

2.5-dinitrochlorobenzène, ils se sont révélés tous deux grandement actifs. Les dilutions inhibitrices actives sur le bacille de Koch furent respectivement de $1/10^6$ et de $1/5.10^{10}$. Malheureusement, ces produits sont de préparation extrêmement difficile; ils ont cependant l'avantage de venir confirmer notre hypothèse et de montrer qu'elle correspond vraisemblablement à une loi très générale. Le dinitrochlorobenzène, dont l'activité est particulièrement élevée, joint sans doute à la mobilité d'un groupe nitré celle du groupe chloré.

Conclusions. — L'activité antibiotique des dérivés du benzène paraît liée à la position des groupes nitrés et en rapport étroit avec leur mobilité.

Cette loi générale permet déjà d'envisager une série de produits bactériostatiques di ou trinitrés. La position 1.4 des produits dinitrés paraît la plus favorable, quand on introduit en 2 un groupement électronégatif. Le 2.5-dinitrochlorobenzène se montre, en particulier, doué d'une activité antibiotique considérable.

CHIMIE BIOLOGIQUE. — *Activité biologique des combinaisons streptomycine-acides gras* (1). Note de MM. FRANÇOIS GROS, MICHEL MACHEBŒUF, MIRKO BELJANSKI, M^{me} FRANÇOISE GRUMBACH et M. FERNAND BOYER, présentée par M. Jacques Tréfouël.

Nous avons montré que la streptomycine se combine avec diverses substances : acides gras, acide usnique, héparine, phospholipides, etc. (2), (3). L'étude biologique de ces combinaisons n'étant pas faite, nous l'avons entreprise dans le cas des acides gras.

PRÉPARATION DE LA COMBINAISON STREPTOMYCINE-ACIDE OLÉIQUE. — Mélanger 10^{ml} d'une solution de sulfate de streptomycine à 10% avec 22^{ml} d'une solution d'oléate de sodium à 2%. Le précipité formé est recueilli, puis lavé à l'eau. La combinaison contient 4^{moles} d'acide oléique pour une de streptomycine. La constitution est constante tant qu'il reste un excès de streptomycine en solution. La combinaison est donc bien définie. F (décomposition) 160 à 170°. Nous dénommons ce produit *oléostreptomycine* (O. S. M.). L'étude fut effectuée avec des solutions dans le propylène-glycol (stables à froid, se décomposent à 100°). Lorsqu'une telle solution est ajoutée au milieu de culture, l'O. S. M. forme une émulsion stable très fine (simple opalescence si dilution suffisante).

ACTIVITÉ BACTÉRIOSTATIQUE *in vitro*. — On compare les activités de solutions équimoléculaires de O. S. M. et de sulfate de dihydrostreptomycine (D. H. S.). Les titrages sont effectués par la méthode des dilutions. Pour *Staphylococcus*

(1) Document retiré du pli cacheté n° 12766 déposé le 27 novembre 1950, ouvert à la demande des auteurs le 22 janvier 1951.

(2) RYBAK et GROS, *Experientia*, 4, 1948, p. 346.

(3) RYBAK, GRUMBACH et GROS, *Ann. Inst. Past.*, 77, 1949, p. 237.

aureus, *Escherischia coli* et *Diplococcus pneumoniæ*, le pouvoir antibiotique de *O. S. M.* est supérieur à 20 % en moyenne à celui de *D. H. S.* Pour *Mycobacterium tuberculosis* (milieu de Dubos ou de Youmans) le pouvoir antibiotique est identique à celui de *D. H. S.* (Propylène-glycol et oléate aux concentrations qu'ils ont ici n'ont pas d'action décelable sur les cultures témoins). Ces résultats sont en accord avec une récente observation de Bailey (4) d'après laquelle les savons simplement ajoutés au milieu de culture renforcent l'action de la streptomycine, mais Bailey n'a pas envisagé la formation de combinaison entre acides gras et antibiotiques.

Activité *in vivo*. — Étude effectuée sur la Souris; *O. S. M.* injecté en solution dans le propylène-glycol sans utiliser plus de 0^{ml}, 3 par animal.

1° Toxicité aiguë (une seule injection par animal) :

| Doses équivalentes de streptomycine-base (µg/g). | <i>D. H. S.</i> | <i>O. S. M.</i> |
|--|---|----------------------------------|
| 750..... | { Choc violent Mortalité 20 % | Pas de symptôme Mortalité 0 |
| 1000..... | { Mortalité 100 % en moins de 4 heures | Pas de symptôme Mortalité 0 |
| 2000..... | { Mortalité 100 % en moins de 4 heures | Légère excitation Mortalité 0 |

2° Toxicité chronique. — Six injections (une par jour) de *O. S. M.* équivalentes chacune à 1600^{µg} de streptomycine par gramme d'animal sont bien tolérées (mortalité nulle, faible perte de poids). Or chacune de ces injections aurait représenté 1,6, dose létale 100 % pour *D. H. S.*

3° Vitesse d'élimination. — On titre le pouvoir antibiotique du sérum de Lapins [méthode (5)] à des temps divers après une injection équivalente à 100^{µg} de streptomycine par gramme. Les résultats sont, une heure après l'injection (équivalence en *D. H. S.*) : 150 µg/ml pour *D. H. S.* injecté en solution aqueuse, 400 µg/ml pour *D. H. S.* en suspension dans le propylène-glycol, 30 µg/ml pour *O. S. M.* dans ce glycol.

Après 24 heures, on ne décele plus d'activité du sérum dans le cas de *D. H. S.*, tandis que pour *O. S. M.*, on observe encore une forte activité (10 µg/ml) qui se maintient 2 jours, puis baisse lentement (2,5 µg/ml le quatrième jour). *Le fait de combiner la streptomycine à l'acide oléique a donc un effet retard considérable*; il limite en outre l'élévation dangereuse de la teneur du sang en antibiotique dans l'heure qui suit l'injection.

4° Essais thérapeutiques : Expériences sur la Souris. — a. *Mycobacterium tuberculosis* (Souche H 37). — L'infection, puis l'examen des lésions au

(4) BAILEY et CAVALLITO et al., *Journal of Bacteriology*, 60, 1950, p. 269.

(5) CHABBERT et SUREAU. *Ann. Inst. Past.* 73, 1947, p. 1142.

21^e jour furent effectués selon Dubos. Chez les témoins, la mortalité est 30 % et les survivants ont des lésions considérables. Dans le lot traité par *D. H. S.* et le lot traité par *O. S. M.* (1^{me} streptomycine-base par animal chaque jour) : mortalité nulle, lésions très peu développées, situation identique des deux lots.

b. Diplococcus pneumoniæ. — Chaque Souris reçoit 5000 doses mortelles de bactéries, puis on compare l'action de *O. S. M.* et de *D. H. S.* Les doses sont équivalentes à 50^{me} streptomycine-base par animal et par jour pendant 3 jours. Chez les témoins, la mortalité est 100 % à la 48^e heure. Chez les animaux traités, la survie moyenne est égale pour *O. S. M.* et *D. H. S.* (survie 70 % après 4 jours).

Nous avons obtenu des combinaisons comparables entre la streptomycine et d'autres acides (undécylénique, isolinoléique, hydnocarpique, etc.)

CONCLUSIONS : La combinaison formée dans la proportion de 4^{mo} d'acide oléique pour une de streptomycine est beaucoup moins toxique que la streptomycine qu'elle contient et même que la dihydrostreptomycine et cependant son pouvoir bactériostatique *in vitro* ainsi que son action curative chez la Souris (Bacille tuberculeux et Friedlander) sont pratiquement égales à celles de la dihydrostreptomycine.

PHARMACODYNAMIE. — *Action du S gaiazulène sur la fibre utérine.*

Note de MM. FERNAND CAUJOLLE et ÉDOUARD STANILAS, présentée par M. Léon Binet.

Les carbures azuléniques présentent une structure cyclopenténocyclohepténique d'un type sans équivalent parmi les substances de haute signification biologique jusqu'ici connues. Un diméthylisopropyl azulène, désigné sous le nom de S gaiazulène, le diméthyl-4.9 isopropyl-7 bicyclo-1.5 décapentène-1.3.5.7.9 a été mis à notre disposition dans un grand état de pureté, par M. Naves.

L'un de nous a précédemment indiqué les effets exercés par le S gaiazulène sur l'intestin isolé de cobaye (1). Nous avons étendu nos investigations à la corne utérine isolée de cobaye.

Les organes prélevés après la mort par section du cou étaient gardés en survie à 38°, dans une solution de tyrode oxygénée.

L'insolubilité du S gaiazulène dans l'eau nous a contraints à utiliser un solvant intermédiaire, le monolaurate de polyoxyméthylène sorbitan ou tween 20. Cette solution peut être ensuite diluée facilement dans l'eau. La solution diluée est stable, elle répond à la formule : S gaiazulène 2^{cm³}, tween 20, 1^{cm³}, H₂O bidistillée q. s. 1000^{cm³}.

(1) E. STANILAS, 63^e Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences, Toulouse, septembre 1950.