

3 pour 6, ou à une solution de 10 grammes de chloral dans 50 grammes de glycérine (très douloureuse).

On peut associer le chloral, le bromure de potassium, le haschich et l'extrait de jusquiame (bromidia).

Doses pour les enfants (G. Sée) : nouveau-nés, 3 à 6 centigrammes ; — nourrissons 6 à 20 centigrammes ; — jusqu'à six ans 24 à 40 centigrammes ; — de dix à douze ans 50 centigrammes à 1 gramme. — Cinq centigrammes par année d'âge (Comby) en potion, lavement en suppositoire. L'association du chloral et du bromure de potassium est très efficace, parties égales de chaque dans une potion.

Traitement de l'empoisonnement par le chloral : 1^o évacuer le poison : pompe stomacale ou, à défaut, vomitifs (ipéca, sulfate de zinc ou apomorphine) ;

2^o *Stimulants*, afin de maintenir le malade éveillé (1/2 litre de café fort et chaud dans le rectum) ; excitants mécaniques ;

3^o *Combattre l'hypothermie* (couvertures, bouteilles d'eau chaude, briques ou fers chauds, frictions sèches, etc.) ;

4^o *Respiration artificielle* longtemps prolongée ;

5^o *Dans les mauvais cas*, injection hypodermique de sulfate de strychnine qui a l'avantage d'exciter le centre vaso-moteur déprimé par le chloral, ou teinture de noix vomique par le rectum.

Alcoolate de chloral. — En ajoutant peu à peu de l'alcool absolu au chloral anhydre, on observe, comme avec l'eau, une élévation de température, et il se forme un composé, *l'alcoolate de chloral*, $C^4HCl^3O^2$. $C^4H^6O^2$ (Roussin et Personne), cristallisable, de saveur un peu moins âcre que l'hydrate, non déliquescent, moins soluble dans l'eau que l'hydrate, soluble dans l'alcool et dans l'éther. La solution aqueuse est neutre au tournesol.

Mêmes propriétés et mêmes modes d'emploi que l'hydrate.

Métachloral. — C'est un isomère du chloral. Il prend naissance quand on conserve ce dernier en tubes scellés, en présence de l'acide sulfurique (ou d'une petite quantité d'eau). Il a l'aspect d'une poudre blanche volatile, d'odeur faiblement éthérée, insoluble dans l'eau, l'alcool et l'éther.

Le métachloral a été proposé soit seul, soit mélangé avec de la poudre de lycopode ou de sous-nitrate de bismuth pour le pansement des plaies.

Croton-Chloral.

Le *Croton-chloral*, $C^4H^3Cl^3O$ ou mieux *Butylchloral*, $C^4H^3Cl^3O \cdot H^2O$,

découvert par Liebreich, et étudié par Kraemer et Pinner, est un liquide oléagineux incolore, qu'on obtient en faisant passer un courant de chlore en excès sur l'aldéhyde refroidi au-dessous de 0°. L'action, d'abord très vive, devient ensuite moins intense, et, vers la fin de l'opération, il faut élever la température à 100°. Le croton-chloral se combine avec l'eau en formant un hydrate solide blanc, cristallisé en paillettes nacrées, d'odeur et de saveur plus fortes et plus désagréables que celles du chloral ; il est peu soluble dans l'eau froide, assez soluble dans l'eau chaude, soluble dans l'alcool et l'eau additionnée de glycérine.

Il produit une action anesthésique et hypnotique semblable à celle du chloral, mais plus faible (v. Mering), et cela, suivant Liebreich, sans produire le ralentissement du pouls et de la respiration ; ce qui permet de le substituer au chloral chez les cardiaques (Bardet). C'est un hypnotique qui agit directement sur le cerveau en laissant intacte la sensibilité du tronc.

Liebreich considère ce médicament comme un des plus efficaces pour combattre les névralgies du trijumeau ; v. Mering, Nothnagel et Rossbach, Bouchut n'ont pas confirmé cette propriété.

Doses. — Le croton-chloral a été employé en potion, pilules, lavement. En injections sous-cutanées, il produit des escarres. A doses égales, il est inférieur au chloral. On administre de 1 à 5 grammes en solution dans de l'alcool, de la glycérine et de l'eau distillée.

Chloralose.

Le chloralose $C^8H^{11}Cl^3O^6$ est une combinaison de chloral et de glucose (anhydrogluco-chloral), qu'on obtient en traitant à 100° pendant une heure, dans un matras, quantités égales de chloral anhydre et de glucose bien sec. Le chloralose doit être séparé du parachloralose qui se forme en même temps que lui.

Il se présente sous l'aspect de fines aiguilles cristallines, d'un blanc éclatant, peu solubles dans l'eau froide, plus solubles dans l'eau chaude, assez solubles dans l'alcool, de saveur amère et nauséuse.

Ce corps, déjà indiqué par Hefter, a été préparé et étudié d'abord par Hanriot et Ch. Richet ; puis, l'étude en a été complétée par Landouzy, Moutard-Martin, Héricourt, Féré, Chambard¹, etc., en France ; Mosso, Maragliano, Morselli, etc., en Italie.

1. Hanriot et Ch. Richet, *Acad. des sc.*, 9 janvier 1893, *Soc. de biol.*, 14

Action physiologique. — Toxicité. — La dose mortelle chez le chien est de 0^{gr},60 par kilogramme d'animal, en ingestion, et de 0^{gr},12 par injection intra-veineuse; chez les oiseaux et les chats, elle est de 0^{gr},06 par voie gastrique et de 0^{gr},05 par les veines (Hanriot et Richet). Les diverses espèces animales ont une susceptibilité très variable à l'égard du chloralose. Chez l'homme 1 gramme est une forte dose; cependant un malade de Féré en ayant pris 2^{gr},25 il n'en résulta qu'un sommeil un peu stertoreux qui se prolongea une grande partie de la journée et s'accompagna de mictions involontaires. Nous verrons qu'on peut observer de l'intolérance avec des doses beaucoup moindres.

Aux doses mortelles la mort est due à la cessation de la respiration (chez le chat).

On ne sait rien de précis sur l'élimination du chloralose.

Action hypnotique. — Le chloralose est hypnotique. Il commence à manifester cette propriété à la dose de 0^{gr},02 par kilogramme d'animal (chien). Chez l'homme il est hypnotique à la dose de 0^{gr},30; c'est donc une substance beaucoup plus active que le chloral.

Le temps nécessaire à la production du sommeil est très variable (30 minutes à 3 h. 15); il a paru plus long chez les femmes que chez les hommes, chez les jeunes gens que chez les adultes. Le chloralose endort plus vite les malades agités et déprimés (Chambard).

L'hypnose chloralosique peut survenir brusquement, mais le plus souvent elle s'établit progressivement. Dans quelques cas elle est précédée de phénomènes prémonitoires (secousses musculaires, tremblement, vertiges avec titubation et bredouillement de la parole) (Chambard). Ces phénomènes peuvent être assez accusés pour constituer de véritables accidents toxiques.

janvier, 4 février, 25 février, 10 juin 1893. — Landouzy, *Soc. de biol.*, 1893, p. 8, des mémoires; — P. Marie, *id.*, p. 9; — Moutard-Martin, *id.*, p. 11; — Chambard, *Revue de méd.*, avril et juin 1894. — Maragliano, *Acad. de Gênes*, 20 mars 1893. — Thèses de Goldenberg, Paris, 1893, et de G. Houdaille. Les nouveaux hypnotiques, étude expérimentale et critique, Paris, 1893, Baillière. — Choupe, *Bull. méd.*, 1894, p. 85.

Le sommeil est généralement tranquille et ne diffère en rien, en apparence, du sommeil physiologique mais il est plus profond que ce dernier. Cependant il s'est accompagné dans quelques cas de troubles qui n'en interrompaient pas le cours. Chambard divise ces troubles en deux catégories: 1^o *Complications psychiques et psycho-motrices*, consistant en actes automatiques, inconscients, exécutés en plein sommeil, sans que le souvenir en persiste au réveil (Goldenberg, P. Marie, Chambard); 2^o *complications motrices*, consistant surtout en *tremblement* qui peut survenir avant, habituellement pendant, très exceptionnellement après le sommeil chloralosique. Ce tremblement peut affecter plusieurs formes (type ordinaire, type choréiforme, type épileptiforme). Il est généralisé, quoique prédominant toujours en quelque partie du corps. Il est habituellement spontané; mais il est quelquefois accru ou réveillé par des excitations extérieures (Chambard).

D'autres fois il se produit de véritables phénomènes d'intoxication (voir *intolérance*).

La *durée* du sommeil croît avec les doses; elle varie le plus souvent de 5 à 6 heures.

Le *réveil* est ordinairement facile et ne s'accompagne ni de douleurs de tête, ni d'état nauséux. Dans quelques cas cependant l'intelligence reste paresseuse et la sensibilité obtuse. La tête est lourde et un peu douloureuse (Obs. de Chambard).

Sensibilité. — Le sujet endormi par le chloralose reste insensible aux excitations extérieures. Les pupilles sont fortement dilatées et insensibles à la lumière.

Les animaux chloralosés sont insensibles à la douleur, car, le pouvoir moteur n'étant pas aboli, comme nous le verrons, ils ne réagissent cependant pas aux excitations douloureuses. Tout se passe comme si le cerveau, où la douleur est perçue, était devenu incapable d'être ébranlé par des excitations qui, à l'état normal, amènent une perception douloureuse (Hanriot et Richet). Mais, exemple curieux de dissociation de la sensibilité, un chat empoi-

sonné par une dose de 0^{gr},07 environ par kilogramme, réagit par un soubresaut brusque et total à tout *attouchement* et surtout à tout ébranlement de la table sur laquelle il est placé. La moelle et le bulbe ne sont donc pas inexcitables.

L'analgésie du sommeil chlorallosique est suffisante pour permettre de pratiquer sur les animaux des opérations douloureuses sans qu'ils réagissent. Elle s'explique par l'action élective du chloralose sur la substance grise cérébrale. Il en résulte que le cerveau n'est plus apte à percevoir les excitations douloureuses (Hanriot et Richet). Cette élection est prouvée par l'excitation directe sur les chiens chlorallosés, qui démontre l'inexcitabilité, ou au moins la diminution de l'excitabilité de la substance grise et la conservation de l'excitabilité normale de la substance blanche.

Les chiens soumis à l'action du chloralose présentent une véritable cécité psychique. Ils voient les objets sans en reconnaître la nature et sans en comprendre la signification (Richet).

Réflexes. — Le chloralose augmente l'excitabilité réflexe de la moelle épinière (Hanriot et Richet), ce qui contraste avec l'analgésie. Alors que le contact simple et surtout les chocs deviennent très facilement le point de départ de réflexes, la douleur n'en provoque pas. Cela tient à la suppression des perceptions douloureuses par suite de l'annihilation des fonctions de l'écorce grise cérébrale. Il se passe quelque chose d'analogue à ce que l'on observe chez les animaux décapités (Laborde). La moelle devient plus excitable par suppression de l'influence modératrice qu'exercent sur elle, à l'état normal, les centres nerveux supérieurs.

Respiration. — La respiration est ralentie. Si la dose est assez forte, elle se ralentit d'abord, puis s'arrête pendant un temps assez long; tout à coup se produit une inspiration profonde, suivie presque aussitôt d'une seconde inspiration semblable, puis l'animal cesse de nouveau de respirer jusqu'à ce que deux inspirations semblables aux

précédentes se produisent de nouveau, et ainsi de suite (Richet).

Les fonctions *circulatoires* et *thermogéniques* ne semblent nullement troublées pendant le sommeil chlorallosique.

Accidents. — Le chloralose produit assez souvent (peut-être une fois sur huit) des phénomènes toxiques, même à *doses minimes*¹. Ces accidents consistent habituellement en tremblement généralisé, soubresauts musculaires, grincement de dents, raideur cataleptique, spasmes convulsifs, ressemblant parfois à ceux de l'empoisonnement par la strychnine, délire avec paroles incohérentes, amnésie consécutive (voir Complications du sommeil chlorallosique). D'ordinaire ces accidents disparaissent assez facilement après quelques heures, mais quelquefois aussi il persiste un léger tremblement des mains et de l'amnésie pendant plusieurs heures après le réveil (Talamon). Ces accidents sont souvent fort émouvants et de nature à diminuer la valeur thérapeutique du chloralose. Il semble qu'on puisse en atténuer la fréquence et l'importance en évitant tout bruit et toute commotion autour du malade. Dans un cas rapporté par Rendu², il a suffi de 0^{gr},25 pour provoquer du *coma* accompagné de *cyanose* et de *sueurs froides*; pupilles dilatées; secousses spasmodiques des muscles de la face, particulièrement de l'orbiculaire des lèvres; convulsions cloniques intermittentes; incontinence de l'urine et des matières fécales, petitesse excessive et fréquence extraordinaire du *pouls*. Il s'agissait d'une femme tuberculeuse.

Accumulation. — Le chloralose ne semble pas s'accumuler dans l'organisme (Houdaille).

Indications. — Le chloralose a été employé avec succès dans les *insomnies* les plus diverses. Son action analgésiante semble l'indiquer dans les insomnies douloureuses (Choupe).

1. Bardet, Touvenaint, *Soc. de thérap.*, 1894; Talamon, *Méd. moderne*, 1894, p. 120 et 743.

2. Rendu, *Soc. méd. des hôp.*, 8 mars 1895.

Il paraît avoir donné des résultats chez les aliénés (Magnan, Lombroso, Maragliano) et même chez les épileptiques (Féré).

Comme analgésique le chloralose s'est montré d'une efficacité douteuse (Landouzy). Toutefois Choupe dit l'avoir administré comme tel, avec succès, dans un cas de névralgie sus-orbitaire consécutive à une grippe.

Féré en a obtenu la cessation de contractures hystériques et de mouvements choréiques chez une hystérique. Grasset et Sacaze l'ont employé dans le *paramyoclonus multiplex* et même dans un cas de tétanos.

Doses. — Landouzy a indiqué comme dose moyenne 0^{gr},30 centigrammes *pro noctu*. C'est la dose maxima qu'on doit administrer en une seule fois. Si l'on est obligé d'avoir recours à des doses plus élevées (0^{gr},50, 0^{gr},60), il est prudent de fractionner la dose en deux, et de donner par exemple, comme l'a fait Landouzy, 0^{gr},30 vers onze heures du soir et une deuxième dose vers trois heures du matin. Même à ces doses des phénomènes fâcheux sont possibles.

On n'oubliera pas que le chloralose, médicament psychique, doit être manié avec une extrême prudence chez les sujets psychiques (Choupe).

Suivant Maragliano, les doses doivent être plus minimes pour les femmes que pour les hommes. Cet auteur conseille de tâter la susceptibilité des sujets en commençant par 0^{gr},10 centigrammes et en augmentant de 0^{gr},10 en 0^{gr},10 jusqu'à ce que l'on obtienne l'effet désiré.

Le chloralose s'administre en cachets.

Hypnal.

Si l'on mélange du chloral et de l'antipyrine, il se forme un dépôt huileux, insoluble (Blainville), et par ce fait inerte, mais qui se prend, dans certaines conditions, en une masse de cristaux solubles et actifs.

Ces cristaux s'obtiennent plus facilement, si l'on fait réagir, l'une sur l'autre, des solutions très concentrées d'antipyrine et de chloral, l'antipyrine étant en excès, et si l'on agite le mélange (Bonnet, Béhal). Ils sont une combinaison de 45 parties en poids de chloral avec 55 parties d'an-

tipyrine, dont le nom chimique serait *trichloracétyl-phényl-diméthyl-pyrazolone*, et qu'on désigne sous le nom d'*hypnal* (Bonnet, Bardet), ou de *monochloral-antipyrine*.

Si l'on prend des solutions concentrées contenant, l'une, 2 molécules d'hydrate de chloral, et l'autre, une molécule d'antipyrine, les cristaux formés contiennent 2 molécules d'hydrate de chloral; c'est le *bi-chloral antipyrine*.

L'hypnal ou mono-chloral-antipyrine cristallise en énormes cristaux rhombiques, transparents, inodores, de saveur salée, n'ayant plus la saveur caustique du chloral ni l'amertume de l'antipyrine. Il se dissout dans treize parties d'eau froide et cinq à six d'eau chaude; il est très soluble dans l'alcool. Il fond à 67° environ. Traité par une base diluée, il se dédouble en antipyrine et en chloral. Il donne du chloroforme sous l'influence de la chaleur.

Une solution d'hypnal rougit fortement quand on l'additionne de perchlorure de fer. La combinaison de 1 molécule d'antipyrine et 1 molécule de chloral *anhydre* (Reuter), qui est inactive, ne présente pas cette réaction.

Suivant Bardet¹, l'hypnal possède à la fois les propriétés hypnotiques du chloral et les propriétés analgésiques de l'antipyrine. 1 gramme de cette substance est suffisant pour produire facilement un sommeil calme de plusieurs heures chez les gens qui souffrent. Ces résultats ont été confirmés par M^{mo} Frankel. La dose active, hypnotique et analgésique est donc très faible. Les phénomènes spasmodiques, en particulier la toux, ont paru singulièrement atténués. G. Sée est moins favorable à l'hypnal.

Suivant G. Sée² le monochloral et le chloral antipyrine agissent comme le chloral; mais leur action dépressive sur le cœur et les vaisseaux est moindre. La dose toxique est d'environ 1 gramme par kilogramme d'animal (chien). L'action du chloral masque celle de l'antipyrine et empêche les convulsions qu'on observe à la suite de fortes doses de ce dernier médicament.

Le mono et le bichloral antipyrine sont somnifères pour l'homme à la dose de 2 à 3 grammes; ils n'auraient aucune action paralgésiante. Ils doivent être proscrits chez les cardiaques, sauf chez les aortiques dans la période de compensation. Ils n'ont aucune action sur la dyspnée. On

1. Bardet, *Soc. thérap.*, 12 mars 1890.

2. G. Sée, *Médecine moderne*, 1890, p. 975.

les a vus parfois augmenter légèrement la diurèse. G. Sée les considère comme inférieurs au sulfonal et aux somnifères de la série chloralique (chloralamide et chloralimide).

Bardet en recommande l'emploi dans l'insomnie, les névralgies dentaires, la laryngite striduleuse, l'éclampsie, la céphalée, etc.; il le préfère au chloral chez les enfants.

Doses. — 1 gramme en une ou deux fois comme *hypnotique*, et jusqu'à 2 grammes comme *hypnotique analgésique* en cachets, capsules à 25 centigrammes, potion alcoolisée, sirop, élixir. On recommande : chartreuse, 4 grammes; eau, 15 grammes; hypnal, 1 ou 2 grammes, dans un julep gommeux (M^{me} Frankel).

Chloralamide.

Le chloralamide ou chloralformamide, $\text{CCl}^3\text{CH} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{Az} \end{matrix} \text{HCHO}$ a été introduit dans la thérapeutique par von Mering. On l'obtient en combinant le formiamide avec le chloral anhydre.

Il se présente sous forme de cristaux brillants, incolores, inodores, de saveur légèrement amère, mais sans causticité. Il se dissout dans 9 parties d'eau froide, et 1 partie 1/2 d'alcool à 96°; il est insoluble dans l'éther et assez soluble dans l'eau chaude, mais, au-dessus de 60°, il se dédouble; cette décomposition se produit très facilement en présence des alcalins.

Action physiologique. — Il est probable que le chloralamide se décompose dans le sang alcalin en chloral et en formiamide, car on retrouve dans l'urine de l'acide uro-chloralique (Kny).

Ce médicament n'est pas caustique et il paraît peu toxique. On a pu en administrer 4 grammes à l'homme sans accident sérieux. Aux doses de 2 à 3 grammes, il provoque le sommeil en 30 à 45 minutes (Reichmann¹), avec diminution des réflexes. Hagen et Hufler, Rabow, Peiper sont d'accord sur cette propriété hypnotique, qui est toutefois un peu moindre que celle du chloral (Rabow, Kny, Hagemann et Strauss, etc.); 3 grammes de chloralamide équivaldraient à 2 grammes de chloral. Le sommeil est pro-

1. Reichmann, *Deutsche med. Wochenschrift*, août 1889.

fond et peut durer de six à dix heures. Le réveil est naturel et ne s'accompagne ordinairement ni de lourdeur de tête, ni d'aucun malaise; parfois seulement, les malades éprouvent un peu de céphalalgie. Il faut ajouter que Alt accuse 12 insuccès sur 41 malades et que Mairat et Bosc ont noté dans plusieurs cas une période d'excitation avant le sommeil.

Le chloralamide diminue l'irritabilité réflexe de la moelle, mais ne produit aucune influence sur la sensibilité périphérique (J. Gordon).

Au-dessus de 3 grammes, le chloralamide provoque un état vertigineux fort pénible qui peut durer plusieurs heures, une excitation loquace, de la céphalalgie et des nausées (Alt); aussi ne doit-on pas dépasser la dose de 4 grammes (Langgaard). On a attribué aussi, dans quelques cas, à ce médicament, le développement de douleurs gastralgiques. Chez le chien, son ingestion détermine des désordres gastro-intestinaux. Le chloralamide ne semble pas s'accumuler, et l'accoutumance, si elle existe, est très lente.

Pour Kny, la pression sanguine n'est pas abaissée sous l'influence de cet hypnotique; pour Langgaard, elle l'est notablement, ce qui serait simplement la conséquence de l'état de sommeil suivant von Mering et Zuntz.

En résumé, le peu qu'on sait du chloralamide montre une grande analogie d'action avec le chloral (Malakowsky).

Indications. — Le chloralamide est particulièrement indiqué dans la *neurasthénie*, dans la gastralgie, dans l'asthme (Peiper), dans l'insomnie des vieillards et dans l'insomnie simple.

Son emploi paraît devoir être évité ou réservé chez les cardiaques, les cardiaco-pulmonaires et dans les maladies infectieuses compliquées d'affaiblissement du cœur (Robinson).

Doses. — Dose moyenne : 1^{er},50 pour les femmes, 3 grammes pour les hommes, en paquets, cachets, dragées à 0^{er},25 ou mieux en potion (J. Gordon indique comme dose moyenne 1^{er},50, Bilhaut 2 à 3 grammes):