

faible et le tissu cellulaire peu abondant. Dans aucun cas on ne doit les faire trop nombreuses et trop rapprochées (Ricochon). Ces circonstances sont de nature à faire craindre les injections de quinine et d'antipyrine chez les sujets atteints de *cachexie palustre*.

Enfin on peut administrer l'antipyrine en *lavements*: 2 à 4 grammes pour 120 grammes d'eau tiède et un jaune d'œuf.

**TOLYPYRINE.** — La tolypyrine est de l'antipyrine dont le groupe phényle a été méthylo en position para. C'est de la paratolydiméthylpyrazolon (Riedel).

La tolypyrine est en cristaux incolores, de saveur âcre et amère, solubles dans dix parties d'eau, plus solubles dans l'alcool. Comme l'antipyrine, elle donne avec le perchlorure de fer une coloration rouge intense.

La tolypyrine a des propriétés très analogues à celles de l'antipyrine. Guttman<sup>1</sup> en a fait prendre 5 grammes par jour à des sujets sains sans effet apparent. Un fébricitant malade en a pu prendre 142 grammes en 30 jours sans inconvénient. 4 grammes de tolypyrine équivaldraient à 6 grammes d'antipyrine.

Comme l'antipyrine, la tolypyrine abaisse la température des fébricitants, mais son action a paru plus énergique. L'abaissement thermique commence une heure après l'ingestion du médicament et atteint son maximum 5 à 6 heures après; puis la température se relève peu à peu sans frisson. Les sueurs sont modérées.

L'action analgésique est semblable à celle de l'antipyrine.

Ce médicament a été essayé par Guttman dans la fièvre typhoïde, la pneumonie, etc. Dans le rhumatisme articulaire léger, les douleurs et le gonflement articulaire ont disparu en 24 à 48 heures. Dans les cas graves, l'efficacité a été moins évidente.

*Doses.* — 1 à 4 et 6 grammes par jour, fractionnés par doses de 1 gramme d'heure en heure.

#### ACÉTANILIDE OU ANTIFÉBRINE

L'acétanilide ou antifébrine,  $C^8H^9AzO$ , ou phényl-acétamide, est un dérivé de l'aniline,  $C^6H^5AzH^2$ , dans laquelle un atome d'hydrogène du groupe  $AzH^2$  est remplacé par le radical de l'acide acétique:  $(C^2H^3)AzH$ .  $C^2H^3O$ ; on peut encore la considérer comme de l'ammoniaque dans laquelle un atome H est remplacé par du phényle et un autre atome H par de l'acétyle. On l'obtient en faisant agir l'acide acétique anhydre sur l'aniline (Gérardt, 1835).

1. Guttman, Société de méd. berlinoise, 8 mars 1893.

C'est une poudre blanche, cristalline, inodore, d'une saveur un peu âcre, insoluble dans la glycérine et le sulfure de carbone, très peu soluble dans l'eau froide (194 parties), plus soluble à chaud (18 parties), très soluble dans l'alcool et les liquides alcooliques; elle est très résistante à la plupart des réactifs.

**ACTION PHYSIOLOGIQUE.** — On ignore les transformations que subit l'acétanilide dans le sang; on sait seulement qu'il est impossible d'en déceler la présence dans l'urine des malades qui en ont absorbé. L'élimination ne s'effectue donc pas en nature.

*Toxicité.* — Il résulte des recherches de Lépine<sup>1</sup> que l'acétanilide est très peu toxique; une dose de 0<sup>gr</sup>,25 par kilogramme, ingérée ou injectée sous la peau, n'est pas mortelle pour le chien, mais en injection sous-cutanée, elle amène souvent la mort des cobayes par refroidissement. Si l'on tient les animaux dans un milieu à température élevée, ils peuvent résister à l'injection de 0<sup>gr</sup>,50; le même fait s'observe chez le lapin (Weill<sup>2</sup>).

Les doses toxiques ne tuent ordinairement qu'après vingt-quatre ou trente-six heures.

Lépine a observé<sup>3</sup> que, chez l'homme sain, une dose de 0<sup>gr</sup>,50 ne produit pas en général d'effets bien appréciables. Weill a pris 4 grammes d'acétanilide dans du vin sans observer de modifications du pouls ni de la température. Cependant Lépine a vu la cyanose apparaître après l'ingestion de 2 à 3 grammes.

La mort a toujours lieu dans le collapsus et la cyanose.

*Action locale.* — Ce médicament est doué d'une action locale assez irritante.

*Sang et circulation.* — Une dose de 0<sup>gr</sup>,50, répétée deux ou trois fois dans les vingt-quatre heures pendant quelques jours, produit de la cyanose du visage et des extrémités, qui s'efface aussitôt après la cessation du médicament (Lépine). Cette cyanose ne s'accompagne d'aucun phénomène subjectif (observation de Guttman

1. Lépine, *Rev. de méd.*, mai 1887.

2. Weill, thèse de Paris, 1887.

3. Lépine, *Sem. méd.*, p. 473, 1886.

sur lui-même). Une dose de 0<sup>gr</sup>,40 par kilogramme chez le chien amène, au bout d'une demi-heure, suivant Lépine, un *notable* renforcement de l'énergie cardiaque, une légère augmentation de la tension artérielle et une accélération des battements du cœur. Fischer admet, au contraire, une diminution de pression qui, d'ailleurs, se manifeste toujours avec des doses plus élevées. A très haute dose, l'acétanilide paralyse le cœur.

Une des propriétés fondamentales de l'acétanilide est d'être un poison hématique; elle attaque l'hémoglobine et la transforme en méthémoglobine (Lépine, Weill, Herczel), combinaison fixe qui supprime la fonction globulaire. Il en résulte que le sang artériel prend une coloration brun sale; et l'examen spectroscopique montre entre C et D une bande fort nette, plus voisine de C (Lépine et Aubert).

Le nombre des globules rouges n'est pas diminué, et ces éléments sont peu altérés dans leur forme; cependant Herczel les a trouvés vésiculeux et quelquefois pâles. Le sérum n'est pas coloré; la méthémoglobine s'est donc produite *dans* les globules (Lépine), circonstance favorable: car, tant qu'il n'y a pas destruction globulaire, la méthémoglobine repasse facilement à l'état d'oxyhémoglobine (Lépine). Néanmoins, le déficit en oxyhémoglobine diminue la puissance respiratoire du sang qui se dépouille même d'une partie de son oxygène et se trouve incapable d'en absorber à nouveau pendant un certain temps (Hénocque).

Cette altération du sang, qui constitue une variété d'asphyxie, se traduit par une coloration livide générale de la peau et des muqueuses, ou *cyanose*, parfois très accusée et véritablement effrayante; mais elle ne paraît pas présenter d'inconvénient sérieux, et disparaît rapidement sans laisser des traces, quand on n'a pas dépassé les doses thérapeutiques.

Ces résultats ne sont plus exacts si l'acétanilide a été donnée à forte dose pendant une longue série de jours. Les recherches de Leclerc, faites dans le service de Lépine,

ont montré que les typhiques traités par l'acétanilide perdent plus de globules rouges que ceux qui ont été traités par l'antipyrine et surtout par les bains froids. L'altération globulaire est aussi à craindre.

L'acétanilide augmente la proportion de la fibrine du sang (Lépine).

*Système nerveux.* — Une dose de 0<sup>gr</sup>,40 par kilogramme d'animal provoque, chez le chien, du tremblement et la parésie du train postérieur. L'intelligence est conservée. A dose double, l'inertie est complète; l'animal reste couché sur le flanc et ne réagit presque pas; les troncs nerveux périphériques sont un peu moins excitables. Il en est de même du nerf vague. A doses plus élevées, l'animal perd complètement ses réflexes en cinq à dix minutes (Herczel, Weil). Il y aurait une paralysie des éléments sensitifs de la moelle (Bokai).

Chez l'homme il arrive, par exception, que les doses thérapeutiques produisent de la somnolence ou de la céphalalgie.

Lépine a insisté sur l'action analgésiante de l'acétanilide: une ou deux doses de 0<sup>gr</sup>,50 de ce médicament calmement, au bout d'une demi-heure, les douleurs fulgurantes des tabétiques sans provoquer d'autres phénomènes. Lépine l'a employé également avec succès dans les névralgies. Ces résultats ont été confirmés par Dujardin-Beaumont qui en a également obtenu des résultats favorables dans les douleurs résultant de l'altération des nerfs (névrite dentaire, névralgies par compression).

*Température.* — Suivant Nothnagel et Rossbach, l'acétanilide n'exerce aucune influence sur la température chez les animaux sains. Lépine affirme au contraire que la température centrale de l'animal sain est abaissée quand cette substance est administrée à « dose suffisante<sup>1</sup> ». Les doses élevées produisent, sans contestation, un refroidissement des extrémités.

Chez les fébricitants, au contraire, la chute de la tem-

1. Lépine, *Arch. de méd. exp.*, p. 451, 1890.

pérature est facile et rapide, surtout dans la fièvre typhoïde. A ce point de vue, 0<sup>gr</sup>,40 d'acétanilide (Krieger) ou 0<sup>gr</sup>,25 (Cahn et Hepp) équivalent à un gramme d'antipyrine. Il suffit de 0<sup>gr</sup>,10 à 0<sup>gr</sup>,20 pour amener un abaissement thermique ; les doses de 0<sup>gr</sup>,50 à 1 gramme, renouvelées toutes les heures ou toutes les deux heures, la font tomber jusqu'à la normale (Nothnagel et Rossbach). Dujardin-Beaumetz a vu, dans la fièvre typhoïde, la température tomber de 3° sous l'influence de 0<sup>gr</sup>,50, en même temps que de la cyanose se produisait.

L'abaissement thermique s'accompagne parfois de sueurs modérées et de frissons.

*Nutrition.* — Chez l'animal, l'acétanilide augmente l'excrétion de l'urée et de l'azote total (Lépine et Bayrac). Chez l'homme, Chittenden et Taylor n'ont pas observé de modification dans l'excrétion de l'urée, avec une dose quotidienne de 1 gramme à 2<sup>gr</sup>,50.

Les animaux intoxiqués par ce médicament ont présenté, relativement aux animaux sains, un excès de glycogène musculaire (Lépine et Porteret).

*Urines.* — Elles sont ordinairement diminuées par une dose de 0<sup>gr</sup>,50 répétée deux ou trois fois en vingt-quatre heures.

*Appareil digestif.* — Exceptionnellement, l'acétanilide produit des nausées sans vomissements.

**ACTION ANTISEPTIQUE.** — Elle paraît faible, en particulier à l'égard du *bacillus subtilis* (Lépine et G. Roux).

**MODE D'ACTION.** — La plupart des auteurs (Lépine, Podanowski), font dépendre l'abaissement de la température d'une action dépressive sur le centre thermique encéphalique. Ce mécanisme est, en effet, le seul qu'on puisse invoquer, car la méthémoglobinisation ne saurait être cause de l'action antithermique ; les nitrites et les chlorates, qui sont de violents toxiques méthémoglobinisants, ne sont point des antithermiques (Hayem).

**INDICATIONS.** — **Action analgésique.** — C'est surtout comme analgésique que l'acétanilide est utilisable. Lépine, Cahn et Hepp, Herczel, Dujardin-Beaumetz, Grasset,

Fischer ont vu se calmer les douleurs fulgurantes et les crises gastriques chez les ataxiques ; il suffit d'une dose de 0<sup>gr</sup>,50 qu'on peut du reste renouveler sans inconvénient. Les malades se trouvent soulagés au bout d'une demi-heure, sans éprouver d'ailleurs aucun phénomène concomitant. Hayem a été moins satisfait de ce médicament dans la forme douloureuse de l'ataxie. G. Sée redoute l'antifébrine à cause de son action sur le sang.

Lépine a vu diminuer le tremblement de la sclérose en plaques sous l'influence de l'acétanilide.

Demiéville en a obtenu de bons résultats dans les névralgies sciatiques et intercostales ; Ott dans la migraine et les céphalalgies ; Ott et Hayem dans la névralgie du trijumeau ; mais l'acétanilide ne met pas à l'abri des récidives (Hayem). Enfin, Dujardin-Beaumetz a obtenu le soulagement des douleurs rhumatismales musculaires, névralgiques et même articulaires, et celles des douleurs liées à la compression des nerfs ou de la moelle, et de la névrite des nerfs optiques<sup>1</sup>.

**Action antipyrétique.** — L'acétanilide, comme antipyrétique, tend à être abandonné, du moins en France où on la considère comme un dangereux agent antithermique, en raison de la cyanose qui effraye et traduit une altération du sang. A l'étranger, elle jouit de quelque faveur dans la fièvre typhoïde. Il résulte des observations de Mouisset que les typhiques bénéficient des rémissions provoquées par le médicament, qu'ils éprouvent un sentiment de bien-être, en même temps que le pouls est moins fréquent ; l'énergie cardiaque n'est nullement affaiblie, quelquefois même elle est augmentée. Il suffit, pour empêcher les exacerbations de se produire, de donner 0<sup>gr</sup>,50 d'acétanilide une heure avant le moment présumé de l'accès. La cyanose et la diminution de la

1. Dujardin-Beaumetz et Lépine ont observé quelques cas où l'acétanilide a eu une influence favorable sur l'épilepsie, mais comme les succès sont beaucoup plus fréquents que les succès (Mabille, Hénocque), ce médicament n'est à essayer que dans les cas où les autres auraient échoué.

sécrétion urinaire qu'on a observées dans ces conditions n'ont pas paru nuisibles.

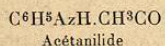
Dans la pneumonie, dans la pleurésie, dans la fièvre puerpérale, l'abaissement thermique est moins prononcé et moins durable (Krieger).

MODES D'ADMINISTRATION ET DOSES. — Il importe de fractionner les doses par prises de 0<sup>gr</sup>,25 à 0<sup>gr</sup>,50 répétées toutes les quatre heures, jusqu'à production de l'effet thérapeutique cherché. On peut les donner en cachets ou, comme Dujardin-Beaumetz, dans de l'élixir de Garus (5 grammes pour 170 de l'élixir) : une cuillerée à bouche contient 0<sup>gr</sup>,50 du médicament.

#### MÉTHYLACÉTANILIDE OU EXALGINE

Cette substance, découverte en 1874 par Hoffmann, a été étudiée la même année par Hepp, en 1886 par Cahn et Hepp au point de vue de l'action antithermique, et en 1889 par Dujardin-Beaumetz et Bardet sous le nom d'*exalgine* au point de vue de l'action analgésique<sup>1</sup>. Ces études ont été complétées par Desnos (1890-91)<sup>2</sup>.

Elle ne diffère de l'acétanilide que par la substitution du groupe méthyle à un atome d'hydrogène.



Elle se présente en aiguilles ou en larges tablettes blanches, suivant qu'elle a été obtenue par cristallisation ou qu'elle s'est prise en masse après distillation. Elle est sans odeur, absolument insipide, très peu soluble dans l'eau froide, assez soluble dans l'alcool concentré ou étendu.

ACTION PHYSIOLOGIQUE. — L'exalgine s'élimine par l'urine (Gaudineau) ; on ignore quelles transformations elle subit dans l'organisme.

Il résulte des expériences de Dujardin-Beaumetz et Bardet que l'exalgine tue un lapin à la dose de 0<sup>gr</sup>,46 par kilogramme du poids du corps ; la mort survient rapidement par convulsions.

A dose moindre et non mortelle (0<sup>gr</sup>,25 par kilogramme pour un animal vigoureux, lapin ou chien), on observe

1. Dujardin-Beaumetz et Bardet, Acad. des sciences, 18 mars 1889, et Bardet, *Nouveaux médicaments*, p. 107, 1889-1890.

2. Desnos, *Bull. gén. de thérap.*, 1891, t. 120, p. 97.

successivement : 1° *suppression* de la sensibilité à la douleur, quoique la sensibilité tactile soit conservée ; 2° *impulsions* en avant ou de côté, *crises convulsives* ; *abaissement de la température*. Si la dose est plus forte ou si l'animal est faible, *paralysie* des muscles de l'appareil respiratoire et mort avec une réfrigération considérable.

La méthylacétanilide agit donc d'abord sur le système nerveux sensible et moteur, puis sur le système respiratoire. A dose toxique, elle agit sur le globule sanguin.

Chez les animaux à sang chaud, le sang s'altère ; il devient noir, asphyxique, par réduction de l'oxyhémoglobine ; puis sous l'influence d'une intoxication plus prolongée, il prend une teinte brun sale, caractéristique de la présence de la méthémoglobine (Gaudineau<sup>1</sup>).

Chez l'homme sain, des doses de 0<sup>gr</sup>,25 à 0<sup>gr</sup>,40 ne produisent aucun phénomène, ou seulement un peu de vertige et quelques bourdonnements d'oreille. Quand on arrive à 0<sup>gr</sup>,50 ou au delà un peu de vertige est la règle. « Le plus souvent, très rapidement après l'ingestion du médicament, le malade accuse un léger brouillard, comme un voile qui s'étend devant les yeux, et c'est tout. Cette sensation peut être fugitive ; la durée en est très variable. Elle oscille entre cinq minutes et une demi-heure. » Lorsque la scène se prolonge, elle se fait en plusieurs temps. Exceptionnellement le vertige est très accusé (sensation de rotation). Il peut s'accompagner de vomissements (Desnos). Avec 0<sup>gr</sup>,75 on peut enregistrer une cyanose légère (Desnos).

Suivant Desnos on peut arriver sans danger à 1 gramme, 1<sup>gr</sup>,25, 1<sup>gr</sup>,50 et même 1<sup>gr</sup>,75 en ne donnant pas plus de 0<sup>gr</sup>,25 à la fois et en espaçant les doses de plusieurs heures.

La méthylacétanilide a une action analogue à celle de l'acétanilide ; toutefois, Prévost et Binet ont trouvé qu'elle produit, beaucoup plus que cette dernière, des convulsions cloniques ou épileptoïdes.

1. Gaudineau, *Bull. de thérap.*, t. CXVII, p. 220.

L'intolérance s'est manifestée très rarement ; plusieurs cas en ont été publiés puis démentis. Elle consisterait en faiblesse extrême, angoisse, tendance syncopale, dyspnée, pâleur extrême, pupilles dilatées, le tout se dissipant assez facilement, mais laissant pendant plusieurs jours une certaine prostration.

La facilité avec laquelle l'exalgine produit la cyanose est controversée ; Dujardin-Beaumetz la croit plus rare qu'avec l'acétanilide.

INDICATIONS. — Dans les cas de névralgies faciales, dentaires, brachiales, intercostales, sciatiques, etc., de rhumatismes musculaires, de troubles articulaires douloureux, Dujardin-Beaumetz a obtenu des résultats très remarquables de ce médicament. A la dose de 0<sup>gr</sup>,25 à 0<sup>gr</sup>,60 au plus en une fois, ou à celle de 0<sup>gr</sup>,40 à 0<sup>gr</sup>,80 et plus prise en deux ou trois fois dans les vingt-quatre heures, on constate que l'exalgine amène rapidement, en une demi-heure à une heure, la diminution de la douleur ou sa cessation complète, dans les cas de névralgies congestives (Bardet). Fraser, Ferreira, Desnos ont combattu avantageusement les douleurs du *tabes* avec cet agent.

Dans les sciatiques chroniques et les douleurs rhumatismales anciennes, on n'obtient qu'une diminution de la douleur.

Dans le *diabète*, la méthylacétanilide amène une diminution de la quantité d'urine et de sucre des vingt-quatre heures.

MODE D'ADMINISTRATION. — Potion (Bardet) :

Exalgine. . . . .	2 <sup>gr</sup> ,50
Kirsch. . . . .	40 grammes.

Dissoudre, puis ajouter :

Eau distillée. . . . .	80 grammes.
Sirop simple. . . . .	30 —

Chaque cuillerée à soupe renferme 25 centigrammes d'exalgine. Prendre 1 à 3 cuillerées dans les vingt-quatre heures.

L'exalgine doit être administrée avec une certaine prudence ; on conseille de ne pas dépasser 1 gramme *pro die*.

### PHÉNYLURÉTHANE

Le *phényluréthane* (*phénylcarbamate d'éthyle, éther carbonique, euphorine*), C<sup>9</sup>O<sup>2</sup>H<sup>14</sup>Az, résulte de l'action de l'alcool sur la phénylcarbimide (Hoffmann) ou bien de celle de l'acide chloroxycarbonique sur l'amiline (Wilm et Wischin). C'est une poudre blanche, formée de fines aiguilles incolores, inodores, d'une odeur et d'une saveur rappelant un peu celles du benjoin, mais avec un arrière-goût âcre, à peu près insolubles dans l'eau froide, très peu solubles dans l'eau bouillante, solubles en toutes proportions dans l'alcool et dans l'éther.

Ce corps a été étudié par Giacosa et Belfanti, Sanson, Adler, Oliva, Peroni, Dujardin-Beaumetz et Raoult, etc.

ACTION PHYSIOLOGIQUE. — Le phényluréthane se transforme pour une faible partie (8 pour 100 environ) dans l'économie en *paraoxyphényluréthane* qu'on retrouve dans l'urine combiné en partie avec l'acide sulfurique, en partie avec l'acide glyconurique. On ignore ce que devient le reste.

Action locale. — Ce corps est très irritant en solution concentrée. Ingéré pur, il provoque une sensation de brûlure dans l'estomac.

Toxicité. — Elle est faible. Un homme sain peut en ingérer 2 grammes sans inconvénient. Il a fallu, dans un cas, 5 grammes de phényluréthane ingérés en suspension dans l'eau pour tuer un lapin de 1885 grammes (Sanson). Les chiens supportent de très hautes doses (Giacosa).

Effets généraux. — A dose thérapeutique (1 à 2 grammes par jour) l'euphorine ne modifie ni la respiration, ni la circulation, ni le sang ; elle ne forme pas notamment de méthémoglobine dans ce dernier liquide et ne produit pas de cyanose.

Elle n'a aucune action sur la *température* chez les sujets sains, mais chez les fébricitants elle l'abaisse assez rapidement (en 20 à 40 minutes).

Le commencement de la rémission fébrile s'accompagne d'un peu de rougeur de la peau, et de sueurs profuses ; le maximum de l'abaissement est atteint après trois heures ; il est précédé d'un frisson. Puis la tempé-

rature remonte, pour atteindre son niveau initial en deux ou trois heures environ.

La durée totale de l'abaissement thermique varie de 5 à 7 heures. L'action du médicament s'accompagnerait d'une sensation de bien-être, d'où le nom d'euphorine.

On attribue l'action antithermique à la dilatation des vaisseaux périphériques.

Cette action se produit-elle chez tous les fébricitants ? On l'a observée dans la tuberculose (Adler), dans le rhumatisme (Sansoni).

L'euphorine jouit de propriétés *analgésiques* qui ont paru très remarquables dans certains cas (orchite, certaines névralgies), presque nulles dans d'autres (sciaticque, rhumatisme subaigu, céphalalgie nerveuse).

**ACTION ANTISEPTIQUE.** — Dans la proportion de 0,20 pour 100, le phényluréthane entrave la fermentation alcoolique. Son action antiseptique sur les bacilles pathogènes serait très importante.

**USAGES.** — L'euphorine a paru efficace dans le rhumatisme articulaire aigu à la dose de 1<sup>gr</sup>,5 à 2 grammes en 24 heures (Sansoni). Son action est aussi sûre dans les névralgies, les douleurs de l'ataxie locomotrice, même aux doses de 1 à 2 grammes ; elle est nulle avec 0<sup>gr</sup>,50 (Dujardin-Beaumetz et Raoult) ; elle a paru nulle dans la migraine.

La poudre de phényluréthane s'est montrée utile dans le pansement des plaies.

0<sup>gr</sup>,50 de phényluréthane, sont l'équivalent de 1 gramme d'antipyrine<sup>1</sup>.

#### BENZANILIDE

La benzanilide, C<sup>6</sup>H<sup>5</sup>AzH (C<sup>6</sup>H<sup>5</sup>CO), résulte de l'action de l'acide benzoïque ou de celle du chlorure de benzoïle sur l'aniline. Elle se présente en petites paillettes incolores, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, difficilement solubles dans l'éther.

<sup>1</sup> Cette substance a été surtout expérimentée chez les

1. Egasse, *Bull. gén. de thérap.*, 1892, t. 122, p. 26.

enfants par E. Kahn. Suivant cet auteur, il suffit de 0<sup>gr</sup>,20 de benzanilide pour abaisser de près d'un degré la température d'un enfant *fébricitant*. Aucun effet consécutif désavantageux n'a été observé ; pas de cyanose. Malheureusement, l'action est inconstante, ce qui tient probablement, suivant Lépine, à son défaut de solubilité.

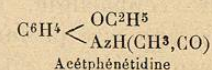
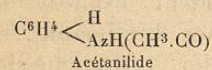
Environ 2 grammes équivalent à 1 gramme d'acétanilide.

**Doses.** — De 1 à 3 ans : 0<sup>gr</sup>,10 à 0<sup>gr</sup>,2 ; — de 4 à 8 ans : 0<sup>gr</sup>,2 à 0<sup>gr</sup>,4 ; — 8 ans et plus : 0<sup>gr</sup>,4 à 0<sup>gr</sup>,6. — Aux adultes on pourrait donner 3 grammes en une seule fois (Soulier).

#### PHÉNACÉTINE OU ACÉTPHÉNÉTIDINE

On connaît trois variétés isomériques de phénacétine ; l'ortho, la méta et la paraphénacétine ; c'est la paraphénacétine ou acétphénetidine, découverte par O. Hinsberg qui est étudiée dans ce chapitre.

L'acétphénetidine ne diffère de l'acétanilide que par la substitution du groupe O C<sup>2</sup> H<sup>5</sup> à un atome d'hydrogène.



La phénacétine allemande (phénacétine Bayer) se présente sous l'aspect de paillettes blanches, fusibles à 134°, inodores, insipides, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool (1 : 30) et dans l'éther (1 : 20), solubles dans les acides, surtout dans les acides acétique et lactique.

La phénacétine française (phénacétine de Poirrier) est une poudre d'un blanc rosé, fusible à 79°, peu soluble dans l'eau froide, mais soluble dans l'eau bouillante, d'où elle se précipite à 74°, peu soluble dans le chloroforme, soluble dans l'alcool (1 : 15).

**ACTION PHYSIOLOGIQUE.** — L'élimination du médicament se fait, en partie du moins, par l'urine, à laquelle le perchlorure de fer communique la coloration rouge de Bourgogne. Elle commencerait au bout de vingt minutes, et serait très rapide (Gueorguievsky) ; elle s'effectuerait sous forme de phénétidine (F. Müller).

La phénacétine est peu toxique : 0<sup>gr</sup>,50 à 1 gramme en injection, par kilogramme d'animal, ne produisent, chez le lapin, qu'un affaiblissement musculaire qui disparaît en quelques heures. Une dose de 3 grammes par kilogramme a provoqué une courte excitation, puis une

paralysie complète de la moelle (anesthésie, paralysie motrice, perte des réflexes). La mort survint au bout de quelques heures par paralysie de la respiration et du cœur (Mahnert<sup>1</sup>).

Les effets antithermiques de la phénacétine se rapprochent de ceux de l'acétanilide ; l'abaissement de la température se produit peu de temps après l'administration du médicament et peut se chiffrer par 2°. Il peut persister six à huit heures et ne s'accompagne d'aucun phénomène désagréable, à l'exception d'une sudation peu importante (Pesce). Puis la température se relève lentement. Suivant Dujardin-Beaumetz on ne constate ni cyanose, ni éruption. Lorsqu'on dépasse 2 et 3 grammes, chez certaines personnes susceptibles, on peut observer des vertiges, de la lourdeur de tête, une sensation de refroidissement<sup>2</sup>.

Cependant la cyanose bien que rare a été observée (Hoppe). Avec 2 grammes en deux doses, on a noté dans un cas : céphalalgie, refroidissement, cyanose, sueurs froides, angoisse profonde, dyspnée (Lindmann).

Suivant Heusner, cité par Soulier, 1 gramme de phénacétine est l'équivalent antithermique de 0<sup>gr</sup>,50 d'antipyrine et de 2 grammes d'antipyrine.

La phénacétine exerce une action *analgesique* analogue à celle de l'antipyrine.

Chez les sujets sains, mais facilement excitables, 1 à 2 grammes de phénacétine occasionnent de la lassitude, de la somnolence ; de rares fois : vertiges, frissons, nausées (Soulier).

USAGES. — On s'accorde à reconnaître à la phénacétine l'avantage d'une bien plus grande innocuité qu'à l'acétanilide dont elle se rapproche. Elle n'affecte pas le cœur d'une manière notable, ne produit que très exceptionnellement la cyanose et n'amène aucune action dépressive. Chez les personnes affaiblies ou débilitées, on doit cependant la donner avec prudence.

1. *Deutsch. med., Wochenschr.*, 1888, nos 50-51.

2. Dujardin-Beaumetz, *Soc. therap.*, 10 octobre 1884.

Comme *antipyrétique*, la phénacétine a été prescrite dans la *fièvre typhoïde*, la *pneumonie*, la *tuberculose*, les *fièvres éruptives*, le *rhumatisme articulaire aigu*.

Comme *analgesique* on lui reconnaît quelques succès dans la *migraine*, les *douleurs des ataxiques*.

Elle combat efficacement la polyurie.

Enfin elle a été employée comme sédatrice dans l'*insomnie* par excès de travail cérébral, dans un grand nombre d'*affections nerveuses* (hystérie, neurasthénie) et dans la *coqueluche*.

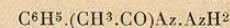
DOSES : 1 à 2 grammes fractionnés par doses de 0<sup>gr</sup>,25, ou, plus souvent, de 0<sup>gr</sup>,50. Lépine a pu prescrire de 3 à 4 grammes par jour par doses de 0<sup>gr</sup>,50 sans inconvénient marqué.

#### ACÉTYLPHÉNYLHYDRAZINE

Cette substance, encore appelée *hydracétine*, diffère de la phénylhydrazine par substitution du radical CH<sup>3</sup>.CO à un atome d'hydrogène.



Phénylhydrazine



Acétylphénylhydrazine

Elle se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline, blanche, inodore, presque insipide, soluble dans 50 parties d'eau, dans l'alcool et le chloroforme. Elle a été étudiée par Dreschfeld et par Lépine<sup>1</sup>.

La *pyrodine* (Dreschfeld) est une hydracétine impure.

Lépine a constaté que l'acétylphénylhydrazine exerce très peu d'influence sur le système nerveux, et qu'elle porte exclusivement son action sur le sang. L'examen spectroscopique de ce liquide révèle l'existence de la méthémoglobine. Les reins deviennent jaunes, l'urine et les tubes contournés du rein contiennent de nombreux cylindres (Dreschfeld, Lépine). Lépine et Barral ont constaté que l'hydracétine diminue le contenu du foie en glycogène.

Des cobayes résistent à l'injection sous-cutanée de 0<sup>gr</sup>,25 par kilogramme, à condition d'être vigoureux et de ne pas rester exposés au froid (Lépine).

1. Lépine, *Lyon médical*, décembre 1888, et *Arch. de méd. expér.*, p. 459, 1890.

On ne doit pas employer cette substance chez les fébricitants, en raison de la vulnérabilité plus grande du sang dans l'état de fièvre. On peut y recourir *temporairement, contre les douleurs*, en particulier chez les tabétiques, lorsqu'on a épuisé l'action des autres médicaments nervins.

**DOSES.** — Ne pas dépasser 0<sup>gr</sup>,10 par jour en deux doses, chez les fébricitants, et n'en pas continuer l'emploi plus de trois jours (Guttman).

#### MÉTHACÉTINE

La méthacétine, ou para-acétanisidine, ou para-oxyméthylacétanilide, C<sup>9</sup>H<sup>7</sup>(OCH<sup>3</sup>)AzH.C<sup>2</sup>H<sup>3</sup>O, est une poudre formée de paillettes incolores, ou légèrement rougeâtres, inodores, d'un goût salin amer, solubles dans 530 parties d'eau à 15°, dans 12 parties d'eau bouillante, dans l'alcool, dans les acides et dans les alcalis. Ses solutions aqueuses sont neutres au tournesol.

La méthacétine a été étudiée par von Jaksch et par Mahnert<sup>1</sup>.

La méthacétine est à la fois antiseptique et antipyrétique.

On l'a étudiée aux doses de 0<sup>gr</sup>,30 à 1<sup>gr</sup>,40 en une seule fois. Au bout de quinze à trente minutes, elle abaisse la température, mais elle provoque facilement des sueurs.

On n'a pas à craindre le collapsus. La tension artérielle est accrue; pas d'action sur l'hémoglobine. Ce médicament paraît donc supérieur à l'acétanilide. On n'a à lui reprocher que des sueurs profuses, et, si les doses sont exagérées, du collapsus.

Ses indications seraient les mêmes que celles de la phénacétine; mais elle est plus soluble et plus active que cette dernière; cependant son emploi ne s'est pas généralisé.

**DOSES.** — La méthacétine doit être administrée avec prudence, aux doses habituelles de 0<sup>gr</sup>,15 à 0<sup>gr</sup>,20, sans dépasser 0<sup>gr</sup>,30, qu'on peut renouveler deux à quatre fois par jour.

Chez les enfants, on ne doit pas dépasser 0<sup>gr</sup>,20.

1. Mahnert, *Wiener med. Woch.*, 28 mars 1889.

**ACIDE PHÉNYLHYDRAZIN-LÉVULINIQUE.** — Cet acide, encore appelé antithermine (Nicot), C<sup>6</sup>H<sup>5</sup>HAz<sup>2</sup>C<sup>5</sup>H<sup>8</sup>O<sup>3</sup>, s'obtient en combinant l'acide lévulinique ou acéto-propionique avec la phénylhydrazine. Il est à peu près insoluble. Proposé comme antithermique analgésique à la dose de 25 à 30 centigrammes, il n'a eu aucun succès.

#### THALLINE

La thalline, C<sup>10</sup>H<sup>13</sup>AzO=C<sup>9</sup>H<sup>6</sup>.AzH<sup>4</sup>(OCH<sup>3</sup>), ou tétrahydroparaquinanisol, découverte par Skrap (de Vienne), dérive de la quinoline. C'est un liquide huileux qui prend une coloration vert émeraude avec le perchlorure de fer, réaction qui lui a valu son nom (θαλλειν, verdier).

La thalline forme, en se combinant avec les acides, des sels qui se présentent sous forme d'une poudre cristalline blanche; ils sont facilement solublés dans l'eau, d'une saveur amère, salée et piquante, lorsqu'ils sont en solution concentrée, d'une saveur aromatique et agréable, lorsqu'ils sont en solution étendue. On connaît le *tartrate*, le *sulfate* et le *chlorhydrate* de thalline. Le sulfate est soluble dans 5 fois, et le tartrate dans 10 fois son poids d'eau. Le chlorhydrate est hygroscopique et ne se conserve pas à l'air. Le sulfate de thalline possède une odeur caractéristique qui rappelle celle de l'anisol; l'odeur du tartrate se rapproche de celle de la coumarine.

Cinq centimètres cubes d'une solution aqueuse à 1 pour 10000 de sulfate de thalline, prennent une coloration vert émeraude persistante sous l'influence d'une goutte de perchlorure de fer. L'acide azotique fumant colore les solutions de thalline en rouge.

**ACTION PHYSIOLOGIQUE.** — *Absorption et élimination.* — L'absorption est rapide, puisque les effets sur la circulation commencent à se manifester, chez l'homme, moins d'un quart d'heure après l'administration du médicament (Maragliano).

L'élimination se fait par les urines. Suivant Jaccoud<sup>1</sup>, l'urine des individus qui prennent de la thalline présente une couleur brune avec reflets verdâtres; le perchlorure de fer y détermine une coloration rouge, l'acide azotique fumant ne produit aucun changement; donc la thalline n'existe pas en nature dans l'urine. Mais la réaction caractéristique se produit si l'on ajoute à l'urine de l'éther, ou surtout du chloroforme, qui dissolvent un corps mal défini renfermant la thalline, et si l'on traite la nouvelle solution par le perchlorure de fer.

1. Jaccoud, *Leçons de clin. méd.*, p. 667, Paris, 1886.