

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).

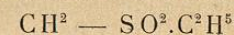
SULFONES

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:

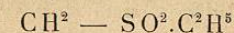
Les expériences de Baumann et Kast ont porté sur des *mono* et des *disulfones* ressortissant uniquement à la série grasse; elles ont donné les résultats suivants:

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

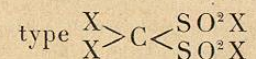


comme l'éthylène-diéthylsulfone | *traversent*



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.

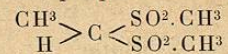
On voit déjà que: 1° les sulfones les plus instables *in vitro* sont précisément celles qui traversent l'organisme sans être modifiées, et inversement;

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

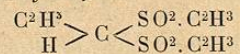
3° En outre, il ressort de la comparaison suivante que l'action somnifère augmente avec l'accumulation des groupes éthyliques dans la molécule, le groupe méthyle ne paraissant prendre aucune part à l'action somnifère:

I. Méthényl-disulfones :

a) *Éthylidène-dyméthylsulfone*; 60 centigrammes par kilogramme restent inactifs chez le chien, quoique totalement détruits.

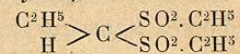


b) *Propylidène diméthylsulfone*.



action somnifère de courte durée avec 0^{sr},60 par kilogr. chez le chien. Un sixième de la dose passe dans les urines.

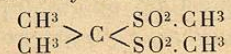
a) *Propylidène-diéthylsulfone*



30 centigrammes par kilogramme produisent le sommeil; somnolence qui dure quarante-huit heures; traces dans les urines.

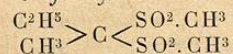
II. Cétones-disulfones :

a) *Diméthylsulfone-diméthylméthane*



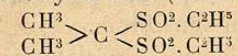
inactive; totalement détruite.

b) *Diméthylsulfone méthyléthylméthane*

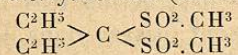


action somnifère de courte durée avec 0^{sr},60 par kilogramme.

c) *Diéthylsulfone-diméthylméthane* (sulfonal) somnifère.

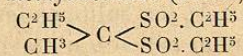


D. *Diméthylsulfone-diéthylméthane* (sulfonal renversé)



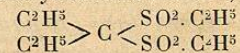
somnifère comme le sulfonal.

E. *Diméthylsulfone méthylméthane* (trional)



plus somnifère que le sulfonal.

F. *Diéthylsulfone-diéthylméthane* (tétronal).



plus actif que le trional.

Tels sont les principaux résultats des études de Baumann et Kast, mais, suivant la remarque de Lambling,

1° elles ne nous font pas connaître *tous* les facteurs dont dépend l'action hypnotique d'une sulfone; 2° il n'est pas encore permis à l'heure qu'il est de généraliser les observations faites par Baumann et Kast relativement à la signification pharmaco-dynamique du groupe éthylique.

ART. 2. — ANTITHERMIQUES.

L'expression d'antithermique ne devrait pas être confondue avec celle d'antipyrétique. Il serait juste de donner le nom d'*antithermiques* aux agents capables d'abaisser la température et de réserver celui d'*antipyrétiques* à ceux qui s'attaquent à l'élément pathogénique de la fièvre. Mais, en pratique, la distinction est d'autant plus difficile que nous commençons seulement à entrevoir d'une façon précise la cause de la fièvre et le mode d'action des antithermiques. Nous résumerons en quelques mots les théories émises sur ce point de physiologie pathologique, au point de vue thérapeutique.

On admet que la fièvre existe dès que la température normale a subi une augmentation notable, et que cet accroissement persiste pendant un certain temps. Quel est le mécanisme de cette augmentation ?

I. Dès les premières études, on reconnut que l'élévation de température, dans la fièvre, s'accompagne d'une augmentation d'excrétion d'acide carbonique par le poumon, le rein et la peau, augmentation qui suit une marche parallèle à celle de la température (Liebermeister, Leyden, Frankel, Colasanti, Pflüger, Wertheim, Lilienfeld et Zuntz), et qui peut atteindre 20 à 30 pour 100; concurrentement on observe un accroissement d'élimination de l'urée qui continue un certain temps après la défervescence (Charvot). De là à conclure que l'augmentation de la température dans la fièvre est due à une *exagération des combustions* fut un pas bien vite franchi.

Senator objecta à cette manière de voir que l'acide carbonique peut s'éliminer en excès sans s'être formé en excès; il se pourrait en effet que l'organisme laissât échapper, pendant la fièvre, une quantité anormale d'acide

carbonique sous l'influence d'une exagération des mouvements respiratoires. Avant de conclure de l'augmentation de température à l'augmentation des combustions il était donc nécessaire de s'assurer si l'excès de l'acide carbonique correspond à un excès dans l'absorption de l'oxygène; et en effet, la plupart des observateurs (Zuntz, Lilienfeld) ont trouvé un excès d'oxygène absorbé. Mais, d'autre part, Finkler, tout en constatant cet accroissement d'absorption de l'oxygène, a montré qu'il n'est pas proportionnel à l'élévation thermique¹; d'où l'on peut conclure que l'exagération des oxydations n'est pas la cause unique de la fièvre².

II. Traube s'est fait le défenseur d'une théorie d'après laquelle l'élévation thermique résulterait de la rétention du calorique dans le corps, par suite d'une déperdition moindre (*théorie de la rétention du calorique*, défendue par Winternitz, Rosenthal, Speck, etc.). Primitivement, cette manière de voir s'appuyait surtout sur le fait que, dans le frisson de la fièvre, il y a contraction des vaisseaux de la peau: mais cette théorie tombe devant cette remarque que la température élevée persiste pendant le stade de chaleur des fièvres intermittentes. Pour plus de précision, Liebermeister et Leyden mesurèrent la quantité de calorique qui se perd par la surface de la peau pendant le stade de chaleur, l'un en déterminant la quantité de calories cédées à l'eau par un fébricitant plongé dans un bain froid, et l'autre à l'aide d'un calorimètre. Quelle que soit l'imperfection de ces méthodes, il n'en résulte pas moins que les pertes en calorique par rayonnement peuvent augmenter pendant la fièvre et qu'il n'y a par conséquent pas lieu de s'en tenir à l'explication de Traube. Les recherches très précises de d'Arsonval ne laissent aucun doute à cet égard.

1. On sait d'ailleurs que la désassimilation des matières protéiques est surtout liée à des phénomènes d'hydratation et de dédoublement (Schutzenberger), lesquels s'accompagnent d'un dégagement de chaleur (Berthelot).

2. De nouvelles recherches (Wertheim, Mathieu et Maljean, Brasse), tendent à prouver que la capacité respiratoire du sang est diminuée dans la fièvre.

Quant à la question de savoir si l'élévation thermique ne pourrait pas être la cause de l'exagération des combustions, au lieu d'en être la conséquence, elle a été résolue par Lilienfeld, lequel a montré qu'un animal fébricitant, et maintenu à une température un peu au-dessous de la normale à l'aide d'un bain, n'en continue pas moins à présenter une exagération des combustions.

On peut donc conclure de cet exposé que *l'état de fièvre s'accompagne à la fois d'une exagération des combustions organiques et d'une augmentation de déperdition de chaleur par le rayonnement*.

III. A l'état normal, la température reste à peu près constante; dès qu'une influence quelconque tend à l'élever, il se produit une régulation qui ne tarde pas à compenser, par des pertes, l'excès de la chaleur produite¹, cette régulation est sous la dépendance du système nerveux. Chez le fébricitant, la régulation thermique est dans un état d'amoindrissement par suite d'un état de dépression des centres régulateurs.

Claude Bernard s'appuyait sur l'élévation de température qui se manifeste dans l'oreille d'un lapin dont on a sectionné le grand sympathique du côté correspondant pour faire de la fièvre une manifestation de la paralysie de ce nerf².

Tscheschichin, ayant vu qu'une lésion de la protubérance annulaire en avant du point où se termine la moelle allongée, augmente la température du corps, fait de l'isthme de l'encéphale le lieu de la régulation thermique.

1. Indépendamment de la régulation thermique par le rayonnement et par l'évaporation à la surface de la peau et du poumon, il existerait, suivant Girard, des régions inhibitoires de la production du calorique. Macalister admet l'existence de centres *thermotaxiques*, chargés de maintenir l'équilibre entre la production et la perte.

2. « Il faudra dire que, indépendamment de l'action *vaso-motrice*, le grand sympathique exerce une action thermique. Son excitation produit un effet *frigorifique*, sa section ou sa paralysie, un effet calorifique. Il est non seulement un nerf constrictor des vaisseaux; il est encore un nerf frigorifique. » Cl. Bernard, *Revue des cours scientifiques*, p. 123, 1871-72. Pour Cl. Bernard, tous les nerfs calorifiques ne sont pas contenus dans le grand sympathique; il en est aussi notamment dans les nerfs musculo-moteurs.

Vulpian pense que l'existence d'un centre modérateur de la thermogénèse, tel que l'admet Tscheschichin, est loin d'être prouvée, mais que cependant les centres nerveux agissent incontestablement sur la thermogénèse. Cette influence des centres nerveux peut s'exercer par l'intermédiaire des nerfs vaso-moteurs sur les vaisseaux, et, directement, sur la nutrition des éléments anatomiques extra-vasculaires.

Finckler et Frédéricq admettent l'existence de centres nerveux situés entre les hémisphères cérébraux et la moelle épinière, probablement à la limite de la protubérance et de la moelle allongée (Frédéricq), et dont l'excitation augmente les phénomènes chimiques de la thermogénèse. De nouvelles recherches ont montré qu'il existe plusieurs centres thermiques encéphaliques : dans le voisinage des corps striés (Aronsohn et Sachs), dans la région opto-striée (Isaac Ott); suivant Girard les régions régulatrices du calorique comprennent les corps striés, les corps optiques et les corps calleux. Suivant Mosso il existerait des centres thermiques partout où il y a un groupe suffisant de cellules nerveuses.

Mais de quelle manière les causes morbides agissent-elles sur les centres cérébraux-spinaux, pour modifier l'une ou l'autre de ces influences, ou les deux à la fois ? C'est ce que de nouvelles expériences vont bientôt nous apprendre.

Vulpian admet que l'activité des centres nerveux est mise en jeu par des causes morbides (*agents pyrétogènes*), et qu'en outre ces causes peuvent agir sur la substance organisée, y modifier les processus nutritifs et thermogènes, d'une façon tout à fait directe, et, par conséquent, sans l'intermédiaire obligé du système nerveux¹.

Suivant Finckler, les substances pyrétogènes mettent en jeu le centre excitateur de la production thermique, dont la réaction a pour résultat la destruction de ces substances nuisibles à l'organisme.

1. Vulpian, *Leçons sur les vaso-moteurs*, t. II, p. 205.

La voie nerveuse centrifuge par laquelle les centres thermiques agissent, serait constituée par les nerfs moteurs des muscles (Pflüger).

Ainsi, nous voyons apparaître deux nouvelles données : 1° *intervention du système nerveux* ; 2° la nécessité d'une excitation de ce système par des *matières pyrétogènes*.

IV. On sait depuis longtemps que l'introduction de matières septiques dans l'économie provoque la fièvre (O. Weber, 1864), mais ces substances toxiques sont complexes, et l'on a pu en retirer des corps chimiquement définis (diastases, ptomaines), qui, pris isolément, sont pyrétogènes. Roussy¹ a pu extraire de l'eau de lavage des cellules de levure de bière, quatre substances, dont l'une, la *pyrétogénine*, substance blanche, granuleuse, homogène, faiblement volatile, très soluble dans l'eau, et insoluble dans l'alcool, produit rapidement chez le chien, à la dose de quelques dixièmes de milligrammes par kilogramme d'animal, un accès de fièvre intense.

Le même processus a été obtenu par Chauveau à l'aide de liquides putrides *stérilisés*, par Charrin et Ruffer au moyen des produits du bacille pyocyanique (1889), par Brieger, en injectant un corps particulier, la mydaléine, retirée de substances animales en putréfaction. Les cultures du bacille de Friedlander (Sérafini), celle de l'*urobaciillus liquefaciens septicus* (Krogius) et nombre d'autres sont aussi pyrétogènes.

Les matières pyrétogènes paraissent donc produites par des microbes installés dans l'économie ; mais il est probable que les cellules de l'organisme dont les mutations nutritives sont déviées par suite de la présence des microbes ou par toute autre cause sont aussi susceptibles d'en fabriquer². Quoi qu'il en soit, on peut dire que dans l'immense majorité des cas la fièvre est d'origine *chimique*.

1. Roussy, Acad. de méd., 12 mars 1889.

2. Les extraits de certains tissus animaux, tels que la rate (Roux), le rein (Lépine), sont thermogènes.

La plupart de ces théories sont, on a pu le voir, une étape dans l'interprétation pathogénique de la fièvre ; en leur prenant à toutes quelque chose, on peut définir cet état une *élévation de température déterminée par un accroissement des oxydations, lequel résulte de l'action sur le système nerveux de substances pyrétogènes*.

Mais cette définition ne doit être considérée que comme l'expression du processus le plus général et le plus important. Il est possible, comme le croyait Vulpian, et comme le soutient Gamaleïa, que les agents pyrétogènes agissent directement sur les éléments anatomiques¹. D'autre part, cette définition fait de la fièvre, d'une façon presque indispensable, le corollaire de l'infection ; or, il est vraisemblable que la thermogénèse exagérée peut être mise en jeu par d'autres causes que les produits microbiens. L'élévation thermique déterminée par les injections aseptiques d'extrait alcoolique de rate saine (Roux), de rein (Lépine), par des injections de bouillon pur ou par certains poisons (cocaïne, vératrine), par les fractures simples (Gangolphe), etc., en sont un témoignage certain. Certaines fractures de la colonne cervicale, comme certaines lésions nerveuses expérimentales, peuvent amener une élévation marquée de la température. Néanmoins, au point de vue thérapeutique, la fièvre étant presque toujours le résultat de l'infection, on peut accepter la définition que nous avons donnée comme devant guider l'intervention, et cela d'autant mieux que toutes les infections ne sont pas connues et que, par suite, nous pourrions être tentés de nier l'infection là où peut-être elle existe.

Faut-il traiter la fièvre ? — Les uns, avec Cl. Bernard, Liebermeister, ont considéré la fièvre comme la cause d'un grand nombre de symptômes morbides (ataxie, adynamie, délire, convulsions) et de troubles organiques, (coagulation musculaire, altérations du sang, etc.). Les autres avec Naunyn, Unverricht, Finkler, Fräntzel, Ernst, etc., ont

1. Mosso admet même une fièvre d'origine périphérique (*fièvre des tissus*) et pense que toutes les cellules organiques produisent de la chaleur.

vu dans la fièvre une réaction favorable de l'organisme contre la cause morbide, et soutenu que les dangers attribués à la fièvre ont été exagérés. Les premiers veulent qu'on combatte énergiquement l'élévation thermique, les seconds estiment qu'il faut la respecter dans une certaine mesure. Pour prendre parti dans le débat il faut mettre en parallèle les avantages et les dangers de la fièvre.

On s'accorde à reconnaître à l'élévation de température du corps quelques avantages : elle augmente les oxydations et les combustions et par suite favorise la destruction des ptomaines et des matières extractives de l'économie ; elle paraît favoriser la destruction de quelques microbes ; elle développe l'action phagocytaire des globules blancs (Max Schultze). Par contre les inconvénients sont nombreux : 1° de l'exagération des combustions résulte une destruction exagérée et par suite un affaiblissement considérable des éléments anatomiques ; 2° l'excès de température développe l'action toxique des alcaloïdes (Saint-Hilaire) ; 3° il altère les cellules hépatiques ; 4° il provoque la rigidité des muscles, même avant la coagulation du suc musculaire qui ne se produit qu'à 43° ; 5° il semble favoriser les fermentations au sein des tissus. Il résulte de là que les inconvénients de la fièvre l'emportent sur les avantages ; aussi la plupart des cliniciens admettent-ils que si l'élévation thermique est utile dans une certaine mesure, son excès est à coup sûr nuisible et doit être combattu.

Par quels moyens peut-on combattre la fièvre ? — En pratique générale, la fièvre peut être atteinte de différentes façons : 1° en s'attaquant au microbe infectieux lui-même, producteur des matières pyrétogènes : l'antipyrétique est alors un antiseptique ou un antiparasitaire médicamenteux (telle la quinine dans la fièvre intermittente), ou un agent physique comme la chaleur qui paraît susceptible d'utilisation ;

2° En détruisant dans le sang les matières pyrétogènes à l'aide de substances chimiques capables d'en annuler l'effet ; aucune substance connue ne peut être proposée

d'une façon certaine comme remplissant ce but ; mais on y arrive indirectement à l'aide de médicaments capables de faciliter la combustion, la destruction et l'élimination des matières nuisibles, tels sont l'acide benzoïque, l'acide salicylique, la quinine à faible dose, les diurétiques, les purgatifs ;

3° En impressionnant les centres nerveux, susceptibles de régulariser la température, tels sont les antithermiques analgésiques ou nervins dont quelques uns agissent probablement en outre à titre d'antiseptique ;

4° On peut encore modérer la consommation fébrile en s'adressant aux modérateurs des oxydations (alcool), ce qui est une mauvaise pratique, puisque en même temps qu'on épargne les tissus, on laisse aussi subsister les matières pyrétogènes, et l'on favorise l'encombrement de l'organisme de déchets incomplètement comburés.

5° On lutte aussi contre la fièvre en soutenant l'énergie des éléments anatomiques par des stimulants appropriés du système nerveux et par les soins hygiéniques parmi lesquels le repos tient la première place ;

6° On peut enfin s'opposer à l'élévation de la température, en soustrayant physiquement du calorique à l'organisme au moyen de la réfrigération.

De là, cinq ordres de moyens de combattre la fièvre : 1° les *antiseptiques* ; 2° les agents *éliminateurs* ; 3° les *antithermiques* proprement dits ; 4° les stimulants généraux de l'organisme dits *toniques* et les soins hygiéniques ; 5° la *réfrigération*. De ces divers moyens quelques-uns ont une action complexe, telle la réfrigération qui est le meilleur des procédés d'élimination, tels les antiseptiques qui sont souvent en même temps antipyrétiques. Nous n'avons à étudier ici que ceux qui abaissent directement la température, c'est-à-dire, les *antithermiques* et la *réfrigération*.

I. Antithermiques proprement dits

Le mode d'action des antithermiques a été peu étudié ; il est possible que tous n'abaissent pas la température par le même mécanisme ; mais nous devons mettre

en relief cette particularité que quelques-uns d'entre eux, l'antipyrine, la quinine, l'acétanilide, en même temps qu'ils abaissent la température, sont des modérateurs des centres nerveux sensitifs. Lépine, qui a particulièrement insisté sur cette double action, pense que les véritables antipyrétiques sont essentiellement nervins, et que c'est précisément parce qu'ils sont nervins, qu'ils sont antipyrétiques¹ ; l'action *nerveuse* prédominante de tout antipyrétique vrai est donc une action nécessaire. Suivant Lépine, cette règle « ne souffre pas d'exception ». Laborde soutient également que l'action des antithermiques s'exerce primitivement sur les centres de réception et de perception sensitives. C'est admettre implicitement que les centres de la sensibilité et ceux qui président, soit à la production, soit à la répartition de la chaleur animale, sont dans une relation intime. L'action des antithermiques ne se porterait donc pas sur la cause de la fièvre, mais sur son mécanisme (Bernheim).

On ne peut nier cette action des antithermiques analgésiques sur les centres régulateurs de la température ; mais doit-on en conclure que cette action est la seule utilisée. Faut-il admettre avec Bernheim² que les antipyrétiques ne sont pas des spécifiques ; que, si le salicylate de soude guérit le rhumatisme articulaire, c'est simplement en supprimant les manifestations douloureuses et la fièvre ? Je ne saurais me rallier à cette manière de voir ; autre chose est l'action antithermique, autre chose l'action spécifique. L'antipyrine, par exemple, comme antithermique, peut permettre à une fièvre typhoïde d'évoluer sans fièvre ; mais, la maladie n'en évolue pas moins lentement, comme si la fièvre subsistait, tandis que, dans le rhumatisme articulaire aigu, on n'obtient pas seulement de ce médicament la cessation des douleurs et la chute de la température, c'est-à-dire une rémission passagère, on obtient la *guérison* durable, à date à peu près

1. Lépine, *Revue de médecine*, p. 529, 1887.

2. Bernheim, *Semaine médicale*, p. 1127, 1890.

A. MANQUAT, *Thérapeutique*, 2^e éd.

fixe et certaine, à condition de continuer quelque temps l'administration du médicament; l'antipyrine est donc à la fois, dans cette maladie, un antithermique, un analgésique et un *spécifique*, ou si l'on veut, un *antipyrétique* vrai.

Si les antithermiques n'agissaient que sur les centres régulateurs de la température, pourquoi leur action ne serait-elle pas identique dans toutes les pyrexies? pourquoi voyons-nous, par exemple, la fièvre de l'érysipèle résister à des doses d'antipyrine qui suffiraient à abaisser la température d'un typhique à la normale et à guérir un rhumatisant? pourquoi voyons-nous une dose de quinine, à peine suffisante pour abaisser de 1 ou 2 dixièmes de degré la température dans la fièvre typhoïde, s'opposer avec un succès complet au retour d'un accès de fièvre intermittente hyperpyrétique? Tout en admettant donc que les antithermiques dépriment l'activité thermogène exaltée des centres thermiques en même temps qu'ils dépriment l'activité esthésiogène exaltée des centres sensitifs, je crois que ces médicaments, qui sont pour la plupart antiseptiques, agissent parfois aussi comme tels, et que précisément, les différences dans leur puissance curative tiennent à leur différence d'action antiseptique ou antiparasitaire, c'est-à-dire spécifique, sur les divers agents pathogènes. Cette notion explique pourquoi il n'est pas indifférent de prescrire tel ou tel antithermique dans telle ou telle pyrexie.

Cette action antiseptique de certains antithermiques, a été admise par Dujardin-Beaumetz (Congrès de thérapeutique, 1889), et par Lépine, qui constate que ces agents exercent une action d'arrêt sur l'activité du protoplasma, et non seulement sur le protoplasma animal, mais sur les microbes.

Nous étudierons dans ce chapitre l'antipyrine, l'acétanilide, la méthacétine, la thalline, la kairine, etc. Signalons une *classification* fort utile de ces médicaments, établie par Schmitt¹ d'après leur action sur le sang: —

1. Schmitt, *Revue méd. de l'Est*, 1892.

1° Les uns, à dose moyenne, ne produisent que la *fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine*: antipyrine, phénacétine; — 2° d'autres ne produisent que la *méthémoglobinémie intraglobulaire*: acide anisique, thalline, antithermine, kairine, exalgine, méthacétine, acétylamidophénol; — 3° d'autres enfin produisent la *méthémoglobinémie avec destruction globulaire*: anilides (acétanilide ou antifébrine benzanilide, formanilide, méthylformanilide) et la pyrodine.

* ANTIPIRYNE OU ANALGÉSINE.

L'antipyrine, C¹¹H¹²Az²O, découverte par Knorr, a été introduite dans la thérapeutique, en 1884, par Filehne (d'Erlangen), qui signala sa propriété d'abaisser la température chez les fébricitants, et vulgarisée en France par Huchard. Ses propriétés analgésiques ont été surtout étudiées en France par Lépine et par G. Sée; elles lui ont valu le nom d'analgesine.

Knorr avait considéré primitivement l'antipyrine, comme un dérivé d'une base hypothétique, la quinizine, et en avait fait une diméthyl-oxyquinizine. Aujourd'hui, on tend à la considérer comme un dérivé du pyrazol (diméthoxyypyrazol).

On la prépare en traitant, 4 parties de phénylhydrazine par 5 parties d'éther acétacétique. Ces deux substances donnent un produit de condensation huileux, l'éther phénylhydrazinacétacétique qui, chauffé à 100° pendant deux heures, perd de l'alcool et donne l'oxyméthylquinizine. Celle-ci est chauffée à 100°, en tubes scellés, avec parties égales d'éther méthylodhydrique et d'alcool méthylique. Au produit, décoloré par l'ébullition avec une solution d'acide sulfureux et débarrassé de l'alcool par distillation, on ajoute de la lessive de soude concentrée, qui précipite la diméthoxyquinizine ou *antipyrine*, sous forme d'une huile pesante. En agitant la masse avec de l'éther, puis en évaporant la solution étherée, on obtient l'antipyrine en belles lamelles brillantes¹.

L'antipyrine se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline, blanche, ayant au microscope l'aspect de petites feuilles ou de colonnes tronquées. Elle est sans odeur; sa saveur est un peu amère, légèrement nauséuse, mais ne persiste pas. L'antipyrine est très soluble dans l'eau; elle se dissout dans moins de son poids d'eau froide; elle est également très soluble dans l'alcool, dans le chloroforme et dans l'éther. Elle jouit de propriétés basiques.

Additionnée de quelques gouttes de perchlorure de fer, l'antipyrine donne une coloration rouge capucine (vin de Porto). Quelques gouttes

1. Thèse d'Arduin, Paris, 1885.