

VI. — IODURES DE TÉTRAMÉTHYLAMMONIUM
ET DE TÉTRAMYLAMMONIUM.

(SELS D'AMMONIUMS COMPOSÉS).

Avant d'étudier les effets toxiques de ces deux sels, il importe de se rappeler ce qu'on entend par *ammoniums composés* de divers ordres, par *amines* ou *ammoniaques composées* primaires, secondaires, tertiaires.

J'ai dit (p. 298) que, d'après la théorie d'Ampère, les sels ammoniacaux peuvent être considérés comme renfermant un radical AzH^4 appelé *ammonium*; que ce radical, qu'on n'a pu isoler, mais dont on peut obtenir un amalgame, est monoatomique comme le potassium, le sodium et les autres métaux alcalins, et qu'il forme des combinaisons analogues à celles de ces derniers. Ainsi le chlorhydrate d'ammoniaque $AzH^3.HCl$ est, d'après Ampère et la plupart des chimistes, du chlorure d'ammonium AzH^4Cl comparable au chlorure de potassium KCl , au chlorure de sodium $NaCl$.

Représentons l'ammonium par la formule typique :



le chlorure, le bromure, l'iodure d'ammonium seront alors représentés par les formules :



Chlorure d'ammonium.



Bromure d'ammonium.



Iodure d'ammonium.

Or, on peut substituer, à une partie ou à la totalité de l'hydrogène de l'ammonium, des radicaux alcooliques tels que le méthyle CH^3 , l'éthyle C^2H^5 , le propyle C^3H^7 , l'amyle C^5H^{11} , le phényle C^6H^5 , et ainsi des autres. Pour cela, il suffit de traiter l'ammoniaque, en se plaçant dans certaines conditions, par les éthers bromhydrique ou iodhydrique des alcools méthylique (esprit de bois), éthylique (alcool ordinaire), propylique, amylique, phénylique (acide phénique). On finit par obtenir de cette manière des composés tels que les suivants, auxquels on donne le nom de sels d'*ammoniums composés* :



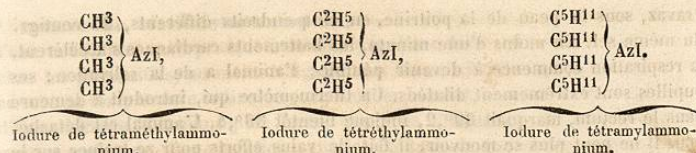
Iodure de méthylammonium
(iodhydrate de méthylamine).



Iodure de diméthylammonium
(iodhydrate de diméthylamine).



Iodure de triméthylammonium
(iodhydrate de triméthylamine).



L'iodure de méthylammonium est un sel d'un ammonium ou d'une amine primaire, parce qu'un seul atome d'hydrogène se trouve remplacé par un radical alcoolique; l'iodure de diméthylammonium est un sel d'ammonium secondaire; l'iodure de triméthylammonium est un sel d'ammonium tertiaire; enfin l'iodure de tétraméthylammonium est un sel d'ammonium quaternaire. Il en est de même des iodures de tétréthylammonium, de méthyléthylamylphénylammonium.

EFFETS DES SELS D'AMMONIUMS QUATERNAIRES.

Une différence capitale existe entre les effets des sels des ammoniums quaternaires et ceux des ammoniums ou *amines* tertiaires, secondaires ou primaires. Ainsi tandis que les sels des amines primaires, secondaires et tertiaires sont des substances comparables, par leurs effets, à ceux des composés ammoniacaux ordinaires dont il a déjà été traité (p. 292), les premiers sont des substances dont les effets sont semblables à ceux du curare, comme il résulte d'expériences que j'ai faites avec les iodures de tétraméthylammonium et de tétramylammonium (1).

Iodure de tétraméthylammonium. — Ce sel cristallise en prismes incolores, d'une saveur amère, peu solubles dans l'eau qui n'en prend guère que le vingtième de son poids à la température ordinaire.

Après avoir injecté dans les veines, chez un chien, 2 grammes de chlorhydrate de triméthylamine dissous dans 40 grammes d'eau, et après n'avoir observé qu'un léger ralentissement de la circulation et un léger abaissement de la température, je voulus injecter chez un autre animal la même dose d'iodure de tétraméthylammonium. Mais, à peine le quart de la solution aqueuse avait-elle pénétré dans le torrent circulatoire que l'animal s'agitait vivement, et que les mouvements respiratoires cessèrent presque aussitôt, en même temps que le corps éprouvait un tremblement fibrillaire. Le cœur, qui s'était accéléré au début, s'était ralenti considérablement; il ne battait plus qu'une fois toutes les cinq ou six secondes, puis il s'est arrêté complètement au bout de quatre à cinq minutes, longtemps après que les mouvements respiratoires avaient cessé. Cette première expérience m'apprenait qu'il s'agissait d'une substance éminemment dangereuse, différant complètement de l'iodhydrate ou du chlorhydrate de triméthylamine (iodure ou chlorure de triméthylammonium).

Chez un autre chien de forte taille, j'injecte, à l'aide d'une seringue de

(1) (*Comptes rendus des séances de l'Acad. des sc.*, 7 avril 1873).

Pravaz, sous la peau de la poitrine, en cinq endroits différents, 25 centigr. du même sel. En moins d'une minute, les battements cardiaques s'accélérent, la respiration commence à devenir pénible; l'animal a de la salivation; ses pupilles sont extrêmement dilatées. Un thermomètre qui, introduit à demeure dans le rectum, marquait 39°,2, indique bientôt 39°,4. L'animal est détaché, mais il ne peut plus se mouvoir, il fait de vains efforts pour se traîner sur le sol; les membres postérieurs sont plus atteints que les membres antérieurs. Ce chien a conservé toute son intelligence; il est sensible, car les piqûres font naître des mouvements dans les membres antérieurs qui ne sont pas complètement paralysés sous l'influence de la dose injectée.

Ces symptômes sont, comme on le voit, tout à fait semblables à ceux que produit le curare. On remarque la persistance des battements cardiaques, alors que les mouvements volontaires ne peuvent plus s'effectuer, que la respiration est très-pénible; on remarque la dilatation énorme de la pupille, enfin l'élévation légère de la température animale. Pour mieux étudier les phénomènes, j'ai fait sur les grenouilles d'autres expériences, telles que les suivantes.

Deux grenouilles ont chacune une cuisse liée, moins le nerf sciatique. Je leur injecte sous la peau du dos, à l'une cinq gouttes, à l'autre dix gouttes d'une solution concentrée d'iodure de tétraméthylammonium. L'empoisonnement commence au bout de deux à trois minutes; il n'est complet ou presque complet qu'au bout d'un quart d'heure à vingt minutes. A ce moment, une excitation, portée en un point quelconque du corps, ne produit rien, excepté dans la patte préservée du poison. Si, par exemple, on pince les grenouilles, si on leur touche les yeux avec une baguette humectée d'acide acétique, rien ne se produit dans les parties empoisonnées; les paupières ne se ferment pas, mais la patte qui n'a pas reçu de substance toxique, par suite de l'interruption de la circulation, se contracte plus ou moins vivement. La sensibilité existe donc, mais le mouvement se trouve aboli dans les parties atteintes par le poison. En excitant le nerf sciatique de la patte préservée de l'agent toxique, on provoque de vives contractions, tandis qu'en touchant la patte empoisonnée on n'en provoque pas. Néanmoins les muscles de la partie du corps qui a reçu le poison se contractent sous l'influence de l'électricité appliquée directement sur eux.

Ces effets, ainsi que ceux qui ont été observés chez les chiens, prouvent : 1° que l'iodure de tétraméthylammonium est un poison énergique; 2° qu'il paralyse les extrémités des nerfs moteurs; 3° qu'il respecte la sensibilité et la contractilité musculaire. Or, ces résultats sont exactement ceux qu'on observe dans l'intoxication par le curare, d'après les belles recherches de Cl. Bernard.

Toutefois, lorsque les doses sont très-fortes, la contractilité musculaire finit par s'éteindre. C'est pourquoi, au début, j'ai pu croire que le poison en question était un poison musculaire; mais l'arrêt de la respiration, qui avait devancé l'arrêt du cœur chez les mammifères, m'a fait bientôt rejeter cette opinion. En effet, un poison musculaire agit surtout sur le cœur, qui se trouve atteint rapidement parce qu'il reçoit sans cesse le poison, et probablement parce que les fibres musculaires de cet organe sont dépourvues de myoélastine, ce qui en facilite le contact avec les molécules toxiques.

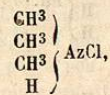
Iodure de tétraméthylammonium. — Ce composé est assez soluble dans l'eau bouillante, mais presque insoluble dans l'eau froide. Aussi faut-il injecter, chez les grenouilles, au moins vingt gouttes d'une solution aqueuse saturée de ce sel à la température ordinaire pour amener la mort, laquelle arrive d'ailleurs d'une manière beaucoup plus lente que sous l'influence de trois à quatre gouttes seulement d'une solution saturée d'iodure de tétraméthylammonium à la même température.

Les symptômes sont du même ordre que ceux qui ont été signalés précédemment, de sorte que ce composé amylique est un poison paralyso-moteur au même titre que le composé méthylique correspondant.

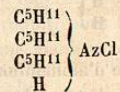
Ainsi les sels de tétraméthylammonium et de tétraméthylammonium, tels que leurs iodures :



sont des poisons actifs, tandis que le chlorhydrate de triméthylamine, ou chlorure de triméthylammonium,



et probablement le chlorure de triaméthylammonium,



ne le sont pas. En effet, on peut administrer à l'homme le chlorhydrate de triméthylamine à des doses aussi fortes que celles des composés ammoniacaux ordinaires, et j'ai pu injecter sans danger 2^{gr},5 de ce sel dans les veines, chez un chien. De plus, aux doses toxiques, ce même sel agit comme le chlorhydrate d'ammoniaque, à la manière d'un poison musculaire.

Ce qui frappe dans ces résultats, c'est que la substitution de CH_3 à un atome d'hydrogène transforme un composé peu actif en un autre composé éminemment toxique agissant comme le curare. Toutefois, ce fait ne doit pas étonner complètement, car nous allons voir bientôt que les composés obtenus en traitant divers alcaloïdes par les iodures de méthyle, d'éthyle, etc., produisent des effets analogues à ceux du curare.

D'après l'exposé des symptômes produits par ces deux poisons, il est présumable que les sels de tétraméthylammonium, de tétrapropylammonium, de tétrabutylammonium et, sans doute, ceux qui correspondent à d'autres alcools, produiront des effets semblables à ceux des deux composés dont j'ai commencé l'étude. S'il en est ainsi, on possédera un groupe nouveau et nombreux de poisons curariques.

On ne connaît encore aucune application thérapeutique des propriétés des sels d'ammoniums quaternaires. Ces composés mériteraient d'être essayés dans les cas où l'on a employé le curare.

VII. — IODURE DE TÉTRÉTHYLPHOSPHONIUM.

L'hydrogène phosphoré Ph^3H peut s'écrire sous la forme typique :



comme l'ammoniaque AzH^3 peut s'écrire



De même, le phosphonium



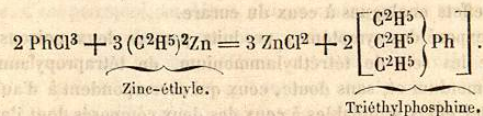
correspond à l'ammonium



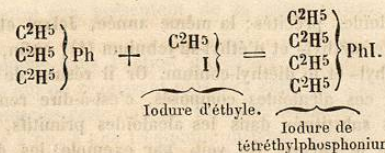
Or, tandis que l'hydrate d'oxyde d'ammonium ne peut être isolé, on obtient assez facilement l'hydrate d'oxyde de phosphonium. Cette base est très-soluble dans l'eau, déliquescente et amère. Elle se comporte, au point de vue chimique, comme les hydrates des ammoniums composés.

Parmi les sels qu'elle peut donner, un seul a été l'objet de quelques recherches faites, en 1868, par Vulpian. C'est l'iodure de tétréthylphosphonium appelé encore *iodure de phosphéthylum* (1).

Cette substance est cristallisable, extrêmement déliquescente, soluble en toutes proportions dans l'eau et dans l'alcool, peu soluble dans l'éther. Pour l'obtenir, on prépare d'abord de la triéthylphosphine en faisant agir le trichlorure de phosphore sur le zinc-éthyle, puis on traite la triéthylphosphine par l'iodure d'éthyle :



(1) *Arch. de physiol.* de Brown-Séguard, Charcot, Vulpian, 1868.



On voit que la composition de ce sel est analogue à celle des iodures de tétraméthylammonium et de tétramylammonium.

La même analogie se poursuit dans l'action de cette substance. En effet, Vulpian ayant injecté sous la peau d'une cuisse, chez une grenouille, une petite quantité d'iodure de tétréthylphosphonium (phosphéthylum), a observé des symptômes semblables à ceux que produisent les iodures de tétraméthylammonium et de tétramylammonium. Au bout de trois ou quatre minutes, l'animal éprouva des tressaillements dans les membres postérieurs, puis un affaiblissement considérable. Cette grenouille ne pouvait plus se retourner, lorsqu'elle était mise sur le dos. Huit ou dix minutes après l'introduction de la substance toxique, les mouvements, soit spontanés, soit réflexes, étaient impossibles. Les mouvements de l'appareil respiratoire et ceux des cœurs lymphatiques avaient déjà cessé, mais le cœur sanguin continuait de battre largement et assez lentement. L'excitation des nerfs sciatiques ne provoquait aucune contraction des muscles, bien que l'irritabilité musculaire fût partout conservée. L'animal se rétablit peu à peu.

L'iodure de tétréthylphosphonium appartient donc à l'ordre déjà nombreux des agents qui paralysent les nerfs moteurs. D'ailleurs, de même que le curare, cette substance peut être ingérée sans danger en assez grande quantité. Une dose de 1 gramme n'a produit, chez les chiens, que des nausées et des vomissements, et cela non d'une manière constante.

VIII. — ALCALOÏDES COMPOSÉS.

Lorsqu'on traite les divers alcaloïdes : conine, strychnine, brucine, morphine, thébaine, nicotine, etc., par les iodures de méthyle, d'éthyle, d'amyle, ou d'autres radicaux alcooliques, on obtient des composés nouveaux cristallisables, appelés iodures de méthyl-éthyl-amyl-conium, strychnium, morphium, etc. Ces composés se distinguent des alcaloïdes simples, non-seulement par leur solubilité remarquable, comparativement à celle de ces derniers, mais par leur mode d'action sur l'organisme.

Schroff avait signalé, dans ces dernières années, une analogie d'action entre le curare et l'azotate de méthyl-strychnium. En 1868, Crum Brown et Thomas Fraser (1) expérimentèrent avec les dérivés méthylés de la strychnine

(1) *On the connection between chemical constitution and physiological action of the salts of the ammonium bases derived from strychnia, brucia, thebaïa, codeïa, morphia and nicotia*, by Alex. Crum Brown and Thomas Fraser. Cambridge, 1868. — Extrait du *Journal of Anatomy and Physiology*, V. II. Consultez également le *Journal d'anat. et de physiol.* de Ch. Robin, 1870.