte une importante étude de physiologie végétale. En dehors des méthodes biologiques directes, qui se sont révélées inapplicables, l'auteur a utilisé différents procédés de recherches empruntés à la chimie ou à la physico-chimie pour la synthèse ou l'analyse (passage *in vitro* de la tyrosine à l'hordénine et, inversement, de l'hordénine à la tyrosine ; dosage de l'hordénine, de la tyrosine, de l'azote protidique), ou à la microchimie pour la localisation de l'hordénine dans les tissus végétaux. Toute cette expérimentation a exigé une étude critique approfondie des travaux antérieurs et, le plus souvent, des techniques entièrement personnelles ont dû être établies. On en trouvera une description minutieuse dans la première et la seconde parties de l'ouvrage.

Ces moyens de recherche bien fixés ont été systématiquement appliqués à l'analyse des germes de vingt-et-une espèces de la famille des Graminées, une de celle de la famille des Cactées et de celle des Amaryllidacées. L'hordénine, recherchée à la fois par voie chimique et par voie microchimique, n'a pu être décelée que dans les radicelles de l'*Hordeum murinum* et du *Panicum miliaceum*. L'analyse immédiate de l'orge ne permet pas d'affirmer l'existence de la tyrosine à l'état libre ; la tyramine n'a pu être mise en évidence qu'avec peine et aucun autre alcaloïde ne s'y trouve. Au cours de la germination, la quantité de tyrosine totale dans l'ensemble graine plantule décroît, passe par un minimum et augmente de nouveau, tandis que l'hordénine suit une évolution inverse ; mais la perte de tyrosine n'est pas compensée quantitativement par l'apparition de l'hordénine. Le rapport H/T peut atteindre 23 °/₀.

Abandonnant l'idée simpliste du rôle de l'azote en tant qu'élément dans la vie de la plante, il est peut-être plus près de la réalité de considérer les combinaisons dans lesquelles il est engagé et de rechercher la filiation qu

©BIU Santé

existe entre des composés de configurations voisines. L'alcaloïde devient alors une substance de réserve d'un certain type de noyau ou une voie d'élimination de ce même noyau. De là à rechercher la parenté qui lie les alcaloïdes aux hormones végétales, il n'y a qu'un pas, peut-être encore imprudent à franchir aujourd'hui malgré des exemples très nets comme celui de « l'hétéro-auxine », si proche du tryptophane et de certains alcaloïdes à noyau indolique. M.-Th. FRANÇOIS.

MAURY (Jean). **Contribution à l'étude spectrographique de l'absorption des rayons ultra-violets par les alcaloïdes et les glucosides.** *Thèse Doct. Univ. Pharm.*, un vol. in-8°, 66 pages, 19 planches, Toulouse, 1937. Imprimerie du Centre, Toulouse, 1937. — De nombreux auteurs ont déjà utilisé les spectres d'absorption de la lumière ultra-violette pour l'étude de la constitution des molécules complexes et repéré les diverses bandes correspondant aux principales fonctions chimiques. Des résultats parfois différents ont été obtenus par les observateurs utilisant des produits dont la pureté chimique est plus ou moins parfaite. Les essais, qui tendaient, il y a peu de temps, à définir uniquement la position des bandes d'absorption, utilisent aujourd'hui des méthodes tenant compte de l'intensité de celles-ci et des variations de la quantité de lumière absorbée suivant l'épaisseur de la cuve traversée.

Le matériel utilisé par M. Jean MAURY, à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse, comprend un spectrographe de ZEISS à optique de quartz, une source lumineuse constituée par une lampe à hydrogène sous pression réduite de CHALLONGE et LAMBREY ou par une étincelle condensée, jaillissant entre deux électrodes de fer, qui fournissait, sur chaque plaque, une échelle de longueurs d'ondes précise. Les cuves employées étaient le tube de BALY et les cuves de SCHEIBE, à fenêtres de quartz, adaptées à un prisme de HÜFNER, muni d'un condensateur de lumière. Il a été fait usage de plaques Super S. E. de LUMIÈRE, manipulées dans l'obscurité complète et développées avec un révélateur neuf, pendant un temps bien défini. Les solvants ont été eux-mêmes étudiés : eau bidistillée dans le verre pyrex et alcool éthylique optiquement vide.

Les alcaloïdes étudiés sont la pipérine (et, à titre de comparaison, le pipéronal), la mescaline, l'arécoline, la cytisine, l'émétine, l'harmine et l'harmaline, la colchicine, l'ergobasine, la vératrine, la quassine. L'auteur a pu apporter quelques conclusions nettes. La pipérine possède un noyau *benzénique* et non un noyau pyridique, comme on l'admettait généralement jusqu'ici. La cytisine présente la formule proposée par SPÄTH et GALINOVSKY et se classe parmi les alcaloïdes pipéridiques. L'émétine répond à la constitution que STAUB lui attribue et contient un noyau isoquinoléique. L'harmine et l'harmaline possèdent, non seulement le noyau indol, mais aussi le noyau pyridique. L'ergobasine de A. STOLL (échantillon de l'auteur) révèle une analogie profonde de constitution avec les autres alcaloïdes de l'ergot. La vératrine paraît voisine de l'atropine mais, comme pour la quassine, les données sont insuffisantes pour lui assigner un noyau moléculaire fondamental. Parmi les glucosides, la strophanthine K, la convallarine et la convallamarine comme leurs aglycones offrent des solutions complètement transparentes à la lumière ultra-violette.

Ce travail soigné et consciencieux apporte donc des résultats précis exposés avec la clarté et la méthode qui caractérisent toutes les études issues du laboratoire du professeur BRUSTIER. M.-Th. FRANÇOIS.

©BIU Santé

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Pharmacologie. — Chimie végétale.

Ouabaïne. Ouabain. FIESER (L. F.) et NEWMAN (M. S.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **114**, n° 3, p. 705. — L'ouabaïne ou *g*-strophanthine et l'iso-ouabaïne sont étudiés dans leur rapport avec l'acétylanhydrolactone qui en dérive et la constitution développée de leur formule. R. L.

Les alcaloïdes de l'ergot de seigle. XI. Les acides dihydrolysergiques isomères et la structure de l'acide lysergique. The ergot alkaloids. XI. Isomeric dihydrolysergic acids and the structure of lysergic acid. JACOBS (W. A.) et CRAIG (L. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **115**, n° 1, p. 227. — L'hydrogénation suivie d'hydrolyse des alcaloïdes lévogyres de l'ergot de seigle : ergotoxine, ergotamine, ergométrine, aboutit à l'acide α-dihydrolysergique ; le même traitement appliqué aux alcaloïdes dextrogyres : ergotinine, ergotaminine, donne de l'acide γ-dihydrolysergique. Ces réactions permettent de déterminer la formule développée de l'acide lysergique. R. L.

Extraction et caractérisation d'un polysaccharide d'amidon à partir du tissu de la feuille du pommier (Malus malus). The isolation and characterisation of a starch polysaccharide from the leaf tissue of the apple tree (*Malus malus*). NIEMANN (C.), ANDERSON (A. B.) et LINK (K. P.). *Journ. of biol. Chem.*, 1936, **116**, n° 1, p. 447. — Un polysaccharide d'amidon a été isolé des feuilles du pommier ; c'est un polyglucosane similaire sinon identique au β-amylose, composant des amidons communs des céréales et des tubercules, isolé déjà du tissu ligneux du pommier. R. L.

Action comparée des vapeurs d'acroléine sur la structure cellulaire et sur la composition glucidique de quelques tissus végétaux. MASCRÉ (M.) et PARIS (R.-R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **203**, n° 1, p. 113. — Dans l'action des vapeurs d'acroléine sur les tissus végétaux, il y a parallélisme entre la destruction du chondriome et le déclenchement des phénomènes contrôlés par l'émulsine. Les rapports sont moins nets en ce qui concerne les glucides hydrolysables par la sucrase. La plasmolyse, qui n'est qu'exceptionnelle, ne paraît pas intervenir dans ces phénomènes. P. C.

Extraction, des feuilles de « Viburnum Tinus » L., d'un principe immédiat cristallisé, le viburnitol. HÉRISSEY (H.) et POIROT (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **203**, n° 8, p. 466. — Le viburnitol, extrait des feuilles de *Virbunum Tinus*, se présente sous forme d'aiguilles incolores, fondant à 180-181° ; il paraît se rapprocher des polyalcools cycliques. P. C.

Sur le verbénalol, aglucone du verbénaloside. CHEYMOL (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **203**, n° 11, p. 543. — Le verbénalol, aglucone du verbénaloside, forme des cristaux anhydres fondant à 133°, de composition $C_{11}H_{14}O_3$. Il renferme deux oxhydryles et un méthoxyle. Il possède une fonction phénol, et probablement une fonction lactone et une fonction cétone non fixée directement sur le noyau. P. C.

©BIU Santé

Sur le verbénaloside. Cheymol (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **203**, n° 17, p. 814. — Le verbénaloside, extrait de *Verbena officinalis* L., possède : 1° une fonction lactone ; 2° une fonction cétone ; 3° un groupe méthoxyle. P. C.

Sur un nouvel alcaloïde, la formosanine, extrait de l' « Ourouparia formosana » Matsumura et Hayata. Raymond-Hamet. *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **203**, n° 24, p. 1383. P. C.

Sur le gaulthérioside (éthylprimevéroside). Sa synthèse biochimique. Rabaté (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1937, **204**, n° 2, p. 153. — Le gaulthérioside (éthylprimevéroside β) ne doit pas exister dans la gaulthérie. Il se forme par l'action, sur l'alcool éthylique, du primevérose naissant, libéré lui-même par l'action de la poudre fermentaire de feuille de gaulthérie sur le monotropitoside. P. C.

Hydrogénation de quelques glucosides par le nickel actif. — Janot (M.-M.) et Tomesco (T.). *C. R. Ac. Sc.*, 1937, **204**, n° 7, p. 504. — Tous les glucosides étudiés sont des β-glucosides, hydrolysables par l'émulsine. L'hydrogénation catalytique, en présence de nickel Raney, permet de les classer en trois catégories : les glucosides indifférents à l'hydrogénation, ceux qui sont hydrogénés normalement, et ceux dont l'hydrogénation provoque l'hydrolyse avec réduction (vanilloside, aucuboside, amygdaloside, etc.). P. C.

Monographie de l'arachide (2e partie : L'arachide au Sénégal). — Chevalier (Aug.). *Rev. Bot. appl.*, Paris, 1936, **16**, p. 673-871. — Personne n'était mieux qualifié, par une longue carrière de dévouement, que mon vieil et savant ami Aug. Chevalier, professeur au Muséum, pour écrire une monographie de l'arachide. La première partie, l'*arachide en général*, a été publiée en 1933 et 1934 dans sa *Revue* ; il s'agit, cette fois, de l'*arachide au Sénégal*, et cela est plus particulièrement important pour la France car, sans l'arachide, plus de la moitié de notre colonie d'Afrique Occidentale cesserait d'exister, en s'effondrant dans la plus effroyable des misères. Il n'est pas possible, dans ce *Bulletin*, d'analyser un pareil travail dont l'auteur, par sa valeur scientifique et technique, se classe dans les premiers rangs des naturalistes coloniaux. Il faudrait reproduire en entier ses conclusions, qui montrent combien la population de la deuxième nation colonisatrice du monde est encore ignorante de la valeur de ses propres possessions. Est-ce bien sa faute d'ailleurs, ou n'est-ce pas plutôt celle d'une administration, dont les méthodes sont si peu encourageantes, pour ceux qui donnent au Pays le meilleur de leur savoir et de leurs forces ? L'agriculture coloniale est insuffisante faute de moyens et de suite dans les idées ; d'autre part, la recherche scientifique est encore trop considérée comme sans application possible, surtout dans la métropole où toute organisation est refusée depuis plus de trente ans, en ce qui touche la chose coloniale.

Pourtant, les exemples abondent en Amérique et en Asie Orientale de ce que peut être féconde la triple alliance de l'administration, du laboratoire et du colon, sans compter la répercussion chez l'indigène de procédés culturaux qui le surprennent dès le début, mais qu'il assimile assez vite. Certes, on a fait des progrès, mais combien modestes en regard de ce que l'on aurait été en droit d'attendre. « Avec une agriculture améliorée, dit avec raison le professeur Aug. Chevalier, le paysan indigène pourra vivre mieux et produire davantage pour l'exportation. Ayant plus de bien-être, il pourra plus

©BIU Santé

rapidement accéder à la vraie civilisation. » En m'associant à ces paroles, j'engage ceux que les problèmes de mise en valeur de nos possessions d'Outre-Mer intéressent, à lire ce remarquable travail. Mieux vaut donner à l'indigène de quoi se nourrir largement avec sa famille, en y ajoutant, par un léger bénéfice, quelque bien-être supplémentaire, que de lui accorder des avantages politiques dont il ne saurait faire usage avec discernement.

Em. PERROT.

Pharmacodynamie. — Thérapeutique.

Contribution à la physiologie et à la pharmacodynamie de la trompe utérine. CELLA (C.) et GEORGESCU (I. D.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 1218-1220. — Sur trompes utérines isolées de porc, *pilocarpine*, *chlorure de carbaminoil-choline* et *ésérine* : exagération du tonus. *Adrénaline* et *éphétonine* : baisse du tonus. *Ergamine* : montée brusque et importante du tonus et augmentation de l'amplitude des contractions. *Hyoscine* et *hyoscyamine* : effet régularisant des contractions. *Papavhydrine* : paralysie immédiate et durable de la trompe. P. B.

Inhibition de l'autoxydation de l'adrénaline par l'humeur aqueuse. BONHOMME (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, p. 110-112. — L'humeur aqueuse des Mammifères inhibe l'autoxydation de l'adrénaline d'une manière très considérable. Cette inhibition est cependant beaucoup plus faible que celle obtenue avec des quantités égales de plasma du même animal. Parmi les constituants de l'humeur aqueuse, susceptibles de jouer un rôle antioxygène, il faut citer l'acide ascorbique pour une faible part, et les protéines pour une part plus importante. P. B.

Effets de l'adrénaline sur la circulation cérébrale. CACHERA (R.) et FAUVERT (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, p. 365-369. — Augmentation du calibre des artères piales, dilatation des veines et accroissement du volume cérébral. P. B.

Effets de l'adrénaline sur la circulation cérébrale du chien yohimbinisé. CACHERA (R.) et FAUVERT (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, p. 381-385. P. B.

Sur l'action vasomotrice des doses infimes d'adrénaline. HERMANN (H.), MORIN (G.) et VIAL (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, p. 1099-1101. — Chez le chien sans moelle, les doses les plus infimes d'adrénaline ne provoquent pas de vasodilatation, elles sont soit inefficaces, soit hypertensives. P. B.

Remarques sur l'action vasomotrice de l'extrait de genêt. JOURDAN (F.) et GALY (P.). *C. R. Soc. Biol.*, **122**, p. 1102-1104. — L'extrait de genêt, comme l'adrénaline, doit son pouvoir hypertenseur à une action vasoconstrictive périphérique qui non seulement s'observe chez l'animal privé de sa moelle, mais s'y trouve encore considérablement renforcée. P. B.

Cuivre, glycémie adrénaline. HANDOVSKY (H.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1934, **49**, p. 230-238. — L'effet adrénalinique dépend du cuivre, la présence de ce métal lourd favorise ou peut-être même est nécessaire à

©BIU Santé

l'action de l'adrénaline. La catalyse de la décomposition du glycogène par le cuivre favorise les effets dits sympathicomimétiques de l'adrénaline.

P. B.

Recherches sur la physiologie et la pharmacologie du système nerveux autonome. X. Sensibilisation et désensibilisation aux amines dites sympathicomimétiques ; étude de quelques succédanés de la cocaïne BACQ (Z. M.). et LEFÈBVRE (F.) *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **49**, p. 363-378. — La stovaïne, comme la cocaïne, sensibilise la membrane nictitante à l'action de l'adrénaline et des corps de la même famille (dérivés du catéchol), et la désensibilise à l'action de la tyramine et de l'éphédrine. La percaïne et la butyne ne modifient pas l'action des amines dites sympathicomimétiques. La tutocaïne, la pantocaïne, la scurocaïne, la nirvanine, la panthésine, l'orthoforme sensibilisent la membrane nictitante à l'action de l'adrénaline et de la tyramine. Ils ne désensibilisent pas ou peu à l'action de l'éphédrine. Étude de la structure chimique qui détermine l'apparition des propriétés sensibilisantes et désensibilisantes.

P. B.

Sur l'inversion de l'action de l'adrénaline et des autres substances hypertensives. SUSANNA (V.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **49**, p. 460-469. — L'ergotamine provoque l'inversion de l'action de l'adrénaline, de l'hypophysine, de l'ésérine, de l'éphédrine, de la racédrine, de la strychnine, de la triméthylamine et de la butylamine. L'inversion de l'action de l'adrénaline et des autres substances hypertensives doit être en rapport avec un mécanisme de défense contre l'augmentation de pression.

P. B.

Effet de l'adrénaline, de l'atropine et de l'éther sur la fréquence du cœur des chiens normaux et des animaux privés de différentes parties du système nerveux autonome. SAMAAN (A.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **50**, p. 101-127. — La bradycardie adrénalinique n'est pas un phénomène central direct, c'est un réflexe provoqué par l'hypertension concomitante dans les zones vasosensitives (régions cardio-aortique et sinocarotidienne). Les nerfs dépresseurs et sinocarotidiens constituent la voie afférente tandis que les fibres vagales cardio-inhibitrices représentent la voie afférente principale. L'interruption de l'arc réflexe à un endroit quelconque détermine la suppression de la bradycardie. La tachycardie qui suit l'injection intraveineuse d'atropine est en rapport principalement avec la paralysie des terminaisons vagales cardiaques et avec la libération des impulsions cardioaccélératrices. L'atropine chez les chiens ayant subi la bivagotomie cervicale détermine cependant une accélération du cœur qui est due à la libération de substances sympathicomimétiques de la région abdominale. Cet effet est supprimé par la section des nerfs splanchniques et l'ablation des chaînes sympathiques abdominales. L'accélération cardiaque observée pendant l'anesthésie à l'éther dépend de la parésie marquée du mécanisme vagal inhibiteur du cœur, de l'augmentation des impulsions cardiosympathiques et de l'intégrité des splanchniques et des chaînes sympathiques abdominales qui gouvernent la libération de certaines hormones sympathicomimétiques, adrénaline, substances cardioaccélératrices provenant du foie, etc. L'atropine et l'éther n'ont pas d'effet stimulant direct appréciable sur les organes sympathicomimétiques énervés. Les animaux privés des quatre nerfs tampons présentent des troubles circula-

©BIU Santé

toires qui se manifestent au cours des plus légères manipulations nécessaires pour enregistrer la pression. P. B.

Effet de l'adrénaline, de l'anémie et du CO_2 sur le centre vasomoteur. Nowak (S. J. G.) et Samaan (A.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **51**, p. 463-487. — L'adrénaline n'exerce pas d'effet vasodilatateur central direct. P. B.

Action de l'adrénaline et de l'éphédrine sur l'oxydase musculaire. Macht (D. I.) et Bryan (H. F.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1936, **52**, p. 148-153. — Etude de l'effet de l'adrénaline et de l'éphédrine sur les propriétés réductrices du suc musculaire pour le bleu de méthylène *in vitro*. L'adrénaline exerce une action inhibitrice modérée à cet égard, l'inhibition étant plus marquée quand sa concentration en ions H est plus grande ou plus acide. L'effet inhibiteur de l'adrénaline peut être attribué en partie à son acidité, mais d'autre part, la combinaison d'adrénaline et de faibles quantités de HCl présente une action synergique nette ou une augmentation de toxicité. Les solutions de bisulfite de soude, seules ou en combinaison avec l'adrénaline, sont beaucoup plus toxiques que les préparations de HCl. L'action du chlorhydrate d'éphédrine ressemble qualitativement à celle du chlorhydrate d'adrénaline. P. B.

Action de la formaline sur l'adrénaline. Vialli (M.) et Erspamer (V.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1936, **52**, p. 200-213. P. B.

Au sujet du rôle conservateur joué par les zones vasosensibles cardio-aortiques et sinocarotidiennes dans l'action vasomotrice des substances pharmacologiques. Cuypers (H.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **52** p. 226-236. — En partant, avant comme après énervation des zones vasosensibles reflexogènes, de la même pression artérielle générale, l'injection d'adrénaline provoque une hypertension plus marquée après énervation des zones vasosensibles que si l'on pratique la même injection, les zones vasosensibles étant intactes. L'action hypertensive de l'adrénaline est généralement plus durable après énervation des zones vasosensibles qu'avant leur énervation. En partant avant comme après énervation des zones vasosensibles réflexogènes de la même pression artérielle générale, l'injection d'acétylcholine provoque une hypotension plus marquée après énervation de ces zones que ne le fait la même injection pratiquée avant l'énervation de ces zones. L'action hypotensive de l'acétylcholine est généralement plus durable après exclusion des zones vasosensibles qu'avant leur exclusion. Ces expériences démontrent le rôle compensateur des zones vasosensibles réflexogènes cardio-aortiques et sinocarotidiennes lors des modifications de la pression artérielle générale provoquées par les substances pharmacologiques : l'adrénaline et l'acétylcholine. P. B.

Actions des substituants de l'adrénaline sur le muscle lisse. VI. Antagonisme de l'adrénaline. Modern (F. S.) et Thienes (C. H.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1936, **53**, p. 413-420. — L'action inhibitrice de l'adrénaline sur l'intestin grêle de lapin est antagonisée à une étendue plus ou moins grande par toute une série de subtituants de l'adrénaline dont la structure chimique est en rapport étroit avec celle de l'adrénaline. L'éphédrine antagonise aussi les effets inhibiteurs de l'épinine et de la 3.4-dihydro-oxy-phényl-propanol amine. P. B.

©BIU Santé

Rôle de l'adrénaline dans la production des rythmes ventriculaires et leur suppression par le chlorhydrate d'acétyl-β-méthylcholine. HOFF (H. E.) et NAHUM (L. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **52**, p. 235-245. — Les rythmes ventriculaires se produisent quand la rythmicité de certains points ventriculaires dépasse celle du pacemaker. Chez les animaux normaux, les injections intraveineuses d'adrénaline déterminent des rythmes ventriculaires en augmentant la rythmicité des ventricules tandis qu'en même temps le rythme du pacemaker est diminué par le réflexe dépresseur. Le benzol, le chloroforme et probablement d'autres facteurs, sensibilisent le myocarde ventriculaire à l'adrénaline dans le corps et augmentent ainsi la rythmicité ventriculaire en faisant apparaître des rythmes ventriculaires. L'acétylcholine non seulement déprime la rythmicité du pacemaker et de l'oreillette où des terminaisons vagales existent, mais aussi celle du myocarde ventriculaire. P. B.

Actions comparées des corps sympathomimétiques : actions bronchodilatatrices dans le spasme bronchique expérimental d'origine parasympathique. PEDDEN (J. R.), TAINTER (M. L.) et CAMERON (W. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 242-256. — Chez le chien, dans le spasme bronchique expérimental déterminé par l'arécoline, l'adrénaline, l'artérénol et l'épinine sont de très bons bronchodilatateurs; la 3-4 dioxyéphédrine, l'éthylnoradrénaline et l'éphédrine sont des bronchodilatateurs modérément actifs; la phénylisopropylamine, la néosynéphrine, la 1-méta-oxyéphédrine et l'éphétonal sont des bronchodilatateurs faibles. Le 3-méthyl-4-oxyphényl-6-amino-2-propanol-1, le 3-oxyphényl-1-amino-2-propanol-1, le 2-méthoxy-phényl-1-amino-2-propanol-1 et le 3-méthyl-phényl-1-amino-2-propanol-1 sont inactifs comme bronchodilatateurs. L'atropine dilate rapidement et complètement les bronches contractées par l'arécoline. Pas de relations apparentes entre les actions bronchodilatatrices et pressives de ces amines. Importance du noyau pyrocatéchinique dans les amines sympathomimétiques pour l'efficacité bronchodilatatrice. P. B.

Etude de l'action des drogues sur le muscle de Bell (muscles des uretères). GRUBER (C. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 412-418. — L'adrénaline détermine une augmentation du tonus du muscle de BELL, le trigone et l'uretère, mais relâche le fundus de la vessie. Dans quelques cas, elle détermine des contractions rythmiques du muscle de BELL comme de l'uretère. La pituitrine et la pitressine ajoutées aux bains dans lequel est immergé le muscle de BELL déterminent une augmentation du tonus général et parfois des contractions rythmiques; même action sur les segments longitudinaux de l'uretère, le trigone et le fundus vésical. Pas d'effet apparent de la pitocine sur ces tissus. L'acétylcholine et la pilocarpine augmentent le tonus général et l'activité du muscle de BELL. L'atropine agit d'une façon antagoniste sur les effets de ces drogues. L'urée excite le muscle de BELL comme l'uretère. $BaCl_2$ détermine une augmentation du tonus général et dans la plupart des cas produit des contractions rythmiques des segments musculaires isolés. P. B.

Observations sur l'effet des drogues sur les vaisseaux de l'oreille du lapin non anesthésié, à l'aide de la chambre à « tissu préformé ». WILSON (H. C.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 97-116. — A l'aide de la méthode de la chambre transparente en observation directe sous microscope binoculaire à dissection étude sur les vaisseaux de l'oreille

©BIU Santé

du lapin de toute une série de drogues : adrénaline, éphédrine, ergotoxine, histamine, nitroglycérine, pitressine, tyramine, anesthésiques. P. B.

Nouvelles observations avec une nouvelle méthode de démonstration des variations de l'irrigation sanguine de l'oreille. HANZLICK (P. J.), EDS (F. de) et TERRADA (B.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 440-445. — Injection intraveineuse des drogues suivantes (adrénaline, éphédrine, baryum, papavérine, nitrite et nitroglycérine) chez les lapins normaux sans opération ni anesthésie et observation de l'irrigation sanguine de l'oreille (vasodilatation locale ou vasoconstriction) à l'aide d'une méthode photoélectrique. Les drogues qui présentent l'action la plus constante sont l'adrénaline (diminution de l'irrigation sanguine) et la papavérine et le nitrite de soude (augmentation). P. B.

Actions comparées des corps sympathomimétiques : actions bronchodilatatrices dans le spasme bronchique produit par l'histamine. CAMERON (W. M.) et TAINTER (M. L.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **57**, p. 152-169. — L'adrénaline, l'épinine et la 3-4-dioxyéphédrine sont d'excellents bronchodilatateurs; l'éthylnoradrénaline et l'artérénol sont de bons bronchodilatateurs; la néosynéphrine et la cobéfrine sont des bronchodilatateurs moyens, et la l-méta-oxyéphédrine, l'éphédrine, la phénylisopropylamine (benzédrine) et l'octine, de faibles bronchodilatateurs. L'éphétonal, la propadrine, la m-oxynoréphédrine, et la p. oxyéphédrine ont une activité broncho-dilatatrice très faible ou nulle. L'atropine détermine une bronchodilatation rapide, mais modérée. P. B.

Sur l'action des poisons vago- et sympathicotropes sur les différents nœuds cardiaques. ANITSCHKOW (S. V.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **177**, p. 262-271. — La sensibilité des nœuds ventriculaires inférieurs vis-à-vis des poisons vagotropes (arécoline, acétylcholine, pilocarpine) est beaucoup plus faible que celle du nœud de KEITH et FLACK. Sensibilité intermédiaire entre ces deux groupes de nœuds pour le nœud d'ASCHOFF-TAWARA. Mêmes différences de sensibilité entre les différents nœuds quoique moins marquée, pour les poisons sympathicotropes (adrénaline, sympathol). P. B.

Action de l'adrénaline sur la teneur en potassium du sérum sanguin. SCHWARZ (H.), *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **177**, p. 628-634. — L'injection de 0 milligr. 09 à 0 milligr. 24 d'adrénaline par kilogramme détermine chez le lapin une élévation du K du sérum sanguin. Inhibition de cette action adrénalinique par l'ergotamine et le curare. P. B.

Sur l'action centrale de l'adrénaline dans la formation du courant d'action. HASAMA (B.). *Arch f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **177**, p. 655-661. — Même sans injection d'adrénaline, on peut observer dans la région hypothalamique, comme dans les autres parties de l'écorce cérébrale, de faibles oscillations de potentiel indéterminées. L'injection intraveineuse d'adrénaline détermine l'apparition dans la région hypothalamique de courants d'action se produisant rapidement, lentement régressifs ou de courants d'action se produisant plus tardivement et de durée un peu plus longue que les oscillations de la pression artérielle. Sur les autres parties de l'écorce cérébrale, l'adrénaline détermine des courants d'action plus faibles et indéterminés. P. B.

©BIU Santé

Standardisation biologique de l'hormone cortico-surrénale. Bomskov (C.) et Bahnsen (K.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **178**, p. 1-14. — Description d'une méthode de dosage biologique de l'hormone cortico-surrénale chez les souris infantiles décapsulées. L'unité cortico-dyname souris est ainsi définie comme étant la dose journalière d'un extrait donnant 80 % de survies chez les souris décapsulées pesant 9 à 11 gr. après sept injections au bout de huit jours. Description d'une méthode de purification des extraits corticaux surrénaux qui permet d'obtenir une substance qui possède l'activité d'une unité souris déjà à la dose de 20 gamma. P. B.

Recherches comparatives sur l'activité de l'adrénaline et du p-1-sympathol. Behrens (B.) et Taeger (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **178**, p. 64-85. — Action du sympathol correspondant complètement qualitativement à celle de l'adrénaline, action quantitative seulement plus faible, mais marge thérapeutique beaucoup plus élevée. P. B.

Recherches sur la charge électrique du sinus du cœur de grenouille sous l'influence de l'excitation des nerfs autonomes et des poisons nerveux autonomes. Hönger (R.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, **180**, p. 266-274. — Mesure des modifications de la charge électrique du sinus isolé par l'excitation du nerf accélérateur isolé, augmentation de la charge négative. Avec l'excitation du vague isolé, diminution de la charge négative du sinus. L'adrénaline et l'acétylcholine déterminent de même les modifications correspondantes de la charge du sinus. P. B.

Sur la régulation des processus énergétiques sur le cœur de Mammifères. Gremels (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, **182**, p. 1-54. — La différence d'action de l'influence sur les combustions entre l'adrénaline et le sympathol est de 1/1.000. L'insuffisance cardiaque déterminée sur l'animal entier par l'adrénaline est expliquée par l'anoxémie déterminée par l'augmention intense et soudaine de la consommation d'oxygène et sa couverture incomplète par la circulation coronaire. Différence d'action ici aussi avec le sympathol qui ne détermine pas d'anoxémie ni d'insuffisance cardiaque. La différence d'action de l'adrénaline et du sympathol correspond également au caractère différent du potentiel d'action et à leur altérabilité différente. Avec les injections continues d'adrénaline et de sympathol, dépendance analogue marquée de l'élévation des oxydations et de la quantité injectée et forte augmentation de l'action qui est expliquée par le caractère du potentiel d'action de ces corps. Avec les injections continues, les très petites doses d'adrénaline déterminent une inhibition des combustions entrainant une amélioration de l'économie. Même action des faibles doses de sympathol. L'acétylcholine à faibles doses en injection continue diminue aussi les combustions avec amélioration de l'économie, aux fortes doses bradycardie et finalement blocage total du cœur. P. B.

Action de l'éphédrine et de son association avec la spartéine sur l'inversion des effets hypertenseurs et vaso-constricteurs de l'adrénaline par l'yohimbine. Hazard (R.) et Wurmser (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 487-489. — L'éphédrine peut, à un degré plus ou moins marqué, faire recouvrer à l'adrénaline son action hypertensive d'abord inversée par la yohimbine. Son association avec la spartéine peut sensibiliser à l'extrême, même en présence de yohimbine, les vaso-constricteurs rénaux à l'action de l'adrénaline. P. B.

©BIU Santé

Réactions pharmacologiques des vaisseaux cérébraux. Boucxaert (J. J.) et Jourdan (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 790-792. — Vasoconstriction par l'éphétonine et la posthypophyse, vaso-dilatation par les dérivés de la choline, le nitrite d'amyle, le F 883 et le F 933. P. B.

Effets tenseurs de l'éphédrine chez l'animal en hypertension expérimentale par occlusion des carotides. Raymond-Hamet. *C. R. Soc Biol.*, 1936, **121**, p. 746 747. — Une dose d'éphédrine qui provoque normalement une hypertension déjà marquée, produit chez l'animal expérimentalement hypertendu, une chute faible, progressive et durable de la pression carotidienne, chute qui n'est précédée que d'une faible et très passagère hausse de cette pression. P. B.

Sur les propriétés vaso-motrices de la r-pseudo-noréphédrine. Besson (H.). *C. R. Soc Biol.*, 1936, **122**, p. 40-42. — Chez le lapin, l'injection intraveineuse de r-pseudo-noréphrédrine, aux doses liminaires de 0 milligr. 25 par kilogramme, provoque de l'hypertension dans la circulation générale, cette hypertension variant suivant les animaux de 0 cm. 6 à 1 cm. 3 de Hg. L'injection de la dose liminaire peut être répétée de sept à dix fois sans que l'hypertension résultante change sensiblement. Les propriétés hypertensives de la pseudo-noréphrédrine sont donc importantes et voisines par leur intensité et leur durée, de celles de la noréphédrine son isomère. P. B.

Les actions sur le muscle lisse des dérivés de l'éphédrine. IV. Comparaison des éphédrines gauche et racémique avec une série de dérivés de l'éphédrine. Patek (P.) et Thienes (C. M.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1935, **49**, p. 532-438. — Etudes des effets des isomères et homologues de l'éphédrine sur les muscles lisses isolés du lapin et du cobaye. Les différences quantitatives entre ces substances ont été légères. Leurs actions sont caractérisées par une contraction de l'utérus et et un relâchement de l'intestin, mais elles sont irrégulières dans leur apparition et on observe souvent de la contraction de l'intestin. L'ergotisation de l'utérus de lapine diminue les effets de la l-éphédrine, supprime ceux de la dl-éphédrine et parfois inverse l'action de la dl-noréphrédrine sur cet organe. L'ergotisation ne modifie pas les actions des autres corps étudiés sur l'utérus. Aucune des substances étudiées par les auteurs ne s'est comportée comme un vrai sympathomimétique, mais tous ces corps doivent être classés comme pseudo-sympathicomimétiques. P. B.

A propos de l'action du chlorhydrate d'éphédrine sur la coagulation du sang. La Barre (J.) et Allard (A.). *Arch. internat. de Pharm. et Thér.*, 1935, **51**, p. 93-104. — Aux doses allant de 2 milligr. 5 à 0 milligr. 375 par 1 cm³ 5 environ de mélange coagulable, l'éphédrine ne modifie pas *in vitro* la coagulation du plasma oxalaté recalcifié du chien. Chez le lapin, l'injection intraveineuse de faibles doses d'éphédrine accélère beaucoup la coagulation du plasma oxalaté recalcifié provenant du sang recueilli une à deux heures après l'administration de ce corps. Au contraire, à doses plus élevées, la coagulation du plasma oxalaté recalcifié est retardée. L'accélération de la coagulation du plasma oxalaté recalcifié par les faibles doses d'éphédrine est essentiellement due à une transformation plus rapide du prosérozyme en sérozyme (première phase de la coagulation). La vitesse d'apparition de la thrombine dans le milieu (deuxième phase), ainsi que l'action de ce produit sur le fibrinogène (troisième phase) ne sont

©BIU Santé

pas modifiées de manière appréciable. L'injection intraveineuse de 10 milligr. d'éphédrine augmente le nombre des hématies et à un degré plus considérable le nombre des plaquettes dans le sang circulant. Après splénectomie, la coagulation du plasma oxalaté recalcifié est encore accélérée sous l'influence de l'éphédrine. L'injection intraveineuse de 10 milligr. d'éphédrine par kilogramme ne modifie pas, en réalité, la teneur en Ca total du sérum provenant du sang prélevé une heure plus tard. Elle n'entraîne aucun changement de la réserve alcaline, de la réaction du plasma sanguin et de la teneur en ions Ca. P. B.

Sur l'action de la N-méthyl, diéthylamine-éthyléphédrine sur la pression sanguine et la résistance bronchique comparativement aux actions correspondantes de l'éphédrine. Handovsky (M.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **51**, p. 301-334. — Ces substances exercent une action nettement plus faible que celle de l'éphédrine sur la pression sanguine et une action centrale inverse de celle de l'éphédrine. P. B.

Les irrégularités cardiaques produites par l'éphédrine après digitale. Seevers (M. H.) et Meek (W. J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **53**, p. 295-303. — Les préparations digitaliques qui en elles-mêmes ne modifient pas le rythme cardiaque, prolongent beaucoup la durée de l'arythmie éphédrinique. P. B.

Observations sur le chien soumis à l'influence continue de l'éphédrine. Ogden (E.), Teather (A. R.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 320-326. — Trouble du métabolisme azoté probablement par diminution de l'assimilation des protéines. Diurèse transitoire toujours observée, persistance habituelle de la glycosurie après la suppression de l'éphédrine. Tolérance à l'action pressive. L'administration des doses d'éphédrine qui maintiennent une hypertension continue peut être continuée pendant deux semaines sans autres effets. La pression sanguine et l'absorption des protéines reviennent à la normale quelques jours après la suppression de l'éphédrine. P. B.

Effet de l'éphédrine sur les érythrocytes, les leucocytes et les plaquettes chez le cobaye normal et splénectomisé. Simpson (S. L.) et Cadness (B. H. E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 389-395. — L'éphédrine détermine une augmentation similaire du nombre des érythrocytes, des leucocytes et des plaquettes chez les cobayes normaux et splénectomisés. P. B.

Recherches pharmacologiques sur la musculature lisse des poumons (en particulier avec quelques substances éphédriniques). Kiese (M.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **178**, p. 342-366. — Mesure de l'action de diverses drogues sur la musculature des poumons par la détermination indirecte du volume respiratoire au cours de la respiration artifielle. L'arécoline et la muscarine présentent une intensité d'action plus forte sur la musculature du poumon de chat que la pilocarpine et peuvent encore déterminer des contractions alors que des doses très fortes de pilocarpine (10-15 milligr. par kilogramme) sont sans effet. Par contre, la durée d'action de la pilocarpine est beauconp plus longue que celle de l'arécoline et de la muscarine. Comme l'adrénaline, le sympathol supprime l'élévation

©BIU Santé

du tonus du poumon de chat, mais son action est plus durable. L'amino-indane et le 5-6-méthylen-di-oxy-2-amino-indanol-1 ont une action éphédrinique sur la pression sanguine et la musculature lisse. Le 5- ou le 6-oxy-2-amino-indanolol et le 2-6-diamino-indanol-1 s'écartent de l'éphédrine au point de vue de leur action sur la pression sanguine, on observe en effet, après une courte élévation de la pression, une chute ou une nouvelle élévation. L'action de tous ces corps est analogue sur le poumon à celle de l'éphédrine. Avec la répétition des doses, affaiblissement de l'effet ou même inversion. P. B.

Sur un alcaloïde du « Cereus coryne » Salm. (1850). RETI (L.), ARNOLT (R. I.) et LUNDUENA (F. P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 591-593. — La base active trouvée dans le *Cereus coryne* (Cactée) est probablement une amine biogène voisine de la « dopa » et de l'oxytyramine. La fonction quaternaire, la présence de groupes méthyliques, l'action pharmacodynamique très semblable à celle de la candicine et comparable en activité à celle de la nicotine, permettent de supposer qu'on est en présence d'un ammonium quaternaire dérivé de l'oxy-tyramine par méthylation complète, c'est-à-dire de l'oxycandicine (di-oxyphényltriméthylammonium). Cette substance a été préparée par synthèse par BARGER et DALE et l'action pharmacodynamique de l'extrait correspond à celle de la base. P. B.

Effet sur la chronaxie musculaire, de doses successives d'un poison curarisant, l'iodure de triméthyloctylamine. BELFRAGE (S.), *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 1410-1411. — Augmentation de la chronaxie d'un même muscle, par échelons successifs, chaque fois que l'on augmente les doses de triméthyloctylamine. P. B.

Etude pharmacologique de quelques oxyphénoxyéthylalcoylamines. BOVET (D.), SIMON (A.) et DRUEY (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, p. 690-693. P. B.

Action sinocarotidienne réflexe de la pyridine, de la pipéridine, de la conine et de l'hydrastinine. DAUTREBANDE (L.) et PHILIPPOT. *C. R. Soc. Biol.*, **120**, p. 1371-1373. — Ces substances excitent la respiration par action réflexe sinocarotidienne, ainsi que les centres cardiomodérateur et vasomoteur. P. B.

Action sensibilisante des phénols antioxygènes après énervation post-ganglionnaire de la membrane nictitante. BACQ (Z. M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, p. 112-114. — Les phénols et les amines phénoliques sont fixés en beaucoup plus grande quantité par la membrane nictitante après énervation post-ganglionnaire. Ce fait explique pourquoi l'énervation exagère l'action des amines phénoliques et des anti-oxygènes phénoliques, sans modifier ni les effets des amines non phénoliques (éphédrine, phényléthylamine), ni l'action d'un anti-oxygène non phénolique (nicotine). L'action des anti-oxygènes s'exerce dans les tissus et non pas dans le sang. Ce dernier possède d'ailleurs par lui-même le pouvoir d'inhiber l'autoxydation de l'adrénaline. L'adrénaline s'inactive essentiellement par oxydation dans les tissus puisqu'il est possible, par action des anti-oxygènes, de prolonger énormément son action. P. B.

Actions sur le muscle lisse exercées par les substances remplaçantes de l'adrénaline. V. Méthyl-benzylamine secon-

©BIU Santé

daire et dérivés du phénylaminoéthanol primaire. PATEK (P.) et THIENES (C. H.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **50**, p. 15-19. — Le mode d'action d'aucun de ces corps ne correspond à celui de l'adrénaline, on observe avec la plupart des corps une contraction du muscle lisse sans égard à l'innervation. P. B.

Quelques observations sur les effets de l'éthylamine-éthanol-pyrocatéchine. RAYMOND-HAMET. *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **51**, p. 63-75. — Etude pharmacodynamique de cette substance; elle se montre, en particulier, très nettement supérieure à la cétone correspondante à la fois par son pouvoir hypertenseur et par son activité hypotensive. P. B.

Effet du méthyl-amino-méthyl-heptène (octine) sur l'intestin intact du chien non anesthésié. GRUBER (H. C. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 284-293. — Le bitartrate et le chlorhydrate d'octine injectés dans les veines du chien non anesthésié déterminent une perte du tonus général, diminuent la force des contractions rythmiques et l'activité péristaltique de l'anse de THIRY-VELLA du jéjunum, de l'iléon et du duodénum. Aux fortes doses, nausées et vomissements chez quelques animaux. Chute temporaire de la pression sanguine suivie d'une élévation prolongée. Excitation cardiaque semblable à celle déterminée par l'adrénaline, mais nécessité de doses beaucoup plus fortes. Contraction de l'utérus isolé de lapine. L'utérus de chatte non gestante relâché par l'adrénaline est contracté par l'octine. L'octine détermine une légère vasoconstriction des vaisseaux sanguins de la grenouille. Relâchement du muscle bronchique, mais moins marqué que celui déterminé par l'adrénaline. P. B.

Etude de 23 iodures d'ammonium quaternaires. LEE (H. M.), VAN ARENDONK (A. M.) et CHEN (K. K.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 466-472. — Etude d'une série de 23 méthiodures d'ammonium quaternaires chez le chat au point de vue de leurs effets sur la pression sanguine, 17 dérivés des phénylalkylamines, 1 de la tryptamine, 2 de la morpholine et 3 des alcaloïdes tétrandrine, dendrobine et harmine. 21 des méthiodures ont présenté une action stimulante nicotinique, 13 d'entre eux ont montré en outre une action muscarinique initiale. Le méthiodure d'acétyl-morpholine-éthanol a une action muscarinique pure. L'action dépressive du méthiodure d'harmine suivie d'une action pressive ne semble pas due à des effets stimulants nicotiniques ou muscariniques. Dans la majorité des cas, l'intensité de l'action stimulante nicotinique des iodures d'ammonium quaternaires n'est pas parallèle à celle de l'action pressive des amines sympathomimétiques, en correspondance avec la structure chimique et le stéréoisomérisme. P. B.

Sur l'action de l'octine. ISSEKUTZ (B. v.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, **177**, p. 389-397. — L'octine exerce sur l'intestin deux actions différentes : d'une part, elle paralyse, comme la papavérine, mais d'une façon moins intense, directement la musculature lisse, d'autre part, elle excite les terminaisons sympathiques et inhibe ainsi le fonctionnement intestinal. Action sympathicotrope très marquée sur l'intestin du chat, d'où inhibition des contractions intestinales déclenchées par l'excitation du vague et diminution du péristaltisme normal ou du péristaltisme augmenté par l'ésérine. Cette action excitante du sympathique n'apparaît sur l'intestin de lapin que si l'excitabilité des terminaisons sympathiques est augmentée par l'ésérine. La paralysie de l'appareil sympathique terminal par la yohimbine ou l'ergotamine supprime l'action de l'octine sur l'intestin du chat et du lapin. Les ter-

©BIU Santé

minaisons nerveuses parasympathiques ne sont pas paralysées par l'octine. La pression sanguine est abaissée au début par l'octine et ensuite augmentée. Cette dernière action peut être considérablement renforcée par la novocaïne et est supprimée par l'yohimbine. Avec les injections répétées, on observe comme avec l'éphédrine le phénomène de la tachyphylaxie. P. B.

Tyramine et circulation rénale. Wolf (H. J.) et Heinsen (H. A). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, p. 15-23. — La ligature unilatérale du pédicule artériel rénal principal chez le chien détermine une élévation marquée de la pression artérielle et l'apparition de tyramine dans le sang circulant. La ligature concomitante des artères et des veines rénales ne s'accompagne plus d'élévation de la pression artérielle et de présence de tyramine dans le sang. P. B.

Sur l'action de la tyramine et « toxique tardif ». Freund (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, **180**, p. 189-198. P. B.

Action de la nicotine sur le cœur de la tortue. Amphochronose. Antagonisme vis-à-vis de l'iodométhylate d'hexaméthylène-tétramine. Corteggiani (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 133-136. — Action amphochronotique de la nicotine sur le cœur de la tortue; antagonisme nicotine-iodométhylate d'hexaméthylène-tétramine sur le myocarde de la tortue, analogue à celui de la vératrine et du curare sur le muscle squelettique. P. B.

Quelques données sur la pharmacologie de la candicine. Luduena (F. P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 593-595. — Les rats blancs adultes meurent tous par paralysie respiratoire avec des doses de 6 milligr. par 100 gr. d'iodure de candicine administrées par voie péritonéale, la dose de 5 milligr. par 100 gr. tue 60 % des animaux. Les doses intraveineuses de 2 à 6 milligr. par kilogramme chez le chien suppriment l'effet cardio-modérateur du vague. Quatre à 6 milligr. par kilogramme suppriment l'effet vasculaire de la nicotine et l'effet presseur de l'iodure de tétraméthylammonium sans supprimer l'effet hypotenseur (muscarinique) de celui-ci, la candicine possède donc un effet nicotinique paralysant. Chez le chien, 6 milligr. par kilogramme par voie intraveineuse suffisent à curariser le nerf sciatique. Chez les animaux totalement sympathectomisés, la candicine produit une hypertension nettement plus petite que chez le chien normal, due en partie à une décharge d'adrénaline démontrée par une expérience de transfusion surréno-jugulaire, et en partie à un effet vasculaire périphérique, puisqu'elle persiste, quoique diminuée, après la surrénalectomie. P. B.

L'action de la nicotine, de l'adrénaline, du $BaCl^2$ et de l'acétylcholine sur les artères isolées. Raventos (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 1016-1018. — La nicotine excite les terminaisons nerveuses vasoconstrictives, puis les paralyse tout de suite, étant donné que de nouvelles doses de nicotine ou d'adrénaline sont sans effet. En même temps, la nicotine paralyse les terminaisons nerveuses vasodilatatrices, elle respecte l'excitabilité de la fibre lisse et par conséquent la vasoconstriction produite par $BaCl^2$. L'acétylcholine excite les terminaisons vasodilatatrices et en outre la fibre musculaire lisse des artères. P. B.

Contribution à l'étude biologique des alcaloïdes du grenadier. Chaze (Jean). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, p. 1065-1068. — Etude de la répartition des alcaloïdes du grenadier dans la plante. P. B.

©BIU Santé

Variations de l'excitabilité de la glande sous-maxillaire et de ses nerfs sécréteurs (corde du tympan et sympathique) sous l'influence de la nicotine. CHAUCHARD (A. et B. et Paul). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, p. 1308-1311. P. B.

Influence de la colchicine sur les effets cardio-inhibiteurs de la faradisation du pneumogastrique. RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**. p. 951-953. — Diminution réelle, mais faible, de l'excitabilité électrique du bout périphérique du pneumogastrique cardiaque par la colchicine. P. B.

Sur une propriété physiologique encore inconnue de l'hordénine. RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 112-115. — L'hordénine doit être considérée comme une substance sympatholytique, car elle transforme, à fortes doses, en action hypotensive les effets normalement hypertenseurs d'une dose moyenne d'adrénaline. P. B.

Action de la nicotine sur l'excitabilité des fibres centripètes et centrifuges du pneumogastrique. BARRY (D. T.) et CHAUCHARD (A. et B.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 642-645. — Le blocage du vague par la nicotine est précédé d'une variation de l'excitabilité des fibres, la conduction n'est abolie que quand la chronaxie a présenté une certaine augmentation. Le blocage n'est pas dû, comme on l'admet classiquement, à l'empoisonnement d'un synapse interneuronique, mais à l'action exercée par la nicotine sur la fibre nerveuse elle-même. P. B.

L'anabasine, poison ganglionnaire. ANITCHKOV (S. V.). *Arch. internat. et Thér.*, 1935, **51**, p 367-380). — Action excitante de l'anabasine sur les ganglions végétatifs, puis paralysie. A 1 : 1 000 000 augmentation de la sécrétion de l'adrénaline par les surrénales isolées. Rétrécissement des vaisseaux de l'oreille isolée du lapin ; le rapport vasoconstricteur de la nicotine et de l'anabasine est d'environ 1,5 : 1. Action nicotinique sur la pression artérielle de l'animal à moelle sectionnée. Le rapport entre l'action de la nicotine et de l'anabasine dans ce cas est d'environ 2,25 : 1. En injection intraveineuse, après un arrêt de peu de durée, excitation respiratoire. La cause principale de l'arrêt primaire de la respiration se trouve dans le réflexe partant des terminaisons sensitives du vague pulmonaire. Au réflexe du sinus carotidien appartient le rôle essentiel dans l'action stimulante de l'anabasine sur la respiration. De fortes doses d'anabasine ont une action excitante directe sur le centre respiratoire. P. B.

Recherches expérimentales sur la systématisation du sympathique. Démonstration par la nicotine de l'existence de relais ganglionnaires dans le tronc du nerf splanchnique chez le chien. HERMANN (H.), JOURDAN (F.) et VIAL (J.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **52**, p. 62-86. — Chez le chien, la nicotinisation du grand et du petit splanchnique permet de dissocier l'action vasoconstrictrice rénale et adrénalino-sécrétoire qu'elle supprime ou amoindrit, des effets splénoconstricteurs et intestino-inhibiteurs qu'elle respecte. La solution de nicotine utilisée à cet effet n'altère pas les propriétés fondamentales du nerf, puisque appliquée sur d'autres conducteurs nerveux (nerf, vague, corde du tympan-nerf érecteur de ECKARDT), elle en respecte l'intégrité, à en juger par la réponse spécifique à l'excitation de chacun de ces nerfs. On ne saurait non plus invoquer pour expliquer les faits observés une disposition particulière des élé-

©BIU Santé

ments nerveux dans les troncs nicotinisés, puisque la dissociation se produit encore quand on prend la précaution de répartir également dans le nerf la solution de nicotine. Il en résulte donc que cette dissociation s'explique, comme dans les expériences de LANGLEY, par l'action spécifique de la nicotine au niveau des relais synaptiques contenus dans le splanchnique et intercalés sur les voies vasoconstrictives rénales et adrénalino-sécrétoires. La conception de STROKFUSS qui fait du nerf splanchnique un homologue de la chaîne paravertébrale se trouve ainsi justifiée, de même que la dénomination de tronc splanchnique proposée par cet auteur. L'existence de tels relais dans les nerfs splanchniques pose un certain nombre de problèmes de systématisation et de physiologie, dont la solution appelle la collaboration du morphologiste et de l'expérimentateur. P. B.

Action de la nicotine sur le tissu nerveux. BARRY (D. T.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1936, **53**, p. 259-264. — Diminution de la conduction du vague par l'application locale de nicotine, surtout pour les fibres cardio-inhibitrices. P. B.

Mode d'action de certaines drogues qui excitent la respiration WRIGHT (S.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 1-16. — La nicotine et la lobéline aux doses faibles et moyennes excitent la respiration presque exclusivement par une action périphérique. Les fortes doses peuvent aussi exciter directement le centre respiratoire. L'action excitante initiale des cyanures et l'action excitante totale de la spartéine sont d'origine réflexe. L'action initiale directe de ces drogues est de déprimer le centre respiratoire. Sur la préparation décérébrée, le cyanure détermine une excitation secondaire prolongée qui est indépendante de l'intégrité des nerfs sino-aortiques. Le groupe énolique (acéto-acétate d'éthyle, acétyl-acétone et salicylate de soude) agit à la fois périphériquement et centralement. Les effets réflexes prédominent sur l'animal anesthésié et les effets centraux sur la préparation décérébrée. La sensibilité du centre respiratoire à l'action excitante directe de certaines drogues semble être considérablement plus grande que l'on ne l'a envisagé jusqu'ici. P. B.

Modifications de l'excitabilité de diverses fibres nerveuses sous l'action de la nicotine. CHAUCHARD (A. et B.) et CHAUCHARD (P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, p. 645-649. — Le blocage nicotinique est dû à l'augmentation de la chronaxie de la fibre nerveuse, soit que l'emprisonnement aille jusqu'à rendre la fibre inexcitable, soit que, dans le cas où il existe un synapse entre deux fibres inégalement sensibles, il en résulte un hétérochronisme empêchant la transmission de l'excitation. P. B.

Recherches sur le mécanisme de l'hyperglycémie nicotinique. HAZARD (R.) et VAILLE (C.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1936, **51**, p. 221-228. — La décharge d'adrénaline n'entre en jeu que pour 50 % environ dans l'hyperglycémie nicotinique, il intervient donc un autre facteur. Cette hyperglycémie est supprimée par la spartéine, du moins dans sa phase précoce. P. B.

Pharmacologie du « Duboisia Hopwoodii » (*d*-nornicotine). HICKS (C. S.) BRUECKE (F. TH.) et HUEBER (E. F.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1935, **51**, p. 335-353. — Mêmes effets sur la pression sanguine, les centres respiratoires et vasomoteurs et sur les ganglions périphériques vagaux et sympathiques et sur le cœur de la nicotine et de la *d*-nornicotine. Faible

©BIU Santé

différence au point de vue de l'action sur le muscle isolé de grenouille et les préparations neuromusculaires de grenouille. Par contre, la nornicotine est 2,5 fois plus toxique que la nicotine pour le rat. P. B.

La réponse dans l'antagonisme caféine-nicotine. CHENEY (R. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 42-52. — La nicotine, aux concentrations utilisées par l'auteur, touche le muscle ventriculaire de grenouille directement en produisant une augmentation du tonus et une diminution de l'amplitude des contractions. La caféine, aux concentrations utilisées, n'agit pas sur le tonus et au taux de 0,5 °/₀ dans la solution de RINGER ou à un taux inférieur, elle augmente nettement l'amplitude de la contraction des lambeaux ventriculaires de grenouille. La récupération complète du comportement normal du lambeau ventriculaire se produit régulièrement après traitement soit par la caféine à 0,2 °/₀ dans le liquide de RINGER, soit par la nicotine à 0,2 °/₀. Un antagonisme net se produit entre caféine et nicotine aux points de vue de leurs effets physiologiques séparés sur le muscle ventriculaire de grenouille. P. B.

Effets d'automaticité cardiaque de la caféine et de la nicotine. I. Influence de la caféine sur la réponse des lambeaux sino-auriculaires. CHENEY (R. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 213-221. — La caféine en solution de liquide de RINGER bicarbonaté tamponné à des concentrations allant jusqu'à 0,012 °/₀ n'agit pas sur le tissu neuro-musculaire déclenchant et contrôlant l'activité cardiaque. Aux taux de 0,025 à 0,20 °/₀ inclus, la caféine détermine une augmentation de l'amplitude de la contraction du lambeau sino-auriculaire sans effet apparent sur les autres caractéristiques du tissu. La récupération se produit rapidement et complètement, à moins que la préparation ne soit soumise à un taux de caféine supérieur à 0,20 °/₀. Aux fortes doses, telles que 0,50, 1,0 et 2,0 °/₀, la caféine détermine une diminution de l'amplitude et des irrégularités du rythme suivies de récupération incomplète. P. B.

Effets d'automaticité cardiaque de la caféine et de la nicotine. II. Influence de la nicotine sur la réponse des lambeaux sino-auriculaires. CHENEY (R. H.) *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 222-229. — La nicotine en solution dans le liquide de RINGER au taux de 2,1 à 0,5 °/₀ diminue la fréquence des contractions du lambeau sino-auriculaire de grenouille ainsi que la rythmicité et provoque la cessation de l'automaticité; elle augmente le tonus du lambeau directement proportionnellement à son taux. La récupération des caractéristiques normales de la préparation est complète dans tous les cas et la période temps nécessaire pour la récupération est directement proportionnelle aux taux de nicotine dans la solution. P. B.

III. Antagonisme de la caféine et de la nicotine dans la réponse des lambeaux sino-auriculaires. CHENEY (R. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 230-235. — Existence d'un antagonisme net entre la caféine et la nicotine du point de vue de leur action sur l'automaticité des lambeaux sino-auriculaires. P. B.

Contribution à la pharmacologie de la nicotine. GOLD (H.) et BROWN (F.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **54**, p. 463-476. — Après véronal, il faut une dose légèrement plus élevée de nicotine pour déterminer la mort, mais le véronal ne protège pas le mécanisme respiratoire contre deux doses mortelles de nicotine. La mort dans ces cas survient sans convulsions. Les très

©BIU Santé

fortes doses de véronal ne suppriment pas l'action émétique de la nicotine. L'excitation de la respiration par la nicotine est due à une action centrale, la dépression et la paralysie de la respiration par cet alcaloïde sont dues à une action périphérique, altération de la conduction neuromusculaire dans les muscles de la respiration. P. B.

Etude sur l'effet du nicotinisme chez le rat blanc. Smith (C. S.), Rosenfeld (S.) et Sacks (L. J.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 274-287. — Les injections sous-cutanées de nicotine diminuent l'activité volontaire du rat blanc. La cessation des injections de nicotine provoque une augmentation immédiate de l'activité volontaire. La nicotinisation chronique ne modifie pas le cycle œstral ni la courbe de poids du rat blanc, elle diminue la teneur en graisses et augmente la teneur en liquides du rat. Les cendres et l'azote ne sont pas modifiées. P. B.

Réflexes spinaux dans l'intoxication nicotinique. — Franke (F. E.) et Denvir (M. H.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, **55**, p. 390-399. — Par l'expérience de Claude Bernard avec le curare, les auteurs ont obtenu des réflexes spinaux dans la moitié des cas chez les grenouilles présentant une paralysie périphérique nicotinique. Chez les chiens, les réflexes spinaux sont obtenus dans tous les cas après la paralysie nicotinique. P. B.

Etude sur les actions respiratoires des drogues à l'aide des potentiels phréniques. I. Nicotine. Gold (H.) et Modell (W.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, **57**, p. 310-323. — L'excitation respiratoire par la nicotine représente une augmentation du nombre des axones en jeu dans chaque salve de potentiel, une augmentation de la longueur des impulsions respiratoires et de la fréquence du rythme extrinsèque et *vice versa* quand le mécanisme central respiratoire est déprimé. Pas de relations, cependant, entre ces fonctions, l'une pouvant évoluer dans un sens opposé par rapport aux autres. Dans l'apnée nicotinique, cessation complète des décharges phréniques, l'apnée représente donc un arrêt expiratoire complet. Les décharges phréniques continuent encore pendant quelque temps après l'arrêt des contractions du diaphragme et des muscles thoraciques après une dose mortelle de nicotine. Le siège de la paralysie respiratoire nicotinique est donc périphérique. La diminution progressive de l'excitation respiratoire par les doses répétées de nicotine est due principalement, sinon entièrement, à une diminution du pouvoir de l'appareil périphérique de répondre aux impulsions provenant des centres, plutôt qu'à une dépression directe des centres. La respiration spontanée abolie par la nicotine est souvent rétablie après une période de respiration artificielle. P. B.

Le Gérant : Marcel Lehmann.

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

©BIU Santé

Bulletin des Sciences Pharmacologiques. (39e ANNÉE) N° 12. — DÉCEMBRE 1937

SOMMAIRE

	Pages.		Pages.
Mémoires originaux :		**Bibliographie analytique :**	
P. GONNARD. L'indice de méthoxyle (application aux résines, baumes, gommes et gommes-résines). . .	545	Livres nouveaux	552
		Tables générales du tome XLIV	555

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

L'indice de méthoxyle (1) (application aux résines, baumes, gommes et gommes-résines.)

Parmi les indices couramment utilisés en chimie analytique : indices d'acidité, de saponification, d'iode et d'acétyle, est apparu en 1889 l'indice de méthyle.

ZEISEL, en 1885 [**11**], ayant donné une méthode détaillée pour le dosage des groupements OCH_3, BENEDIKT et GRUSSNER [**2**] appliquèrent cette technique aux huiles essentielles et définirent l'indice de méthyle : « nombre de milligrammes de méthyle (CH_3) qui se libèrent d'un gramme de substance avec l'acide iodhydrique ».

Depuis, d'autres auteurs ont déterminé cet indice : BAMBERGER [**1**], en 1890, dans un certain nombre de baumes et de résines ; en 1897, HERZIG et SCHIFF [**5**] ; en 1898, GREGOR [**4**].

L'indice de méthyle figure dans les ouvrages classiques de langue allemande de DIETERICH et STOCK [**3**], de WOLFF [**10**], de TSCHIRCH et STOCK [**9**].

En 1935, JANOT et SABETAY [**6**] employant la technique de ZEISEL et l'appareil de L. PALFRAY [**7**], reprennent l'étude d'un certain nombre de drogues d'origine végétale ou animale et trouvent des valeurs voisines ou un peu plus élevées que celles indiquées par leurs prédécesseurs.

* Reproduction interdite sans indication de source.

1. On trouvera des renseignements complémentaires dans ma thèse de Doctorat de l'Université (Pharmacie) : P. GONNARD. L'indice de méthoxyle (application aux résines, baumes, gommes et gommes-résines). *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1937, p. 72, JOUVE et Cie, édit.

©BIU Santé

La méthode habituellement employée ne dosant que les CH_3 liés à l'oxygène (à l'exclusion des groupements méthyle et NCH_3), le terme « indice de méthyle », trop général, peut créer un malentendu, aussi nous a-t-il semblé préférable de lui substituer la dénomination « *indice de méthoxyle* », plus précis. Nous le définissons comme suit : « *Le nombre de milligrammes de méthoxyle* (OCH_3) *contenus dans un gramme de corps à analyser* ».

La méthode employée a d'abord été celle de Zeisel, utilisée par nos prédécesseurs, puis une micro-méthode qui nous a permis de constater que les résultats ainsi obtenus étaient égaux ou en général supérieurs à ceux publiés jusqu'à ce jour. Janot et Sabetay l'avaient d'ailleurs prévu en disant que l'emploi de solvants des résines tels que l'anhydride acétique et le phénol devait conduire à de meilleurs résultats.

Nous nous bornerons à rappeler brièvement le principe de la macrométhode : La substance à analyser est traitée par l'acide iodhydrique qui agit sur les groupements OCH_3 pour donner de l'iodure de méthyle. L'iodure de méthyle est entraîné par un courant de gaz carbonique et recueilli directement dans une solution alcoolique titrée de nitrate d'argent, après avoir barboté dans de l'eau tenant en suspension du phosphore rouge. Un dosage volumétrique de l'argent par la méthode de Charpentier-Volhardt permet de connaître la quantité de ICH_3 libéré.

Nous avons, par cette méthode, obtenu des résultats comparables à ceux de Janot et Sabetay, ce qui prouve au moins que la composition de chacune des drogues étudiées présente une certaine constance.

La micro-méthode que nous avons employée repose sur le même principe que la macrométhode.

L'appareil utilisé a sensiblement la même structure que celui décrit par Pregl [8] dans son traité de micro-analyse. Construit d'une seule pièce, en verre Pyrex, il mesure environ 30 cm. de longueur.

L'attaque se fait dans un ballon-laboratoire muni d'une tubulure latérale par où arrive le gaz carbonique. Il est suivi d'une série de branches aboutissant à l'appareil laveur. La dernière portion est constituée par un tube vertical effilé plongeant dans le premier tube récepteur. Celui-ci possède une tubulure latérale destinée à plonger dans un second tube de sûreté.

Avant l'emploi, l'appareil rincé plusieurs fois à l'eau distillée doit être séché avec soin. Pour cela, on fait passer un courant d'air chaud par aspiration à la trompe à vide. Il ne faut pas employer l'alcool, l'éther ou l'acétone.

L'appareil laveur est garni de 2 à 3 gr. d'hyposulfite de sodium et d'une solution de sulfate de cadmium à 5 %.

Les deux flacons récepteurs sont remplis de pyridine pure (redistillée sur de la baryte).

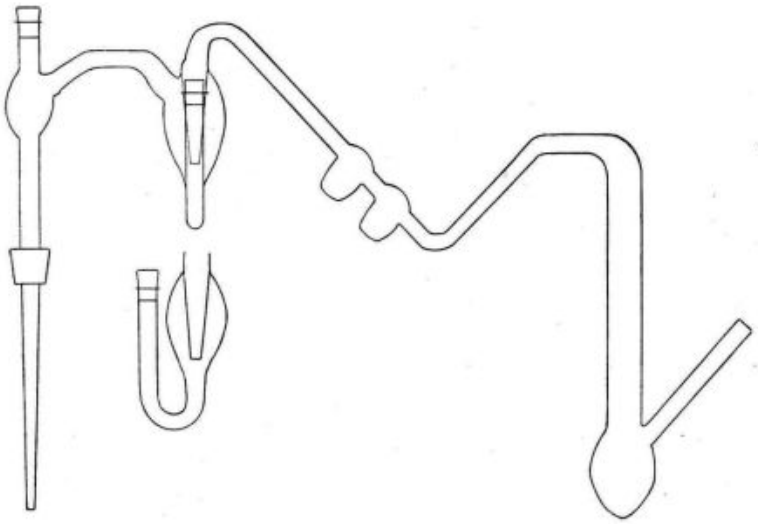
©BIU Santé

La substance à analyser est pesée à la micro-balance dans un petit godet d'étain. La prise d'essai doit être comprise entre 0 gr. 0035 et 0 gr. 0050 et le poids du godet d'étain doit être de 0 gr. 015 environ.

La substance pesée est introduite dans le ballon-laboratoire par la tubulure latérale, on ajoute 1 cm^3 5 d'acide iodhydrique à 57 % ($d = 1,7$) exempt d'acide sulfhydrique.

On fait passer un courant de gaz carbonique destiné à entraîner l'iodure de méthyle formé au cours de l'opération, ce courant est réglé à la cadence de deux bulles environ à la seconde.

Le ballon plongeant dans un bain de glycérine est chauffé à l'aide



d'un bec Bunsen dont la flamme est réglée de façon à atteindre 139° en dix minutes. En ne dépassant pas cette température, on est certain de ne libérer que le radical $-CH_3$ lié à l'oxygène. Vers 80° il apparaît d'épaisses vapeurs jaunes dues à l'attaque du papier d'étain, on évitera leur entraînement en diminuant la flamme du bec Bunsen et en réduisant le courant de gaz carbonique.

Ayant atteint 139°, on laisse la température s'abaisser et on la maintient trente minutes entre 125° et 135°.

Après ce temps, on arrête le chauffage et l'on attend dix minutes avant d'arrêter le courant de gaz carbonique.

A ce moment, la réaction est terminée, la pyridine est recueillie dans une capsule en porcelaine, les flacons récepteurs sont rincés plusieurs fois à l'aide d'alcool à 95° et cet alcool réuni à la pyridine. Si la quantité de ICH_3 formé est assez forte, la pyridine du premier flacon prend une teinte jaune d'or.

©BIU Santé

La solution est évaporée au bain-marie (on peut accélérer l'évaporation et en même temps se débarrasser des vapeurs de pyridine en s'aidant d'un dispositif branché sur une trompe à vide).

Le faible résidu solide est repris par l'eau à chaud jusqu'à dissolution.

Sur cette solution on effectue un dosage de l'ion iode par la méthode de CHARPENTIER-VOLHARDT. Pour cela, on utilise des solutions N/50 d'azotate d'argent et de sulfocyanure de potassium, cette dernière solution sera vérifiée fréquemment surtout pendant les quinze jours qui suivent sa préparation.

On ajoute donc 1 cm³ 5 d'acide nitrique, 1 cm³ 5 de solution saturée d'alun de fer ammoniacal, 5 cm³ de solution de NO_3Ag N/50 et quelques gouttes de benzène pour agglomérer le précipité et rendre plus net le virage.

Le calcul de l'indice se fait en appliquant la formule déjà indiquée par MM. JANOT et S. SABETAY et ainsi modifiée :

$$\frac{n \times 31}{p \times 50}$$

dans laquelle n représente le nombre de centimètres cubes NO_3Ag N/50 combiné, p le poids de la substance en grammes, 31 étant le poids moléculaire de OCH_3.

Les conditions expérimentales de cette méthode ont été établies à la suite d'essais effectués sur la vanilline pure et sur une poudre de benjoin de Siam destinée à servir de témoin puisque nous nous adressions à des produits naturels. La valeur de l'indice baisse sensiblement si le poids de la prise d'essai dépasse nettement 0 gr. 006 et si l'on augmente la quantité d'acide iodhydrique ou si l'on emploie de l'acide iodhydrique de densité différente de 1,7 (1,9 par exemple). Les conditions de poids de prise d'essai, de durée de l'opération, de pureté des réactifs ont donc la plus grande importance.

Les résultats obtenus montrent que l'indice de méthoxyle peut aller de 0 à 155, c'est une marge suffisante pour lui permettre d'être caractéristique des produits étudiés dans la grande majorité des cas.

Nous exposons sous forme de tableau les valeurs des indices des résines, baumes, gommes et gommes-résines que nous avons étudiés en comparant les résultats obtenus avec ceux indiqués par nos prédécesseurs en convertissant en indices de méthoxyle les indices de méthyle indiqués par eux.

Nous remarquons dans ce tableau que pour la plupart des drogues étudiées les indices que nous indiquons sont supérieurs à ceux trouvés par nos devanciers pour les mêmes substances, ceci était à prévoir puisque dans la micro-méthode l'attaque est plus complète.

Nous avons pu, dans un nombre de cas très restreint, attribuer les

©BIU Santé

groupements méthoxyles à des principes immédiats connus. Le plus souvent la composition chimique étant inconnue ou partiellement

	BAMBERGER	GREGOR	JANOT et SABETAY	GONNARD
Dammar	0	0	1,2	0
Gomme arabique	—	—	—	2,5-3
Colophane	0	0	—	7-10
	—	—	—	8-9,7
Aloe hepatica	8,1	9,3	—	—
Aloès du Cap	—	—	—	8,8-10
Aloès des Barbades	—	—	—	15,7-16,5
Jalap (résine)	0	0	—	10-12
Scammonée (résine)	0	0	—	10-12
Encens	11	13.2	—	10-12
Euphorbe	0	0	—	10,70
	0	0	—	—
Galbanum	7,7	7,7	—	11-12,4
Sandaraque	0	0	1,2	12,6
Cochlospermum Gossypium	—	—	—	12.6-12,8
Baume de Copahu	0	0	—	13,2
	—	—	—	19
	—	—	—	14,7
Baume de Copahu falsifié par le baume de Gurjun	—	—	—	15,5
Baume de Gurjun	—	0	—	12,2-13
Cachou	—	—	—	17-19,5
Mastic	0	0	5	18-20
	—	3,9	—	—
Mangifera indica	—	—	—	17,5-19,6
Gomme gutte	0	0	—	17,3-18,5
	—	4,9	—	—
Bdellium	0	—	9,9	22,5-23
Gomme ammoniaque	22,6	17,8	—	31,2-32,2
	—	18,6	—	35,5-37
Myrrhe	27,3	27,9	27,3	35,5-37
	28	—	—	—
Opoponax	—	—	—	39
Gomme adragante	—	—	—	38-41
	34,1	52,3	—	42-44
Benjoin de Sumatra	—	52,7	—	—
	—	41,9	—	—
	—	41,5	—	—
Benjoin de Sumatra (en amande)	27,5	41,3	—	—
Asa-fœtida	37,2	24,6	42,2	53,1-53,7
	—	14,3	—	—
	—	14,3	—	—
Baume du Péron	29,6	34,5	40,3	93
	—	45	—	—
	—	46,7	175,6	—
Benjoin de Siam	58,9-62	89,7	—	103
	—	95,5	—	—
	—	—	—	—
Baume de Tolu	96,7	92,6	95,7	107,3
	—	92,8	96,7	105,4
	—	—	—	103,3
	—	—	—	101,4
Podophyllin	—	—	—	112-113
	—	—	—	114-115
	—	—	—	125-130
Résine de gaïac	173,2-173,6	152,5-153,2	—	153-155,5

©BIU Santé

connue, c'est-à-dire surtout aucun corps méthoxylé n'ayant été isolé, nous avons été obligé d'attribuer l'indice de méthoxyle à la « partie gommeuse » ou à la « partie résineuse » et dans tous les cas à la fraction non distillable chaque fois que nous avons effectué un fractionnement thermique sous vide plus ou moins poussé. Sur les fractions de distillation du benjoin, du tolu, du baume du Pérou, nous avons trouvé les indices de méthoxyle suivants :

Baume du Pérou.

	TEMPÉRATURE	PRESSION	INDICE
Première fraction	133°-157°	23 mm. Hg	12,4
Deuxième fraction	181°-186°	23 mm. Hg	12
Troisième fraction.	186°-196°	23 mm. Hg	11,4
Fraction résiduelle	—	—	12,4

Benjoin dit du Siam.

	TEMPÉRATURE	PRESSION	INDICE
Première fraction. . .	133°-135°	22 mm. Hg	21
Deuxième fraction . .	100°-108°	0,4 mm. Hg	35,5
Troisième fraction . .	110°-115°	0,4 mm. Hg	68-76,5
Résidu de distillation .	—	—	98

Baume de Tolu.

	TEMPÉRATURE	PRESSION	INDICE
Première fraction . . .	148°-150°	22 mm. Hg	34 à 42
Deuxième fraction. . .	148°-150°	0,6 mm. Hg	30
Résidu de distillation .	—	—	138,5

D'autre part, la détermination de l'indice de méthoxyle effectuée sur une série d'échantillons de baume de tolu, les uns d'origine certaine, les autres d'origine douteuse a montré que les premiers avaient un indice voisin de 100 alors que les autres avaient un indice nettement moins élevé :

ORIGINE	INDICE
B + commercial	101,4
Bc.	92,2
BF	63,7
A	75,7
G	71,1
LG.	105,4
LM1	107,3
LM2 mou	103,3
LM3 très mou.	92,2-93

Dans ce tableau, les échantillons G, A, BF, BC et B + corres-

©BIU Santé

pondent à des sortes commerciales ; LG indique l'échantillon du laboratoire de Pharmacie galénique. Les échantillons marqués LM proviennent de la collection du musée de Matières premières végétales de la Faculté de pharmacie. La vérification de l'origine et les caractères physiques et organoleptiques ont permis de considérer l'échantillon B + comme bon et non falsifié.

CONCLUSIONS. — 1° L'indice de méthoxyle proposé se définit : nombre de milligrammes de méthoxyle (OCH_3) décelés par action de l'acide iodhydrique à 57 % (*d* : 1,7) à 130°-140°, dans 1 gr. de corps à analyser ; 2° Cet indice a été déterminé par une micro-méthode dans un certain nombre de baumes, résines, gommes et gommes-résines ; 3° L'indice de méthoxyle peut servir de caractéristique à ces sécrétions et permettre de distinguer un produit pur d'un produit falsifié. Dans le cas du baume du Pérou et du baume de Tolu, cette détermination semble d'une grande utilité.

P. GONNARD,
Docteur en Pharmacie.

(*Laboratoire de Pharmacie galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris.* Professeur M. A. GORIS.)

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

[1] BAMBERGER (M.). Zur Analyse der Harze und Balsame. *Mon. f. Chem.*, 1890, **11**, p. 84-86.

[2] BENEDIKT (R.) et GRÜSSNER (A.) Zur Analyse der aetherischen Oele. *Chem. Ztg*, 1889, **13**, p. 1087-1088.

[3] DIETERICH (K.) et STOCK (E.). *Analyse der Harze, Balsame und Gummiharze.* 2e éd., J. Springer, éd., Berlin, 1930, p. 456.

[4] GREGOR. Zur Anwendung der Methoxylbestimmung auf die Untersuchung der Harze, Balsame, und einiger Drogen. *Osterr. Chem. Ztg*, 1898, **1**, p. 253-254.

[5] HERZIG (J.) et SCHIFF (F.). Zur Kenntnis des Guajakharzes. *Ber d. chem. Ges.*, 1897, **30**, p. 378-380.

[6] JANOT (M.-M.) et SABETAY (S.). Indice de méthyle de quelques baumes, résines et de quelques drogues d'origine animale. *Bull. Sc. pharm.*, 1935, **42**, p. 529-532.

[7] PALFRAY (L.). Le dosage des groupes méthoxy et éthoxy. *Documentation scientifique*, 1935, **4**, p. 1-3.

[8] PREGL (F.). La micro-analyse quantitative. Traduction G. WELTER. *Les Presses universitaires*, Paris, 1923, p. 160-168.

[9] TSCHIRCH (A.) et STOCK (E.). Die Harze. Borntraeger, éd., Berlin, 1935, 3e éd., II Band.

[10] WOLFF (H.). Die natürlichen Harze. *Wissenschaftiche Verlagsgesellschaft m. b. h.*, Stuttgart, 1928, p. 359-361.

[11] ZEISEL (S.). Ueber ein Verfahren zum quantitativem Nachweise von Methoxyl. *Mon. f. Chem.*, 1885, **6**, p. 989-996.

©BIU Santé

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

LIVRES NOUVEAUX

WOKES (Frank). **A textbook of applied Biochemistry.** VIII + 522 p. Prix : 15 shill. BAILLIÈRE, TINDALL et COX, Londres, 1937. — Ce livre ne constitue pas seulement un manuel de chimie biologique; il s'adresse également au pharmacologue et au praticien. Reflet de l'enseignement de son auteur aux étudiants en pharmacie de Londres, il tient compte à la fois des conceptions théoriques les plus récentes et des dernières mises au point pratiques.

On est surpris de la multiplicité des disciplines auxquelles a dû se rompre WOKES et dans lesquelles il a déjà acquis une autorité si entière. La simple énumération des principaux chapitres qu'il renferme suffira à montrer la variété et l'intérêt de ce volume.

Importance biologique de l'eau. Méthode de dessiccation des glandes endocrines. Teneur en eau et action diastasique des aliments et médicaments. Détermination des spectres d'absorption et leur emploi dans l'essai des vitamines. Hormones et alcaloïdes. Stérols. Effet des cardiotoniques, anesthésiques et hypnotiques. Etalonnage des vaccins et sérums. Préparation et essai des hormones. Précision du dosage biologique.

Ajoutons que l'auteur éclaire son texte de nombreuses figures et courbes et qu'il l'appuie de références bibliographiques.

Concision, clarté, documentation bibliographique fouillée, telles sont les qualités essentielles de ce traité, qui honore le laboratoire de Pharmacologie du « College of Pharmacy » de Londres. R. C.

SABETAY (S.). **Progrès récents dans la chimie des parfums et des huiles essentielles.** *Les Monographies de Chimie industrielle.* Un vol. in-4°, 62 pages. Prix : 20 fr. GAUTHIER-VILLARS, édit., Paris, 1936. — La rédaction de ce deuxième volume des *Monographies de Chimie industrielle* a été confiée à M. SABETAY, bien connu par ses recherches antérieures dans le domaine des parfums.

L'auteur a passé en revue les travaux récents et les progrès apportés par la chimie à cette branche industrielle, qui doit tant aux chimistes et aux distillateurs français.

Il expose les recherches d'analyse et de synthèse, les huiles essentielles, les résines et les baumes, puis les parfums synthétiques, les procédés de préparation chimique, les méthodes physiques et chimiques d'analyse des essences et des parfums. En annexe, on trouvera une liste des ouvrages ainsi qu'une bibliographie comprenant plus de 800 références.

Indispensable aux techniciens de la parfumerie, cette importante mise au point ne manquera pas d'intéresser les pharmaciens et les chimistes, en raison des documents qu'elle apporte et des nombreux corps naturels ou synthétiques qui y sont passés en revue. R. W.

©BIU Santé

COMBES (Raoul). **La vie de la cellule végétale. III. L'enveloppe de la matière vivante.** Un vol. in-16, 216 pages, 26 figures. *Collection Armand Colin.* Prix, broché : 13 fr. Paris, 1937. — Le professeur R. Combes a consacré à la cellule végétale trois volumes de la collection Armand Colin. Après avoir décrit, il y a quelques années, *la matière vivante*, ce protoplasme découvert voici à peine un siècle, avec le noyau, les plastes, mitochondries et inclusions, puis *les enclaves* diverses tenues en suspension à l'intérieur de la cellule, l'auteur envisage aujourd'hui *la membrane* et les composés organiques ou minéraux qui la constituent, qui l'imprègnent ou qui l'incrustent : cellulose, hémicelluloses, pectines, amyloïdes, callose, gommes et mucilages, lignine, subérine, cutine, cires, substances minérales, — enfin les huiles essentielles et les résines, qui s'accumulent souvent dans l'épaisseur des membranes, ou au contraire à l'extérieur des cellules, dans des poches et des canaux schizogènes ou lysigènes.

L'exposé, clair et précis, porte successivement sur la morphologie, les caractères physiques et chimiques, la physiologie de la membrane, puis traite dans le même ordre des essences et des résines.

Il faut louer sans réserve M. Combes d'avoir réuni, sous un volume réduit, tant de faits et de théories, abordant même des questions nouvelles, comme celle des hormones de croissance, ou des problèmes en pleine évolution, comme la structure physique des membranes, la constitution de la cellulose et celle des composés pectiques, la formation et le rôle des essences et des résines, etc. Enfin, pour le lecteur qui désire remonter aux sources, l'ouvrage se termine par un index donnant plus de 350 références bibliographiques. R. Weitz.

LEDERER (Edgar). **Les caroténoïdes des plantes.** Un vol. in-8°, 83 pages. Prix : 18 fr. *Actual. scient. et ind.*, Hermann et Cie, édit., Paris, 1934. — Avec le professeur R. Kuhn, l'auteur a publié sur cette question plusieurs mémoires, déjà devenus classiques; il était donc particulièrement désigné pour écrire cette monographie.

Les carotènes et les pigments dérivés existent dans la cellule végétale soit à l'état diffus, soit sous forme de fines granulations ou de cristaux. Chez les plantes supérieures, on connaît près de 20 caroténoïdes dont 12 contenant chacun 40 atomes de carbone; parmi ceux-ci, 7 possèdent la fonction alcool et constituent le groupe des xanthophylles; quelques caroténoïdes, comme la capsanthine (C = 35), la bixine (C = 25) et les deux crocétines (C = 20) comptent moins de 40 atomes de carbone.

Après avoir décrit en détail tour à tour chacun de ces pigments, leurs propriétés, leurs relations avec les terpènes et les vitamines, l'auteur résume ce que l'on sait du rôle biologique des caroténoïdes et conclut qu'il reste encore beaucoup à découvrir dans ce domaine. Un index de 200 références termine l'ouvrage. R. Weitz.

PLUCHON (J.-P.-G.). **Etude sur la séparation et le dosage de l'arsenic. Applications à la toxicologie.** *Thèse Doct. Pharm. (Univ.) Marseille.* In-8°, 64 pages. Imprimerie Ant. Ged, 48, rue Paradis, Marseille, 1936. — L'auteur, pharmacien-chimiste du Service de Santé colonial, s'est proposé de mettre au point une méthode basée sur l'emploi du réactif hypophosphoreux et permettant, à l'aide d'un matériel courant, de séparer et doser rapidement des quantités d'arsenic comprises entre 1 décigr. et 1/10 de milligramme environ.

Tous les détails des opérations sont discutés et précisés; l'auteur indique

©BIU Santé

l'emploi d'une fiole conique, chauffée au bain-marie bouillant pendant trente minutes et l'emploi de filtres en porcelaine d'Iéna 3G3.

Dans une recherche toxicologique, la matière organique étant détruite par la méthode nitro-sulfurique, on doit ensuite chasser entièrement l'acide nitrique. La présence du fer pouvant nuire à un dosage correct, il faut isoler l'arsenic à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien, puis redissoudre ce dernier avant de faire la précipitation par le réactif de Bougault. On termine le dosage volumétriquement, avec une solution titrée d'iode et sans utiliser d'empois d'amidon comme indicateur.

En résumé, cette technique, commode et précise, est appelée à rendre des services en chimie et toxicologie, car elle est plus rapide et plus facile à réaliser que la méthode de Marsh. R. Weitz.

JORIOT (R.). **De l'influence exercée sur le développement des germes de lupin par une solution alcaloïdique (Contribution à l'étude des altérations des solutions de chlorhydrate de cocaïne)**. *Thèse Doct. Univ.* (*Pharm.*), Paris, 1937. — L'étude quantitative de l'action d'une drogue sur la germination des plantules, technique généralement simple avec laquelle on peut utiliser un nombre de graines aussi grand qu'il est souhaitable, permet toujours d'obtenir des moyennes suffisamment précises, pour signaler des modifications de l'activité phytopharmacologique même très subtiles. Joriot a donc été très bien inspiré, sur le conseil de M. J. Régnier, d'étudier les altérations des solutions de chlorhydrate de cocaïne par l'influence qu'elles exercent sur le développement des germes du lupin.

Pour ces recherches, il a apporté quelques modifications à la technique originale de D. I. Macht afin de la compléter. Il fait germer les graines de lupin à l'étuve sur un lit de mousse humide. Quand les jeunes racines ont atteint de 25 à 35 mm. de longueur, on les immerge dans une solution de Shive [$(NO_3)^2Ca$, SO_4Mg, PO_4KH_2) diluée au demi et additionnée du liquide à examiner. On compare l'allongement des racines ainsi traitées à celui des racines témoins, en prenant comme repère la légère dépression visible au niveau du collet, après vingt-quatre et quarante-huit heures à l'étuve. En outre, Joriot a étudié la structure anatomique des racines intoxiquées. Il est arrivé aux conclusions suivantes : les concentrations de chlorhydrate de cocaïne inférieures à 2 °/₀ sont peu nocives, le chauffage à l'autoclave augmente l'action inhibitrice des solutions de chlorhydrate de cocaïne sur la croissance des racines de lupin, cette toxicité croît avec le temps de chauffage et avec le vieillissement. Les différences d'activité avant et après chauffage proviennent uniquement de la mise en liberté de l'acide benzoïque, comme il résulte de l'étude de l'action des principaux composés susceptibles de prendre naissance au cours des altérations des solutions de chlorhydrate de cocaïne (la toxicité de l'alcool méthylique et de la benzoylecgonine est relativement faible).

La technique phytopharmacologique permet ainsi de déceler les altérations des solutions de chlorhydrate de cocaïne et de séparer les deux processus de saponification de la base. Ce travail consciencieux, original et fort bien présenté, apporte donc des résultats intéressants qui viennent appuyer les données physiologiques et physico-chimiques obtenues précédemment.

A. Q.



©BIU Santé

TABLE DES MATIÈRES

DU TOME XLIV

(1937)

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. — L'abréviation PHYT., suivie d'un nombre en *chiffres italiques* renvoie à une page de la rubrique spéciale mensuelle *Phytopharmacie*.

Pages.

A

Absorption. Spectres d' — . . . 250
Acacia var. *mollissima*. 140
Académie d'Histoire de l'Art sanitaire (Rome). Nomination. **173**
— **de Mâcon**. **274**
— **royale de Médecine de Belgique.** Bureau pour 1937. . . . **42**
— — —. Nomination. **198**
— **de Médecine.** Vœu relatif aux produits radio-actifs **25**
— —. Prix de l' — — **274**
— — **de Roumanie** **70, 173**
— **des Sciences.** Election. . . . **69**
— —. Prix de l' — — **243**
—. Une — des Sciences pharmaceutiques en Allemagne **118**
Accoutumances 393
Accoutumance à l'alcool . . 389, 393
— au dilaudid. 400, 443
— à la morphine 398, 399, 400, 443, 445, 446
Acétals. Pouvoir narcotique. . . 207
Acétanilide. Effets de l' — . **446**, 447
—. Combinaisons de l' — . **446**, 447
—. Toxicité 446, 447
Acéto-arsénite de cuivre. PHYT. *36*
Acétylcholine. Muscle de sangsue, réactif de l' — 145
— et artères isolées 540
—. Hypotension par — 532
Acétyl-β-méthylcholine 533
Acétylmorphines et respiration. . 441
—. Toxicité et effets 440
Acide acétique et champignons. . 359
— **ascorbique.** Dosage 385
— — dans le sang 301
— — dans l'humeur aqueuse. . 530
— —. Oxydation de l' — — . . **74**
Acide(s) α-amino-β-hydroxybutyriques 75
— **cacodylique** 25
— **campho-10-sulfonique** . . . 303
— **4-carboline-carboniques** . . . 139
— **cérotique** dans le beurre. . . 385
— **citrique.** Formation d' — — . . 134
— **cyanhydrique** et oxydases. . . 134
— — et polythionates 397
— **diéthylbarbiturique** 352

Pages.

Acide(s). [Voir aussi : *Véronal*.
— **dihydrolysergiques** isomères. . 528
— **dithiosalicylique**. 448
— **glycérophosphoriques.** Hydrolyse. 136
— **gras** de l'*Aspergillus niger*. . . 78
— **indol-β-acétique**. 340
— **inosinique.** Synthèse. . . . 74
— **lactique** et champignons. . . 357
— **lysergique**. . . . 139, 140, 528
— **métaphosphorique** et dosage de la vitamine C. 385
— **oxalique.** Assimilation par l'*Aspergillus niger*. 78
— —. Absorption par l'*A. repens*. 79
— — et champignons. 353
— — et déséquilibre alimentaire. . 386
— **pantothénique** et levure. . . 129
— **phénanthrène-carboxylique**, 441 442
— **phthioïque**. 74
— **pyruvique.** Relations biologiques. 246
— de REYCHLER. 303
— **salicylique.** Résorption et excrétion de l' — — (I et II). . . . 492
— **strophanthidinique.** 139
— **urique.** Excrétion rénale. . . 448
— — et déséquilibre alimentaire. . 386
— **ursolique** du *Cornus florida*. . 304
Acides de la valériane. 252
— **organiques.** Absorption par les champignons inférieurs. . . . 353
Acide-ester. Nouvel — végétal. 78, 252
Acidose morphinique. 400
Acroléine. Action sur les végétaux. 528
Acropelia assectella. . . . . PHYT. *24*
Activité et interaction ionique (*an.*) 437
Adénosine, vasodilatatrice . . . 249
Adrénaline. Actions cardiaques. . 495
—. Action vasculaire cérébrale 495, 530
—. Antagonisme de l' —. . . . 532
— et anti-oxygènes. 493
—. Bradycardie par l' — 531
— et centre respiratoire. 495
— et centre vaso-moteur. . . 530, 532
— et courants d'action. 534
— cuivre et glycémie. 530
— et glycémie 79, 493, 496
—. Humeur aqueuse et — 530
—. Inactivation de l' — 495, 496
—. Inversion de l' — . . . 495, 531
—. Pharmacologie. 532
— et pression artérielle. . . . 493

©BIU Santé

Pages.

Adrénaline et principe sympathomimétique du genêt. . . 496, 530
—. Action sur le K sanguin. . . 534
— et rythme cardiaque. 533
— sensibilisée par la cocaïne. . . 390
—. Succédanés de l' — 538
— comparée au sympathol. . . . 535
— et syncope chloroformique. . . 205
Adrénalino-sécrétion. 494
Agenda Dunod. Chimie (*an.*). . . 382
Agoua. Souillures de l' — . . . 143
Agrégés. Examen d'aptitude. . . **88**
—. Nominations. **248**
Air alvéolaire. Vapeurs dans l' — — 387
Albumines. Hydrates de carbone dérivés des — 244
Alcaloïdes. Rôle et origine. . . 114
—. Spectres d'absorption. . . 251, 527
— dérivés de l'ecgonine. . . . 305
— [Voir : *Amaryllidées, Arécoline, Atropine, Colchicine, Dendrobine, Ergot, Formosanine, Grenadier, Hanfang-chi, Lupins, Lycopodes, Morphine, Nicotine, Quinine*, etc.].
Alcool. Accoutumance. . . 389, 393
—.Antagonisme — — strychnine. 395
—. Emploi chirurgical. 134
—. Pénétration dans les catguts. . 514
— dans le sang. 389
Alcool octylique. 295
Alcools terpéniques. Leur action. 295
Alcoolyse de l'huile d'olive. . . 78
Aldéhyde dans l'éther. . . . 208
— **acétique** et adrénaline. . . . 496
— **glycérique** et adrénaline. . . 495
Aleurites Fordii au Paraguay. . . 132
Alexine et protéine visqueuse. . . 386
Algérie. Pharmacie indigène. . . 526
Aliments irradiés (Circulaire). . **81**
Alimentation dans le monde. . . 77
—. IIe Congrès de l' — (Paris, 1937) **251**
Alkylaryl-urées non symétriques. Pouvoir hypnotique. 208
Allantoïcase. 386
Allantoine. Excrétion. 448
Allemagne. Musée de la Pharmacie. **93**
—. Académie des Sciences pharmaceutiques. **118**
Allergie tuberculeuse. . . . 76
Alstonia scholaris. Ecorce. . . . 132
Altise de la vigne. . . . PHYT. *37*
Altises. Appâts pour les — . PHYT. *104*
Altitude et hémoglobine. . . . 301
Alumine. Arséniate d' —. . PHYT. *36*
Amaryllidées. Alcaloïdes des — . . 141
Amidon des feuilles 138
Amines sympathicomimétiques, 494, 531, 533
Amino-alcools du phénanthrène. . 442
Amino-méthyl-(3-4-dioxyphényl) - carbinol. 495
Amino-N-méthylhistidine. . . . 128
Ampoules de glycérophosphate de Ca. 302
Amygdonitrileglucoside. . . . 79
Amylases du malt 138
Amytal sodique. Effet sur le cœur. 255
— — et muscle lisse. . . . 350, 351

Pages.

Anabasine. L' —, poison ganglionnaire. 541
Analeptiques et hypnotiques. 350, 352
Analgésiques. Antipyrétiques et — 445, 446
Anatoxines purifiées. 492
Androcymbium gramineum. . . 137
Anémie du porc. 384
— **chez le rat** produite par le lait. 299
— — par une caséine désaminée. 383
Anesthésie locale renforcée par la morphine. 393
— —renforcée par le calcium. . . 393
— **spinale** chez le chien. . . . 392
— — chez le lapin. 392
Anesthésiques et lipides du sang. 387
—. [Voir : *Chloroforme, Cyclopropane, Ether, Ether vinylique, Ethylène, Protoxyde d'azote*].
— et sécrétion salivaire. 207
— **locaux** et barbiturates. . . . 255
— —. Pharmacologie. . . 391, 392
Angiospermes. Cytologie. . . . 380
Année thérapeutique (*an.*). . . . 382
Annotine. 471
Annuaire général de la Pharmacie française. **184**
Antagonisme de l'adrénaline. . . 532
— de l'éphédrine. 532
— alcool-strychnine. 395
— caféine-nicotine. 543
— cryogénine-dinitrophénol . . . 447
— éther-strychnine. 394
— paraldéhyde-strychnine. . . . 394
— de la spartéine. 79
Anté-hypophyse et obésité. . . . **255**
Anthelmintique. — Action — de la télépathine. 397
Anthonome et arsenicaux. . PHYT. *37*
Antigènes fixateurs des bac. tuberculeux. 75
— et haptènes (*an.*). 435
Anti-oxygènes et adrénaline. . . 493
Antipyrétiques et analgésiques 445, 446
Antithermiques. Médicaments — (*an.*). 382
Appareil « double-effet » de laboratoire. 120
— **de Marsh.** Centenaire. . . . **18**
Appareils contre les ennemis des cultures. . . . . PHYT. *51*, *56*
Appâts empoisonnés. . . . PHYT *104*
— pour les rats. . . PHYT. *9*, *95*, *106*
Appel aux pharmaciens, par le prof. Lutz. . . . . PHYT. *11*
Arachide. L' — au Sénégal. . . 529
Araignées. Venin des — (*an.*). . 347
Arbre à pain. 202
Arbres fruitiers. Origine. . . . 302
— —. Traitements d'hiver. . PHYT. *13*
Arécoline. Pharmacologie. . 534, 537
Argent. Cacodylates d' — 170
Aromathérapie. 302
Arrêté concernant la mise en vente des sérums et produits organiques. **66**
— du 5 juin 1937, relatif aux études pharmaceutiques **141**

©BIU Santé

Pages.

Arrêtés du 4 février et du 17 avril 1937, concernant la production des sérums d'animaux vivants. . **76, 112**
Arsenal phytopharmaceutique. L'— PHYT. *16*
Arsenic. Séparation et dosage. . 553
Arsenicaux contre le Carpocapse. PHYT. *33*
— employés comme insecticides. PHYT. *22*, *35*
— déposés sur les fruits à pépins. PHYT. *18*
Artères isolées. Pharmacologie. . 540
Artérénol. 495
Artocarpus. Espèces alimentaires. . 202
Arylthiourées hypnotiques. . . . 351
Asperge. L' — et ses maladies parasitaires (*Thèse D. U. Strasbourg*). PHYT. *107*
Aspergillus niger. — Acide oxalique. 78
— —. Formation d'acides gras. . 78
— **repens** et acide oxalique. . . 79
— **Sydowi** 304
Aspirine. Toxicité. 448
— **sodique.** Toxicité. 448
Assemblées de l'Association professionnelle de la Phytopharmacie. **56, 107** ; PHYT. *71*, *81*
Association amicale des Etudiants en Pharmacie. Réception. . . **277**
— — des Internes en Pharmacie de Paris **16**
— **confraternelle** des Internes. . **147**
— **des Docteurs en Pharmacie de France. 91, 152, 180, 278**
— **des Etudiants** en pharmacie de Lyon. **153**
— **française** des Pharmaciens de Réserve. **228, 252**
— — pour l'Avancement des Sciences **71, 146**
— **générale** des Syndicats pharmaceutiques de France. **178**
— **des Médecins et Pharmaciens écrivains.** **49**
— **nationale** des Pharmaciens des établissements d'aliénés. . . . **71**
— **professionnelle de la Phytopharmacie.** Statuts. . . PHYT... *19*
— —. Plan d'un enseignement. PHYT. *43*
— — (4e réunion). **56**
— — —. (5e réunion). **107**
— — —. Convocations. **71, 115, 153,** PHYT. *18*, *49*, *60*
— — —, 6e réunion (7 juillet 1937) PHYT. *71*
— — —. 7e réunion (15 octobre 1937) . . . . . PHYT. *81*
Assurances sociales. Remboursement des frais pharmaceutiques. **8**
— — et pharmacies mutualistes. . **103**
Atherosperma moschata . . . 142
Atropine et réanimation du cœur. 205
— et fréquence cardiaque. . . . 531
Auteuil, station thermale. . . . **213**
Auto-vaccins. Autorisation. . . . **141**

Pages.

Autoxydation de l'adrénaline. . . 530
Avertine et électro-cardiogramme. 206
Avis de concours, 41, 42, 71, 87, 116, 146, 199, 227, 248, 274
Avoine. Hémicelluloses de l' — . . 139
Azote et S des plantes cultivées. . 79
— **total** et rein énervé. 448
Azulènes dans la valériane. . . . 252

B

Bacille de la lèpre. Chimie. . 129, 299
Bacilles tuberculeux. Antigènes fixateurs. 75
— —. Lipides des — — . . 74, 299
Bacillus aurantiacus tingitanus. 491
— **enteritidis** dans les œufs. . . **159**
Bactéries. Dictionnaire des — . . 488
—. Détermination pondérale. . . 479
—. Croissance des — . . . 76, 491
—. Fluorescence des — 76
Bactériologie. Travaux pratiques de — (*an.*) 296
Bactériophages. Centrifugation. . 75
Banquet annuel du *B. S. P.* . . **257**
— de l'Association confraternelle des Internes en pharmacie. . . . **147**
Barbascos. 521
Barbituriques. Préanesthésie par — 350
—. Répartition chez l'animal. . . 350
— dans le cerveau. 256
—. Durée d'action. 350
—. Mort retardée par — 351
— antidotes des anesthésiques locaux. 255
— et cœur des Mammifères. . . 255
— et éjaculation provoquée. . . 254
— et strychnine. 254, 255
—. Tolérance aux — 351
Baryum. Cacodylate de — . . . 176
—. Chlorure de — et artères. . . 540
—. Fluosilicate de — . . PHYT. *48*, *102*
Batraciens (Zoologie et biologie). 381
Baume du Pérou. Indice de méthoxyle. 550
— **de Tolu.** Indice de méthoxyle. 550
Bédéguar 61
Belgique. Académie royale de Médecine. **42, 198**
—. Conférence du prof. R. FABRE. **276**
. Distinctions honorifiques. **115, 198**
Belladone cultivée. 135
Benjoin. Indice de méthoxyle. . 550
Béryllium. Rachitisme par le — . 73
Beurre. Acides gras saturés. . . . 385
Bile. Dosage du cholestérol. . . 129
—. Elimination de la cinchonine et de la cinchonidine 415
—. Elimination de la quinidine. . 376
Biochimie. Manuels de — (*an.*) 71, 552
Biologie végétale. Précis de — — (*an.*). 525
Bioxyde d'azote et protoxyde. . 253
Bipyridine pour doser le fer. . . 127
Bismuth. Cacodylate de — . . . 181
Blattes. Appâts arséniés. . PHYT. *104*
Blé. Huile de germe de — . . . 128
Bleu de méthylène comme antidote. 397

©BIU Santé

Pages.

Boissons. Les plantes à — (*an.*). . 349
Boldine. Pharmacologie. 396
Bore dans les plantes cultivées . 136
Bouillies nicotinées. . . . PHYT. *33*
Bourses pharmaceutiques ROUSSEL. **118**
Bradycardie adrénalinique. . . . 531
Bromatologie. Enseignement de la — **46**
Brome dans le suc gastrique. . . 386
α-bromisovalérylcarbamide. Sommation. 388
Bromures. Effets sédatifs. . . . 396
Bromure d'acétylène. 206
— **de propyle.** Fixation. . . . 205
— —. Action anesthésique. . . . 205
— **de sodium.** Combinaisons, 446, 447
Bronches. Pharmacodynamie. 533, 534, 537
Brucine. Dérivés iodés. 303
Bufoténine. 384
Bulbocapnine. 80, 397
Bulletin des diplômés de Microbiologie de Nancy. 490
Butyléthylmalonylurée (Sonéryl). 254

C

Cacodylate de baryum. 176
— **de bismuth** 181
— **de calcium** 171
— **de fer.** 179
— **de gaïacol.** 187
— **de manganèse.** 181
— **de mercure.** 181
— **de sodium.** 164
— **de strontium.** 173
— **de strychnine.** 186
— **d'uranyle** 182
Cacodylique. La série — . . 7, 164
Café. Préparation du — 130
Caféine. Action de la — 394
—. Antagonisme — -nicotine. . 543
—. Automatisme cardiaque. . . . 543
—. Combinaisons de la — . . 446, 447
Calcium dans le plasma. . . . 73
—. Dépôts pathologiques. . . . 128
— du muscle et narcose. . . . 253
— corporel. 383
— de la ration. Variations. . . . 383
— et P chez la truite. 299
—. Anesthésie locale renforcée par le — 393
—. Cacodylate de — 171
Caloncobas du Congo. 144
Camphène. Transformation du — 132
Camphosulfonate d'optoquine. . . 135
— **de quinine.** 135
Campho-sulfonates dextrogyres. . 303
Camphre. Effet sur le cœur. . . . 208
Canavalia. Graine de — 129
Cancer. Lactogélification. . . . 77
Candicine des *Cereus*. . . 538, 540
Cantharide. Lipides de la — . . . 251
Caoutchouc. Latex de — 80
—. La découverte du — . . . 143
Caprifoliacées. Pollen des — . . 380
Capsanthine 77
Capsicum annuum. Son pigment. 77
— —. Essais de culture. . . . 142

Pages.

Capsules surrénales. [Voir : *Adrénaline, Cortine, Hormone corticale, Surrénales*].
Carburants d'origine végétale. . **267**
Cardiaques. Médicaments — et circulation 253
Cardiazol (métrazol) et hypnotiques 350, 352
Carotènes des feuilles. 138
Caroténoïdes des plantes (*an.*) . 553
Carotides et éphédrine. . . . 536
Carpocapsa pomonella. . . PHYT. *31*
Carpocapse. Biologie et traitements insecticides . . . PHYT. *31*
— et arsenicaux . . . . PHYT. *37*
Caséine désaminée 383
Castilloa elastica 144
d-**catéchol** dans le pêcher . . . 137
Catgut. Contrôle bactériologique. 415
—. Pénétration de l'alcool. . . 514
Céleri. La mouche du — . . . PHYT. *24*
Cellule végétale. La vie de la — — III (*an.*) 553
Cellules. Chimie des — 436
Centenaire de l'appareil de Marsh. **18**
—. 2e — de la découverte du caoutchouc. 143
—. 2e — de PARMENTIER **201**
—. IVe — de l'Université de Lausanne **144**
— d'un grand éditeur **159**
Centre respiratoire. Narcose du — — 388
— **vasomoteur.** Pharmacologie. . 532
Centrifugation des bactériophages. 75
Centrosomes des Angiospermes. . 380
Cereus Coryne Salm. Alcaloïde. . 538
Cerveau. Sang et narcose. . . . 253
—. Teneur en barbiturates et leur répartition. 256, 350, 352
—. Circulation cérébrale 206, 495, 530
Cétonurie par l'éther. 208
Chambre syndicale des Fabricants de produits pharmaceutiques. . **46**
— — des Pharmaciens de la Seine. **200**
Champignons. Absorption des acides organiques par les — inférieurs 353
Ch'an su (venin de crapauds). . . 384
Charançons coupe-bourgeons PHYT. *38*
Chaulmoogra. Complexe de — et de cholestérol 491
Chaux. Arséniates de — . . PHYT. *36*
Chèvre. Graisse de lait de — . . 128
Chimie. Pour comprendre la — moderne 200
—. Agenda DUNOD (*an.*). . . . 382
—. Xe Congrès international de — pure et appliquée **277**
— **biologique.** VIe Congrès de — — (Lyon, 1937). **90, 250**
— **industrielle.** XVIIe Congrès de — — **177**
Chine. Drogue à alcaloïdes (han-fang-chi) 137
Chin-shih-hu (*Dendrobium*). 138, 447
Chlorate de mercuri-ammonium. 303
Chlorémie et morphine. . . . 399

©BIU Santé

Pages.

Chloroforme et circulation . . . 253
—. Syncopes chloroformiques . 205, 206
Chloroformisation 205
Chloropicrine contre les punaises 492
Chlorure de baryum et artères. . 540
Chlorures de cacodyle 12
Cholagogues et mode d'action. . 203
Cholérétiques 204
Cholestérol. Dosage dans la bile. . 129
—. Complexe de chaulmoogra et de — 491
— et hormones sexuelles. . . . **73**
—. Relations entre le — et divers produits biologiques **121**
. Provitamine D du — 127
Chronaxie et narcose. 391
— et poison curarisant 538
Chronique théâtrale, 182, 203, 230, 254, 280
Chrysomela decemlineata . PHYT. *64*
Chuchuhuasha. Ecorce de — . . 325
Cinchonidine. Elimination biliaire. 425
Cinchonine. Elimination biliaire. . 425
Circulaire relative aux aliments irradiés **76**
Circulation et chloroforme. . . 253
— Action des essences. . . 295
— **cérébrale** 206
— — et adrénaline. . 495, 530
Cire des pelures de poires. . . 138
Cissus populnea. 503
Citronniers. Gomme des — . . 139
Citrus grandis. 78
Cladosporium tropicalis 76
Classiques de la Découverte. 120, 205
Clavatine 471
Coagulation du sang 536
Cocaïne. Activité de la — . . 390, 393
—. Excrétion de la — 393
—. Succédanés de la — . . 390, 531
—. Altération des solutions de — 554
Cochylis. Traitement arsenical. PHYT. *38*
Code universel des couleurs. . . 247
Codéine et intestin 441
—. Effets respiratoires. . . 400, 441
—. Comparaison des effets. . . 443
—. Pharmacodynamie 400
Codex pharmaceutique. Décret. . **195**
—. Les pharmaciens doivent-ils acheter le nouveau — **34**
Cœur. Action de la nicotine. . . 540
—. Action du chloroforme. . . 205
—. Automatisme par la caféine et la nicotine 543
—. P dans les — de rat. . . . 300
— et barbiturates 255
— **de crapaud.** Pharmacologie. . 208
— **de grenouille** et avertine. . . 206
— —. Pharmacologie. . . . 388, 535
— **de l'huître.** Pharmacologie. . 495
— **de Mammifère.** Pharmacodynamie 531, 535
— **isolé** et dérivés salicylés . . . 448
— — et barbiturates 255
— **de seiche** et adrénaline. . . 494
— **lymphatique de grenouille.** Pharmacodynamie 496
— **de tortue** isolé 448

Pages.

Colchicine. Plante à — 137
—. Influence sur les effets de l'adrénaline et des amines. . . . 493, **494**
— et pneumogastrique **541**
Colloïdes et adrénaline. . . . **496**
Colombo. Constituants du — . . **141**
Colorimétrie 136
Colportage. L'action contre le — . **233**
—. Appréciation juridique . . . **143**
Combinaisons des médicaments. . 388
Commandeurs de la Légion d'honneur **144, 196**
— de l'Ordre de la Couronne. . . **115**
— de l'Ordre du Mérite autrichien. **144**
Commission permanente de la pharmacopée suisse. **181**
— — du quinquina et du paludisme **200**
— des spécialités (Ministère du Travail) **39**
— des stations hydrominérales. . **43**
— **supérieure** de contrôle des soins médicaux. **40**
Complanatine 471
Complexe strychno-barbiturique. 254
Concours. [Voir : *Internat, Pharmacien-chef. Prix, Professeurs suppléants*].
Congé payé **8**
Congo. Plantes médicinales. . . **144**
—. Fruits comestibles du — . . . 247
Congrès scientifique de l'Alimentation (Paris, 1937). **251**
—. XVII^e — de Chimie industrielle **177**
— de l'A. F. A. S. **71, 146**
—. X^e — international de Chimie pure et appliquée (Rome, 1938). **277**
— de l'Herboristerie **241**
— de Médecine et de Pharmacie militaires (Bucarest) **44**
— de la lutte chimique contre les ennemis des cultures. . PHYT. *57*, *67*
— des Plantes médicinales (Prague, 1938) **240**
— de la Recherche scientifique dans les territoires d'Outre-Mer. . **147, 264**
—. VI^e — de la Société de Chimie biologique (Lyon, 1937). **90, 177, 250**
— des Sociétés savantes **146**
—. I^er — international de l'Union thérapeutique (Berne, mai 1937) **44, 177**
Conine. Action respiratoire et cardiaque 538
Conseil de discipline. En vue d'un — — publicitaire ? **5**
Conservation du lait et autres liquides fermentescibles 59
Conservatoire national des Arts et Métiers. Bromatologie . . . **46**
Contrôle d'efficacité des substances antiparasitaires en Pologne PHYT. *98*
Convention internationale de 1929-1936 pour la protection des végétaux. . . . . PHYT. *50*
Convolvulacées. Résines de — . . 328

©BIU Santé

Pages.

Convolvuline 328
Coproporphyrine de certains bacilles. 76
Coramine et hypnotiques . . 350, 352
—. Action de la — sur les réflexes spinaux. 394
Corbasil 393
Cornus florida. Chimie 304
Corps jaune et vitamine C. . . 75
Cortex cérébral et narcotiques. . 205
Cortine et autre substance de la surrénale. 385
Corynanthe paniculata 54
Cotoneaster. Glucoside du — . . 80
Cotonniers de l'Ancien Monde. . 142
Couleurs. Code des — (*an.*) . . . 247
Courants d'action cellulaires (*an.*) 438
— — et adrénaline 534
Cours de perfectionnement pour les Pharmaciens de Réserve. **228, 252**
Crapauds. Sécrétions des — . . . 384
Creusets à plaque de verre fritté. 479
Crin de Florence. Industrie du — . 209
Croissance des rats 128, 298, 383, 385
— provoquée chez les végétaux par l'hétéro-auxine 340
Croix des Services militaires volontaires **243**
Cryogénine et dinitrophénol. . . 447
Cubé (racine). 223, 236, 521
Cuivre, catalyseur biologique. . 74
—, comme anticryptogamique. PHYT. *22*
— et fer du lait. 298
— contre l'anémie 301
— dans le sang de porc 384
—, glycémie et adrénaline. . . 530
Cunninghamella echinulata . . 356
Cyclopropane, anesthésique . 206, 207
Cydonia vulgaris. Amygdonitrile-glucoside dans les feuilles de — — 80
Cynips Rosae 62
Cystamine et croissance 128
Cystéine. Action trichogénique. . 73
Cystine. Régime pauvre en — 301, 385

D

Dakar. Institut Pasteur **117**
Datte. Souillures de l'agoua. . . 143
Découverte. Les classiques de la —. Mémoires de Chimie . . . **120, 205**
Décret du 4 mai 1937 portant réorganisation des études pharmaceutiques **130**
— du 11 mai 1937 sur les insecticides et fongicides. . . PHYT. *91*
— du 3 juin 1937, réglementant la pharmacie à Madagascar. . . **225**
Décrets du 10 mars et du 27 mars, concernant le personnel enseignat. **82, 84**
— du 23 décembre 1936 et du 26 mai 1937, autorisant des sérums et vaccins **7, 141**

Pages.

Décrets des 9 et 18 novembre 1937, relatifs à la délivrance des substances vénéneuses **270**
Défense sanitaire des végétaux. [Voir : *Phytopharmacie.*] PHYT. *34, 100*
Déguéline 522
Dendrobine. 138, 447
Dendrobium nobile . . . 138, 447
Dermatomycose à *Cladosporium*. . 76
Derris insecticide 108, 223
PHYT. *10*
Déséquilibre alimentaire par les acides organiques 386
— — par l'huile de ricin. 156
Déshydrogénases du staphylocoque. 492
Désinsectisation des grains. . . 248
Désoxycodéine. 441
Désoxymorphine 441
Désoxysarsasapogénine 137
Déterminisme du sexe chez les plantes 380
Développement. Les lois du — (*an.*) 381
Diabète expérimental 386
Diacétylmorphine et foie . . . 398
—. Pharmacologie 440
Diadermine. Incompatibilités . . 303
Dibromo-éthylène 206
Dicodide 400
Dictionnaire des Bactéries pathogènes (*an.*) 488
Différenciation. La — (*an.*). . . 381
Digitale et éphédrine 537
— d'Italie 135
—.Sapogénines de la — 78
Dihydromorphine 400, 444
Dihydrostrophantidine 139
Dilaudide. Accoutumance. . . . 443
—. Analgésie et euphorie. . . . 443
—. Action sédative. . . . 400, 443
—. Potentialités d'addition. . . 443
—. Toxicité et effets. . . . 400, 443
—. Effets respiratoires. . . . 400, 443
—. Euphorie par le — 443
—. Action sur l'intestin. . . 439, à 444
—. Action sur l'utérus. . . 442, 443
Diméthylhomocystine. 385
Dîner annuel du *B. S. P.* . . . **257**
— de l'Internat en pharmacie. . **147**
Dinitrophénol et cryogénine. . . 447
Dioxy-méthoxy-phénolpropiophénone dans une essence de peuplier. 79
—. Synthèse. 79
Diphtérie. Fluorescence bactérienne. 76
—. Traitement par le sérum. 76
Diplôme. Dépôt du — **191**
Distinctions honorifiques, 12, 41, 69, 115, 144, 171, 196, 243, 274
Disulfure de di-2-amino-éthyle. 128
Dita. Ecorce de — 132
Diurèse et alcaloïdes de l'opium. 399
Docteurs en pharmacie. Association des — — **91, 153, 180, 278**
Doctorat. Titre de — d'Université. **114**
Doryphore. Le — de la pomme de terre. . . . . PHYT. *64*

©BIU Santé

Pages.

Doryphore. Sa dissémination . PHYT. *99*
—. Poudrages contre le — PHYT. *48, 97,* *99*
—. Poudres roténonées. . . PHYT. *98*
—. Traitement arsenical. . PHYT. *38*
—. Valeur des engrais pour combattre le — . . . . . PHYT. *50*
Drastiques. Mode d'action. . . 328
Duboisia Hopwoodii. 542
Dynamomètres pèse-personnes. . . **113**

E

Eaux minérales. Le contrôle des — — 209
Ecgonine. Alcaloïdes dérivés de l'— 305
— et adrénaline. 390
Ecole de Médecine et de Pharmacie d'Amiens. Avis de concours. . . **87**
— — — **d'Angers.** Création de chaire. **70**
— — —. Avis de concours. . . **248**
— — — **de Besançon.** Avis de concours. **248**
— — — **de Dijon.** Avis de concours. **199**
— — — **de Grenoble.** Avis de concours. **87, 227**
— — — **de Limoges.** Avis de concours. **116**
— — — **de Poitiers.** Avis de concours. **41, 274**
— — — **de Rennes.** Avis de concours. **146**
— — —. Nominations. **116**
— — — **de Rouen.** Avis de concours. **87**
— **pratique** des Hautes-Etudes . . **13**
Ejaculation et barbituriques. . . 254
Elections sénatoriales . . . **199, 250**
Electro-activité cellulaire (*an.*). . 436
Electrophysiologie (*an.*). . . . 438
Emétine. Action sur le cœur, les vaso-moteurs, etc. 494
Encéphalomalacie des poulets. . . 299
Engrais pour combattre le doryphore. . . . . PHYT. *50*
Enseignement. Orientation professionnelle de l' — **1**
— **de Phytopharmacie.** Projet d'un — —. . . . . PHYT. *41*
Enzymes. Nomenclature des — 122, 125
— protéolytiques 300
Ephédrine. Caractérisation. . . . 372
—, adrénaline et yohimbine. . . 535
—. Antagonisme. 532
— et digitale. 537
—. Effets sur le chien. 537
— et formule sanguine. . . . 537
— et coagulation du sang. . . . 536
— et oxydase musculaire. . . . 532
— et pression carotidienne. . . 536
— et procaïne pendant l'anesthésie. **444**

Pages.

Ephédrines et muscle lisse . . . 536
— et pression sanguine. 537
Ephédriniques. Dérivés — 537
Ephétonine. Tachyphylaxie à la — 445
Epinine. Pharmacodynamie 532, 533, 534
Ergamine et utérus 530
Ergot. Alcaloïdes de l' — : VI et VIII ; IX ; XI. . . . 139, 140, 528
Ergotamine et adrénaline . . 494, 531
Ergotine. Bonjean et l' — **201**
Essences végétales en Italie. . . 294
— —. Action sur le système circulatoire. 295
Essence d'orange en Guinée. . . 133
— *de Populus balsamifera.* 79
— de *Primula Auricula.* 137
— **de santal** d'Australie. . . . 292
Esters d'isobornyle. 132
Etamages. Teneur en plomb. . . 497
Ether. Anesthésie à l' — 207, 208. 253, 350
—. Antagonisme — -strychnine. . 394
— contenant de l'aldéhyde et du peroxyde. 208
— appliqué sur le muscle cardiaque. 208
Ether vinylique. Pharmacologie. . 390
Ethylamine-éthanol-pyrocatéchine. 539
Ethylène, anesthésique. . . 206, 207
Ethylènes chlorés. 387
Ethylharmol. 396
Ethylhydrocupréine. Camphosulfonate. 135
Ethylphénylbarbiturate de sparteine. 254
Ethyl-primevéroside et gaulthérie. 529
Ethylsalicylates. Toxicité. . . . 448
Etudes pharmaceutiques. Le nouveau régime des — — . . **130, 141**
Etudiants. Service militaire des — **47**
—. Association amicale des — en pharmacie de France. **277**
— — — de Lyon **153**
Eucarya spicata. 292
Eucodal. Excrétion de l' — 444
Eudémis. La roténone contre l' — PHYT. *29*
—. Traitement arsenical. . PHYT. *38*
Euphorbiacées du Congo. . . . 144
Evipan. Hypotension par l' — . . 254
— **sodique.** Intoxication expérimentale par l' — — 254
— —. Narcose par l' — — 255
— —. Emploi dans l'intoxication strychnique. 255
— —. Action sur l'appareil digestif. 254
— —. Sommeil et toxicité chez le rat et le lapin. 256
Examen d'aptitude aux fonctions d'agrégé. **88**
Excitabilité nerveuse chez des Crustacés et Mollusques. . . . 254
— — et nicotine. 542
Exercice illégal de la Pharmacie. **15**
Exposition internationale. Journées pharmaceutiques de France. . . **189**
Extraits de pollen. **141**
— **injectables.** Autorisation. . **7, 141**
Extrusions chromatiques. 380

©BIU Santé

Pages.

F

Facteur. Nouveau — alimentaire. 383
Facteur-filtrat hydrosoluble. . 298
Facteurs activants pour les bactéries. 76, 491
— anti-dermatites. 301
Faculté de Médecine de Paris. Nomination de doyen. 247
— —. Nomination de professeur. . 41
— — **et de Pharmacie d'Alger.** Nominations. 41, 248
— — — **de Bordeaux.** Nominations. 116, 198
— — — **de Lille.** Nomination. . 198
— — — **de Lyon.** Acceptation de donation. 174
— — — **de Marseille.** Nomination. 70
— — — —. Professeur honoraire. 274
— — — **de Toulouse.** Nominations 116, 173
— — — **libre de Lille.** Nomination. 227
Facultés de Pharmacie. Décrets du 10 et du 27 mars 1937, relatifs au personnel enseignant. . . . 82, 84
— —. Examen d'aptitude aux fonctions d'agrégé. 88, 173
— —. Aptitude aux fonctions de maîtres de conférences. . . . 173
— **de Pharmacie de Montpellier.** Nominations. 198, 248
— — **de Paris.** Enseignement complémentaire d'Optique. . . . 117
— — —. Laboratoire de Physique. 154
— — —. Nominations de professeurs. 198
— — —. Leçons inaugurales. . . 248
— — —. Maîtres de conférences. 247
— — —. Prix de la — — . . . 275
— — —. Professeurs honoraires. . 248
— — **de Strasbourg.** Acceptation de donation. 199
— **des Sciences de Paris.** Nominations de professeurs. . . . 116, 173
— — —. Leçon inaugurale. . . 249
— — **de Nancy.** Nominations. . 247
Fécondation chez les animaux et les végétaux (*an.*). 297
Fédération internationale pharmaceutique 145
— — **des Plantes médicinales,** aromatiques et similaires. . . 46, 238
Fer chez les rats. 301
— **et cuivre** du lait. 298
—. Dosage par la bipyridine. . . 127
—. Cacodylate de — 179
Fermentation visqueuse. 134
Feuilles. Amidon des — 138
—. Carotènes des — 138
—. Formation d'hydroxylamine. 78, 79
Fève Jacques et canavaline. . . 129
Fièvres. Les — et les antithermiques (*an.*). 382
Film sur la spécialité pharmaceutique française. 278
Flavonoside du *Sophora*. . . . 137
Floculation du sérum sanguin . 76, 77

Pages.

Flowering dogwood. 304
Fluorescences bactériennes. . . 76
Fluosilicate de baryum. . PHYT. 48, *102*
Foie. Protéines du — 300
— et diacétylmorphine. 398
—. Teneur en glutathion. . . . 386
—. Substance hématopoiétique. . 384
—. Extrait injectable. Autorisation. 141
Folliculine (*an.*). 435
Forêt équatoriale africaine. . . . 140
Formaline et adrénaline. . . . 532
Formosanine 529
Formulaire Astier. 203
— **médical français** (F. M. F.). . 14
Fourmis. Appâts à l'arséniate PHYT. *105*
Frais pharmaceutiques. Remboursement. 8
Fruits comestibles du Congo. . . 247
Fumée de tabac. 132
Fusicladium (Tavelure). . PHYT. 62, 86, *89*

G

Gaïacol. Cacodylate de — 187
Galvanonarcose chez la grenouille. 389
Gaulthérioside 529
Gaz carbonique et désinsectisation. 248
Geissospermine. 454
Geissospermum læve et ses alcaloïdes. 449
Gelée. Défense contre la — PHYT. *40*
Gélification des constituants du sang. 386
Génalcaloïdes. Spectres d'absorption. 251
Genêt. Scoparoside 400
— et adrénaline. Action vasoconstrictive et hypertensive . . 496, 530
Germe de blé 128
Gladiolus Quartinianus 144
Glande sous-maxillaire. Excitabilité. 493
— — et nicotine. 541
Globuline de graine de *Canavalia.* 129
Glucides. Nomenclature. . . . 124
—. Hydrolyse par U.-V. 136
— chez l'animal diabétique. . . 386
Glucosides. Hydrogénation des — 529
—. Hydrolyse des — 78
—. Spectres d'absorption. . . . 527
Glutathion et cystine. 301
— dans le foie. 386
Glycémie et adrénaline. . . . 493
—. Papavérine et — 398
Glycérolé d'amidon. Préparation. . 304
Glycérophosphate de calcium. Ampoules de — — 302
Glycérophosphates et diastases. . 136
Gomme des citronniers. 139
Gommes-résines. Indice de méthoxyle. 545
Gossypétine. 197
Gossypium anomalum. 142
— **arboreum.** 142
— **herbaceum.** 142
— **Stocksii.** 142
Grains. Désinsectisation par gaz . 248

©BIU Santé

Pages.

Graisses. Oxydation des — . . . 300
Graisse de lait de chèvre . . . 128
Grande-Bretagne. Nominations universitaires. 275
—. La « Semaine du Rat » en — PHYT... *95*
Grenadier. Répartition des alcaloïdes. 540
Guide pratique pour la défense des végétaux. . . . . PHYT. *34*, *100*
Guinée. Essence d'orange. . . . 133

H

Halogéno-tannins. 134
Han-fang-chi, drogue à alcaloïdes. 137
Haptène lipoïdique. 75
Haptènes. Antigènes et — (*an.*) . 435
Harmine. — Dérivés de l' — . . 396
Harmol et ses homologues. . . 396
Hédérine. Action toxique. . . . 159
Hémicelluloses de l'avoine. . . 139
Hémochromogènes comme catalyseurs. 74
Hémoglobine et altitude. . . . 301
— et cuivre. 301
Herboristes. Droits d'immatriculation des candidats — 113
Héroïne. Action sur le foie. . . 398
—. Solutions aqueuses d' — 399
. Comparaison des effets. . . 443
Hétéro-antigènes (*an.*). . . . 435
Hétéro-auxine. 340
Hétérosides. Nomenclature. . . 124
Hevea. Découverte de l' — 144
Hibiscus Sabdariffa. Fleurs d' — — 195
Histamine. Spasme bronchique. . 534
Histochimie du thymus. . . . 297
Homocystine. Synthèse. 74
Homolycorine 141
Hôpitaux de Lyon. Internat en pharmacie. 44
— **de Paris.** Concours de l'Internat 71, 157
— —. Prix de l'Internat. . . . 175
— —. Association amicale des Internes. 16
Hordénine. Pharmacologie. . . 541
—. Etude biochimique (*an.*). . . . 526
Hormone cortico-surrénale. 384, 535
— **folliculaire** (*an.*). 435
Hormones. Régulations hormonales (*an.*). 490
— **génitales** 76
— **sexuelles** et cholestérol. 73
Hospices civils de Rouen. Internat. 276
Huile de froment 250
— **de germe de blé.** 128
— **d'olive.** Alcoolyse. 78
— —. Carbures de l' — — . . . 136
— **d'olive marocaines.** 80
— **de ricin.** Mode d'action. . 79, 156
Huiles. Action acétonémiante . . 79
— nécessaires aux poulets. . . . 299
— **d'anthracène** émulsionnées. PHYT. *14*, *24*
— **essentielles.** Chimie des — — 552

Pages.

Huile de paraffine. 251
Humeur aqueuse des rats. . . . 74
— — et adrénaline 530
Hydrastinine. Action respiratoire et cardiaque. 538
Hydrates de carbone dérivés des albumines. 244
— —. [Voir : *Glucides*].
Hydrolyse par rayons U. V. 78, 136
Hydroxylamine dans les feuilles. 78, 79
— formée à partir de NH^3 . . . 136
Hyoscine et utérus. 530
Hyperglycémie adrénalinique. 79, 496
— morphinique. 399
— nicotinique. 542
Hyperglycémies. Les — 294
Hyperthermie par tétrahydro naphtylamine. 254, 398
— par sulfate de morphine. . . 398
Hypnotiques. Analeptiques et — 350, 352
—. Combinaison des — 389
— par voie cisternale. . . 387, 388
— et picrotoxine. 388
—. Sommation des — 388
—. Urées — non symétriques. . . 208
Hypotension par l'évipan . . . 254
Hypotrichose du rat 73

I

Icoral, antidote des hypnotiques. 350
Importation interdite en Italie. . 119
Impôt sur les bénéfices. 143
Incompatibilités de la diadermine. 303
Indice de méthoxyle des résines . 545
Infection bacillaire et tuberculose (*an.*). 524
In his tribus versantur! par C. HOULBERT. . . . . PHYT. *7*
Insaponifiable de l'huile de blé. . 250
Insecticides arsenicaux agissant par ingestion. . . . PHYT. *35* *46*
— **et fongicides** (Mise en vente). Décret du 11 mai 1937. . PHYT. *91*
Institut Pasteur de Dakar. . . . 117
Insuline. Soluté injectable. Autorisation. 142
Interférométrie du sérum sanguin. 385
Internat en pharmacie des Asiles de la Seine. 43
— — des Hôpitaux de Lyon. 44
— — des Hôpitaux de Paris. Avis de concours. 71
— —. Concours de l' — — 157
— —. Prix de l' — — 175
— — des Hôpitaux civils de Rouen. 276
— — de la Maison départementale de Nanterre. 42
Internes en pharmacie. Association amicale. 16
— —. Dîner annuel de l'Association confraternelle 147
Intestin et acide dithiosalicylique. 448
—. Action de l'octine. 539
— et pseudocodéines. 441
— **grêle** et codéine. 441
— — et barbituriques. 351

©BIU Santé

Pages.

Intestin grêle et dilaudide 439, 440, 441
— — et morphine. 439, 441
— — et papavérine. 440
— —. Pharmacologie. 253
— —. Vitamine C dans l' — — . 129
Intoxication cyanhydrique. 397, 398
— expérimentale par l'évipan sodique 254
Inuline. Formation d'ac. citrique. 134
Inundatine. 471
Inversion des effets adrénaliniques. 495, 531
— des phénylamines sympathomimétiques 495
Iodobismuthate de quinine. . . . 304
Iodométhylate d'hexaméthylène-tétramine 540
Iodures d'ammonium quaternaires. 539
Iodure de triméthyloctylamine. . 538
Ions. Activité et interaction (*an.*). 437
Isindu igala 140
Isobornyle. Esters d' — 132
Isobutyrate de novocaïne . 102, 391
Isoleucine et leucine . . . 304, 385
Isomère lévogyre de la yohimbine 54
Isomorphines et respiration. . . 442
Ispaghul (Phytothérapie). . . . 428
Italie. L'industrie des essences. . 294
—. Interdiction d'importation. . 119
—. Académie d'Histoire de l'Art sanitaire. 173

J

Jacquier 202
Jalapine. 328
Jeûne et protéines du foie. . . 300
Journées de la lutte chimique contre les ennemis des cultures. PHYT. *55*, *67*
— **médicales** internationales de Paris 92
— **pharmaceutiques** de France. 91, 161, 185
Jurisprudence pharmaceutique. 34, 38, 53, 103, 191
Jussieu (J. DE) et le quinquina. . 201

K

Kala-azar. Diagnostic 76
Karkadé. 195
Kawa. Propriétés du — 133

L

La Condamine (Ch.-M. DE) et la découverte du caoutchouc. . . . 143
Lactoflavine. Régimes avitaminés. 129
Lactones dérivées de la strophanthidine 139

Pages.

Lait. Conservation du — 59
— et vitamine D. 298
—. Variations du fer et du cuivre. 298
— **bouilli** et anesthésiques. . . 393
—**de chèvre.** Graisse de — — . 128
Lambeaux sino-auriculaires . . 543
Lapin. Réactivité à la morphine. 398, 399
Laspeyresia pomonella [Voir : Carpocapse). . . . . PHYT. *31*
Latex et ses applications. . . . 80
Laudanosine. 398
Lauracées falsifiant le sassafras. . 142
Lavandin. Un nouveau — . . . 302
Lavandula hybrida Abriali. . . 302
Leçons inaugurales à la Faculté de Pharmacie de Paris. 248
— — à la Faculté des Sciences. . 249
— **de Philosophie chimique,** de J.-B. DUMAS 120
Légion d'honneur. 12, 41, 69, 144, 171, 196, 274
Législation française des substances vénéneuses (*an.*). 20
Lèpre. Complexe contre la — . . 491
Léprosine 129
Léprosols α et β. 299
Leptinotarsa decemlineata. PHYT. *64*
Lettre aux Doyens des Facultés et Ecoles par le professeur LUTZ. PHYT. *41*
— à M. le professeur Em. PERROT, par M. Jean CLÉMENT. . PHYT. *4*
Leucine et isoleucine de l'*Aspergillus Sydowi* 304
—, isoleucine et norleucine. . . 385
Levure. Stimulation par l'acide pantothénique 129
—. Facteur dans le résidu d'extraction de la — 299
Libre choix du pharmacien. . . 65
Lierre. Les dangers du —. . . 159
Ligue nationale de Lutte contre les ennemis des cultures [Voir les suppl. mensuels de *Phytopharmacie*].
— —. Conseil d'administration. PHYT. *50*
Limite d'âge et dépôt du diplôme. 191
Lipides. Nomenclature 125
— des bacilles de la lèpre. . 129, 299
— des bacilles tuberculeux. . 74, 299
— de la cantharide 251
—. Métabolisme chez les plantes. . 298
— du sang et anesthésiques. . . 387
Lipoïdosis cérébrosidique. . . . 276
Liqueur de Cadet. 7
Liquides fermentescibles. Conservation 59
Liste des produits pharmaceutiques injectables 9
Lobéline. Action de la — . . 394, 542
Lofout, plante à colchicine. . . 137
Lois sociales. Application dans les pharmacies vendant au détail. . 97
Lonchocarpus américains . . 230, 522
Luchon, station thermale. . . . 93
Luminal sodique 350, 351
Lupanine. Constitution 141

©BIU Santé

Pages.

Lupin. Graisses du — blanc. . . 300
—. Influence d'un alcaloïde sur les germes de — 554
Lupins. Alcaloïdes des — . . . 141
Lutte chimique. Journées de la — — contre les ennemis des cultures . . . . . PHYT. *55*, *67*

Lycopène des pamplemousses. . 78
Lycopodes. Alcaloïdes des — . . 470
Lycopodine. 470
Lycopodium complanatum. . . . 470
— *Saururus.* 470
Lycoris radiata. Alcaloïde. . . . 141
Lysozyme du blanc d'œuf. . . . 128

M

Machine à déceler le mensonge. . **202**
Madagascar. Piassave de — . . . 142
—. Réglementation de l'exercice de la pharmacie **225**
Magnésium chez le rat. 298
Maladie post-opératoire 76
Maladies infectieuses (*an.*). . . 436
Malt. Amylases du — 138
Mandragore, plante démoniaque. . 248
Manganèse. Cacodylate de — . . . 181
Marques de fabrique publiées. **19, 47, 94, 119, 160, 181, 229, 254.** . **279**
Matière médicale. Précis de — — (*an.*) 349
Maytenus. Ecorce d'un — 325
Médaille d'honneur de l'Assistance publique 70
— **militaire** **197**
— du Ministère de l'Intérieur. . **173**
— de la Recherche scientifique. . **250**
Médecine. Tendances de la — . . 70
Médicaments. Combinaisons des — . 388
—. Dosage de la radioactivité. . . 241
Mélanges de plantes (jurispr.). **38, 53**
Membrane nictitante 538
— de la cellule végétale. . . . 553
Ménispermacées chinoises. . . . 137
Mensonge. Machine à déceler le — **202**
Mercure. Cacodylate de — . . . 181
Mercuri-ammonium. Chlorate de — 303
Mérite agricole **198**
Mescaline 396
Méthémoglobine et CNH 397
Méthionine et homocystine. . . 74
Méthylamino-méthylheptène . . 539
Méthyl-benzylamine 538
Méthylglyoxal et adrénaline. . . 495
Méthylhomocystine 385
Méthylméthionine et croissance. . 385
Méthylsalicylates. Toxicité . . . 448
Métrazol. Action stimulante. 350, 394
Métycaïne 392
Microbes. Utilisation des — contre les insectes nuisibles 491
Microbiologie. Travaux complémentaires **87**
Micrococcus gonorrheæ. 76
Microcuriethérapie interne . . . **28**

Pages.

Mildiou de la pomme de terre. Poudres roténonées. . . PHYT. *98*
Milletia ferruginea 232
— divers 521, 522
Mimosa à tanin 140
Ministère de la Santé publique. **250**
Miscantheca Duckei. 142
Mission du professeur R. FABRE en Pologne **42**
— du professeur Em. PERROT en Afrique occidentale **199**
Morphine. Accoutumance à la — 398, 445
—. Action antidiurétique. . . . 399
—. Anesthésie locale par la — -cocaïne 393
—, Anesthésie locale renforcée par la — 393
—. Préanesthésie par la — . . . 350
—. Hyperglycémie par — . . 399, 400
— et réserve alcaline. . . 399, 400
—. Hypersensibilité à la — . 398, 399
— et intestin grêle. . . 439, 442, 444
—. Effets sur le pylore 444
—. Production d'acidose. . . . 400
—. Effets respiratoires . . . 400, 441
—. Pharmacodynamie . 400, 440, 445
—. Dosage dans l'opium . . 214, 366
—. Microdosage 445
—. Sels nouveaux de — . . 103, 391
—. Tachyphylaxie à la — . . . 445
— et température animale. . . 398
Mouche du céleri . . . PHYT. *24*
— **des olives.** Appâts à l'arséniate. PHYT. *105*
— **des oranges.** Appâts. . PHYT. *106*
Moutarde noire. Extraction de la sinigrine 304
Mundulea insecticides 521
Muqueuse buccale. Absorption. . 256
Mus rattus . . . . PHYT. *8*, *95*
Mus decumanus . . . . PHYT. *8*
Mus norvegicus . . . . PHYT. *95*
Muscarine. Pharmacologie . . . 537
Muscle. Acide inosinique . . . 74
—. Calcium et narcose 253
— **de** BELI. 533
— **dorsal** de sangsue 145
— **lisse** et barbituriques 350
— — et éphédrines 536
— — des poumons. 537
— —. Pharmacologie 538
Musée de la Pharmacie en Allemagne **93**
— — **de Nancy** **228**
Myristicine dans le kawa. . . . 133

N

Nancy. Le Musée de Pharmacie de — **228**
Narcipoétine. 141
Narcissus poeticus 141
Narcose et chronaxie 391
— à l'éther 207, 208, 253
— à l'évipan sodique 255
— et intestin grêle 253
— **musculaire** et calcium. . . . 253

©BIU Santé

Pages.

Narcotine. Pharmacodynamie . . 398
Narcotiques et vaisseaux piaux. . 206
— et activités électriques du cortex cérébral 205
— et ventricule de grenouille. . 388
Nécrologie. BENEDICT (Stanley R.) 86
—. BOURGOIN (Léon) 242
—. BRENANS (Paul) 11
—. CAILLE (Emile). 86
—. CARREZ (Cyrille) 271
—. DELAUNAY (Henri) 170
—. DUFAU (Emile) 196, 217
—. FILAUDEAU (Georges). . . . 67
—. GUINOCHET (Edmond) 272
—. HIMMELBAUR (W.). 226
—. JAMOT (E.) 170
—. LOISEAU (Paul) 41
—. MAHEU (Jacques) 68
—. MERVEAU (Jules) 272
—. MICHEL (Charles) 270
—. MIESCH (Georges) 195
—. PACTAT (Louis) 169
—. C. PAU ESPANOL (1857-1937). . 242
—. TANRET (Georges) 273
—. VALDIGUIÉ (Albert) 270
—. VIGOT (Paul) 115
Nembutal 255
Nerfs. Conduction et nicotine. . 542
Nesodaphne obtusifolia 142
N'garo (drogue africaine) . . . 503
Nickel actif. Hydrogénation . . 529
Nicotine. Action de la — par voie sous-occipitale 394
—. Actions respiratoires. . . . 544
—. Antagonisme caféine — . . . 543
—. Automatisme cardiaque . . . 543
—. Action sur le cœur de tortue. . 540
—. Action sur les artères . . . 540
— et glande sous-maxillaire . . . 541
—. Hyperglycémie par la — . . . 542
— et pneumogastrique . . 541, 542
— et conduction du tissu nerveux. 542
— modifiant l'excitabilité. . 541, 542
— insecticide . . . . . PHYT. 23
—. Action de la — sur les larves d'insectes . . . . . PHYT. 59
Nicotinisme chez le rat blanc. . 544
Nœuds cardiaques 534
Nomenclature chimique 122
Nomination de doyen à la Faculté de Médecine de Paris. . . . 247
— de maîtres de conférences. . . 247
— de professeurs. **41, 70, 87, 116, 173, 198,** 247
— de professeurs honoraires . **248,** 274
— de recteur de l'Université de Paris 227
Nonacosane du *Cornus florida*. . 304
Norleucine et croissance. . . . 385
d-**nornicotine** du *Duboisia*. . . . 542
Nostal sodique. 351
Novocaïne. Action centrale. . . . 393
—. Action convulsivante. . . . 393
—. Sels nouveaux de — . . 81, 391
Nucléotides du ribose. 74
Numal. 254
Nupercaïne. 392

Pages.

O

Obésité et hypophyse. 255
Ocimum canum au Congo. . . . 144
Octine et intestin. 539
— et spasme bronchique. . . . 534
—: Action de l' — 539
Œufs de cane. Danger des — — 159
Officiers d'Académie. 197
— **de l'Instruction publique, 70,** 197
— de la Légion d'honneur, **12, 171, 172, 196,** 274
— du Mérite agricole. 198
— de l'ordre de la Couronne. . . 116
— de l'ordre de Léopold. . . **115,** 198
Olive. Voir *Huiles d'* —.
Opiacés. Phénomènes d'addition. . 443
Opium et diurèse. 399
—. Dosage de la morphine. . 214, 366
Optique. Enseignement complémentaire. 117
Optoquine. Camphosulfonate. . . 135
Orange. Essence d' — 133
Oreille. Vaisseaux de l' — . 533, 534
Orge. Amylases du malt. . . . 138
Orthosiphon stamineus. 134
Ortal sodique. 350, 351
Ouabaïne. Constitution. 528
Ourouparia formosana. 529
Ovules médicamenteux. . . . 36
Oxydase musculaire. 532
Oxydases de la rose trémière. . . 134
Oxydations biologiques. 74
Oxyde de cacodyle. 21
— **d'éthylène et CO^2** par la désinsectisation des grains. 248
— **de novocaïne**. 393
Oxydo-réduction : rH. 72
Oxygène. Consommation d' — *in vitro*. 440
Oxyphénoxyéthylalcoylamines . . 538

P

Pain. Défectuosité du — 75
Pamplemousses roses 78
Pansements. Stérilisation des — 289, 508
Panthésine. 392, 393
Pantocaïne. 392, 393
Pantopon. Action du — 445
Paô pereira. 449
Papaïne. Enzymes de la — 300
Papavérine et glycémie. 398
—, dilaudide et intestin. 440
Papavhydrine et utérus. 530
Para - amino - benzoyldiéthylamino-éthanol. 391
Para-amino-phénylsulfamide. . . 77
Paraguay. Aleurites Fordii au —. 132
Paraldéhyde. Antagonisme — strychnine 394
Parasitologie cryptogamique (Plan). PHYT. 43
Para-l-sympathol. 535
Parathyroïdes et vitamine D. . . 73
Parentés chimiques des êtres vivants (*an.*) 437

©BIU Santé

Pages.

Parfums. Chimie des — 552
Pavots. Toxicité des — mûrs. . . 445
Pays-Bas. Jubilé de J.-J. HOFMAN. 180
Pêcher. Ecorce de — 137
Pédiatrie pratique. 200
Pelletiérine. Actions cardiaques. . 495
Penicillium et inuline. 134
Pentobarbital 350, 351
Peptidases de la papaïne. . . . 300
Percaïne 392, 393
Péreirine. 454
Perforateur à éther. 285
Permanganate de potassium. Action sur la spartéine. 475
Perméabilité. La — (*an.*). . . . 69
Pernoctone-uréthane. 389
Peroxyde dans l'éther. 208
Pétrole. Dérivés du — 251
Peyotline. Pharmacodynamie . . 396
pH, force d'acidité et d'alcalinité. 72
— de l'humeur aqueuse. . . . 74
Pharmacie. Exercice illégal. . . 15
—. La — française vue de l'étranger. 125
—. Les Etats généraux de la —. . 185
—. Pharmacie à Madagascar. . . 225
—. Musées de la — 93, 228
— indigène de l'Algérie. . . . 526
Pharmacies. Application des lois sociales. 97
— **mutualistes.** Arrêt approuvant l'ouverture de — — 103
Pharmacien en chef des Asiles de la Seine. 174
— — des Hospices de Lyon. . . . 175
—. Rôle des — dans la protection des végétaux. . . . . PHYT. *71*
Pharmaciens. Appel aux — PHYT. *11*
— **-chimistes** de la Marine, 48, 95, 230
— — **militaires.** Avis de concours. 42
— —. Mutation 254
— —. Promotions de — — . 95, 229
— **écrivains.** Association des — — 49
— **de réserve** admis dans l'armée active (*Loi*). 86
— **sénateurs.** 199, 250
Pharmacologie et clinique (*an.*). . 349
— Traité de — (*an.*). 489
Pharmacopée suisse. Commission. 181
Pharma-Ligue. 201, 277
Phénanthrène. Dérivés du — (Pharmacologie). . . . 399, 441, 442
Phénols anti-oxygènes 538
Phénomènes électriques nerveux. 253
Phénylamines sympathomimétiques. 495
Phénylaminoéthanol primaire. . 539
Phénylbutylacétate de novocaïne. 391
Phényl-éthylbarbiturate de quinine. 254
— **de spartéine.** 254
Phénylpropionate de morphine. 103, 391
— **de novocaïne.** 391
Philophyla heraclei. . . . . PHYT. *24*
Philosophie chimique de J.-B. DUMAS. 120
Phosphatases végétales. . . 78, 136
Phosphore et S de plantes cultivées. 79

Pages.

Phosphore et calcium du corps. . 383
— et Ca chez la truite. 299
— sanguin dans les maladies. . . 387
— **lipoïdique** du rat. 300
Photosynthèses bactériennes. . . 491
Phthiocérol. 299
Physiologie, médecine et chirurgie (*an.*). 490
Phytopharmacie. La —, par Em. PERROT. . . . . PHYT. *1*
—. Lettre de M. Jean CLÉMENT. PHYT. *4*
—. Ses buts. 135
—. Association professionnelle de la — 56, 107
—. Projet d'un enseignement de — PHYT. *41*
Phytostérols du blé. 250
Phytothérapie. Notes de — : Le bédéguar. 61
— — : L'ispaghul. 428
—. La Revue de — 253
Piassave de Madagascar. . . . 142
Picrotoxine et excitabilité. . . . 395
— et hypnotiques. 350, 388
— et potentiel d'action. 395
Piliganine. 470
Pilocarpine et utérus. 530
— et nœuds cardiaques. . . . 534
Piment rouge. 77
Pipéridine. Action respiratoire et cardiaque. 538
Pirus communis 138
Pisum sativum. Stachyose. . . . 136
Plansichter (appareil). . . PHYT. *103*
Plantago Ispaghula Roxb. . . . 428
— **ovata** Forsk. 428
Plantes. Les mélanges de — . 38, 53
—. Les — à boissons. 349
— **alimentaires.** Histoire des — — chez tous les peuples (*an.*) . . 349
— **congolaises** à fruits comestibles. 247
— **médicinales.** Exonération de taxe. 114
— —. Culture. 131
— —. La cueillette des — — . . 208
— — congolaises 144
— — **de France** (16e *série*). . . 72
— — (17e *série*). 232
Plasma : teneur en calcium. . . 73
Plomb absorbé par les plantes. . 131
— dans les étamages. 497
—. Arséniates de — . . . . PHYT. *36*
Pneumogastrique et colchicine. . 541
— et nicotine. 541, 542
Poele, Ecorce de — 132
Poids atomiques internationaux. . 119
Poire, Couche circeuse de la — . . 138
Poireau, La teigne du — . . PHYT. *24*
Poirier. La tavelure du — PHYT. *61*, *86*
Pois. Isolement du stachysse. . 136
Poissons (Zoologie et biologie). . 381
Pollen des Caprifoliacées. . . . 380
Pollens. Examen des — 141
Pologne. Contrôle d'efficacité des substances antiparasitaires. . PHYT. *98*
—. Misson du prof. R. FABRE. . . 42
Polyglucosane du pommier. . . 528
Polygonum Hydropiper. 303

©BIU Santé

Pages.

Polysaccharides amylacés du pommier 137, 528
Polythionates et CNH. 397
Pommades. Incompatibilités. . . 303
Pommes de tables. Tableaux illustrés (*bibliographie*). . PHYT. *70*, *80*
Pomme de terre. [Voir : *Doryphore* et *Mildiou*].
Pommier. Polysaccharides amylacés du bois et de la feuille de — 137, 528
Populus balsamifera. Essence de — 79
Potard enchaîné. Le — — . . . 93
Potassium du sérum sanguin augmenté par l'adrénaline. . . . 534
— — abaissé par l'anesthésie. . . 208
Potions. Fermentation visqueuse. 134
Poudres insecticides. Les — — PHYT. *101*
— à base de Pyrèthre. . . PHYT. *97*
— **roténonées.** . . PHYT. *29*, *98* *102*
Poudreuses (Appareils). . . PHYT. *53*
Poules. Réflexe de posture. . . . 388
Poulets. Encéphalomalacie. . . . 299
—. Maladie hémorragique. . . . 73
—. Besoins de vitamine G. . . . 73
—. Vitamine antidermatite. . . 298
Poumon. Muscles lisses du — . . 537
Pouvoir rotatoire des alcaloïdes dérivés de l'ecgonine 305
Préanesthésie par les narcotiques. 350
Prélèvements sur les traitements. **65**
Préparateurs en pharmacie. Société mutuelle de retraite. . . . **15**
Pression artérielle et adrénaline, 493, 494, 496
Primula Auricula. Essence. . . 137
Prix de l'Académie de Médecine . **274**
— de l'Académie des Sciences . **243**
— de la Faculté de Pharmacie de Paris. **275**
— de l'Internat en Pharmacie. . **175**
— **de vente** en pharmacie (Tunisie). **45**
Procaïne. Détoxication et élimination. 391
— et éphédrine pendant l'anesthésie. 444
Produits injectables. Liste . . . **9**
Professeurs de Facultés nommés à la classe exceptionnelle. . . . **87**
— —. Nominations, **41, 70, 116, 173, 198, 247,** **274**
— **agrégés.** Nominations. . . . **248**
— **honoraires.** **41, 248,** **274**
— **suppléants.** Avis de concours, **41, 87, 116, 146, 199, 227, 248,** **274**
Projet d'organisation d'un enseignement de Phytopharmacie. . PHYT. *41*
Promotions de pharmaciens de la Marine. **48, 95,** **230**
— de pharmaciens militaires. **95,** **229**
Protection des végétaux. Convention internationale. . . . PHYT. *50*
Protéides sériques. Lactogélification. 77
Protéine et calcification. 383
— **visqueuse** et alexine. 386
Protéines et jeûne. 300
—. Biochimie des — 199
Protides et peptides. Nomenclature. 125
Protoxyde d'azote. Toxicité. . . 253

Pages.

Provitamine D du cholestérol. . . 127
Pseudocodéines et intestin. . . 441
Pseudoéphédrine et éphédrine. . 372
r-pseudo-noréphédrine. 536
Pulvérisateurs (appareils) . PHYT. *51*
Punaise. Chloropicrine et — . . 492
Purgatifs. Mode d'action des — . . 328
Pylore. Effets du dilaudide et du sulfate de morphine. 444
Pyrale de la Vigne. . . PHYT., *36*, *39*
Pyramidon. Mélanges — -véronal. . 352
—. [Voir : *Véramon*]. 352
Pyrèthre insecticide. Nouvelles perspectives dans l'emploi du — — PHYT. *40*,.. *96*
Pyréthrines. Action physiologique. 202
Pyridine. Action respiratoire et cardiaque. 538
Pyryl-α-méthylcétone 252

Q

Quarante heures. Les — — . . . **101**
Quassia africain. 140
Quérasine. 278
Questions posées aux ministres, **8, 64, 143,** **226**
Quinidine. Elimination biliaire. . 376
Quinine administrée par suppositoires. 43
—. Action vasodilatatrice. . . . 254
—. Camphosulfonate de — . . . 135
—. Iodobismuthate de — . . . 304
Quinquina. L'arbre à — 201
—. Dosage des alcaloïdes du — . . 379
—. Commission du — **200**

R

Rachitisme par le béryllium. . . 73
Radio-actifs. Réglementation des produits — **25**
Radioactivité. Dosage de la — . . 241
Rat. Croissance du — . 128, 298, 383, 385
—. Anesthésie par l'éther. . . . 208
—. Répartition du fer. 301
—. Hypotrichose du — et soufre. . 73
—. Magnésium chez le — 298
—. Effets de la morphine. . . . 440
—. Action de l'acétanilide. . 446, 447
—. Phosphore lipoïdique dans le cœur et les reins du — . . . 300
—. Mort retardée par les barbituriates 351
—. Le —, ennemi de l'homme. PHYT. *8*
—. La « Semaine du — » en Angleterre . . . . . PHYT. *95*
Rate de GAUCHER. 276
Rauwolfia serpentina 387
Rayons cathodiques et vitamine D. 300
— **ultra-violets.** Hydrolyse des glucosides. 78
— —. Hydrolyse des glucides. . 136
Réaction au sulfarsénol **76**

©BIU Santé

Pages.

Recherche scientifique. Médaille. 250
— —. Congrès de la — — dans les territoires d'Outre-Mer . . 147, 264
Recteur. Nomination de — . . . 227
Réflexe de posture et narcose chez les poules 388
Réflexes spinaux. Stimulants des — — 394
— — et paralysie nicotinique. . . 544
Régimes avitaminés. 129
Réglementation en pharmacie. 201, 277
Régulations hormonales en biologie (*an.*). 490
Reins. P dans les — de rat. . . 300
— et tyramine 540
Rein énervé. Excrétion. . . . 448
Réponses des ministres aux questions écrites . . . 8, 64, 143, 226
Reptiles (Zoologie et biologie). . 381
Réserve alcaline et morphine. . 399
Résines. Indice de méthoxyle . . 545
Respiration. Stimulants de la — . 542
—. Action de la strychine 395
— et alcaloïdes morphiniques. 441, 442
Revue de Phytothérapie 253
Ribose. Nucléotides du — . . . 74
Ricinoléates. Mode d'action. . . 157
Rosa canina. Galle du — — . . 62
Rose trémière. Oxydases de la — — 134
Roténone. Plantes à — . . 223, 520
— contre l'eudémis . . . PHYT. *29*
—. Poudres roténonées . . PHYT. *98*
Rutoside dans le *Sophora*. . . . 137

S

Salicylate de sodium. Action anesthésique locale 448
— — et excrétion rénale. . . . 448
— —. Toxicité 448
Salicylates. Actions peu connues. 448
—. Dosage clinique 447
Salicylés. Toxicité et effets des dérivés — (I et II) 448
Salive. Sécrétion et anesthésiques. 207
Salon des Médecins, Pharmaciens, etc. (mars 1397) 14
— —. (février 1938). 253
Samandarine (de la salamandre). . 396
Samandarone 396
Samandione. 396
Sang. Acide ascorbique dans le — . 301
—. Effets de l'acétanilide. . . . 447
—. Fixation du bromure de propyle. 205
—. Coagulation du — 536
—. Gélification 386
— **cérébral** chez l'homme. . . . 253
Sangsue. Muscle dorsal antérieur. 145
Santal d'Australie 292
Santonine. Inscription au tableau C 110
Sarcocephalus du Congo belge. . 144
Sarothamnus scoparius 401
Sarsasapogénine 137
Sassafras et falsifications 141
Scammonine 328
Scillarène. Toxicité 272

Pages.

Scille. Etalonnage biologique. . . 257
Scoparine [Voir : *Scoparoside*]. . 401
Scoparol. 412
Scoparoside du genêt 401
Scorpion. Venin de — 77
Scyllitol du *Cornus florida* . . 304
Sélagine (pillijanine) 471
Sapogénines de la digitale. . . 78
Semaine du Rat. La — — en Angleterre . . . . . PHYT. *95*
Sénévols et toxine tétanique. . . 491
Sensibilité réflexogène des vaisseaux (*an.*) 438
Septicémies expérimentales. . . 77
Sériciculture. Vœu 213
Série cacodylique. La — — . . 7, 164
Sérum sanguin. Dosage du Na. . 129
— —. Potassium augmenté par l'adrénaline 534
— —. Potassium abaissé par l'anesthésie 208
— —. Floculation et gélification. 76, 77
— —. Alexine et protéine visqueuse. 386
— —. Réfraction 385
— **antidiphtérique** 76
— **anti-poliomyélitique** d'origine animale 204
Sérums thérapeutiques. Titrage des — — 77
—. Arrêté concernant la mise en vente des — 66
— **et vaccins.** Décret nº 92 . . . 7
— —. Décret nº 93. 141
—. Production des — et vaccins. Arrêté 76, 112
Service militaire des étudiants. . 47
— **de Santé de la Marine.** 48, 95, 230
— — **militaire.** Promotions. . 95, 229
Sexe et cétonurie chez les rats. . 208
— chez les végétaux 380
Simigala. 140
Sinigrine. Préparation 304
Sinus cardiaque 535
Siparuna 142
Sirop iodotannique. Réaction de dilution 134
Société de Chimie biologique. . 15
— — —. Congrès de la — — —. 90, 177, 250
— **d'Histoire de la Pharmacie.** . 179
— **mutuelle** de retraite 15
— **des Nations** et alimentation. . 77
— **de Pharmacie** de Paris. . . . 16
Sociétés de Secours mutuels et pharmacies mutualistes (Arrêt). 103
Sociologie (*an.*) 95
Sodium. Dosage dans le sérum. . 129
Soins. Commission de contrôle. . 40
Solanacées. Graines de — . . . 132
Sonéryl [Voir : *Butyléthylmalonylurée*]. 254
Sophora japonica 137
Sophoraflavonoside. 137
Sophoricoside 137
Soufre et azote dans les plantes. . 79
— et phosphore dans les plantes. . 79
— comme fongicide . . . PHYT. *21*
— **sublimé nicotiné** . . . PHYT. *102*

©BIU Santé

Pages.

Souris. Anesthésie par l'éther. . 208
Spartéine et yohimbine 79
— et éphédrine. 535
—. Action du permanganate de potassum 475
Spasme bronchique expérimental 533
Spécialité pharmaceutique. Un film sur la — — française. . . . 278
— et taxe unique 64, 65
Spectres d'absorption dans U.-V. 250, 527
Stachyose isolé du pois. . . . 136
Staphylocoque doré. Développement 479
— —. Déshydrogénases du — — . 492
Stations hydrominérales, climatiques et uvales. 43
— thermales et climatiques . . . 93
Statuts de l'Association professionnelle de la Phytopharmacie. PHYT. *19*
Sterigmatocystis nigra. Production d'hydroxylamine. 136
Stérilisation des pansements . 289, 508
Stérols chez les plantes. . . . 298
Strontium. Cacodylate de — . . . 173
Strophantine. Dérivés de la — . . 139
Strychnine et alcool. 395
— et barbituriques. . . . 254, 255
—. Effet vaso-dépresseur. . . . 255
— et excitabilité galvanique. . . 394
—. Antagonisme éther. — . . . 394
—. Antagonisme paraldéhyde. — . 394
—. Pharmacodynamie 394
— et respiration 395
—. Cacodylate de — 186
Stupéfiants. Décret en Tunisie. . 16
Substances vénéneuses. Décrets des 9 et 18 novembre 1937. . . 270
Suc gastrique. Présence et proporton du brome 386
Suisse. Jubilé du professeur EDER. 181
—. Commission permanente de la Pharmacopée. 181
Sulfarsénol. Réaction au — . . . 76
Sulfate de magnésium et narcose. 350
— **de mescaline** 396
— **de morphine.** Hyperthermie. . 398
— — Effets sur le pylore et le duodénum. 444
Sulfhydryle. Action trichogénique. 73
Sulfure de carbone et toxine tétanique 491
Suppositoires et ovules 36
Surrénale. Hormone corticale. 384, 385
—. Standardisation. 535
— et syncope 206
Sympathicomimétiques . 531, 533, 534
Sympathicotropes et nœuds cardiaques 534
Sympathique. Systématisation du — 541
Sympathol et régulation cardiaque. 534, 535
— comparé à l'adrénaline . . . 535
— et muscle lisse des poumons. . 537
Syncopes cardiaques par adrénaline et carbures saturés 494
— **chloroformiques** . . . 205, 206

Pages.

Syndicat d'Asnières et de la banlieue Ouest et Nord 178
— des Pharmaciens du Lot . . . 152
— **général** de la Droguerie française. 152
Système nerveux autonome. . . 531
— **organo-végétatif** 439
— **réticulo-endothélial** 205

T

Tabac. Fumée de — 132
Tabernæmontana lævis 451
Tableau C. Inscription de la santonine et de la vitamine D. . . . 110
Tableaux analytiques illustrés de Pomologie (Pommes de table). PHYT. *70, 80*
Tachyphylaxie à la morphine . . 445
Taka-diastase. 136
Tamis. Finesse des — . PHYT. *93, 103*
Tanin d'*Acacia decurrens* . . . 140
Tarif national pharmaceutique. . 195
— **pharmaceutique** interministériel. 270
Tavelure du poirier. . PHYT. *61, 86*
Taxe sur le chiffre d'affaires. . . 114
— **unique** de 6 %. 114, 143
— — sur les spécialités 64
Technique physiologique . . . 13
Teigne du poireau. . . PHYT. *24*
Teinture de bédéguar 66
Télépathine. Action anthelmintique. 397
Température et morphine. . . 398
Temps. A la recherche du — vécu (*an.*) 381
Tension superficielle et anesthésiques 391
Tephrosia Vogelii 522
Téphrosine. 522
Terre contenant du plomb. . . 131
Tétrahydro-naphtylamine. . . . 254
Tétrathionate de sodium . . . 397
Thé. Productivité du — 143
—. Préparation moderne 344
« **Thé de Java** » (*Orthosiphon*). . 134
Theelol. Activité biologique. . . 74
Thésaurismosis 276
Thiourées hypnotiques 351
Thorium X. Dangers du — — . . 31
Thréonine et croissance 385
Thymus. Vitamine C dans le — . 297
Tigogénine 78
Timbo. Racines de — . 223, 230, 522
—, plante insecticide. . . PHYT. *10*
Tissus. Présence de substances vasodilatatrices 249
— **végétaux** et acroléine. . . . 528
α-Tocophérol du germe de blé. . 128
Tonéphine. Tachyphylaxie à la — . 445
Torula des fermentations visqueuses. 134
Toxicarol 522
Toxicité. Détermination de la — . 81
Toxicologie et phytopharmacie. PHYT. *46*
Toxine tétanique (I et II). . . 491

©BIU Santé

Pages.

Toxiques. Délivrance pour l'agriculture . . . . . PHYT. *94*
Trafic des stupéfiants en Tunisie. **16**
Travaux complémentaires de Microbiologie **87**
— **du laboratoire** de l'hôpital de Saint-Germain-en-Laye (Tome II). 201
— **pratiques** de Bactériologie (*an.*). 296
Trichloréthylène. Pharmacologie. 207
—. Action vaso-constrictrice . . . 387
Trichocéréine 395
Trichocereus Terscheki 395
Triméthyloctylamine 538
Troubles humoraux 76
Truite. Ca et P chez la — 299
Trypsine et canavaline 129
Tryptophane. Utilisation du — . . 74
Tuba insecticide 224
Tuberculose. Diagnostic 77
—. Infection et — 524
Tunisie. Décret sur les stupéfiants. **16**
—. Réglementation des prix de vente. **45**
Tutocaïne 392, 393
Tyramine. Action de la — . . . 540
— et circulation rénale 540

U

Ultra-filtration. 135
— fractionnée 136
Ultra-violet. Spectres d'absorption. 250, 527
Union internationale de Chimie. Nomenclature. 122
— **thérapeutique.** Ier Congrès international (Berne) **44, 177**
Université de Lausanne. IVe centenaire de l'— — **144**
— **de Liége** **276**
— **de Paris.** Recteur de l' — — . . **227**
Universités de Paris et des départements. Personnel enseignant. . **84**
Uranyle. Cacodylate d' —. . . . 182
Urées hypnotiques et anesthésiques. 256
— — non symétriques 208
Uretères. Muscle de Bell. . . . 533
Urines. Dosage de la quinine. . . 43
Utérus, dilaudide et morphine. 442, 443
—. Action de l'octine 539
—. Pharmacodynamie. . . . 495, 530

V

Vaccins. Autorisations . . . **7, 141**
— **polyvalents** pour applications locales. Autorisation. **7**
— **et extraits injectables.** Liste totale **9**
— **et sérums.** Production des — (Arrêté) **76**
Vagotonine et système organo-végétatif (*an.*). 439

Pages.

Vaisseaux. Observation à l'aide de la « chambre transparente » . . 533
—. Sensibilité réflexogène (*an.*) . . 438
— **cérébraux** 536
Valériane. Acide-ester de la — . . 78
—. Recherches sur la — 252
Vaso-dilatateurs des tissus . . . 249
Vaso-dilatation par la quinine. . 254
Vaso-moteurs. Action de l'émétine. 494
Venin des araignées (*an.*). . . . 347
— de scorpion 77
Venins. Réglementation 79
Venturia pirina (Tavelure). PHYT. *62, 86*
Véramon et ses constituants. . . 352
Verbénalol 528
Verbénaloside 528, 529
Vergers. Défense des — contre la gelée . . . . . PHYT. *40*
Vermicides. Activité des — . . . **72**
Véronal. Absorption et élimination. 47
—. Répartition dans le cerveau, 256, 350, 352
—. Excrétion 351, 389
—. Mélanges pyramidon- — . . . 352
—. [Voir : *Véramon*] 352
— et α-bromisovalérylcarbamide. . 388
Vert de Paris. . . . . . PHYT. *36*
Vertébrés (Zoologie et biologie). . 381
Viburnitol 528
Viburnum Tinus 528
Vitamines. Utilisation des — . . . **94**
Vitamine B anti-dermatite pour les poulets et les rats . . . 298, 301
Vitamine C dans le corps jaune. . 75
— — dans l'intestin grêle . . . 129
— — dans le thymus 297
— — et son dosage. 385
— — et ses dérivés dans l'écorce de chuchuhuasha 325
Vitamine D et parathyroïdes . . . 73
— — de diverses sources 299
— —. Formation de — 300
— —. Lait et — — 298
— —. Réaction colorée. **118**
— —. Inscription au tableau C. . **110**
Vitamine E et tocophérol . . . 128
Vitamine G anti-pellagreuse. . . 73
Vitamine K antihémorragique. 73, 298, 301
Vitexine. 402
Vonitra Thouarsiana 142

Y-Z

Yangonine 133
Yohimbine. Isomère lévogyre de la — 54
— et spartéine 79
—, adrénaline, éphédrine . . . 535
Zones vaso-sensibles. 532
Zoologie et biologie (*an.*) . . . 381

©BIU Santé

ERRATA du Tome **XLIV** (1937).

Page 73, ligne 4 (en bas). — *Lire* : p. 193 [et non p. 200].
Page 207, ligne 31. — *Lire* : HARNE (W. G.) [et non MARNE].
— ligne 36. — *Lire* : KNOEFEL (P. K.) [et non KNOEFFEL].
Page 208, ligne 18. — (*Même correction.*)
Page 250, ligne 4. — *Lire* : DANGOUMAU (A.) [et non DAUGOUMEAU].
Page 384, ligne 4 (en bas). — *Lire* : SCHULTZE (M. O.) [et non (M. A.)].
Page 389, ligne 27. — *Lire* : FLEMING (Robert), 1935 [et non FLEMMING, 1936].
— ligne 35. — *Lire* : NEWMAN (H. W.) [et non NEWMANN].
Page 391, ligne 27. — *Lire* : KNOEFEL (P. K.) [et non KNOEFFEL].
Page 392, ligne 12 (en bas). — *Lire* : MC NEARNEY (J. J.) [et non MC NEARLEY].
Page 393, ligne 9. — *Lire* : tome **177** [et non **147**].
— ligne 12. — *Lire* : OELKERS (H. A.) [et non (N. A.)].
Page 394, ligne 14 (en bas). — *Lire* : KNOEFEL (P. K.) et MURRELL (Fl. C.).
Page 440, ligne 11 (en bas). — *Lire* : HOWES (H. A.) [et non (N. A.)].
Page 442, ligne 2 (en bas). — *Lire* : WRIGHT (Ch. I.) [et non (C. T.)].
Page 444, ligne 4 (en bas). — *Lire* : SCHÜBEL (K.) [et non SCHUEBEL].
Page 445, ligne 6. — *Lire* : BERTSCHIK (G.) [et non BERTSCHICK].
Page 447, ligne 6. — *Lire* : FANTUS (B.), DYNIEWICZ (H. A.) et DYNIEWICZ (J. M.).
— ligne 29. — *Lire* : BÉRUARD (G.) [et non BERNARD].
Pages 476 à 478. — *Lire* : PROESCHEL (M^lle^ A.) [et non PROCSCHELL].
Page 503, ligne 4. — *Lire* : *Cissus populnea* [et non *polpunea*].
Page 505, ligne 11. — *Lire* : impossible [et non *possible*].
Page 530, ligne 3 (en bas). — *Lire* : HANDOVSKY (H.) [et non (M.)].
Page 532, ligne 25. — *Lire* : tome **50** [et non **52**].
Page 536, ligne 23. — *Lire* : THIENES (C. H.), 1934, p. 432 [et non (C. M.), 1935, p. 532].
— ligne 12 (en bas). — *Lire* : tome **51** [et non **52**].
Page 537, ligne 13. — *Lire* : HANDOVSKY (H.) [et non (M.)].
Page 538, ligne 11. — *Lire* : LUDUENA (F. P.) [et non LUNDUENA].
Page 542, ligne 4 (en bas). — *Lire* : BRÜCKE (F. Th.) [et non BRUECKE].

©BIU Santé

TABLE DES AUTEURS

Les chiffres en **caractères gras** renvoient au *Bulletin des Intérêts professionnels*.
Les titres des mémoires originaux insérés dans la partie scientifique du Bulletin sont imprimés en *italique*.
L'abréviation PHYT., suivie d'un nombre en *chiffres italiques* renvoie à une page de la rubrique spéciale nouvelle *Phytopharmacie*.

Pages.

A

ABRIAL (C.). — Nouveau lavandin. 302
ADDIS (T.), POO (L. J.) et LEW (W.). — Protéines du foie dans le jeûne. 300
ADLER (P.) et HRADECKY (C.). — Galvanonarcose chez la grenouille. 389
ALLARD (A.). — [Voir LA BARRE (Jean) et —]. 536
ALLEGRI (F.). — Halogèno-tannins. 134
ALMQUIST (H. J.). — Purification de la vitamine antihémorragique. 298, 301
— et STOKSTAD (E. L. R.). — Maladie hémorragique des poulets. . 73
AMADON (R. S.) et CRAIGE (A. H.). — Bulbocapnine chez le chat. . . 397
AMSLER (C.). — [Voir MATSCHULAN (G.) et —]. 393
—. — [Voir WEGER (P.) et —]. . 445
ANDERSON (A. B.). — [Voir NIEMANN (C.), — et LINK (K. P.).]. . . . 528
ANDERSON (E.) et KRZNARICH (P. W.). — Hémicelluloses de la balle d'avoine. 139
ANDERSON (R. J.), CROWDER (J. A.), NEWMAN (M. S.) et STODOLA (F. H.). — Léprosine (lipide des bacilles). 129
—. — [Voir SPIELMAN (M. A.) et —]. 75
—. — [Voir STODOLA (F. H.) et —]. 299
—. — [Voir CROWDER (J. A.), STODOLA (F. H.) et —]. 299
ANDRÉ (Yves). — [Voir LECOQ (R.) et —]. **161, 185**
ANGELESCU (C.). — [Voir NITZESCU (I. I.), RUDEANU (A.) et —]. . . 394
ANITSCHKOW (S. V.). — Sensibilité des nœuds cardiaques. . . . 534
—. — Anabasine. 541
ANSBACHER (S.). — [Voir SUPPLEE (G. C.), BENDER (R. C.) et FLANIGAN (G. E.)]. 298
—. — [Voir SUPPLEE (G. C.), FLANIGAN (G. E.), HANFORD (Z. M.) et —]. 129
ANTON (G.) et BIRK (E.). — Morphinisme chronique. 446
ARBINET LA BESSÈDE (Paul Em.). — Association des Médecins et Pharmaciens écrivains. 49
ARGY (W.P.), LINEGAR (Ch. R.) et DILLE (J. M.). — Excrétion du véronal. 351

Pages.

ARMAND-DELILLE (P.). — Diagnostic de la tuberculose par le contenu gastrique. 77
ARNOLT (R. I..). — [Voir RETI (L.), — et LUDUENA (F. P.).]. 538
AUBEL (E.) — *Hydrates de carbone dérivés des albumines.* 244
AUGUSTI (Selim). — Chlorate de mercuri-ammonium. 303

B

BABINOT (Pierre). — Distinctions. **243, 274**
—. Promotion. **230**
—. Mutation. **254**
BACH (Denis). — *Emploi des creusets à plaque de verre fritté pour la pesée des bactéries.* 479
—. Déshydrogénases du staphylocoque. 492
— et FOURNIER (Jean). — Ac. oxalique et *Aspergillus niger*. . . . 78
— et —. *Aspergillus repens*. . . . 79
—. — [Voir FOURNIER (Jean) et —]. 353
BACQ (Z. M.). — Antioxygènes et pyrogallol. 493
—. — Phénols et membrane nictitante. 538
— et LEFEBVRE (F.). — Amines sympathicomimétiques 531
BAHNSEN (K.). — [Voir BOMSKOV (C.) et —]. 535
BAILLY (El.-Ant.). — Commandeur de la Légion d'honneur. **144**
BALACHOWSKY (A.) et VIENNOT-BOURGIN (L.). — Biologie du Carpocapse et lutte contre cet insecte . . PHYT. *31*
BALANSARD (J.). — [Voir VIGNOLI (L.) et —]. 503
BALL (E. G.) et SADUSK (J. F. junior). — Dosage du Na dans le sérum. 129
BALTACHANO (G.) et VASILIU (C.) — Foie et diacétylmorphine. . . . 398
BAPTISTA (A. M.). —[Lire MALAFAYA BAPTISTA (A.).]. 496
BARANGER (P.). — [Voir FLANDIN (C.), — et RAGU (J.)]. 491
BARBOUR (Fleming A.). — [Voir WRIGHT (Ch. I.) et —]. . 400, 441, 442
BARDONNET (L.). — Sociologie (*an.*). **95**
BARLOW (O. W.). — Analeptiques comme antidotes des hypnotiques. 350
—. — Alcools éthyliques. 390

©BIU Santé

Pages.

Barron (E. S. G.), de Meio (R. H.) et Klemperer (F.). — Oxydation de l'acide ascorbique. 74
Barry (D. T.). — Nerfs et nicotine. 542
—, Chauchard (A.) et Chauchard (B.). — Nicotine et pneumogastrique. 541
Bartole (A.). — Sirop iodotannique. 134
Baudouin (A.), Bénard (H.), Lewin (J.) et Sallet (J.). — Adrénaline et glycémie. 493, 496
—, —, — et —. — Action de l'adrénaline sur la pression artérielle. 493, 494
Baylon (A. A. P. Em.). — Commandeur de la Légion d'honneur. . 144
Beaune (A.). — [Voir Broun (D.) et —]. 496
Beer (Edwin J. de). — [Voir De Beer (E. J.) —]. 208, 256, 351
Behrens (B.) et Taeger (H). — Adrénaline et para-sympathol. . . . 535
Belfrage (Sven). — Iodure de triméthyloctylamine. 538
Bénard (H.). — [Voir Baudouin (A.), —, Lewin (J.) et Sallet (J.)]. 493, 494, 496
Bender (R. C.). — [Voir Supplee (G. C.), Ansbacher (S.), — et Flanigan (G. E.)]. 298
Benedict (S. R.). — Nécrologie. . . 86
Berger (Franz). — Pureté des pollens. 141
Bergmann (M.) et Ross (W. F.). — Enzymes de la papaïne. 300
Berlingozzi (S.) et Lenoci (R.). — Sels de l'acide campho-10-sulfonique. . 303
Bertonasco (E.). — Belladone cultivée. 135
—. — Digitale d'Italie. 135
Bertrand (G.) et Silberstein (L.) — S et P de plantes cultivées. . . 79
— et —. — S et N des plantes. . 79
— et Waal (H. L. de). — Bore dans les plantes. 136
Bertrand (Ivan) et Thierry (Françoise) — Intoxication par l'évipan. 254
Bertschik (G.). — Accoutumance à la morphine et anesthésie. . . 445
Bèruard (G.). — [Voir Leulier (A.) et —]. 447
Besson (H.). — r-pseudo-noréphédrine. 536
Bieter (R. N.), Cunningham (R. W.), Lenz (O.) et Mc Nearney (J.). — Anesthésie spinale du lapin. . . 392
—, Mc Nearney (J. J.), Cunningham (R. W.) et Lenz (O.). 392
Billewicz-Stankiewicz (J.). — Adrénaline et centre respiratoire. . 495
Binet (Léon) — [Voir Gosset (A.) et —]. 386
Birk (E.). — [Voir Anton (G.) et —]. 446
Biskind (G. R.) et Glick (D.). — Vitamine C dans le corps jaune. . . 75
—. — [Voir Glick (D.) et —]. 129, 297
Blanquet (Mme L.). — Le contrôle des eaux minérales. 209
Blazso (A.). — Strychnine et excitabilité galvanique. 394

Pages.

Block (R. J.). — [Voir Jackson (R. W.) et —]. 128
Blume (W.) et Fischer (F. W.). — Résorption de l'acide salicylique. 492
— et Plum (K.). — Résorption et excrétion de l'acide salicylique . . 492
Boischot (P.) et Drouineau (G.). — Remarques sur l'action de la nicotine . . . . . phyt. 59
Boivin (A.). — [Voir Ramon (G.), — et Richou (R.)] 492
Bomskov (C.) et Bahnsen (K.). — Hormone cortico-surrénale. 535
Bonhomme (F.). — Adrénaline et humeur aqueuse. 530
Bonjean et l'ergotine. 201
Bonsmann (M. R.) et Brakhage. — Tachyphylaxie à la morphine, etc. 445
Booher (L. E.). — [Voir Whitcher (L. B.), — et Sherman (H. C.).]. 383
Borbely (F.). — Action des hypnotiques. 387
Bosviel (Jacques). — L'action contre le colportage. 233
—. — Les mélanges de plantes. 38, 53
—. — Limite d'âge et dépôt du diplôme. 191
—. — Pharmacies mutualistes. . . 103
—. — Les pharmaciens sont-ils tenus d'acheter le Codex ?. 34
Bosworth (A. W.). — [Voir Helz (G. E.) et —]. 385
Bouckaert (J. J.) et Jourdan (F.). — Action vasculaire cérébrale de l'adrénaline 495
— et —. — Vaisseaux cérébraux. . 536
Bouffard (Henri Roger). — Promotion. 95
Bougault (J.). — Honorariat. . . 248
Bourcet (Paul). — *Sur un petit « double effet » de laboratoire.* 120
Bourgoin (Léon). — Nécrologie. . 242
Bovet (D.), Simon (A.) et Druey (J.). — Oxyphénoxyéthylalcoylamines. . 538
—. — [Voir Nitti (F.) et —]. . . 77
Bracaloni (L.) — [Voir Vita (G.) et —]. 304
Braccio (L. A.). — Ultra-filtration. 135
Brakhage. — [Voir Bonsmann (M. R.) et —]. 445
Bremer (F.). — Narcotiques et cortex cérébral. 205
Brenans (Paul). — Nécrologie. . . 11
Broun (David) et Beaune (A.) — Colloïdes et adrénaline. . . . 496
—. — [Voir Tiffeneau (M.) et —]. 205, 495
Broussilowska (Anna). — Lipides du sang et anesthésiques. 387
—. —. [Voir Cersuni (C. V.) et —]. 387
Brown (F.). — [Voir Gold (H.) et —]. 543
Brown (W. L.). — Pigment rouge du *Capsicum annuum* 77
Brücke (F. Th.). — [Voir Hicks (C. S.). — et Hueber E. F.).]. . 542
Bruecke (F. I.). — Bulbocapnine. 397
Bruère (Paul). — [Voir Perrot (Em.) et —]. 209

©BIU Santé

Pages.

Brundage (John T.). — [Voir Gruber (Ch. M.) et —]. . . 439, 440
—. —. [Voir Gruber (Ch. M.), —, De Note (A.) et Heiligman (R.)]. 442
—. [Voir Gruber (C. M.), Thomas (J. E.), Crider (J. O.) et —]. . . 444
Brunel (A.). — Allantoïcase. . . 386
Brus (G.) et Vedra (J.). — Transformation du camphène en esters d'isobornyle. 132
Bryan (H. F.). — [Voir Macht (D. I.) et —]. 532
Buck (J. S.), Hjort (A. M.) et de Beer (E. J.). — Urées anesthésiques et hypnotiques. 256
—. —.]Voir de Beer (E.J.). —, Ide (W. S.) et Hjort (A. M.).] . 351
—. —. [Voir Hjort (A. M.), de Beer (J.), — et Ide (W. S.).]. . . . 208
Bugnard. — Nomination de professeur. 116
Buisson (Albert). — Élection sénatoriale. 199
Bunge (R.). — Toxicité des pavots. 445
Burn (J. H.). — Nomination. . . 275
Busquet (H.) et Vischniac (Ch.). — Action vaso-dilatatrice de la quinine. 254
— et —. —. Genêt et adrénaline. 496
Büssemaker (J.). — Combinaisons de médicaments et leur action. . . 388

C

Caballero (A.). — [Voir Delphaut (J.) et —]. 448
—. —. [Voir Delphaut (J.), Krijanovsky (A.) et —]. 448
Cachera (R.) et Fauvert (R.). — Adrénaline et circulation cérébrale. 530
Cadness (B. H. E.). — [Voir Simpson (S. L.) et —]. 537
Cahen (R). — Accoutumance à la morphine. 398
—. Hypersensibilité à la —. . . 399
— et Launay (L.). — *Etalonnage biologique de la scille. — Méthodes pratiques de dosage.* 257
Cahn (T.) et Hougt (J.). — Glucides et diabète chez l'animal. . 386
Caille (Emile). — Nécrologie. . . 86
Calderone (Frank A.). — Narcotiques et anesthésie à l'éther. . . 350
Caldwell (M. L.) et Doebbeling (S. E.). — Amylases du malt. . 138
Cameron (W. M.) et Tainter (M. L.). — Bronches et sympathicomimétiques. 534
—. — [Voir Pedden (J. R.), Tainter (M. L.) et —]. 533
Caminopetros (J.). — Réaction au sulfarsénol pour le kala-azar. . 76
Canal (H.). — [Voir Goris (A.) et —]. 79, 137
Cannon (Paul R.). — [Voir Holck (H. G. O.) et —]. 351

Pages.

Carel (René). — Obésité, antéhypophyse et métabolisme des lipides. *Thèse*. 255
—. — [Voir Lecoq (R.) et —]. . 79
Carr (C. J.). — [Voir Krantz (J. C. jr). —, Musser (R.) et Harne (W. G.).]. 207, 387
Carrez (Professeur Cyrille). — Nécrologie. 271
Carter (H. E.). — Synthèse des acides α-amino-β-hydroxybutyriques. 75
Cartland (G. F.). — [Voir Meyer (R. K.), Miller (L. C.) et —]. . 74
Cartland (J. F.) et Kuizenga (M. H.). — Hormone cortico-surrénale. 384
Caujolle (F.). — *Elimination biliaire de la quinidine*. . . . 376
—. — *Elimination biliaire de la cinchonine et de la cinchonidine*. . 425
—. — Prix à l'Académie de Médecine. 274
Cella (C.) et Georgescu (I. D.). — Pharmacodynamie de la trompe utérine. 530
Cerighelli. — Nomination. . . . 247
Cersuni (C. V.)) et Broussilowska (A.). — Vapeurs pénétrant par voie pulmonaire. 387
Chahidi (H.). — [Voir Lavergne (V. de), Kissel (P.), Weiller (Mlle) et —]. 255
Chaignon (E.-P.-F.). — Promotion. 48
Chaix (H.-Em.-Raoul). — Promotion. 48
Champy (Christian). — Hormones génitales. 70
Chanutin (A.) — [Voir Ludewig (S.) et —]. 300
Charonnat (R.). — Relations entre le cholestérol et divers produits biologiques. 121
—. — Nomination. 248
Chatagnon (Mlle C.). — Brome dans le suc gastrique. 386
Chauchard (A.) et Chauchard (B.). — Excitabilité de la glande sous-maxillaire. 493
—, Chauchard (B.) et Chauchard (Paul). — Nicotine et glande sous-maxillaire. 541
—, — et —. — Excitabilité et nicotine. 542
—. — [Voir Barry (D. T.), — et Chauchard (B.).]. 541
Chauchard (B.). — [Voir Chauchard (A.) et —]. 493
—. — [Voir Barry (D. T.), Chauchard (A.) et —]. 541
—. — [Voir Chauchard (A.), — et Chauchard (Paul).]. . . 541, 542
Chauchard (Paul). — [Voir Chauchard (A.), Chauchard (B.) et —]. 541, 542
Chaze (Jean). — Alcaloïdes du grenadier. 540
Chen (K. K.) et Chen (A. L.). — Alcaloïdes du han-fang-chi. . . 137
— et —. — Alcaloïde du chin-shih-hu. 138, 447

©BIU Santé

Pages.

Chen (K. K.) et Chen (A. L.). Dendrobine. 447
—. — [Voir Jensen (H.) et —]. . 384
—. — [Voir Lee (H. M.), Van Arendonk (A. M.) et —]. 539
Chen (A. Ling.). — [Voir Chen (K. K.) et —]. 137, 138, 447
Cheney (R. H.). — Antagonisme caféine-nicotine. 543
—. — Automatisme cardiaque (I, II et III). 543
Chevalier (Aug.). — La découverte du caoutchouc par La Condamine. 143
—. — L'arachide au Sénégal. . 529
—. — Cotonniers de l'Ancien Monde. 142
— et Russell (W.). — Sur un quassia africain. 140
Chevalier (J.). — *Les fleurs d'Hibiscus Sabdariffa. Leur utilisation.* 195
— et Chevalier (Michel). — *Les plantes à roténone.* 223
Chevalier (Michel). — [Voir Chevalier (J.) et —]. 223
Cheymol (J.). — Verbénalol. . . . 528
—. Verbénaloside 529
Chistoni (Alfredo) et Foresti (Bruno). — Polythionates et intoxication CNH 397
Chweitzer (A.). — Cocaïne et seuils d'excitation. 390
Cionga (Em.). — Acide-ester de la valériane. 78
Clément (Jean). — Lettre à M. le prof. Em. Perrot. . . . phyt. *4*
Clerc (A.), Janot (M.-M.) et Paris (R.). — Chlorhydrate de peyotline. 396
—, Paris (R.) et Janot (M.-M.). — Etude du sulfate de mescaline. 396
Climenko (David R.). — [Voir Downs (A. W.) et —]. 206
Cobb (Stanley). — [Voir Finesinger (J. E.) et —]. 206
Colas (Robert). — [Voir Perrot (Em.), Millat (L.) et —]. . . 325
Colin (Yves). — Promotion. . . **230**
Collot (Mlle A.-M.) et Rabaté (J.). — *d*-catéchol du pêcher. . . . 137
Combes (R.). — Nomination de professeur. **116**
Conner (R. T.) et Sherman (H. C.). — Protéine, croissance et décalcification. 383
Corbin (Jean-Et.). — Promotion. . **48**
Corteggiani (Elisabeth). — Nicotine et cœur. 540
Cotoni (L.) et Pochon (J.). — Titrage des sérums par floculation. . . 77
Cottin. — Nomination **71**
Courtois (J.). — Phosphatases végétales. 78, 136
—. — Takadiastase 136
Coutière (H.). — Honorariat. . . **248**
Craig (F. N.). — Oxydation des graisses du lupin blanc. . . . 300
Craig (L. C.). — [Voir Jacobs (W. A.) et —]. 139, 140, 528
Craige (A. H.) — [Voir Amadon (R. S.) et —]. 397

Pages.

Crider (Joseph O.). — [Voir Gruber (C. M.), Thomas (J. E.), — et Brundage (J. T.).]. 444
Crowder (J. A.), Stodola (F. H.) et Anderson (R. J.). — α et β-léprosols. 299
—. — [Voir Anderson (R. J.), —, Newman (M. S.) et Stodola (F. H.).]. 129
Crowell (M.). — [Voir Mc Cay (C. M.), Tunison (A. V.), — et Paul (H.).]. 299
Cunningham (R. W.). — [Voir Bieter (R. N.), —, Lenz (O.) et Mc Nearney (J. J.).] 392
—. — [Voir Bieter (R. N.), Mc Nearney (J. J.), — et Lenz (O.).]. 392
Curtillet (A.). — [Voir Tournade (A.) et —]. 205
—. — [Voir Tournade, Rocchisani (L.) et —]. 205
—. — [Voir Tournade (A.), Sarrouy (Ch.) et —]. 494
Cutting (Windsor C.). — [Voir Newman (H. W.) et —]. 389
Cuypers (H.). — Actions vaso-motrices. 532

D

Dabril (Lucien). — Chronique théâtrale. . . . **182, 203, 230, 254, 280**
Daclin (Léon). — Académie de Mâcon. **274**
Da Costa (Gomès) et Raymond-Hamet. — Action anthelmintique de la télépathine. 397
Dakin (H. D.), Ungley (C. C.) et West (R.). — Substance hématopoiétique du foie. 384
Damany (G. J. J. M.). — Promotion. **95**
Daniels (F.). — [Voir Hoffman (R. M.) et —]. 300
Dannenberg (H.). — Anesthésie supprimée par le lait. 393
Danzel (L.). — *Notes pratiques sur le* Derris *insecticide*. 108
Dastugue (G.). — [Voir Dodel (P.) et —]. 145
Dautrebande (L.) et Philippot (E.). — Action réflexe sino-carotidienne. 538
De Beer (Edwin J.), Buck (J. S.), Ide (W. S.) et Hjort (A. M.). — Effets hypnotiques des thio-urées. 351
—. — [Voir Buck (J. S.), Hjort (A. M.) et —]. 256
—. — [Voir Hjort (A. M.), —, Buck (J. S.) et Ide (W. S.).]. . . . 208
De Boer (S.). — Rauwolfine. . . 387
Decaux (F.). — [Voir Ravina (A.) et —]. 134
Decker (W.). — Dosage de la morphine. 445
De Eds (F.). — [Voir Hanzlick (P. J.), — et Terrada (B.).]. . . 534
De Fazio (S. F.). — [Voir Fazio (S. F. de).]. 206

©BIU Santé

Pages.

Delaby (R.). — Les hormones sexuelles. Leurs relations avec le cholestérol 73
—. — Nomination de professeur. 198
—. Leçon inaugurale. 248
Delassus (L.). — La roténone contre l'eudémis. . . . . phyt. 29
Delaunay (Henri). — Nomination. 116
—. — Nécrologie. 170
Delphaut (Jean). — Action anesthésique locale du salicylate Na. . 448
— et Caballero (A.). — Acide dithiosalicylique. 448
—, Krijanovsky (A.) et Caballero (A.). — Acide dithiosalicylique et intestin. 448
— et Paret (J.). — Laudanosine. 398
—. — [Voir Mercier (F.) et —]. 394, 398
De Note (Anthony). — [Voir Gruber (Ch. M.), Scholten (R.), — et Wilson (J. F.).]. 350
—. — [Voir Gruber (Ch. M.), Brundage (J. T.), — et Heiligman (R.).]. 442
Denvir (M. H.). — [Voir Franke (F. E.) et —]. 544
Desanti (E.). — [Voir Malméjac (J.), Donnet (V.) et —]. . . . 494
Deschiens (Edmond). — Commandeur de la Légion d'honneur. . 196
Desgrez (A.). — Honorariat. . . 41
Desveaux (R.). — [Voir Lemoigne (M.), Monguillon (P.) et —]. 78, 79, 136
Deuss (J. J. B.). — Cueillette et production du thé. 143
—. — Observations sur la préparation du thé noir. 344
De Waal (H L.). — [Voir Bertrand (G.) et —]. 136
Dhéré (Ch.) et Rapetti (L.). — Fluorescences bactériennes. . . . 76
Didot (Firmin). — Centenaire de —. 159
Dille (James M.), Linegar (Ch. R.) et Koppanyi (Th.). — Action des barbiturates. 350
—. — [Voir Argy (W. P.), Linegar (C. R.) et —.]. 351
—. — [Voir Koppanyi (Th.) et —]. 256
—. — [Voir Koppanyi (T.), Linegar (C. R.) et —]. 350
Dodane (G. Em. A.). — Promotion. 230
Dodel (P.) et Dastugue (G.). — *Le muscle dorsal antérieur de sangsue, réactif de l'acétylcholine.* . 145
Doebelling (S. E.). — [Voir Caldwell (M. L.) et —]. 138
Doladilhe (M.). — Alexine et protéine visqueuse. 386
Dolique (R.). — Colorimétrie. . 136
—. Nomination. 248
Donnet (V.). — [Voir Malméjac (J.), — et Desanti (E).]. . . . 494
Donzelot (Pierre). — Nomination . 247
Dorveaux (Paul). — Prix Thorlet. 243
Downs (Ardrey W.) et Climenko (D. R.). — Bromure d'acétylène. . 206
Drouineau (G.). — [Voir Boischot (P.) et —]. . . . . phyt. 59

Pages.

Druey (J.). — [Voir Bovet (D.), Simon (A.) et —]. 538
Dsikowsky (W.) — Alcaloïdes de l'opium et diurèse. 399
—. — Régulation de la diurèse. . 399
Dubois (D.). — [Voir Rakieten (N.), Himwich (H. E.) et —]. 400
Dufau (Emile). — Nécrologie. . 196, 217
Dunlop (J. G.). — Destinée de la procaïne chez le chien. 391
Duren. — Plantes du Congo. . . 144
Dussy (Jean). — [Voir Rabaté (J.) et —]. 137
Du Vigneaud (V.), Sealock (R. R.) et Van Etten (C.). — Utilisation du tryptophane. 74
—. — [Voir Dyer (H. M.) et —]. . 301
—. — [Voir Patterson (W. I.) et —]. 74
—. [Voir Patterson (W. I.), Dyer (H. M.) et —]. 385
Dyer (H. M.) et Du Vigneaud (V.). — Glutathion remplaçant la cystine. 301
—. — [Voir Patterson (W. I.)., — et Du Vigneaud (V.)]. 385
Dyniewicz (H. A.). — [Voir Fantus (B.), — et Dyniewicz (J. M.).]. . 447
Dyniewicz (J. M.). — [Voir Fantus (B.), Dyniewicz (H. A.) et —.]. . 447

E

Eantus (B.). — [*Lire*: Fantus (B.).]. 447
Eddy (Nathan B.). — Dérivés du phénanthrène. Pharmacologie. 399, 442
—. — Alcaloïdes morphiniques. 441, 444
—. et Howes (H. A.). — Acétyl et diacétylmorphine. 440
— et —. Désoxymorphine. . . . 441
— et Reid (J. G.). — Morphine, codéine et dérivés. VII. 400
Eder (R.). — Jubilé. 181
Eds (F. de). — [Voir De Eds (P.).]. 534
Ehrenretch (Th.). — [Voir Toulouse (E.), Simonnet (H.) et —]. 254
Elderfield (R. C.). — Acide strophanthidinique. 139
—. — [Voir Jacobs (W. A.) et —]. 139
Ellis (N. R.) — [Voir Riemenschneider (R. W.) et —]. . . . 128
Elvehjem (C. A.), Koehn (C. J. junior) et Oleson (J. J.). — Nouveau facteur alimentaire. 383
—. — [Voir Kohler (G. O.), — et Hart (E. B.).]. 127
—. — [Voir Schultze (M. O.), — et Hart (E. B.).]. 301, 384
Emerson (George A.) — Cétonurie de l'anesthésie à l'éther. . . . 208
—. — [Voir Evans (H. M.), Emerson (O. H.) et —]. 128
Emerson (O. H.) — [Voir Evans (H. M.), — et Emerson (G. A.).] . 128
Erspamer (V.). — [Voir Vialli (M.) et —]. 532
Esser (W.). — [Voir Gessner (O.) et —]. 396

©BIU Santé

Pages.

Euriat (M.). — La cueillette des plantes médicinales. 208
Evans (H. M.), Emerson (O. H.) et Emerson (G. A.). — Tocophérol de l'huile de germe de blé. . . . 128
Evans (S. M.). — [Voir Seevers (M. H.), Fazio (S. F. de) et —]. 206

F

Fabre (Jean). — Nomination de professeur. 198
Fabre (René). — Mission en Pologne. 42
—. Distinctions. . . . 173, 198, 276
Fandre (A.), — Stérilité de l'alcool et emploi chirurgical. 134
Fantus (B.), Dyniewicz (H. A.) et Dyniewicz (J. M.). — Acétanilide. 447
Faure (Mlle M.). — [Voir Machebœuf (M.-A.), Lévy (Mlle G.) et —]. 75
Fauvert (R.). — [Voir Cachera (R.) et —]. 530
Fazio (S. F. de). — [Voir Seevers (M. H.), — et Evans (S. M.).]. . 206
Feist (K.). — Chimie du colombo. 141
Ferloni (A. V. J.) — [Voir Ontaneda (L. E.) et —]. 447
Ferrand. — Election sénatoriale. 250
Fieser (L. F.) et Newman (M. S.). — Constitution de l'ouabaïne. . . 528
Filaudeau (G.). — Nécrologie . . 67
Finesinger (J. E.). et Cobb (S.). — Circulation cérébrale. 206
Firmin Didot. — Centenaire. . . 159
Fischer (F. W.). — [Voir Blume (W.) et —]. 492
Fischer (R.) et Salzer (H.). — Action du véramon et des composants. 352
—. — [Voir Salzer (H.) et —]. 352, 389
Fishman (J. B.) et White (A.) — Utilité de la d-l-amino-N-méthylhistidine. 128
Flandin (C.), Baranger (P.) et Ragu (J.). — Lèpre traitée par voie intraveineuse. 491
Flanigan (G. E.). — [Voir Supplee (G. C.), Ansbacher (S.), Bender (R. C.) et —]. 298
—. — [Voir Supplee (G. C.), —, Hanford (Z. M.) et Ansbacher.]. . 129
Fleming (Robert) et Reynolds (Dorothy). — Alcool dans le sang. . . 389
Fleurent (S.). — [Voir Mercier (F.) et —]. 254
Flint (D.). — Latex de caoutchouc. 80
Florence. — Honorariat. . . . 41
Fontaine (Maurice). — Prix Mège. 274
Foresti (Bruno). — [Voir Chistoni (A.) et —]. 397
Fourment (P.) et Roques (H.). — *Caractérisation et différenciation de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine.* 372
Fournier (Jean) et Bach (Denis). — *Mécanisme de l'absorption des acides organiques par les champignons inférieurs.* 353
—. — [Voir Bach (D.) et —]. . 78, 79

Pages.

Foveau de Courmelles. — Distinction 198
Franke (F. E.) et Denvir (M. H.). Réflexes spinaux et paralysie nicotinique. 544
Frédéricq (Henri). — Pharmacodynamie du cœur lymphatique de grenouille. 496
Freise (F. W.). — Sassafras. . . 141
Freund (H). — Analgésie et hypnotiques. 446
—. — Tyramine. 540
Fritz (A.). — Préparation du café par voie humide. 130
Fuchs (H. J.). — Sommation de deux hypnotiques. 388
Fusco (D.). — Sels d'alcaloïdes de l'ac. camphosulfonique. 135

G

Gaddum (J. H.). — Nomination. . 275
Gaffier (L.). — Piassave 142
Galaine (C.) et Houlbert (C.). — *Procédé pour la conservation du lait et autres liquides fermentescibles.* 59
Galy (P.). — [Voir Jourdan (F.). et —]. 530
Ganino (G.). — Préparation à l'autoclave du glycéré d'amidon. . . 304
Gardner (J. N.) et Semb (J.) — Tension superficielle et anesthésiques. 391
Gardner (R. E.). — [Voir Martin (G. J.) et —]. 73
Garnal (Paul). — Application des lois sociales dans les pharmacies vendant au détail. 97
Garrelon (L.). — Atropine et réanimation cardiaque. 205
Gattefossé (R. M.). — Aromathérapie. 302
Gay (Harold). — [Voir Krueger (Hugo), Howes (H. A.) et —]. . 441
Georgescu (I. D.). — [Voir Cella (C.) et —] 530
Gerlach (G. H.). — [Voir Himmelsbach (C. K.), — et Stanton (E. J.).]. 440
Gessner (O.) et Esser (W.). — Samandarine et produits voisins. . 396
Gesteau (Paul). — *Dosage de la radioactivité des médicaments.* . . 241
Giberton. — Nomination de professeur 41
Glick (D.) et Biskind (G. R.). — Vitamine C dans l'intestin. . . . 129
— —. — Vitamine C dans le thymus. 297
—. — [Voir Biskind (G. R.) et —]. 75
Gloppe (K. E.). — [Voir Kolle (F.) et —]. 141
Goettsch (M.) et Pappenheimer (A. M.). — Encéphalomalacie des poulets. 300
Goinard (P.). — Toxicité par voie artérielle. 390

©BIU Santé

Pages.

GOLD (H.) et BROWN (F.). — Pharmacologie de la nicotine. . . 543
— et MODELL (W.). — Actions respiratoires de la nicotine. . . . 544
— et TRAVELL (J.). — Effet vaso-dépresseur de la strychnine . . . 255
— et —. — La strychnine dans l'intoxication alcoolique. 395
—. — [Voir TRAVELL (J.) et —]. 394, 395
GOMÈS DA COSTA et RAYMOND-HAMET. — Action anthelmintique de la télépathine. 397
GONNARD (Pierre). — *L'indice de méthoxyle. Application aux résines, baumes, gommes et gommes-résines.* 545
GORIS (Albert) et CANAL (H.). — Essence de *Populus balsamifera.* . 79
— et —. — Synthèse d'une méthoxypropiophénone. 79
— et —. — Essence de *Primula Auricula.* 137
—. — Distinction. 70
GORIS (André). — Médaille d'or de l'Internat. 176
GOSSET (A.) et BINET (L.). — Teneur du foie en glutathion. 386
GOUNELLE (H.) et RAOUL (Y.). — Chloropicrine et œufs de punaise. . 492
GRABAR (P.). — Ultrafiltration fractionnée. 136
GRABFIELD (G. P.). — [Voir GRAY (M. G.) et —]. 448
GRAER (DE). — Caloncobas et Euphorbiacées du Congo. 144
GRATIA (A.). — Bactériophages. . . 75
GRAU (Carlos A.) et OLIVA (Virgilio). — *Quelques thésaurismosis. Analyse d'une rate de* GAUCHER. . . 276
GRAY (M. G.) et GRABFIELD (G. P.). — Action du salicylate sur l'excrétion rénale. 448
GREENBERG (D. M.) et TUFTS (E. V.). — Magnésium chez le rat. . . 298
GRÉGOIRE (F.). — Nomination. . . 248
GREMELS (H.). — Régulation du cœur. 535
GROPP (E.). — [Voir KEIL (W.) et —]. 392
GROSS (E. G.) et PIERCE (I. H.). — Morphine et consommation d'oxygène. 440
GRUBER (CH. M.). — Amytal sodique et ortal sodique. 351
—. — Tonus du muscle de BELL. . 533
— et BRUNDAGE (J. T.). — Morphine, dilaudide et intestin. 439
— et —. — Papavérine, dilaudide et intestin. 440
—, BRUNDAGE (J. T.), DE NOTE (A.) et HEILIGMAN (R.). — Dilaudide et morphine sur l'intestin ou l'utérus. 442
—, SCHOLTEN (R.), DE NOTE (A.) et WILSON (J. F.). — Action de l'amytal sur le muscle lisse. . . . 350

Pages.

GRUBER (Ch. M.), THOMAS (J. E.), CRIDER (J. O.) et BRUNDAGE (J. T.). — Effets de la morphine et du dilaudide sur le pylore et le duodénum. 444
GRUBER (H. C. M.). — Octine et intestin. 539
GUERRANT (R. E.). — [Voir HOGAN (A. G.), — et RITCHIE (W. S.).]. 383
GUICHARD (Franck). — Officier de la Légion d'honneur 171
GUILLAUME (Albert). — Les animaux ennemis de nos cultures. Procédés de destruction (*bibliogr.*). PHYT. *100*
— et PROESCHEL (Mlle A.). — *Perforateur à éther.* 285
— et —. — *Action du permanganate sur la spartéine.* 475
— et TANRET (G.). — Hydrolyse des glucosides. 78
GUILLAUMIN (André). — Origine de nos arbres fruitiers. 302
GUINOCHET (Edmond). — Nécrologie. 272
GUNN (J. A.). — Dérivés de l'harmine. 396
GUYOT (René). — Fermentation visqueuse des potions. 134

H

HALDEN (W.). — Réaction colorée de la vitamine D. 118
HALENZ (H. F.). — [Voir WAKEHAM (G.) et —]. 301
HALL (F. G.). — Altitude, hémoglobine et oxygène. 301
HAMAN (R. W.) et STEENBOCK (H.). — Sources de vitamine D. . . 299
HAMBOURGER (W. E.). — [Voir SMITH (P. K.) et —]. 446, 447
HANDOVSKY (H.). — Cuivre, glycémie et adrénaline. 530
—. — Pharmacologie de dérivés de l'éphédrine. 537
HANFORD (Z. M.). — [Voir SUPPLEE (G. C.), FLANIGAN (G. E.), — et ANSBACHER (S.).]. 129
HANSEN (Björge). — [Voir VOLMAR (Yves) et —]. 78
HANZLICK (P. J.), EDS (F. DE) et TERRADA (B.). — Irrigation sanguine de l'oreille. 534
HARNE (William). — [Voir KRANTZ (J. C.), CARR (C. J.), MUSSER (R.) et —]. 207, 387
HARNED (B. K.). — [Voir MITCHELL (J. B.) et —]. 440
HART (E. B.). — [Voir KOHLER (G. O.), ELVEHJEM (C. A.) et —]. . 127
—. — [Voir SCHULTZE (M. O.), ELVEHJEM (C. A.) et —]. . . 301, 384
HASAMA (B. I.). — Adrénaline et courants d'action. 534
—. — Narcose à l'éther. 253
HATHAWAY (M. L.) et LOBB (D. E.). — Provitamine D du cholestérol. 127
HAWLEY (E. E.). — [Voir STEPHENS (D. J.) et —]. 301

©BIU Santé

Pages.

Hazard (R.). — Antagonisme de la spartéine et de l'yohimbine. . 79
— et Vaille (C.). — Hyperglycémie morphinique. 399
— et —. — Chlore globulaire et morphine. 399
— et —. — Hyperglycémie nicotinique. 542
— et Wurmser (Mlle L.). — Yohimbine et éphédrine 535
Heiligman (R.). — [Voir Gruber (C. M.), Brundage (J. T.), De Note (A.) et —]. 442
Heim (Roger). — Congrès de la Lutte chimique contre les ennemis des cultures. . . . . phyt. *67*
Heinsen (H. A.). — [Voir Wolf (H. J.) et —]. 540
Helfrich (L. S.). — Sulfate de morphine. 398
Helz (G. E.) et Bosworth (A. W.). — Acides gras saturés du beurre. 385
Hendricks (S. B.). — [Voir Markley (K. S.), — et Sando (C. E.).]. . 138
Henry (Fr.-Gust.-Louis). — Promotion. **48**
Hepp (G.). — [Voir Keil (W.) et —]. 393
Hérissey (H.) et Poirot (G.). — Viburnitol, des feuilles de *Viburnum*. 528
Hermann (H.) et Vial (J.). — Syncopes cardiaques par produits volatils. 494
—, Jourdan (F.) et Vial (J.). — Systématisation du sympathique. 541
—, Morin (G.) et Vial (J.). — Cocaïne et adrénaline. 390
—, — et —. — Action vasomotrice de l'adrénaline. 530
Hertz (R.). — [Voir Maloney (A. H.) et —]. 256
Hibon (J.). — *Acacia* à tanin. . . 140
Hicks (C. S.), Brücke (F. Th.) et Hueber (E. F.). — Pharmacologie du *Duboisia Hopwoodii*. . . . 542
Higgins (J. A.). — [Voir Mc Guigan et —]. 448
Hill (E. F.) et Macdonald (A. D.). — Anesthésiques locaux et appareil respiratoire. 391
Himmelbaur (W.). — Nécrologie. . **226**
Himmelsbach (C. K.), Gerlach (G. H.) et Stanton (E. J.). — Alcaloïdes morphiniques. 440
Himwich (H. E.). — [Voir Rakieten (N.), — et Dubois (D.).]. . . . 400
Hjort (Axel M.), De Beer (J.), Buck (J. S.) et Ide (W. S.). — Alkylaryl-urées hypnotiques non symétriques. 208
—. — [Voir Buck (J. S.), — et De Beer (E. J.).]. 256
—. — [Voir De Beer (E. J.), Buck (J. S.), Ide (W. S.) et —]. . . 351
Hoff (H. E.) et Nahum (L. H.). — Adrénaline et rythme cardiaque. 533
Hoffman (R. M.) et Daniels (F.). — Formation de vitamine D. . . 300

Pages.

Hofman (J. J.). — Jubilé. . . . **180**
Hogan (A. G.), Guerrant (R. F.) et Ritchie (W. S.). — Anémie par la caséine désaminée. 383
Holck (H. G. O.) et Cannon (P. R.). Mort retardée par le nostal et autres barbiturates. 351
Hönger (R.). — Sinus cardiaque. 535
Houget (J.). — [Voir Cahn (T.) et —]. 386
Houlbert (C.). — *In his tribus versantur !* . . . . . phyt. *7*
—. L'arsenal phytopharmaceutique. phyt. *16*
—. La tavelure du poirier (I et II). phyt. *61*, *86*
—. Tableaux analytiques illustrés de Pomologie (*bibliogr.*). phyt. *70*, *80*
—. — [Voir Galaine (C.) et —]. . 59
Houssa (P.). — Adrénaline et glycémie. 493
—. — [Voir La Barre (J.) et —]. 493
Howell (S. F.). — [Voir Sumner (J. B.) et —]. 129
Howes (Homer A.). — [Voir Krueger (H.), — et Gay (H.).]. . . 441
—. — [Voir Eddy (N. B.) et —]. 440, 441
Hradecky (C.). — [Voir Adler (P.) et —]. 389
Hubert (G.). — Orientation professionnelle de l'enseignement secondaire et supérieur. **1**
Hueber (E. F.). — [Voir Hicks (C. S.), Brücke (F. Th.) et —]. . . 542

I-J

Ide (Walter S.). — [Voir De Beer (E. J.), Buck (J. S.), — et Hjort (A. M.).]. 351
—. — [Voir Hjort (A. M.), De Beer (E. J.), Buck (J. S.) et —]. . 208
Isenberger (R. M.) et Rice (J. C.). — Procaïne et éphédrine pendant l'anesthésie. 444
Issekutz (B. von). — Circulation lésée par le chloroforme. . . 253
—. — Narcose du centre respiratoire. 388
—. Action de l'octine. 539
Istin (Marc. Fr.). — Promotion. . **230**
Jackson (R. W.) et Block (R. J.). — Cystamine et croissance. . . . 128
Jacobi (M.). — [Voir Kohn (R.) et —]. 352
Jacobs (W. A.) et Craig (L. C.). — Acide lysergique. . . 139, 140, 528
— et —. —Acides synthétiques. . 139
— et Elderfield (R. C.). — Dérivés de la strophanthine. 139
— et Simpson (J. C. E.). — Sapogénines de la digitale. 78
—. — [Voir Simpson (J. C. E.) et —]. 137
Jamot (E.). — Nécrologie. . . . **170**
Janot (M.-M.). — *Phénomènes de croissance chez les végétaux par l'hétéro-auxine*. 340
—. — Nomination. **248**

©BIU Santé

Pages.

JANOT (M.-M.) et TOMESCO (T.). — Hydrogénation des glucosides. . . 529
—. — [Voir CLERC (A.), — et PARIS (R.).]. 396
—. — [Voir CLERC (A.), PARIS (R.) et —]. 396
JAULMES (P.). — Nomination de professeur. 198
JAVILLIER (Maurice). — Nomination. 173
—. — Leçon inaugurale. 249
—. — Discours au banquet de l'Internat en pharmacie. 147
JEAN (M. L. M.). — Promotion. . . 95
JENKINS (G. L.) et MANCHEY (L. L.). — Détermination de l'activité des vermicides. 72
JENSEN (H.) et CHEN (K. K.). — Bases des sécrétions de crapauds. 384
JOFFARD (R.). — Rapport à l'Assemblée générale du 7 juillet 1937. PHYT. 73
JOHNSTON (Robert L.). — Dérivés salicylés et cœur isolé. . . . 448
JOLTRAIN (Ed.). — [Voir TOURNADE (A.) et —]. 254
JONES (J. H.). — Parathyroïdes et vitamine D. 73
JONNARD (R.). — Réfraction du sérum sanguin. 385
JOURDAN (F.) et GALY (P.). — Action vasomotrice de l'extrait de genêt. 530
—. — [Voir BOUCKAERT (J. J.) et —]. 495, 536
—. — [Voir HERMANN (H.), — et VIAL (J.).]. 541
JUERGENSEN-STENDER (O.). — Pantopon. 445
JUKES (T. H.). — [Voir LEPKOVSKY (S.) et —]. 73, 298
—. — [Voir —, — et KRAUSE (M. E.).]. 301
JULLIEN (A.). — Adrénaline et pelletièrine. 495

K

KEESER (E.) et KEESER (I.). — Véronal dans le cerveau. 352
KEESER (I.). — [Voir KEESER (E.) et —]. 352
KEIL (W.). — Oxyde de novocaïne. 393
— et GROPP (E.). — Action centrale des anesthésiques locaux. . . 392
— et HEPP (G.). — Anesthésie locale renforcée par la morphine. . . 393
— et POEHLS (F. H.). — Actions des alcaloïdes morphiniques. . . . 445
— et RÜHLING (I.). — Action convulsivante d'anesthésiques locaux. 393
KENDALL (E. C.). — [Voir MASON (H. L.), MYERS (C. S.) et —]. . . 385
KESTEN (H. D.). — [Voir MEEKER (D. R.) et —]. 128
KHORAZO (D.). — [Voir MEYER (K.), THOMPSON (R.), PALMER (J. W.) et —]. 128
KIESE (M.). — Muscles lisses des poumons et éphédriniques. . . 537

Pages.

KING (C. G.). — [Voir MUSULIN (R. R.) et —]. 385
KIRK (E.), LEWIS (W. H.) et THOMPSON (W. R.). — Teneur en Ca dans le plasma, selon l'âge. . . 73
KISSEL (P.). — [Voir LAVERGNE (V. DE), —, WEILLER (Mlle) et CHAHIDI (H.).]. 255
KLEMPERER (F.). — [Voir BARRON (E. S. G.), DE MEIO (R. H.) et —]. 74
KNOEPEL (Peter K.). — Pouvoir narcotique de quelques acétals. . 207
—. Narcose et chronaxie. . . . 391
— et MURRELL (Florence C.). — Anesthésie par l'éther impur. . 208
— et —. — Stimulants des réflexes spinaux. 394
KOEHN (C. J. jor). — [Voir ELVEHJEM (C. A.), — et OLESON (J. J.).]. . 383
KOHLER (G. O.), ELVEHJEM (C. A.) et HART (E. B.). — Dosage du fer. 127
KOHN (R.) et JACOBI (M.). — Rapports entre analeptiques et hypnotiques. 352
KOLLE (F.) et GLOPPE (K. E.). — Alcaloïdes du narcisse. . . . 141
KOPACZEWSKA (Mlle I.) et KOPACZEWSKI (W.). — Floculation et gélification sériques. 77
—, KOPACZEWSKI (W.) et MARCZEWSKI (S.). — Gélification réversible du sérum. 77
KOPACZEWSKI (W.). — Lactogélification. 77
—. — Gélification des constituants sanguins. 386
—. — [Voir KOPACZEWSKA (Mlle I.) et —]. 77
—. [Voir —, — et MARCZEWSKI (S.).]. 77
KOPPANYI (Th.) et DILLE (James M.) — Barbiturates dans le cerveau. 256
—, LINEGAR (Ch. R.) et DILLE (J. M.). — Durée d'action des barbiturates. 350
—. — [Voir DILLE (J. M.), LINEGAR (C. R.) et —]. 350
KRANTZ (John C. jor), CARR (C. J.), MUSSER (R.) et HARNE (W. G.). — Pharmacologie du trichloréthylène. 207
—, —, — et —. — Action vasculaire des éthylènes chlorés. . . 387
KRAUSE (M. E.). — [Voir LEPKOVSKY (S.), JUKES (T. H.) et —]. 301
KRAUSS (W. E.) et WASHBURN (R. G.). — Cuivre et fer chez le rat. 299
KRAUTER (H.). — Propriétés du kawa. 133
KRUEGER (Hugo), HOWES (H. A.) et GAY (H.). — Pseudocodéines et intestin. 441
—, LAMPE (C. F.) et REID (Y. G.). — Morphine et intestin. . . 444
KRUTA (Vladislas). — Pharmacologie du cœur de la seiche. . . . 494
KRZNARICH (P. W.). — [Voir ANDERSON (E.) et —]. 139

©BIU Santé

Pages.

KUIZENGA (M. H.). — [Voir CARTLAND (J. F.) et —]. 384
KURTIES (Richard). — La pharmacie française vue de l'étranger. . . **125**

L

LA BARRE (Jean) et ALLARD (A.). — Ephédrine et coagulation du sang. 536
— et HOUSSA (P.). — Adrénaline et glycémie. 493
LABBÉ (H.). — Le pain actuel. . 75
LACEY (C. F.). — [Voir WALTON (R. P.) et —]. 256, 441
LAMBERT (Louis). — Officier de la Légion d'honneur. **171**
LAMBIN (Mlle S.). — [Voir RÉGNIER (J.), — et SZOLLOESI (E.).]. . 81, 391
LAMPE (C. F.). — [Voir KRUEGER (H.), — et REID (Y. G.).]. . . **444**
LANGLOIS (J.) et MORIN (Ch.). — *Contrôle de la teneur en plomb dans les bains d'étamage.* 497
LAPICQUE (Louis). — L'alimentation dans le monde et la S. D. N. . 77
LAPP (Ch.) et LÉVY (A.). — *Pouvoir rotatoire de quelques alcaloïdes de l'ecgonine.* 305
LAPPARENT (DE). — Sur les poudres roténonées. . . . . PHYT. ***98***
LARGEAUD (Marcel). — Le Potard enchaîné. **93**
LASZLO (D.), URBAN (H.) et WEISSENBERG (E.). — Sang cérébral chez l'homme. 253
LAUNAY (L.). — [Voir CAHEN (R.) et —]. 257
LAUNOY (Léon). — Nomination de professeur. **198**
LAVAUDEN (L.). — La forêt équatoriale africaine. 140
LAVERGNE (V. DE), KISSEL (P.), WEILLER (Mlle) et CHAHIDI (H.). — Complexe strychno-barbiturique. . . 255
LEBEAU (Paul). — Election à l'Académie des Sciences. **69**
LECLERC (Henri). — *Les vieilles panacées : le bédéguar.* 61
—. — *L'ispaghul.* 428
LECOQ (Raoul). — *Résorption et mode d'action de l'huile de ricin, cause de déséquilibre alimentaire.* . 156
—. — Déséquilibre alimentaire chez le pigeon. 386
—. — Prix à l'Académie des Sciences. **243**
—. — Prix à l'Académie de Médecine. **274**
— et ANDRÉ (Yves). — Les Journées pharmaceutiques de France. . **161**
— et —. — Les Etats généraux de la Pharmacie française. . . . **185**
— et CAREL (R.). — Action acétonémiante de quelques huiles. . 79
LEE (H. M.), VAN ARENDONK (A. M.) et CHEN (K. K.). — Iodures d'ammonium quaternaires. 539

Pages.

LEFEBVRE (F.). — [Voir BACQ (Z. M.) et —]. 531
LÉGER (E.). — *Procédé rigoureux de dosage de la morphine dans l'opium.* 214, 366
LEJEUNE (J. B. H.). — Plantes médicinales du Congo belge. . . . **144**
LEMAY (P.). — Défense de la microcuriethérapie interne. **28**
LEMOIGNE (M.), MONGUILLON (P.) et DESVEAUX (R.). — Hydroxylamine dans les feuilles. 78
—, — et —. — Combinaisons de l'hydroxylamine dans les feuilles fraîches. 79
—, — et —. — Hydroxylamine produite par le *Sterigmatocystis.* . 136
LENFANT (J.). — La lutte en hiver contre les ennemis des arbres fruitiers . . . . . PHYT. ***13***
LENOCI (R.). — [Voir BERLINGOZZI (S.) et —]. 303
LENZ (Oa). — [Voir BIETER (R. N.), CUNNINGHAM (R. W.), — et Mc NEARNEY (J. J.).] 392
—. — [Voir BIETER (R. N.), Mc NEARNEY (J. J.), CUNNINGHAM (R. W.) et —]. 392
LEPKOVSKY (S.) et JUKES (T. H.). — Besoins du poulet en vitamine G. 73
— et —. — Facteur antidermatite des poulets. 298
—, — et KRAUSE (M. E.). — Facteur B antidermatite. 301
LESEURRE (A.). — *Stérilisation des pansements en boîtes fermées.* 289, 508
LESPAGNOL (A.). — Nomination de professeur. **198**
LETULLE (Raymond). — Troubles humoraux. 76
LEULIER (Albert). — Officier de la Légion d'honneur. **171**
— et BÉRUARD (G.). — Antagonisme du dinitrophénol. 447
LEVÉ (Robert L.). — Distinction. . **173**
LEVENE (P. A.) et TIPSON (R. S.). — Synthèse de l'ac. inosinique. . . 74
LÉVY (A.). — [Voir LAPP (Ch.) et —]. 305
LÉVY (Mlle G.). — [Voir MACHEBŒUF (M. A.), — et FAURE (Mlle M.).]. 75
LÉVY-BRUHL. — Toxine soluble du streptocoque. 491
LEW (W.). — [Voir ADDIS (T.), POO (L. J.) et —]. 300
LEWIN (J.). — [Voir BAUDOUIN (A.), BÉNARD (H.), — et SALLET J.).] 493, 494, 496
LEWIS (R. C.). — [Voir RYMER (M. R.) et —]. 299
LEWIS (W. H.). — [Voir KIRK (E.), — et THOMPSON (W. R.).]. . . . 73
LINEGAR (Ch. R.). — [Voir ARGY (W. P.), — et DILLE (J. M.).]. . 351
—. — [Voir DILLE (J. M.), — et KOPPANYI (T.).]. 350
—. — [Voir KOPPANYI (T.), — et DILLE (J. M.).]. 350
LINK (K. P.). — [Voir MORELL (S.) et —]. 304

©BIU Santé

Pages.

LINK (K. P.). — [Voir NIEMANN (C.), ANDERSON (A. B.) et —]. . . . 528
—. — [Voir NIEMANN (C.), ROBERTS (R. H.) et —]. 137
LOBB (D. E.). — [Voir HATHAWAY (M. L.) et —]. 127
LOISEAU (A.-P.-F.). — Nécrologie). . 41
LUDANY (G. DE). — Cocaïne et villosités intestinales. 390
LUDEWIG (S.) et CHANUTIN (A.). — Phosphore lipoïdique chez le rat. 300
LUDUENA (F. P.). — Trichocéréine. 395
—. — Candicine 540
—. — [Voir RETI (L.), ARNOLT (R. I.) et —]. 538
LUTZ (L.). — Appel aux pharmaciens. . . . . PHYT. *11*
—. Lettre aux Doyens des Facultés de Pharmacie, Facultés mixtes et Ecoles. . . . . PHYT. *41*

M

MACDONALD (A. D.). — [Voir HILL (E. F.) et —]. 391
MACHEBŒUF (Michel). — Nomination. **198**
—, LÉVY (Mlle G.) et FAURE (Mlle M.). Antigènes fixateurs des bacilles tuberculeux. 75
MACHT (D. I.) et BRYAN (H. F.). — Oxydase musculaire. 532
MAC KAY (E. M.) et MAC KAY (L. L.). — Tolérance à la morphine. . . 399
MAC KAY (L. L.). — [Voir MAC KAY (E. M.) et —]. 399
MACKINNEY (G.). — Carotènes des feuilles. 138
MAC LACHLAN (P. L.). — Acides gras et stérols chez les plantes. . . 298
MAHEU (Jacques). — Nécrologie. . **68**
MALAFAYA BAPTISTA (A.). — Inactivation de l'adrénaline. 496
—.— [Voir TOSCANO RICO et —]. . 496
MALMÉJAC (J.), DONNET (V.) et DESANTI (E.) — Adrénaline et adrénalinosécrétion. 494
MALONEY (A. H.). — Barbiturates antidotes des anesthésiques. . . . 255
— et HERTZ (R.). — Evipan, sommeil, toxicité. 256
MANCEAU (Paul-Alexis). — Officier de la Légion d'honneur. **274**
MANCEAU (Pierre). — Promotion. . **229**
MANCHEY (L. L.) — [Voir JENKINS (G. L.) et —]. **72**
MANSON (F. H.) — Officier de la Légion d'honneur. **12**
MARCELET (H.). — Carbures de l'huile d'olive. 136
MARCHAL (G.). — Prix académique. **274**
MARCZEWSKI (S.). — [Voir KOPACZEWSKA (Mlle I.), KOPACZEWSKI (W.) et —]. 77
MARKLEY (K. S.), HENDRICKS (S. B.) et SANDO (C. E.). — Couche cireuse de la poire 138
—. — [Voir SANDO (C. E.), — et MATLACK (M. B.).]. 304

Pages.

MARNE (W. G.). — [*Lire :* HARNE (W. G.).]. 207
MARTIN (G. J.) et GARDNER (R. E.). — Action trichogénique du sulfhydryle. 73
MARTIN (M. G. H.). — Promotion. **95**
MASCRÉ (M.). — Nomination de professeur. **198**
— et PARIS (R.). — *Recherches sur le scoparoside du genêt.* . . . 401
— et —. — Acroléine et tissus végétaux 528
MASINO (C.). — Incompatibilités de la diadermine dans les pommades. 303
—. — *Polygonum Hydropiper.* . . 303
MASON (H. L.), MYERS (C. S.) et KENDALL (E. C.). — Cortine et trioxydicétone. 385
MATLACK (M. B.). — Les pigments des pamplemousses roses. . . . 78
—. — [Voir SANDO (C. E.), MARKLEY (K. S.) et —]. 304
MATSCHULAN (G.) et AMSLER (C.). — Anesthésie locale renforcée. . . 393
MATTRAS (H.). — Défense des vergers contre la gelée. . . PHYT. *40*
MC CAY (C. M.), TUNISON (A. V.), CROWELL (M.) et PAUL (H.). — — Taux du Ca et du P chez la truite. 299
MC GUIGAN et HIGGINS (J. A.). — Actions des salicylates. 448
MC NEARNEY (J. J.). — [Voir BIETER (R. N.), CUNNINGHAM (R. W.), LENZ (O.) et —]. 392
—. [Voir BIETER (R. N.), —, CUNNINGHAM (R. W.) et LENZ (O.).]. . 392
MEEK (W. J.). — [Voir SEEVERS (M. H.) et —]. 537
MEEKER (D. R.) et KESTEN (H. D.). — Calcifications des os et artères. 128
MEIO (R. H. DE). — [Voir BARRON (E. S. G.), — et KLEMPERER (F.).]. 74
MERCIER (F.) et DELPHAUT (J.). — Convulsions par la laudanosine. . 398
— et —. — Papavérine et glycémie. 398
— et —. — Narcoline. 398
— et —. — Alcaloïdes par voie sous-occipitale. 394
— et FLEURENT (S.). — Ethylphénylbarbiturate de spartéine . . . 254
MERGLEN (Mlle M. J.). — [Voir SARTORY (A.), SARTORY (R.), MEYER (J.) et —]. 491
MERLIN (André-Louis). — Promotion. **48**
MERVEAU (Jules). — Nécrologie. . **272**
METALNIKOV (S.). — Utilisation des microbes contre les insectes nuisibles. 491
MEYER (Jacques). — [Voir SARTORY, (A.), SARTORY (R.), — et MERGLEN (Mlle M. J.)]. 491
—. — [Voir SARTORY (A.), SARTORY (R.), — et SAUTER (Mme B.).]. . 76
—. — [Voir —, —, — et WEISS (R.).] 76
MEYER (K.), THOMPSON (R.), PALMER (J. W.) et KHORAZO (D.). — Lysozyme. 128

©BIU Santé

Pages.

MEYER (R. K.), MILLER (L. C.) et CARTLAND (G. F.). — Activité du theelol. 74
MEZEY (K.) et STAUB (H.). — Action cardiaque des narcotiques et hypnotiques. 388
MICHEL (Dr Charles). — Nécrologie. 270
MIESCH (Georges). — Nécrologie. . 195
MIHAELOFF (S.). — Souillures de l'agoua en Egypte 143
MILLAT (Louis). — [Voir PERROT (Em.), — et COLAS (R.).]. . . . 325
MILLER (L. C.). — [Voir MEYER (R. K.), — et CARTLAND (G. F.).]. 74
MILNER (H. W.). — [Voir SPOEHR (H. A.) et —]. 138
MITCHELL (J. B.) et HARNED (B. K.). — Dilaudide et intestin. 440
— et PANKRATZ (D.). — Dilaudide et utérus. 443
MODELL (W.). — [Voir GOLD (H.) et —]. 544
MODERN (F. S.) et THIENES (C. H.). — Antagonisme de l'adrénaline. 532
MONGUILLON (P.). — [Voir LEMOIGNE (M.), — et DESVEAUX (R.).]. 78, 79, 136
MOLITOR (Hans). — Bulbocapnine. 397
—. — Ether vinylique. 390
MORAUX (Jean Ch. M.). — Promotion. 95
MORELL (S.) et LINK (K. P.) — Préparation de la sinigrine. 304
MORIN (Ch.). — [Voir LANGLOIS (J.) et —]. 497
MORIN (G.). — [Voir HERMANN (H.), — et VIAL (J.).].. . . . . 390, 530
MORTON (W. R. M.). — Avertine et électrocardiogramme. 206
MURRELL (Florence C.). — [Voir KNOEFEL (P. K.) et —]. . . 208, 394
MUSSER (Ruth). — [Voir KRANTZ (J. C.), CARR (C. J.), — et HARNE (W. G.).]. 207, 387
MUSULIN (R. R.) et KING (C. G.). — Acide métaphosphorique et vitamine C. 385
MYERS (C. S.). — [Voir MASSON (H. L.), — et KENDALL (E. C.).]. . 385

N

NAHUM (L. H.). — [Voir HOFF (H. E.) et —]. 533
NASAMA (B. I.). — Picrotoxine. . . 395
NAVES (Y. R.). — Essence d'orange douce de Guinée. 133
NEWMAN (Henry W.) et CUTTING (W. C.). — Rythme de l'alcoool dans le sang. 389
NEWMAN (M. S.). — [Voir ANDERSON (R. J.), CROWDER (J. A.), — et STODOLA (F. H.).]. 129
—. — [Voir FIESER (L. F.) et —]. 528
NIEMANN (C.), ANDERSON (A. B.) et LINK (K. P.). — Polysaccharide de la feuille de pommier. . . . 528
—, ROBERTS (R. H.) et LINK (K. P.). — Polysaccharide du pommier. . 137

Pages.

NITTI (F.) et BOVET (D.). — Septicémies traitées par le p-aminophénylsulfamide. 77
NITZESCU (I. I.), RUDEANU (A.) et ANGELESCU (C.). — Antagonisme paraldéhyde-strychnine 394
NOBILI (G.). — Ampoules de glycérophosphate de calcium. . . . 302
NOTE (Anthony DE). — [Voir DE NOTE]. 350, 442
NOWAK (S. J. G) et SAMANN (A.) — Centre vasomoteur. 532

O

OBRÉ (Albert). — Sonéryl et excitabilité. 254
OELKERS (H. A.). — Accoutumances. 393
— et VINCKE (E.). — Excrétion de la cocaïne. 393
OETTEL (H.). — Narcose et pharmacologie de l'intestin grêle. . . . 253
OFICJALSKI (P.). — *Toxicité des alcaloïdes des lycopodes.* 470
OGDEN (E.) et TEATHER (A. R.). — Influence continue de l'éphédrine. 537
OLESON (J. J.) — [Voir ELVEHJEM (C. A.), KOEHN (C. J. jor) et —]. 383
OLIVA (Virgilio). — [Voir GRAU (Carlos A.) et —]. 276
ONTANEDA (L. E.) et FERLONI (A. V. J.). Dosage clinique des salicylates. 447

P

PACTAT (Louis). — Nécrologie. . . 169
PALMER (J. W.). — [Voir MEYER (K.), THOMPSON (R.), — et KHORAZO (D.).]. 128
PANCIER (F.). — Les classiques de la Découverte scientifique. 205
PANKRATZ (D.). — [Voir MITCHELL (J. B.) et —]. 443
PAPPENHEIMER (A. M.). — [Voir GOETTSCH (M.) et —]. 300
PARET (J.). — [Voir DELPHAUT (J.) et —]. 398
PARIS (R.). — [Voir CLERC (A.), — et JANOT (M.-M.).].. 396
—. — [Voir CLERC (A.), JANOT (M.-M.) et —]. 396
—. — [Voir MASCRÉ (M.) et —]. 401, 528
PARMENTIER. — Bicentenaire de — . 201
PASTAC (I.). — Les quatre produits. PHYT. 21
PATEK (P.) et THIENES (C. H.). — Muscle lisse et éphédrines. . . 536
— et —. — Muscle lisse et succédanés de l'adrénaline. 539
PATTERSON (W I.) et DU VIGNEAUD (V.). — Synthèse de l'homocystine. 74
—, DYER (H. M.) et DU VIGNEAUD (V.) — Croissance avec di-méthylhomocystine et méthylméthionine . . 385
PAU ESPANOL (Carlos). — Nécrologie. 242
PAUL (H.). — [Voir MC CAY (C. M.). TUNISON (A. V.), CROWELL (M.) et —]. 299

©BIU Santé

Pages.

PAYNE (Sheldon). — Intoxication chronique par l'acétanilide. . . 446
PECKER (Henri). — Officier de la Légion d'honneur. 171
PEDDEN (J. R.), TAINTER (M. L.) et CAMERON (W. M.). — Actions bronchodilatatrices. 533
PEREZ-CIRERA (R.). — Bromures. . 396
PERREAU (E. H.). — La législation française des substances vénéneuses. 20
PERROT (Em.). — Une nouvelle plante à colchicine, le lofout. . 137
—. — Observations sur la préparation du thé noir dans les fabriques. 344
—. — *Valeur thérapeutique de l'essence de Santal d'Australie.* . . 292
—. — Les plantes insecticides dites à roténone. 520
—. — Distinctions. 70, 144, 173
—. — Mission en A. O. F. . . 199
—. — Honorariat. 248
—. — La phytopharmacie . PHYT. 1
—. — Le rat, ennemi de l'homme. PHYT. 8
—. — A propos d'un nouveau livre sur la Défense sanitaire des végétaux . . . . . PHYT. 34
—. — Coup d'œil sur les Journées de la lutte chimique contre les ennemis des cultures. . . PHYT. 55
— et BRUÈRE (P.). — *L'industrie du crin de Florence peut-elle être nationale ?* 209
— et EURIAT (M.). — La cueillette des plantes médicinales. . . . 208
—, MILLAT (L.) et COLAS (R.). — *Présence de vitamine C et plusieurs de ses dérivés dans l'écorce de chuchuhuasha.* 325
PERROT (Louis). — Nomination de pharmacien-chef des Hospices de Lyon 175
PERSCHMANN (G.). — [Voir SCHRIEVER (H.) et —]. 395
PETERS (K.). — Culture des plantes médicinales. 131
PETERSON (W. H.). — [Voir WOOLLEY (D. W.) et —]. 304
PETRESCO (M.). — Phosphore sanguin. 387
PEYER (W.). — Graines de Solanacées. 132
—. — Ecorce de « poëlé » . . . 132
PFEIFFER (C. C.). — [Voir SEEVERS (M. H.) et —]. 443
PFLESSER (G.). — Protoxyde d'azote. 253
PHILIPPOT (E.). — Cocaïne, ecgonine et adrénaline. 390
—. — [Voir DAUTREBANDE (L.) et —]. 538
PICON (Marius). — Leçon inaugurale. 248
—. — Nomination de professeur. . 198
—. — Prix à l'Académie des Sciences. 243
PIERCE (I. H.). — [Voir GROSS (E. G.) et —]. 440
PIERCE (J. A.) — Humeur aqueuse. 74

Pages.

PIOTROWSKI (G.). — Pernoctone-uréthane 389
PLOUVIER (V.). — Présence d'amygdonitrileglucoside 80
PLUM (K.). — [Voir BLUME (W.) et —]. 492
POCHON (J.). — [Voir COTONI (L.) et et —]. 77
POEHLS (F. H.). — [Voir KEIL (W.) et —]. 445
POIROT (G.). — [Voir HÉRISSEY (H.) et —]. 528
POLONOVSKI (Michel). — Nomination de professeur. 41
PONS (R.). — Allergie tuberculeuse. 76
PONS (R.). — Appareils employés dans la lutte contre les ennemis des cultures . . . . PHYT. 51
PONTE (D). — Formation d'ac. citrique à partir de l'inuline. . . 134
POO (L. J.). — [Voir ADDIS (T.), — et LEW (W.).]. 300
PRATT (H. A.). — [Voir ROBBINS (B. H.) et —]. 208
PROESCHEL (Mlle A.). — [Voir GUILLAUME (A.) et —]. 285, 475
PUISAIS. — Carburants d'origine végétale. 267

Q

QUEVAUVILLER (A.). — [Voir RÉGNIER (J.) et —]. 390, 391
QUINIOU (Jean Michel). — Promotion. 230

R

RABATÉ (Jacques). — Gaulthérioside. 529
— et DUSSY (Jean). — Hétérosides des fruits de *Sophora*. 137
—. —[Voir COLLOT (Mlle A.-M.) et —] 137
RAGU (J.). — [Voir FLANDIN (C.), BARANGER (P.) et —]. 491
RAKIETEN (Nathan), HIMWICH (H. E.) et DUBOIS (D.). — Acidose morphinique 400
RAMON (G.), BOIVIN (A). et RICHOU (R.) — Propriétés des anatoxines purifiées. 492
RAOUL (Yves). — *A propos du rôle et de l'origine des alcaloïdes.* . . 114
—. — [Voir GOUNELLE (H.) et —. . 492
RAPETTI (L.). — [Voir DHÉRÉ (Ch.) et —]. 76
RAQUET (D.). — Nomination. . . . 227
RAUCOURT (M.). — Traitements arsenicaux sur les fruits à pépins. PHYT. 18
— et TROUVELOT (B). — Poudrages au fluosilicate de baryum contre le doryphore . . . . PHYT. 48
RAVAUD (C. J.). — *Médicaments administrés par suppositoires et ovules.* 36
RAVENTOS (J.). — Pharmacologie des artères isolées. 540

©BIU Santé

Pages.

Ravina (A.). — Action diurétique de la fumée de tabac. 132
— et Decaux (F.). — *Orthosiphon stamineus.* 134
Raymond-Hamet. — *Présence, dans l'écorce d'un* Corynanthe, *d'un isomère lévogyre de la yohimbine.* 54
—. — *Le* Geissospermum laeve *Baill., ses alcaloïdes et leurs réactions.* . 449
—. — Boldine 396
—. — Bulbocapnine. 80
—. — Propriétés de la colchicine. 493, 494, 541
—. — Double inversion des effets adrénaliniques. 495
—. — Ephédrine et pression carotidienne. 536
—. — Ethylamine - éthanol - pyrocatéchine. 539
—. — Formosanine. 529
—. — Hordénine. 541
—. — Inversion de certaines phénylamines par le pincement. . . 495
—. — [Voir Da Costa (Gomès) et —]. 397
Régnier (Jean), Lambin (Mlle S.) et Szolloesi (Et.). — *Détermination de la toxicité. Etude de sels nouveaux de novocaïne et de morphine.* 81, 391
— et Quevauviller (A.). — Doses croissantes de cocaïne. 390
— et —. — Activité de deux sels de novocaïne. 391
Reichert (B.). — *Aleurites* du Paraguay. 132
Reid (John G.). — [Voir Eddy (N. B.) et —]. 400
—. — [Voir Krueger (H.), Lampe (C. F.) et —]. 444
Reti (L.), Arnolt (R. I.) et Luduena (F. P.)]. — Alcaloïde du *Cereus Coryne.* 538
Reynolds (Dorothy). — [Voir Fleming (R.) et —]. 389
Rice (J. C.). — [Voir Isenberger (R. M.) et —]. 444
Richards (O. W.). — Acide pantothénique. 129
Richou (R.). — [Voir Ramon (G.), Boivin (A.) et —]. 492
Richter (J.). — Culture du *Capsicum.* 142
Rico (J. T.). — [*Lire* Toscano Rico (J.).] 496
Riegel (C.) et Rose (H. J.). — Cholestérol dans la bile. 129
Riemenschneider (R. W.) et Ellis (N. R.). — Graisse de lait de chèvre 128
Riesser (O.). — [Voir Schein (H.) et —]. 253
Ritchie (W. S.). — [Voir Hogan (A. G.), Guerrant (R. E.) et —]. 383
Rizzotti (Giovanni). — Solutions aqueuses d'héroïne. 399
Robbins (Benjamin H.). — Anesthésie à l'éther. 207
—. — Anesthésiques et salive. . . 207

Pages

Robbins (Benjamin H.) et Pratt (H. A.). — Potassium du sérum pendant l'anesthésie. 208
Roberts (R. H.). — [Voir Niemann (C.), — et Link (K. P.).] . . . 137
Robin. — Nouvelles perspectives dans l'emploi du Pyrèthre insecticide. PHYT. *40*, *96*
Rocchisani (L.). — [Voir Tournade (A.), — et Curtillet (A.).]. . . 205
Romeyer (H. A.). — Les quarante heures. 101
Rondeau du Noyer (Marc). — Le doryphore de la pomme de terre PHYT. *64*
—. La mouche du Céleri et la teigne du Poireau. . . . . PHYT. *24*
Roques (Henri). — [Voir Fourment (P.) et —]. 372
Rose (H. J.). — [Voir Riegel (C.) et —]. 129
Rose (W. C.). — [Voir Womack (M.) et —]. 385
Rosenfeld (S.) — [Voir Smith (C. S.), — et Sacks (L. J.).]. . . 544
Rosenthal (F.) et Vallach (G.). — Hypnotiques et picrotoxine. . . 388
Ross (W. F.). — [Voir Bergmann (M.) et —]. 300
Roth (G. B.). — Cœur et barbiturates. 255
Rouslacroix. — Nomination de professeur. 70
Roussy (Gustave). — Nomination de recteur. 227
Rudeanu (A.). — [Voir Nitzescu (I. I.), — et Angelescu (C.).]. . . 394
Ruderman (Max). — *Le contrôle bactériologique du catgut.* 415
—. *La pénétration de l'alcool dans les cordes à catguts.* 514
Rühling (I.). — [Voir Keil (W.) et —]. 393
Russell (F. H.) et Seigle (L. W.). — Gomme des citronniers. . . 139
Russell (W.). — [Voir Chevalier (Aug.) et —]. 140
Russu (I. G.). — [Voir Velluda (C C.) et —]. 205, 206
Rymer (M. R.) et Lewis (R. C.). — Résidu de levure. 299

S

Sacks (L. J.). — [Voir Smith (C. S.), Rosenfeld (S.) et —]. 544
Sadusk (J. F. jor). — [Voir Ball (E. G.) et —]. 129
Saint-Sernin (A.). — Promotion. . 48
Salle (Paul-Charles). — Promotion. 95
Sallet (J.) — [Voir Baudouin (A.), Bénard (H.), Lewin (J.) et —]. 493, 494, 496
Salzer (H.) et Fischer (R.). — Mélanges pyramidon-véronal. . 352
— et —. — Excrétion du véronal. 389
—. — [Voir Fischer (R.) et —]. 352
Samaan (A.). — Fréquence du cœur. 531
—. — [Voir Nowak (S. J. G.) et —]. 532

©BIU Santé

Pages

SANDO (C. E.), MARKLEY (K. S.) et MATLACK (M. B.). — Chimie des sommités du *Cornus florida*. . 304
— — [Voir MARKLEY (K. S.), HENDRICKS (S. B.) et —]. 138
SAPIENZA (S.). — Antidotisme CNH et tétrathionate. 397
SARROUY (Ch.). — [Voir TOURNADE (A.), — et CURTILLET (A.).]. . 494
SARTORY (A.), SARTORY (R.), MEYER (J.) et MERGLEN (Mlle M.-J.). — Facteurs activants d'origine cryptogamique. 491
—, —, — et SAUTER (Mme B.). — Croissance du *Micrococcus gonorrheae*. 76
—, —, — et WEISS (R.). — *Cladosporium* nouveau (*Cl. tropicalis*). 76
SARTORY (R.). — [Voir SARTORY (A.), — MEYER (J.) et MERGLEN (Mlle M.-J.).]. 491
—. — [Voir SARTORY (A.), — MEYER (J.) et SAUTER (Mme B.).]. . . 76
—. — [Voir SARTORY (A.), —, MEYER (J.) et WEISS (R.).]. . . 76
SATTLER (O. H.). — Essais de culture du *Capsicum annuum*. . 142
SAUTER (Mme B.). — [Voir SARTORY (A.), SARTORY (R.), MEYER (J.) et —]. 76
SAVARE (Jean). — Auteuil, station thermale. 213
SCHEIN (H.) et RIESSER (O.). — Narcose musculaire et calcium. . 253
SCHEYEN (Jacques). — Officier de la Légion d'honneur. 172
SCHMIDT (C. F.). — Acides gras de l'*Aspergillus niger*. 78
SCHMITT (Léon). — Chargé de mission. 250
SCHOLTEN (R.). — [Voir GRUBER (C. M.), —, DE NOTE (A.) et WILSON (J. F.).]. 350
SCHRIEVER (H.) et PERSCHMANN (G.) — Picrotoxine et excitabilité. . 395
SCHÜBEL (K.). — Excrétion de l'eucodal. 444
SCHULTZE (M. O.), ELVEHJEM (C. A.) et HART (E. B.). — Cuivre contre l'anémie. 301
—, — et —. — Cu et Fe dans l'anémie du porc. 384
—, — et —. — Cuivre du sang. 384
SCHWARZ (H.). — Adrénaline et potassium du sang. 534
SEALOCK (R. R.). — [Voir DU VIGNEAUD (V.), — et VAN ETTEN (C.).]. 74
SEEVERS (M. H.). — Addition des opiacés chez le singe (I et II). . 443
—, DE FAZIO (S. F.) et EVANS (S. M.). — Cyclopropane et éthylène. 206
— et PFEIFFER (C. C.). — Effets comparés de morphine, héroïne, dilaudide et codéine 443
— et MEEK (W. J.). — Digitale et arythmie éphédrinique. . . . 537
SEIGLE (L. W.). — [Voir RUSSELL (F. H.) et —]. 139

Pages.

SEMB (J.). — [Voir GARDNER (J. N.) et —]. 391
SERGENT (E.). — Sérum actif contre le venin de scorpion. . . . 77
SERGENT (Louis). — Les arts graphiques et la pharmacie. . . 166
SHERIF (M. A. F.). — Ether, camphre et muscle cardiaque. . . . 208
SHERMAN (H. C.). — [Voir CONNER (R. T.) et —]. 383
—. — [Voir TOEPFER (E. W.) et —]. 383
—. [Voir WHITCHER (L. B.), BOOHER (L. E.) et —]. 383
SILBERSTEIN (L.). — [Voir BERTRAND (G.) et —]. 79
SIMON (Mlle A.).— [Voir BOVET (D.).— et DRUEY (J.).]. 538
SIMONNET (H.). — [Voir TOULOUSE (E.), — et EHRENRETCH (Th.).]. 254
SIMPSON (J. C. E.) et JACOBS (W. A.). — Désoxysarsasapogénine. . . 137
—. — [Voir JACOBS (W. A.) et —]. 78
SIMPSON (S. L.) et CADNESS (B. H. E.). — Ephédrine et formule sanguine. 537
SINHA (H. K.). — Anesthésiques locaux. 392
SIVADJIAN (Joseph). — Antipyrétiques et analgésiques. 445
SMITH (C. S.), ROSENFELD (S.) et SACKS (L. J.). — Nicotinisme chez le rat blanc. 544
SMITH (Paul K.) et HAMBOURGER (W. E.). — Action et toxicité de l'acétanilide. 446
— et —. Combinaisons de l'acétanilide avec Na Br et caféine. 446, 447
SMITH (Ralph G.). — Dérivés du phénanthrène. IV. 441
SOLLAZZO (G.). — Dérivés iodés de la brucine. 303
SPIELMAN (M. A.) et ANDERSON (R. J.). — Acide phthioïque. . . 75
SPOEHR (H. A.) et MILNER (H. W.). — L'amidon des feuilles. . . 138
STANTON (Eugène J.). — Tolérance du rat aux barbiturates. . . . 351
—. — Effets et toxicité du dilaudide. 443
—. — [Voir HIMMELSBACH (C. K.), GERLACH (G. H.) et —]. . . . 440
STAUB (H.). — [Voir MEZEY (K.) et —]. 388
STERNBOCK (H.). — [Voir HAMAN (R. W.) et —]. 299
STEINMETZER (K.). — Narcose et réflexe de posture. 388
STEPHENS (D. J.) et HAWLEY (E. E.). — Acide ascorbique dans le sang. 301
STEPP (W.). — Utilisation clinique des vitamines. 94
STODOLA (F. H.) et ANDERSON (R. J.). — Phthiocérol. 299
—. — [Voir ANDERSON (R. J.), CROWDER (J. A.), NEWMAN (M. S.) et —]. 129
—. — [Voir CROWDER (J. A.), — et ANDERSON (R. J.).]. 299
STOKSTAD (E. L. R.). — [Voir ALMQUIST (H. J.) et —]. 73

©BIU Santé

Pages.

Stoldt (W.). — Plomb dans la terre. 132
Storm (C. J.). — Strychnine et barbituriques. 255
—. Narcose à l'évipan. 255
Strain (H. H.). — Carotènes. . . 138
Sumner (J. B.) et Howell (S. F.). — Globulines du *Canavalia*. . 129
Supplee (G. C.), Ansbacher (S.), Bender (R. C.) et Flanigan (G. E.). — Lait et vitamine D. . . . 298
—, Flanigan (G. E.), Hanford (Z. M.) et Ansbacher (S.). — Lactoflavine dans les régimes. 129
Susanna (V.). — Adrénaline et substances hypertensives. 531
Szolloesi (E.). — [Voir Régnier (J.), Lambin (S.) et —]. . . . 81, 391

T

Taeger (H.). — [Voir Behrens (B.) et —]. 535
Tainter (M. L.). — [Voir Cameron (W. M.) et —]. 534
—. — [Voir Pedden (J. R.), — et Cameron (W. M.).]. 533
Tanret (Georges) — Nécrologie. . 273
—. — Stachyose du pois. . . . 136
—. — Hydrolyse des glucides. . 136
—. — [Voir Guillaume (A.) et —]. 78
Tassilly (Eug.). — Allocution, le 2 juin au laboratoire de Physique de la Faculté de Pharmacie. 154
—. Honorariat. 248
Teather (A. R.). — [Voir Ogden (E.) et —] 537
Terrada (B.). — [Voir Hanzlick (P J.), De Eds (F.) et —]. . . . 534
Thienes (C. H.). — [Voir Modern (F. S.) et —]. 532
—. — [Voir Patek (P.) et —]. 536, 539
Thierry (Françoise). — [Voir Bertrand (Ivan) et —]. 254
Thiriet (Léon). — Officier de la Légion d'honneur. 171
Thomas (J. Earl). — [Voir Gruber (Ch. M.), —, Crider (Jos. O.) et Brundage (J. T.).]. 444
Thompson (R.). — [Voir Meyer (K.), —, Palmer (J. W.) et Khorazo (D.).]. 128
Thompson (W. R.). — [Voir Kirk (E.), Lewis (W. H.) et —]. . . 73
Tiffeneau (Marc). — Nomination de doyen. 247
— et Broun (David). — Bromure de propyle (I et II). 205
— et —. — Pharmacodynamie de l'utérus. 495
Tiollais (René). — *La série cacodylique*. 7, 164
—. — Nomination. 116
Tipson (R. S.). — [Voir Levene (P. A.) et —]. 74
Tixier (Georges). — Officier de la Légion d'honneur 172

Pages.

Toepfer (E. W.) et Sherman (H. C.). — Effets du Ca et du P sur le Ca corporel. 383
Tomesco (T.). — [Voir Janot (M. M.) et —]. 529
Toraude (L.-G.). — A propos de l'emploi des produits radio-actifs. 30
—. — Un grand pharmacien : Em. Dufau, sa vie, son œuvre. . . 217
—. — [Voir Bosviel (J.), Dufau (E.), Razet (Ph.) et —]. 20
Toscano Rico (J.) et Malafaya Baptista (A.). — Inactivation de l'adrénaline. 496
Toulouse (E.), Simonnet (H.) et Ehrenretch (Th.). — Barbituriques et éjaculation provoquée. . 254
Tournade (A.) et Curtillet (A.). — Syncope chloroformique et adrénaline. 205
— et Joltrain (Ed.). — Hypotension par l'évipan. 254
— et —. Evipan et appareil digestif. 254
—, Rocchisani (L.) et Curtillet (A.). — Arrêt du cœur pendant chloroformisation. 205
—, Sarrouy (Ch.) et Curtillet (A.). — Effets des injections d'émétine. 494
Travell (Janet) et Gold (Harry). — Antagonisme éther-strychnine. . 394
— et —. Strychnine et intoxication alcoolique. 395
— et —. Strychnine et respiration. 395
—. — [Voir Gold (Harry) et —]. 255. 395
Trouvelot (B.). — [Voir Raucourt (M.) et —]. . . . . phyt. 48
Truhaut (R.). — Nomination de pharmacien des Asiles. . . . 174
Tufts (E. V.). — [Voir Greenberg (D. M.) et —]. 298
Tunison (A. V.). — [Voir Mc Cay (C. M.), —, Crowell (M.) et Paul (H.).]. 299

U-V

Ungley (C. C.). — [Voir Dakin (H. D.), — et West (R.).]. . . . 384
Urban (H.). — Hypnotiques. . . 388
—. — [Voir Laszlo (D.), — et Weissenberg (E.).]. 253
Vaille (C.). — [Voir Hazard (R.) et —]. 399. 542
Valdiguié (Albert) — Nomination de professeur. 173
—. — Nécrologie 270
Valette (Guillaume). — *Action physiologique des drastiques. I. Résines de Convolvulacées*. . . . 328
Valin (J.). — Huiles d'olive marocaines. 80
Vallach (G.). — [Voir Rosenthal (F.) et —]. 388
Van Arendonk (A. M.). — [Voir Lee (H. M.), — et Chen (K. K.).]. . 539

©BIU Santé

Pages.

VAN ETTEN (C.). — [Voir DU VIGNEAUD (V.), SEALOCK (R. R.) et —]. 74
VASILIU (C.). — [Voir BALTACEANO (G.) et —]. 398
VEDRA (J.). — [Voir BRUS (G.) et —]. 132
VELLUDA (C. C.) et RUSSU (I. G.). — Système réticulo-endothélial et syncope adrénalino-chloroformique. 205
— et —. — Capsules surrénales et syncope. 206
VELLUZ (Léon). — Sulfure de carbone et toxine tétanique. . . 491
—. Sénévols et toxine tétanique. . 491
VERGNOUX (Stephan). — Promotion. 230
VIAL (J.). — [Voir HERMANN (H.) et —]. 494
—. — [Voir HERMANN (H.), JOURDAN (F.) et —]. 541
—. — [Voir HERMANN (H.), MORIN (G.) et —]. 390, 530
VIALA (Pierre). — Guide pratique pour la défense des végétaux (*bibliogr.*). . . . . PHYT. *100*
VIALLI (M.) et ERSPAMER (V.). — Formaline et adrénaline. . . 532
VIENNOT-BOURGIN (L.). — [Voir BALACHOWSKY (A.) et —]. . PHYT. *31*
VIGNEAUD (V. DU). — [Voir DU VIGNEAUD]. 74, 301, 385
VIGNOLI (L.) et BALANSARD (J.). — *Recherches sur le N'garo*. . . 503
VIGOT (Paul). — Nécrologie. 115
VINAS (Jean). — Les plantes insecticides dites à roténone. . . . 520
VINCENT (Francis) — Sur la dissémination du Doryphore par son vol. . . . . PHYT. *99*
VINCKE (E.). — [Voir OELKERS (H. A.) et —]. 393
VISCHNIAC (Ch.). — [Voir BUSQUET (H.) et —]. 254, 496
VITA (G.) et BRACALONI (L.). — Iodobismuthate de quinine. . . . 304
VITTE (G.). — Nomination de professeur. 198
VOISENET (Edmond). — Officier de la Légion d'honneur. . . . 196
VOLMAR (Y.) et HANSEN (Björge). — Alcoolyse de l'huile d'olive. . 78

W-Y-Z

WAAL (H. L. DE). — [Voir BERTRAND (G.) et —]. 136
WAKEHAM (G.) et HALENZ (H. F.). — Répartition du fer chez les rats. 301
WALTON (Robert P.) et LACEY (C. F.). — Absorption par la muqueuse buccale. 256
— et —. — Alcaloïdes morphiniques. 441
WANGERMEZ. — Nomination de professeur 199
WASHBURN (R. G.). — [Voir KRAUSS (W. E.) et —]. 299
WEBER (F.-G.-P.). — Promotion. . 95
WEGER (P.) et AMSLER (C.). — Accoutumance à la morphine. . . 445
WEILLER (M^lle). — [Voir LAVERGNE (V. DE), KISSEL (P.), — et CHAHIDI (H.)]. 255
WEISS (R.). — [Voir SARTORY (A.), SARTORY (R.), MEYER (J.) et —]. 76
WEISSENBERG (E.). — [Voir LASZLO (D.), URBAN (H.) et —]. . . . 253
WEITZ (R.). — La « Semaine du Rat » en Angleterre. . . PHYT. *95*
WENDEL (William B.). — Bleu de méthylène et intoxication. . . 397
WEST (R.). — [Voir DAKIN (H. D.), UNGLEY (C. C.) et —]. . . . 384
WHITCHER (L. B.), BOOHER (L. E.) et SHERMAN (H. C.). — Calcium corporel chez les rats. . . . 383
WHITE (A.) — [Voir FISHMAN (J. B.) et —]. 128
WILDEMAN (Em. DE). — Plantes médicinales du Congo belge. . . 144
WILSON (H. C.). — Actions vasculaires. 533
WILSON (J. F.). — [Voir GRUBER (C. M.), SCHOLTEN (R.), DE NOTE (A.) et —]. 350
WINTERFELD (K.). — Alcaloïdes des lupins. 141
WIRTH (W.). — Intoxication CNH. 398
WOLF (H. J.) et HEINSEN (H. A.). — Tyramine et circulation rénale. 540
WOMACK (M.) et ROSE (W. C.). — Leucine, isoleucine et croissance. 385
WOOLLEY (D. W.) et PETERSON (W. H.). — Leucine de l'*Aspergillus Sydowi*. 304
WRIGHT (Ch. I.) et BARBOUR (Fl. A.). — Effets respiratoires de la morphine, codéine, etc. 400, 441, 442
WRIGHT (S.). — Drogues qui excitent la respiration. 542
WURMSER (M^lle L.). — [Voir HAZARD (R.) et —]. 535
YARDIN (H.). — Nomination. . . 116
ZAGDOUN-VALENTIN (Michelle). — Posologie du sérum antidiphtérique. 76
ZANOTTI (V.). — CNH et oxydases de la rose trémière 134

©BIU Santé

TABLE DES OUVRAGES ANALYSÉS

Pages

A-B

AUGER (D.). — Rythmicité des courants d'action cellulaires chez les végétaux et les animaux. . . 438
BARDONNET (L.). — Sociologie. . . **95**
BINET (Léon). — Physiologie, médecine et chirurgie. 490
BOHN (G.). — Zoologie. VI. Vertébrés inférieurs (Poissons, Batraciens, Reptiles). 381
BOIS (D.). — Les plantes alimentaires chez tous les peuples et à travers les âges, Tome IV. . . 349
BONNET (H.) et NEVOT (A.). — Travaux pratiques de Bactériologie. 296
BOSVIEL (J.), DUFAU (Em.), RAZET (Ph.) et TORAUDE (L.-G.). — Législation française des substances vénéneuses. **20**
BOUCKAERT (J.-J.). — [Voir HEYMANS (C.) et —] 438
BOUQUET (Jules). — Figures de la Mandragore, plante démoniaque. 248
BRETIN (Ph.). — [Voir PLANCHON (L.), — et MANCEAU (P.)]. 349

C

CALMETTE (A.). — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux (4e *édit.*). 524
CAREL (René). — Obésité, anté-hypophyse et métabolisme des lipides. (*Thèse D. Pharm.*, Paris). . . . **255**
CATTELAIN (E.). — Pour comprendre la chimie moderne (2e *édit.*). . 200
CIONGA (Em.). — Recherches sur la valériane officinale (*Thèse D. Sc. nat.*, Paris) 252
COMBES (Raoul). — La vie de la cellule végétale. III. L'enveloppe de la matière vivante 553
COUPIN (Henri). — La fécondation chez les animaux et les végétaux. 297

D

DALE (H.-H.). — [Voir GADDUM (J.-H.) et —]. 249

Pages.

DANGOUMAU (A.). — Recherches sur l'insaponifiable de l'huile de froment 250
DELORE (P.). — Tendances de la médecine contemporaine. 70
DERVILLÉE (P.). — [Voir GRAILLY (R. DE) et —] 203
DUFAU (Em.). — [Voir BOSVIEL (J.). —, RAZET (Ph.) et TORAUDE (L.-G.)] **20**
DUJARRIC DE LA RIVIÈRE (R.) et KOSSOVITCH (N.). — Antigènes, hétéro-antigènes et haptènes. . . . 435

E-F

EHRINGER (G.). — [Voir HAUDUROY (P.), —, URBAIN (A.), etc.]. . . 488
EURIAT. — [Voir PERROT (Em.), et —]. **208**
FAUDEMAY (P. H. R.). — Etude des lipides de la cantharide de Russie. (*Thèse Doct. Pharm.*, Paris). . . 251
FRANCK (Cl.). — Vagotonine et système organo-végétatif. . . . 439

G

GADDUM (J. H.) et DALE (H. H.). — Substances vaso-dilatatrices des tissus. 249
GAUDIN (O.). — Recherches sur l'action physiologique des pyréthrines. (*Thèse D. Sc. nat.*, Paris). 202
GAVAUDAN (P.) et YU-CHIH-CHEN. — Centrosomes et extrusions chromatiques chez les Angiospermes. . 380
GELLHORN (E.) et RÉGNIER (J.). — La perméabilité en physiologie et en pathologie générale. 69
GRAILLY (R. DE) et DERVILLÉE (P.). — Les cholagogues ; leur mode d'action. 203
GRÉGOIRE (F.). — Pharmacologie et applications médicinales des produits dérivés du pétrole. (*Thèse Doct. Méd.*, Paris) 251
GUILLIERMOND (A.) et MANGENOT (G.). — Précis de biologie végétale . . 525
GUILLOT (G.). — [Voir HAUDUROY (P.), EHRINGER (G.), URBAIN, — et MAGROU (J.)] 488

©BIU Santé

Pages.

H

Hauduroy (P.), Ehringer (G.), Urbain (A.), Guillot (G.) et Magrou (J.). — Dictionnaire des bactéries pathogènes. 488
Heymans (C.) et Bouckaert (J. J.). — La sensibilité réflexogène des vaisseau. 438

J-K

Javet (Em.). — Agenda Dunod. Chimie. 382
Joriot (Robert). — Influence d'une solution alcaloïdique (cocaïne) sur le développement des germes de lupin (*Thèse D. Pharm.*, Paris, 1937) 554
Kossovitch (N.). — [Voir Dujarric de la Rivière (R.) et —]. . . 435

L

Lacape (R. S.). — A la recherche du temps vécu. 381
Lasry (André). — Histoire de la pharmacie indigène de l'Algérie et son folklore (*Thèse D. Pharm.*, Toulouse). 526
Lecoq (Raoul). — Travaux du laboratoire de l'hôpital de Saint-Germain-en-Laye (Tome II). . . . 201
Lederer (Edgar). Les caroténoïdes des plantes 553
Lelu (Paule). — Les parentés chimiques des êtres vivants. . . . 437
Lepigre (André). — Désinsectisation des grains par le mélange oxyde d'éthylène et CO^2. 248
Liljestrand (G.). — [Voir Poulsson (E.) et —]. 489

M-N

Magrou (J.). — [Voir Hauduroy (P.), Ehringer (G.), Urbain, Guillot et —]. 488
Manceau (Pierre). — [Voir Planchon (L.), Bretin (Ph.) et —].. . . 349
Mangenot (G.). — [Voir Guilliermond (A.) et —]. 525
Maresquelle (H. J.). — Déterminisme génétique du sexe chez les plantes. 380
Maury (Jean). — Spectrographie de l'absorption des rayons U.-V. par les alcaloïdes et les glucosides (*Thèse D. Pharm.*, Toulouse). . 527
Monnet (R.). — Le dosage des alcaloïdes du quinquina (*Thèse Pharm. sup.*, Alger) 379
Mougenot (Marcel). — Spectres d'absorption dans l'ultra-violet (*Thèse D. Pharm.*, Nancy). 250
Nevot (A). — [Voir Bonnet (H.) et—]. 296

Pages.

P-Q

Paris (René). — Action sur le système circulatoire de diverses essences et de quelques alcools (*Thèse D. Pharm.*, Paris). 295
Perrot (Em.) et Euriat. — La cueillette des plantes médicinales. . 208
Pettit (Auguste). — Sérothérapie antipoliomyélitique d'origine animale (S.A.P.) [Seize années d'expérimentation clinique]. . . . 204
Piettre (Maurice). — Biochimie des protéines 199
Planchon (L.), Bretin (Ph.) et Manceau (P.) — Précis de matière médicale, Tome II. 349
Pluchon (J.-P.-G.). — Séparation et dosage volumétrique de l'arsenic. Applications à la toxicologie (*Thèse D. Pharm.*, Marseille, 1936). . . 553
Poulsson (E.) et Liljestrand (G.). — Lehrbuch der Pharmakologie (*11e édit.*) 489
Pozzi-Escot (M. E.). — Le *p*H, force d'acidité et d'alcalinité. Applications. Oxydo-réduction : rH. Principes de titrimétrie. 72
Quintin (M.). — Activité et interaction ionique 437

R

Raoul (Yves). — Etude biochimique de l'hordénine (*Thèse Doct. Sc. nat.*, Paris). 526
Ravina (A.). — L'année thérapeutique (année 1936) 382
Razet (Ph.). — [Voir Bosviel (J.), Dufau (Em.), —, et Toraude (L.-G.).]. 20
Régnier (J.). — [Voir Gellhorn (E.) et —.] 69
Rovesti (Guido). — L'Industria italiana delle essenze vegetali. . . 294

S

Sabetay (S.). — Progrès récents dans la chimie des parfums et des huiles essentielles 552
Séguy (E.). — Code universel des couleurs 247
Simonnet (H.). — L'hormone folliculaire en physiologie normale et pathologique 435
Sivadjian (J.). — Les fièvres et les médicaments antithermiques . . 382
Souèges (R.). — La différenciation. 381
—. — Les lois du développement. 381
Staner (P.). — Plantes congolaises à fruits comestibles. 247
Stoll (Arthur). — Pharmakologie und Klinik. 349

©BIU Santé

Pages.

T-U

TERRIEN (E.). — Pédiatrie pratique, indications et moyens thérapeutiques. 200
THOMAS (Pierre). — Manuel de biochimie. 71
TORAUDE (L.-G.). — [Voir BOSVIEL (J.), DUFAU (Em.), RAZET (Ph.) et —.] 20
TROISIER (Jean). — Etudes expérimentales récentes sur les maladies infectieuses. 436
URBAIN (A.). — [Voir HAUDUROY (P.), EHRINGER (G.), —, etc.]. 488

V-W

VELLARD (J.). — Le venin des Araignées. 347
VLASSOV (Serge). — Espèces alimentaires du genre *Artocarpus*. . . 202
WAREMBOURG (H.). — Les hyperglycémies. Etude clinique et physiopathologique 294
WOKES (Frank.). — Textbook of applied Biochemistry 552
WURMSER (René). — L'électroactivité dans la chimie des cellules. . . 436

X

X... — Annuaire général de la Pharmacie française (*Année 1937*). . 184
X... — Bulletin de l'Association des diplômés de Microbiologie de la Faculté de Pharmacie de Nancy. 490
X.. — Les classiques de la Découverte scientifique. I. Leçons de Philosophie chimique, de J.-B. DUMAS 120
—. II. Chimie élémentaire, de LAVOISIER. 207
X... — Description de l'arbre à quinquina, d'après Joseph DE JUSSIEU. 201
X... — Formulaire ASTIER (*7e édition*). 203
X... — Plantes médicinales de France (*16e* série). 72
— — — (*17e* série). 232
X... — Les régulations hormonales en biologie, en clinique et en thérapeutique 490

Y

YU CHIH-CHEN. — [Voir GAVAUDAN (P.) et —]. 380



Le Gérant : MARCEL LEHMANN.

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