

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, exalgin, 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.

d'acide azotique fumant, dans une solution au 1/1000 de ce corps, détermine une coloration verte qui persiste pendant plusieurs jours. Une réaction très sensible est celle que donne l'iodure de potassium ioduré : dans une solution préalablement acidifiée, l'iodure de potassium ioduré, dans la proportion de 5 gouttes environ pour 6 centimètres cubes d'urine, donne un précipité rouge obscur ; la réaction est encore sensible avec une solution d'antipyrine à 1/100,000 (Maragliano).

ACTION PHYSIOLOGIQUE. — Absorption et élimination. — L'absorption de l'antipyrine dans les voies digestives est très rapide, car ses effets sont sensibles au bout d'un temps relativement court : l'abaissement de la température chez un fébricitant commence généralement une demi-heure après l'ingestion et la sédation de la douleur dans la migraine est souvent déjà sensible au bout d'un quart d'heure.

L'élimination se fait par les urines ; on suppose qu'elle s'effectue en nature ; elle commence au bout de quatre heures et demie ; elle est complète au bout de trente-trois à cinquante-six heures (Reihlen).

On décèle l'antipyrine dans les urines, à l'aide de l'une des trois réactions suivantes : 1^o l'urine, préalablement décolorée par le sous-acétate de plomb, se colore en rouge pourpre par l'addition d'une ou de deux gouttes de perchlorure de fer ; mais cette réaction, la plus employée, n'est pas absolument caractéristique ; 2^o si l'on ajoute à l'urine décolorée quelques gouttes d'acide azotique fumant et qu'on chauffe, le liquide prend une coloration verte ; à l'ébullition, ajoute-t-on un excès d'acide, la couleur passe du vert au rouge¹ ; 3^o réaction par l'iodure de potassium ioduré indiquée plus haut.

Action locale. — Appliquée sur les téguments, l'action locale est nulle ; sur les muqueuses, l'action irritative est plus vive et douloureuse, surtout du côté de l'estomac (Laborde). Dans le tissu cellulaire sous-cutané, l'irritation est plus vive encore et a pu, dans quelques cas, occasionner des abcès et même de la gangrène (Ricochon, Verneuil).

1. Jaccoud, *Leçons de clin. méd. de la Pitié*, p. 692. Paris, 1886.

Toxicité. — Il faut plus de 1^{gr},60 d'antipyrine par kilogramme d'animal pour tuer un lapin (Huchard, Arduin). Chez l'homme, la dose toxique n'est pas déterminée ; mais on sait qu'on a pu donner, sans inconvénient, par doses fractionnées, jusqu'à 6, 8, 10 grammes et plus en vingt-quatre heures. On a observé, au-dessus de douze grammes, des symptômes toxiques, consistant surtout en une grande prostration des forces avec affaiblissement du cœur¹ (voir intolérance).

Système nerveux. — A. Animaux. — L'antipyrine à dose élevée (0^{gr},03 pour la grenouille, 0^{gr},50 chez le lapin) provoque, du côté du système nerveux central, des phénomènes qu'on peut rattacher à deux périodes : l'une initiale, d'excitation ; l'autre consécutive, de paralysie (Demme).

Cette action porte sur les centres musculo-moteurs et vaso-moteurs.

L'excitation musculo-motrice se traduit par des convulsions tétaniques générales. Elle est suivie d'une phase paralytique pendant laquelle l'excitabilité réflexe est abolie. Bouchard² a observé, sous l'influence d'une injection intra-veineuse de 0^{gr},07 par kilogramme, chez le lapin, une *rigidité universelle*, déjà vue par Hénocque et comparée par lui à l'état cataleptique. Cette rigidité n'empêche pas les mouvements volontaires. « Dès que la volonté actionne un muscle, la rigidité disparaît pour recommencer dès que le mouvement volontaire a été exécuté. » Si l'on sectionne le sciatique et le crural du même côté, les muscles éternés sont épargnés, preuve que l'action de l'antipyrine porte sur le système nerveux et non sur le système musculaire. Cet état tonique de la musculature se produit également chez le chien sous l'influence de 0^{gr},50 à 1 gramme d'antipyrine par kilogramme d'animal ; puis elle est suivie d'attaques convulsives qui vont en s'affaiblissant (Blumenau). Dans ces con-

1. Hayem, *Leçons de thérapeutique*, 1887, p. 244.

2. Bouchard, *Soc. biol.*, 20 décembre 1884.

ditions, la sensibilité tactile est exaltée (Blumenau, Lauder Brunton).

Injectée sous la peau d'un lapin ou d'un chien, à la dose de 1 à 2 grammes, l'antipyrine produit une véritable analgésie dans le membre injecté et souvent du côté opposé (Gley).

B. *Chez l'homme.* — 1° Les effets de l'antipyrine consistent, suivant Lépine¹, chez un individu non fébricitant et sous l'influence de plusieurs grammes du médicament en une seule dose, en un état particulier d'*excitation cérébrale*: « Le sujet ne peut aisément comparer à aucune autre la sensation qu'il éprouve ; elle n'a rien de fort incommode, il n'y a ni vertiges, ni bourdonnements d'oreilles ; l'intelligence est un peu exaltée, le besoin du sommeil, si c'est le soir, se fait moins sentir et peut même manquer ; ou bien, si le sujet s'endort, il est tourmenté par des rêves qui, d'ailleurs, ne revêtent pas le caractère de cauchemars. »

2° Chez un *sujet en proie à la douleur*, l'ivresse antipyrinique calme cette dernière aussi bien que la morphine et mieux que le salicylate de soude (Lépine). Cette action *analgésique*, constatée par Huchard (1885), par Lépine (1886), sur des ataxiques, par G. Sée, Chomjakow et Ljivow dans la migraine, est une des propriétés les plus remarquables dans l'antipyrine. Elle lui a fait donner, pour des raisons d'ordre commercial, le nom d'*analgésine*, sous lequel on la désigne quelquefois. Chez le sujet sain, l'action analgésique fait à peu près défaut.

Les effets d'excitation cérébrale signalés par Lépine chez l'homme sain ne sont pas constants, du moins aux doses de 2 à 4 grammes, chez les sujets qui souffrent, chez les migraineux, par exemple ; l'atténuation de la douleur m'a même semblé s'accompagner, chez quelques sujets, d'un certain degré de dépression intellectuelle ; chez ces malades, l'insomnie fait également défaut, et

1. Lépine, *Lyon médical*, 15 août 1886, p. 501, et *Arch. de méd. exp.*, 1^{er} janvier 1890, p. 152.

même, la douleur cessant, le sommeil devient possible. Il faut dire d'ailleurs que, si Lépine a observé chez les ataxiques de l'*insomnie* et une *aggravation momentanée de l'incoordination motrice*, il avait porté la dose d'antipyrine à 10 grammes.

Cette donnée est importante, car il résulte des recherches de Gley et Caravias¹ que, à *faible dose*, l'antipyrine diminue l'*excitabilité réflexe*, tandis qu'à *forte dose*, elle l'augmente.

D'après Lauder Brunton, cité par Lépine, l'antipyrine diminuerait les réflexes dépendant d'une impression douloureuse (pincements et piqûres), tandis qu'elle exalterait plutôt les réflexes déterminés par un attouchement direct. Cette exaltation de la sensibilité tactile a été également signalée par Blumenau ; l'attouchement le plus léger et même les impressions acoustiques provoquent un tétanos généralisé chez le chat et la grenouille. Cette augmentation de l'excitabilité réflexe se produit même après la section de la moelle, ce qui prouve que l'action de l'antipyrine se porte directement sur ce centre nerveux. Le fait que la ligature de l'artère iliaque ne modifie pas sensiblement les résultats de l'excitation faradique du nerf sciatique chez une grenouille antipyrinisée, prouve que ces phénomènes ne sont pas sous la dépendance d'une action périphérique.

3° Chez les fébricitants, on observe parfois, en même temps que l'abaissement thermique, un *collapsus* sur lequel nous aurons à revenir.

Circulation. — Nous avons vu que l'antipyrine provoque, au début, sur les centres vaso-moteurs une excitation vaso-motrice suivie de paralysie ; l'excitation primitive se traduit par une élévation de la pression sanguine, la paralysie secondaire par une chute progressive de cette même tension.

Malgré l'élévation de la pression sanguine, on observerait, même à faible dose (1 à 2 grammes), une vaso-dilata-

1. Soc. biol., p. 437, 1887, et thèse de Caravias, Paris, 1887.

tion périphérique (Coppola, Queirolo, Maragliano, etc.) ; du reste, rien ne prouve que cette vaso-dilatation soit générale ; il pourrait y avoir constriction des vaisseaux profonds, notamment de ceux qui dépendent du splanchnique (Lépine). Cette constriction a d'ailleurs été prouvée pour les vaisseaux du rein par Morat et Casimir¹.

Le nombre des pulsations augmente, chez un chien curarisé, sous l'influence d'une injection de 1 gramme d'antipyrine (Morat et Casimir).

A haute dose, l'antipyrine diminue l'énergie du cœur, surtout chez les animaux à sang chaud ; chez le lapin, elle amène facilement la mort par paralysie du cœur (Lépine).

L'antipyrine détruit fort peu les globules du sang *in vitro* (Lépine). Chez le chien (Crolas et Hugounenq), et probablement chez les non-fébricitants, le nombre des globules ne diminue pas ; chez les fébricitants, au contraire, la diminution des globules est certaine, suivant Lépine.

En application locale, l'antipyrine agit en déterminant la constriction des vaisseaux et des tissus, en même temps qu'elle détermine une coagulation du sang (Hénoque²).

Urines et nutrition. — A. — L'étude de ce point de l'histoire de l'antipyrine a donné lieu à des résultats contradictoires.

A. Robin conclut de ses recherches urologiques³ que : 1° chez les sujets sains, l'antipyrine diminue toujours la quantité d'urine (de 20 à 40 pour 100) ; 2° dans les états aigus la diminution est encore constante, mais l'échelle de la variation est très étendue ; 3° dans les états chroniques cette diminution, sans être constante, y constitue pourtant la règle.

Cette diminution de la quantité d'urine a été générale-

1. Casimir, thèse de Lyon, 1886.

2. Hénoque, Soc. de thérap., 11 janvier 1888.

3. A. Robin, Acad. de méd., 6 décembre 1887.

ment signalée, en particulier dans la fièvre typhoïde ; mais, bien que cette donnée semble prévaloir, il y a quelques dissidences. Casimir n'a pas noté une modification notable de l'urine des vingt-quatre heures avec 3 à 5 grammes d'antipyrine ; Dubousquet-Laborde¹ n'a observé sur lui-même aucune variation dans la quantité de l'urine, ni dans celle de l'urée, avec des doses de 3 à 6 grammes d'antipyrine. Bondet² n'a pas trouvé, sur cinq malades apyrétiques, soumis au régime de l'hôpital pendant douze à dix-huit jours, une action bien sensible sur la quantité d'urine et d'urée excrétées.

B. — Suivant A. Robin, l'antipyrine diminue les matériaux solides de l'urine (de 10 pour 100 environ), l'urée (de 21 à 33 pour 100), l'azote total, les chlorures, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique des sulfates, l'acide sulfurique conjugué ; 2° elle augmente l'acide urique, le rapport de l'acide phosphorique à l'azote de l'urée, le phosphore incomplètement oxydé et ses divers rapports, le soufre incomplètement oxydé et la potasse. A. Robin conclut de ces résultats que l'antipyrine diminue la désintégration organique, et abaisse plus encore les oxydations organiques, d'où la production d'un excès relatif d'acide urique et de matériaux extractifs azotés. Il est probable que cette influence sur la nutrition générale dépend des effets de l'antipyrine sur le système nerveux dont elle modère l'excitabilité, en agissant sur sa nutrition élémentaire ; car les médicaments dépresseurs de l'activité nerveuse agissent presque tous dans le même sens.

Ces résultats sont conformes à ceux observés par Engel, Umbach, Bayrac³, qui avaient observé une diminution notable de l'urée urinaire. Bayrac admet en outre que l'écart normal entre l'azote total et l'azote de l'urée est augmenté. Mais dans ces derniers temps, la diminu-

1. Dubousquet-Laborde, Soc. thérap., 23 avril 1890.

2. Bondet, Soc. méd. de Lyon, 25 mars 1889.

3. Bayrac, thèse de Lyon, 1887.

tion de l'azote urinaire, sous l'influence de l'antipyrine, a été contestée par Kumagava et par Crolas et Hugouneq. Ces derniers¹ ont trouvé, chez le chien, l'urée stationnaire dans un cas, augmentée dans un autre, légèrement diminuée dans un troisième. De même, Cazeneuve a vu l'antipyrine à haute dose (0^{gr},20 par kilogramme d'animal) déterminer une notable augmentation d'urée chez le chien, mais l'azote total n'augmente pas par rapport à l'azote uréique.

Ces dernières expériences, entreprises chez le chien, ne sauraient diminuer la valeur des résultats constatés chez l'homme par A. Robin, Engel, Umbach, Bayrac, et depuis par Chittenden et Adams, qui montrent que, chez l'homme, l'antipyrine, à dose modérée, diminue l'excrétion de l'urée. Quant à l'acide urique, contrairement à A. Robin, Chittenden et Adams ont noté une diminution.

On doit reconnaître toutefois, en présence de ces contradictions, que l'étude de l'influence de l'antipyrine sur la nutrition reste ouverte, et pour l'instant, il est sage de conclure avec Lépine² que : 1° presque toujours, à dose modérée, l'antipyrine diminue l'azote total et surtout l'urée, augmentant ainsi les matières extractives; 2° que toutefois pour l'acide urique, les résultats sont variables; 3° qu'à doses très fortes, elle peut augmenter l'azote total.

Suivant Henri Jean et Frédéricq, l'antipyrine enraye l'absorption de l'oxygène.

C. — Chez les gens bien portants, l'antipyrine n'amène pas de baisse dans le coefficient urottoxique. D'après les recherches de Roque et Weill³, dans la fièvre typhoïde traitée par l'antipyrine, le coefficient urottoxique reste normal et même hypo-normal. Si l'on cesse momentanément l'antipyrine, ce coefficient se relève. Dans le cas où il baisse beaucoup, ces auteurs n'ont pas observé de phénomènes cliniques correspondants attribuables à la réten-

1. *Lyon méd.*, 3 mars 1889.

2. Lépine, *Arch. de méd. expér.*, p. 569, 1870.

3. Roque et Weill, *Revue de méd.*, 1891, p. 758.

tion de toxines. Le chiffre des urines émises n'a aucun rapport avec celui des toxines éliminées, la polyurie pouvant exister dans la période d'état de la maladie où les urines ont perdu toute toxicité. La diminution de la toxicité urinaire ne résulterait pas d'un défaut de production de toxines par le fait d'une action antiseptique, mais d'un défaut d'élimination, car les toxines sont rejetées en masse pendant la convalescence. Mais comment expliquer alors l'absence d'accidents de rétention?

Température. — D'une manière générale, chez les fébricitants, 2 grammes d'antipyrine produisent un abaissement moyen de 1°,5 à 2°, mais à cela il n'y a rien de constant, et il n'est pas rare de n'obtenir qu'un abaissement de 1° ou même moins. Le plus souvent, l'abaissement thermique commence une demi-heure après l'ingestion du médicament; au bout de quatre heures environ, chiffre variable selon le processus fébrile, la température commence à remonter.

L'abaissement thermique est le plus souvent précédé, parfois accompagné d'une sudation plus ou moins marquée, souvent très abondante et pénible, surtout chez les tuberculeux. On observe aussi presque constamment un frisson qui n'incommode d'ailleurs que fort peu les malades. Cependant, Jaccoud signale que les malades se plaignent fortement des sueurs et des frissons, accusent du malaise, et en tout cas une grande fatigue. Contrairement à cette observation, la plupart des auteurs regardent comme une règle que l'antipyrine produise son action sans aucun de ces inconvénients et même en procurant une sensation de bien-être.

Chez l'homme sain, l'antipyrine n'a pas d'action élective sur la température; elle peut l'abaisser ou plus souvent l'élever légèrement ou la laisser stationnaire.

On attribue généralement l'action antithermique de l'antipyrine à une influence de ce médicament sur le système nerveux central¹, on ne saurait nier que dans

1. Il résulte d'expériences de Girard et de Sawadowski que l'antipyrine para-

certains cas (rhumatisme) elle n'agisse spécifiquement sur l'agent causal de la maladie.

Peau. — On observe parfois accidentellement du côté de la peau des éruptions diverses que nous étudierons à propos de l'intolérance.

Appareil digestif. — L'estomac supporte généralement bien l'antipyrine; ce n'est qu'exceptionnellement qu'il provoque quelques douleurs stomacales ou des vomissements.

INTOLÉRANCE : 1° Éruptions. — On a cité dans un assez grand nombre de cas des éruptions érythémateuses, rappelant celles de la roséole, de la rougeole ou de la scarlatine, s'effaçant à la pression du doigt pour reparaitre aussitôt après, ou de l'urticaire. Cet exanthème débute ordinairement autour des rotules, de préférence à la face interne des genoux; quand il s'étend, il occupe exclusivement le côté de l'extension (genoux, région fessière et postérieure des cuisses, pourtour de l'olécrâne); la face est constamment épargnée. L'éruption peut s'accompagner de démangeaisons, souvent très pénibles, et de sensations désagréables. Au moment où elle apparaît, la fièvre redouble.

La nature de la maladie est sans influence sur l'apparition de l'exanthème. Ce dernier dure de deux à trois jours (Cahn) ou à cinq jours et demi (Jaccoud). On n'observe pas consécutivement de desquamation; parfois seulement il se fait une exfoliation épidermique (Jaccoud).

Dans quelques cas, l'éruption affecte le type du purpura (Ball, Peter, Hardy), ou le type bulleux.

Dans le même ordre de phénomènes, il faut citer des œdèmes de la peau et des muqueuses (gonflement des lèvres et de la langue notamment, œdème des parties gé-

lyserait les parties antérieures du corps strié, centre de production du calorique, et exciterait les parties postérieures de ce même corps, centre de perte du calorique. On ne saurait admettre sans réserve une action aussi localisée. Inversement Mosso a cherché à démontrer que l'antipyrine n'agit pas antithermiquement par voie nerveuse; elle serait surtout active contre ce que cet expérimentateur appelle la fièvre périphérique, par opposition à la fièvre nerveuse d'origine centrale.

nitales observé par Veiel, Short, Moeller, Freudenberg), le catarrhe des voies respiratoires, en particulier de la glotte. Ces éruptions et ces œdèmes n'ont présenté de gravité qu'exceptionnellement, par suite de l'œdème de la glotte, ou de la formation d'escarres au sacrum.

2° Accidents nerveux. — Autrement sérieux sont les accidents de *collapsus* qui se produisent parfois tout d'un coup, alors que l'antipyrine était depuis longtemps bien supportée (Jaccoud). Ils ont été observés chez des enfants atteints de pneumonie (d'Espine), chez des typhiques, des diphtériques, des rhumatisants. Le collapsus s'accompagne d'hypothermie et peut aller jusqu'au coma; il est souvent précédé de malaise général, de frissons, d'angoisse, de vertiges et de dyspnée. Dans quelques cas, on n'observe que de la somnolence ou de l'hypothermie (Tuczeck).

Du côté du système nerveux on a encore observé des convulsions des muscles de la face, des convulsions épileptiformes avec dilatation des pupilles, la faiblesse des membres inférieurs, un état de dépression et de langueur, ou au contraire d'excitation nerveuse et même de délire (Tesson).

3° Troubles circulatoires. — C'est du côté de la circulation qu'on a observé les accidents les plus sérieux. On a noté plusieurs cas de syncope et de dépression cardiaque. Dans un cas de rhumatisme articulaire aigu l'affaiblissement du cœur a été suffisant pour entraîner la mort¹. Souvent on a noté de la cyanose et l'irrégularité du cœur; exceptionnellement des hémorragies (hématémèse, Israël; hémoptysie chez les tuberculeux, Bielschowsky; épistaxis et bronchorragie, Pribram et Peter).

4° Des troubles digestifs consistant en nausées, vomissements, surtout chez les femmes (Pusinalli), diarrhée, douleurs brûlantes à l'épigastre, anorexie, ont été fréquemment signalés.

1. Enquête du Comité de thérapeutique de l'Association médicale britannique (*Brit. Med. Journ.*, 13 janvier 1894).