Recherches sur la chimiothérapie antituberculeuse (cuivre et terres rares)

Autor(en): **Cherbuliez, E. / Stephani, Th.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Archives des sciences physiques et naturelles**

Band (Jahr): **11 (1929)**

PDF erstellt am: **25.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-741028

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

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

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

gouttes de solution d'amidon et on décolore à l'hyposulfite La quantité d'hyposulfite correspond au ferricyanure de potassium en excès, d'où on tire la quantité de ferricyanure de potassium employée (= V) pour oxyder l'acide urique. Or, on sait que 1 molécule d'acide urique est oxydée par 2 molécules de ferricyanure de potassium, on pose donc l'équation:

$$\frac{\text{acide urique}}{2\,Na_2S_2O_3} = \frac{x}{v \,.\, t}$$

v = volume d'hyposulfite employé
t = titre de la sol. d'hyposulfite.

Le résidu de chlorures contient toujours en occlusions un peu d'urate de Na, si bien qu'il est prudent de répéter l'opération sur le résidu et d'ajouter le résultat à celui déjà obtenu.

Comme méthode de base comparative, nous avons employé la méthode Ronchèse, où l'on précipite l'acide urique comme urate d'ammonium et oxyde par l'iode.

E. Cherbuliez et Th. Stephani. — *Recherches sur la chimiothérapie antituberculeuse (cuivre et terres rares).*

Le Dr Stephani a posé au chimiste qu'est l'un de nous le problème suivant: combiner en un produit thérapeutique les facteurs que son expérience lui avait montré être favorables dans la lutte contre la tuberculose, à savoir le cuivre, les terres rares, l'iode et le noyau benzénique.

Posé ainsi, le problème comportait une si grande diversité de données qu'il fallait se limiter dans le nombre des facteurs envisagés; c'est pourquoi nous avons cherché tout d'abord à trouver un mode d'application nouveau du cuivre et des terres rares. Dans un domaine aussi empirique que celui dont il s'agit, il faut évidemment se laisser guider par un raisonnement quelconque, sans attribuer nécessairement à ce raisonnement une valeur intrinsèque. C'est sous cet angle qu'il faut envisager les considérations théoriques qui suivent. Le cuivre semble être doué d'une valeur particulière dans les affections tuberculeuses puisque les ouvriers occupés dans l'industrie du cuivre semblent présenter une tendance à la guérison spontanée plus marquée que les autres individus. *In vitro*, ses combinaisons

ont d'ailleurs une action très marquée sur le bacille de Koch. Or, les nombreux essais qui ont été faits pour introduire les combinaisons cupriques dans la thérapeutique ont donné presque toujours des résultats peu encourageants, puisqu'aucun de ces produits n'a pu s'imposer dans la thérapeutique courante. La plupart des produits examinés ont été des sels de cuivre, employés en solution aqueuse. Dans ces conditions, quel que soit le sel dont on part, on a toujours affaire au même ion cuprique. Il ne faut donc pas s'étonner si l'efficacité de tous ces produits est à peu près la même; et si les uns n'ont pas donné les résultats espérés, on aura peu de chance d'obtenir un résultat très nouveau en faisant varier la nature de l'acide avec lequel on combine le cuivre. Il y a bien la possibilité d'utiliser des sels dits complexes, c'est-à-dire dans lesquels l'ion cuprique se trouve masqué et présente des réactions chimiques nouvelles, et dans lesquelles il peut par conséquent présenter des propriétés physiologiques nouvelles. A ce titre, on peut signaler notamment les préparations faites avec un cyanure de cuivre complexe (cyano-cuprol Serono). Ce produit a donné des résultats encourageants, mais a déterminé aussi des réactions secondaires fâcheuses (chez le cobaye: chute des poils et des ongles, gangrène sèche des extrémités). On peut du reste craindre que les complexes de ce genre ne résistent pas longtemps à l'action chimique de la cellule et qu'ils ne soient transformés rapidement par oxydation ou hydrolyse en ion cuprique ordinaire; dans cet ordre d'idées, les solutions colloïdales du métal étaient intéressantes à examiner, mais leur effet n'a pas été satisfaisant.

On attribue la résistance particulièrement grande du bacille de Koch aux agents chimiques, en grande partie à son enveloppe cireuse, qui oppose aux solutions aqueuses une barrière difficile à franchir. Il nous a donc semblé intéressant d'examiner l'effet de produits insolubles dans l'eau, mais solubles dans les matières grasses. Comme dans ce cas il n'est plus question d'ions, il faut s'attendre à trouver à chaque préparation examinée des propriétés qui lui sont particulières et auxquelles peuvent encore s'ajouter celles qui sont caractéristiques de l'ion cuprique en lequel tous les composés de cuivre introduits dans l'organisme finiront par être transformés.

Les quelques résultats dont nous parlerons ici montrent qu'en effet les résultats obtenus avec quelques combinaisons cupriques liposolubles sont très différents selon les combinaisons utilisées.

Voici les produits expérimentés sur l'animal:

benzoate de cuivre,
dérivé cuprique de l'aldéhyde salicylique,
dérivé cuprique de l'aldéhyde di-iodosalicylique,
dérivé cuprique de l'éther acétyl-acétique.

A côté du sel d'un acide aromatique, nous avons donc les dérivés cupriques de deux phénols, et finalement un dérivé cuprique aliphatique. Tous ces produits ont été examinés en solution dans l'huile d'olive, le dérivé de l'aldéhyde di-iodosalicylique et le benzoate de cuivre l'ont été aussi sous forme d'une suspension aqueuse. Le mode d'application a été l'injection intramusculaire ou hypodermique; les préparations huileuses ont toujours été bien tolérées dans les doses employées (jusqu'à 1 gramme de solution par kilo d'animal) tandis que les solutions aqueuses ont entraîné, malgré un effet général heureux, la chute des poils. Des quatre solutions huileuses, celle qui dérive de l'acide benzoïque et de l'aldéhyde di-iodosalicylique ont eu un effet nettement favorable: survie des animaux traités sur les animaux témoins, fragmentation des baci les chez les animaux traités et non chez les témoins, étendue moins considérable des lésions, état général meilleur. Le dérivé de l'éther acétyl-acétique a été à peu près inefficace, tandis que le dérivé de l'aldéhyde salicylique s'est montré nettement défavorable.

Ces résultats, très brièvement résumés, montrent combien étaient légitimes les prévis ons dont nous étions partis.

L'effet de substances de constitution chimique très voisine est donc très différent; effet heureux du dérivé de l'aldéhyde di-iodosalicylique, nocivité nette du dérivé analogue de l'aldéhyde non substitué par l'iode; comme le benzoate de cuivre s'est montré efficace, la différence dans l'action des deux dérivés aldéhydiques ne peut pas être attribuée sans autre à la présence ou à l'absence d'iode dans leurs molécules. Il est vrai que les deux corps cités se distinguent par leurs solubilités différentes dans l'huile, le dérivé di-iodé étant moins soluble que le dérivé

iodé. Des expériences qui sont en cours vont montrer s'il y a lieu d'attribuer un rôle important à ce facteur et si une faible solubilité est pour les cellules de l'organisme traité une garantie contre une intoxication par une concentration active trop considérable. Ces expériences nous montreront également le rôle éventuel du véhicule lui-même, l'huile d'olive.

L'introduction d'un métal lourd en des doses répétées quoique faibles risque toujours de se traduire par une accumulation de ce dernier dans certains organes, ce qui pourrait avoir des conséquences fâcheuses et irrémédiables. Des dosages préliminaires du cuivre dans le cœur, les poumons, le foie, le rein et la rate chez des animaux témoins et des animaux traités n'ont pas montré une augmentation notable de la teneur en cuivre chez ces derniers.

Les terres rares, notamment les dérivés du didyme, ont *in vitro* une action très marquée sur le bacille de Koch. On a préconisé l'emploi de solutions de leurs sels, mais les résultats de cette médication sont contestés. Nous avons examiné la possibilité d'obtenir à partir du didyme une combinaison liposoluble du type de celles qui s'étaient montrées efficaces dans le cas du cuivre. Le dérivé didymique de l'aldéhyde di-iodosalicylique s'est montré suffisamment soluble dans l'huile d'olive; son emploi a également donné des résultats encourageants.

Les résultats obtenus par l'application des dérivés cuprique et didymique de l'aldéhyde di-iodosalicylique et du benzoate de cuivre à la tuberculose humaine viennent d'être publiés dans la *Revue de la Tuberculose*, par le Dr Stephani [1]. Disons seulement ici en ce qui les concerne que les phénomènes les plus frappants sont la diminution du taux bacillaire, la chute de la température, l'augmentation du poids, l'amélioration de l'état général, l'absence de complications du côté des reins et du foie.

Un point qui est frappant, c'est l'exiguité des doses employées; dans l'application à l'homme on a fait des injections de 5 à 10 cm^3 de solution renfermant 0,2 grammes de cuivre ou de didyme par litre, ce qui fait une dose de 1 à 2 milligrammes par injection. Pour le didyme, qui actuellement est encore employé sous forme

[1] Revue de la tuberculose, vol. IX, p. 898, décembre 1928.

de la solution aqueuse de son sulfate, les doses préconisées pour cette forme sont 10 fois plus élevées. Il y a certainement avantage à employer un mode d'application qui permette d'introduire un minimum de substance étrangère dans l'organisme.

A un autre point de vue, ces travaux nous semblent mériter un certain intérêt, et c'est au point de vue social: le prix de revient de ces préparations est très modeste et permettrait leur emploi sur une grande échelle.

E. Briner et R. Wunenburger. — *Sur l'ozonation de l'acétylène.*

Les auteurs ont étendu à l'ozonation de l'acétylène les méthodes de travail exposées, avec les résultats obtenus, dans une communication et dans des mémoires précédents [1], portant sur l'ozonation des hydrocarbures éthyléniques. L'ozonation de l'acétylène a été peu étudiée en raison des grands dangers d'explosion. Le mélange acétylène-ozone représente en effet un des systèmes chimiques les plus riches en énergie; il en détient, à volume égal, plus de trois fois autant que le gaz tonnant. Par suite de la grande instabilité de l'ozonide d'acétylène, il a été impossible de préparer ce corps à l'état pur par les méthodes qui se sont montrées efficaces dans la préparation des ozonides des hydrocarbures éthyléniques. Le principal produit de l'ozonation est le glyoxal. Comparée avec les résultats obtenus dans l'ozonation des hydrocarbures à double liaison, cette dernière observation montre que la triple liaison a contribué à maintenir, durant l'ozonation, la liaison entre les deux carbones sur lesquels l'ozone s'est fixé. Dans l'ozonation des hydrocarbures à double liaison, ce lien a été rompu puisqu'on obtient toujours comme produits stables des aldéhydes et des acides renfermant un nombre d'atomes de carbone inférieur à celui de l'hydrocarbure ozoné. Du point de vue technique, la production, à des rendements favorables, du glyoxal dans l'ozonation des gaz industriels renfermant l'acétylène présente de l'intérêt, puisque l'acétylène est un gaz industriel ou fait partie de mélanges gazeux industriels.

[1] E. Briner et P. Schnorf, Helv. Chim. Acta, t. 12, p. 154 (1929); E. Briner et R. Meier, *ibid.*, p. 259.