Zeitschrift: Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles

Herausgeber: Société Vaudoise des Sciences Naturelles

Band: 39 (1903)

Heft: 147

Artikel: L'origine et le sort des dérivés aromatiques dans l'organisme : étude de chimie physiologique

Autor: Amann, J.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-267022

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 12.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

L'ORIGINE ET LE SORT

DES

DÉRIVÉS AROMATIQUES DANS L'ORGANISME

ÉTUDE DE CHIMIE PHYSIOLOGIQUE

PAR

le Dr J. AMANN,
Expert chimiste-bactériologue.

Le problème fondamental qui domine aujourd'hui toute la chimie physiologique, est celui de la constitution des albuminoïdes. Grâce aux travaux classiques modernes de Schützenberg, E. Fischer, Schulze, Miescher, Schmiedeberg, Kossel, Baumann, Salkowski, Nencki et de leurs disciples, nous pouvons, aujourd'hui, poursuivre, dans ses principales phases, la décomposition de l'énorme molécule de l'albumine en groupements de plus en plus simples et de poids moléculaire de plus en plus faible.

Tout ce que nous savons de cette décomposition, nous indique que la molécule d'albumine renferme, dans la plupart des cas, un ou plusieurs noyaux benzèniques préformés, probablement hydroxylés.

On peut, en effet, se représenter, avec Kossel, que la majorité des albuminoïdes résultent de la combinaison des noyaux protaminiques, d'une part avec les amidoacides[1]

[1] Pour ne pas rompre avec la nomenclature usitée dans la plupart des ouvrages généraux, j'emploie, dans ce travail, le terme *amide* au lieu de celui d'*amine* pour le groupement —NH_2, tandis que, d'après les règles de la nomenclature la plus récente, la désignation d'*amide* devrait être réservée au groupe CO . NH_2.

de la série aliphatique, d'autre part avec les complexes atomiques, également amidés, de la série aromatique.

Il m'a paru intéressant de suivre le noyau aromatique dans toute la série des produits qui prennent naissance, soit par la scission expérimentale *in vitro* de l'albumine, soit par sa décomposition dans l'organisme, et d'étudier les mutations et les transformations des dérivés aromatiques jusqu'aux formes sous lesquelles ils sont finalement éliminés.

Cette étude présente un intérêt tout spécial, non seulement pour le chimiste-physiologiste, mais aussi pour le médecin, grâce aux rapports multiples qui existent entre ces combinaisons aromatiques et la question, d'ailleurs très complexe, de l'auto-intoxication.

I

On sait que, par l'hydrolyse des albuminoïdes, au moyen des acides minéraux, on obtient quatre séries de corps nettement définis et cristallisables.

1° Les *bases hexoniques : l'histidine* $C_6H_9N_3O_2$, *l'arginine* $C_6H_{14}N_4O_2$, la *lysine* $C_6H_{14}N_2O_2$, découvertes par Miescher et étudiées surtout par Kossel. Ce sont certainement des dérivés amidés de la série aliphatique : l'*arginine*, par exemple, pouvant être considérée comme un *acide guanidineamidovalérianique* et la *lysine* comme l'*acide diamidocaproïque*, tandis que l'*histidine*, d'après les recherches toutes récentes de Fraenkel, correspond à *l'acide amidométhyldihydropyrimidinecarbonique*.

A ces bases, il faut ajouter encore l'*ammoniaque*.

2° Les *acides amidés : a)* de la série grasse : *glycocol, alanine, leucine, acides amido* et *diamidovalérianiques, aspartique* et *glutaminique*.

b) de la série aromatique : *phénylalanine, tyrosine,* et *acide α pyrrolidinecarbonique*.

3° Des *acides oxyamidés : sérine, acide amidoéthylène-lactique* et *acide oxypyrrolidinecarbonique.*

4° La *cystéine (acide α amidothiolactique).*

Le noyau benzènique de la molécule d'albumine se retrouve, dans ce cas, presque entièrement sous la forme de *tyrosine (acide paraoxyphényl α amidopropionique)* $OH.C_6H_4-CH_2-CH.NH_2-CO\,OH$; accompagnée de *phénylalanine (acide phénylamidopropionique)* $C_6H_5-CH_2-CH.NH_2-CO\,OH$ et du *tryptophane*, que les travaux récents de Hopkins et Cole ont démontré être l'*acide scatolamidoacétique* $C_6H_4-NH-C.CH_3=C-CH(NH_2)COOH$.

Lorsque la décomposition de l'albumine se fait, non plus par les acides, mais par les alcalis caustiques (KOH fondu, par exemple), la décomposition va plus loin et est accompagnée de réactions secondaires, de telle sorte qu'au lieu de s'arrêter aux corps amidés, ceux-ci sont attaqués à leur tour, et que, dans ce cas, le noyau benzènique de l'albumine se retrouve dans un nombre assez considérable d'autres dérivés, tels que :

1° Les radicaux *phénols : phénol* $C_6H_5.OH$ et *ortho, méta* et *para-crésols* $C_6H_4.CH_3.OH$, l'*indol* $C_6H_4-CH=CH-NH$ et le *scatol* $C_6H_4-CH=C.CH_3-NH$.

2° Les *acides phénylacétique* $C_6H_5-CH_2-CO\,OH$, *phénylpropionique* $C_6H_5-CH_2-CH_2-CO\,OH$ et *scatolacétique* $C_6H_4-CH=C.CH_3-NH-CH_2-CO\,OH$.

3° Les *oxyacides aromatiques : paraoxyphénylacétique* (isomère de l'*acide amygdalique)* $OH.C_6H_4-CH_2-CO\,OH$, et *paraoxyphénylpropionique (acide hydroparacumarique)* $OH.C_6H_4-CH_2-CH_2-CO\,OH$, *paraoxyphénylglycolique (acide oxyamygdalique)* $OH.C_6H_4-CH\,OH-CO\,OH$ et *paraoxyphényllactique (oxyhydroparacumarique)* $OH.C_6H_4-CH_2-CH\,OH-CO\,OH$.

II

Où la chose devient tout particulièrement intéressante pour le physiologiste, c'est que ces deux modes de décomposition de l'albumine se retrouvent réalisés assez exactement dans l'organisme.

Tandis que la digestion trypsique des albuminoïdes aboutit, comme l'hydrolyse au moyen des acides, aux peptones, puis aux bases hexoniques, à l'ammoniaque, aux amidoacides des séries aliphatique et cyclique, l'intervention des bactéries détermine, par la putréfaction, la formation de tous les corps spéciaux que nous avons vus se former par l'action des alcalis caustiques fondus.

Cette différence dans les modes de décomposition de l'albumine, offre une importance très notable au point de vue physiologique.

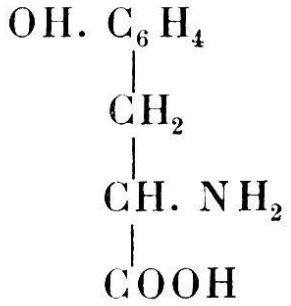
En effet, le sort ultérieur des composés aromatiques, résultant de la protéolyse, paraît dépendre directement de leur constitution.

Nous avons vu que la digestion trypsique idéale, sans l'intervention de bactéries, aboutit principalement à la *tyrosine* à la *phénylalanine* et au *tryptophane*, comme corps aromatiques. Or, il résulte des expériences de Schotten, de Baumann et d'autres, que, seuls les dérivés aromatiques qui possèdent une structure analogue à celle de l'*acide phényl α amidopropionique*, où le noyau benzènique est uni à une chaîne latérale avec trois atomes de carbone, dont le moyen fixe le groupe NH_2, peuvent être complètement brûlés dans l'organisme et transformés en urée, acide carbonique et eau, comme les amidoacides de la série grasse : *glycocol, asparagine, leucine,* etc.

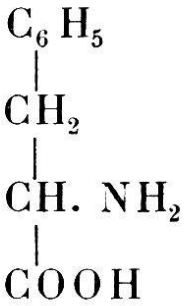
Le noyau benzènique paraît présenter, dans ce cas particulier, une vulnérabilité toute spéciale, tandis qu'il offre, au contraire, une résistance très considérable à la rupture, dans tous les dérivés aromatiques de structure différente.

Nous voyons, en effet, que les transformations que subissent ces dérivés, par leur passage dans l'organisme, sont représentées, ou bien par des combinaisons avec d'autres corps, ou bien par des oxydations qui portent, soit sur le noyau benzènique lui-même, soit sur la chaîne latérale, mais qui n'altèrent pas l'intégrité de ce noyau.

C'est ainsi que, tandis que la *tyrosine* et la *phénylalanine*

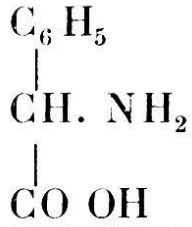


Tyrosine (ac. oxyphénylamidopropionique).

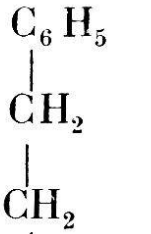


Phénylalanine (ac. phénylamidopropionique).

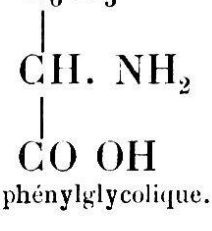
peuvent être brûlées et complètement utilisées par l'organisme, comme source d'énergie, ce n'est pas le cas pour leurs proches parents, les *acides phénylamidoacétique* et *phénylpropionique* qui ne sont pas brûlés, mais transformés, par oxydation, le premier en *acide phénylglycolique (amygdalique)*, le second en *acide benzoïque*.



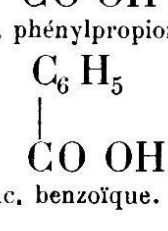
Ac. phénylamidoacétique.



Ac. phénylpropionique.



Ac. phénylglycolique.



Ac. benzoïque.

Nous verrons d'ailleurs que les dérivés aromatiques spéciaux : *phénols*, *indol*, *scatol* et *oxyacides*, qui prennent naissance par l'action protéolytique des bactéries, ne peu-

vent pas non plus être brûlés en urée, acide carbonique et eau par l'organisme.

III

L'intervention des bactéries dans la digestion intestinale doit donc être considérée comme entraînant un déficit dans l'utilisation des protéides ; mais ce déficit n'est pas le seul ni le principal inconvénient de cette intervention.

En effet, les dérivés aromatiques que nous avons indiqués, sont déjà capables par eux-mêmes, pour la plupart, d'exercer une action nocive sur l'organisme ; puis et surtout, il se forme, dans l'intestin, par le processus vital des bactéries, un certain nombre d'autres produits qui présentent des propriétés toxiques plus accusées : telles les ptomaïnes toxiques ou *toxines,* et les *toxalbumines*, dont la nature et la toxicité varient suivant les espèces et les associations bactériennes qui sont en jeu dans leur formation [1].

L'intervention des micro-organismes dans le processus de la digestion intestinale doit donc, à ce point de vue spécial, être considérée comme défavorable. Est-ce à dire que l'opinion de Pasteur, qui estimait cette intervention microbienne normale et nécessaire, était erronée ? Les expériences classiques de Nuttall et Thierfelder, qui ont réussi à nourrir, pendant un certain temps, au moyen d'aliments stérilisés, des animaux (lapins), retirés, par l'opération césarienne, de l'utérus de la mère, dans des conditions

[1] Un exemple de la diversité des produits de la décomposition putride des mêmes corps, suivant les conditions dans lesquelles cette décomposition se fait, nous est fourni par la *tyrosine.* Par la putréfaction de cette substance en présence du suc pancréatique à l'air libre, il se forme surtout de l'acide *hydroparacumarique* (Salkowski), tandis que, par l'action des bactéries des eaux de cloaques, lorsque l'accès de l'air est empêché, on obtient du *paracrésol* (Weyl). D'autre part, la *tyrosine* est décomposée, par une infusion putride de viande, en *acide hydrocinnamique* (Salkowski). Blendermann a vu que le passage par l'intestin du lapin transformait la *tyrosine* en *phénols, acide hydroparacumarique* et *paraoxyphénylacétique,* qui se retrouvent dans l'urine, et que, dans le cas d'un fort excès de *tyrosine,* il se formait, en outre, de l'*hydantoïne de la tyrosine,* en même temps que de l'*acide oxyhydroparacumarique.*

parfaites d'asepsie, ont prouvé que la digestion et l'assimilation étaient possibles sans l'intervention des microbes.

Mais SCHOTTELIUS, qui a repris ces expériences, a vu que les animaux chez lesquels la digestion s'accomplit sans que les bactéries interviennent, restent faibles et petits et meurent bientôt. Cette intervention microbienne dans la digestion doit donc être considérée comme utile et nécessaire : les vues géniales de PASTEUR trouvent, ici aussi, une confirmation éclatante.

L'état idéal de l'asepsie parfaite de l'intestin n'est réalisé du reste que très exceptionnellement.

SENATOR a démontré que, chez l'enfant nouveau-né, nourri au sein, l'intestin reste stérile pendant les premiers jours qui suivent la naissance. Mais, chez l'homme comme chez les autres mammifères, l'intervention des microbes dans la digestion intestinale doit être considérée comme représentant la règle.

Il est certain, du reste, que l'organisme a dû s'adapter, dans une certaine mesure, à cet état de choses et que la présence constante des micro-organismes dans l'intestin, représente un de ces cas d'association symbiotique que l'on apprend de plus en plus à connaître et à comprendre, où les deux associés retirent, de la vie en commun, certains avantages et certains bénéfices, en échange des inconvénients inévitables.

La formation, par les bactéries de l'intestin, d'entérokinases (DÉLÉZENNE), susceptibles, par leur action sur le trypsinogène, de rendre actif le suc pancréatique, est déjà l'un de ces bénéfices.

Mais, en outre des variations qualitatives des produits toxiques d'origine microbienne, il importe de considérer aussi, toutes choses égales d'ailleurs, leurs variations quantitatives.

En effet, l'adaptation de l'organisme à ces produits, ne comporte qu'une tolérance limitée. Il importe donc, au point de vue physiologique, que les fermentations et les

putréfactions intestinales soient, sinon supprimées, du moins maintenues dans des limites qu'elles ne peuvent dépasser sans inconvénients pour la santé.

Nous trouvons, à cet effet, réalisés dans le tube digestif et ses annexes, un certain nombre de procès régulateurs, destinés à enrayer l'action putréfactive des bactéries. Dans l'estomac, ainsi que dans la partie supérieure de l'intestin grêle, l'agent antiseptique est représenté, à l'état normal, par l'acide chlorhydrique, soit libre, soit à l'état de combinaison acide. Plus bas, dans la partie inférieure de l'intestin grêle, nous trouvons bientôt d'autres conditions et un développement assez considérable de bactéries, à mesure que, par suite de l'afflux du suc pancréatique et de la bile, la réaction devient de plus en plus alcaline.

Mais, à ce niveau, les fermentations produites par les micro-organismes, ont un caractère spécial, en ce qu'elles semblent intéresser presque exclusivement les hydrates de carbone, tandis que les albuminoïdes sont peu ou pas modifiés. La présence de l'hydrogène naissant et des acides gras, provenant de la fermentation des hydrates de carbone, semble empêcher, à l'état normal, le développement des microbes de la putréfaction.

Sieber et Macfadyen, qui ont eu l'occasion d'examiner, dans un cas d'anus artificiel, d'une façon régulière et prolongée, le contenu de l'intestin grêle, après que ce contenu avait subi l'action de la muqueuse de cette partie de l'intestin dans toute sa longueur, ont démontré l'absence, à ce niveau, de la putréfaction des albuminoïdes et la présence des seuls produits de la fermentation des hydrates de carbone : alcool éthylique et acides de la série grasse. Kutscher et Seemann, de leur côté, ont constaté de même l'absence des albumoses et des peptones et la présence de *lysine* et de *tyrosine* en faible quantité dans l'intestin grêle ; résultats confirmés par les travaux ultérieurs de Jakowsky.

Les groupes aromatiques spéciaux : *phénols*, *indol* et

scatol, paraissent ne prendre naissance que dans le gros intestin. Il convient cependant de remarquer ici que les composés aromatiques qui se trouvent préformés dans les aliments d'origine végétale, tels que les *acides benzoïque* et *salicylique*, l'*hydroquinone* et la *pyrocatéchine*, sont mis en liberté par la fermentation de ces aliments dans l'intestin grêle déjà.

C'est à partir de la valvule de BAUHIN, alors que la réaction devient de plus en plus alcaline, par suite de la mise en liberté des composés fortement basiques qui résultent de la digestion pancréatique des albuminoïdes, que nous voyons les composés aromatiques se former, d'abord la *tyrosine* et la *phénylalanine*, comme produits normaux de cette digestion, puis, grâce à l'intervention microbienne, les produits ultérieurs spéciaux, qui méritent, en quelque sorte, la qualification d'anormaux : *phénols*, *indol*, *scatol*, *acides* et *oxyacides aromatiques*.

Mais, ici aussi, interviennent des facteurs effectifs de modération de ce processus putréfactif.

Tout d'abord, il importe de remarquer avec DUCLAUX qu'un certain nombre des produits de cette putréfaction présentent euxmêmes une action antiseptique prononcée : c'est le cas pour les *phénols*, et peut-être pour les *oxyacides*. D'autre part, l'hydrogène naissant, provenant surtout de la décomposition des hydrates de carbone par les anérobes, exerce de même une action antibactérielle non douteuse. Les expériences de HIRSCHLER, POEHL et d'autres ont, en effet, démontré que l'ingestion, en forte quantité, d'hydrates de carbone appropriés amenait régulièrement une diminution du processus putréfactif intestinal [1].

[1] Quant à l'action antiputride que l'on a attribuée à la *bile*, il faut remarquer, avec VOIT et ROEHRMANN, que seuls les acides biliaires à l'état libre ont des propriétés antiseptiques, tandis que leurs sels alcalins et alcalino-terreux en sont dépourvus. Or ces acides ne peuvent se trouver à l'état libre dans le milieu, fortement alcalin du gros intestin.

Un autre moment, d'une importance considérable pour la régularisation de ce processus, est la résorption des liquides par la muqueuse intestinale. Nous voyons, en effet, cette putréfaction augmenter considérablement chaque fois que la résorption est troublée et que des masses liquides s'accumulent dans l'intestin (Hammarsten).

Il est très probable, du reste, que l'organisme, à l'état de santé, dispose d'autres moyens qui nous sont encore inconnus, pour réduire à des proportions convenables cette intervention des microbes dans la digestion.

IV

Quant au mode intime de formation des corps aromatiques par la putréfaction de l'albumine, il ne nous est pas encore connu et nous en sommes réduits, sur ce point, à des hypothèses. On peut admettre, avec Ducceschi, que le noyau aromatique de l'albumine est représenté par la *phénylalanine*, ou bien avec Nencki, que la molécule d'albumine renferme deux ou trois groupes aromatiques préformés, représentés par les *acides phénylamidopropionique*, *indol* et *scatolamidoacétique*. Selon Nencki les amidoacides. Pour Salkowski, l'*indol* et le *scatol* prendrogène naissant, mis en liberté par les anérobes, sur et Bovet, les oxyacides résulteraient de l'action de l'hynent naissance par l'action des micro-organismes sur un même noyau préformé dans l'albumine, et il y a formation prépondérante de l'un ou de l'autre de ces radicaux, suivant la prévalence de certains micro-organismes.

Bachmann, de son côté, a constaté que, par la putréfaction de la viande, ce sont les *oxyacides* qui apparaissent en premier lieu, puis l'*indol*, le *scatol* et enfin, en dernier lieu, les *phénols*. Bienstock a vu que la décomposition de la fibrine par le *Bacillus putrificus*, anérobe, produisait de l'*hydrogène sulfuré*, des *peptones*, de la *leucine*, de la

tyrosine, des *acides gras*, des corps amidés et de l'*acide paraoxyphénylpropionique*.

Il convient de citer encore, à ce sujet, les expériences de GANS sur le rapport entre la putréfaction intestinale et les bactéries introduites dans l'intestin [1].

Avec BAUMANN, nous pouvons nous représenter que la *tyrosine* est décomposée, par la putréfaction, d'après le schéma suivant, qui comporte des alternatives de réduction et d'oxydation :

$$\underset{\text{Tyrosine}}{OH.C_6H_4 - CH_2.CH(NH_2).COOH} + H_2 =$$

$$= \underset{\text{Ac. hydrop. cumarique.}}{OH.C_6H_4 - CH_2.CH_2.COOH} + NH_3$$

$$\underset{\text{Ac. hydrop. cumarique}}{OH.C_6H_4 - CH_2.CH_2.COOH} = \underset{\text{P. éthylphénol}}{C_6H_4 - C_2H_5.OH}$$

$$\underset{\text{P. éthylphénol}}{C_6H_4 - C_2H_5.OH} + O_3 = \underset{\text{Ac. p. oxyphénylacétique}}{OH.C_6H_4 - CH_2.COOH} + H_2O$$

$$\underset{\text{Ac. p. oxyphénylacétique}}{OH.C_6H_4 - CH_2.COOH} = \underset{\text{P. crésol}}{C_6H_4.CH_3.OH} + CO_2$$

$$\underset{\text{P. crésol}}{C_6H_4.CH_3.OH} + O_3 = \underset{\text{Ac. p. oxybenzoïque}}{OH.C_6H_4.COOH} + H_2O$$

$$\underset{\text{Ac. p. oxybenzoïque}}{OH.C_6H_4.COOH.} = \underset{\text{Phénol}}{C_6H_5.OH} + CO_2$$

En faisant abstraction des corps aromatiques qui, tels que la *pyrocatéchine* et l'*hydroquinone*, se trouvent préformés dans les aliments végétaux, la décomposition des albuminoïdes par la digestion intestinale est-elle l'unique source des composés aromatiques, ou bien ces composés prennent-ils naissance ailleurs encore dans l'organisme à l'état normal?

---

[1] Il convient enrore de rappeler qu'EMERSON a trouvé, parmi les produits de l'autodigestion (aseptique) du pancréas, la *paraoxyphényléthylamine* $OH.C_6H_4 - C_2H_4.NH_2$, base formée par la fermentation de la *tyrosine*, avec élimination de CO_2, de la même façon que la *putrescine* peut être dérivée de *l'Ornithine* et la *cadavérine* de la *lysine*.

Il n'est pas possible, dans l'état actuel de nos connaissances, de donner une réponse certaine et définitive à cette question. Le mode intime d'assimilation de la partie de l'albumine fixe des tissus, qui est plus ou moins détruite par l'activité organique, nous est complètement inconnu. Nous ne savons pas, d'autre part, quels sont les produits normaux de la décomposition de l'albumine circulante par les enzymes protéolytiques, présents dans presque tous les organes.

Jusqu'où va la scission de cet albumine par le métabolisme normal? Dépasse-t-elle, pour les composés aromatiques, les acides amidés, ou va-t-elle plus loin?

Nous n'avons, pour répondre à cette question, qu'un certain nombre de données expérimentales, qui tendent à démontrer que, contrairement à l'opinion de Hoppe-Seyler, aujourd'hui à peu près abandonnée [1], la formation des radicaux aromatiques *phénols, indol* et *scatol* est due exclusivement à l'action des bactéries sur l'albumine. C'est ce que les expériences de Baumann, de Nencki et surtout celles de Nuttall et Thierfelder tendent à prouver. D'autre part, les mêmes expériences ont démontré qu'il est possible, sinon probable, que les *oxyacides* prennent naissance en très faible proportion à l'intérieur des tissus normaux; on voit, en effet, la présence de ces *oxyacides (hydroparacumarique* et *paraoxyphénylacétique)* persister dans l'urine, lors même que, par l'asepsie de l'intestin, on ait réussi à amener la disparition, dans cet émonctoire, de tous les autres dérivés aromatiques.

D'ailleurs, à part celle de la *tyrosine* dans le sperme, la

[1] Je dois dire, cependant, que cette opinion est encore soutenue par un certain nombre d'auteurs, qui admettent que l'*indol* et le *scatol* peuvent se former, au dépens d'un noyau préformé de l'albumine, par la désassimilation des tissus (Carletti, Gnezda, Blumenthal et Rosenfeld). Il y a des objections très fortes à cette manière de voir, mais je dois renoncer à les présenter ici, car la discussion complète de cette question m'entraînerait beaucoup plus loin que ne le comporte le cadre restreint de ce travail.

présence des dérivés aromatiques n'a pas encore été démontrée, ni dans la lymphe, ni dans les transsudats et exsudats normaux des diverses séreuses et muqueuses de l'organisme [1].

Il va sans dire, par contre, que nous pouvons être certains de constater la formation de ces mêmes produits aromatiques partout où, par suite de procès pathologiques, il y a des albuminoïdes en putréfaction dans une cavité quelconque du corps; ainsi dans les collections purulentes, les empyèmes, les exsudats pleurétiques putrides, etc., etc.

Les sécrétions pathologiques de la muqueuse des voies respiratoires, éliminées à l'état de sputum, contiennent, non seulement de la *tyrosine*, comme on le savait déjà, mais, d'après mes observations inédites, des composés aromatiques volatils, qui passent à la distillation et donnent la réaction de Millon [2]. Il est indiscutable qu'il faut attribuer la présence de ces corps, dans ce cas, à l'action sur les albuminoïdes du crachat, des innombrables bactéries qui s'y trouvent. Les dérivés aromatiques, formés de cette manière, sont, comme ceux qui prennent naissance dans l'intestin, résorbés en partie, et passent dans le torrent circulatoire, ainsi que nous le verrons plus loin.

V

En poursuivant cette étude, nous sommes amenés à voir, maintenant, quel est le sort ultérieur des combinaisons aromatiques, en général, dans l'organisme; ces corps pouvant du reste provenir :

---

[1] A l'exception de la *pyrocatéchine*, mentionnée avec un point d'interrogation par Hammarsten *(l. c.)*, parmi les substances extractives des transsudats. Il convient cependant de ne pas accorder trop d'importance à ces faits, car si les dérivés aromatiques n'ont pas été décelés dans les liquides organiques normaux, c'est qu'on ne les a, en général, pas recherchés.

[2] Ces corps, dosés colorimétriquement, dans les crachats d'un phtisique, correspondaient à 1 à 7 milligrammes de *phénols* par 100 cc., quantité de même ordre que celle observée dans l'urine du même patient.

1° De la digestion d'aliments végétaux, dans lesquels certaines de ces combinaisons comme l'*hydroquinone*, la *pyrocatéchine*, les *acides benzoïque* et *salicylique*, etc., sont préformés.

2° De la digestion pancréatique normale des albuminoïdes, aboutissant, comme nous l'avons vu, à la *tyrosine*, à la *phénylalanine* et au *tryptophane*.

3° De la putréfaction des albuminoïdes et de la *tyrosine* elle-même, par l'action des bactéries.

Nous avons vu que, seuls, la *tyrosine* et les dérivés aromatiques de même constitution peuvent être brûlés par l'organisme et utilisés comme source d'énergie, tandis que les autres composés cycliques sont, ou bien inutiles, ou bien même nuisibles, grâce à leurs propriétés toxiques. Suivant qu'il s'agit des uns ou des autres, l'organisme a donc une tâche différente à remplir : rendre inoffensifs les nuisibles et se débarrasser des inutiles. Voyons maintenant par quels procédés il arrive à accomplir cette double tâche.

Remarquons, en premier lieu, que la proportion des composés aromatiques qui est expulsée avec les excréments, est relativement peu considérable : il n'y a guère que les dérivés du *scatol* et parfois ceux de l'*indol* qui paraissent quitter, en majeure partie, le corps par cette voie, tandis que la plus forte proportion des autres dérivés aromatiques sont résorbés par la muqueuse intestinale et passent dans la circulation.

Arrivés au niveau de l'intestin, après avoir assisté à la formation de ces corps, nous devons constater qu'ils se dérobent, pour le moment, à nos investigations et que nous perdons de vue un certain nombre d'entre eux (les *oxyacides* particulièrement), pour ne les retrouver qu'à leur réapparition dans les émonctoires principaux, l'urine et la sueur, de telle sorte que les transformations qu'ils subissent ne nous sont connues que par leurs termes ultimes.

Ces mêmes lacunes considérables se retrouvent, du reste,

dans notre connaissance du sort de tous les produits de la digestion : les procédés intimes d'assimilation et de désassimilation de la cellule vivante sont encore entourés, pour nous, d'une obscurité quasi complète. Ce que nous savons, relativement aux transformations physiologiques que subissent les corps aromatiques par l'action du processus vital, peut être résumé comme suit.

Nous ne connaissons pas les produits intermédiaires de la transformation de la *tyrosine* en urée, acide carbonique et eau. En écrivant la réaction telle qu'elle peut être calculée d'après la formule de son terme initial et de ses termes ultimes :

$$2C_9H_{11}NO_3 + 38O = CO(NH_2)_2 + 17CO_2 + 9H_2O$$

nous ne faisons qu'exprimer que cette réaction, qui, en réalité, est certainement beaucoup plus compliquée et passe vraisemblablement par une série de dérivés cycliques et aliphatiques, revient, en fin de compte, à une oxydation.

Quant aux autres corps aromatiques, que nous avons vus se former dans l'intestin, les modifications qu'ils subissent dans l'organisme et qui ont pour but de les transformer en dérivés non toxiques inoffensifs, peuvent être classés comme suit :

1° Passent dans l'urine sans modification : les *oxyacides aromatiques* et probablement les *acides scatolcarbonique* et *scatolacétique*.

2° Sont transformés en *dérivés sulfoconjugués*, par combinaison avec l'acide sulfurique :

a) sans oxydation : les *phénols (acides phénols* et *crésol sulfurique* ou *éthers sulfoconjugués* du *phénol* et des *crésols)*.

b) après oxydation préalable : l'*indol* et le *scatol (acides indoxylsulfurique* ou *indican* et *scatoxylsulfurique)*.

3° Sont combinés avec l'*acide glycuronique*, sous la forme de corps analogues aux glycosides :

a) sans oxydation : les *phénols (acide phénylglycuronique).*

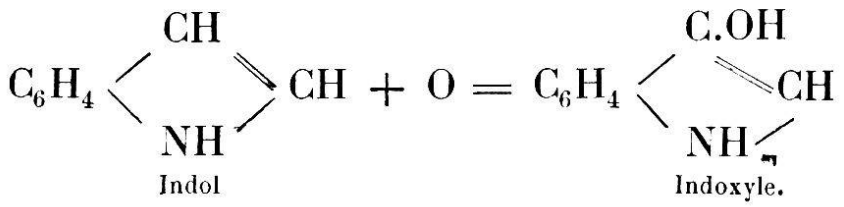
b) après oxydation : l'*indol* et le *scatol (acide indoxyl* et *scatoxylglycuronique).*

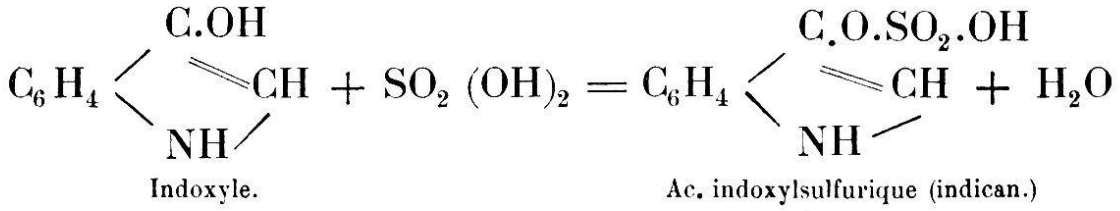
4° Se combine avec le *glycocol*, pour produire de l'*acide hippurique* : l'*acide benzoïque.*

$$\underset{\text{Phénol}}{C_6H_5.OH} + SO_2(OH)_2 = \underset{\text{Acide phénolsulfurique}}{SO_2(OH)O.C_6H_5} + H_2O$$

$$\underset{\text{Crésol}}{C_6H_4.CH_3.OH} + SO_2(OH)_2 =$$

$$\underset{\text{Acide crésolsulfurique}}{SO_2(OH)O.C_6H_4.CH_3} + H_2O$$





Ces acides sulfoconjugués se trouvent, dans l'urine, à l'état de sels potassiques surtout.

La transformation du *scatol (méthylindol)* en *scatoxyle* puis en *acide scatoxylsulfurique*, se fait d'après le même schéma.

Ce même mode d'élimination à l'état de dérivés sulfoconjugués, se retrouve, du reste, pour d'autres composés aromatiques ingérés. C'est ainsi que l'*aniline* $C_6H_5.NH_2$ et l'*acétanilide (antifébrine)* $C_6H_5.NH.CH_3.CO$ sont, de même, transformés en *acide paramidophénolsulfurique* $C_6H_4.NH_2.O.SO_2.OH$.

L'*acide métaoxybenzoïque*, ainsi que l'*antipyrine* subissent, en partie du moins, des transformations analogues.

Les combinaisons des radicaux *phénol, crésols, indol* et *scatol* avec l'*acide glycuronique,* découvertes par SCHMIEDEBERG et BAUMANN, sont trop imparfaitement connues pour qu'il soit possible d'en donner les formules de constitution; on peut se représenter, par exemple, la formation de l'*acide phénylglycuronique* par l'équation :

$$\underset{\text{Phénol}}{C_6H_5.OH} + \underset{\text{Acide glycuronique}}{COH(CHOH)_4.COOH} =$$

$$= \underset{\text{Ac. phénylglycuronique}}{COH.CHO.C_6H_5(CHOH)_3.COOH} + H_2O$$

Cette combinaison avec l'*acide glycuronique*, se retrouve, d'autre part, pour un grand nombre de substances ingérées, telles que le camphre, le menthol, l'essence de térébenthine, les naphtols, etc., etc.

La formation de l'*acide hippurique* par la combinaison de l'*acide benzoïque* avec le *glycocol (acide amidoacétique),* offre un intérêt tout spécial au point de vue de l'histoire de la chimie physiologique : elle doit être considérée, en effet, comme la première synthèse organique expérimentale réalisée par le moyen de l'organisme animal (WOEHLER en 1824).

$$\underset{\text{Ac. benzoïque}}{C_6H_5.COOH} + \underset{\text{Glycocol}}{CH_2(NH_2).COOH} =$$

$$= \underset{\text{Acide hippurique}}{C_6H_5.CO.NH.CH_2.COOH} + H_2O$$

Par un procédé analogue, l'*acide phénylacétique* est transformé en *acide phénacéturique :*

$$\underset{\text{Ac. phénylacétique}}{C_6H_5.CH_2.COOH} + \underset{\text{Glycocol}}{CH_2(NH_2).COOH} =$$

$$\underset{\text{Acide phénacéturique}}{C_6H_5.CH_2.CO.NH.CH_2.COOH} + H_2O$$

Nous retrouvons une synthèse analogue pour les *acides*

oxybenzoïques ingérés (l'*acide salicylique* entre autres) (Baumann et Herter).

Quant à l'origine de l'*acide benzoïque* dans l'organisme, il provient, pour une part, de certains dérivés aromatiques contenus dans les aliments végétaux ; la digestion de la cellulose et des gommes du groupe des pentoses paraît même, d'après les travaux de Meissner et de Shepard et ceux de Goetze et Pfeiffer, fournir une certaine quantité de cet acide, ce qui explique la forte proportion de l'*acide hippurique* dans l'urine des herbivores.

D'autre part, l'*acide benzoïque* se forme probablement par la décomposition des *acides phénylpropionique* et *hydroparacumarique*, qui proviennent eux-mêmes, comme nous l'avons vu, de la décomposition putride des albuminoïdes (Baumann).

VI

Quel est le siège de ces transformations : oxydation et combinaison des radicaux aromatiques? L'état actuel de nos connaissances ne nous fournit pas de solution complète à cette question.

Une partie de ces transformations s'accomplissent, sans doute, déjà dans la paroi de l'intestin. Nous savons, en effet, que cette région est le siège de certaines réactions très importantes, telles que la transformation en produits plus simples, par l'érepsine, des peptones, dont l'action nocive sur la pression et la circulation sanguine est manifeste.

La combinaison des radicaux aromatiques avec l'acide sulfurique ne se fait pas dans l'intestin : les fèces, en effet, ne contiennent pas d'éthers sulfoconjugués (Ury).

Par contre, il est très probable que la décomposition de la *tyrosine* a lieu à ce niveau déjà, car le foie ne paraît contenir ce corps que dans les cas pathologiques.

Du réseau vasculaire très développé et très compliqué de

l'intestin, le sang, chargé des substances résorbées, arrive au foie par la veine porte. L'importance capitale du foie pour l'élaboration des produits de la digestion et la dépuration du sang, ressort de plus en plus clairement, au fur et à mesure que notre connaissance de ses fonctions multiples et compliquées devient moins incomplète. La constatation que la température de cet organe est constamment plus élevée que celle des parties adjacentes, nous indique déjà qu'il se passe là des réactions très actives : cette énorme glande est, en effet, un laboratoire extraordinaire où s'accomplissent de nombreuses opérations chimiques, synthétiques pour la plupart.

La transformation de l'ammoniaque en urée, la formation du glycogène, l'élaboration des acides et des pigments biliaires, sont des exemples bien connus de cette activité synthétique du foie ; il est très probable que cet organe joue de même un rôle prépondérant pour la désassimilation des nucléines, aboutissant aux corps puriques dont l'acide urique est le principal.

Quel rôle joue le foie relativement aux composés aromatiques ? Nous possédons, aujourd'hui, tout un faisceau d'observations qui démontrent nettement l'importance capitale de cet organe pour l'élaboration de ces corps ; je n'en citerai que les plus importantes :

L'élimination, par la bile, de la majeure partie des *phénols* (Munk) et d'une notable proportion de l'*acide salicylique* (Linnossier) ingérés ; la proportion des éthers sulfoconjugués plus considérable dans le foie que dans le sang (Baumann). Il est probable, du reste, qu'un certain nombre de pigments et des acides biliaires, dont la constitution n'est pas établie, sont, eux-mêmes, des dérivés de la série aromatique.

Les expériences de Pflüger et Kochs et celles plus récentes de Embden et Glaessner ont fourni, au surplus, la démonstration que la combinaison des radicaux aromati-

ques avec l'acide sulfurique et avec l'*acide glycuronique*, a lieu dans le parenchyme hépatique; la présence des *acides glycuroniques conjugués* dans la bile, a, de plus, été constatée par VAN LEERSUM [1].

Le fait expérimental constaté par BOZZI, que, chez les chiens porteurs de la fistule de ECK (établissant une communication directe de la veine porte avec la cave inférieure, avec élimination du foie de la circulation), on ne voit pas apparaître l'indican dans l'urine après la ligature du gros intestin, tandis que l'indican apparaît rapidement et abondamment, dans ces conditions, chez les chiens où la circulation portale est normale, démontre, de même, que la formation de l'*acide indoxylsulfurique* a lieu exclusivement dans la cellule hépatique.

EMBDEN a, ensuite, réalisé expérimentalement la formation des *acides sulfoconjugués* et *glycuroniques conjugués*, par la circulation artificielle de sang chargé de *phénol*, dans le foie survivant du chien.

Nous savons, du reste, que le parenchyme hépatique a une affinité spéciale pour certains corps aromatiques (SALKOWSKI). C'est ainsi que la pulpe fraîche de foie retient avec avidité le *phénol* et l'*indol* et transforme une notable proportion de ces corps, de manière à ce qu'ils ne peuvent plus être séparés par la distillation (HERTER et WAKEMAN).

A l'état physiologique, le foie normal paraît avoir la même propriété de rétention pour les composés aromatiques et tout spécialement pour l'*indol* (GILBERT, WEIL, RABAIOLI, etc.) [2].

Il convient d'ajouter enfin que, selon toute probabilité,

---

[1] C'est là, vraisemblablement, la source des *acides glycuroniques conjugués*, signalée dans les fèces par BIAL.

[2] Cette affinité élective de certains organes pour des corps déterminés, se retrouve ailleurs encore ; je ne citerai ici que l'exemple de la faculté accumulatrice de la substance cérébrale pour les sels ammoniacaux et pour certaines toxalbumines, mise en lumière par les travaux récents de divers auteurs.

la synthèse de l'*acide hippurique*, par combinaison de l'*acide benzoïque* et du *glycocol*, que nous retrouvons dans les muscles et dans le rein, se fait, en partie aussi, dans le foie.

Ces données sur l'activité organique du foie, relativement aux combinaisons aromatiques, trouvent une confirmation dans les observations pathologiques. Nous devons nous attendre à ce que les troubles pathologiques des fonctions de cet organe entraîneront des modifications plus ou moins prononcées du chimisme organique, et que ces altérations se traduiront par des modifications correspondantes quantitatives et qualitatives dans les produits ultimes de l'élaboration des dérivés aromatiques.

Nous voyons, en effet, la proportion des *phénols* de l'urine augmenter considérablement dans les cas d'empoisonnement par le phosphore (LITTEN). Or, on sait que le foie est l'un des organes qui sont le plus directement intéressés et le plus profondément altérés par ce poison.

L'expérience *in vitro* nous montre, du reste, que le pouvoir absorbant du parenchyme hépatique, pour les composés aromatiques, est fortement affaibli par l'action de l'éther, du chloroforme, de diverses toxines, etc. (HERTER et WAKEMAN).

Après avoir été transformé en combinaisons inoffensives, éliminé partiellement par la bile et probablement retenu, dans une certaine proportion, dans la cellule hépatique, le surplus des combinaisons aromatiques passe, par le canal de la veine cave inférieure, dans la grande circulation et est charrié par le torrent sanguin dans tous les organes.

Il est peu probable, à priori, que le poumon joue un rôle effectif pour l'élaboration ou l'élimination des composés aromatiques difficilement oxydables et fort peu volatils. Il convient cependant de remarquer ici que EMBDEN et GLÆSSNER ont constaté la formation d'une faible proportion

d'éthers sulfoconjugués par la circulation artificielle dans les poumons, *post mortem*, de sang chargé de *phénol*.

Par contre, nous savons que la peau intervient et joue un rôle actif pour l'élimination d'une partie des corps aromatiques par le véhicule de la sueur.

Les recherches analytiques de Kast et d'autres ont démontré la présence, dans cette sécrétion, de l'*acide hippurique*, des *oxyacides aromatiques* et des *éthers sulfoconjugués*, des *phénols* et du *scatoxyle;* j'ai moi-même décrit, dans ces dernières années, plusieurs cas d'élimination de l'*indican* par la peau[1].

On sait, de plus, que l'*acide benzoïque* ingéré est éliminé partiellement par cette voie.

Quant aux transformations éventuelles que les dérivés aromatiques subissent à leur passage dans les différents tissus de l'organisme, autres que ceux des organes principaux que nous avons passés en revue, et du rôle possible que ces dérivés jouent dans le métabolisme de ces tissus, nous n'en savons rien et nous perdons de vue ces composés, charriés par le torrent circulatoire, jusqu'à leur arrivée au rein.

Il est très probable que certains de ces tissus sont le siège de réactions chimiques qui intéressent aussi les corps aromatiques. C'est ainsi que nous voyons, par exemple, une transformation très compliquée de la *nitrobenzaldéhyde* $C_6H_4 . NO_2 . CHO$ ingérée, s'accomplir dans les muscles du lapin, avec oxydation de l'aldéhyde en *acide benzoïque*, réduction du groupe NO_2 en NH_2 et addition du groupe acétyle à ce groupe amide, de manière à aboutir au produit final, l'*acide acétylamidobenzoïque* $C_6H_4 . NH_2 . CO . CO\,OH$, qui passe dans l'urine (Cohn).

Si le foie est l'officine où se passent les réactions chimi-

[1] Bizzio avait observé, en 1860 déjà, un cas de sueur colorée en bleu par la présence de l'indigo.

ques qui ont pour but de rendre inoffensives les substances toxiques résultant de la désassimilation des tissus d'une part, du processus digestif de l'autre, le rein doit être envisagé comme le laboratoire où s'accomplissent surtout des opérations très délicates, relevant du domaine de la physique moléculaire ou, plus exactement de la physico-chimie, et dont le résultat est l'élimination, par l'urine, des déchets de la vie organique.

Le rein, cet organe merveilleux, dont nous sommes encore très éloignés de comprendre le fonctionnement, est un appareil qui remplit à la fois les fonctions les plus diverses : sécrétion, excrétion, filtration et dialyse. Relativement aux processus chimiques qui se passent dans le rein, nous savons, aujourd'hui, qu'il est le siège principal de la synthèse de l'*acide hippurique* par la combinaison de l'*acide benzoïque* et du *glycocol* (Schmiedeberg et Bunge)[1].

Ce fait est confirmé par la constatation, faite par Jaarsveld et Stokvis et par Kronecker, de la présence de l'*acide benzoïque* dans l'urine, chez les personnes souffrant de certaines affections rénales.

Mais le fait de beaucoup le plus important, au point de vue qui nous occupe, est l'excrétion, par le rein, des composés aromatiques qui lui sont amenés par le sang.

Cette excrétion se fait sans doute de la même manière, du reste encore fort mystérieuse, que celle des autres déchets organiques.

Nous pouvons admettre, avec Bowman et Heidenhain, que le glomérule, dans lequel l'artère afférente se divise en un peloton de vaisseaux capillaires à parois très minces, représente, avec son épithélium spécial, un filtre de nature particulière, dont les pores ne laissent passer, en solution, que les corps à petites molécules, tels que les sels inorganiques et l'urée.

[1] Cependant, il paraît établi que cette synthèse se fait aussi dans d'autres organes tels que le foie et les muscles, chez le lapin au moins.

Le passage des composés aromatiques du sang dans l'urine a lieu certainement dans les tubes contournés et les anses ascendantes de HENLE et représente un phénomène biologique, sous la dépendance de la fonction, très spéciale et inexplicable par les simples lois de la physico-chimie, de l'épithélium de ces parties, fonction qui se traduit par une action élective de cet épithélium pour les composants du sang qui doivent être éliminés.

Une fois excrétés avec l'urine, qui les contient sous la forme des sels alcalins des *oxyacides* et des *acides sulfo-* et *glycuronique- conjugués,* les dérivés aromatiques sont parvenus au terme de leurs pérégrinations dans l'organisme [1].

Dans un travail ultérieur, je me propose de reprendre l'étude des composés aromatiques de l'urine, au point de vue de leur importance sémiologique, de leur recherche analytique et de leur dosage, sujets que j'étudie avec prédilection depuis nombre d'années et pour lesquels je dispose d'un matériel très considérable d'observations.

INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

La bibliographie de cette question étant trop vaste pour être donnée ici *in extenso*, je ne cite que les principaux ouvrages et périodiques dans lesquels on trouvera l'indication des travaux dont j'ai tenu compte pour ce travail.

Biochemisches Centralblatt.
HAMMARSTEN. — *Lehrbuch der physiologischen Chemie,* 4e éd.
MALY'S. — *Jahresberichte.*
NEUBAUER & VOGEL. — *Analyse des Harnes,* 10e éd.
Zeitschrift für physiologische Chemie.

[1] Il ne me paraît pas improbable que la présence de ces corps dans l'urine a une certaine utilité pour l'organisme, en ce qu'ils contribuent, dans certains cas, par leurs propriétés antiseptiques, à empêcher la fermentation microbienne de ce liquide pendant son séjour dans la vessie.