

d'élévation et d'abaissement, alternatives qui proviennent de l'excitation, puis de la paralysie du centre vaso-moteur.

Avec l'hémoglobine il forme *in vitro* une combinaison intime qui ne se produit pas avec le sang vivant. Enfin l'acide cyanhydrique pourrait d'après SOCLIER être classé parmi les antithermiques, et d'après MIQUEL parmi les substances très fortement antiseptiques.

**3° Cyanure de mercure.** — Quoique peu usité actuellement en médecine, on trouve encore inscrite au codex de 1884 une solution de cyanure de mercure au 1/100 dont on donnait V à XV gouttes en potion.

Utilisé autrefois en médecine contre les *cardiopathies*, la *coqueluche*, la *rage*, le cyanure de mercure est délaissé à l'heure actuelle où on emploie de préférence l'eau de laurier-cerise et quelquefois le cyanure de zinc. Mais il a retrouvé une grande faveur en chirurgie où il est constamment employé en solution à 1/1000 comme antiseptique pour laver la peau, les surfaces opératoires et les instruments. Il ne coagule pas les albuminoïdes, ce qui pour ces usages est un avantage réel.

**4° Eau de laurier-cerise.** — L'eau de laurier-cerise est obtenue en distillant avec de l'eau les feuilles du laurier-cerise (*Prunus lauro-cerasus*); elle tient ses propriétés de l'acide cyanhydrique qu'elle renferme. Utilisée surtout comme excipient, elle jouit de propriétés sédatives qui la font rechercher dans tous les états nerveux. L'infusion se fait avec 20 grammes de feuilles pour 1000. L'eau distillée se donne à la dose de 10 à 30 grammes et même un peu plus.

**5° Cyanures divers.** — On emploie encore en thérapeutique le *cyanure de zinc* dans les névroses cardiaques; LASKEVICH aurait eu avec lui des résultats dans le traitement de l'arythmie et des palpitations.

Enfin GALEZOWSKY aurait traité avec succès les lésions rétiennes de l'ataxie par des injections sous-cutanées de 4 à 10 milligrammes de *cyanure d'or* et de *potassium*.

**6° Traitement de l'empoisonnement par les cyanures.** —

Pour terminer l'étude des cyanures et de l'acide cyanhydrique, nous emprunterons à MANQUAT le traitement de l'empoisonnement par les composés cyaniques.

1° On fera sans se décourager et pendant longtemps la respiration artificielle de façon à favoriser l'élimination du poison;

2° En même temps on usera des stimulants médicamenteux et mécaniques (alcooliques, café, frictions). On recommande encore l'administration du carbonate de soude et du sulfate de fer, les anesthésiques, le chloral, etc.

### § 3. — ANALGÉSQUES ANTITHERMIQUES

#### A) ANTIPYRINE

**1° Caractères physiques et chimiques.** — L'*antipyrine*, appelée en France officiellement *analgesine* (codex), a été découverte par KNORR en 1883. Considérée d'abord comme une diméthoxyquinizine, elle fut regardée bientôt plus justement comme un dérivé du pyrazol. Sa formule est  $C^{11}H^{12}Az^2O$ ; mais ce qui est important, c'est son groupement moléculaire; car on connaît des corps isomères qui n'ont aucune de ses propriétés physiologiques. L'antipyrine se présente sous forme d'une poudre blanche, cristalline, amère, soluble dans son poids d'eau froide, très soluble dans l'alcool et le chloroforme, moins soluble dans l'éther, fusible à 112°. Les solutions d'antipyrine se colorent en rouge par le perchlorure de fer, en vert par l'acide azotique nitreux.

**2° Absorption, élimination.** — L'antipyrine s'absorbe très rapidement par toutes les muqueuses et fait sentir ses effets antithermiques et analgésiques de quinze à trente minutes après son ingestion. Les injections dans le tissu cellulaire sous-cutané ont été faites fréquemment, puis à peu près abandonnées, en raison des désordres locaux qu'elles provoquent: *douleurs, abcès, névrites*.

L'élimination se fait avec l'urine, dans laquelle le perchlorure de fer peut déceler le remède comme dans une solution ordi-

naire. Elle commence au bout de quatre heures et se complète en deux jours. Elle se fait aussi par le lait, dans lequel l'antipyrine peut être décelée entre la 5<sup>e</sup> et la 19<sup>e</sup> heure après l'ingestion, mais en proportions quasi infinitésimales et sans que la sécrétion lactée ni le nourrisson en soient fâcheusement influencés (FIEUX).

**3<sup>o</sup> Action physiologique.** — On se tromperait étrangement si l'on voulait, par une étude approfondie des propriétés physiologiques de l'antipyrine, prévoir et préjuger ses effets thérapeutiques. Nous verrons dans un instant que son action médicale s'exerce spécialement sur la douleur et sur la fièvre. Or les expériences faites sur l'homme ou sur l'animal sains permettent de constater de faibles modifications de la sensibilité et de la température (voy. t. I, p. 468), et seulement avec des doses véritablement toxiques.

De même chez l'homme et chez l'animal sains, DEMME, BOURCHARD, LÉPINE, LAUDER-BRUNTON ont noté de l'excitation cérébrale, des convulsions tétaniques, de la rigidité, l'excitation de la sensibilité tactile, sinon de la sensibilité à la douleur, alors que chez les malades on assiste généralement à un ensemble de phénomènes tout à fait opposés. Dans ces expériences, l'antipyrine donnée à doses toxiques ou directement injectée dans les veines, altère gravement les globules sanguins; les troubles qui résultent de cette intoxication prédominent alors sur les effets nerveux directement attribuables à l'antipyrine, ils peuvent même leur être antagonistes, et l'action véritable du remède sur les centres nerveux est impossible à dégager de l'ensemble des symptômes.

a. *Action sur la douleur.* — C'est sur l'homme malade qu'il importe d'ailleurs de découvrir et de suivre les effets du médicament, effets qui consistent d'abord dans la sédation de la douleur et dans l'abaissement de la température fébrile. Faiblement anesthésique, puisque des doses élevées amènent à peine une petite atténuation de la sensibilité normale, l'antipyrine est un analgésique de premier ordre; à la dose de 2 à 3 grammes par jour, elle apaise rapidement les douleurs les plus violentes. Bien

qu'elle puisse faire sentir son heureuse influence sur toutes les douleurs, quels qu'en soient le siège et la cause, elle est surtout active contre celles qui occupent la tête, le trajet des nerfs craniens, les parties supérieures du corps; les douleurs du tronc et des membres demandent en général des doses plus fortes. Cette sédation de la douleur est due à une modification des centres nerveux plutôt qu'à des cordons nerveux périphériques; elle peut s'accompagner d'hyperexcitabilité, d'une impressionnabilité exagérée de la peau, d'où résulte au moindre attouchement l'apparition de contractures musculaires (LAUDER-BRUNTON). Elle survient très vite après l'ingestion du remède et dure plusieurs heures, quelquefois une journée entière. Quelques auteurs ont signalé une suractivité des fonctions cérébrales, mais le contraire est plus fréquent. Après l'usage de l'antipyrine, on est en général peu apte au travail; les idées s'associent difficilement, la mémoire est obtuse. Il n'est pas impossible que l'abus de cette substance amène à des troubles intellectuels graves et définitifs.

b. *Action sur la fièvre.* — Au point de vue de la fièvre, l'antipyrine exalte légèrement les phénomènes pendant une très courte période, puis amène une chute de la fièvre très accentuée: le pouls se ralentit ainsi que la respiration, et la température baisse de un, deux ou trois degrés. Le malade éprouve un certain bien-être que compensent malheureusement d'abondantes sueurs très pénibles et donnant une sensation de faiblesse extrême. Cette hypothermie, d'autant plus accentuée en général que la fièvre était plus forte, dure de trois à quatre heures et est suivie du retour à la température que devrait avoir le malade, s'il n'avait pas pris d'antipyrine, ou même un peu au-dessus. S'il était atteint d'un accès passager, la chute thermique peut être définitive; s'il est en proie à une fièvre continue (fièvre typhoïde, érysipèle), le thermomètre reprend son degré habituel.

On a longuement étudié le mécanisme de ces dépressions thermométriques, et on n'a donné aucune réponse définitive. L'évaporation des sueurs profuses peut contribuer à la réfrigération, mais elle ne l'explique pas, puisque la chute thermomé-

trique précède la diaphorèse. L'élévation de la température périphérique a été notée au moment même où le thermomètre rectal baisse. Cette répartition anormale de la chaleur organique peut faire comprendre dans une certaine mesure la diminution de la chaleur centrale, mais elle n'en donne pas une raison suffisante. La destruction d'un nombre appréciable de globules rouges, rare chez les sujets sains, très fréquente chez le fébricitant, peut aussi entrer en ligne de compte, mais ne s'applique sûrement pas à tous les cas. La paralysie des centres thermiques du noyau caudé n'est encore qu'une hypothèse.

c. *Action sur la nutrition.* — Les troubles intimes de la nutrition signalés par A. ROBIN sont peut-être en réalité la vraie cause des phénomènes observés. D'après cet auteur, l'antipyrine diminue la quantité totale de l'urine de 20 à 40 p. 100, les matériaux solides de l'urine de 10 à 40 p. 100, l'urée, l'azote total, les chlorures, etc., en un mot tous les éléments normaux, sauf l'acide urique. La désintégration organique, c'est-à-dire la nutrition elle-même, est donc notablement diminuée. On a contesté les résultats d'A. ROBIN chez l'animal et chez l'homme sains; mais chez les fébricitants, on ne saurait s'inscrire en faux, et c'est là surtout ce qui nous intéresse. Les échanges nutritifs, les combustions sont brusquement ralenties pendant la fièvre même par l'action de l'antipyrine; ce fait marche trop bien d'accord avec l'hypothermie pour qu'on n'ait pas de sérieuses raisons de croire qu'il la tient sous sa dépendance. Ajoutons que le coefficient uro-toxique ne varie ni chez les sujets sains ni chez les typhiques, circonstance qui est de nature à faire craindre une rétention des toxines dans l'organisme.

Les effets sur le foie seront indiqués à propos de l'action de l'antipyrine dans le diabète.

4° **Accidents causés par l'antipyrine.** — a. *Hypothermie, collapsus.* — Un agent capable d'apporter de telles perturbations dans les phénomènes intimes de la nutrition est de nature dans bien des cas à dépasser le but qu'on lui a assigné et à produire des accidents graves. Un frisson, un grand malaise, des vomissements avec douleur épigastrique violente, signalent

le début des accidents qui s'accompagnent de refroidissement intense (chute rapide de 40 à 33° ou au-dessous), de sueurs profuses, d'angoisse, de dyspnée avec type de CHEYNE-STOKES, de cyanose, de lipothymies et de syncopes. Des convulsions épileptiformes assombrissent quelquefois ce tableau déjà si noir. Le plus souvent, après une ou deux heures d'émotion, le drame s'apaise; le malade voit revenir avec bonheur la fièvre dont il avait espéré la guérison et dont la disparition momentanée a été pour lui l'occasion de tant de souffrances et d'alarmes, et la maladie reprend son cours sur un terrain un peu moins résistant qu'auparavant. Dans quelques cas cependant la mort est survenue avant que la réaction salutaire ait pu se produire.

Quelles sont les causes de ces accidents? Il ne faut parler ni d'accumulation ni d'accoutumance; car ils surviennent brusquement aussi bien chez un sujet qui n'a jamais pris d'antipyrine que chez un sujet qui en tolère depuis plusieurs jours des doses normales. La perméabilité du rein est à considérer; mais certains albuminuriques supportent bien les doses que des sujets à reins sains ne peuvent accepter. La faiblesse préalable du myocarde, l'état de neurasthénie et de dépression nerveuse sont les plus mauvaises conditions, celles où le remède doit être tenu pour le plus suspect.

Enfin il faut se préoccuper du moment où l'on administre l'antipyrine et de la dose. On observe que les chutes thermiques sont d'autant plus brusques et profondes que l'on donne le médicament à un moment où le thermomètre est plus haut, c'est d'ailleurs la condition la plus favorable à la destruction des hématies. On choisira donc l'heure où la fièvre est en décroissance; de cette façon on abrégera sa durée, sans s'exposer au collapsus. D'autre part, quelle que soit la dose totale, on ne donnera jamais à la fois plus de 50 centigrammes; on restera même au-dessous de ce chiffre si le myocarde est dégénéré ou si pour une cause quelconque le malade est exposé aux syncopes; enfin on sera toujours très réservé chez les femmes, les enfants, les artério-scléreux.

b. *Eruptions cutanées.* — Les éruptions pathogénétiques dues

à l'antipyrine sont nombreuses et variées. Elles consistent souvent dans des plaques d'*urticaire* très prurigineuses, irrégulièrement disséminées, souvent aussi dans un exanthème *scarlatiniforme, rubéolique, etc.*, mais que sa localisation spéciale aux régions de l'extension des membres permet de distinguer de la scarlatine et de la rougeole vraies. La fièvre qui accompagne ces dermatoses est quelquefois très vive. Elles peuvent affecter la forme de *plaques discoïdes* de couleur cuivrée, persistant plusieurs jours, qui en ont parfois imposé pour des syphilides. L'*œdème du prépuce* a été souvent signalé, et A. FOURNIER l'a vu s'accompagner de *taches mélanodermiques* qui n'ont disparu qu'au bout de six semaines.

Les formes les plus graves sont les *bulles pemphigoides*, dispersées sur tout le corps et occupant même la muqueuse buccale, la langue et le pharynx. Peu douloureuses elles n'en indiquent pas moins une intoxication profonde et peuvent être le point de départ d'*eschares* ou d'une *stomatite ulcéro-membraneuse*, même d'un *œdème de la glotte*, ou enfin de *dystrophies unguéales*.

Rien n'est plus variable que l'étiologie de ces accidents. Tel sujet les présente la première fois qu'il fait usage d'antipyrine, tel autre en a pris impunément pendant des années, qui brusquement est atteint à son tour; et dès lors il conservera pour ce remède une intolérance définitive. Quelquefois l'éruption commence dix minutes après l'ingestion, plus fréquemment elle se fait attendre une demi-journée ou un jour entier.

En présence de ces phénomènes il serait imprudent de s'obstiner à donner le remède, d'autant plus que sa suppression même ne les fait pas toujours immédiatement cesser.

**5° Indications.** — L'antipyrine est indiquée dans les affections les plus diverses :

**A. DOULEURS.** — Introduite dans la thérapeutique comme médicament antipyrétique, l'antipyrine a peu à peu perdu son rôle primitif, mais elle est devenue et est restée le médicament de la douleur. Son innocuité presque complète et ses effets

anodins quand la fièvre fait défaut expliquent suffisamment cette transformation d'attributions.

a. *Migraines.* — Son efficacité est remarquable, si nette même que les malades n'acceptent plus la plus légère atteinte et recourent constamment à leur remède favori. Il semble que si l'action sur chaque accès est excellente, le retour des accès n'est pas influencé en bien, et que peut-être même ils deviennent plus fréquents. Aussi à la longue les malades finissent quelquefois par renoncer à un remède qui les calme sans les guérir, et leur laisse un certain état d'inaptitude au travail, s'ils en ont abusé.

b. *Céphalées.* — Les maux de tête de toute espèce : *céphalées de croissance, céphalées de surmenage, céphalées syphilitiques* sont calmées, non guéries, par l'antipyrine. Il n'est pas jusqu'à la *méningite*, dont les affreuses douleurs ne soient soulagées par elle; les cris hydrencéphaliques peuvent cesser.

c. *Névralgies.* — L'antipyrine ne convient pas également bien à toutes les névralgies. Elle se montre infidèle à l'égard de la *sciaticque*, et aussi des *douleurs fulgurantes du tabes*, ou du moins ne les calme qu'à des doses très fortes (5 à 8 gr.); le salicylate de soude est plus actif. Mais pour la *névralgie trifaciale*, elle est généralement incomparable; dans ces *névralgies grippales* liées si souvent à l'inflammation momentanée du sinus frontal ou maxillaire, elle apaise la douleur en moins d'une demi-heure. Il est d'une bonne pratique de prescrire alors méthodiquement la quinine pendant quelques jours pour prévenir les accès, et de combattre la douleur par l'antipyrine dès que l'accès éclate.

d. *Coliques hépatiques, néphrétiques, etc.* — C'est à tort qu'on a voulu la substituer à la morphine dans ces affections; elle peut apporter un appoint utile à l'analgésie opiacée, elle ne la remplace pas. Mais dans les *coliques utérines*, qui suivent l'accouchement et qui ne réclament pas, malgré leur intensité, une intervention aussi énergique que les précédentes, elle conserve tous les avantages, d'autant plus qu'elle n'empêche pas l'écoulement des lochies. A ce sujet je ferai observer que non seulement elle respecte la contractilité utérine, mais que même elle

la provoque ; je crois prudent de s'en abstenir pendant la grossesse. En revanche son action est souvent précieuse dans la *dysménorrhée douloureuse*, dans la *forme membraneuse* en particulier.

e. *Démangeaisons*. — Elles sont calmées par l'antipyrine, lorsqu'elles sont d'origine névropathique, elles résistent quand elles sont liées à une dermatose dystrophique ou inflammatoire.

f. *Douleurs diverses*. — Il n'est pas de douleurs, quelles qu'elles soient, qu'on n'ait combattues avec son aide. C'est ainsi qu'on a réussi à soulager les souffrances de l'*asphyxie locale des extrémités* (RONDOT), de l'*angine de poitrine* (G. SÉE), de la *dyspnée asthmatique*, du *rhumatisme chronique*, etc., ou du moins qu'on l'a prescrite dans ces cas avec des succès divers. Elle doit être proscrite dans la *goutte* à cause de son influence fâcheuse sur le rein, mais LANCEREAUX la préconise d'une façon toute spéciale, par doses de 50 centigrammes répétées six fois de quart d'heure en quart d'heure, pour combattre les douleurs de la *phlébite rhumatismale*, et améliorer la phlébite même.

B. AFFECTIONS SPASMODIQUES. — a. *Chorée*. — L'antipyrine est le meilleur médicament de cette maladie : telle est l'opinion de J. SIMON, ROUSSEAU-SAINT-PHILIPPE, RONDOT. Alors que la durée moyenne de la maladie livrée à elle-même est de soixante-neuf jours, sa durée avec le traitement antipyrinique est de vingt-huit jours, et l'on a même vu des guérisons au bout de six jours. On donne 50 centigrammes le premier jour, et on augmente de 50 centigrammes par jour jusqu'à 3 ou 4 grammes suivant l'âge. Les mouvements incoordonnés diminuent peu à peu et cessent ; on redescend alors par une progression inverse, puis on supprime le remède. Tout en reconnaissant ses bons effets, MARFAN lui préfère l'arsenic.

b. *Hystérie et épilepsie*. — Elles ont été traitées par l'antipyrine avec des résultats très inconstants.

c. *Convulsions éclamtiques*. — Ici au contraire les indications sont plus nettes. S'il s'agit d'urémie, le remède sera absolument écarté ; mais dans les cas de convulsions réflexes, surtout chez

les enfants (vers intestinaux, indigestion, etc.), ou de convulsions symptomatiques d'une lésion crânienne ou encéphalique (otite, méningite, insolation, etc.), on peut y recourir avec les meilleures chances de succès.

d. *Névroses diverses*. — Le *délire des aliénés*, surtout les formes congestives : le *délire alcoolique*, le *goitre exophtalmique*, l'*incontinence nocturne d'urine* chez les enfants, affections si rebelles et si longues, devront toujours être l'objet d'une tentative de médication antipyrinique qui sera quelquefois heureuse.

e. *Affections spasmodiques des voies respiratoires*. — Peu efficace dans l'*asthme*, où elle peut cependant être essayée, l'antipyrine réussirait assez bien dans la *coqueluche*, dont les quintes diminueraient rapidement.

C. MALADIES FÉBRILES. — L'action générale a été étudiée (t. I, p. 464) ; et la conclusion que nous avons établie était que les antithermiques analgésiques peuvent modérer la fièvre, mais ne guérissent pas les maladies fébriles. Cette conclusion ne s'adapte pas identiquement à tous les antithermiques ni à toutes les maladies ; il est bon de voir comment elle s'applique pour l'antipyrine aux pyrexies les plus importantes.

a. *Rhumatisme articulaire aigu*. — Agissant à la fois comme analgésique et comme antithermique, n'ayant pas sur le cœur l'action déprimante fâcheuse de beaucoup d'autres remèdes, l'antipyrine constitue ici une ressource importante. Quand le salicylate de soude n'est pas toléré ou est contre-indiqué, on peut donner 3 à 4 grammes en huit doses : les douleurs articulaires cèdent rapidement, les complications paraissent s'améliorer, la fièvre aussi tombe, mais moins nettement qu'avec le salicylate.

Dans le rhumatisme articulaire non fébrile, l'antipyrine est le médicament de choix. Son action est douteuse dans le rhumatisme musculaire.

b. *Fièvre typhoïde*. — En procédant comme dans la méthode de BRAND, en prenant la température toutes les trois heures, et en donnant 1 gramme à 1<sup>re</sup>, 50 d'antipyrine, si le thermomètre

arrive à 38°, on amène assez facilement l'abaissement thermique et on fait évoluer la dothiëntérie sans fièvre (CLÉMENT); mais cette évolution apyrétique ne paraît bonne ni à BOUVERET ni à MANQUAT. La durée de la maladie est au moins aussi longue, la mortalité n'est pas abaissée, peut-être même est-elle augmentée; les symptômes fâcheux d'adynamie persistent ou s'accroissent; l'urine diminue, circonstance fâcheuse, qui empêche le typhique d'éliminer ses déchets organiques. Le malade est d'ailleurs exposé aux phénomènes de collapsus qui menacent tout fébricitant soumis à l'usage de ce remède, mais il est exposé en outre à une sorte d'intoxication secondaire particulièrement dangereuse: ainsi que RONDOR l'a indiqué dans une série d'excellentes leçons, on voit des malades qui supportent pendant toute la première période de leur affection des doses normales d'antipyrine; puis un certain jour, l'urine jusqu'alors diminuée devient très abondante, elle est en même temps hypertoxique; et au milieu de cette crise qui devrait être salutaire, éclatent des contractures et des convulsions. Il résulte de tout cela que le remède ne doit être utilisé dans la fièvre typhoïde qu'à titre exceptionnel.

c. *Grippe, pneumonie, méningite cérébro-spinale.* — En fait de maladie fébrile, c'est sûrement dans la grippe, dans la pneumonie grippale, dans la pneumonie franche que l'antipyrine compte ses plus beaux succès. Sans se laisser aller à l'enthousiasme de ceux qui en ont voulu faire une sorte de spécifique, il est certain qu'elle abaisse la température fébrile et peut-être aussi exerce une action salutaire sur les congestions de l'appareil respiratoire. La constatation de l'intégrité du rein devra être faite quotidiennement, tout le temps que l'on poursuit la médication, car l'apparition de l'albuminurie la contre-indiquera nettement. Ce remède a été aussi appliqué avec succès dans la méningite cérébro-spinale épidémique.

d. *Érysipèle.* — Malgré quelques succès de FOUSTANOS, l'antipyrine est à bannir du traitement de l'érysipèle; cette affection est une de celles où ce remède provoque le plus facilement des troubles urinaires graves (albuminurie, anurie).

e. *Fièvres éruptives.* — Il doit en être de même dans le traite-

ment des fièvres éruptives, ces fièvres qui, hors le cas de complication, réalisent le type le plus parfait de la défense spontanée de l'organisme. J'ai vu une variole, qui, après avoir évolué sans fièvre grâce à l'antipyrine, se termina, peut-être aussi grâce à elle, par une gangrène pulmonaire mortelle.

f. *Fièvre paludéenne.* — ANTONY la conseille dans la forme continue de la fièvre malarienne lorsque la quinine a échoué.

g. *Fièvre des tuberculeux.* — De hautes et nombreuses autorités médicales ont préconisé l'usage de l'antipyrine dans la fièvre des tuberculeux; je ne saurais souscrire à leurs appréciations. A part de rares exceptions (en quel point de la médecine n'y a-t-il pas d'exceptions!), la fièvre cède facilement à des doses modérées d'antipyrine, mais les malades éprouvent une telle lassitude, une telle faiblesse qu'on est obligé d'interrompre bientôt le remède, et le mal progresse chez eux avec une rapidité et une violence auxquelles l'antipyrine n'est sûrement pas étrangère.

D. *AFFECTIONS DIVERSES.* — Il y a peu de maladies où les éléments douleur, spasme et fièvre ne jouent un rôle: aussi s'explique-t-on que l'antipyrine ait été essayée pour presque toutes les affections connues.

a. *Troubles cardiaques.* — Elle est utile dans les affections douloureuses du cœur: palpitation, tachycardie, etc.; mais elle est à redouter dans l'angine de poitrine. Elle n'agit fâcheusement sur le myocarde qu'à des doses excessives, et en ce point est de beaucoup supérieure au chloral.

b. *Affections des voies digestives.* — Associée à l'eau chloroformée, elle apaise bien certaines gastralgies; elle contribue à arrêter les diarrhées infantiles en modérant les contractions et les sécrétions de l'intestin (R. S. PHILIPPE).

c. *Polyurie.* — HUCHARD a bien distingué les cas de ce genre où le remède mérite d'être employé: si la polyurie est d'origine rénale (néphrite interstitielle) elle échoue et a plutôt une action fâcheuse; si elle est d'origine bulbaire, le succès est presque assuré.

d. *Diabète.* — Ces heureux résultats ont de bonne heure encou-

ragé à l'essayer dans le diabète sucré ; sous son influence on voit rapidement l'urine diminuer d'abondance, et le chiffre de la glycosurie baisser également. On peut même arriver au bout de quelques jours à zéro. Mais cette pseudo-guérison n'est que passagère. Même en continuant la médication, on voit le sucre reparaitre dans l'urine, et cette fois s'accompagner souvent d'une albuminurie (A. ROBIN), indice d'une néphrite qui une fois installée ne guérira plus. En outre, plusieurs complications, entre autres la furonculose, peuvent se montrer.

Diverses explications ont été proposées pour rendre compte de ces phénomènes. La décomposition du sucre dans la vessie même par l'antipyrine en voie d'élimination est possible, mais dans une proportion bien faible ; et d'ailleurs comment alors expliquer les retours de la glycosurie. L'action sur le bulbe joue certainement un rôle, mais ne donne pas la raison de la néphrite consécutive. La vérité, c'est que l'antipyrine diminue la formation de la glycosurie dans le foie, mais qu'elle compromet la nutrition de cette glande dont les cellules sont souvent très altérées : de là, diminution du pouvoir antitoxique, autointoxication, furoncles, néphrites, etc.

Dans le diabète, l'antipyrine ne devra donc être employée qu'à titre occasionnel, quand l'abondance du sucre ou de l'urine menace l'organisme d'un épuisement rapide ; et dès qu'une légère amélioration aura été obtenue, on en suspendra l'usage.

**E. APPLICATIONS LOCALES.** — a. *Hémorragies capillaires.* — En solutions concentrées ou en poudre elle arrête assez bien les écoulements sanguins capillaires, les hémorragies gingivales et nasales en particulier.

b. *Laryngite tuberculeuse.* — En poudre mélangée à de l'amidon, et projetée dans le larynx à l'aide d'un insufflateur, elle analgésie assez bien les parties enflammées du larynx pour permettre aux malheureux malades de manger sans trop de douleur.

c. *Cystites.* — Les lavages avec une solution à 1/10 ou à 1/30 sont légèrement antiseptiques et calment bien les douleurs vésicales.

d. *Dysenterie.* — Avec des lavements de 150 grammes d'eau contenant jusqu'à 5 grammes d'antipyrine et répétés trois fois par jour, ARDIN-DELTEIL a calmé les douleurs et les hémorragies d'une dysenterie, dont ce remède a fini par assurer la guérison.

**6° Modes d'administration et doses.** — En dehors des applications locales, dont le dosage vient d'être indiqué, l'antipyrine se donne à l'intérieur en potions, cachets ou lavements, à la dose de 3 à 6 grammes par jour. Les enfants la supportent bien à faible dose. Il faudra toujours avoir soin de fractionner la quantité totale à prendre en un jour en potions de 0<sup>gr</sup>,50 à 1 gramme au plus. Pour les lavements on peut donner 2 grammes en une seule fois.

**7° Associations médicamenteuses, combinaisons, incompatibilités.** — Pour obtenir une bonne antithermie, LAVERAN, BLUM, KELSCH conseillent de mélanger : antipyrine, 2 grammes, et chlorhydrate de quinine, 3 grammes, dans 6 grammes d'eau distillée ; c'est la *chinopyrine*, solution très claire, dont l'injection sous-cutanée est indolore et est mieux tolérée et plus active que l'ingestion stomacale.

L'antipyrine peut être associée à d'autres médicaments nervins : opium, bromures, etc. Elle peut l'être aussi avec le salicylate de soude, mais seulement en solution ou en potion ; car unies dans un cachet les deux poudres forment un mélange déliquescent.

Elle est incompatible avec un certain nombre de corps, tels que les acides et les phénols. Mais elle peut se combiner avec d'autres, et ces combinaisons ont pu être souvent utilisées.

La plus importante est celle qu'elle forme avec le *chloral*, et qui a été nommée *hypnal* ; elle a été spécialement étudiée. PATEIN signale les suivantes :

*Tussol*, amygdalate d'antipyrine conseillé contre les quintes de coqueluche.

*Résalgine* ou résorcylate d'antipyrine, antiseptique.

*Salipyrine* ou salicylate d'antipyrine, antiseptique.

*Tolypirine* ou *Paratolydiméthylpyrazolone*, qui provoque la formation de méthémoglobine.

*Bromopyrine* et *iodopyrine*, dans lesquels un atome de brome ou d'iode remplace un atome d'hydrogène.

*Pyramidon* ou diméthylamidonantipyrine

Les combinaisons de l'antipyrine avec les aldéhydes seraient peut-être d'un plus haut intérêt. — L'*iodure de formopyrine* (tétra-iodure de diantipyrineméthane), insoluble dans l'eau, pourrait peut-être remplacer l'iodoforme. — Le *phényldiantipyrine-méthane*, où le noyau benzoïque est introduit dans la molécule de l'antipyrine, atténue peut-être l'action de celle-ci sur le rein. « Il est permis d'espérer que cet excellent médicament n'a pas dit son dernier mot et que son étude (et celle de ses dérivés), nous réserve encore d'agréables surprises<sup>4</sup>. »

Actuellement, nous n'avons pas à nous étendre sur ce sujet, la plupart des dérivés se bornant à reproduire les effets de l'antipyrine, avec un peu plus ou un peu moins d'intensité, suivant le mode de leur composition chimique. Nous n'en signalerons particulièrement que deux :

a. Le *salicylate d'antipyrine* ou *salipyrine* présente une action physiologique qui résume celle de ses composants. Elle apaise les douleurs du *rhumatisme articulaire aigu*, agit presque spécifiquement sur l'*influenza* (VON MOSENGEL) et arrête assez rapidement les *ménorragies*. La dose est de 4 à 6 grammes par jour *fracta dosi*.

b. Le *pyramidon*, *diméthylamidoantipyrine*, étudié par FILEHNE et par HUCHARD, est un dérivé deux fois méthylé et deux fois amidé de l'antipyrine, ce qui fait prévoir d'après une loi établie par DUJARDIN-BEAUMETZ qu'il possède à un degré excessif les propriétés des corps dont il dérive. Il agit en effet comme antithermique et anesthésique à des doses trois fois moindres que celles de l'antipyrine. Il excite les échanges organiques; mais il a des effets fâcheux dans le diabète, car il augmente la quantité de sucre

<sup>4</sup> PATEIN, *Revue internationale de Thérapeutique et de Pharmacologie*, 1899, p. 328.

urinaire. Les exanthèmes qu'il provoque sont rares, peu intenses et passagers.

## B) ACÉTANILIDE

L'*acétanilide* ou *antifébrine* est un dérivé de l'aniline. La formule est  $C^8H^9AzO$ . C'est une poudre blanche, cristalline, incolore, très peu soluble dans l'eau.

Elle est facilement absorbable, se décompose dans le sang et ne se retrouve par conséquent dans aucune sécrétion. Elle agit violemment sur le sang, amenant la production de la méthémoglobine dans les globules, mais sans détruire ces corpuscules qui retrouvent assez facilement leur constitution chimique normale.

La *cyanose* et le *collapsus* que l'acétanilide détermine trop fréquemment ont fait renoncer complètement, au moins en France, à son usage dans les pyrexies. Mais cet accident étant moins à redouter quand il n'y a pas de fièvre, on utilise ses propriétés analgésiantes dans les *névralgies* trifaciales, sciatiques et intercostales et surtout dans les *crises gastriques* et les *douleurs fulgurantes du tabes*, qu'elle calme mieux que tout autre remède. Son emploi en pareil cas semble pouvoir être prolongé sans inconvénient grave : je connais un malheureux ataxique qui en fait un usage presque quotidien depuis plusieurs années et qui, maigre et affaibli, ne semble vivre que par le soulagement momentané dû à ce remède.

Les accoucheurs étrangers l'ont appliqué au traitement de l'*avortement imminent* et de l'*accouchement prématuré habituel*, à la dose de 0<sup>gr</sup>,50 à 1 gramme dans le premier cas, de 0<sup>gr</sup>,30 à 0<sup>gr</sup>,50 dans le second, répétée de deux en deux heures ou de quatre en quatre heures, au moment où l'on redoute l'expulsion du produit de la conception (HARNSBERGER); ils l'ont aussi appliqué topiquement au pansement des plaies périnéales *post partum*. L'intoxication par l'usage externe ne serait pas impossible.

Comme analgésique, la dose est de 0<sup>gr</sup>,25 à 0<sup>gr</sup>,50 en cachets. On ne doit pas, d'après CRINON, dépasser 4 gramme par jour.

## C) EXALGINE

L'*exalgine* ou *méthylacétanilide*, poudre blanche, insipide, in-



colore, peu soluble, cristalline, est de l'acétanilide où le groupe méthyle a été substitué à un atome d'hydrogène.

Elle présente à un haut degré les propriétés mêmes de l'acétanilide, suivant la loi de DUJARDIN-BEAUMETZ, et celles des antithermiques analgésiques en général. Bien qu'une femme ait pu survivre à un empoisonnement par 40 grammes d'exalgine (WEBER, BARDET), ce n'en est pas moins un médicament qu'on ne doit manier qu'avec la plus extrême prudence, aux doses de 0<sup>gr</sup>,15 à 0<sup>gr</sup>,30 chez l'adulte, de 0<sup>gr</sup>,05 à 0<sup>gr</sup>,10 chez l'enfant, prises en deux fois, et que l'on prescrira dans les mêmes conditions que l'acétanilide, après échec ou intolérance de cette dernière. Il est vrai qu'alors l'exalgine a elle-même toute chance d'échouer à son tour ou d'être mal supportée.

#### D) PHÉNACÉTINE

La *phénacétine* ou plus exactement la *paraphénacétine* ou *acétaphénétidine* est un dérivé de l'acétanilide dans laquelle un groupe  $OC^2H^5$  se substituerait à un atome d'hydrogène. C'est une poudre blanche, cristalline, inodore, très peu soluble, facilement absorbable; contrairement à l'acétanilide, elle semble s'éliminer, en partie au moins, par l'urine, avant sa complète décomposition.

Ses effets physiologiques sont les mêmes que ceux de l'acétanilide; ses effets dans les pyrexies, quoi qu'on ait pu dire, sont aussi les mêmes; comme elle, elle provoque d'abord de la cyanose, secondairement une anémie excessive et dangereuse; comme elle enfin, elle soulage les *douleurs névralgiques et tabétiques*, et peut la remplacer, si celle-ci échoue ou si elle est mal supportée.

Les doses sont de 1 à 2 grammes en cachets de 0<sup>gr</sup>,25 ou 0<sup>gr</sup>,50.

#### E) LACTOPHÉNINE

C'est de la phénacétine dans laquelle le radical acide acétique est remplacé par de l'acide lactique. C'est une poudre blanche, cristalline, peu soluble, amère. Elle est antithermique, analgésique et peut-être même hypnotique. Elle agirait moins fâcheu-

sement sur le sang que la plupart des remèdes du même ordre, mais son usage prolongé a provoqué maintes fois des troubles digestifs et de l'ictère.

La dose est de 3 grammes par jour en cachets de 0<sup>gr</sup>,50 ou de 1 gramme.

#### F) PYRAMIDON

Poudre blanche jaunâtre, cristalline, soluble dans l'eau à 1/10, cette substance, dont le nom chimique est *diméthylamidoantipyrine* semble, depuis quelque temps, assez appréciée comme agent d'analgésie. Elle calmerait surtout les *névralgies trifaciales*, les *douleurs tabétiques*, celle du *zona*; elle échouerait dans les névralgies occipitales, la sciatique si réfractaire à tous les remèdes, et dans l'hystéro-épilepsie. Les doses moindres que celles de l'antipyrine sont de 0<sup>gr</sup>,30 à 0<sup>gr</sup>,40 répétées deux fois par jour.

#### G) ANTITHERMIQUES ANALGÉSQUES DIVERS

Le nombre des antithermiques analgésiques inventés ou découverts, essayés avec confiance, prônés avec enthousiasme et abandonnés ensuite avec plaisir, est considérable depuis quelques années. Parmi eux les uns sont inoffensifs, mais insignifiants comme la *thermodine*; les autres qui ne valent ni mieux ni plus mal que l'acétanilide ou la phénacétine, tels que la *méthacétine*, le *chlorhydrate de phénocolle*, etc., n'ont pas été assez habilement lancés pour devenir populaires; quelques-uns ont eu, malheureusement pour les malades, leur jour de célébrité, comme la *kairine*, la *thalline* et autres remèdes semblables qui ne sont que des poisons justement oubliés. Il nous a semblé superflu d'étudier longuement les caractères physiologiques de pareilles substances pour en arriver à cette conclusion que le praticien fera sagement de s'en abstenir.

#### § 4. — ANALGÉSQUES ANTISPASMODIQUES

Nous étudierons sous ce titre la *belladone*, la *jusquiame* et