pour l'émétique ; plus de cinq mois pour l'argent ; huit mois pour le plomb et le cuivre, etc., et l'élimination ayant cessé, les organes peuvent encore contenir des quantités appréciables du poison (1).

M. Briquet a rattaché l'activité de l'élimination à la quantité des urines rendues ; mais ne peut-on pas se demander si la stimulation imprimée à l'action uropoiétique n'est pas plutôt le résultat de la tendance, plus ou moins active, qu'a le médicament à être éliminé par cette voie (2).

Les lois de l'élimination médicamenteuse sont encore à peine étudiées. M. Gubler a formulé les trois suivantes : 1° les substances étrangères à l'organisme vont rejoindre leurs semblables, ou leurs analogues parmi les principes normaux, pour s'éliminer avec eux (3) ; 2° les médicaments restent libres et sont éliminés promptement ou ils deviennent partie intégrante des éléments histologiques et ne se détruisent qu'avec eux ; 3° les substances normales sont tolérées en fortes proportions ; les substances similaires ou analogues à celles qui constituent l'organisme, le sont assez bien ; les substances hétérogènes excitent la révolte de l'économie qui se hâte de les éliminer (4).

Il y aurait beaucoup à dire relativement à ces généralisations ingénieuses, mais prématurées. Les substances ne peuvent aller en rejoindre d'autres, comme je l'ai expliqué à propos de l'électivité ; des substances faisant partie des éléments histologiques, lesquelles se nourrissent, peuvent être élimi-

(1) L. Orfila, *Leçons de toxicologie*, 1858, p. 46.
(2) Briquet, *Acad. de méd.*, septembre 1857.
(3) *Journal de thérap.*, t. I, p. 139.
(4) M. Gubler explique l'élimination du sulfo-cyanure de potassium par la salive, par la présence normale de ce sel dans ce liquide ; celle des matières grasses, le lait, les glandes sébacées à cause des substances grasses que contiennent ces produits de sécrétion, etc.

nées par eux et reprises par l'absorption ; enfin, le sel marin qui fait partie du sang et s'y trouve dans les proportions de 4 pour mille, est éliminé dès que le chiffre s'en élève à 4,186, quoique ce soit un produit normal pour l'organisme.

CHAPITRE VII

MUTATION CHIMIQUE DES MÉDICAMENTS.

Les médicaments appliqués à l'organisme par une voie quelconque ont à subir trois occasions de changements chimiques : 1° à leur point d'absorption ; 2° dans leur trajet circulatoire ; 3° au moment de leur elimination.

ARTICLE PREMIER.

MUTATIONS AU POINT D'ABSORPTION.

§ 1. — Surface digestive.

1° *Estomac.* — Introduit par voie gastrique, le médicament trouve sur son passage, et avant d'arriver à l'estomac, la salive et le mucus bucco-œsophagien qui, se mêlant avec lui, atténuent quelques-unes de ses propriétés physico-chimiques et font subir aux principes amylacés qu'il peut contenir l'action fluidifiante que la ptyaline, ou diastase salivaire, exerce sur les fécules. Cette dernière action se continuera, du reste, dans l'estomac à la faveur de la salive que le médicament y aura entraînée avec lui.

Arrivé dans la cavité de cet organe il y trouve un milieu essentiellement favorable à des modifications chimiques; là en effet se rencontrent : de l'oxygène, du gaz acide carbonique, un ferment spécial, la gastérase ou pepsine, et les autres éléments complexes du suc gastrique à savoir : de l'acide chlorhydrique ou plutôt cette combinaison intime de la pepsine avec l'acide chlorhydrique (1) que Schiff a appelé acide chlorhydro-peptique, de l'acide lactique, du phosphate d'ammoniaque, du chlorure de sodium, etc., sans parler des substances chimiques extrêmement nombreuses, ayant puissance de réactifs, et que les aliments ont apportées avec eux si le médicament n'a pas été pris dans l'état de vacuité absolue de l'estomac.

L'acide, libre ou combiné, qui donne au suc gastrique son acidité particulière ne saurait demeurer inerte en présence de quelques-uns des principes des médicaments. C'est ainsi qu'il sature des bases libres (2), décompose certains sels (3) et

(1) Bellini, de Florence, a publié, en 1871, un travail intéressant dans lequel il s'est proposé de démontrer que l'acide chlorhydrique libre existe dans le suc gastrique, mais ce fait de chimie physiologique est encore loin d'être accepté. Il passe sans doute de l'acide chlorhydrique à la distillation du suc gastrique, mais Barreswill et Cl. Bernard pensent qu'il ne préexiste pas dans ce suc et qu'il s'est formé par la réaction de l'acide lactique sur les chlorures. (Cl. Bernard, *Des phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux.* Cours du Muséum d'histoire naturelle de Paris, 1873.)

(2) « Si l'acidité, dit M. Cl. Bernard, est une condition permanente du suc gastrique, il semblerait que l'introduction d'alcalis dans l'estomac devrait avoir pour effet d'en entraver l'action, et d'en neutraliser l'efficacité. Les choses se passeraient certainement ainsi en dehors de l'organisme, dans une éprouvette ou dans une cornue. Dans l'estomac, la même réaction s'accomplit sans doute et l'alcali sature une portion de l'acide gastrique ; mais cet effet est annulé par une circonstance physiologique qu'il importe de signaler. Les alcalis jouissent en effet de la propriété d'exciter les glandules de l'estomac et de provoquer énergiquement leur sécrétion, en sorte que la portion de suc gastrique neutralisée directement est compensée, et au delà, par l'apport nouveau. » (Cl. Bernard, *loco. cit.*)

(3) M. Cl. Bernard a signalé ce fait que le cyanure de potassium introduit

fournit par ailleurs à la pepsine, inerte dans un milieu alcalin, les moyens de fluidifier les substances albuminoïdes qui entrent dans la composition du médicament et de les transformer en peptone.

Il faut aussi tenir compte du milieu gazeux que rencontre la substance médicamenteuse en arrivant dans l'estomac. Les analyses de Chevreul, Jurine, Chevillot ont démontré que les gaz de l'estomac étaient constitués par de l'oxygène, de l'acide carbonique, de l'hydrogène, de l'azote, du protocarbure d'hydrogène et quelquefois de l'hydrogène sulfuré. L'acide carbonique réagit à la manière des acides sur les médicaments chimiques ; l'azote reste inerte ; l'hydrogène sulfuré transforme en sulfures insolubles un certain nombre de substances métalliques : plomb, mercure, bismuth ; quant à l'oxygène, la théorie indique qu'il doit faire subir aux médicaments attaquables par ce gaz un commencement d'oxydation qui se continuera avec plus d'efficacité au contact de l'oxygène apporté par la respiration dans le système artériel. Que ce gaz soit introduit avec l'air que les aliments entraînent mécaniquement dans l'estomac, qu'il soit exhalé par la muqueuse de l'estomac, comme le pense Traube, il ne peut que modifier profondément certains médicaments.

C'est ce qu'a fait ressortir Lécorché en ce qui concerne le phosphore. Suivant lui, au contact de l'oxygène contenu dans l'estomac, ce corps passerait à l'état d'acide phosphorique et déterminerait un véritable traumatisme de la muqueuse ; quand ces lésions locales manquent, c'est que

dans l'estomac tue plus rapidement quand l'animal est en pleine digestion, c'est-à-dire quand son suc gastrique est abondant et acide, ce qui s'explique par la décomposition de ce sel et la formation d'acide cyanhydrique.

l'oxygène était en quantité minime ou bien que l'acide phosphorique formé, se diluant dans les liquides de l'estomac, est entré dans l'absorption sans désorganiser la muqueuse et est allé définitivement agir sur les globules sanguins dans le sens que nous indiquerons bientôt. L'oxygène manque-t-il complétement, le phosphore est probablement absorbé à l'état d'hydrogène phosphoré (1).

Peut-être faudrait-il tenir compte également des organismes que les médicaments, comme les aliments, rencontrent dans l'estomac (monades, conferves, microzoonites) et auxquels certains auteurs ont attribué un rôle physiologique dans la transformation des substances introduites dans la cavité de cet organe. Mais en s'en tenant aux faits complétement acquis à la science, on comprend combien est actif, pour imprimer des mutations aux médicaments, ce laboratoire chimique de l'estomac qui, indépendamment de ses réactifs, dispose de deux moyens qui en augmentent la sensibilité, à savoir la chaleur et le mouvement.

Il n'y a pas, du reste, deux digestions stomacales; l'une pour les aliments, l'autre pour les médicaments: les lois et les phénomènes sont identiques dans les deux cas. S'agit-il d'une substance simple, un alcaloïde par exemple, une gomme, un sucre, etc., elle est absorbée directement par les veinules de l'estomac après avoir subi une simple dissolution; les médicaments salins, réactionnés ou non réactionnés par les acides de l'estomac, entrent également d'une manière directe dans l'absorption. S'agit-il au contraire de médicaments composés, la digestion stomacale les analyse comme elle analyse les aliments : sépare leur amidon, leur sucre,

(1) Lécorché, *Études physiologique, clinique et thérapeutique du phosphore.* (*Arch. de physiologie normale et pathologique*, 1868, p. 378, et 1849, p. 488.)

leur ligneux, leurs matières grasses, résineuses, leurs substances épidermoïdes, etc., absorbe sur place ceux de leurs principes qui sont dans les attributs de l'élaboration stomacale et chasse le reste dans l'intestin où il va subir de nouvelles mutations et trouver des occasions nouvelles de pénétrer dans l'absorption.

2° *Intestin.* — Arrivées dans l'intestin les parties des médicaments composés qui n'ont pas été absorbées dans l'estomac rencontrent trois nouveaux réactifs : le suc pancréatique, la bile et le suc intestinal.

Le suc pancréatique et le suc intestinal achèvent de convertir en peptône, ou albuminose, les matières albuminoïdes qui n'ont pas été transformées dans l'estomac; ces deux mêmes sucs changent la fécule en dextrine et en glycose; enfin, la bile, le suc pancréatique et le suc intestinal émulsionnent les corps gras. Dans ces opérations digestives, les principes actifs des médicaments, ainsi isolés de leur gangue alimentaire, sont successivement absorbés par les radicules veineuses ou lymphatiques, de sorte qu'il est bien difficile que, dans ce long cheminement à travers la filière du tube digestif, l'absorption n'ait pas opéré complétement la dissociation de ce médicament complexe et n'ait pas séparé tous les principes actifs qu'il renferme.

Ceux-ci sont-ils absorbés complétement isolés, à l'état d'alcaloïdes, de sels, d'huile volatile, etc., ou bien passent-ils dans les vaisseaux absorbants mélangés à des substances alimentaires susceptibles de les dissoudre? C'est là une question d'une solution difficile et qui n'offre d'ailleurs qu'un intérêt théorique.

Lorsque le médicament est administré par la bouche au moment même des repas, ou peu après, il rencontre, on le

comprend, un milieu chimique bien plus complexe encore, mais en définitive il est élaboré comme un aliment et il ne saurait être influencé par cette condition que si les aliments avaient eux-mêmes une réaction chimique très-accentuée, ce qui d'ordinaire n'a pas lieu.

Il est une substance qui joue un rôle considérable dans l'alimentation, qui fait partie des éléments complexes du suc gastrique, que nous introduisons, en quantité plus ou moins considérable, dans notre estomac et qui ne peut rester inactive au point de vue des mutations chimiques que subissent les médicaments, je veux parler du sel marin. On n'ignore pas que le chlorure de sodium, comme du reste le chlorure de potassium et le chlorhydrate d'ammoniaque, agit sur le calomel, et transforme partiellement le calomel en sublimé. Ce fait a été signalé en 1840 par Mialhe, (1) qui en a fait le point de départ d'une théorie suivant laquelle le calomel n'agirait pas par lui-même, mais bien comme réservoir de sublimé se formant au contact du sel marin contenu dans l'organisme. Les choses se passent-elles là comme dans un vase inerte ? Cela n'est pas démontré et les observateurs, qui profitent de la chimie mais qui n'acceptent que sous bénéfice d'inventaire les explications ingénieuses dont elle est prodigue, se refusent à penser qu'administrer un gramme de calomel ou donner au malade, à la place de ce médicament, la quantité de sublimé qu'il est susceptible de produire, en temps ordinaire et dans les conditions habituelles des sucs gastriques, serait chose indifférente : ne peut-on pas invoquer, de plus, contre cette théorie l'absence d'influence exercée sur la quantité de sublimé qui se forme, par la nature de l'alimentation, laquelle

(1) Mialhe. *Chimie appliquée à la physiologie et à la thérapeutique*, Paris, 1856.

doit contenir cependant des doses très-diverses de chlorure de sodium? D'ailleurs nos matelots, dont les humeurs sont imprégnées de ce sel, n'ont pas, que je sache, une sensibilité particulière au calomel. Il y a là sans doute de la chimie (il y en a partout), mais il y a autre chose et *cette autre chose* suffit pleinement pour conserver au calomel son individualité thérapeutique. Du reste les chimistes ne sont pas d'accord sur l'agent de cette transformation. C'est ainsi que Jeannel conteste au chlorure de sodium le rôle exclusif que lui attribuait Mialhe, et il croit que ce sont les carbonates à base alcaline qui interviennent. En présence de ces carbonates, les matières grasses dissolvent l'oxyde de mercure qui est le résultat de la décomposition du calomel. Celle-ci s'effectuerait surtout au contact des humeurs alcalines de l'intestin ; l'oxyde de mercure serait absorbé à l'état de sel gras ou d'albuminate (1).

Et ce n'est pas seulement le chlorure de sodium des aliments qui peut agir sur les médicaments qui leur sont associés ; les corps gras, les acides, le tannin, etc., sont dans le même cas, et de là le précepte de ne donner les médicaments qui sont chimiquement altérables qu'à un moment éloigné des repas. En dehors de cette condition et d'une action perturbatrice exercée sur l'estomac par les médicaments, ceux-ci doivent au contraire, je l'ai dit plus haut, être donnés très-souvent à l'heure des repas; on évite ainsi leur action topique, qui serait souvent agressive pour l'estomac, et ils sont mieux absorbés en raison de l'orgasme digestif que suscite la présence des aliments.

Quand les médicaments sont employés par la voie rectale, ils sont au contact d'un mucus alcalin. S'il a été trouvé acide

(1) *Journal de médecine de Bordeaux*, 15 mai 1869.

dans quelques cas, cela tient à ce que les matières fécales ont parfois une réaction acide qui masque l'alcalinité naturelle de ce suc. Les médicaments subissent dans cette cavité une digestion incomplète, le suc intestinal de la muqueuse du rectum n'ayant pas les propriétés dissolvantes qui appartiennent au suc intestinal de la partie supérieure de l'intestin, mais les principes actifs sont absorbés avec une extrême rapidité et c'est là justement, comme on sait, une des voies d'absorption les plus habituellement utilisées.

§ 2. — Surface cutanée.

Appliqué sur la peau, les médicaments y trouvent le produit d'une sécrétion acide, la sueur; des sels, résultant de l'évaporation de celle-ci; des matières grasses, et enfin, si le malade est médicamenté par d'autres voies, des produits éliminés; et de là des occasions de mutations chimiques pour la substance employée à l'extérieur. On peut citer encore comme exemples de cette réaction réciproque de deux médicaments, venant l'un de l'extérieur, l'autre de l'intérieur, et se rencontrant à la peau, les faits de coloration disgracieuse qui se produisent parfois sous cette influence. J'ai vu, alors que j'étais étudiant, un malade qui, soumis à l'usage interne des préparations de plomb, prit une coloration bistre très-foncée à la suite d'un bain sulfureux. Il s'était formé du sulfure de plomb à la surface de la peau. De même, et à l'inverse, des lotions d'acétate de plomb ou des bandelettes de diachylum peuvent-elles produire des colorations partielles de cette nature chez les sujets qui prennent à l'intérieur des préparations sulfureuses. De même enfin, chez des sujets soumis à des frictions de pommades hydriodatées et qui

prennent en même temps du soufre à l'intérieur, voit-on survenir, sous l'influence de la mise à nu de l'iode, une coloration caractéristique de la peau.

Quand on applique des médicaments topiques sur des plaies ou ulcères, ils peuvent être décomposés par certains produits de sécrétion. C'est ainsi que les hypochlorites en applications sur les ulcères d'après la méthode de Lisfranc, mettent en liberté, au contact des matières organiques, deux équivalents d'oxygène naissant qui stimulent les bourgeons sanguins dans le sens d'une réparation cicatricielle. M. Panas, qui a fait ressortir récemment les avantages de cette pratique, les explique précisément par la décomposition des hypochlorites alcalins et l'action topique de l'oxygène (1).

Les substances introduites sous l'épiderme par les inoculations pratiquées suivant la méthode de Laforgue (de Saint-Emilion), ou déposées à la surface d'un vésicatoire récent, pénètrent directement dans les vaisseaux lymphatiques capillaires et dans les veinules du même ordre et ne subissent aucune décomposition préalable. Celles que l'injection hypodermique met au contact du tissu cellulaire sous-cutané y trouvent un liquide séreux de réaction alcaline, dont l'albumine les préserve des réactions qu'elles éprouveraient, sans elle, au contact de divers principes chimiques et en particulier du chlorure de sodium que contient cette sérosité. C'est précisément cette intégrité chimique des médicaments présentés à l'absorption par cette voie, aussi bien que la rapidité de leur entrée dans la circulation, qui constituent la grande supériorité des méthodes d'inoculation et d'injection

(1) Panas, *Du traitement des ulcères variqueux par l'application locale des hypochlorites, en particulier de l'hypochlorite de chaux, et par l'épidermisation* (*Journal de thérapeutique* de Gluber, 1874, n° 2, p. 40).

hypodermique sur les méthodes d'ingestion gastrique et rectale (1).

§ 3. — Mutations pendant le parcours vasculaire.

Une fois qu'ils ont franchi les surfaces de rapport, les médicaments circulent dans les vaisseaux lactés, lymphatiques ou veineux, vont se présenter à l'exhalation pulmonaire et arrivent, en définitive, par ces dernières voies dans le système artériel que M. Cl. Bernard considère avec raison comme le vrai *milieu* des actions médicamenteuses. Les substances actives en circulation dans la lymphe et le sang ne produisent pas en réalité, d'effets appréciables ; et si elles sont de nature à s'éliminer par le poumon, dans leur passage des radicules de l'artère pulmonaire aux radicules des veines pulmonaires en traversant les capillaires qui les séparent, si surtout elles sont assez peu abondantes pour que cette élimination soit complète, l'action médicamenteuse ou toxique manque complétement, j'entends l'action générale, réservant l'action topique, laquelle se produit sur la muqueuse aérienne au moment où le médicament s'élimine par cette voie.

Les médicaments chimiquement altérables qui sont pris par les vaisseaux lactés ou chylifères ou par les vaisseaux lymphatiques généraux, se trouvent dans les premiers, au contact de matières grasses émulsionnées, de fibrine, d'albumine, de matières extractives, de glycose, d'acide lactique, de divers sels. Ceux qui entrent dans les lymphatiques généraux, y trouvent, sauf les différences de proportions, les mêmes éléments, et de plus, des produits de décomposition interstitielle : de l'urée, de l'acide lactique, de l'acide formique, etc. Les médicaments chimiquement modifiables ne sauraient résister à tant de réactifs s'ils n'étaient préservés dans une mesure réelle (si elle n'est pas déterminable) par la présence de l'albumine avec laquelle ils doivent constituer, pour la plupart, des composés insolubles et devenus inattaquables.

(1) Cette inaltérabilité des médicaments au contact du tissu cellulaire n'est pas toutefois un fait sans exception. C'est ainsi que la *benzine bi-nitrée* ou *diazobenzol*, injectée sous la peau d'un lapin à la dose de 0gr,03 à 0gr,05 se décompose ; il se dégage des bulles d'azote qui pénètrent dans le cœur et les gros vaisseaux, et déterminent la mort (*Journal de thérapeutique de Gubler*, n° 7, 10 avril 1874).

Le sang veineux dans lequel les médicaments sont ensuite portés par cette double voie, quand ils n'y pénètrent pas directement, a la composition complexe que l'on sait. Si le sang artériel renferme 33 substances (et rien ne dit que ce dénombrement soit complet), le sang veineux qui contient *bien plus près de leur origine* les produits de l'absorption alimentaire et ceux de la résorption interstitielle, a sans doute une bien autre complexité ; et quand on y réfléchit, on s'étonne qu'un médicament ayant quelque sensibilité chimique puisse sortir inaltéré de ce laboratoire (1). Mais le sérum, dissolution albumineuse et saline, donne à ces médicaments une inertie chimique que le sérum du sang artériel leur continuera. C'est là, en effet, une propriété bien curieuse de l'albumine que de masquer les réactions des substances avec lesquelles elle est mélangée. Cette propriété qui est un embarras pour la toxicologie médico-légale et une ressource pour la toxicologie thérapeutique, explique comment des substances parcourent tout le trajet circulatoire

(1) Il est toutefois quelques substances chimiques qui paraissent conserver leur intégrité dans ce milieu. M. Cl. Bernard a avancé, par exemple, que les cyanures de mercure et de potassium, si altérables cependant, arrivent intacts au poumon et qu'ils subissent là seulement une décomposition. (Cl. Bernard, *Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses*, Paris, MDCCCLVII 66.) L'acide pneumique est sans doute l'agent de cette décomposition.

et arrivent inaltérées à l'émonctoire qui doit les éliminer.

M. Gubler a surtout fait ressortir avec soin ce rôle si curieux, joué par l'albumine dans le transport circulatoire des médicaments. « L'albumine, dit-il, joue selon moi un rôle des plus considérables dans le mécanisme des actions médicamenteuses. A dose relativement massive, elle devient un dissolvant pour les substances réputées insolubles et même pour celles qui, en d'autres proportions, la coagulent énergiquement. Ce n'est pas tout; les substances ainsi dissoutes ont, en même temps, perdu quelques-unes de leurs propriétés chimiques et les réactions auxquelles elles donnent habituellement lieu se trouvent dès lors empêchées. Cet ordre de faits connu, sinon dans sa généralité, au moins dans la plupart de ses cas particuliers, est susceptible de recevoir des applications nombreuses et variées à la science physiologique et thérapeutique. Non-seulement l'albumine ne doit plus être proscrite rigoureusement de toute formule contenant des substances coagulantes, mais si l'on veut obtenir des effets généraux ou diffusés il y aura souvent avantage à préparer d'avance la solution albumineuse du principe actif, avec les précautions exigées pour cette opération délicate. Ce pouvoir que possède l'albumine d'invisquer, d'enrober ou d'incarcérer les substances médicamenteuses de manière à en dissimuler partiellement les propriétés, explique à merveille le contraste entre l'innocuité de quelques-unes ou l'inertie relative de la plupart d'entre elles, aussi longtemps qu'elles parcourent le cercle vasculaire, emprisonnées dans le sérum sanguin, et le développement de leur activité au contact d'organes lubrifiés par des liquides exempts d'albumine. Il nous

(1) A Gubler, *Comment. thérap. du Codex medicamentarius*. 2e édition. Paris, 1874. Préface, p. 13.

fait comprendre pourquoi ces mêmes agents, innocents pour la membrane interne des artères et des veines, recouvrent leurs qualités irritantes dans les émonctoires qu'ils traversent, pourquoi la cantharidine passe inaperçue dans l'appareil circulatoire et va, dans les reins, provoquer une violente inflammation. Une conséquence importante découle naturellement de ces remarques : c'est que les médicaments n'agissent pas sur l'organisme tant qu'ils sont charriés avec le sang dans le système circulatoire et que leur activité ne se déploie qu'au moment où, délivrés de l'albumine, ils s'unissent aux éléments anatomiques du système nerveux et des viscères ou bien se dissolvent dans une sécrétion presque exempte de principes protéiques, telles que l'urine, la sueur et le liquide céphalo-rachidien. »

Le médicament est arrivé dans le système artériel. Il trouve là, avec les matériaux qu'il avait rencontrés dans le sang veineux, un élément nouveau doué d'affinités chimiques puissantes lesquelles vont s'exercer sur lui, comme elles s'exercent sur les principes alimentaires pour les oxyder. Je veux parler de l'oxygène. Transporté par les globules rouges et doué peut-être dans le sang artériel d'une suractivité analogue à celle de l'oxygène naissant (1), ce gaz intervient pour donner aux médicaments chimiques la forme définitive sous laquelle ils iront réactionner les éléments les plus intimes des organes.

On commence à soupçonner quelques-unes des réactions que les médicaments subissent dans le milieu artériel. Le

(1) M. Béchamp a émis l'opinion que les globules du sang agissaient comme corps poreux condensant l'oxygène, et augmentant ainsi, à la façon de l'éponge de platine, l'action chimique de l'oxygène (Béchamp, *Essai sur les substances albuminoïdes et sur leur transformation en urée*, Thèse de Strasbourg, 1856, nº 376, p. 38).