

(1909) for higher rates of stimulation and described by this author as "Anfangstetanus" in opposition to the "Dauertetanus" of low frequency stimulation, finds its functional equivalent in vagal respiratory reflexes only under those rather exceptional conditions, where a single shock applied to the afferent vagus nerve is liable to produce a single twitch in the inspiratory muscles (Vagus-Zwerchfell-Reflex; HOFFMANN, SCHNEIDER and KELLER¹, 1931). It may happen then that a high-rate stimulation of vagal afferents gives rise to an early inspiratory contraction before the normal expiratory effect is fully developed. Such single twitch reactions, however, may not be regarded as the common physiological basis of reflex function. They must be considered, in the respiratory as well as in simple spinal reflexes, as special phasic manifestations of a more general tonic mechanism, i. e., they are brought about by a strong and synchronized stimulus operating on a neuronic system, which allows a more immediate and even monosynaptic reflex transmission.

It may follow from these considerations that the basic functional structure of reflex integration lies in a double-path interneurone connection as indicated in Figure 2, and that the two-neurone reflex arc ("réflexe circonscrit" of CAJAL², 1909; RENSHAW³, 1940) supervenes as a secondary short-circuiting reflex mechanism, subserving some instantaneous motor reactions, such as the phasic form of the stretch reflex (LLOYD⁴, 1943). But in sustained proprioceptive or myotatic reflexes, internuncial neurones are also involved, and they may be responsible for the tonic character of these more enduring motor reactions. There is reason to believe that the internuncial neurones described for the vagal

¹ P. HOFFMANN, M. SCHNEIDER and C. J. KELLER, Z. Biol. 91, 196 (1931).

² S. R. CAJAL, Les nouvelles idées sur la structure du système nerveux chez l'homme et chez les vertébrés, Paris: Reinwald 1894. Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés, Vol. 1, Paris: Maloine 1909.

³ B. RENSHAW, J. Neurophysiol. 3, 373 (1940).

⁴ D. P. C. LLOYD, J. Neurophysiol. 6, 293, 316 (1943).

respiratory reflexes behave like the interneurones of a proprioceptive reflex system, in which the two-neurone reflex arc is of but little importance. Moreover, the mediation of the flexor reflex contains an internuncial neurone even for the single twitch type, as has recently been shown by LLOYD¹ (1943). This also confirms the statement that a three-neurone connection is the most common neuronic arrangement for lower reflex integration.

Zusammenfassung

Auf Grund der Frequenzabhängigkeit des respiratorischen Effektes der afferenten Vagusreizung und des lokalisatorischen Nachweises von zwei getrennten zentralen Schaltstellen für den inspiratorischen und den expiratorischen Effekt lässt sich ein funktionelles Schema der vagalen Atmungsreflexe aufstellen. Die afferenten Lungenfasern des Vagus treten in synaptische Verbindung mit Schaltneuronen im Nucleus tractus solitarii und in der angrenzenden Zone der Formatio reticularis lateralis. Auf einem mehr kaudalen Niveau sind diese Schaltneurone inspiratorisch wirksam; ihre Neuriten bilden erregende Synapsen an den inspiratorischen Motoneuronen. Auf einem etwas mehr kranialen Niveau sind sie expiratorisch wirksam; es wird angenommen, daß sie über besondere Synapsen eine direkte Hemmung auf die inspiratorischen Motoneuronen ausüben. Diese expiratorischen bzw. inspiratorisch-hemmenden Schaltneurone haben ein geringeres «Summationsvermögen» als die inspiratorischen und werden daher erst durch höhere afferente Erregungsfrequenzen in Aktion versetzt. Ihr hemmender Einfluß ist aber imstande, die motorische Auswirkung der gleichzeitig immer vorhandenen inspiratorischen Aktivierung gänzlich zu verhindern. Dieses Prinzip des doppelten zentralen Schaltweges für Erregung und Hemmung lässt sich in verallgemeinerter Form auf spinale Reflexe anwenden, wo ein hemmender Einfluß steigender afferenter Erregungsfrequenzen ebenfalls besteht. Ein in ähnlicher Weise antagonistisch wirkendes Schaltneuronensystem ist für Reflexe mit tonischem Charakter als grundlegend anzunehmen, während der direkte monosynaptische Schaltweg als sekundär vereinfachter Mechanismus für gewisse phasische Reaktionen zu betrachten ist.

¹ D. P. C. LLOYD, J. Neurophysiol. 6, 293, 316 (1943).

Substances thioloprives

Par Z. M. BACQ, Liège

IV.

(Suite)

Actions physiologiques similaires des oxydants, métaux lourds, toxiques de guerre et acides acétiques mono-halogénés

a) L'effet Lundsgaard

Nous appelons «effet Lundsgaard» la contracture particulière du muscle strié décrite par LUNDSGAARD¹ après empoisonnement par les acides acétiques mono-

halogénés. Ces acides neutralisés ne sont pas contracturants par eux-mêmes, mais si on excite le muscle soit par le courant électrique (LUNDSGAARD) soit par les ions potassium (BACQ et GOFFART¹) (fig. 4a), on voit se développer rapidement une contracture persistante qu'accompagne une excitation progressive. Le muscle contracturé ne contient pas plus d'acide lactique qu'un muscle au repos; la glycolyse est en fait inhibée par

¹ Z. M. BACQ et M. GOFFART, C. r. Soc. Biol. 133, 694 et 696 (1940).

les acides acétiques monohalogénés (LUNDSGAARD). Notre attention a été attirée sur cet effet Lundsgaard lors de nos premières recherches sur les toxiques de guerre et nous avons établi que ces toxiques, vésicants, lacrymogènes ou suffocants agissent sur le muscle strié comme des acides acétiques monohalogénés. Les toxiques de ce groupe qui provoquent l'effet Lundsgaard sont l'ypérite et sa sulfone, la chloropicrine, la chloracétophénone (fig. 4b), le bromure de benzyle, l'isosulfocyanate d'allyle (fig. 3), la cantharide, l'hydrate

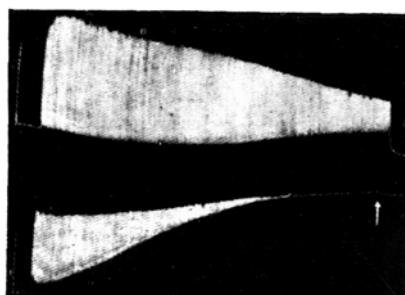


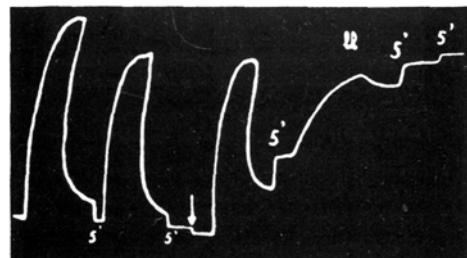
Fig. 3. Deux gastrocnémiens d'un même crapaud (*Bufo vulgaris*) stimulés par chocs de rupture au rythme de 60 par minute.

En haut: témoin normal. — En bas: muscle soumis pendant 38 minutes à l'action d'une solution saturée d'isosulfocyanate d'allyle dans le Ringer. A l'endroit marqué d'une flèche, on cesse d'exciter et la contracture persiste. Tracés réduits $\frac{1}{2}$.

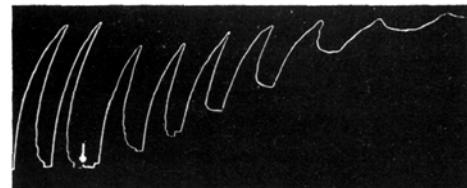
de chloral, l'essence de thérébentine, le poivre de Cayenne (BACQ, GOFFART et ANGENOT¹) la chloracétone (GODEAUX²). Des corps très voisins comme composition chimique, mais non vésicants ne déterminent pas l'apparition de la contracture de Lundsgaard: tels sont le sulfoxyde de l'ypérite, le thioglycol, le p-bromotoluène³.

Les oxydants suivants, utilisés à concentration convenable non contracturante *per se*, produisent l'effet Lundsgaard: eau oxygénée (fig. 4c), iodate, chlorate et perchlorate de sodium (BACQ⁴). Un autre exemple très amusant de contracture (avec inexcitabilité après travail) provoquée par H_2O_2 a été observée sur le cœur de Grenouille par KRAYER et ses collaborateurs⁵; l'acide ascorbique aussi, détermine cette contracture parce qu'il y a formation de H_2O_2 au cours de son oxydation. Nos recherches nous permettent d'affirmer que le fait décrit par KRAYER n'est autre qu'un effet Lundsgaard; on obtient des tracés semblables aux siens avec l'acide monoiodoacétique. MENDEZ⁶, élève de KRAYER, montre que si certaines lactones

contracturent le cœur par formation de peroxydes, la cystéine et le glutathion réduit inhibent cette formation de peroxyde et la contracture. Ainsi donc,



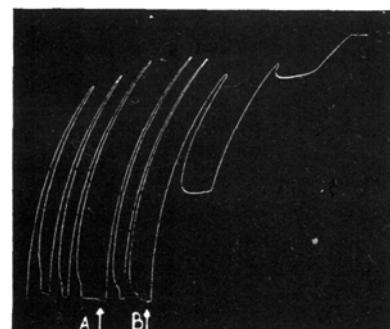
a Acide monoiodoacétique 0,1 % neutralisé, 5 minutes.



b Chloracétophénone saturée, pendant 2 minutes.



c H_2O_2 , 1,5 vol. %, pendant 5 minutes.



d Nitrate de plomb $1,10^{-5}$, pendant 64 minutes (A), puis 30 minutes $1,10^{-4}$ (B).

Fig. 4. Muscles Rectus abdominis de Grenouille isolés dans un bain de Ringer oxygéné. Contractions isotoniques. On ajoute à la seringue une dose de KCl qui donne une belle contraction, on lave rapidement après 15 à 30 secondes de contact sans attendre le maximum de réaction. Cinq minutes après, on recommence et l'on s'assure que le muscle se relâche complètement entre chaque excitation. Ensuite, à l'endroit marqué d'une flèche, on remplace le Ringer par la solution dans le Ringer du corps à étudier; on lave ensuite abondamment au Ringer normal, puis on excite régulièrement avec du KCl toutes les cinq minutes.

¹ Z. M. BACQ, M. GOFFART et P. ANGENOT, Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 255 (1940).

² J. GODEAUX, Bull. Soc. Roy. Sci. Liège 692 (1943).

³ Z. M. BACQ, M. GOFFART et P. ANGENOT, Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 255 (1940).

⁴ Z. M. BACQ, Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 108 (1942).

⁵ O. KRAYER, R. P. LINSTEAD et D. TODD, J. Pharm. exper. Ther. 77, 113 (1943). — O. KRAYER, Proc. Soc. exper. Biol. Med. 53, 51 (1943).

⁶ R. MENDEZ, J. Pharm. exper. Ther. 81, 151 (1944).

l'acide ascorbique et certaines lactones sont des *thioloprives indirects* parce que, au cours de leur métabolisme ils produisent des peroxydes. Peut-être conviendrait-il d'approfondir le rôle pharmacodynamique (dans le sens thioloprive) que peut jouer le H_2O_2 produit au cours de diverses réactions.

Les sels dilués des métaux dits lourds exercent sur le muscle de Grenouille une action étrangement semblable à celle des oxydants et des vésicants; tels sont le nitrate de plomb (fig. 4d), le chlorure mer-

l'inactivation des groupes thiols. En effet, on n'arrive pas à obtenir une contracture avec les thioloprives quand on excite un fil de myosine; la myosine traitée par la chloracétone perd son pouvoir contractile (GODEAUX¹).

b) *Action vésicante, lacrymogène, œdématisante et nécrosante des thioloprives*

Tous les thioloprives sont des irritants tissulaires énergiques et des toxiques cellulaires. C'est, en thérapeutique, une interdiction formelle de pratiquer des injections sous-cutanées ou intramusculaires de sels solubles de métaux lourds, d'oxydants ou de corps organiques halogénés du type monoiodoacétate. Tout au plus, fait-on encore des injections de thérèbentine pour provoquer la formation d'un abcès dit «abcès de fixation». Quand on injecte dans le tissu sous-cutané de l'oreille du Lapin 0,1 à 0,2 cm³ d'eau oxygénée concentrée, on voit s'étendre un gros œdème à toute l'oreille; aux environs de l'endroit d'injection, il se forme une escarre cartonnée, qui prend l'épaisseur de l'oreille et qui s'élimine au bout d'un mois environ, en laissant une grosse perte de substance². L'oxygène dégagé au contact des tissus par le H_2O_2 n'est pas responsable de ces accidents, car l'injection de plusieurs cm³ d'oxygène dans l'oreille du Lapin ne donne ni œdème ni nécrose. L'injection d'oxygène sous la peau fut, d'ailleurs, de pratique courante en thérapeutique humaine.

Le permanganate de sodium (0,2 cm³ d'une solution 1%) en injection sous-cutanée dans l'oreille du Lapin n'est pas résorbé. Il persiste sous forme d'une poche au milieu d'un halo de vasodilatation et s'élimine par nécrose de l'épiderme une quinzaine de jours après l'injection².

On dit que l'eau oxygénée concentrée «brûle» la peau. Mais elle n'agit pas comme un caustique. Nombre de soi-disant spécialistes des questions de toxiques de guerre confondent vésicants et caustiques. Le caustique agit sans délai, sur tout tissu, même mort; il précipite les protéines, détruit les cellules et le protoplasme. Le vésicant ne manifeste ses effets qu'après un temps de latence considérable, et n'agit que sur peau vive; on peut verser des litres d'ypérite sur un cadavre sans voir d'effet. La phlyctène, la bulle, se forment par décollement de la couche cornée de l'épiderme sous la poussée du liquide d'œdème des couches profondes de l'épiderme et du derme.

Malgré son insolubilité dans les graisses, le H_2O_2 (perhydrol 100 vol. %) pénètre dans la peau du dos de l'avant-bras lavée à l'eau chaude savonneuse. On ressent de vives piqûres, au bout de 2 minutes; on voit apparaître, en quelques 5 minutes, un œdème parsemé de points blancs et, le lendemain, on constate la

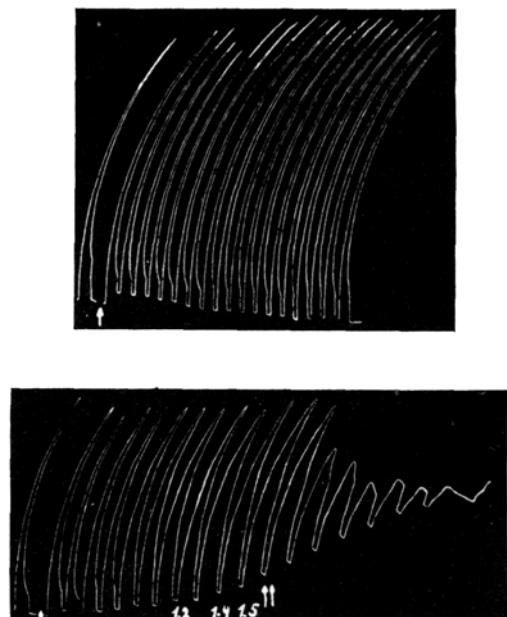


Fig. 5. En haut: Rectus abdominis droit de *Rana temporaria* isolé dans un bain de Ringer, excitation au KCl toutes les 5 minutes. A l'endroit marqué d'une flèche, acide fumarique 1/500 neutralisé, pendant 4 heures. — En bas: Rectus gauche de la même grenouille. A l'endroit marqué d'une seule flèche, acide maléique neutralisé 1/500 pendant 4 heures. Les chiffres indiquent en cm³ les quantités de KCl 10% utilisées pour exciter le muscle. A partir de la double flèche, on utilise toujours 1,5 cm³ qu'on laisse au contact du muscle pendant 1 minute; ceci pour démontrer la diminution progressive d'excitabilité. Effet Lundsgaard typique avec l'acide maléique seul.

curique, le nitrate et l'acétate d'uranyle, le chloroplatinate, le chlorure d'or, le chlorure d'argent, le nitrate de cuivre, le nitrate de cobalt et l'acétate de nickel (BACQ¹).

Le fait le plus saisissant dans cette étude de la contracture de Lundsgaard est l'efficacité de l'acide maléique contrastant avec l'absence d'effet de son isomère, l'acide fumarique². L'expérience est conduite parallèlement sur les deux muscles d'une même grenouille (fig. 5). L'acide maléique seul bloque certains groupes $-SH$. Il paraît donc bien établi que tous les corps thioloprives provoquent l'effet Lundsgaard, et que le déterminisme de cette contracture doit être cherché dans les troubles métaboliques qui accompagnent

¹ Z. M. BACQ, Bull. Acad. Roy. Med. Belg., 108 (1942).

² Z. M. BACQ, Acta biol. Belg. 2, 253 (1942).

¹ J. GODEAUX, Bull. Soc. Roy. Sci. Liège, 216 (1944).

² Z. M. BACQ, Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 108 (1942).

présence de petites phlyctènes remplies d'un liquide clair¹. Le chlorure mercurique dit «sublimé corrosif» est bien connu pour ses effets nécrosants et s'il n'est généralement pas vésicant, c'est parce qu'il ne peut pénétrer à travers la peau en solution diluée. On trouve cependant dans la littérature des références à une action vésicante (formation de phlyctènes) des sels de mercure concentrés, qui confirment une observation personnelle. Un chimiste se blesse par un éclat de verre au cours d'une manipulation; en voulant désinfecter, il commet l'imprudence de mettre sur la plaie du sublimé concentré; développement d'une grosse bulle douloureuse; cicatrisation très lente. Les acides acétiques monohalogénés sont des vésicants typiques et l'intensité de leur pouvoir vésicant est proportionnel à leur action sur le muscle strié, à leur effet inhibant et à leur constante de réaction avec les —SH du glutathion (BACQ, GOFFART et ANGENOT²).

L'œdème du poumon est l'accident classique provoqué par les toxiques de guerre. On a cru pendant longtemps qu'il était dû à l'action «caustique» directe des gaz «acides» sur le poumon. Il n'en est rien. BACQ et GOFFART³ ont montré qu'on détermine après une latence de 30 minutes à plusieurs heures, un œdème aigu du poumon par injection *intraveineuse* de chloropicrine, de sulfone de $\beta\beta'$ -dichloréthyle ou d'isosulfocyanate d'allyle. Le fait est tellement régulier avec la chloropicrine qu'on peut en faire une démonstration de cours. En réalité ces toxiques de guerre provoquent un œdème généralisé, très bien indiqué par la concentration du sang en érythrocytes et en hémoglobine (MUNTSCH⁴, p. 39). Le poumon est l'organe le plus touché par l'œdème à cause de sa structure histologique; il attire l'attention du pathologiste par l'émission d'écume et par ce fait qu'il ne peut plus remplir son rôle dans l'hématose. Mais il n'est pas le seul touché; les reins, les muqueuses gonflent et s'irritent au contact de tous les toxiques de guerre.

Nous avons trouvé dans la littérature que le monoiodoacétate⁵, le chlorure mercurique⁶, les sels d'argent par voie *intraveineuse*⁷ déterminent tous, dans des conditions expérimentales précises, l'œdème pulmonaire.

Le chlorure d'or en injection sous-cutanée chez le rat n'est pas résorbé; il détermine de l'œdème, de la nécrose⁸; c'est ce qu'on observe avec le permanganate ou l'eau oxygénée.

Les métaux dits lourds ont été préconisés et utilisés

dans le traitement du cancer (voir notamment en ce qui concerne le Pb: FLURY¹, p. 1871 et suivantes). Or on sait depuis les travaux de WARBURG que les tumeurs sont riches en groupes —SH comme tous les tissus en prolifération et que la glycose y est des plus actives.

L'action anticarcinomateuse de l'ypérite et des vésicants a été mise en évidence par BERENBLUM et ses collaborateurs². Les auteurs américains³ ont considérablement développé pendant la guerre cet aspect de l'action des vésicants. Ils ont vu que les cellules les plus susceptibles sont celles dont l'activité proliférante est la plus grande; HAMMETT⁴ aurait ajouté: celles dont la teneur en fonctions thiols est la plus élevée. Ils ont essayé, avec succès, le traitement de la maladie de Hodgkin, du lymphosarcome et de la leucémie avec leurs ypérites à l'azote (nitrogen mustards). Tout le problème de la chimiothérapie du cancer peut se ramener à la découverte, dans la série des corps thioloprives, de substances plus actives sur les groupes —SH du tissu cancéreux que sur ceux des organes normaux. Il semble qu'on soit très près de cette découverte, sous-produit pacifique des activités scientifiques de la guerre.

La néphrite est un symptôme très général dans l'empoisonnement par les métaux dits lourds (Pb, Hg, Ur, Ag, Pt, etc.); elle s'accompagne d'une localisation dans le rein d'un fort pourcentage du métal injecté ou résorbé. La néphrite par toxiques de guerre est fréquente, elle se caractérise par une diminution de la diurèse, albuminurie, présence de cylindres hyalins ou granuleux, parfois d'érythrocytes dans l'urine⁵. On peut observer également le phénomène inverse avec les «nitrogen mustards»³, polyurie avec grande perte d'électrolytes, que donnent certains composés mercuriels (salyrgan, novasurol) utilisés dans la thérapeutique des œdèmes. La polyurie est considérée comme le résultat d'une atteinte des tubes contournés où se fait normalement la réabsorption de l'eau et de certaines substances dissoutes dans l'urine glomérulaire.

Nombre des effets produits par les thioloprives doivent vraisemblablement être attribués à l'histamine libérée par les cellules intoxiquées. On sait que dans toute atteinte grave des tissus (agent chimiques, anaphylaxie, brûlures, actions mécaniques) une partie du stock inactif d'histamine est libérée dans le sang, la lymphe et les liquides interstitiels.

L'empoisonnement par le chlorure mercurique⁶ et très probablement par les toxiques de guerre⁵ libère de l'histamine.

¹ F. FLURY, Heffter Handb. exper. Pharm. III, 3, 1885 (1934).

² I. BERENBLUM, L. P. KENDALL et G. W. ORR, Biochem. J. 30, 709 (1936).

³ A. GILMAN et F. S. PHILIPS, Science 103, 409 (1946).

⁴ F. S. HAMMETT, Protoplasma 13, 331 (1931).

⁵ W. RICHTER, Kampfstoffwirkung und Heilung, J. A. Barth, Leipzig 1941.

⁶ W. FELDBERG et C. H. KELLAWAY, Australian J. exper. Biol. med. Sci. 16, 249 (1938).

¹ Z. M. BACQ, Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 108 (1942).

² Z. M. BACQ, M. GOFFART et P. ANGENOT, Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 255 (1940).

³ Z. M. BACQ et M. GOFFART, Acta biol. Belg. 1, 33 (1941).

⁴ O. MUNTSCH, Leitfaden der Pathologie und Therapie der Kampfstoffkrankungen, Thieme, Leipzig 1941.

⁵ A. RÜHL et S. THADDEA, Z. exper. Med. 100, 306 (1937).

⁶ W. FELDBERG et C. H. KELLAWAY, Australian J. exper. Biol. med. Sci. 16, 249 (1938).

⁶ W. HEUBNER, Heffter Handb. exper. Pharm. III, 3, 2020 (1934).

⁷ B. V. ISSEKUTZ et I. MEHES, Arch. exper. Path. Pharm. 152, 318 (1930).

⁷ A. GILMAN et F. S. PHILIPS, Science 103, 409 (1946).

⁸ F. S. HAMMETT, Protoplasma 13, 331 (1931).

⁵ W. RICHTER, Kampfstoffwirkung und Heilung, J. A. Barth, Leipzig 1941.

Il ressort des faits résumés dans ce chapitre que malgré la diversité de structure chimique et des propriétés physiques, il y a une série d'effets physiologiques et biochimiques communs aux substances thioloprides.

Reste à trancher une question fort importante. Dans la pathogénie des lésions et des troubles fonctionnels provoqués par les thioloprides, quelle part revient d'un côté à l'inhibition d'un certain nombre d'enzymes (par action directe sur l'enzyme ou par blocage de l'activateur) indispensables au métabolisme cellulaire et d'autre part à la modification des protéines protoplasmiques? Y-a-t-il une altération tellement profonde de ces protéines après action des thioloprides, qu'elles deviennent étrangères à l'organisme, que leurs propriétés antigéniques sont modifiées? Les auteurs américains¹ n'envisagent pas la possibilité ni les conséquences d'une modification des propriétés antigéniques des protéines. Quant à la théorie qui fait de l'inactivation enzymatique la cause des lésions cellulaires déterminées par les vésicants, ces mêmes auteurs se montrent excessivement réticents. Voici très exactement ce qu'ils disent (p. 412): «...That some enzymes possess a high order of sensitivity to the agents *in vitro* cannot be questioned. Whether the inactivation of the same enzymes *in vivo* represents a primary step in the course of events leading to cell pathology is, however, open to serious question. The consensus of opinion of many investigators is that the specific chemical lesion responsible for the changes that eventually lead to cell death has not been defined by studies on the inactivation of enzymes.»

Nous n'avons encore que peu de faits sur l'altération des propriétés physicochimiques et antigéniques des protéines. BERENBLUM et WORMALL² ont observé qu'un sérum de cheval traité par l'ypérite ne précipite plus par le sérum de Lapin anticheval normal; un sérum traité par la sulfone de l'ypérite n'aurait pas le même pouvoir antigénique que le sérum ypérité. DESREUX et ses collaborateurs³ savent qu'une ovalbumine native très pure, traitée par la chloropicrine, acquiert des caractères physicochimiques nouveaux; elle ne cristallise plus.

L'étude pharmacodynamique et biochimique des thioloprides nous conduit ainsi à entreprendre de nouvelles recherches sur la structure des protéines, grâce au fait qu'on connaît la fonction spécifiquement attaquée.

V.

Rôle important des propriétés physiques⁴

S'ils agissent fondamentalement de la même façon, pourquoi certains toxiques de guerre sont-ils vésicants, d'autres lacrymogènes, d'autres encore suffocants?

Pourquoi tous les métaux lourds et les oxydants ne sont-ils pas vésicants?

a) Tous les vésicants sont, à *concentration de vapeur suffisante*, des lacrymogènes et produisent des lésions oculaires graves. Le fait est indéniable en ce qui concerne l'ypérite, la chloracétophénone, l'essence de moutarde.

b) Des lacrymogènes typiques sont vésicants, par exemple l'iodoacétate d'éthyle, à condition qu'on expose la peau pendant un temps suffisamment long à des vapeurs concentrées. Le bromure de benzyle est irritant à la peau, et, si on en injecte 0,2 cm³ dans le derme d'un chien, on détermine la formation d'une énorme escarre lente à s'éliminer et à guérir, escarre semblable à celle que produit, dans les mêmes conditions, un vésicant vrai. Le bromure de benzyle est œdémiant et nécrosant comme l'ypérite ou l'acide iodoacétique, si on le fait pénétrer artificiellement dans la peau. Ajoutons, à titre de contrôle, que l'injection d'une quantité égale de p-bromotoluène, non lacrymogène, n'est suivie d'aucune lésion.

c) Les suffocants comme la chloropicrine et la bromopicrine sont aussi de puissants lacrymogènes. En réalité, la classification des toxiques de guerre est d'ordre plus clinique et militaire que pharmacologique. Il n'y a pas de démarcation nette entre les trois classes de toxiques, les vésicants, les suffocants et les lacrymogènes.

d) Outre leurs effets sur la glycolyse et les groupes -SH, certains toxiques de guerre possèdent des actions physiologiques toutes particulières susceptibles de modifier quelque peu le tableau clinique. Par exemple, la chloropicrine est, avec la bromopicrine, le seul toxique de guerre qui, dans notre étude sur le muscle strié de grenouille¹ se soit montré doué de propriétés vénatriniques. A l'inverse des autres toxiques, il sensibilise le muscle aux ions K⁺ (voir BACQ²). De plus, le ganglion et la fibre sympathique du Chat ainsi que le nerf isolé de Grenouille, sous l'influence de la chloropicrine, répondent de façon répétitive à un stimulus unique, et, après un certain nombre de stimuli, le ganglion sympathique se met à pulser spontanément. Ce fait bien étudié par BACQ et G. COPPÉE³ est susceptible de rendre compte du contraste qui existe entre l'ypérite qui est indolore, insidieuse, et la chloropicrine qui irrite au plus haut point.

e) Il semble cependant que les propriétés physiques de ces toxiques de guerre constituent le plus important des facteurs qui déterminent les propriétés vésicantes ou lacrymogènes. La plupart de nos expériences ont été faites en solution aqueuse de façon à assurer une concentration déterminée pendant un temps voulu. Si

¹ A. GILMAN et F. S. PHILIPS, *Science* 103, 409 (1946).

² I. BERENBLUM et A. WORMALL, *Biochem. J.* 33, 75 (1939).

³ V. DESREUX, E. FREDERICQ et P. FISCHER, *Bull. Soc. Chim. biol.*, sous presse (1946).

⁴ Z. M. BACQ, *Enzymologia* 10, 48 (1941).

¹ Z. M. BACQ, M. GOFFART et P. ANGENOT, *Bull. Acad. Roy. Med. Belg.* 255 (1940).

² Z. M. BACQ, *Arch. int. Pharm. Ther.* 63, 59 (1939) et 67, 323 (1942).

³ Z. M. BACQ et G. COPPÉE, *Arch. int. Physiol.* 51, 35 (1941).

l'on veut transposer ces faits en toxicologie de guerre, il ne faut pas oublier que les toxiques ne peuvent pénétrer que par les poumons ou par la peau. Par exemple, en ce qui concerne la peau, un inhibiteur puissant de la glycolyse sera sans action, s'il est insoluble dans les graisses. En effet, les corps insolubles dans les graisses ne pénètrent pas dans la peau; ils ne peuvent traverser la couche superficielle de l'épiderme ni s'insinuer le long du poil. C'est le cas du monoiodoacétate de sodium qui, à l'état de cristaux ou de solution concentrée est sans action quand on le dépose sur la peau. D'autre part, les liquides volatils ou les gaz ont plus de chance d'être lacrymogènes puisque la cornée, riche en groupes $-SH$ superficiels, est moins bien protégée que la peau. Par exemple, le monoiodoacétate d'éthyle, le plus violent lacrymogène, n'est vésicant que si on expose la peau à des vapeurs très concentrées.

Tableau 2

| Corps | lacrymogène | vésicant | Propriétés physiques |
|--|-------------|----------|--|
| $\text{CH}_3\text{I}-\text{C}(=\text{O})\text{O} \dots \text{Na}$ | 0 | 0 | Solide, insoluble dans les graisses. |
| $\text{CH}_3\text{I}-\text{C}(=\text{O})\text{O} \dots \text{H}$ | 0 | ++++ | Solide, tension de vapeur faible, soluble dans les graisses. |
| $\text{CH}_3\text{I}-\text{C}(=\text{O})\text{O} \dots \text{C}_2\text{H}_5$ | ++++ | + | Liquide volatil. |

Le tableau 2 qui résume ces faits, montre qu'en modifiant les propriétés physiques d'un même radical actif, on obtient trois corps dont l'effet toxique est *en apparence* tout différent. En réalité, si on les met en solution aqueuse, ces trois corps sont des inhibiteurs de la glycolyse, ils donnent l'effet Lundsgaard et on est parfaitement en droit de dire que leur action physiologique fondamentale est la même.

R. A. PETERS¹ et ses collaborateurs, auxquels aucun aspect du problème n'a échappé, attirent aussi l'attention sur le fait qu'un vésicant doit être soluble dans les lipides. «The vesicant action would be conditioned by the lipid solubility of the chlorarsines which allows them to penetrate the keratine layer and so reach the cells of the epidermis, dermis and capillaries.» Quiconque a manipulé l'ypérite n'a pas manqué d'être frappé par l'extrême solubilité de ce corps dans les lipides. Si on laisse tomber une goutte d'ypérite dans l'eau, elle va au fond; si on fait le même essai avec une

¹ R. A. PETERS, L. A. STOCKEN et R. H. S. THOMPSON, Nature 156, 616 (1945).

huile végétale, on voit la goutte d'ypérite disparaître presqu'instantanément.

Nous n'avons malheureusement aucune indication sur les propriétés physiques des nouveaux vésicants et notamment des «nitrogen mustards» synthétisés pendant cette guerre aux Etats-Unis.

VI.

Conclusion générale

Nous croyons avoir montré l'intérêt et la nécessité de réunir en un groupe nosologique, en une famille pharmacodynamique, les substances qui, par des mécanismes souvent différents, peuvent priver le protoplasme cellulaire de ses fonctions sulfhydryles libres (glutathion) ou fixées (protéines).

Supposons un instant qu'on ignore la participation des groupes thiols dans la réaction de l'organisme aux vésicants, arsenic, acide maléique, métaux lourds et oxydants et qu'on ne possède que nos observations sur l'effet Lundsgaard. La seule conclusion à tirer par celui qui essayerait de mettre en relation la structure chimique et l'activité biologique, serait l'impossibilité de comprendre comment l'ypérite, le nitrate de plomb et l'eau oxygénée exercent sur le muscle strié une action identique. Ces corps, dirait-il, n'ont chimiquement parlant, rien de commun.

En réalité, c'est grâce au développement de la biochimie, grâce au fait que l'attention des chercheurs a été attirée sur le groupe thiol, qu'une étude systématique a pu réunir ces substances diverses et montrer qu'elles ont une action commune, et vraisemblablement une seule, celle de s'attaquer aux fonctions thiols. C'est aussi pour l'esprit une joie réelle que de voir ce que la pathologie, la pharmacodynamie et la thérapeutique ont gagné, dans ce domaine particulier, au contact de la discipline biochimique. L'idée de la «lésion biochimique» que nous devons à R. A. PETERS a certes fait un grand pas en avant.

(Fin)

Summary

The author proposes to include in a new class of drugs: the "thioloprive drugs," all those substances which react in one way or another, with the thiol functions of proteins, cysteine or glutathione. This class includes oxidizing agents, heavy metals, maleic acid and halogenated organic substances like mustard gas, lewisite or monoiodoacetic acid. The creation of this new pharmaceutical family is justified by the fact that these varied substances have many common toxic effects (Lundsgaard contracture, cytotoxic action, oedema), that they inhibit the same enzymes, and that a logical interpretation of many of their actions is possible on the basis of their reaction with the thiol groups.