

outre une légère dilatation pupillaire, une fatigue musculaire considérable touchant de près à la parésie, l'élévation du pouls au début, et une salivation très marquée; puis le sommeil prend les caractères indiqués plus haut.

Au-dessus de 2 grammes, on observe deux phases: 1° affaissement avec somnolence, phénomènes paralytiques surtout marqués à l'arrière-train, pouvant se généraliser progressivement, hyperexcitabilité musculaire, quelquefois secousses convulsives, sensibilité générale et sensorielle diminuée et retardée, pupilles dilatées, hypothermie, légère augmentation de la fréquence du pouls, respiration difficile et fréquente, se faisant en plusieurs temps; 2° deux ou trois heures après, il n'existe plus que le sommeil avec ses caractères habituels.

Au réveil les urines, supprimées jusqu'alors, réapparaissent; l'animal reste abruti et sans appétit pendant plusieurs jours.

Une dose mortelle (2^{gr},35 de méthylal par kilogramme d'animal, chez le cobaye) produit une congestion généralisée de l'encéphale et du bulbe, des hémorragies punctiformes dans les poumons, le cœur, et de la congestion de la substance corticale du rein.

Par la voie stomacale, mêmes symptômes, mais plus tardifs. Le méthylal est donc, pour les animaux, *un hypnotique dont la toxicité est faible, et qui ne s'accumule pas dans l'économie.*

Chez l'homme, le méthylal produit des effets hypnotiques accusés. Le sommeil qu'il provoque s'accompagne d'accélération du cœur, de diminution des mouvements respiratoires, et peut-être aussi d'un abaissement de la pression sanguine. Mais, en raison de sa rapide élimination, son action est passagère¹.

INDICATIONS. — Dans leurs études sur l'emploi de ce médicament chez les aliénés, Mairet et Combemale ont observé que l'effet hypnotique est nul dans la folie alcoolique et dans la période de début des folies simples; le

1. D'après Hayem, *Leçons de thérapeutique*, 3^e série, p. 171.

méthylal réussit au contraire assez généralement dans la période d'état de ces folies simples, dans les insomnies liées à la démence simple, à la démence par athéromasie et à la démence paralytique.

Les doses nécessaires pour produire le sommeil chez les aliénés varient de 5 à 8 grammes; toutefois, dans le cas de démence par athéromasie, on peut obtenir des effets favorables avec des doses inférieures à 5 grammes. Dans tous les cas, l'accoutumance est assez rapide; elle se produit au bout de cinq à six jours, et, même en augmentant les doses, le sommeil est moins continu et moins prolongé que dans les premiers jours. Cette accoutumance est moins rapide dans les aliénations mentales par lésion organique que dans les folies simples. Si l'on cesse le médicament pendant deux ou trois jours, le système nerveux reprend toute sa sensibilité à l'action hypnotique du méthylal. Krafft-Ebing recommande tout particulièrement le méthylal dans le *delirium tremens*; d'une façon générale, il le croit utile dans l'anémie cérébrale, et nuisible dans l'hyperémie.

Ce médicament serait un puissant antidote de la morphine (Personalì).

On voit par ce qui précède que le méthylal mérite d'être étudié comme hypnotique; malheureusement, il est d'un prix élevé.

Doses: 1 à 4 grammes dans une potion de 150 grammes.

* SULFONAL

Le sulfonal $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (diéthyl-sulfon-diméthylméthane), découvert par Baumann, est un corps blanc, cristallisé sous forme de grosses paillettes, inodores, sans saveur ou doués d'une légère amertume; il est soluble dans 15 à 20 parties d'eau bouillante et seulement dans 500 parties d'eau à 15°; très peu soluble dans la glycérine, l'alcool, l'éther. Sa résistance aux agents chimiques est remarquable; il est inattaquable par les acides comme par les alcalis les plus énergiques et par les moyens d'oxydation. On l'obtient en faisant passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans un mélange d'acétone et d'éthylmercaptan (alcool dont l'oxygène a été remplacé par du soufre) (Baumann).

Le sulfonal a été étudié par Kast (*Berlin. klin. Wochenschrift.*, 16

avril 1888), Rabbas, Lépine (*Semaine médicale*, 1888, p. 441; 1890, p. 33 et 1894, p. 25), Mairet (*Bulletin médical*, 1889, p. 242), Salvétat (th. de Montpellier, 1888-89, n° 13), C. Paul, Huchard, etc. (*Soc. thérap.*, 1889), G. Sée (*Médecine moderne*, 1890, p. 441), Clerval (th. de Paris, 1890).

ACTION PHYSIOLOGIQUE. — Absorption et élimination. — La faible solubilité de ce corps rend son absorption lente et quelquefois irrégulière; aussi importe-t-il, pour favoriser cette absorption, d'administrer le sulfonal en *poudre fine* et de prescrire en même temps une boisson très chaude, du lait, par exemple (Kast).

Dans l'estomac, la solubilité est favorisée par la présence de l'acide chlorhydrique, du chlorure de sodium et des autres sels; il s'y dissout dans la proportion de 1 pour 200, et même de 1 pour 20 à condition d'ingérer préalablement de l'eau chaude. Dans les meilleures conditions, l'absorption est encore très lente parce que la dissolution est elle-même lente; 5 grammes de sulfonal mettent deux heures pour se dissoudre complètement dans 100 grammes de suc gastrique artificiel à la température du sang (Kast); aussi le sulfonal n'agit-il qu'une heure ou deux, quelquefois trois heures après son administration (quatre heures dans l'observation de Salvétat sur lui-même).

D'après E. Lambling¹, aux doses moyennes (0^{gr},30 par kilogramme d'animal), le sulfonal est complètement détruit chez le chien. Les produits de transformation du sulfonal dans l'organisme sont inconnus; ce sont probablement des sulfo-acides organiques solubles. On sait que le soufre total contenu dans l'urine augmente, mais non par l'acide sulfurique des sulfates, ni par celui des dérivés sulfo-conjugués; les combinaisons organiques formées par le soufre du sulfonal jouissent donc d'une très grande fixité (Schmidt).

Avec des doses plus élevées, des traces du médicament passent dans les urines lorsqu'il y a eu en même temps ingestion de grandes quantités de liquides aqueux. Pour

1. Lambling, *Médecine moderne*, p. 268, 1890.

rechercher le sulfonal, on agite à plusieurs reprises l'urine avec de l'éther; le résidu étheré peut être purifié par cristallisation dans l'eau bouillante (Lambling).

L'élimination est lente, si bien que le sulfonal continue ses effets pendant deux et même trois jours après sa cessation. Ceci explique pourquoi, si, après la première prise, les effets du sulfonal sont tardifs, ces effets sont plus rapides après les prises suivantes (Mairet); c'est que les premiers se prolongent.

Toxicité. — Knaggs cite un cas de mort à la suite de l'ingestion de 30 grammes de sulfonal. Le malade tomba dans un état soporeux, avec respiration lente, sueurs profuses (T°, 39°4) et mourut en trois jours. Par contre dans plusieurs cas, 20, 30 et même 100 grammes n'auraient provoqué qu'un état d'intoxication grave et prolongée sans amener la mort (Kast)¹. On a observé fréquemment des accidents prolongés et graves avec 5 à 6 grammes (ptosis, paralysie faciale, ataxie, parésie des sphincters), (voir intolérance).

Système nerveux. — A la dose de 2 à 3 grammes, chez le chien, le sulfonal produit, au bout d'une demi-heure à trois quarts d'heure, une grande faiblesse musculaire dans le train postérieur, puis dans les membres antérieurs; le tronc peut aussi présenter des oscillations pendant la marche. Il n'y a pas encore, à ce moment, de trace de sommeil; l'animal, quoique faible, reste alerte.

Les troubles moteurs de cette première période consistent en des phénomènes absolument semblables à ceux de l'ivresse (titubation, difficulté de conserver l'équilibre et parésie); il n'y a pas de perte de la sensation de contact (Mairet).

Bientôt la fatigue s'accuse de plus en plus, les troubles moteurs s'exagèrent progressivement et finalement l'animal tombe endormi sans avoir la force de se relever. Le sommeil dure plusieurs heures; il est d'intensité variable, parfois très léger, il ressemble tout à fait d'autres fois

1. Lépine, *Semaine méd.*, 1894, p. 25.

au sommeil naturel dont il ne diffère que par quelques légers tremblements. Sa durée et son intensité paraissent tenir à la dose (Mairet).

A dose toxique, il se produit des accidents convulsifs et des contractions qui aboutissent à une stupeur avec résolution musculaire, au coma et à la mort (Kast, Mairet). A l'autopsie, on trouve des lésions congestives au niveau des reins et des enveloppes du système nerveux (Mairet).

En résumé, à dose physiologique, le sulfonal produit : primitivement, des troubles moteurs consistant en faiblesse musculaire ou même parésie, avec titubation analogue à celle de l'ivresse et finalement chute ; secondairement, un état de sommeil plus ou moins marqué suivant la dose. A dose toxique, il produit : primitivement, des convulsions avec plaintes et hyperexcitabilité ; secondairement, coma profond aboutissant à la mort dans l'espace de quelques heures.

Ces deux ordres de troubles se retrouvent identiques dans la série animale, avec cette différence que l'état de sommeil a paru plus faiblement acquis, à dose égale, chez le chat et chez le singe que chez le chien (Mairet).

Le sulfonal ne paraît avoir aucune action sur la circulation, la respiration, la température, la digestion ni la nutrition (Kast, Cramer, Krils, Mairet). Toutefois, Lépine a observé un léger abaissement de la température centrale chez le cobaye. A. Cramer a vu que le sulfonal n'entrave ni l'action saccharifiante de la salive, ni les digestions stomacale et pancréatique.

Action hypnotique. — Chez l'homme sain, à une dose moyenne de 2 à 3 grammes, le sulfonal, détermine, au bout de deux à trois heures, un sommeil profond sans anesthésie. L'effet hypnotique du sulfonal chez l'homme sain est à peu près constant, mais les doses nécessaires sont variables suivant les sujets. Avec 1 gramme, le sommeil est inconstant ; il se produit presque toujours avec 2 grammes (Rosin).

Avec 1 à 2 grammes, Salvétat, expérimentant sur lui-même et sur quelques-uns de ses amis, n'aurait jamais

obtenu le moindre effet hypnotique. A la dose de 3 grammes, il a constaté un peu de lourdeur de tête et un peu de somnolence, mais très rarement un véritable sommeil. Avec 4 grammes, au contraire, il a obtenu des effets hypnotiques remarquables. Voici le résumé de son expérience :

4 grammes de sulfonal vers cinq heures du soir ; — à neuf heures du soir, *seulement*, léger sentiment d'ébriété, lassitude générale et tendance au sommeil ; — vers neuf heures et demie, le besoin de sommeil est irrésistible ; *sommeil profond et ininterrompu* toute la nuit jusqu'à huit heures du matin. — Au réveil, lourdeur de tête et malaise, un peu de nausées ; vers huit heures et demie, nouveau sommeil jusqu'à dix heures trente-cinq. A ce moment, lourdeur de tête, malaise et nausées accentuées ; — onze heures un quart, anorexie, nausées ; sommeil depuis une heure jusqu'à une heure trente-cinq du soir ; sensation de mieux-être ; encore un peu de lassitude et de torpeur intellectuelle, puis retour à l'état normal ; l'appétit est revenu. — La nuit suivante, sommeil tranquille.

Ainsi, pour Salvétat, une dose de 4 grammes serait nécessaire pour obtenir le sommeil ; mais je ferai remarquer que les médecins sont de très mauvais sujets d'expérience pour étudier un somnifère ; l'attention qu'ils portent sur les effets éprouvés et le travail cérébral qui en est la conséquence constituent une lutte contre le sommeil et par conséquent une entrave à l'action du médicament. Ce point est très important, car si deux grammes de sulfonal suffisent à provoquer le sommeil, cet hypnotique est des plus précieux ; si 4 grammes sont nécessaires, il perd à peu près toute valeur en raison des inconvénients qu'il présente.

En effet, le sommeil que procurent en général 2 grammes de sulfonal est amené doucement, il reste calme, sans rêvasseries, il dure souvent quatre à huit heures, le plus souvent toute la nuit ; au réveil on note un sentiment de bien-être, mais aussi une tendance à dormir encore. Aucun trouble de la motilité ; aucune influence

sur la respiration ni sur la circulation. A côté de ces résultats généraux, dont tous les médecins ont pu constater l'exactitude, il faut citer cependant quelques cas où il a suffi de 1 gramme pour provoquer au réveil du malaise et de la lassitude (Moutard-Martin¹) ; mais ils sont très exceptionnels (voir Intolérance). Avec 4 grammes, il n'y a également ni trouble de la motilité, ni trouble de la respiration ou de la circulation ; mais on observe quelquefois un léger sentiment d'ébriété, une sensation de fatigue ; au réveil, de la lourdeur de tête, de la torpeur intellectuelle, de l'anorexie, des nausées qui persistent jusqu'au soir (Salvetat), parfois des hallucinations (Kast), une sensation de vertige et d'ivresse (Rosin), de la faiblesse des membres, des vomissements et de la diarrhée (Schwalbe).

En résumé, chez l'homme, l'effet dominant du sulfonal est le sommeil (outre les auteurs cités, Rabbas, Langgaard, Rabow, Salgo, Rosenthal, Lépine, etc.) ; ce sommeil est ordinairement calme, mais parfois tardif et prolongé ; les troubles musculaires n'apparaissent que rarement, et, quand ils existent, ils consistent simplement en une sensation de fatigue physique.

L'action hypnotique du sulfonal est supérieure à celle de la paralaldéhyde, de l'hydrate d'amylène ; elle est égale à celle du chloral (C. Paul), sans lui être supérieure. Cet hypnotique a l'avantage de la durée prolongée de son action (Huchard)².

Accoutumance. — Steiner rapporte le cas d'un banquier qui prit du sulfonal pendant six mois pour une insomnie alcoolique, sans cesser de bénéficier des propriétés somnifères du médicament. Celui-ci ne créerait donc point l'accoutumance ; c'est du moins l'avis général. Kast, Schwalbe font quelques réserves à cet égard. Dans tous les cas, si l'accoutumance existe, elle est faible (Mairet). Chez les chiens, au contraire, elle est assez rapide (Salvetat). L'usage prolongé du sulfonal n'est pas sans inconvénient (voir Intoxication chronique).

1. Moutard-Martin, Soc. thérap., 1889.

2. Huchard, Soc. thérap., 1889.

Intolérance. — D'après G. Sée, les accidents imputés au sulfonal sont : des *éruptions médicamenteuses*, des *palpitations* (dans un cas avec 2 grammes), de l'*hypothermie* (vieille femme, avec 3 grammes), de l'*ataxie des membres inférieurs* avec dysphasie, de l'*ataxie des membres supérieurs*, du *délire* ; deux fois on a noté le retour d'une *paralysie* ; enfin, dans un cas, une jeune femme aurait succombé après l'ingestion de deux doses de 0^{gr},90 de sulfonal (Petit)¹. Citons encore des *troubles cardiaques* et de la *dyspnée* chez une femme atteinte d'insuffisance mitrale (Joachim), des troubles de la marche et de la parole, tels que vacillement, balbutiement et bégaiement (Ullmann), le ralentissement du pouls (38 pulsations) (Kirch), du *délire* (Fischer), etc.

Intoxication chronique. — Dans les cas les moins graves, l'usage prolongé du sulfonal a provoqué les effets suivants : bourdonnements d'oreilles, céphalalgie, vertiges, faiblesse excessive. Cet état peut aboutir à la somnolence et à la stupeur, avec embarras de la parole, etc. On a encore signalé le ptosis, l'œdème des paupières, la cyanose (Lépine).

On a relaté en outre des accidents mortels (Bresslauer, Reinfuss, Geill, Salkowski, Quincke, etc.). Ces derniers se sont produits après un temps variable de soixante-quinze jours au minimum, à deux ans, le plus souvent de 3 à 6 mois. D'après le tableau symptomatique qu'en fait Lépine, ce qui domine, ce sont les phénomènes gastro-intestinaux, les vomissements et la constipation, parfois des troubles nerveux ataxiques et l'affaiblissement des réflexes, assez rarement un exanthème, enfin une diminution de la quantité d'urine, laquelle prend une couleur rouge particulière et renferme de la matière colorante de la bile, de la mucine, de l'albumine, des cylindres épithéliaux, etc. La mort survient malgré la cessation du médicament. Dans tous les cas mortels, il s'agissait de femmes.

Comment agit le sulfonal ? — L'intégrité des différentes

1. Petit, *Med. News*, et *Med. Record*, avril 1889.

fonctions, qui accompagne le sommeil sulfonalique, fait supposer que ce médicament agit directement sur la cellule nerveuse (Mairet). Kast pense, en raison de la nature des troubles moteurs observés, que le sulfonal agirait plus spécialement sur la substance grise corticale du cerveau. Mairet, s'appuyant sur l'analogie des troubles moteurs avec la titubation cérébelleuse, suppose que le cervelet pourrait bien, lui aussi, être atteint.

INDICATIONS. — Le sulfonal trouve sa principale indication dans l'*insomnie d'origine nerveuse* (C. Paul, G. Sée, etc.), dans la *neurasthénie* et dans l'*hystérie*. Dans l'épilepsie, on peut craindre qu'il n'augmente les vertiges intercalaires aux accès (G. Sée).

Dans les *insomnies douloureuses*, le sulfonal n'a aucun pouvoir; cependant, il est supérieur à la morphine chez les opérés quand les douleurs chirurgicales ont cessé; il en est de même dans les ébranlements traumatiques ou nerveux (G. Sée).

Le sulfonal peut rendre des services dans les *insomnies toxiques*, c'est-à-dire dans celles qui résultent de l'usage du café et de l'alcool, pris au repas du soir, si le sommeil reste troublé malgré la suppression de ces excitants (G. Sée).

Chez les *morphinomanes*, il vaut le chloral et n'offre pas les dangers de ce médicament sur le cœur, mais son effet n'est pas absolument sûr (Estreicher); C. Paul l'a vu également produire le sommeil chez les morphinomanes, à la dose de 2 grammes¹.

Il en est de même dans les *insomnies digestives* qui résistent après qu'on aura modéré ou réglementé l'alimentation, en particulier le repas du soir (G. Sée).

Suivant G. Sée, dans les *insomnies fébriles et infectieuses*, le sulfonal est inefficace; cependant Kast dit en avoir obtenu de bons effets. Il n'y a rien à en espérer chez les *asthmatiques*. Ce médicament ne peut rien non plus contre la toux, ni contre les sueurs des phthisiques.

Suivant Kast, le sulfonal serait inoffensif chez les car-

1. C. Paul, Soc. thérap., janvier 1889.

diaques; mais cette innocuité n'est pas absolue ainsi que nous l'avons vu à propos de l'intolérance. Entre les mains de Schwalbe, aucun cardiaque ne trouva de soulagement; Kirch, Ewald ont constaté le même insuccès.

Dans les troubles légers de compensation, au commencement des *manifestations cardiaques*, le sulfonal peut triompher des premiers degrés de dyspnée et faire dormir le malade (G. Sée). Dans l'*insuffisance mitrale*, il ne produit rien (G. Sée, Huchard); dans les *myocardites* avec arythmie, il ne peut rien sans l'iodure, et sans les diurétiques s'il y a hydropisie (G. Sée). Dans un cas d'*insuffisance aortique*, Huchard l'a vu bien réussir; dans deux cas de *rétrécissement mitral*, il a provoqué le sommeil, mais il a été suivi d'une ivresse réelle, de vertige et de titubation.

En résumé, l'emploi du sulfonal chez les cardiaques paraît devoir être limité.

Lorsqu'il s'agit d'*angine de poitrine vraie* (artère coronaire), ce médicament est plus à craindre qu'à préconiser; puisqu'il n'agit ni sur la respiration, ni sur le cœur, ni sur les vaisseaux, à quoi bon le prescrire? Les *cardiocalgies* (fausses angines de poitrine) sont justiciables du sulfonal (G. Sée). Il n'y a rien à en espérer dans les palpitations, dans la tachycardie, ni chez les anévrismatiques (G. Sée).

Mairet conclut de ses observations, que le sulfonal paraît appelé à jouer un rôle considérable comme hypnotique dans l'*aliénation mentale*. Ce médicament réussit dans les insomnies liées, soit à des lésions fonctionnelles, soit à des lésions organiques du système nerveux. Il réussit, même lorsque l'agitation est portée très loin, et dans les cas où tous les autres hypnotiques ont échoué. Dans une première série d'observations, Mairet avait remarqué des effets secondaires qui l'obligeaient à suspendre le sulfonal du deuxième au quatrième jour, parce que les effets s'ajoutaient; mais on supprime ces phénomènes secondaires, en n'administrant le sulfonal, aux doses élevées qui sont nécessaires pour produire le sommeil au début, que pendant un jour ou deux; il faut en-

suite diminuer considérablement les doses. Mairet appelle doses élevées, 2 à 3 grammes, quand le sujet est faible et l'agitation peu marquée; 4 à 6 grammes, quand le sujet est vigoureux et l'agitation considérable. Cestreicher, Rosin, Cramer, Otto, Garnier, Mabon ont également obtenu d'excellents résultats du sulfonal chez les aliénés. Fränkel lui est moins favorable. Knoblauch a noté que le sulfonal augmente les *hallucinations*; il en a obtenu de bons effets chez les *mélancoliques* et les *hypocondriaques*, mais pas meilleurs qu'avec l'opium.

MODES D'ADMINISTRATION ET DOSES. — Quelle que soit la dose, 1 à 2 ou 3 grammes ou plus, il importe de l'administrer en *poudre fine*, et de prescrire en même temps une *boisson chaude* (Kast) (boisson théiforme, bouillon, lait); on fait prendre cette poudre dans du pain azyme, ou en suspension dans de l'eau, de la confiture, etc. Nous ne reviendrons pas sur la façon d'administrer le médicament, indiquée par Mairet, et qui paraît absolument physiologique; ajoutons seulement qu'il suffit, pour les individus faibles, de 1 gramme de sulfonal, et, pour les enfants, chez lesquels il a été peu étudié, de 0^{gr},50. Il faut exiger que le sulfonal soit absolument pur, c'est-à-dire qu'il ne dégage ni saveur ni odeur (Bocquillon).

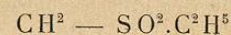
SULFONES

L'action du sulfonal peut être comparée à celle d'un certain nombre de sulfones dont les relations, entre les propriétés physiologiques et la constitution chimique, ont été étudiées par Baumann et Kast; Lambling a donné de leurs travaux une analyse que nous résumerons de la façon suivante¹:

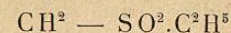
Les expériences de Baumann et Kast ont porté sur des *mono* et des *disulfones* ressortissant uniquement à la série grasse; elles ont donné les résultats suivants :

1. Baumann et Kast, *Zeitsch. f. phys. Chim.*, t. XIV, p. 52, analysé par Lambling, *Médecine moderne*, p. 266, 1890.

1° Les *monosulfones* et les *disulfones* dont les deux groupes SO^2 sont liés à deux atomes de carbone différents

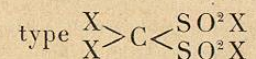


comme l'éthylène-diéthylsulfone | *traversent*



l'économie sans être modifiées et sans produire d'effets physiologiques sensibles;

2° Les *disulfones*, dont les deux groupes SO^2 sont liés à un seul et même atome de carbone, modifient plus ou moins l'organisme dans le sens qui va être indiqué,



(X représentant soit un atome d'hydrogène, soit un radical alcoolique méthylique CH^3 , ou éthylique C^2H^3):

A. *Méthylènes disulfones*; — entrent facilement en réaction *in vitro*; — peu attaquées par l'organisme; — se retrouvent presque en totalité dans les urines; — action somnifère nulle.

B. *Méthényl-disulfones*; — stabilité beaucoup plus grande *in vitro*; — facilement attaqués par l'organisme; — ne passent qu'en petite quantité dans les urines; — action somnifère sensible.

C. *Cétones disulfones*; — résistance remarquable aux réactifs *in vitro*; — destruction très facile dans l'organisme; — ne laissent passer dans les urines que des traces, et lorsque des doses très élevées ont été absorbées; — action somnifère importante.

On voit déjà que : 1° les sulfones les plus instables *in vitro* sont précisément celles qui traversent l'organisme sans être modifiées, et inversement;

2° D'une façon générale l'action somnifère croît avec l'altérabilité des disulfones dans l'organisme;

3° En outre, il ressort de la comparaison suivante que l'action somnifère augmente avec l'accumulation des groupes éthyliques dans la molécule, le groupe méthyle ne paraissant prendre aucune part à l'action somnifère :