

JANVIER 1911. N° 1

AS
162
M73
1911
no. 1

3'
BULLETIN MENSUEL

DE

L'ACADÉMIE DES SCIENCES

27

ET LETTRES

de MONTPELLIER



MONTPELLIER

IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE

14, Avenue de Toulouse, 14

1911

Adresser les manuscrits et épreuves au

Secrétaire Général, M. CHARMONT

(Villa Chambéry) Chemin de Nazareth, MONTPELLIER

BULLETIN MENSUEL
DE
L'ACADÉMIE DES SCIENCES ET LETTRES
de MONTPELLIER

SOMMAIRE DU BULLETIN N° 1 (1911)

Section de Médecine. — *Séance du 4 juillet 1910* : Propositions pour l'attribution du prix Jaumes. Communication de M. Fleig sur *L'activité peroxydasique comparée du sang et des tissus chez les invertébrés*. Texte de cette communication.

Séance du 7 novembre 1910 : Election du Bureau. Note de M. Fleig sur « *Les injections intraveineuses neutres insolubles de dioxydiamidoarsénobenzol («606»)* ». Texte de cette note.

Section des Sciences. — *Séance du 14 novembre 1910* : Communication de M. Fonzes-Diacon sur le crude ammoniac. Texte de cette communication. — Observations de M. Moye sur les éclipses de lune. — Election du Bureau.

Section des Lettres. — *Séance du 21 novembre 1910* : Election du Bureau.

Réunions générales de l'Académie. — *Séance du lundi 18 juillet 1910* : Attribution du prix Jaumes.

Séance du 28 novembre 1910 : Election du Bureau. Déclaration de vacance dans la Section des Lettres. Communication de M. le Dr Puech sur une querelle entre accoucheurs en l'an XII. Communication de M. le Dr Rodet sur la lièvre typhoïde traitée par le sérum. Texte de cette communication. Chromogènes indoxyliques, leur recherche dans l'urine, par le Dr Ville. Résistance aérienne sur des Zooptères à différentes vitesses et incidences par le Dr Amats.

ANNÉE 1910

Sommaire du Bulletin N° 1

Section des Sciences. — *Séance du 12 juillet 1909* : Impression d'un mémoire de M. Meslin. Communication de M. Astruc sur la comparaison des teintures des Codex de 1804 et de 1908.

Section des Lettres. — *Séance du 22 novembre 1909* : Election du Bureau. Communication de M. Malavialle sur le voyage en France du géographe allemand Golnitz.

Réunions générales de l'Académie. — *Séance du lundi 29 novembre 1909* : Election du Bureau. Communication de M. Charmont sur le conflit de la conscience et de la loi.

Séance du 20 décembre 1909 : Election de M. Charles Leenhardt. Communication de M. Meslin sur le dichroïsme magnétique des liqueurs mixtes.

Les Archives de la Société royale des sciences de Montpellier, par M. Emile Bonnet.

Sur le rôle de l'aile bâtarde en navigation aérienne, par M. le Dr Amans.

Sommaire du N° 2-3

Section de Médecine. — *Séance du 7 février 1910* : Communication de M. Gilis sur un cas de luxation irréductible de la deuxième phalange sur la première. Impression du mémoire de M. Fleig sur les eaux minérales.

Section des Lettres. — *Séance du 24 janvier 1910* : Communication de M. Mercier sur le développement industriel de Mazamet.

Réunions générales de l'Académie. — *Séance du 31 janvier 1910* : Rapport de M. Jules Castelnau sur la situation financière.

Séance du 28 février 1910 : Attribution du prix Lichtenstein. Fixation de l'heure de la réunion générale. Communication de M. le docteur Amans sur le progrès de l'aviation en 1909. Texte de cette communication.

Rapport de M. Duboscq sur le mémoire présenté pour le concours du prix Lichtenstein.

Relevé des Recettes et Dépenses de l'Académie.

Sommaire du N° 4

Section de Médecine. — *Séance du 7 mars 1910* : Communication de M. Fleig : Diurèse par ingestion ou lavements de grandes quantités d'eau ou de solutions salées ou sucrées hypertoniques. Texte de cette communication.

Section des Sciences. — *Séance du 17 janvier 1910* : Communication de M. Planchon sur l'*Anacardium occidentale*.

Section des Lettres. — *Séance du 14 mars 1910* : Communication de M. Berthelé : Le Dindin de Solre-le-Château.

Réunion générale de l'Académie. — *Séance du 21 mars 1910* : Communication de M. Berthelé : La *Non-Pareille* de Mende. Communications de M. Moye. La Comète de Halley. Un cadran solaire simplifié.

Jos. Berthelé : Quelques anciens documents campanaires de la Lozère et du Gard.

Dr Amans : Sur la recherche du centre vélique en aéronautique.

Sommaire du N° 5

Section de Médecine. — *Séance du 4 avril 1910* : Communication de M. C. Fleig : Nouveaux procédés de suture vasculaire termino-terminale. Sutures elliptiques avec ou sans lambeaux. Sutures stomatoïdes. Texte de cette communication.

Réunion générale de l'Académie. — *Séance du 25 avril 1910* : Communication du docteur Amans : Sur une manœuvre de gauchissement en vol plané.

Section des Sciences. — *Séance du 9 mai 1910* : Communication de M. Etienne de Rouville : Etudes physiologiques sur les glandes salivaires des Céphalopodes et, en particulier, sur la toxicité de leurs extraits.

Sommaire du N° 6-7

Section de Médecine. — *Séance du 6 juin 1910* : Communication de M. Fleig sur la diagnose du sang dans l'urine et d'autres milieux organiques par la réaction à la phénolphtaline et par une nouvelle réaction phtalinique à la fluorescine. Texte de cette communication.

Section des Sciences. — *Séance du 13 juin 1910* : Communication du docteur Planchon sur le Corozo d'Abyssinie. Texte de cette communication.

Section des Lettres. — *Séance du 30 juin 1910* : Communication de M. Glaize sur l'iconographie des empereurs de la tétrarchie.

Réunion générale de l'Académie. — *Séance du lundi 30 mai 1910* : Communication de M. le pasteur Molines sur la notion religieuse du progrès et la notion rationnelle du miracle.

Séance du lundi 27 juin 1910 : Démission de M. Malavialle. Observations de M. Moye sur une théorie de M. Roche.

Section de Médecine

Séance du 4 juillet 1910

Sont présents les membres qui ont signé au registre.

La commission du prix Jaumes propose à la Section de médecine de diviser le prix entre MM. Delanoë et Lisbonne, en accordant les trois quarts du prix à M. Delanoë et l'autre quart à M. Lisbonne. Cette proposition sera soumise à l'approbation de l'Assemblée générale de l'Académie.

M. Fleig fait une communication, avec démonstrations expérimentales, sur *L'activité péroxydasique comparée du tissu et du sang chez les invertébrés*.

Diverses observations sont échangées ensuite entre M. Sarda et M. Fleig au sujet des limites de spécificité de la réaction de Meyer et des réactions de péroxydation analogues. M. de Rouville souligne l'importance théorique et pratique de ces réactions.

La séance est levée à 9 h. et demie.

Séance du 7 novembre 1910

Sont présents les membres qui ont signé au registre.

Sont élus pour 1911 : M. Vires, devenant président de droit, MM. Villard, vice-président, Fleig, secrétaire, Soubeyran, vice-secrétaire.

M. Fleig dépose une note sur *Les injections intraveineuses de dioxydiamidoarsénobenzol*. Cette note est insérée au *Bulletin*.

La séance est levée à 9 heures.

DE L'ACTIVITÉ PÉROXYDASIQUE COMPARÉE

DU SANG ET DES TISSUS CHEZ LES INVERTÉBRÉS

Etude de la réaction à la phénolphtaline sur le sang et les tissus d'invertébrés à hémoglobine, à hémocyanine ou dépourvus de protéides respiratoires chimiquement caractérisées,

PAR Charles FLEIG

(Travail du laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine de Montpellier et de la Station zoologique de Celle.)

Dans une précédente communication, j'ai étudié deux réactions de peroxydation au point de vue de leur application à la recherche du sang dans l'urine et d'autres milieux organiques, l'une la réaction à la phénolphtaline, originelle ou sensibilisée par les alcools acides, l'autre la réaction à la fluoresceine (1).

(1) C. FLEIG. Sur la diagnose du sang dans l'urine et d'autres milieux organiques par la réaction à la phénolphtaline et par une nouvelle réaction phtalinique à la fluoresceine. *Bulletin de l'Académie des Sciences et de Montpellier*. Séance du 6 juin 1910, II, 151-161.

A la suite de ces résultats, j'ai entrepris une série de recherches sur l'activité péroxydasique comparée de l'hémoglobine, de certains de ses dérivés et de composés ferrugineux plus ou moins complexes, préparés chimiquement *in vitro* ou formés physiologiquement *in vivo* (tels l'hémoglobine oxycarbonée, l'hématine, la cholohématine, l'hémine et ses dérivés, l'hématogène de Bunge, certaines mélanines, la ferratine, la ferrine, la rubigine). Ces études, dont il ne sera point encore question pour le moment, m'ont amené elles-mêmes à rechercher, à un point de vue biologique général, si l'hémoglobine ou les autres *protéides respiratoires* de divers groupes d'Invertébrés, en particulier la chlorocruorine de Lankester (Fe), l'hémérythrine de Krukenberg (Fe), l'échinochrome de Mac Munn (Fe), l'hémocyanine (Cu), les achroglobines de Griffiths — pinnaglobine (Mn) et achroglobines non métallifères — donnaient aussi des réactions de péroxydation, et, plus spécialement, de comparer, à travers la série animale, l'activité péroxydasique du sang et des tissus, à des stades embryologiques variés.

Je grouperai aujourd'hui quelques résultats que j'ai obtenus en effectuant la réaction à la phénolphtaline, originelle ou sensibilisée par l'alcool acétique, sur le sang et les tissus d'Invertébrés porteurs d'hémoglobine ou d'hémocyanine et d'Insectes dépourvus de toute protéide respiratoire connue.

I. — Chez certaines HOLOTHURIES, chez *Cucumaria Planci* par exemple, qui contient de l'hémoglobine fixée sur des placards cellulaires du liquide cœlomique, ce liquide non centrifugé donne fortement la réaction de Meyer originelle ; centrifugé, il ne la donne que beaucoup plus faiblement ; après centrifugation et chauffage, la réaction n'est plus qu'infime. Avec les placards eux-mêmes, on obtient des réactions extrêmement intenses. Je me suis d'ailleurs assuré que la coloration rouge de ces placards était bien due à de l'hémoglobine, en constatant la production des bandes d'absorption caractéristiques de l'hémochrogène après traitement par le réactif hydrazinique de Riegler. — Avec l'extrait aqueux des organes de *Cucumaria*, la réaction de Meyer originelle n'est que très faible, la réaction sensibilisée est très intense.

II. — Les ganglions nerveux d'un VER POLYCHÈTE, *Aphrodita aculeata*, sont colorés en rouge par de l'hémoglobine, fait remar-

quable, alors que le sang n'en contient pas. Les extraits aqueux de ces ganglions, ou ces ganglions eux-mêmes, donnent puissamment la réaction originelle. De même, quoique avec moins d'intensité, pour les muscles du pharynx de ce ver, dans lesquels on a signalé aussi la présence d'hémoglobine. Le liquide cœlomique, chauffé ou non, donne une réaction beaucoup moins intense ; le liquide intestinal est plus actif que ce dernier.

Les muscles du pharynx de divers MOLLUSQUES GASTÉROPODES (*Helix*, *Paludina* par exemple), qui contiendraient de l'hémoglobine sans que celle-ci existât dans le sang (Lankester), donnent aussi la réaction de Meyer, même après chauffage. Il semble cependant que ces muscles, de même que ceux du pharynx d'Aphrodite, ne contiennent pas d'hémoglobine proprement dite, car je n'ai pu obtenir, en traitant leurs extraits *aqueux* par le réactif de Riegler, ni coloration ni spectre caractéristique de l'hémochromogène, alors que les ganglions d'Aphrodite, dans les mêmes conditions, ont présenté au contraire, de la façon la plus nette, la coloration rose et le spectre de l'hémochromogène et qu'on obtient avec leurs extraits aqueux les bandes d'absorption de l'oxyhémoglobine et la bande de Stokes par réduction : l'activité péroxydasique des muscles pharyngiens en question doit donc relever plutôt d'une substance de l'ordre des *histo-hématines* (*myohématine*) de Mac Munn. (Celles-ci cependant, en solution *alcoolique*, présentent le spectre de l'hémochromogène par réduction.)

III. — Chez *Lumbricus agricola*, qui contient de l'hémoglobine dissoute dans un appareil sanguin différent de la cavité cœlomique, les gouttelettes de sang obtenues par incision du vaisseau dorsal, même fortement diluées, donnent des réactions de Meyer extrêmement intenses, même après chauffage. Des dilutions de sang de lombric et de sang de cheval de même teinte colorimétrique, donnent des réactions d'égale intensité, mais, pour le sang de lombric, la réaction apparaît, avant l'addition de $H^2 O_2$, plus facilement que pour le sang de cheval. On obtient aussi des réactions extrêmement intenses avec les tissus de lombric, chauffés ou non (extraits aqueux ou par l'alcool acétique). Il n'est cependant pratiquement pas possible de préparer ces extraits dépourvus de sang.

Mêmes résultats avec des extraits aqueux ou alcool-acétiques de *Cypris*, *Crustacé ostracode* à sang hémoglobinique.

Réactions fortement positives aussi avec le liquide carlomique rouge de *Hirudo medicinalis*.

IV. — Les extraits aqueux ou alcool-acétiques de certains DIPTÈRES dont le sang contient de l'hémoglobine dissoute (*Musca domestica*, *Chironomus*) donnent une réaction de Meyer extrêmement intense, que ces extraits aient été préalablement chauffés ou non. Vu la petitesse des animaux en question, il est difficile de comparer l'intensité de la réaction sur l'extrait tissulaire global et sur des extraits de tissus isolés, tels que les muscles, qu'on ne peut préparer privés de sang. Des fragments de muscle, obtenus par dissociation à la loupe, donnent en tout cas nettement la réaction de Meyer, qu'ils aient été chauffés ou non. Avec les extraits de larves, les résultats sont de même sens, quoique moins intenses.

V. — SANG HÉMOCYANIQUE de *Carcinus maenas*. Le sérum de ce sang, bleu par formation d'*oxyhémocyanine*, perd complètement sa teinte bleue par simple addition de réactif de Meyer et donne une coloration rose pâle, qui n'est pas modifiée par addition de H^2O^2 . Si, au lieu de réactif de Meyer, on ajoute au sérum une solution de KOH à 20 p. 100, on observe une coloration rose qui n'est que très légèrement plus faible : il s'agit donc, dans ce cas, de la simple réaction du *biuret* et, dans le cas du réactif de Meyer, de la même réaction, dont l'intensité est très légèrement augmentée par la superposition de la réaction d'oxydation de la phénophtaline par le cuivre faiblement combiné (laquelle, on le sait, se produit déjà sans H^2O^2).

Le sérum additionné d'alcool acétique et de réactif de Meyer donne une coloration rose très nette (comparativement avec des témoins faits avec KOH au lieu de réactif de Meyer et avec eau salée au lieu de sérum), indice de l'oxydation de la phtaline par le cuivre ; l'addition d'eau oxygénée augmente un peu, mais nettement, la teinte rosée, alors que le témoin à KOH n'est pas modifié et le témoin à l'eau salée ne présente qu'une teinte bien moins intense et se décolore d'ailleurs beaucoup plus vite.

On obtient avec le sang *total* tombant directement dans le réactif de Meyer ou dans l'alcool acétique (l'hémocyanine étant encore sous sa forme réduite) les mêmes résultats qu'avec le sérum. De même avec le sang coagulé et oxydé à l'air.

Donc, 1° le sang de *Carcinus*, avec ou sans fibrine, oxydé ou

non, ne donne qu'une infime réaction oxydante avec la phénolphtaline sans H^2O^2 et ne donne pas la réaction péroxydasique proprement dite (Meyer originel) ; 2^o en présence d'alcool acétique, il donne une réaction oxydante (sans H^2O^2) légèrement plus marquée, et, en présence de H^2O^2 , une réaction péroxydasique faible.

VI. — L'extrait aqueux au 1/5 de foie de *Carcinus*, chauffé ou non, donne une réaction de Meyer originelle extrêmement intense. Avec l'extrait de *branchies*, chauffé ou non, la réaction est très intense aussi, mais moins qu'avec l'extrait de foie. Avec l'extrait de *cœur*, elle est faible, mais nette, et devient plus intense par l'alcool acétique ; elle est moins marquée pour l'extrait chauffé. Avec l'extrait de *muscles*, la réaction, sensibilisée ou non, est infime. Toutes ces réactions sont de nature péroxydante (rien sans H^2O^2), positives aussi sur les *fragments non broyés* des organes prélevés sur l'animal vivant et sur des *extraits alcoolo-acétiques*, de même que sur l'extrait de foie par l'éther acétique.

L'ACTIVITÉ PÉROXYDANTE PARTICULIÈREMENT INTENSE DU FOIE EST EN RAPPORT AVEC SA FONCTION MARTIALE et sa « faculté de fixation élective pour le fer » étudiée par Dastre.

VII. — Le *sérum sanguin de Carcinus* a une certaine *action empêchante* sur les péroxydations par les organes. Cette action empêchante est nette, quoique peu intense. Elle se manifeste bien en effectuant la réaction de Meyer sur des mélanges de 5 à 10 parties de sérum pour 1 partie d'extrait aqueux de foie ou de branchies au 1/5 (extrait total, non filtré), comparativement à des extraits additionnés d'eau salée au lieu de sérum. Mais elle s'observe encore cependant avec des proportions de sérum plus faibles. L'addition ultérieure d'alcool acétique n'augmente que très légèrement les colorations obtenues, alors que dans les témoins à l'eau salée elle l'augmente beaucoup. Le sang total de *Carcinus* a la même action que le sérum.

VIII. — La recherche, dans les extraits aqueux, alcalins, alcoolo-acétiques ou éthéro-acétiques des branchies de *Carcinus*, d'une substance de l'ordre des histo-hématines de Mac Munn s'est montrée négative : pas de formation d'hémochromogène sous l'influence de l'hydrate d'hydrazine en solution alcoolique.

IX. — La réaction de Meyer, originelle ou sensibilisée, effectuée

sur le résidu de l'extrait de branchies par l'éther acétique après alcalinisation de l'extrait et évaporation *complète* de l'éther, a été négative; elle a été positive au contraire en opérant dans les mêmes conditions sur l'extrait éthéro-acétique de foie.

X. — Le sang de *Carcinus*, après *putréfaction*, même dilué de 2 volumes d'eau, donne de façon très intense la réaction de Meyer sensibilisée; celle-ci reste aussi marquée après ébullition du sang. Elle ne se produit qu'après addition de $H^2 O^2$ (péroxydation proprement dite). L'apparition de cette réaction sous l'influence de la putréfaction semble montrer que le sang de *Carcinus* peut posséder normalement un pouvoir peroxydant, mais que celui-ci, *in vitro* du moins, est soumis à l'action de substances empêchantes, que la putréfaction fait disparaître.

XI. — Le sang de *Palinurus vulgaris* (Langouste) perd sa teinte bleue oxyhémocyanique par addition de réactif de Meyer et ne se colore pas en rose de façon appréciable (infime teinte rose saumonée peu nette); pas de modification nouvelle par addition consécutive de $H^2 O^2$ d'abord, d'alcool acétique ensuite. Réaction négative aussi en ajoutant au sang d'abord l'alcool acétique, puis le réactif de Meyer et l'eau oxygénée ou en effectuant la réaction sur un extrait alcoolo-acétique de sang. Le sang de langouste est donc normalement, *in vitro*, moins actif encore que le sang de crabe au point de vue du pouvoir oxydant ou peroxydant, ce qui semblerait indiquer ou une différence d'état du cuivre qu'il contient ou une différence dans la nature ou la quantité des substances pouvant avoir une action empêchante sur les réactions. Mêmes résultats aussi avec le sérum du sang. Le sang putréfié se comporte comme le sang putréfié de crabe.

XII. — Les *extraits d'organes* de langouste, chauffés ou non, donnent des résultats analogues à ceux des extraits de crabe. L'extrait aqueux de foie, en particulier, (filtré ou non), donne une réaction de Meyer, sensibilisée ou non, extrêmement intense. L'extrait de branchies donne des réactions moins intenses, mais très marquées encore. Pour l'extrait de cœur, réactions à peu près de même intensité; pour l'extrait de muscles, réactions extrêmement faibles. Enfin l'extrait de glande verte a une action peroxydante assez intense et l'extrait de testicule ne donne un résultat positif qu'avec la réaction de Meyer sensibilisée. Les extraits par l'alcool

acétique donnent des résultats de même ordre que ceux des extraits aqueux. Le sang a une action atténuante vis-à-vis du pouvoir peroxydant des organes. Avec le sang (orangé) de *Scylla rus arclús* (Cigale de mer), réactions absolument négatives.

XIII. — MOLLUSQUES CÉPHALOPODES ET GASTÉROPODES A SANG HÉMO-CYANIQUE. — Sur le sang recueilli dans les sinus veineux d'*Octopus vulgaris* (poulpe), la réaction de Meyer originelle ne donne, sans H^2O_2 , qu'une faible coloration rose. (De même avec KOH : biuret). Pas de modification par H^2O_2 . L'addition ultérieure d'alcool acétique fait apparaître une coloration rouge violacé ; on obtient encore des réactions sensibilisées très nettes sur le sang dilué de 5 vol. d'eau salée. Les extraits de foie (aqueux ou alcool-acétiques) sont ceux qui, de tous les extraits d'organes d'*Octopus*, donnent les réactions les plus intenses. Le cœur, les cœurs veineux, les branchies donnent aussi des réactions assez intenses, les extraits d'organes d'*Eledone moschata*, de *Sepia officinalis* se comportent de façon analogue et c'est toujours le foie qui a le pouvoir de peroxydation de beaucoup le plus marqué. Il en est encore ainsi chez les Mollusques gastéropodes, *Murex*, *Paludina*, *Helix*, chez lesquels les extraits de foie, chauffés ou non chauffés, sont doués d'un fort pouvoir peroxydant. Ces faits ne sont point sans lien direct avec le fait de la fixation élective du fer par le foie des Invertébrés, qui est, ainsi que l'a montré Dastre, l'organe ferrugineux par excellence, même chez les Invertébrés à sang hémocyanique, où il fixe le fer et non le cuivre.

Chez les Vertébrés au contraire (chien, lapin), des extraits aqueux (non filtrés) correspondant à un poids déterminé de foie ou d'organes divers se sont toujours montrés beaucoup moins actifs vis-à-vis de la réaction de Meyer que des dilutions sanguines correspondant à un poids identique de sang.

XIV. — On sait que le sang de certains ARACHNIDES, en particulier celui des SCORPIOXIDES (Lankester) et des ARANÉIDES (Grilliths) contient de l'hémocyanine ; Mac Munn a en outre démontré la présence de myohématine chez ces dernières. J'ai fait sur le sang et sur les extraits de *Buthus occitanus* (Scorpion), de *Epeira diadema* et de *Tegenaria domestica* (Araignées) les mêmes recherches que sur le sang et les extraits d'organes des Crustacés et Mollusques : le sang a toujours donné une réaction de Meyer (originelle ou sensibilisée) négative, alors que les extraits ont donné au contraire des

réactions fortement positives ; il a de plus montré une action atténuante manifeste sur les peroxydations produites par les extraits.

Parmi les INSECTES, ce n'est que chez quelques *Diptères* que l'hémoglobine a été signalée (Cf. des haut). D'autre part, dans les divers autres groupes d'Insectes, on n'a pas noté, que je sache, la présence d'hémocyanine ni d'autres protéides respiratoires spéciales ; il était donc particulièrement indiqué d'étudier comment se comportaient ces derniers vis-à-vis des réactions peroxydasiques. C'est ce que j'ai fait pour quelques *Hyménoptères*, *Coléoptères*, *Orthoptères* et *Lépidoptères*.

XV. — Les extraits, chauffés ou non, de *Formica rufa*, *Lasius niger* (HYMÉNOPTÈRES), *Blaps mucronata*, *Ateuchus semipunctatus*, *Pimelia bipunctata* et *Celonia aurata* (COLÉOPTÈRES) donnent des réactions de Meyer originelles plus ou moins intenses et des réactions sensibilisées très intenses. Avec le sang, qu'on peut obtenir chez certains de ces animaux sous forme de fines gouttelettes s'écoulant par section des pattes, les mêmes réactions sont toujours négatives, que ce sang ait préalablement subi ou non la « mélanose » à l'air libre.

XVI. — Les extraits, en particulier les extraits de muscles, de divers ORTHOPTÈRES, tels que *Labidura*, *Gryllotalpa*, *Locusta*, *Acridium*, chauffés ou non, présentent des réactions analogues à celles des précédents Hyménoptères ou Coléoptères. Le sang d'*Acridium* donne des réactions négatives et possède même un certain pouvoir empêchant vis-à-vis des réactions fournies par les extraits de tissus. Avec l'extrait aqueux total (non filtré) des œufs d'*Acridium*, la réaction sensibilisée est seule positive ; avec la lymphe jaune écoulée par expression des œufs, la réaction, sensibilisée ou non, est négative.

XVII. — Chez les LÉPIDOPTÈRES — *Chelonia*, *Bombyx Mori* par exemple —, qu'il s'agisse du papillon ou de la chenille, les extraits de tissus ne donnent pas la réaction de Meyer originelle, mais donnent la réaction sensibilisée ; il en est de même pour le produit de broyage des œufs dans l'eau. Le sang, ayant subi ou non la mélanose, donne toujours des réactions négatives et, comme chez les Orthoptères, possède une action atténuante vis-à-vis des réactions des extraits ; une dilution au 1/5 de sang de ver à soie (obtenu par

section de quelques fausses pattes), mélangée à un volume égal d'extrait alcool-acétique au 1/5 de ver à soie, est encore capable de diminuer nettement l'intensité de la réaction sensibilisée, si l'on en juge comparativement à une épreuve témoin effectuée sur un mélange à parties égales d'extrait et d'eau salée.

XVIII. — En ce qui concerne la nature des substances *tissulaires* actives dans les peroxydations étudiées chez les Insectes, peut-être s'agit-il de substances du groupe des « histo-hématines » de Mac Munn ; mais ce n'est là pour le moment qu'une hypothèse. Il ne serait cependant point étonnant que chez les Insectes, chez lesquels les phénomènes musculaires présentent une grande activité, il se trouvât dans les muscles une « myohématine » qui intervint pour une part importante, peut-être même prépondérante, dans les processus d'oxydation liés à la contraction musculaire. On sait en effet qu'on a rencontré de l'hémoglobine dans les muscles du pharynx de plusieurs Gastéropodes dont le sang n'en contient pas et que certains auteurs admettent que l'hémoglobine musculaire ou ses dérivés aurait un rapport fonctionnel avec l'activité du muscle.

Il sera intéressant de rechercher comment se comportent, au point de vue des réactions peroxydasiques, les extraits de certains parasites de l'intestin ou du sang, étant donné leur mode de nutrition spécial.

Conclusions générales. — D'après l'ensemble des faits qui viennent d'être exposés, on voit que LE MÉCANISME DES ACTIONS OXYDASIQUES ET PÉROXYDASIQUES POUVANT RELEVER SOIT DE L'INTERVENTION DES PROTÉIDES RESPIRATOIRES, SOIT DE CELLE DE SUBSTANCES (DIASTASIQUES OU NON) FIXÉES DANS LES TISSUS, N'EST PAS LE MÊME CHEZ LES VERTÉBRÉS ET CHEZ LES INVERTÉBRÉS, DU MOINS CHEZ LES INVERTÉBRÉS À SANG NON HÉMOGLOBINIQUE.

Chez les Invertébrés à sang hémocyanique, les extraits d'organes, en particulier de foie, ont en général une activité de peroxydation beaucoup plus intense que le sang, pour lequel elle est très faible ou nulle. Au point de vue biologique général, il est intéressant et important de remarquer que, chez les Crustacés et Mollusques à sang hémocyanique, c'est le foie dont le pouvoir de peroxydation est le plus marqué, ce fait étant en relation avec sa fonction martiale et s'expliquant par sa richesse spéciale en fer.

Chez les Invertébrés dont le sang ne contient ni hémoglobine ni hémocyanine et chez lesquels on n'a point encore décrit de protéides respiratoires chimiquement caractérisées, l'étude de l'activité péroxydasique (1) du sang et des tissus montre un phénomène caractéristique assez analogue à celui qu'on observe chez les Crustacés et Mollusques à sang hémocyanique : à savoir l'intervention prépondérante des tissus dans les actions de péroxydation, actions qui, chez les Insectes à sang non hémoglobinique, de même que chez les Scorpionides et les Aranéides, relèvent même exclusivement de ces tissus et non du sang.

Il semble donc que, chez les Insectes et les autres Invertébrés à sang non hémoglobinique, il n'existe point d'agent fonctionnellement homologue de l'hémoglobine, c'est-à-dire pouvant à la fois d'une part fixer et transporter l'oxygène, d'autre part le libérer à l'état d'oxygène ACTIF, mais que cette dualité de fonction soit divisée entre deux agents différents, l'un se trouvant dans le sang (l'agent fixe et vecteur), l'autre dans les tissus (l'agent ACTIVEUR). Cette dissociation fonctionnelle nous fournit un exemple d'évolution biologique où la division du travail n'est pas en relation avec le degré de perfectionnement physiologique, mais correspond au contraire à un stade évolutif moins parfait, l'hémoglobine représentant en somme le terme le plus parfait des protéides respiratoires de la série animale.

1 Plus exactement, il faudrait dire « activité péroxydante » ou « de péroxydation » et non « péroxydasique », puisqu'il ne s'agit généralement pas d'un processus de nature diastasique vraie persistant après chauffage.

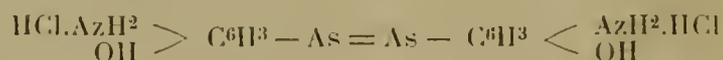
SUR LES INJECTIONS INTRAVEINEUSES ACIDES SOLUBLES
ET INTRAVEINEUSES NEUTRES INSOLUBLES
 DE
DIOXYDIAMIDOARSÉNOBENZOL
(« 606 »)

par Charles FLEIG

(Travail du laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine
 de Montpellier)

Depuis les travaux fondamentaux d'Armand Gautier sur les cacodylates et méthylarsinates et sur l'action thérapeutique de ces composés dans diverses spirilloses, en particulier dans la syphilis, divers chimistes se sont efforcés de préparer d'autres combinaisons organiques de l'arsenic en vue de leur application au traitement de la syphilis et des maladies à agent pathogène analogue : c'est dans ce sens qu'ont été étudiés l'atoxyl, l'énésol, l'hectine et, tout récemment, la préparation N° 606 d'Ehrlich.

Le « 606 », ou « Hata », est un *dichlorhydrate de dioxydiamidoarsénobenzol*,



contenant environ 34 % d'arsenic, découvert par le docteur Bertheim et le professeur Ehrlich, et se présente sous la forme d'une poudre jaune clair, se dissolvant dans l'eau avec réaction acide. A la suite d'expériences faites sur l'animal par le docteur Hata, de nombreux cliniciens l'ont essayé actuellement dans le traitement de la syphilis et d'autres spirilloses, et l'on sait les débats auxquels ses

résultats ont donné lieu. Malgré les opinions les plus diverses qui ont été émises à son sujet, il ressort cependant *de l'ensemble des faits publiés* que le 606 s'est montré un agent d'une efficacité remarquable *dans la plupart des cas de syphilis où il a été employé* et que son étude mérite au plus haut degré d'attirer l'attention du monde scientifique.

Il est d'ailleurs incontestable que bien des insuccès ont été dus à des *fautes de technique* : le mode de préparation des solutions injectables préconisé ou employé par des divers cliniciens a en effet présenté souvent certaines difficultés techniques qui le rendaient peu pratique entre les mains de praticiens peu rompus aux manipulations de laboratoire ; dans d'autres cas, le mode de préparation lui-même ne donnait point une sécurité suffisante au point de vue de l'innocuité de la solution injectée. Il est donc du plus grand intérêt de chercher à obtenir un mode de préparation facile et pratique pour les solutions à injecter, en particulier dans le cas des injections intraveineuses, en même temps que des solutions sûrement dépourvues de toute action nocive.

En ce qui concerne les injections intramusculaires ou sous-cutanées, de nombreux procédés de préparation du liquide à injecter ont été proposés, les uns bons, les autres mauvais. Ils utilisent soit l'injection soluble, alcaline ou acide, soit l'injection insoluble, neutre ou acide, en véhicule aqueux ou huileux.

Il ne sera question ici que de l'injection intraveineuse, qui est fortement préconisée par Ehrlich et répond le mieux, par l'énergie de son action, à l'idéal de la « *therapia sterilisans magna* » du maître allemand et constitue en quelque sorte une thérapeutique sidérante agissant brusquement sur les spirochètes au contact direct desquels elle porte l'agent arsenical « *parasitotrope* ».

Le principal avantage de cette saturation brusque de l'organisme obtenue par l'injection intraveineuse, à laquelle s'adjoint d'ailleurs utilement une injection intramusculaire soluble ou insoluble (injection de réserve), est d'empêcher les parasites de s'accoutumer au médicament et de devenir arsenicophiles. Un autre avantage est son minimum d'action sur l'organisme en raison de l'élimination plus rapide de l'arsenic. Enfin, l'absence de douleurs et de phénomènes réactionnels locaux et la facilité avec laquelle elle peut être répé-

tée en vue d'un traitement prolongé font de l'injection intraveineuse un procédé de choix.

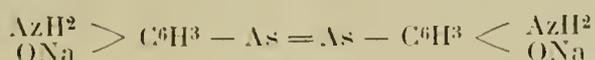
C'est ce qui m'a amené à étudier les moyens qui permettent de l'employer facilement et sans danger, en les justifiant à la lumière de l'expérimentation et de la clinique. Ces moyens résident dans l'emploi de la solution acide de 606, préparée avec ou sans solvant préalable, et assez fortement diluée. — Dans un second groupe de recherches, purement expérimentales jusqu'à aujourd'hui, j'ai étudié l'injection intraveineuse *insoluble*, en suspension neutre, de dioxydiamidoarsénobenzol proprement dit, la base précipitée du 606.

SOLUBILITÉ DU 606 EN MILIEU ALCALIN OU ACIDE, AVEC OU SANS SOLVANT PRÉALABLE. — Le dichlorhydrate de dioxydiamidoarsénobenzol est, on le sait, soluble dans l'eau et dans l'eau salée à 9 pour 1000. Les premières préparations obtenues par Ehrlich (606 dit « idéal ») ne se dissolvaient facilement dans l'eau qu'après avoir été préalablement solubilisées par de petites quantités d'alcool méthylique (1 cc. pour 0 gr. 50 à 0 gr. 60 de 606), d'alcool éthylique (proportions analogues) ou de glycol (3 cc. pour 0 gr. 50 à 0 gr. 60 de 606); on pouvait cependant arriver à les dissoudre en les humectant simplement avec de minimes quantités de ces divers liquides, de façon à leur permettre d'être mouillées par l'eau et solubilisées ensuite par broyage au mortier (Schreiber, Iversen, Wechselmann), ou même encore, sans l'intervention préalable d'un solvant, en agitant la poudre de 606 avec de l'eau dans un récipient fermé contenant des billes de verre (Konrad Alt) : sous l'action mécanique due à l'agitation des billes, les grumeaux gélatineux formés d'abord par le contact de la poudre avec l'eau arrivaient à se dissoudre complètement (30 cc. d'eau distillée ou salée pour 0 gr. 60 de 606 par exemple).

Mais le 606 livré actuellement (606 dit « hyperidéal ») se dissout plus facilement dans l'eau, en particulier dans l'eau chaude (Michaelis), une dose de 0 gr. 60 étant par exemple soluble dans 16 cc. de celle-ci : *il est donc possible d'obtenir, en vue de l'injection intraveineuse, une solution de 606 parfaitement limpide, soit sans addition d'aucun corps étranger, soit après simple addition de très petites quantités d'alcool méthylique, d'alcool éthylique ou de*

glycol. Toutes les solutions ainsi obtenues sont *acides*, leur acidité étant due à l'HCl du dichlorhydrate.

Or, sur les indications d'Ehrlich, presque tous les auteurs qui pratiquent l'injection intraveineuse de 606 ajoutent un excès de soude à la solution limpide obtenue par dissolution du 606 dans l'eau salée (avec ou sans solvant préalable), *de façon à n'injecter dans les veines qu'une solution franchement alcaline* (les solutions aqueuses de 606 ayant, nous venons de le dire, une réaction acide). L'addition de soude amène d'abord la formation d'un précipité, qui se dissout complètement sous l'influence d'un excès de soude, et la quantité de soude ajoutée doit être telle que la solution finalement obtenue soit absolument limpide. Au lieu de préparer préalablement une solution aqueuse (acide) de 606 et de l'additionner ensuite d'un excès de soude, certains auteurs dissolvent le 606 directement dans l'excès de soude. Dans les deux cas, la solution alcaline une fois obtenue, on dilue le tout avec de l'eau salée, de façon à injecter dans les veines 0 gr. 50 à 0 gr. 60 de 606 dans un volume total de 200 à 300 cc. Dans ces conditions, c'est-à-dire dans le cas d'injection *alcaline soluble*, la substance injectée n'est plus le 606 proprement dit, c'est-à-dire le dichlorhydrate de dioxydiamidoarsénobenzol, mais le *dérivé disodique du dioxydiamidoarsénobenzol*,



Mais en somme, le but en vue duquel on ajoute l'excès de soude pour l'injection intraveineuse est de substituer à la solution acide initiale, qu'on croit susceptible de produire au contact du sang des altérations ou des précipitations (albuminoïdes) pouvant être dangereuses, une solution avant tout alcaline et limpide, qu'on ne croit point susceptible de produire les mêmes troubles.

INJECTION INTRAVEINEUSE DE SOLUTIONS ACIDES DE 606. ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE. DONNÉES TECHNIQUES. — Si divers médecins ont employé et emploient couramment la solution *acide* en injections intramusculaires, en particulier Karl Taege, Rob. Duhot (après K. Alt et d'autres qui l'ont essayée et abandonnée ensuite), aucun à ma connaissance ne l'emploie en injection

intraveineuse, sauf Duhot, qui, dans quelques cas, a injecté dans les veines 0 gr. 80 à 1 gramme de « Hata » en simple solution acide dans 30 cc. de sérum artificiel (après dissolution préalable dans 1 cc. d'alcool méthylique. L'auteur cependant ne paraît pas avoir continué à employer ce mode d'injection intraveineuse, car dans ses nouvelles publications il n'est plus question que de la préparation soluble acide en injection intramusculaire (dissolution du 606 dans 0 cc. 5 d'alcool méthylique et injection dans 4 à 6 cc. de sérum artificiel). D'après l'auteur lui-même, les injections intraveineuses de fortes doses de 606 faites comme il vient d'être indiqué n'étaient pas sans inconvénients : « A la suite, dit-il, d'une » injection de 30 cc. d'une solution contenant 1 gramme de Hata » chez des sujets jeunes et bien portants, la face devint d'abord » vultueuse puis pâle, un sentiment profond d'angoisse saisit subitement le patient ; une douleur gastrique se déclare et bientôt » surviennent quelques vomissements. Pendant une dizaine de » minutes le tableau est assez impressionnant..... Les malades qui » ont reçu ces doses successives ont eu de la diarrhée pendant » 24 heures, une première nuit d'insomnie, mais tous les trois se » présentaient le lendemain à la clinique. L'appétit est affaibli pendant deux ou trois jours, puis tout rentre dans l'ordre » (1).

On peut se demander si ces symptômes sont dus à la forte *dose* de 606 injectée ou à la forte *concentration* en 606 de la solution injectée, c'est-à-dire à la très faible dilution de celle-ci. Il est très vraisemblable que ces deux facteurs interviennent pour les expliquer : les phénomènes réactionnels immédiats, tels que les modifications vaso-motrices de la face, le sentiment d'angoisse, la « douleur gastrique », les vomissements, peut-être même la diarrhée sont dus plutôt à la *concentration* de la solution injectée qu'à la forte dose. Les phénomènes consécutifs au contraire ne peuvent relever que d'une action de la dose elle-même. Quoi qu'il en soit, un fait reste, c'est qu'on peut injecter dans les veines, sans grand danger, la solution acide de *dichlorhydrate* de dioxydiamidoarsé-

(1) ROB. DUHOT. 185 cas de syphilis traités par le « 606 » de Ehrlich. *Annales de la Polyclinique centrale de Bruxelles*, Sept. 1910. Tirage à part en vente chez Maloine, Paris.)

nobenzol à la place de la solution alcaline contenant le dérivé disodique du dioxydiamidoarsénobenzol.

Sans avoir connaissance de la technique employée par Duhot pour la préparation des solutions en vue des injections intraveineuses (publiée dans le numéro de septembre des *Annales de la polyclinique centrale de Bruxelles*), j'injectais, le 12 septembre 1910, 0 gr. 50 de 606 « hyperidéal » en solution acide à un malade de ma connaissance, atteint d'irido-cyclo-choroïdite syphilitique bilatérale et de gomme du cuir chevelu, que j'avais fait entrer à la Clinique ophtalmologique le 26 juillet 1910 et qui, depuis cette date, avait subi un traitement mercuriel classique (injections intramusculaires de biiodure de mercure et injections intraveineuses de cyanure de mercure) sans qu'on pût observer la moindre amélioration. En présence de l'aggravation croissante des lésions, des douleurs céphaliques intenses, des insomnies, de l'amaigrissement progressif et de l'état général qui devenait de plus en plus précaire, je proposai au malade l'injection d'une dose de 606, que le Dr Salmon avait bien voulu avoir l'obligeance de m'envoyer : avec l'assentiment de l'intéressé et avec celui du professeur Truc, chef de service, je fis donc l'injection intraveineuse. La solution à injecter fut préparée et injectée en présence du professeur Truc, du Dr Mage (de Montpellier), du Dr Colin (de Nice) et des assistants de la clinique. Dans un mortier stérilisé, je dissolvai, sous broyage au pilon, les 0 gr. 50 de 606 dans 1 cc. 5 de glycol pur et additionnai le tout de petites quantités successives d'eau salée à 9 pour 1000 stérilisée, en agitant constamment le mélange, jusqu'à un volume total de 250 cc. La solution obtenue, parfaitement limpide, d'une teinte jaune verdâtre pâle, une fois versée dans une éprouvette à serum artificiel de 250 cc. (stérilisée) était prête à injecter. Après désinfection de la peau à la teinture d'iode, je l'injectai en totalité au malade dans une veine de l'avant-bras, par simple ponction veineuse. L'injection, faite à 11 h. 30 du matin, dura sept minutes.

Vers la fin de l'injection, rougeur de la face, puis quelques minutes après, pâleur avec accélération du pouls et léger vertige. Pendant les heures qui suivirent l'injection, congestion céphalique, augmentation des douleurs oculaires et périorbitaires, céphalée avec sensation de battements intracrâniens, frissons, larmolement ; l'élévation thermique atteint comme maximum 37°5 quatre

heures après l'injection). Vers le soir, disparition de tous les symptômes réactionnels. Pendant la nuit suivante, sommeil parfait, le malade affirmant même n'avoir jamais aussi bien dormi depuis longtemps. Dès le lendemain, disparition à peu près complète de tous les symptômes douloureux : il ne persiste qu'une très légère céphalée ; sensation d'euphorie générale ; rien d'anormal dans les urines. Le malade ne garde plus le lit. Le surlendemain, cessation *absolue* de tous les phénomènes douloureux ; il ne reste même plus trace des crises douloureuses violentes qui, avant l'injection, présentaient une exacerbation au moment des repas et atteignaient un tel degré qu'elles empêchaient le malade de manger ; appétit très marqué ; diminution de la congestion oculaire et périoculaire, cessation du larmolement et de la photophobie (intense avant l'injection) ; diminution de volume des ganglions occipitaux ; réaction d'Herxheimer sur le corps ; bien-être général particulièrement marqué. Dans les jours qui suivent, les phénomènes douloureux ne reparaissent à aucun moment, les lésions locales (iritis et gomme) rétrocedent peu à peu et, au bout de quinze jours après l'injection, la gomme est complètement cicatrisée, les lésions de l'œil gauche ont disparu (vision à peu près normale). L'état anatomique de l'œil droit est fortement amélioré, mais la vision de cet œil reste cependant nulle, le fond de l'œil ayant été détruit par des lésions qui étaient en évolution depuis plusieurs mois avant l'injection. Les résultats obtenus chez ce malade, dont l'observation détaillée pourra être publiée ultérieurement avec le professeur Truc, montrent que la méthode d'injection intraveineuse de la solution acide *diluée* de 606 est capable de donner, sans danger aucun, des effets thérapeutiques extrêmement intenses : on aura une idée plus nette encore de l'intensité de ces effets si j'ajoute d'une part que le malade en question pesait, avant l'injection, 56 kil. ; 9 jours après l'injection 59 kil., et 20 jours après l'injection 64 kil. ; d'autre part qu'il a pu, à cette date, reprendre son travail très fatigant de forgeron-carrossier, alors qu'il avait été obligé de l'abandonner depuis plusieurs mois et que, quelques jours avant l'injection, l'indication d'une énucléation commençait à se poser, en prévision de phénomènes de sympathie possibles. Il est particulièrement intéressant aussi de constater la brusquerie avec laquelle ont disparu, *du jour au*

lendemain, les symptômes douloureux extrêmement accusés, pour faire suite à un sentiment d'euphorie remarquable, qui n'a cessé de se maintenir depuis l'injection. Le tableau clinique certes semble bien répondre à la conception théorique si séduisante de la « *therapia sterilisans magna* » d'Erlich. Actuellement le résultat thérapeutique s'est parfaitement maintenu, le malade est gras, a un grand appétit et déclare ne s'être jamais aussi bien trouvé que depuis la date de son injection.

Depuis cette première injection, j'ai eu l'occasion de pratiquer, chez quelques autres malades atteints de manifestations spécifiques secondaires, de nouvelles injections intraveineuses, *isolées ou répétées*, de solution *acide* préparée de façon analogue à celle du cas précédent et les résultats thérapeutiques ont chaque fois été des plus nets.

Dans ces cas, j'ai toujours employé des solutions très diluées, avec ou sans solvant préalable. Dans le cas de solution avec solvant préalable, j'ai utilisé comme solvant le glycol (1 cc. 5 p. 0 gr. 60 de Hata) ou un mélange à parties égales de glycérine neutre à 30° et d'eau (3 cc. du mélange pour 0 gr. 60 de Hata), qui m'a paru très approprié à cet effet. J'ai toujours exclu pour la préparation de la solution l'alcool méthylique, auquel certains auteurs ont attribué divers accidents produits à la suite de l'injection de solutions de 606 dans la composition desquelles il entrait.

Dans ces conditions, il devient très facile de préparer rapidement les solutions de 606 en vue des injections intraveineuses. Les objets et produits nécessaires sont les suivants :

1° *Dans le cas de solution de 606 avec solvant préalable :*

Une petite lime ou un petit couteau à verre (pour ouvrir l'ampoule) ;

Un flacon de glycol pur ou de glycérine à 1 pour 2 glycérine neutre à 30° et eau distillée, *à côté* ;

Une pipette graduée de 5 ou 10 cc., pour prélever la quantité de glycol ou de glycérine nécessaire (quantité indiquée plus haut (1)) ;

(1) On peut se passer de la pipette et des flacons à glycol ou à glycérine si l'on a soin de faire préparer au préalable de petites ampoules contenant

Un flacon (fiolle à jet ou pissette) de 500 cc. à 1 litre contenant de l'eau salée à 9 pour 1000 stérilisée ;

Un mortier de 50 à 250 cc. avec son pilon ;

Une éprouvette à injection de sérum, marquée d'un trait à 250 cc. et d'un autre à 300 cc., avec bouchon en caoutchouc percé de deux trous, l'un muni d'un tube court en rapport avec une poire de soufflerie, l'autre muni d'un tube plongeant jusqu'au fond de l'éprouvette et en rapport par l'intermédiaire d'un tube de caoutchouc avec une aiguille en platine pour ponction veineuse.

L'éprouvette à injection de sérum peut être remplacée par une seringue stérilisable de 50 à 100 cc. (à cylindre de verre, pour permettre de s'assurer, au moment de l'injection, que l'air en est bien chassé), qu'on charge à plusieurs reprises de la solution à injecter ; dans ce cas, il est nécessaire d'avoir un mortier capable de contenir toute la solution à injecter (250 cc.), afin d'éviter des transvasements inutiles ; dans le cas au contraire où l'on a à sa disposition une éprouvette à injection de sérum, un petit mortier de 50 cc. suffit, le mélange total définitif pouvant être fait dans l'éprouvette elle-même.

2° *Dans le cas de solution de 606 sans solvant préalable :*

Les mêmes objets que précédemment, moins le flacon de glycol ou de glycérine, la pipette et le mortier, dont on n'a plus besoin.

Ajouter en outre un bouchon en caoutchouc non percé de trous et du même calibre que le bouchon à deux trous de l'éprouvette à injection de sérum. Ce bouchon plein permet de boucher momentanément l'éprouvette contenant 100 cc. environ de sérum artificiel chaud (70°) et la dose de 606 et de l'agiter pour dissoudre le produit ; une fois celui-ci dissous, on ajoute encore du sérum jusqu'à un volume total de 250 à 300 cc., on agite le tout et on bouche l'éprouvette au moyen du bouchon à deux trous muni de ses tubes.

La stérilisation du sérum artificiel à l'ébullition suffit. Le glycol

chacune la dose convenable de glycol ou de glycérine pour être ajoutée à la dose habituelle de 606.

est employé sans stérilisation préalable ; de même pour la dilution de glycérine qui a été préparée en utilisant de l'eau distillée stérilisée.

La pipette, préalablement séchée, se stérilise par simple passage à la flamme d'une lampe à alcool. On peut même se dispenser de cette stérilisation en la maintenant, avant et après usage, dans un bain d'alcool.

Le mortier et son pilon se stérilisent par simple passage à la flamme. Enfin, si l'appareil à injection et ses bouchons sont toujours uniquement employés pour l'injection de 606, il est inutile de les stériliser par ébullition dans l'eau salée chaque fois qu'on veut s'en servir : il suffit, après une stérilisation faite une première fois, de les nettoyer à l'alcool après chaque opération, en ayant soin de laisser un peu d'alcool au fond de l'éprouvette, pour le chasser ensuite après agitation au moment d'une nouvelle injection et enlever ses dernières traces par rinçage à l'eau salée chaude. L'aiguille de platine doit être portée au rouge dans la flamme d'une lampe à alcool.

Ainsi se trouvent réduites à leur minimum de simplicité les diverses manipulations nécessaires à la stérilisation du matériel à employer pour l'injection.

CONDITIONS D'INNOCUITÉ DE L'INJECTION ACIDE. — Il me paraît important de n'injecter le 606 qu'en solution *diluée*, c'est-à-dire à la concentration de 0 gr. 50 à 0 gr. 60 pour 250 à 300 cc. environ. On se met ainsi à l'abri d'accidents possibles dus à l'introduction brusque dans le sang d'une solution trop fortement acide. Dans les conditions de dilution indiquées, en effet, la concentration en acidité devient très faible : la neutralisation de 0 gr. 60 de dichlorhydrate de dioxydiamidoarsénobenzol s'obtient avec 0 cc. 456 d'une solution de soude à 15 p. 100, soit 0 gr. 0584 de soude, ou en chiffres ronds 0 gr. 07, ce qui représente une acidité de 0 gr. 0838 en HCl ; si les 0 gr. 60 de Hata sont dissous dans un volume de 250 cc., la concentration en acidité, pour 1000 cc., sera de

$$\frac{0 \text{ gr. } 0838 \times 1000}{250} = 0 \text{ gr. } 3352 \text{ " }_{1000}$$

Or on sait, expérimentalement, qu'on peut très bien injecter dans

les veines, sans danger aucun, des quantités élevées d'une solution de sérum artificiel contenant 0 gr. 33 d'acide chlorhydrique. Le taux de dilution que j'ai employé et que je propose pour la solution acide de 606 est donc parfaitement justifié. La concentration en acidité des solutions injectées par Dubot est au contraire beaucoup plus élevée : le calcul montre qu'elle correspond à peu près à 3 gr. 5 de HCl pour 1000 cc. Cette haute concentration en acidité et la haute concentration en arsénobenzol constituent deux facteurs qui ne me paraissent point étrangers à la production des phénomènes réactionnels violents, un peu « impressionnants » même (pour employer le mot de l'auteur), que nous avons relatés plus haut comme immédiatement consécutifs à l'injection.

Je crois donc prudent de diluer dans les limites que j'ai indiquées les solutions acides en vue de l'injection intraveineuse et de ne pas augmenter, en tout cas, la concentration des solutions au delà de 0 gr. 60 de 606 pour 150 cc. d'eau salée. Une fois l'aiguille dans la veine, il est d'ailleurs aussi facile d'injecter un grand volume de liquide qu'un faible volume. Les phénomènes réactionnels immédiats sont de la sorte réduits à leur minimum d'intensité. Il ne faut d'ailleurs pas croire qu'ils soient tous dus au 606 lui-même : certains, en particulier l'élévation thermique et les frissons, paraissent relever à peu près uniquement du fait de l'injection salée, ainsi qu'on est en droit de le penser d'après les symptômes connus qui accompagnent ordinairement les injections intraveineuses de sérum artificiel. C'est d'ailleurs là un fait qui, malgré sa banalité, paraît être ignoré de nombre de médecins, attribuant volontiers au seul 606 tout le cortège des symptômes réactionnels qui fait suite à son injection. Ajoutons que ces symptômes sont plus marqués encore à la suite des injections solubles *alcalines*, du fait de l'introduction dans le sang d'une plus grande quantité de matières minérales, une partie de celles-ci étant représentée par l'excès de soude injectée. Ce fait me paraît constituer un argument de plus en faveur de l'injection acide : si, en effet, il n'y a pas lieu de chercher à diminuer les phénomènes réactionnels qui sont dus à l'action du 606 lui-même sur les parasites ou sur l'organisme, on doit s'efforcer de supprimer autant que possible ceux qui sont dus à l'action banale de facteurs accessoires, non spécifiques.

Simplicité de l'injection intraveineuse en général. — Au sujet de

la simplicité et de la facilité avec laquelle on peut faire l'injection intraveineuse en général, je désire ajouter quelques mots, que j'emprunte à un chapitre de mon ouvrage sur « Les eaux minérales milieux vitaux..... » (p. 91) et qui montrent que, dans la plupart des cas, l'injection intraveineuse est tout aussi commode qu'une injection intramusculaire. « Chez les individus, écrivais-je, hommes ou femmes, dont les veines de l'avant-bras, du pied et surtout du dos de la main se dilatent suffisamment sous l'influence d'un bandage compressif placé en amont, rien n'est plus facile que de faire une ponction aseptique d'une ramification veineuse, même de calibre relativement faible, et, après s'être assuré que l'aiguille est bien dans la veine en constatant l'apparition du sang à son extrémité libre, d'injecter une aussi grande quantité de liquide qu'on désire. L'injection finie, on retire brusquement l'aiguille sous la pression d'un tampon de coton imbibé d'alcool ou d'un antiseptique quelconque et on peut protéger le point piqué par un fin nuage de collodion. Cette méthode d'injection intraveineuse par simple ponction peut être mise à la portée des plus maladroits; elle permet de répéter très souvent l'injection et ne m'a jamais donné le moindre déboire. Si j'insiste sur elle, c'est qu'elle est beaucoup trop peu employée par rapport aux services qu'elle peut rendre et que beaucoup de praticiens renoncent trop souvent aux injections intraveineuses, dont ils réservent l'emploi pour les cas graves ou urgents. J'ajouterai qu'elle a l'avantage d'être *absolument indolore*, alors que l'injection sous-cutanée, ne serait-ce que par la distension mécanique qu'elle produit, s'accompagne toujours d'une sensation plus ou moins désagréable. Dans le laboratoire, entre collègues, nous pratiquons souvent sur nous-mêmes ce genre de ponction veineuse en vue de prises de sang normal, sans jamais en avoir été incommodés de la moindre façon. Ces injections intraveineuses peuvent avoir encore un autre avantage sur les injections sous-cutanées ou intra-musculaires: à supposer que le liquide injecté ne soit pas absolument stérile, ce qui peut arriver malgré toutes les précautions d'asepsie prises, elles ont infiniment moins de chance de produire un accident d'ordre septique que les autres, les quelques microbes introduits étant immédiatement répandus dans toute la masse sanguine au lieu de rester plus ou moins longtemps

fixés au niveau de la région injectée et d'avoir ainsi tendance à favoriser la formation locale d'un abcès. »

STABILISATION DES SOLUTIONS ACIDES DE 606. — Pour rester encore sur le terrain pratique, je rapporterai le résultat de quelques recherches que j'ai faites en vue de trouver un moyen permettant de stabiliser la solution acide de 606 et de pouvoir l'employer plus ou moins longtemps après sa préparation. On sait en effet qu'il est recommandé d'injecter les solutions (alcalines ou acides) de 606 aussitôt après leur préparation, car elles s'altèrent assez rapidement, la solution acide s'altérant cependant beaucoup moins vite que la solution alcaline, surtout si elle est *peu diluée* (0 gr., 50 de 606 pour 30-40 cc. d'eau salée glycérinée par exemple); je me suis alors demandé si l'on ne pourrait point arriver à empêcher ou à retarder cette altérabilité, ce qui aurait l'avantage de permettre de préparer d'un seul coup plusieurs doses injectables, ou si l'on ne pourrait point conserver en ampoules le 606 non plus à l'état de poudre, mais en solution dans de petites quantités de liquide, ce qui faciliterait la préparation de la solution à injecter. A la suite de considérations d'ordre théorique, j'ai été amené à étudier à cet effet l'action de l'addition de glucose aux solutions de 606 et, sans vouloir donner actuellement une réponse définitive à la question, je crois pouvoir dire que le glucose exerce une action stabilisante très nette vis-à-vis des solutions de 606.

Je cite quelques faits seulement, désirant revenir ultérieurement sur le sujet. Si l'on ajoute 1 cc. d'une solution à 30 pour 100 de glucose pur à une dilution de 0 gr. 05 de 606 dans 25 cc. d'eau salée (obtenue après trituration préalable du 606 dans 0 cc. 3 de la solution glycérinée indiquée plus haut), et qu'on protège du contact de l'air la surface du liquide au moyen d'une couche d'huile de vaseline, on constate que la dilution, maintenue en observation pendant une quinzaine de jours, se maintient absolument limpide, alors qu'une dilution témoin non additionnée de glucose présente un trouble déjà très intense au bout de douze heures et continue à se troubler de plus en plus, pour donner finalement un

abondant précipité jaune, floconneux (1). La teinte de la dilution glucosée ne subit qu'une variation minime pendant la durée de l'observation ; elle se montre seulement, dès le moment même de l'addition de glucose, un peu plus jaune que la teinte de la dilution témoin. La concentration en 606 de la dilution en question correspond au taux qui a été indiqué plus haut, à avoir 0 gr., 50 de 606 pour 250 cc. de liquide, ces 250 cc. contenant par conséquent, dans le cas d'addition glucosée, 10 cc. de glucose à 30 pour 100, soit 3 grammes de glucose.

Dans une autre série d'expériences, j'ai étudié la conservation de dilutions analogues de 606, mais préparées plus simplement en partant de solutions mères de glycol-glucose ou de glycérine-glucose, dont les formules suivent :

$$\begin{array}{l} 1^{\circ} \left\{ \begin{array}{l} \text{Glycol } 30 \text{ cc.} \\ \text{Glucose } 30 \text{ gr.} \\ \text{Eau dist. q. s. pour } 120 \text{ cc.} \end{array} \right. \quad 2^{\circ} \left\{ \begin{array}{l} \text{Glycérine } 30 \text{ cc.} \\ \text{Glucose } 30 \text{ gr.} \\ \text{Eau dist. q. s. pour } 120 \text{ cc.} \end{array} \right. \end{array}$$

1 cc., 2 de ces solutions contient 0 cc., 3 de glycol ou de glycérine et 0 gr., 3 de glucose, c'est-à-dire des doses de ces divers corps convenant pour préparer des dilutions de 0 gr., 05 de 606 dans 25 cc. de liquide (2).

J'ai donc préparé de telles dilutions, en dissolvant d'abord 0 gr., 05 de 606 dans 1 cc., 2 des solutions précédentes (glycérine-glucose employée chaude) et en complétant le volume à 25 cc. avec de l'eau salée. Au point de vue de leur conservation, ces solutions

1 J'ai constaté cependant que, chez le lapin, la toxicité de cette solution altérée avec formation de précipité ne diffère pas appréciablement de celle de la solution initiale témoin de 606 injectée *dans les veines* de suite après sa préparation.

2 Pour des mélanges de 0 gr., 50 de 606 dans 250 cc. de liquide, la teneur en glycol ou en glycérine pure serait donc de 3 cc., dose double de celle qui a été conseillée plus haut : cette dose double n'est nullement dangereuse. Si d'ailleurs on ne désirait injecter que 1 cc., 5 de glycol ou de glycérine pour 250 cc. de solution de 606, il n'y aurait qu'à diminuer de moitié la proportion de glycol ou de glycérine des formules précédentes. Dans ces formules, la dose a été doublée simplement pour faciliter la dissolution du 606.

sé sont comportées exactement comme les solutions glucosées précédentes.

Enfin, il en est de même encore pour des solutions contenant 0 gr., 05 de 606 + 0 cc., 3 de glycérine à 1 pour 2 + 4 cc. de glucose à 30 pour 100 (c'est-à-dire 12 gr. de glucose pour 0 gr. 50 de 606) et conservées à l'abri de l'air. La conservation de telles solutions peut être maintenue pendant assez longtemps, il aura là un moyen très pratique d'obtenir le 606 dissous pour le garder en ampoules en vue de la préparation extemporanée des solutions injectables. Pour les injections intramusculaires, le contenu des ampoules serait même injectable directement, sans dilution aucune. C'est là une question dont je poursuis l'étude.

Un point capital était de savoir si ces solutions, dont l'aspect physique ne présentait pas de modification apparente, n'étaient point devenues plus toxiques par suite de leur conservation. Dans les limites de durée de mes observations, je n'ai constaté aucune augmentation de toxicité, en étudiant les effets de leur injection dans les veines chez le cobaye, comparativement à des solutions de même composition, injectées immédiatement ou peu de temps après à leur préparation. L'addition de glucose paraît donc dès maintenant susceptible de réaliser un progrès notable dans la technique de l'administration du 606.

Cette addition possède bien réellement une action conservatrice, *stabilisante*, car l'addition de glucose faite ultérieurement à une solution déjà altérée et ayant spontanément précipité n'amène en aucune façon la dissolution du précipité.

J'ai essayé encore un autre mode de préparation de la solution acide, qui découle logiquement des faits précédents et de faits que j'ai antérieurement étudiés : il consiste à remplacer l'eau salée à 9 pour 1000 par une solution isotonique de glucose.

On se rappelle que j'ai proposé, dans les cas où l'organisme est susceptible de faire de la rétention chlorurée, de remplacer les injections de sérum artificiel ordinaire par des injections de sérums achlorurés, constitués par de simples solutions de sucres (glucose surtout) isotoniques ou para-isotoniques. Ces injections sucrées ont d'ailleurs sur l'injection salée une série d'avantages, sur lesquels je n'insiste pas ici, qui permettent et indiquent leur emploi dans de

nombreux autres cas (1). Il n'y a donc aucun inconvénient à substituer le glucose isotonique à l'eau salée dans la préparation des solutions de 606 ; au contraire, les solutions obtenues sont plus stables. La solution isotonique est, pour le glucose cristallisé, à 47 pour 1000 (45 en chiffres ronds) ; on peut cependant utiliser une solution qui soit simplement voisine de l'isotonie, à 40 pour 1000 par exemple. La préparation de la solution de 606 se fait exactement comme dans le cas de l'emploi de l'eau salée ordinaire.

ÉTAT DU DÉRIVÉ ARSENICAL DU 606 DANS LE SANG APRÈS L'INJECTION INTRAVEINEUSE ACIDE OU ALCALINE : PRÉCIPITATION DU DIOXYDIAMIDOARSÉNOBENZOL. — Nous avons étudié jusqu'ici les conditions de préparation, de conservation, d'activité et d'innocuité des solutions acides de dichlorhydrate de dioxydiomidoarsénobenzol. Pour justifier d'une façon plus rigoureuse encore l'emploi de ces solutions en injection intraveineuse, il y avait lieu de rechercher comment elles se comportaient au contact du sang, quelle était leur action sur la coagulabilité du sang, sur les globules, sur le plasma ou le sérum,

1) C. FLEIG. Les solutions de sucres isotoniques ou para-isotoniques employées comme sérums artificiels achlorurés. I. La diurèse liquide et l'élimination sucrée sous l'influence respective du glucose et du lactose. *C. R. Soc. Biol.*, LXIII, 20 juillet 1907, p. 190.

Les solutions de sucres isotoniques ou para-isotoniques... II. La diurèse solide sous l'influence respective du glucose et du lactose. *C. R. Soc. Biol.*, LXIII, 27 juillet 1907, p. 229.

Valeur diurétique du sérum artificiel ordinaire et des solutions de sucres isotoniques ou para-isotoniques employées comme sérums achlorurés. *C. R. S. Biol.*, LXIII, 19 oct. 1907, p. 351.

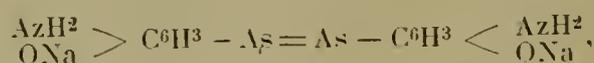
Sur les sérums artificiels achlorurés diurétiques réalisés par les solutions isotoniques ou para-isotoniques de sucres glucose, lactose mannite. *Bull. de la Soc. de thérap. de Paris*, 9 juin 1909, 336-343. Reproduit in *Bull. génér. de thérap.*, CLXIII, 15 juillet 1909, 48-56 et in *Marseille médical*, XLVI, 1^{er} juillet 1909, p. 389-397.

Sur les injections de solutions isotoniques de chlorure de calcium ou de sérums fortement calciques, de solutions isotoniques ou hypertoniques de sucres et sur l'ingestion ou les lavements d'eau abondants, avant et après l'anesthésie générale. *Acad. des Sciences et Lettres de Montpellier*, 7 juin 1909 et *Presse médicale*, 29 janvier 1910.

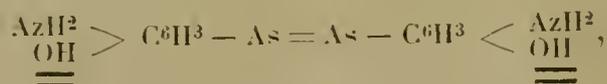
et quelles modifications elles pouvaient faire subir à la pression sanguine.

On sait que si l'on injecte dans le sang une solution quelconque à réaction acide ou alcaline, dont l'acidité ou l'alcalinité ne soit pas apparente, mais vraie, c'est-à-dire due à une *fonction* acide (comme dans HCl) ou alcaline (comme dans NaOH) (1), l'acidité ou l'alcalinité de cette solution se trouve immédiatement modifiée, par suite du mécanisme régulateur humoral de l'organisme, qui tend à ramener le sang à sa réaction normale, c'est-à-dire à sa réaction d'alcalinité *apparente* (l'alcalinité du sang étant due en effet surtout au phosphate acide de soude et au bicarbonate de soude, sels acides à réaction alcaline *apparente*).

Si donc on injecte dans le sang *la solution alcaline contenant le dérivé disodique du dioxydiamidoarsénobenzol*,



c'est-à-dire la solution habituellement préconisée pour l'injection intraveineuse de 606, l'alcalinité *vraie* de la solution — qui constitue une réaction anormale dans le sang — va être immédiatement neutralisée, l'excès de soude libre et vraisemblablement aussi la fonction sel de phénol (groupe — ONa) du dérivé disodique réagissant sur l'acide carbonique du sang et peut-être secondairement sur les phosphate et bicarbonate acides ($\text{PO}^4 \text{HNa}^2$ et $\text{CO}^3 \text{NaH}$): à priori, il paraît donc probable que *le dérivé arsenical introduit dans le sang ne reste pas à l'état de dérivé disodique, mais passe à l'état de dioxydiamidoarsénobenzol*,



insoluble dans l'eau.

(1) L'alcalinité due au $\text{CO}^3 \text{NaH}$ ou au $\text{PO}^4 \text{HNa}^2$ par exemple n'est pas une alcalinité vraie, mais *apparente*, puisqu'elle est due à l'hydrogène acide non saturé.

nables de sérum sanguin et d'acide chlorhydrique à 0,4 pour 1000 et à des concentrations même bien plus élevées.

Le glycol ou la glycérine pouvant être utilisés comme solvants dans la préparation des solutions de 606 n'ont pas non plus d'action précipitante.

Le seul précipité qui se forme dans le sang est donc le précipité de la base du 606, le dioxydiamidoarsénobenzol proprement dit, et il se forme aussi bien dans le cas de l'injection alcaline que dans les cas de l'injection acide (1). Ce fait, quoique aussi inattendu que paradoxal au premier abord, est parfaitement établi par les données que je viens d'exposer ; il montre l'inutilité absolue de l'addition de soude aux solutions à injecter dans les veines.

Il est d'ailleurs pleinement corroboré par les expériences que j'ai faites *in vitro* sur l'action des solutions alcalines ou acides de 606 sur le sérum sanguin. Si l'on fait des mélanges de solutions acides de 606 au titre que j'ai indiqué (0 gr. 50 à 0 gr. 60 de 606 pour 250 à 300 cc. d'eau salée) et de sérum sanguin (chien, lapin ou homme), dans les proportions de 250 cc. de solution de 606 pour 5000 cc. de sang environ, c'est-à-dire dans des proportions voisines de celles qui sont réalisées physiologiquement dans le système circulatoire après l'injection intraveineuse de 606 chez l'homme, on constate la production immédiate d'un léger précipité blanc jaunâtre, très finement floconneux, facilement divisible par agitation en particules ténues, et qui n'est autre que le dioxydiamidoarsénobenzol. Au bout de plusieurs heures, le précipité commence à se tasser au fond du tube, mais s'émulsionne à nouveau très facilement et uniformément au sein du liquide par simple agitation. Le même précipité se forme toujours, avec les mêmes caractères physiques, si l'on augmente la quantité de solution de 606 par rapport à la quantité de sérum.

Si l'on fait des mélanges analogues, mais en utilisant la solution

1 Le fait de la précipitation dans le sang de substances injectées dans les veines sous forme soluble ne constitue certainement pas une exception et il doit en être de même pour bon nombre de préparations qui, injectées à l'état non insoluble, donnent lieu ensuite à des précipitations au contact du sang mélanges colloïdaux par exemple.

alcaline au lieu de la solution acide, le même phénomène de précipitation se produit, pourvu que l'alcalinité de la solution ne soit pas de beaucoup supérieure à celle qui est nécessaire à salifier les deux fonctions phénoliques du dioxydiamidoarsénobenzol, c'est-à-dire pourvu que la solution ne contienne qu'un très minime excès de soude *libre* et que presque toute la soude ait été fixée dans les groupes —ONa du dérivé disodique. Si la solution contient au contraire un excès notable de soude libre, la précipitation ne se produit pas, l'excès de soude empêchant l'action de l'acide carbonique et des sels acides du sang sur les groupes —ONa du dérivé disodique; mais ce n'est que *in vitro* que cette absence de précipitation est possible; *in vivo* la précipitation doit toujours avoir lieu, car l'excès de soude libre introduit dans le sang est immédiatement neutralisé et les facteurs précipitants peuvent alors agir sur le dérivé disodique.

Il est donc parfaitement établi que, *soit qu'on injecte dans les veines la solution alcaline (dérivé disodique), soit qu'on injecte la solution acide (dichlorhydrate ou 606 proprement dit), le composé arsenical précipite immédiatement dans le sang sous forme de dioxydiamidoarsénobenzol*. Il est extrêmement intéressant de constater qu'une substance arrivant en somme dans le sang sous la forme insoluble possède néanmoins une action thérapeutique remarquablement énergique; *cette phase initiale d'insolubilisation étant peut-être une des raisons de la faible toxicité du composé arsenical*: si de ces faits on rapproche le fait, bien établi actuellement, de l'élimination rapide du 606 après injection intraveineuse (4 ou 5 jours), on est vraisemblablement en droit de conclure que le dioxydiamidoarsénobenzol, après sa précipitation dans le sang, doit être assez vite solubilisé ou transformé, ces modifications ne pouvant d'ailleurs être que le résultat d'une activité des éléments figurés du sang, puisque le sérum sanguin est *normalement* incapable de les produire.

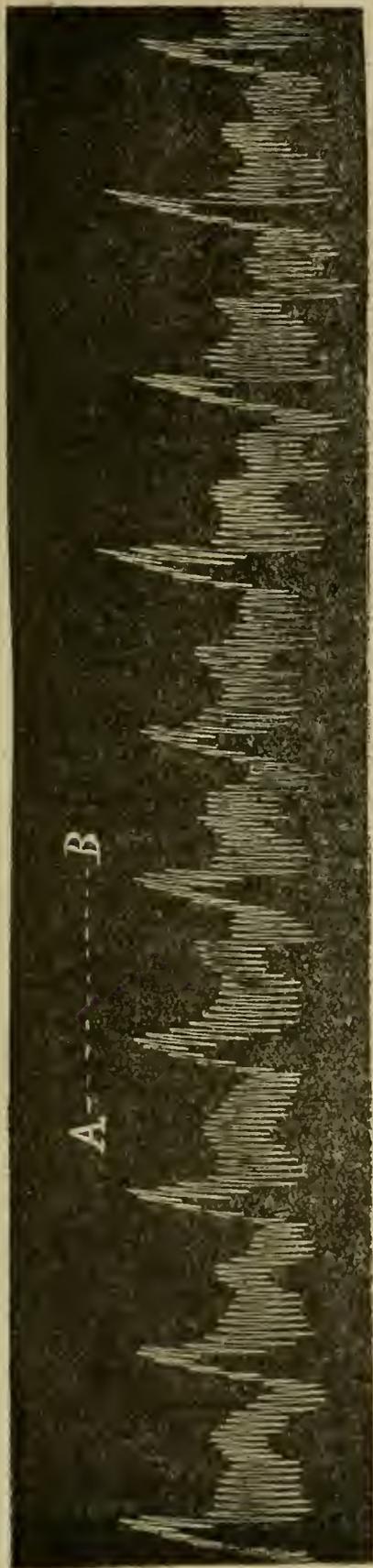
ACTION DES SOLUTIONS ACIDES DE 606 SUR LE SANG ET LA PRESSION SANGUINE. — En ce qui concerne l'action des solutions acides de 606 sur le sang, j'ai encore recherché l'effet qu'elles pourraient avoir, soit *in vitro*, soit *in vivo*, sur la coagulabilité et sur les globules rouges, en opérant sur du sang de chien, de lapin ou

d'homme. *In vitro*, la coagulation d'échantillons de sang additionnés de solution acide de 606 au titre habituel (avec ou sans glycérine ou glycol) et dans des proportions analogues à celles qui sont réalisées physiologiquement dans le sang après l'injection ordinaire de 606, s'est produite dans les mêmes limites de temps que celle d'échantillons de sang témoins additionnés de proportions identiques d'eau salée à 9 pour 1000 (quelquefois seulement, *très léger* retard de coagulation pour les échantillons additionnés de solution de 606). *In vivo*, aucune différence dans la coagulabilité après injection comparative de solution acide et d'eau salée physiologique.

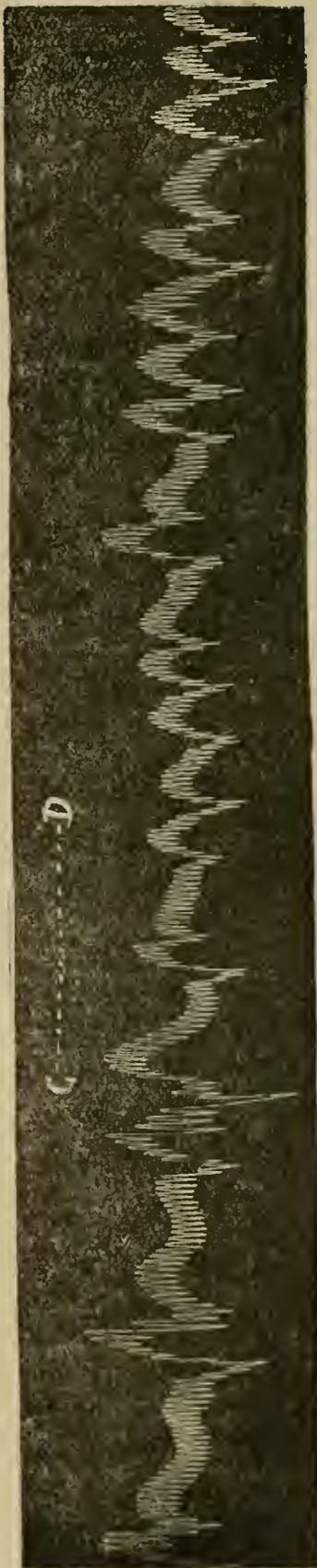
Des comparaisons analogues, faites sur du sang défibriné ou sur des globules lavés en suspension dans du sérum artificiel, n'ont montré aucune action spéciale de la solution acide de 606 sur les globules rouges. Pas de signes non plus de destruction globulaire dans l'urine après les injections intraveineuses de solution acide, chez le chien, le lapin ou l'homme.

Enfin, l'injection intraveineuse de solution acide, avec ou sans glycol ou glycérine, ne modifie pas appréciablement la pression sanguine, ainsi qu'on peut en juger d'après les tracés ci-joints, pris chez un chien de 5 kilogrammes, à trois quarts d'heure d'intervalle.

Voir tracés ci-après.



Tracé 1. — Chien de 5 kilogr., chloralose. Pression carotidienne. Courbe à grandes oscillations isochrones à la respiration périodique due au chloralose. De A en B, on injecte dans la saphène 10 cc. de solution acide de 606 à 0 gr. 5 pour 100 d'eau salée (un centigramme de 606 par kilogr.).



Tracé 2. — Pris sur le même chien, trois quarts d'heure après le précédent. De C en D, on injecte dans la saphène 10 cc. de solution acide de 606 à 0 gr. 5 pour 100, contenant 0 cc. 3 de glycérine à 1 pour 2 (employée comme solvant préalable dans la préparation de la solution).

Tel est l'ensemble des données d'après lesquelles je crois pouvoir conclure au bien-fondé de l'emploi, en injection intraveineuse, de la solution acide de 606 préparée dans les conditions que j'ai indiquées.

INJECTION INTRAVEINEUSE NEUTRE INSOLUBLE DE DIOXYDIAMIDOARSÉNOBENZOL. — A la suite de l'injection intraveineuse acide dite soluble de 606, j'ai étudié, expérimentalement, l'*injection intraveineuse neutre insoluble de dioxydiamidoarsénobenzol*. L'étude de cette injection était particulièrement indiquée, puisque nous venons de voir que les injections intraveineuses de solutions acides ou alcalines donnaient immédiatement lieu dans le sang à la formation d'un composé insoluble. En outre, elle m'intéressait d'autant plus que, dans des recherches antérieures, j'avais attiré l'attention sur la possibilité d'injecter dans les veines, sans danger aucun, des substances *insolubles*, pourvu qu'elles satisfissent à certaines conditions d'état physique.

J'ai montré en effet, en 1907, qu'on pouvait *injecter dans les veines de grandes quantités d'un sérum à minéralisation complexe répondant schématiquement à la composition minérale du plasma sanguin et contenant en outre de l'hydrate ferrique insoluble, non colloïdal* : l'innocuité de ce sérum se constate à la fois chez l'animal normal, chez les animaux soumis préalablement à des saignées plus ou moins abondantes (chez lesquels par conséquent l'augmentation de coagulabilité du sang facilite la coagulation intravasculaire), et chez l'homme, sain ou malade. Dans divers cas d'anémie même, des injections intraveineuses de 500 cc. et au delà de ce sérum, répétées deux à trois fois par semaine, n'ont jamais provoqué la moindre gêne respiratoire, ni la moindre complication du côté du système vasculaire : bien au contraire, les effets thérapeutiques ont été excellents (1). J'ai pu en outre établir expérimen-

(1) Par exemple, chez une chlorotique ainsi traitée, les globules rouges se sont élevés, au bout d'un mois, de 3.150.000 à 4.950.000 et la valeur globulaire de 0,60 à 0,85 ; dans une anémie grave, chez une hémophilique, ils sont montés en 20 jours de 1.400.000 à 3.100.000, en un mois et demi à 3.950.000 et les hémorragies se sont arrêtées.

talement que le fer insoluble introduit *dans le sang* séjourne beaucoup plus longtemps dans l'organisme que s'il est injecté sous forme soluble ; *l'injection intraveineuse de fer insoluble a le double avantage de prolonger d'une part l'action du fer dans l'organisme et d'autre part de le mettre rapidement en contact avec celui-ci tout entier, soit directement, grâce au pouvoir solubilisant du sang et des humeurs, soit indirectement par la collaboration de l'action leucocytaire.* L'innocuité de ces injections intraveineuses s'explique par *l'état physique très spécial du précipité d'hydrate ferrique, corps gélatineux, peu dense, peu tassé, dont les particules doivent s'écraser facilement dans les fins capillaires et sont, comme les globules rouges, déformables et élastiques en quelque sorte, les globules du sang eux-mêmes constituant effectivement des éléments « insolubles ».*

J'ajoutais que d'autres substances minérales à l'état gélatineux, telles que la silice, l'hydrocarbonate de cobalt, l'oxyde de nickel ou le sesquioxyde de chrome hydratés, etc., injectés dans les veines en suspension dans divers sérums artificiels, se comportent aussi comme l'hydrate ferrique, leurs caractères physiques expliquant encore ces résultats. L'état gélatineux n'est même pas nécessaire : il suffit d'avoir un précipité ténu et dont les particules s'émulsionnent assez facilement par agitation, sans avoir tendance à rester agglomérées. Je signalais enfin l'intérêt de la méthode pour le traitement de diverses maladies, en indiquant plus spécialement qu'elle pourrait « trouver plus d'une application clinique, notamment pour la *silice, les sels de chaux et de mercure insolubles, etc., appliqués, par exemple, au traitement de certaines formes de tuberculose, de maladies du système osseux, des syphilis graves, etc.* » (1).

1) G. FUGG. Les sérums artificiels à minéralisation complexe et à sels insolubles, injectables dans les veines. *C. R. Acad. Scs.*, CXLV, 22 juillet 1907, p. 286.

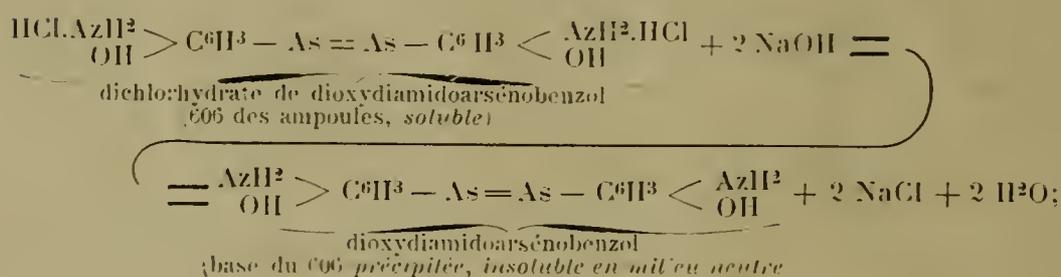
Les injections intraveineuses insolubles. *C. R. Soc. Biol.*, LXIII, 13 juillet 1907, p. 91.

Sérums physiologiques complexes, à sels solubles et insolubles. XLVI. *Congrès des Sociétés savantes de Paris et des départements*, tenu à Paris, avril 1908. CXLVI, p. 60.

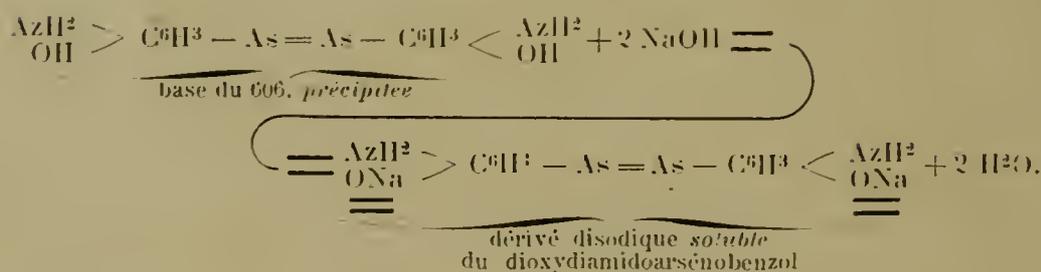
Métrorragies chez une hémophilique vierge, traitées par des injections

J'ai ainsi été amené logiquement à étudier l'injection intraveineuse de dioxydiamidoarsénobenzol insoluble. J'ai employé à cet effet les émulsions neutres préparées suivant une technique analogue à celle qu'ont indiquée L. Michaelis, Wechselmann, Wechselmann et Lange pour les émulsions de Hata en vue de leur injection intramusculaire. On sait que, sous l'influence de l'addition de soude au dichlorhydrate de dioxydiamidoarsénobenzol, il se fait les deux réactions suivantes :

1° dans un premier temps,



2° dans un second temps,



Pour obtenir une émulsion neutre, on traite donc le 606 par une quantité de soude telle qu'après une première précipitation de la base du 606 (dioxydiamidoarsénobenzol) on obtienne une dissolu-

intraveineuses de sérum artificiel à minéralisation complexe et à fer insoluble. *XXI^e Congrès de l'Association française de Chirurgie*, tenu à Paris, 5-10 octobre 1908, p. 270. (Collab. avec de Rouville.)

Le soufre en nature, insoluble, colloïdal ou à l'état naissant, en injections sous-cutanées et intraveineuses. *C. R. Soc. Biol.*, LXIII, 7 déc. 1907, p. 625.

tion du précipité par formation du dérivé disodique ; il suffit alors, pour avoir l'émulsion neutre, d'ajouter à la solution alcaline obtenue de l'acide acétique jusqu'à neutralisation : la base du 606 est alors précipitée sous forme de très fine suspension. On pourrait aussi obtenir la suspension en ajoutant simplement de la soude au 606 jusqu'à neutralisation exacte.

Les suspensions (ou émulsions) que j'ai utilisées pour les injections intraveineuses ont été préparées soit en partant de solutions acides ou alcalines concentrées de 606 (0 gr. 50 de 606 dans 40 à 50 cc. de liquide, avec ou sans glycol ou glycérine préalable), soit en partant de solutions beaucoup plus diluées, de façon à opérer la précipitation du dioxydiamidoarsénobenzol à un état de division plus ou moins grand. Les suspensions obtenues ont été injectées dans les veines, chez le lapin, le cobaye et le chien, soit au titre de dilution où elles avaient été préparées, soit après avoir été ramenées à un taux de concentration plus élevé, par centrifugation et décantation de la couche supérieure liquide. Quelquefois elles ont été, après centrifugations et lavages successifs à l'eau salée ou à la solution isotonique de glucose, finalement émulsionnées dans de l'eau salée pure ou dans le sérum glucosé pur et injectées telles quelles dans les veines. Les résultats que j'ai obtenus sont en parfait accord avec ceux que j'avais antérieurement publiés sur les injections intraveineuses insolubles en général : l'injection intraveineuse de doses très élevées de dioxydiamidoarsénobenzol insoluble, même mises en suspension dans un très petit volume de liquide, ne m'a jamais permis de constater chez l'animal le moindre trouble, ni immédiat, ni consécutif. C'est que l'état physique du précipité de dioxydiamidoarsénobenzol répond par excellence aux conditions propres à le rendre injectable dans les veines : il est constitué de petits flocons ténus, facilement divisibles par agitation en fines particules qui se répartissent uniformément dans le liquide et n'ont aucune tendance à s'agglomérer de façon stable. Sous l'influence de l'injection, la courbe de la pression sanguine ne présente pas de modification appréciable et l'animal ne cesse à aucun moment de paraître normal.

Il en a été ainsi, par exemple, pour ne citer que quelques chiffres, chez un lapin de 1 kil. 880 ayant reçu brusquement dans la veine marginale de l'oreille 10 cc. de suspension de dioxydiamidoarséno-

benzol préparée en partant de 0 gr. 05 de 606 (ce qui correspondrait à une dose de plus de 2 grammes pour un homme de 80 kil.); chez un lapin de 2 kil. ayant reçu de la même façon 8 cc. de suspension préparée en partant de 0 gr. 05 de 606; chez deux lapins de 1 kil. 800 et 1 kil. 820 ayant reçu de la même façon respectivement 12 et 15 cc. de suspension préparée en partant de 0 gr. 07 et 0 gr. 10 de 606 (ce qui correspondrait, dans ce dernier cas, à la dose énorme de 4 gr. 39 de 606 pour un homme de 80 kil.)

Ces animaux, après l'injection, ont augmenté de poids régulièrement et n'ont paru différer en rien d'animaux normaux. Dans certains cas, l'injection intraveineuse insoluble de dioxydiamidoarsénobenzol a été répétée, à 5 à 7 jours d'intervalle, trois fois sur le même animal, sans s'accompagner d'aucun trouble immédiat ni consécutif (suspensions dans des solutions de glucose isotonique).

Cette tolérance remarquable vis-à-vis de l'introduction dans les veines de la base insoluble du 606, si anormale ou invraisemblable qu'elle puisse paraître au premier abord, se comprend cependant fort bien, étant donné l'état physique du précipité et le mécanisme de précipitation (étudié plus haut) des préparations solubles de 606 (alcalines ou acides) dès leur introduction dans le système circulatoire. Dans tous les cas en somme, *qu'il s'agisse d'injection soluble ou insoluble, le dérivé arsenical en circulation dans le sang se trouve à l'état insoluble, pour un temps du moins.* L'injection intraveineuse insoluble de dioxydiamidoarsénobenzol diffère donc bien peu en réalité de l'injection soluble, alcaline ou acide; bien que je ne l'aie pas encore employée chez l'homme, je l'utiliserai à la première occasion. Rien ne dit, à priori, que l'effet thérapeutique soit le même que dans le cas des injections solubles, car il est possible que la solubilisation ou la transformation ultérieure du composé insoluble dans le sang et même l'élimination de ce composé (1) deux

1. J'entreprends actuellement des recherches expérimentales sur l'élimination comparative de l'arsenic après injection dite soluble et après injection insoluble, ainsi que sur la durée de séjour comparative de l'arsenic dans le sang. J'établis des recherches de même genre sur l'élimination d'une forme d'arsenic métalloïdique insoluble parfaitement tolérée en injection intraveineuse.

facteurs en relation certaine avec l'action thérapeutique) présentent des différences suivant que le composé insoluble s'est formé dans le sang (cas de l'injection dite soluble) ou qu'il a été préparé *in vitro* et introduit ensuite dans le sang (cas de l'injection insoluble).

Quoi qu'il en soit, les résultats actuellement acquis de l'injection intraveineuse insoluble de dioxydiamidoarsénobenzol apporte un nouvel argument en faveur de la proposition que j'émettais en 1907, à savoir : « nous ne devons plus accepter aussi rigoureusement qu'on l'a fait jusqu'à aujourd'hui les données classiques sur la production d'embolies et de coagulations intravasculaires mortelles par introduction de corps insolubles dans les veines. » La nocuité ou l'innocuité dépend de l'état physique du composé insoluble.

Résumé et conclusions. — *La solution acide de 606, faite avec ou sans solvant préalable (glycol ou glycérine) et à un taux de dilution suffisamment étendu (0 gr. 50 à 0 gr. 60 de 606 pour 250 à 300 cc. de sérum artificiel) est d'une préparation extrêmement facile, plus simple que celle de la solution alcaline, et courient aussi bien que celle dernière solution pour l'injection intraveineuse. L'injection intraveineuse de solution acide de 606 s'accompagne elle-même d'effets thérapeutiques très actifs.*

La solution acide peut être stabilisée, en vue de sa conservation, par addition de glucose (3 à 5 grammes de glucose pour une dose habituelle de 606). A ce point de vue et à d'autres, on peut même substituer à l'eau salée à 9 pour 1000, qui entre dans la préparation de la solution acide, une solution de glucose isotonique (47 pour 1000) ou para-isotonique (40 pour 1000). La toxicité des solutions acides conservées, après addition de glucose, pendant une quinzaine de jours, ne s'est pas, expérimentalement, montrée modifiée.

*La solution acide de 606 n'exerce aucun effet nocif sur le sang, ainsi que le montrent : 1^o l'étude de la coagulabilité après addition de solution acide à des échantillons de sang *in vitro* ou après injection intraveineuse de celle dernière ; 2^o l'examen d'échantillons de sang défibriné ou d'émulsions de globules lavés ; 3^o l'examen des urines après l'injection intraveineuse. — Cette même injection de solution acide ne produit pas, expé-*

riementalement, de modification appréciable de la pression sanguine.

L'étude des phénomènes de neutralisation du dichlorhydrate de dioxydiamidoarsénobenzol par la soude d'une part, de l'action du sérum sanguin et de l'acide carbonique sur le dérivé disodique contenu dans les solutions alcalines de 606 et sur le dichlorhydrate lui-même d'autre part, démontre la conclusion suivante, paradoxale en apparence, mais rigoureusement établie : soit qu'on injecte dans les veines la solution alcaline (dérivé disodique), soit qu'on injecte la solution acide (dichlorhydrate ou 606 proprement dit), le composé arsenical précipite immédiatement dans le sang sous forme de dioxydiamidoarsénobenzol. Il est donc absolument inutile, puisque le résultat final est le même, d'employer la solution alcaline en injection intraveineuse. Le précipité de dioxydiamidoarsénobenzol est d'ailleurs le seul qui se forme sous l'influence de l'injection acide, le taux de l'acidité de la solution étant beaucoup trop faible pour produire une seconde précipitation par action de HCl sur les albuminoïdes du sang, ainsi que le montre l'expérience. — Dans un second temps, le précipité de dioxydiamidoarsénobenzol doit être solubilisé ou transformé (action leucocytaire vraisemblable), pour permettre l'élimination de l'arsenic.

Expérimentalement, on peut injecter dans les veines, sans le moindre danger, d'énormes quantités d'émulsions neutres de dioxydiamidoarsénobenzol insoluble en suspension dans l'eau salée ou la solution de glucose isotonique, le composé injecté réunissant toutes les conditions d'état physique requises pour l'innocuité de l'injection intraveineuse insoluble. Donc, qu'il s'agisse d'injection soluble (alcaline ou acide) ou insoluble, le dérivé arsenical mis en circulation dans le sang se trouve toujours à l'état insoluble, pour un temps du moins. Ainsi se trouve établi un nouvel argument en faveur de l'innocuité et de l'intérêt des injections intraveineuses insolubles, sur lesquelles j'ai attiré l'attention dès 1907.

Section des Sciences

Séance du 14 novembre 1910

Sont présents les membres qui ont signé au registre.

M. Fonzes-Diacon fait une communication sur le crude ammoniac, insérée au Bulletin.

M. Moye présente quelques observations sur les éclipses de lune.

Sont élus, pour 1911 : M. Planchon, devenant de droit président ; MM. Leenhardt, vice-président ; E. de Rouville, secrétaire ; Dubosq, secrétaire-adjoint.

Le Crude ammoniac dans la fumure de la vigne

Le vin se vend dans le Midi ; voici la crise viticole terminée, toutes les industries qui gravitent autour de la vigne envisagent une nouvelle ère de prospérité. Les fabricants d'engrais peu scrupuleux cherchent à s'approvisionner partout de matières premières dont la plus grande qualité soit de renfermer un élément utile de peu de prix qu'ils pourront revendre ensuite comme s'il était de première qualité.

La plupart de ces matières premières, déchets de toute origine, sont surtout employées pour diluer des principes fertilisants, riches en éléments utiles, de façon à obtenir des engrais plus volumineux, qui, tout en constituant une bonne fumure, donneront plus de légèreté, plus de porosité au sol.

Les éléments fertilisants qu'elles renferment sont non seulement peu abondants, mais encore fort peu assimilables ; mais comme ils sont dosés en même temps que les éléments très assimilables des principes fertilisants riches, l'acheteur les paiera au même taux.

Ce n'est là qu'une petite tromperie courante, mais qui devient beaucoup plus grave quand la matière première renferme une substance véritablement toxique et c'est le cas du « crude ammoniac ».

Cette désignation anglaise, que l'on peut traduire « ammoniacque impure », s'applique à un produit résiduel complexe de l'épuration chimique du gaz d'éclairage, constitué par un mélange de

sciure de bois, de sulfate de chaux, de soufre, d'hydrate et de sulfure de fer, plus ou moins imprégné de bleu de prusse et de sels ammoniacaux, notamment de *sulfocyanate d'ammonium*. Les usines à gaz en produisent de grandes quantités et ne demandent qu'à s'en débarrasser..... au meilleur prix possible.

Or si les sels ammoniacaux en général constituent de précieux engrais à cause de leur transformation rapide, par les bactéries du sol, en nitrates directement absorbés par les radicules des plantes, il en est un en particulier dont la grande toxicité vis-à-vis des végétaux a été brillamment démontrée par les expériences de M. Coupin : c'est le sulfocyanate d'ammonium.

Il est vrai que ce sel peut, sous l'influence des ferments du sol, se transformer en composés ammoniacaux non toxiques, véritables aliments même, mais encore faut-il que cette décomposition ait été complète avant le départ de la végétation.

Dans le cas contraire ce n'est pas un aliment que la plante absorbera, en se réveillant de sa torpeur de l'hiver, mais bien un véritable poison dont l'effet ne tardera pas à se faire sentir et se traduira par des arrêts de végétation donnant à la souche un aspect buissonneux ; au lieu de ces belles mannes, espoir du viticulteur, celle-ci ne portera plus que des sarments rabougris et des feuilles à aspect desséché.

C'est ce qu'il a été permis d'observer cette année, où les pluies abondantes de l'hiver ont reculé l'époque de l'épandage des fumiers jusqu'au milieu du printemps, dans les propriétés où des engrais à base de « crude ammoniac » avaient été employés.

L'action toxique de cet engrais était mis hors de doute par ce fait que dans des vignes fumées mi-partie avec du guano de poisson ou du mare de colle et mi-partie avec l'engrais à base de crude, seule cette dernière partie présentait des souches rabougries portant une bien maigre récolte.

En grattant le sol au pied des souches malades, il nous fut possible de retrouver des masses d'engrais aggloméré ; or dans cet engrais, du sulfocyanate d'ammonium non décomposé a été encore retrouvé. Alors que dans les échantillons d'engrais, conservés dans des sacs, il en existait environ 1 gramme %, l'analyse en a décélé environ 10 centigrammes % dans l'engrais exhumé après trois mois d'enfouissement.

Cet exemple montre combien il convient d'être prudent dans l'emploi d'engrais à base de crude ammoniac ; il est bien certain que les dangers à faire courir à la vigne seront d'autant moins grands que l'épandage aura lieu plus précocement, fin de l'automne ou commencement de l'hiver ; il convient en outre, comme le recommandent, à l'heure actuelle, les prospectus de certaines usines à gaz, de l'étaler largement à l'air plutôt que l'enfouir par un labour au pied des souches, afin de hâter la transformation des sulfocyanates en composés ammoniacaux non toxiques.

Enfin il me semble que le mélange d'une substance qui dans certaines circonstances peut produire des effets si désastreux, devrait toujours être signalé sur l'acte de vente, car, si quelques propriétaires veulent courir le risque de l'employer, il ne serait pas juste d'en faire subir l'expérience à ceux qui, à bon droit, se méfieraient quelque peu d'un engrais si inconstant.

Pour terminer, quelques caractères permettant de déceler la présence du crude ammoniac dans un engrais composé : celui-ci aura une couleur gris bleuté, une odeur rappelant un peu celle du goudron ; si on en traite une petite quantité par de l'eau, la liqueur filtrée prendra une belle couleur rouge sang par addition d'une goutte de perchlorure de fer. Enfin, si on en traite une partie par du sulfure de carbone, le liquide filtré abandonnera, par évaporation spontanée, des cristaux de soufre imprégnés de matières grasses dont on pourra les purifier par lavage à l'éther.

Il arrive parfois que le crude a été débarrassé, par un traitement chimique, des composés cyanurés, notamment du sulfocyanate d'ammonium ; dans ce cas c'est une matière diluante qui n'a aucune valeur fertilisante, mais qui a du moins l'avantage de n'être nullement dangereuse.

Docteur FONZES-DIACON.

Section des Lettres

Séance du 21 novembre 1910

Sont présents les membres qui ont signé au registre.

La section décide de demander la vacance de la place de M. Malavialle.

Sont élus pour 1911 : M. Gervais devenant de droit président. MM. Héraud, vice-président ; Mercier, secrétaire ; Vianey, secrétaire-adjoint.

Réunions générales de l'Académie

Séance du lundi 18 juillet 1910

La séance est ouverte à 8 h. et demie sous la présidence de M. le docteur Puech, vice-président. Étaient présents les membres dont les noms figurent sur le registre. Il est donné lecture des procès-verbaux des sections et du procès-verbal de la dernière réunion générale. A l'occasion du procès-verbal de la Section de Médecine, M. Jadin demande la parole et déclare pouvoir attester que le mémoire présenté par M. Delanoë pour le concours du prix Jaumes est parvenu à Montpellier avant le 31 décembre 1909; sur le conseil de M. Jadin, ce mémoire a été dans le délai prescrit apporté à M. Peissi qui devait le remettre au secrétariat général.

L'ordre du jour appelle l'examen de la question de l'attribution du prix Jaumes.

M. le docteur Fleig donne lecture du rapport de la commission. Ce rapport conclut au partage du prix dans la proportion des trois quarts à M. Delanoë et d'un quart à M. Lisbonne. Les conclusions de ce rapport ont été soumises à la Section de Médecine qui a été également saisie d'une lettre de M. Lisbonne et qui a renvoyé la décision à prendre à la réunion générale.

M. le docteur Rauzier demande la parole pour appuyer les propositions de la commission. M. Lisbonne a soulevé une double

objection. Il a fait valoir que le mémoire de son concurrent M. Delanoë n'avait pas été remis au secrétaire général avant la date fixée par le programme du concours : les décisions de la commission ont été prises en l'absence d'un de ses membres retenu à Paris par le service du jury du concours d'agrégation. M. Rauzier estime que ces objections ne sont pas déterminantes. Le règlement du concours prescrit le dépôt des travaux et mémoires au secrétariat général : un employé à l'Académie préposé au service du secrétariat avait donc qualité pour recevoir ce dépôt. Les membres de la commission ont été régulièrement convoqués : l'absence d'un de ses membres ne viciait pas les délibérations de la commission ; les décisions ont été prises à l'unanimité des membres présents. M. le docteur Tédénat déclare qu'au moment où la commission a statué, le concours d'agrégation auquel il participait comme juge n'était pas terminé : la convocation a dû lui être envoyée mais ne lui est pas parvenue. Il exprime le regret qu'on n'ait pas jugé bon d'attendre son retour.

Personne ne demandant plus la parole, M. le Président met aux voix les conclusions du rapport de la commission. A mains levées, par 27 voix contre une ces conclusions sont adoptées.

La séance est levée à 9 heures et demie.

Séance du 28 novembre 1910

La séance est ouverte à 5 heures et demie du soir sous la présidence de M. le Dr Amans, président.

Etaient présents les membres qui ont signé au registre.

Il est donné lecture des procès-verbaux des séances des sections et de la dernière réunion générale. M. Moye, remplaçant M. Charmont empêché, donne lecture de la correspondance, comprenant notamment une lettre de démission de M. Chaudier qui est nommé membre correspondant.

L'ordre du jour appelle les élections du Bureau pour 1911. M. le

D^r Puech, vice-président, passe de droit à la présidence. M. Valéry est élu vice-président à l'unanimité.

La vacance de la place laissée libre par M. Chaudier est déclarée sur la demande de la Section des Sciences. Sur la demande de la Section des Lettres, il est procédé à la déclaration de la vacance de la place de M. Malavialle.

M. le professeur Puech fait une communication sur une *querelle entre accoucheurs en l'an XII*.

Les antagonistes furent l'illustre et officiel Baudelocque et Sacombe, un irrégulier de la médecine, cherchant à racoler de la clientèle à Paris, par tous moyens, même suspects. Polygraphe et charlatan, il ne dédaignait pas de traiter l'accouchement en vers parfois légers, mais généralement plutôt mauvais. Son procès avec Baudelocque naquit à la suite d'un accouchement suivi de mort après lequel Sacombe dirigea une campagne de presse violente contre l'accoucheur officiel.

Sacombe fut condamné à des dommages-intérêts comme diffamation. Il avait d'ailleurs l'habitude d'attaquer toute personne connue. D'ailleurs, aucune faute professionnelle n'était à reprocher à Baudelocque, dans l'état de la science de son temps.

M. le professeur Rodet fait ensuite une communication sur *la fièvre typhoïde traitée par le sérum*. — L'orateur expose la gravité de la mortalité typhique, ainsi que de sa morbidité, spécialement parmi les jeunes. En vue de la prophylaxie hygiénique et vaccinale, il y a lieu d'étudier le traitement par l'emploi de sérums, c'est-à-dire par un moyen de guérison et non de prévention.

L'orateur a longuement étudié la question au moyen d'un sérum préparé avec un cheval auquel sont injectées des cultures typhiques. Les malades soumis à des injections de ce sérum à la dose de 5 à 10 cent. cubes, et traités du cinquième au onzième jour de la maladie, montrent des défervescences de température très marquées, donnant à la maladie l'allure d'une typhoïde avortée, dans une proportion importante. Au surplus, des progrès sont constants, à mesure que les observations se prolongent.

Personne ne demandant plus la parole, le président remercie les orateurs de leurs intéressantes communications.

La séance est levée à sept heures.

La Fièvre typhoïde traitée par le sérum

MESSIEURS,

Pour être moins meurtrière que la tuberculose, la fièvre typhoïde n'en est pas moins une maladie dont il y a un intérêt majeur à réduire les méfaits. Pour ne parler que de notre région, les villes méridionales, et Montpellier particulièrement, payent chaque année un assez lourd tribut à la maladie ; et celle-ci frappe surtout les jeunes, les éléments les plus précieux de la population.

C'est donc un important problème que la lutte contre la fièvre typhoïde. Le but peut être visé par trois grands moyens : 1° la prophylaxie par l'*hygiène*, surtout par l'hygiène de l'eau potable ; 2° la prophylaxie par la *vaccination* ; 3° les perfectionnements des méthodes de traitement. Les deux premiers moyens ont pour but de *prévenir* ; le troisième a pour but de *guérir*.

Parmi les méthodes de traitement fournies par les progrès de la bactériologie, il en est une particulièrement intéressante, c'est la sérothérapie. Ici, se présente la distinction foncière entre les « vaccins » et les « sérums », distinction que j'ai développée dans une précédente communication. Les « vaccins » ont pour but principal de *préserver* les individus des maladies ; les « sérums » ont avant tout la prétention de *guérir*. Les « vaccins » sont les agents virulents eux-mêmes, les microbes, choisis dans un état approprié, ou encore des produits qui en dérivent

directement ; les « sérums » sont tout autre chose : je rappelle brièvement en quoi ils consistent.

Un animal est en proie à une maladie microbienne. Il se passe dans son intimité des réactions extrêmement délicates, inconnues dans leur essence, qui aboutissent à la production de corps chimiques d'un très grand intérêt, un peu mystérieux, vu que jusqu'ici on ne sait pas les isoler et qu'ils ne se révèlent que par leurs actions biologiques ; il est mieux de dire que ce sont des *propriétés* nouvelles qui apparaissent chez cet animal infecté. C'est dans son sang qu'elles se montrent ; elles tendent à maîtriser le microbe cause de l'infection, à le faire mourir dans l'intimité des tissus, et aussi à annihiler ou neutraliser les sécrétions de ce microbe, au moyen desquelles il empoisonne l'organisme, c'est-à-dire les poisons microbiens. Et, si l'animal guérit, ces mêmes propriétés survivent à la maladie plus ou moins longtemps : désormais, grâce à elles, ce sujet se défendra très efficacement contre une nouvelle attaque éventuelle du même microbe.

Si maintenant on emprunte à cet animal guéri son sang, qui est ainsi devenu un antidote contre le microbe considéré, et qu'on injecte ce sang à un autre animal, on communique à celui-ci un surcroît de défense à l'égard de la même maladie : le sang de l'animal guéri est devenu un remède pour un autre sujet atteint de la même affection.

Et voilà constituée une méthode générale de préparation d'un remède spécifique contre une maladie infectieuse. On prend un animal, on lui donne la maladie en question, ou plus exactement on le soumet à l'action du microbe de cette maladie ou de ses produits ; on lui fait subir cette influence d'une façon répétée, lente, progressive, on l'oblige à se défendre contre des doses croissantes du microbe ou du poison microbien, on le force à s'imprégner de plus en plus des principes qui en sont le contre-poison, on dit qu'on l'« immunise ». Quand on juge qu'il est à point, on le saigne ; on sépare le sérum de son sang. Ce sérum est le remède de la maladie visée. Telle est la base de la sérothérapie.

En principe, on a pu concevoir l'espoir de préparer un tel sérum pour chaque maladie infectieuse. Et cependant, toutes les maladies microbiennes n'ont pas jusqu'ici, tant s'en faut, bénéficié également de la sérothérapie. Les raisons en sont multiples ; il ne

n'est pas possible de les indiquer ici. Je dirai seulement que si, en principe, il n'y a qu'une méthode de préparation d'un sérum thérapeutique, et c'est l'« immunisation » graduelle d'un animal, particulièrement d'un sujet facile à manier et susceptible de donner beaucoup de sang, le cheval, la méthode de préparation doit varier dans ses détails pour chaque maladie en particulier. Cela s'explique par le fait que, chez l'animal guéri ou artificiellement immunisé, ce n'est pas *une seule* propriété qu'a acquise son sang ou son sérum, ce sont des propriétés *multiples* ; et celles-ci sont loin d'avoir la même valeur thérapeutique. Or, suivant que l'on fait l'immunisation dans telle ou telle condition, suivant l'état dans lequel on prend le microbe pour en imprégner l'animal fournisseur du sérum, suivant qu'on emprunte à ce microbe, pour ce faire, tel ou tel de ses multiples produits, on développe inégalement les diverses propriétés possibles du sérum : on pourra donner ou non le pas à celle de ces propriétés que l'on recherche particulièrement. Bien mieux, il suffit quelquefois d'une nuance au premier abord insignifiante, il suffit par exemple, sans faire varier la matière d'immunisation, de l'introduire, soit sous la peau, soit dans les veines, pour que les propriétés du sérum obtenu ne soient pas les mêmes. Et le problème se complique, si j'ajoute que, parmi les propriétés acquises par le sérum de l'animal immunisé, telle sera toujours utile, telle autre pourra être utile, ou manquer son but, ou même être nuisible, suivant les circonstances, représentant comme une arme à deux tranchants.

Donc : en théorie, il est facile de préparer un sérum contre une maladie microbienne ; en pratique, c'est un problème difficile que de réaliser un *bon* sérum pour un cas donné.

Le premier, Chantemesse a tenté de préparer un sérum contre la fièvre typhoïde. Quel que soit le jugement que l'on porte sur les résultats qu'il a publiés (et, pour mon compte, j'estime que les premiers du moins étaient démonstratifs), deux faits sont frappants : c'est d'abord que depuis longtemps il n'a pas fait connaître ses résultats, ni fait savoir à quel procédé de préparation du sérum il s'est arrêté, ni même s'il continue à le préparer ; en second lieu, ce qui est sûr, c'est que Chantemesse n'a pas réussi à faire entrer la sérothérapie antityphique dans la pratique : tandis que partout on

traite la diphtérie par le sérum, la fièvre typhoïde reste encore étrangère à la sérothérapie.

A la suite de Chantemesse, j'avais abordé ce problème. Avec M. Lagriffoul, j'ai fait de longues recherches en vue de la préparation d'un sérum utilisable pour le traitement de la fièvre typhoïde. Après de longs tâtonnements, de multiples déboires, après avoir patiemment étudié notre sérum au laboratoire sur les animaux d'expérience, nous nous sommes crus autorisés à passer du laboratoire à l'hôpital et à entreprendre des essais thérapeutiques. Ces essais ont été poursuivis dans les hôpitaux de Montpellier et de Lyon, grâce à l'obligeance de divers chefs de service. Je remercie particulièrement à Montpellier MM. Grasset, Carrieu et Rauzier.

Nous préparons notre sérum sur le cheval, suivant la règle. Nous injectons au sujet des bacilles typhiques vivants dans les veines, à petite dose d'abord, 0 cc. 25 (car le cheval est un animal relativement à son poids extrêmement sensible au poison typhique) ; puis, à plusieurs jours d'intervalle, des doses croissantes. Au bout de plusieurs mois, on arrive à injecter à un cheval, toujours dans les veines, 20 cc. ; nous n'avons guère jusqu'ici dépassé cette dose, à partir de laquelle le traitement devient très délicat. Il faut ainsi plusieurs mois de préparation graduelle pour qu'un cheval donne un sérum utilisable : le sérum peut être efficace au bout de 3 mois, meilleur après 5 ou 6 mois. On attend une quinzaine de jours après la dernière injection, et l'on saigne l'animal. On sépare le sérum, et on le répartit en flacons ou ampoules, prêt pour l'usage.

Ce sérum, pour être utilisable, doit, injecté sous la peau du cobaye à la dose de 0 cc. 1, le préserver contre l'effet d'une culture de bacilles typhiques injectée dans les veines à dose environ double de celle qui suffit à tuer un cobaye « témoin ».

Pour le traitement d'un malade atteint de fièvre typhoïde, le sérum est injecté sous la peau, à des doses de 5 à 10 cc. Au début de nos essais, nous ne faisons qu'une injection ; plus tard, nous en avons fait deux ou trois, quelquefois quatre, ordinairement à quarante-huit heures d'intervalle.

Nous avons commencé par donner le sérum aux malades que le hasard des services hospitaliers nous présentait, sans nous inquiéter du stade de la maladie ; les résultats ont été douteux. Plus tard, nous nous sommes attachés à faire le traitement *précoce*,

à n'employer le sérum que dans les cas où le malade pouvait recevoir la première injection dans les onze premiers jours de la maladie, en négligeant les cas plus avancés ; les résultats ont pris alors un tout autre caractère.

Notre dernière statistique porte sur 65 malades ainsi traités précocement, c'est-à-dire ayant reçu la première injection de sérum du 5^e au 11^e jour. Pour juger les résultats, le mieux est de considérer les tracés de température des malades. Suivant l'évolution de la courbe thermique après l'usage du sérum, je répartis les 65 malades en un certain nombre de groupes.

Dans un premier groupe de faits, la température a commencé à baisser *précocement* (avant le 15^e jour de la maladie et peu après la première injection de sérum) et la défervescence s'est *rapidement* accentuée. C'est le groupe 1, qui comporte des variantes : souvent la chute de température s'est régulièrement maintenue jusqu'à l'apyrexie (sous-groupe 1 α) ; quelquefois elle n'a abouti à l'apyrexie que d'une façon un peu traînante (sous-groupe 1 β), ou bien la défervescence a été interrompue et suivie d'une reprise, d'ailleurs modérée (sous-groupe 1 γ). Dans le groupe 2, la défervescence a été encore précoce dans son début, mais elle a été lente et graduelle. Dans les groupes suivants, dont il serait aride de donner ici le détail, l'évolution a été de moins en moins favorable.

Chez les malades des groupes 1 et 2, une amélioration suit de très près l'administration du sérum, et l'abaissement de la température commence plus tôt que cela n'a lieu d'ordinaire. Toutefois, la durée de la fièvre typhoïde, laissée à elle-même, est très variable ; les formes courtes s'observent en l'absence d'un traitement actif. Les différents modes d'évolution qui caractérisent mes « groupes » ne font en somme que reproduire les modes divers de l'évolution naturelle et spontanée de la maladie. La question importante, la question unique est ici de considérer le nombre des cas des divers groupes par rapport à l'ensemble, et notamment la proportion des cas du groupe 1, plus particulièrement encore du sous-groupe 1 α , le plus intéressant.

Le nombre de cas formant le groupe 1 (défervescence précoce et rapide) est de 36, soit 55 %, sur l'ensemble des 65 malades. La proportion s'est élevée à 60,5 % dans la seconde série (de 38 malades)

considérée à part; le sous-groupe 1 z seul comprend dans cette dernière série 14 malades, soit 36 %.

C'est là une proportion de formes brèves de la maladie bien au-dessus de ce qu'on observe habituellement. A quoi l'attribuer?

Supposera-t-on qu'il y a eu des erreurs de diagnostic et que bon nombre de nos cas bénins n'étaient pas des fièvres typhoïdes? Pour le savoir, je classe les malades d'après le résultat du « séro-diagnostic » : je mets à part les malades pour lesquels le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde a été négatif ou douteux (ou, exceptionnellement, n'a pas été fait); à part encore ceux dont le sérum a agglutiné le *Micrococcus melitensis* et qui devaient par suite être atteints de fièvre de Malte pure ou associée à la fièvre typhoïde; et je ne retiens que les malades pour lesquels le résultat de cette épreuve bactériologique permet d'affirmer la fièvre typhoïde. Or, si l'on procède ainsi, par exemple, pour la seconde série de 38 malades, qui se réduit alors à 25, on voit que la proportion des cas du groupe 1 passe de 60.5 à 72 %, et celle du sous-groupe 1 z de 36 à 44 %. En d'autres termes, en restreignant la statistique aux malades sélectionnés par la séro-agglutination, la proportion des cas favorables, loin de diminuer, s'élève sensiblement.

Avons-nous eu affaire au hasard, à une série heureuse? Cette supposition paraît inadmissible, pour les raisons suivantes. Il s'agit de malades pris en des lieux multiples, à des dates diverses, et presque exclusivement de malades d'hôpital. Si, malgré tout, on pouvait invoquer pour les premiers une série heureuse, cette supposition est bien plus improbable pour deux séries successives réparties sur plus de deux ans : si la première avait été une série favorisée par le hasard, vraisemblablement la suivante eût été moins bonne, et c'est le contraire qui s'est produit. L'amélioration des résultats de la première à la seconde série a coïncidé avec des progrès dans la préparation du sérum, et les résultats ont varié dans chaque série avec la qualité des échantillons de sérum : tels groupes de malades traités par des échantillons de sérum particulièrement bons ont donné un pourcentage de cas favorables plus élevé que l'ensemble. Enfin des malades ont été observés comparativement dans le même service hospitalier, les uns traités par le sérum, d'autres non, et des différences évidentes ont été notées à l'avantage des premiers.

Les résultats sont-ils attribuables aux bains ? Ceci ne peut se soutenir, pour deux raisons. Et d'abord, la balnéation la mieux conduite ne procure pas une aussi forte proportion de formes courtes ? En second lieu, un certain nombre de malades ont été traités par le sérum sans bains ; ils ont donné des résultats particulièrement favorables.

La défervescence ne suit pas toujours immédiatement l'administration du sérum ; l'action de celui-ci ne ressemble en rien à celle d'un médicament antithermique : beaucoup plus prolongée, en général elle n'est pas immédiate. Il s'écoule habituellement 24, 36 ou 48 heures entre la première injection et le début de la défervescence. L'abaissement de la température n'est cependant pas précédé d'une élévation temporaire, ni, autant qu'on en peut juger, d'un accroissement du volume de la rate : on n'observe pas habituellement ce que Chantemesse appelle le « stade de réaction ».

Presque toujours la défervescence s'accompagne d'une rémission de l'ensemble de symptômes. A signaler particulièrement l'amélioration de l'état subjectif, la sensation de bien-être relatif accusé par les malades. Le sérum paraît exercer une influence heureuse sur la fonction urinaire, à en juger par la polyurie (3, 4 et 5 litres par jour) observée chez des malades traités par le sérum et non baignés.

La convalescence est particulièrement rapide et facile.

Les malades ayant présenté un abaissement précoce de température après le sérum ont presque tous été exempts de complications. Dans l'ensemble de notre groupe I nous relevons deux phlébites. Dans notre seconde série de 38 cas, ce même groupe I, composé de 23 malades, ne présente aucune complication.

Dans les autres groupes de notre statistique, et en rapport avec une évolution moins favorable, à des degrés divers, de la courbe thermique, nous avons observé quelques complications, notamment 6 hémorragies intestinales.

Les rechutes ont été au nombre de 4 sur 65 malades, dont deux chez des malades n'ayant reçu qu'une injection.

Le sous-groupe I z n'a donné qu'une rechute. Il n'est peut-être pas sans intérêt de souligner ce fait, que les malades qui sont arrivés le plus vite à l'apyrexie n'ont presque jamais rechuté.

Il y a eu 4 cas de morts : une mort subite en pleine convales-

cence : un cas de collapsus cardiaque, au sortir d'un bain, chez un malade atteint de graves altérations anciennes du cœur ; deux cas de mort par hémorragie intestinale. Parmi les 42 malades sélectionnés par la séro-agglutination, il n'y a eu qu'un cas de mort (malade très gravement atteint au moment de la première injection).

S'il est vrai que le sérum a hâté la guérison dans un bon nombre de cas, pourquoi n'en a-t-il pas été de même chez tous ? En d'autres termes, à quoi faut-il attribuer les succès ? La situation des malades dans les groupes plus ou moins inférieurs de notre échelle, l'apparition de complications et la mort, malgré le sérum, ont pu reconnaître plusieurs causes dont voici l'énumération.

a) Pour quelques malades, il ne s'agissait pas vraiment d'une fièvre typhoïde à bacille d'Eberth, ou elle n'était pas pure. Dans un certain nombre de cas, presque tous ayant eu une évolution peu favorable, le sang agglutinait le *M. melitensis* (fièvre de Malte pure ou associée) ; à ce lot de malades, qui serait peut-être plus riche si on avait pratiqué toujours le séro-diagnostic de Wright, appartiennent deux des cas d'hémorragie intestinale et un des cas de mort. Pour plusieurs malades classés assez haut dans l'échelle, mais non au premier rang (sous-groupes 1 β et 1 γ , groupe 2), la clinique permettait d'affirmer ou de soupçonner, outre la fièvre typhoïde, une autre infection antécédente ou concomitante.

b) Pour certains cas, il y avait quelque doute sur l'âge de la maladie, et le traitement avait peut-être débuté après le onzième jour ; ou bien il s'agissait d'une marche particulièrement rapide de l'infection, ainsi, un malade du groupe 2 était, avant l'emploi du sérum, dans un état si inquiétant (délire, coma, faiblesse du cœur), qu'on hésitait à faire l'injection ; la défervescence s'accusa cependant, précocement, mais ne fut pas très rapide, et il y eut une rechute.

c) Pour certains malades, ont pu entrer en ligne de compte la qualité imparfaite de l'échantillon de sérum et le nombre insuffisant des injections. A ce dernier point de vue, il faut rappeler que, tandis qu'au début nous ne donnions qu'une injection, la plupart des malades de notre seconde série, qui a fourni des résultats meilleurs, ont reçu des injections multiples. La plupart des complications ont été observées chez des malades traités par

une seule injection. Notons aussi que plusieurs fois nous avons vu, dans le cas d'injections un peu espacées, la température ne subir après une première injection que des modifications nulles ou minimales, et se modifier brusquement après la deuxième. Dans les cas de gravité moyenne et traités d'une façon suffisamment précoce, une seule injection peut suffire ; mais il n'y a pas d'inconvénient, et il paraît y avoir souvent avantage à les réitérer.

Nous soulignons l'importance, pour le succès du sérum, de la pureté de l'infection. Lorsque les malades ont reçu la première injection dans les onze premiers jours de la maladie, et que les injections ont été réitérées, l'absence de modifications favorables prochaines a à peu près toujours coïncidé avec un point de doute sur la nature ou la pureté de l'infection éberthienne ; à tel point que nous sommes amenés à considérer l'effet du sérum comme une pierre de touche pour le diagnostic.

Conclusions. — Au début de nos essais thérapeutiques, nous espérions que notre sérum procurerait, dans le traitement de la fièvre typhoïde, des avantages de l'ordre de ceux que l'on attribue généralement à la balnéation, multipliant les chances de guérison, écartant les complications, abrégeant la convalescence. Le sérum fait plus que cela : il est susceptible de procurer une proportion élevée de cas à évolution courte ou même avortée, de rendre très bénignes les formes de gravité moyenne, d'abaisser souvent à un niveau moyen les formes initiales sévères ; mais cela à une double condition. Il faut qu'il soit appliqué assez tôt : dans les huit à neuf premiers jours, il est généralement très efficace ; il l'est encore ordinairement jusqu'au onzième jour. En second lieu, il faut qu'il s'agisse vraiment d'une infection à bacille d'Eberth faisant sa preuve bactériologique, et pure de toute infection associée. Somme toute, de même que le sérum antidiphthérique dans la diphthérie, le sérum antityphique constitue, je le crois, une arme précieuse qui peut concourir largement à diminuer les méfaits de la fièvre typhoïde.

Docteur RODET.

CHROMOGÈNES INDOXYLIQUES

leur recherche dans l'urine

A propos d'une urine présentant certaines particularités au point de vue de la recherche de l'indoxyle, M. Ville fait une étude comparative des différents procédés proposés pour la caractérisation des chromogènes indoxyliques urinaires.

Il rappelle d'abord la nature, l'origine, la formation et l'élimination de ces chromogènes, ainsi que la réaction colorée qui décèle leur présence dans l'urine, réaction basée, sauf dans le procédé E. Nicolas, sur la formation d'hémiindigotine d'après les nouvelles recherches de Maillard.

M. Ville passe en revue les différents oxydants qui tour à tour ont été proposés pour la recherche de l'indoxyle urinaire : l'eau de chlore et les hypochlorites (Jaffé), le perchlorure de fer (Obermayer), les persulfates (Amann), l'eau oxygénée (Loubiou), le chlorate de potassium (Denigés), le sulfate de cuivre (Salkowski).

La plupart de ces réactifs oxydants ont l'inconvénient de ne pas offrir de stabilité, seuls les réactifs de Denigés et de Salkowski présentent une composition et une concentration constantes. Pour ce qui regarde le sulfate de cuivre, proposé tout récemment par Salkowski, il offre, sur tous les autres oxydants mis en œuvre, l'avantage de pouvoir être employé en excès sans crainte de suroxyder l'indoxyle et de le transformer en isatine incolore.

En dehors de ces procédés basés sur l'intervention d'un agent

d'oxydation, il en est un autre, d'un ordre différent, indiqué par E. Nicolas, basé sur une belle fluorescence verte que présentent le benzène ou le sulfure de carbone, lorsqu'on agite ces dissolvants avec l'urine additionnée de son volume d'acide chlorhydrique et de quelques gouttes d'une solution aqueuse de furfurol.

M. Ville signale le cas d'une urine présentant des caractères particuliers dans l'application des procédés ci-dessus indiqués. Cette urine, par simple addition d'acide chlorhydrique, sans agitation à l'air et sans intervention d'un réactif oxydant, prend immédiatement une nuance bleue. Traitée suivant le procédé Nicolas, elle ne donne pas la fluorescence verte caractéristique de la réaction ; le benzène ou le sulfure de carbone se colorent simplement en bleu.

M. Ville a constaté que ces particularités sont dues à l'absence, ou du moins à la trop faible proportion, de substances réductrices que l'on trouve ordinairement dans l'urine. Dans ces conditions l'indoxyle libéré par l'acide chlorhydrique peut s'oxyder rapidement au contact de l'oxygène simplement dissous dans le mélange et donner de l'hémiindigotine. Dans le cas spécial de l'application du procédé Nicolas cette oxydation rapide anormale ne permet pas à l'indoxyle de se combiner au furfurol pour donner l'indogénide qui, dans les cas ordinaires, communique une belle fluorescence verte au benzène et au sulfure de carbone.

RÉSISTANCE AÉRIENNE

SUR

des Zoptères à différentes vitesses et incidences

Dans une série de mémoires publiés en 1909 et 1910, j'ai étudié la résistance aérienne sur des pales de diverses formes, en fonction de l'incidence. Je faisais varier celle-ci de 0° à 90°, parfois même de 0° à 360°; ma rivière aérienne permettait une envergure maximum de 30 cm., à une vitesse de 4 à 5 m. Il était intéressant de voir si mes conclusions restaient fermes avec des pales et des vitesses plus grandes, comme celles par exemple qui ont été employées, soit par M. Eiffel, soit par M. Rateau. J'ai pu, grâce à l'extrême obligeance de M. Rateau, reprendre mes expériences avec son appareil¹ avec de 50 cm. d'envergure, et des vitesses allant de 12 m. à plus de 20 m. à la seconde.

Je passerai pour le moment sous silence les détails de structure de la balance et d'expérimentation. Ces détails ont une très grande

¹ Ces expériences ont eu lieu en mai-juin 1910 à l'École Polytechnique. L'appareil était logé dans une grande salle au-dessous de l'Amphi de physique en face du hall des machines. Je ne saurais trop remercier le professeur de physique, M. Lafay, de son aimable hospitalité.

importance, si on veut apprécier la valeur des expériences; mais, pour ne pas dépasser le cadre de cet article, je noterai seulement pour cette fois les résultats.

Pale rectangulaire plane 305 mm. \times 62 mm.

Les faces sont planes, mais la section de profil a gros bout avant. La montée est nulle, lorsque le plan bissecteur de la pale est horizontal, et la montée est maximum au voisinage de 20° , ainsi du reste que l'avait trouvé M. Rateau avec une pale plus grande. J'avais trouvé une incidence différente au début de mes expériences il y a 3 ans, mais j'ai expliqué plus tard mon erreur. Avec une rivière plus homogène j'ai trouvé l'incidence de 20° dans mon laboratoire, à une vitesse de 4 à 5 m.; je retrouve cette même incidence à l'École avec la même pale, mais avec la balance Rateau et une vitesse de 12 à 13 m. à la seconde.

Pales zooptères ¹

Petite Mantis. — J'ai apporté ma petite zooptère en bois de 26 cm. d'envergure; 172 cm^2 ; creux maximum à la base $1/12$; torsion positive de 10° . J'appelle cette pale *Mantis* par analogie de contour avec l'aile antérieure des Mantis.

Grande Mantis. — J'ai fait construire aux ateliers Regy une pale presque semblable à la précédente, mais de plus grande envergure (50 cm.); elle a 7° de torsion et un creux de $1/8$. Cette pale est relativement plus épaisse que la petite; l'épaisseur maximum est naturellement au proximum, et égale aux $3/100$ de l'envergure, tandis qu'elle est seulement $1/100$ dans la petite. Il est vrai que celle-ci n'était destinée qu'à de petites vitesses. Si les deux pales

¹ J'appelle zooptère ou pale animale une aile artificielle se rapprochant, géométriquement, des ailes animales naturelles (Voir Zooptères. 1^{er} Fasc. Paris 1909, et 2^e fasc. dans *Mémoires Ac. sc. et lettres de Montpellier*, 1909).

étaient rigoureusement semblables, la grande devrait avoir en projection horizontale maximum $172 \text{ cm}^2 \times \left(\frac{50}{26}\right)^2 = 636 \text{ cm}^2$; elle a eu en réalité 662 cm^2 .

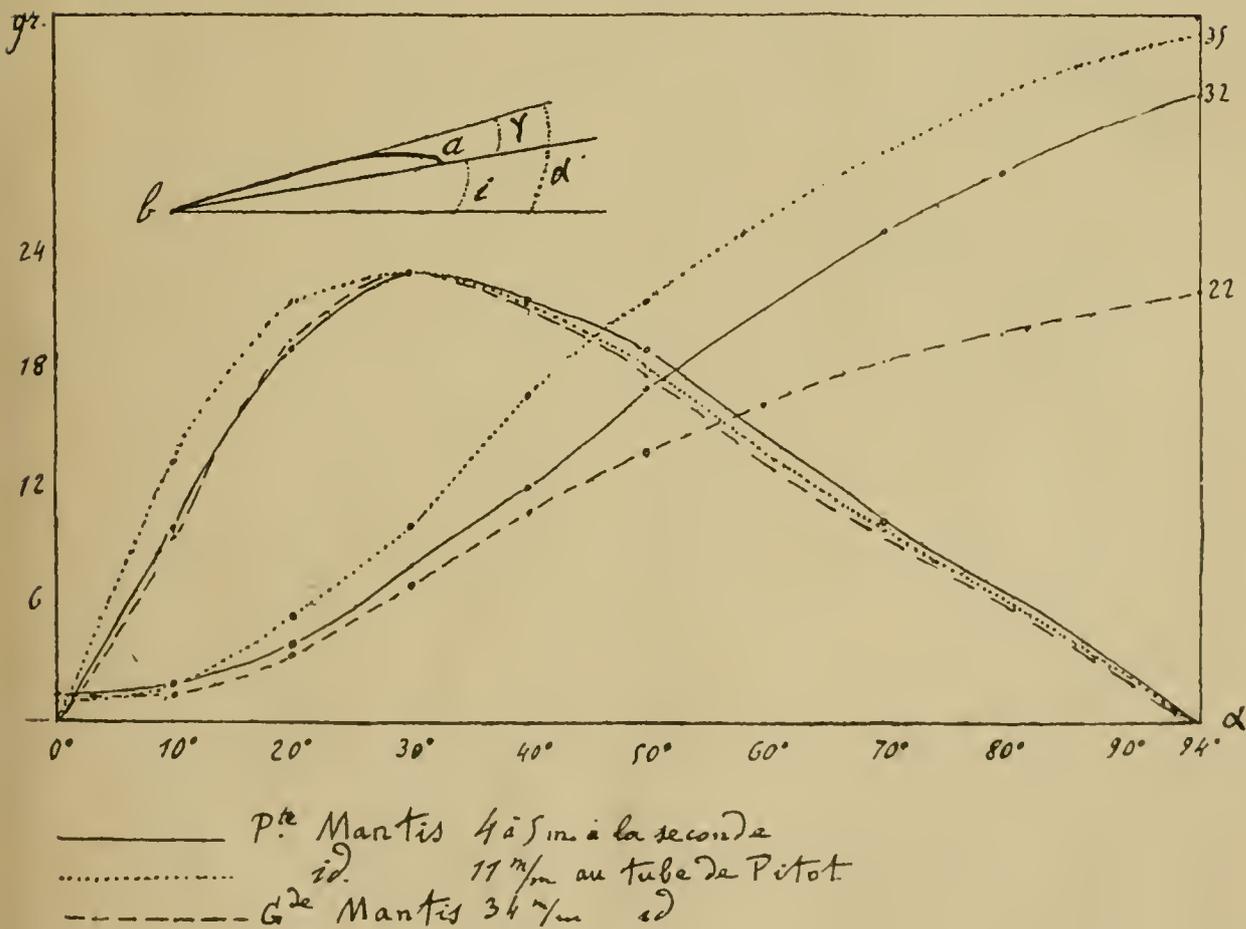
Pour rendre plus saisissante à l'œil la marche des phénomènes, on a l'habitude de représenter par des courbes les diverses pesées de la balance. Les abscisses représentent les incidences de 0° à 90° et les ordonnées sont des longueurs proportionnelles au nombre de grammes trouvés pour chaque montée et trainée correspondante. Un premier caractère commun à la petite et à la grande pale, c'est que le maximum de montée correspond à une incidence voisine de 30° ; ce maximum est

pour la petite I de 23 gr. à 4-5 m.

— II de 170 gr. à 11 mm. du tube de Pitot.

pour la grande III de 2850 gr. à 34 mm. *id.*

Ceci posé, j'adopte 23 comme ordonnée commune de montée à



30° : il faudra donc multiplier toutes les valeurs de II par 23/170 et toutes celles de 3 par 23/2850. Cette façon a pour résultat de rendre les courbes très voisines, et par suite plus faciles à différencier à l'œil.

L'examen de ces courbes nous montre :

1° La traînée croît moins vite avec la grande pale ; la traînée à 90° ou résistance orthogonale est même inférieure à la montée maximum, tandis qu'elle lui est toujours supérieure (dans le rapport de 10 à 7 environ) avec la petite pale. J'ai toujours trouvé un rapport voisin de ce chiffre avec de petites pales de formes différentes¹ ; est-ce le fait de la vitesse ? non, puisqu'il persiste avec l'appareil Rateau, à des vitesses supérieures (à 12 et 16 m. à la seconde). J'ai expérimenté d'autre part une pale rectangulaire de 500 mm. × 125 concave-convexe, 1/20 de creux, section de profil à gros bout avant type Blériot mais moins épaisse, et je trouve

$$\frac{\text{montée à } 30^\circ}{\text{traînée à } 90^\circ} = \begin{cases} 630 : 650 & \text{quand le tube de Pitot est à } 11 \text{ mm.} \\ 1900 : 2150 & \text{id. id. } 34 \text{ mm.} \end{cases}$$

Il semblerait donc d'après ces expériences que *la montée maximum est relativement à la résistance orthogonale d'autant plus faible que la pale est plus petite et moins arquée. Ce rapport est voisin de l'unité pour les grandes ailes.*

2° Un autre rapport plus intéressant pour la navigation aérienne est le rapport $\frac{\text{traînée}}{\text{montée}}$ aux petits angles d'incidence. Un minimum de résistance à l'avancement, cela signifie moins de gazoline à brûler ; un maximum de montée permet plus de fret à emporter. Il est exact que ce rapport peut être très faible avec des ailes planes, plus faible même qu'avec des ailes arquées, mais à des angles voisins de zéro ; ces angles ne sont pas pratiques, parce que la montée y est trop faible, et que l'équilibre y est instable. La montée est plus

¹ Ce résultat est en contradiction avec les expériences de Riabouchinski, qui trouve un rapport voisin de 1 avec des ailes cylindriques ayant 1/12 de creux, et 1 fois 1/2 plus grandes que les miennes. Je trouve cependant comme lui que le rapport est plus faible avec des pales planes qu'avec des pales arquées (Voir *Bulletin de l'Institut aérodynamique* de Koutchino. Fasc. II. Moscou 1909).

grande avec des pales arquées qu'avec des planes, et de plus, si on représente par une courbe ¹ le rapport $\frac{\text{traînée}}{\text{montée}}$, on voit qu'elle monte bien moins rapidement que la courbe du plan; cela signifie que ce rapport est plus stable en face de brusques variations d'incidence. Ce dernier caractère est commun aux pales arquées isogones ou hétérogones (zoptères), mais il est plus accusé dans les zoptères. Quant à la valeur même de ce rapport, je le trouve voisin de 1/7 aussi bien dans la petite comme dans la grande Mantis, à 10°. Je n'ai pas trouvé un meilleur rapport à 5° d'incidence, et je dois reconnaître qu'au-dessous de 5° mes balances ne permettent pas de donner avec précision des traînées au-dessous de 1/2 gramme. Il est probable, d'après mes expériences sur les Mouettes, que l'aile animale peut donner un rapport beaucoup plus faible; c'est d'autant plus probable que, dans le vol naturel, la trajectoire est ondulée, et l'incidence très variable: dans les glissades avec très petit angle la force vive de l'animal intervient pour compenser la valeur insuffisante de la montée. Toutes les tables expérimentales montrent en effet que la montée serait trop faible aux très petits angles, pour soutenir le poids de l'aéro, si on ne faisait intervenir la masse et la vitesse.

Le diagramme des courbes de la petite Mantis exécuté dans mon laboratoire est presque identique à celui de la grande, fait avec l'appareil Rateau; du moins, les courbes de montée sont identiques de 0° à 90°; à partir de 20° la traînée de la grande reste au-dessous et diverge de plus en plus.

3° Les courbes de la petite pale ne sont pas les mêmes à 12 ou 13 m. qu'à 4 ou 5; cette différence est peut-être due à la violence du courant qui pousse un peu en arrière la pointe distale, et par suite modifie l'aspect frontal de la pale. Pareil phénomène se produirait avec la grande pale, si je ne m'étais servi de pinces

¹ Voir *Aéronaute*, 15 janvier 1909.

spéciales¹, pour tenir le distum : l'axe proximo-distal reste ainsi toujours perpendiculaire au courant.

4° La question du centre vélique était pour moi la plus intéressante. J'avais dans un mémoire antérieur² montré que les ailes isogones, telles qu'elles sont employées dans les monoplans et biplans actuels, présentent beaucoup moins de sécurité que les ailes zooptères, que les ailes tordues, à torsion positive. Les dimensions de mes balances étaient insuffisantes pour s'appliquer à la grande pale. J'ai apporté néanmoins une de mes balances, celle qui mesure les déplacements d'avant en arrière, et j'ai placé la petite pale dans le courant (11 mm. du tube de Pitot) ; j'ai retrouvé identiquement les mêmes positions de l'axe de rotation par rapport à la pale.

J'avais donné à ma balance une sensibilité de 2 décigr., c'est-à-dire que pour un poids de 2 déc. placé dans l'un des plateaux, l'équilibre était rompu. J'obtenais sur l'appareil Rateau un état d'équilibre oscillant de faible amplitude, et non l'immobilité comme dans ma rivière. Le tube de Pitot marquait 11 mm. environ, et l'anémomètre Dalloz une valeur moyenne de 12 m. 50.

J'ai expérimenté de 0° à 40° ; les indications de mon curseur divisé en millimètres ont été les mêmes que dans mon laboratoire, sauf à 0° où le centre vélique était plus en arrière, de 5 mm. ; cela fait une différence de 6 % seulement sur la largeur maximum de ma pale. On peut donc conclure que *les déplacements du centre vélique n'ont pas été influencés par l'augmentation de vitesse*, et c'est d'autant plus remarquable que la rivière du ventilateur présente quelques différences de rythme avec la mienne ; sa moyenne est constante, mais le Dalloz montre de plus nombreuses et plus amples oscillations.

Si mes conclusions se maintiennent, comme je crois, avec de grandes ailes, les constructeurs devraient les adopter, pour le plus

¹ Ces pinces ont déjà été utilisées par M. Rateau dans ses expériences antérieures. L'introduction de ces pinces dans le courant produit une trainée parasite : on mesure cette trainée sans la pale et on la retranche de la trainée totale.

² *Bulletin mensuel Acad. sc. et lettres*, Montpellier, avril 1910. — *Aéronaute*, n° 533, 1910.

grand bien des aviateurs. Ou serait plus à l'abri de ces capotages imprévus, qui se terminent trop souvent sur le sol et sur le crâne du pilote.

Ailes naturelles desséchées

J'avais apporté à l'École quelques ailes naturelles, entre autres des ailes de Mouette ; l'envergure de la Mouette était trop grande pour ma rivière de 30 cm. de zone homogène, tandis que le ventilateur de mine me donnait une largeur de 70 cm. Malheureusement la vitesse minimum était trop grande et déformait les ailes ; celles-ci n'offrent pas évidemment la résistance de l'aile vivante : on ne saurait comparer des tendons desséchés à un paquet de muscles en pleine activité. Les ailes qui se sont le moins déformées sont, comme il fallait s'y attendre, celles des forts rameurs, des Pigeons, des Macreuses.

Ce sont des expériences à refaire à des vitesses plus faibles ; je retiendrai seulement un résultat assez curieux : je prends une aile ondulée de Mouette, et je la place de manière que le coude carpien et l'extrémité des rémiges axillaires soient dans un plan vertical perpendiculaire au courant ; à ce moment les cordes les plus proximales font 80° environ avec l'horizon. Le courant de 12 m. pousse la pointe flexible de l'aile en arrière, ce qui donne une *longitude* de 30° . Je place ensuite les cordes proximales à 0° sur le courant : la pointe distale est poussée en haut, avec une *latitude* de 30° , et la torsion de fortement positive devient légèrement négative.

Les composantes sont :

| | Montée | Trainée |
|--------------------------------|---------|---------|
| | — | — |
| Incidence proximale 80° | 135 gr. | 375 gr. |
| Incidence proximale 0° | 135 gr. | 55 gr. |

Une rotation de 80° fait plus que sextupler la trainée, mais ne change pas la montée.

N'est-ce pas un frein remarquable, et une propriété très précieuse des pales élastiques animales ? Il serait absolument impossible avec les aéro actuels de freiner aussi puissamment sans

changer de hauteur. Je ne conclus pas que ces chiffres s'appliquent à l'aile vivante : mais, quelle que soit la manœuvre de l'oiseau, il obtient le même résultat quand il s'agit de s'arrêter plus ou moins brusquement devant un nid ou un perchoir, sans perdre de hauteur.

Un lecteur averti sera peut-être étonné de me voir ignorer les formules habituelles de la résistance pour tracer mes diagrammes. J'aurais dû, semble-t-il, représenter les composantes par des longueurs proportionnelles à $\frac{q}{S v^2 \alpha}$ (q valeur en kilogrammes de la montée, S surface de l'aile, v vitesse du courant à la seconde en mètres, α l'incidence), ou à $\frac{r}{S v^2 \alpha^2}$ (r traînée). J'ai expliqué ailleurs ma répugnance à utiliser ces formules¹, auxquelles je préférerais simplement

$$\begin{aligned} q &= a S v^2 \\ r &= b S v^2 \end{aligned}$$

les coefficients a et b étant purement empiriques, et à déterminer pour chaque cas particulier. Si je n'ai pas représenté mes courbes par des ordonnées proportionnelles à a et b , c'est tout simplement que je trouve la détermination rigoureuse de v impossible soit au moyen du Richard, du Dalloz, soit au moyen du tube de Pitot.

Dans un article récent², M. Soreau reconnaît la légitimité de mes attaques contre les théoriciens qui basent leurs formules sur le plan mince, en supposant la résistance aérienne normale au plan, mais il me fait observer qu'il a le droit de poser $q = f(\alpha)$ et $r = f'(\alpha^2)$ sans se préoccuper de la théorie susdite. C'est exact : il en a autant le droit que moi-même de poser les équations de plus haut, équations un peu simplistes, où un coefficient unique englobe un grand nombre de facteurs tels que l'incidence, la concavité, la forme du profil, etc. M. Soreau, contrairement à beaucoup de mathématiciens, a toujours tâché de faire cadrer ses formules avec les données expérimentales. Au début, il les avait basées sur les mesures de Lilienthal, tout en faisant ses

¹ Etudes expérimentales sur les zoptères (Fasc. II), 1909. Voir encore *Revue aérienne* (1908), *Aéronaute* 22 oct. 1910.

² *Aérophile*, 15 août 1910.

réserves sur la justesse de ces mesures¹. Après les recherches d'Eiffel, de Bateau, Riabouchinski, etc., il a proposé de nouvelles formules plus adéquates aux résultats de ces recherches. Les considérations de Soreau méritent d'être citées et discutées; les voici :

1° Si on pose $R = \varphi S v^2$ pour la résistance orthogonale, on peut admettre pour de grandes surfaces que φ est indépendant de S que les surfaces soient planes ou arquées, pourvu qu'elles soient semblables. On pourrait l'admettre par exemple pour une voilure de 20 m² et une de 50 m² pourvu qu'elles soient semblables.

J'ai trouvé pour une même indication du tube de Pitot soit 11 mm., soit 34 mm. de la petite et de la grande pale que φ n'était pas constant, mais je ne puis combattre l'assertion de Soreau, met deux pales n'étant pas rigoureusement semblables.

2° De même pour une incidence (i), on peut poser : $R = K F(i) S v^2$, K étant indépendant de S et de v , pourvu que S soit très grand et les surfaces soient semblables.

Avec une même pale à différentes vitesses, on devrait avoir le même rapport entre les résistances qu'entre les carrés des vitesses; cette égalité n'est pas très nette pour ma petite pale. Ainsi à 30° voici les valeurs de la résistance à différentes vitesses; la pale est restée en place, aux 3 vitesses correspondant à 12 mm., 15 mm. et 34 mm. du tube de Pitot

| | | | |
|-------|----------|---------|---------|
| | 12 Pitot | 16 | 34 |
| | — | — | — |
| $R =$ | 227 gr. | 300 gr. | 888 gr. |

De 12 à 16 mm. le rapport des résistances est sensiblement égal au rapport du carré des vitesses, mais non de 12 à 34 mm. ni de 16 à 34 mm.

¹ J'ai plus particulièrement appelé l'attention sur ce fait que Lilienthal ne se préoccupait nullement de la position du centre de poussée; ses balances ne peuvent donc donner qu'un moment rotateur, un produit de deux termes; il ignore l'un de ces termes, la longueur du bras de levier. N'empêche que Lilienthal donne l'autre terme, en supposant cette longueur constante.

Avec la grande pale nous avons pour la résistance totale :

| | 11 Pitot | 34 |
|--------------------|----------|-----------|
| | — | — |
| R à $30^\circ =$ | 850 gr. | 3.000 gr. |
| R à $94^\circ =$ | 865 gr. | 2.725 gr. |

La résistance serait bien sensiblement comme le carré des vitesses à 94° , mais pas à 30° .

Voyons maintenant une pale d'égale envergure, rectangulaire 500×125 arqué, mais non tordue.

| | 10.5 Pitot | 32 |
|--------------------|------------|-----------|
| | — | — |
| R à $30^\circ =$ | 650 gr. | 2.150 gr. |
| R à $90^\circ =$ | 700 gr. | 2.150 gr. |

Ici encore les rapport ne sont pas les mêmes à 30° et 90° , la différence étant cependant moins accentuée qu'avec la pale zooptère. Cette différence va-t-elle en s'atténuant pour des pales de très grandes dimensions et pour des pales semblables? Je n'en sais rien.

3° Il semble que $K F(i)$ soit indépendant de l'incurvation.

L'incurvation aurait pour but d'augmenter non K , mais $F(i)$; c'est-à-dire si l'incidence du plan est i , l'incidence réelle de l'aile arquée serait $(i + \gamma)$. Prenons par exemple deux rectangles égaux $305 \text{ mm.} \times 62$, l'un plan, l'autre arqué, de $1/12$ de creux; si la corde ab est inclinée sur le courant de l'angle i , la résistance sera une expression de la forme $K F(i + \gamma) S v^2$ pour le rectangle arqué, et $K F(i) S v^2$ pour le plan; je dois en d'autres termes trouver entre les résistances le rapport $\frac{F(i + \gamma)}{F(i)}$. Soit $i = 4^\circ$ et $\gamma = 6^\circ$ ce qui est le cas de mon rectangle arqué; les résistances sont :

| | |
|----------------------------------------------------|---------------|
| Rectangle plan à 4° | 3 g. 6 |
| id arqué (corde à 4°)..... | 11 g. |
| Rapport des résistances..... | 11 : 3. 6 = 3 |
| Rapport $\frac{\sin 10^\circ}{\sin 4^\circ}$ | 2.5 |

Prenons un exemple chez un autre auteur : Riabouchinski s'est servi de plaques d'aluminium rectangulaire de 300 mm. \times 100 les unes planes, les autres arquées ; il a dressé le tableau des grammes pour les montées et traînées sur 1 m.², à 1 m. de vitesse à la seconde. On peut calculer la résistance totale au moyen de ce tableau sur un rectangle plan, et sur un rectangle arqué à 1/12. Si nous supposons $\gamma = 6^\circ$ comme dans mes rectangles, on a :

| | |
|----------------------------------------------------|---------|
| Rectangle plan à 5° | 15 g. 3 |
| id. arqué (corde à 5°)..... | 32 g. 5 |
| Rapport des résistances | 2. 1 |
| Rapport $\frac{\sin 11^\circ}{\sin 5^\circ}$ | 2. 1 |

Cet exemple est favorable à la thèse de M. Soreau, le mien est contraire. Je pourrais citer d'autres exemples contraires en prenant deux pales d'un contour animal identique, mais l'une plane, l'autre courbe. Tout en accordant une entière confiance aux chiffres de Riabouchinski, je ferai remarquer qu'il se sert de pales très minces de 1 mm. 7 d'épaisseur uniforme, tandis que mes pales ont une épaisseur qui va en décroissant d'avant en arrière, et du proximum au distum ; de plus cette épaisseur dépasse 4 mm. à la base. En observant cette loi de décroissance, je me rapproche davantage de ce que doit être une véritable aile d'aéro, surtout si on supprime les haubans.

J'ai choisi un exemple favorable chez Riabouchinski ; mais si on veut bien examiner les courbes de montée dessinées par le même auteur (*fig. 15, fasc. II*), relatives au plan, et à des courbures de 1/30, 1/20, 1/16, 1/12, 1/8, on ne voit pas que les montées des plaques arquées de 0° à 10° soient parallèles à celles du plan, sauf celles de 1/30 et 1/20.

En résumé, je crois que pour des pales rectangulaires égales, de même épaisseur partout, à profil circulaires, ne différant que par le rayon de courbure, on peut admettre la constance de K dans la formule $R = kf(i) Sv^2$, à condition que la différence de courbure ne soit pas trop grande, et en observant que le 0° d'incidence correspond non pas à l'angle nul de la corde, mais à la position de la pale pour laquelle la montée est nulle. Je crois en outre que de

nouvelles expériences sont nécessaires pour appliquer ce fait à des surfaces de forme plus complexe.

4° Les nouvelles formules proposées par M. Soreau sont de la forme suivante :

- (1) La montée = $K S v^2 \alpha$;
- (2) La traînée = $K S v^2 (r i^2 + t i + s)$;
- (3) $\alpha = i + \gamma$.

i est le radiant de la corde de profil ; t est un coefficient de la forme $\mu \xi$ (ξ étant l'angle moyen de déviation¹ ; il serait nul pour le plan, insignifiant pour les profils circulaires ; s est un coefficient de résistance passive de la forme $s_0 + \nu \xi^2$ qui croîtrait avec l'incurvation ; γ serait égal à $\lambda \xi$, λ étant < 1 . Ces formules s'appliqueraient fort bien aux pales cylindriques, isogones² M. Soreau pense même qu'elles pourraient, aux paramètres près, s'appliquer à des ailes plus compliquées, comme celles qui ont fait l'objet de mes études. Il me fait remarquer à ce sujet que les courbes de montée de mes zooptères ont une allure rectiligne, et celles des traînées une allure parabolique. C'est exact ; bien que l'allure parabolique ne soit pas spéciale à une courbe du 2^e degré, on peut de 0° à 10° dégager les 3 paramètres r , t et s de l'équation (2), à 3 incidences différentes, même avec des pales zooptères, si on connaît expérimentalement les traînées correspondantes ; la formule (1) donnerait K , avec d'autant plus de précision, que la mesure de v serait plus précise. On aurait ainsi une formule sensiblement applicable aux incidences intermédiaires, du moins pour la même pale, si on n'admet pas qu'elle s'applique à toutes les pales semblables.

La formule (2) montre que le minimum de traînée est compris entre $\alpha = 0^\circ$ et $\alpha = i$. J'ai aussi trouvé ce fait pour le rectangle concave, pour une aile de Pigeon, pour la grande Mantis, etc., mais si

¹ Voir la théorie de Rateau (Associat. technique marit., 1909) basée sur la déviation des filets à l'arrière de la pale.

² C'est-à-dire dont les cordes de profil font partout la même incidence avec le courant. Je crois utile d'ajouter cette épithète, car sur une surface cylindrique on peut découper une aile qui ne soit pas isogone.

on étudie les résistances de 0° à 360°¹, on est amené à faire des distinctions, suivant qu'on a vent debout sur face concave (*Ai*), sur face convexe (*As*) ou vent arrière sur face concave (*Pi*) et sur face convexe (*Ps*). Pour appliquer la formule (2), bien entendu toujours aux petits angles d'incidence, il faudrait faire $l = 0$ dans les cas suivants :

Petite Mantis *Pi Ai As*

Pigeon *As Pi*

Rectangle concave *As Pi*

Chez Mantis la traînée d'*As* est presque rectiligne, mais d'une manière générale on peut dire que de 0° à 20° la montée est presque rectiligne, et la traînée parabolique: c'est l'inverse de 20° à 50°. La portion rectiligne de la traînée commence à 40° seulement chez les zooptères.

5° La formule de Soreau est beaucoup plus complète que ses devancières, puisqu'elle tient compte de l'incidence, de l'angle de déviation (théorie de Rateau), de la courbure ($\alpha = i + \gamma$), du frottement tangentiel variable avec la nature de la pale, mais elle ne tient pas compte de l'épaisseur de la pale, ou plus exactement du maître-couple dans les sections de profil, ni de la forme de la ligne d'attaque, ni de la forme des sections de profil; car avec une même flèche de courbure, on peut avoir des courbes de profil dorsales et ventrales très différentes; comment en outre exprimer la torsion et l'ondulation frontale? Tous ces facteurs sont, je le reconnais, très difficiles à caser dans une formule unique; M. Soreau nous a donné des paramètres ignorés des premiers théoriciens, mais je crains bien qu'il faille en ajouter d'autres, si on veut répondre à tous les cas.

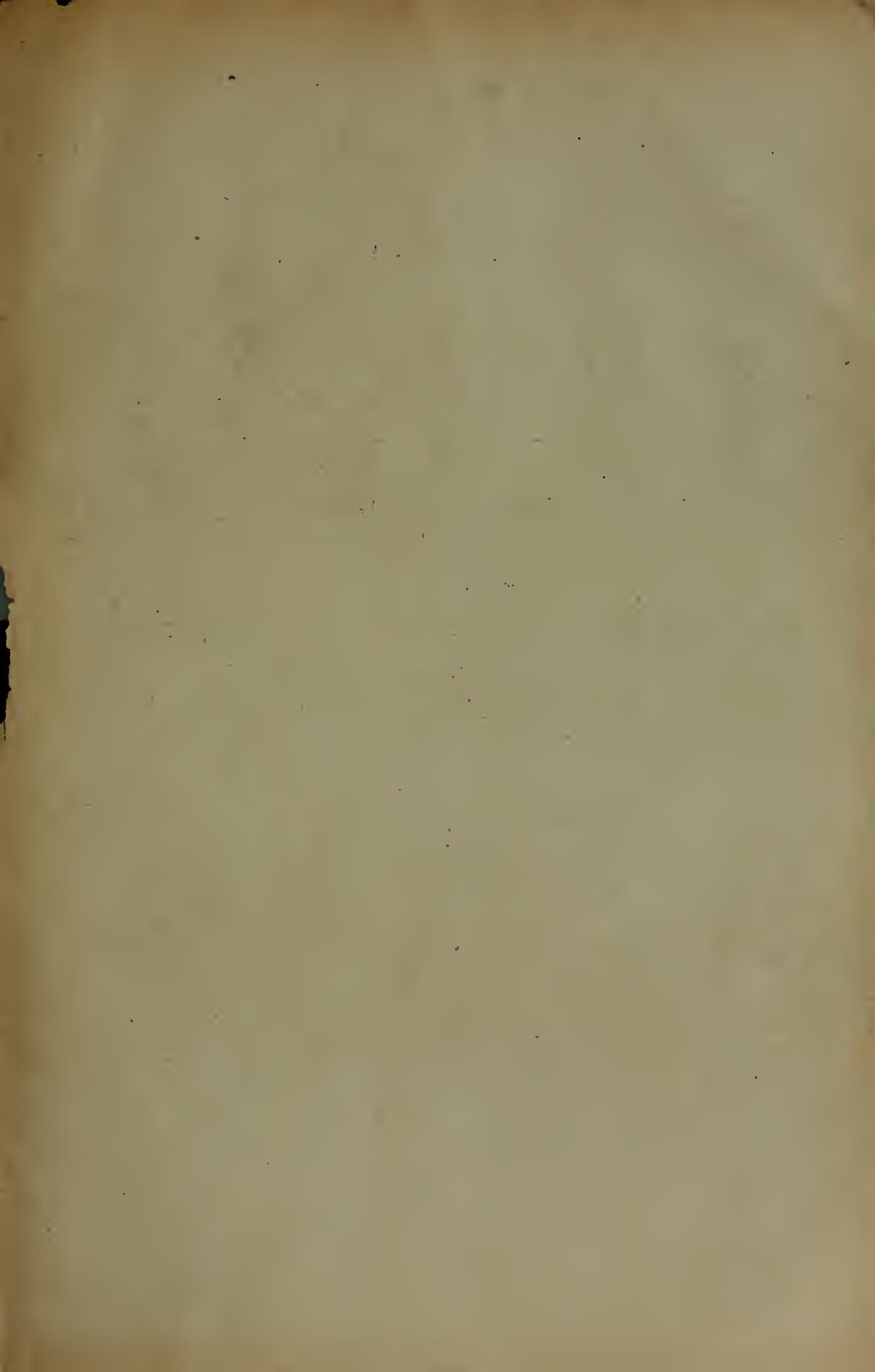
Docteur AMANS.

¹ Dans *Aéronaute*, j'ai donné les courbes des montées et traînées de 0° à 360° de la Mantis, mais j'ai fait ce travail pour beaucoup d'autres pales.



Le Gérant : P. HOUDAYER.

Montpellier. — Imp. Coopérative Ouvrière, 14, Avenue de Toulouse.



Prix qui seront décernés par l'Académie des Sciences et Lettres de Montpellier

En 1912

Prix Ricard

Mémoire sur un sujet d'histoire ou d'archéologie relatif au Bas-Languedoc (numismatique, épigraphie, histoire locale, histoire d'une institution, etc.) au choix des concurrents.

Valeur : *Trois cents francs.*

Prix Lichtenstein

Mémoire sur un sujet de zoologie relatif aux animaux (l'homme excepté) au choix des concurrents.

Valeur : *Trois cents francs.*

Sont exclus du concours, pour les deux prix ci-dessus, les ouvrages imprimés depuis plus de trois ans au moment du concours, et tout mémoire qui aurait été l'objet d'une récompense dans un concours antérieur.

Prix Alphonse Jaumes

Mémoire sur un sujet de médecine légale, au choix des concurrents.

Valeur : *Deux années d'intérêts d'une somme de 30.000 francs placée en rente sur l'Etat.*

Sont exclus du concours, pour le prix Alphonse Jaumes, les travaux avant plus de quatre ans de date, ceux qui auront été présentés la même année ou qui auraient pris part antérieurement à d'autres concours. Les Mémoires doivent être écrits en français.

Pour les trois prix ci-dessus, les Mémoires manuscrits ou imprimés devront être déposés au Secrétariat de l'Académie avant le 31 décembre 1911.

En 1914

Prix Alphonse Jaumes

Mémoire sur un sujet de pathologie et de thérapeutique générales, au choix des concurrents.

Valeur : *Deux années d'intérêts d'une somme de 30.000 francs placée en rente sur l'Etat.*

Mêmes conditions que pour le prix de médecine légale (V. ci-dessus).

Les Mémoires manuscrits ou imprimés devront être déposés au Secrétariat de l'Académie avant le 31 décembre 1913.