

l'uréthane dans le chloral. Il se présente sous l'aspect de cristaux très amers, peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool.

Ce médicament paraît un hypnotique faible, inférieur au chloral (Schmitt et Parisot), et même à l'uréthane (Hübner et Sticker); toutefois Poppi le place au-dessus de ce dernier. Il est souvent mal toléré et provoque facilement des troubles digestifs. Les cardiaques le supporteraient bien.

Doses : 1 à 4 grammes en potion ou cachets.

Somnal. — Le somnal ou éthyl-chloral-uréthane, découvert par Radlauer, est un corps déliquescent incolore, amer, facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool. Les avis sont partagés sur sa valeur hypnotique; en définitive, on considère ce corps comme insuffisamment étudié; on a même contesté que ce fût un médicament bien défini, différent du chloral-uréthane. Toutefois, plus récemment, (*Wiener méd. Presse*, 1892, n° 26) Myers conclut d'une étude sur le somnal que, à doses moyennes, ce corps est un excellent somnifère, que le sommeil dure plusieurs heures, ne s'accompagne d'aucun effet accessoire fâcheux et n'agit pas sur le cœur. Il est inefficace dans les insomnies douloureuses.

Dose : 2 grammes.

Hypnone.

L'*acétophénone*, méthyle-benzoïle, ou méthylphénylacétone, ou mieux, paraît-il, phénylméthylcarbonyle (Friedel), $C^8H^8O = C^6H^5 - CO - CH^3$, a été introduit dans la thérapeutique par Dujardin-Beaumetz et Bardet¹ (1885) qui lui ont donné le nom thérapeutique d'*hypnone*, et étudié par Grasset, Laborde, Mairet et Combemale, L. Maignien, etc.

C'est un liquide incolore, mobile, très réfringent, volatil, d'une odeur persistante qui rappelle à la fois celle de l'essence d'amandes amères et celle de la fleur d'oranger, insoluble dans l'eau et dans la glycérine, très soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme et les huiles. On l'obtient par distillation sèche d'un mélange à parties égales d'acétate et de benzoate de calcium, puis en purifiant le produit par des distillations successives.

Action physiologique. — L'acétophénone s'élimine par le poumon et par les urines. C'est un irritant local assez énergique. Son pouvoir toxique paraît assez élevé. Au point de vue de son action hypnotique, les effets observés par les divers auteurs ne concordent pas; ils paraissent variables suivant qu'on les étudie sur l'*homme* ou sur les *animaux*.

1. Dujardin-Beaumetz et Bardet, *Ac. des sciences*, 9 novembre 1885.

Expériences sur les animaux. — Une injection sous-cutanée de 0^{gr},50 amène chez le cobaye un engourdissement hypnotique, puis le coma, et enfin la mort au bout de quatre à six heures. A l'autopsie, on trouve le cœur en diastole et des ecchymoses sous-pléurales (Dujardin-Beaumetz¹). L'injection sous-cutanée de 2 grammes d'hypnone dans la patte d'un lapin amène la perte de sensibilité de cette patte, un abaissement de température, puis une inertie absolue; au bout de vingt-quatre heures l'action a disparu. Chez le chien, l'injection sous-cutanée de 3 grammes ne produit pas d'effet hypnotique (Dujardin-Beaumetz et Bardet, Laborde, Grasset), mais l'ingestion d'hypnone avec un véhicule qui empêche l'irritation de l'estomac (glycérine et eau, Laborde) détermine un sommeil très léger.

L'injection intra-veineuse d'un centimètre cube d'hypnone chez un chien amène: 1° un *sommeil* profond avec anesthésie et analgésie, mais la dose nécessaire pour produire le sommeil est toxique, l'animal ne se réveille plus; 2° une dépression considérable de la tension sanguine; 3° des modifications de la respiration qui devient entrecoupée et irrégulière; 4° l'abaissement de la température; 5° la mort au bout de cinq à six heures, avec infiltrations sanguines du poumon, du foie et des reins, et passage des éléments du sang dans les urines (Laborde²).

Recherchant le mécanisme de l'action de l'hypnone, Laborde a reconnu que cette substance *atténue* notablement l'*excitabilité cérébrale*, qu'elle réduit dans une certaine mesure les mouvements d'expansion de la masse cérébrale et qu'elle altère les éléments du sang. Cette altération consiste en: 1° une augmentation de l'acide carbonique; 2° une diminution de l'oxygène, la capacité respiratoire du sang restant la même; 3° une augmentation de glycose dans le sang. L'action de l'hypnone sur le sang se manifeste donc surtout par des phénomènes

1. Dujardin-Beaumetz, *Nouvelles médications*, p. 161.

2. Laborde, *Soc. biol.*, 12 décembre 1885.

d'asphyxie, mais ce n'est pas un poison hématique vrai (Laborde et Quinquaud¹).

Laborde conclut de ses expériences que, dans les effets de l'hypnone, il s'agit d'une action primitive sur les phénomènes de tension intra-vasculaire, liés à l'influence fonctionnelle du cœur et non à des influences périphériques. Il convient donc d'apporter une certaine réserve dans les applications thérapeutiques de l'acétophénone.

D'autres expérimentateurs n'ont obtenu que des résultats *négatifs* : expériences sur des singes et sur des chiens (Grasset); mais l'injection, dans la trachée des chiens, de 0^{gr},25 d'acétophénone pure a provoqué un léger sommeil².

Mairet et Combemale ont observé chez un chien auquel ils avaient administré 0^{gr},90 d'hypnone plusieurs jours de suite, des phénomènes de *dénutrition* consistant en un *amaigrissement* rapide et une diminution rapide de l'hémoglobine.

L. Magnien conclut des expériences qu'il a entreprises dans le laboratoire d'Arloing que l'acétophénone n'est pas un somnifère; ce n'est qu'au prix d'un empoisonnement absolu qu'on arrive à plonger les animaux, non dans le sommeil, mais dans le coma.

A *faible dose* l'hypnone *accélère le pouls* et diminue son amplitude; à dose toxique, elle détermine un état de paralysie plus ou moins prononcé de la fibre cardiaque.

Laborde, Mairet et Combemale ont signalé d'autre part cette action paralysante sur les muscles volontaires sous l'influence de doses toxiques.

On voit d'après ces données qu'il est difficile de tirer une conclusion des expériences pratiquées sur les animaux. On retrouve partout cependant que l'acétophénone a une action *dépressive* sur le *système nerveux* et la *circulation*.

1. Laborde et Quinquaud, *Soc. biol.*, 19 avril 1886.

2. Grasset, *Semaine méd.*, 9 décembre 1885, et *Soc. biol.*, 19 déc. 1885.

Observations sur l'homme. — Chez l'homme, Dujardin-Beaumetz a obtenu, au bout de vingt à quarante-cinq minutes, avec 20 centigrammes d'hypnone sous forme de capsules, un sommeil ordinairement calme, assez profond; le réveil est en général facile, sans nausées ni inappétence. Dans d'autres cas il a observé de la céphalalgie et de la pesanteur de tête; il n'a noté d'ailleurs aucune modification dans l'économie, aucune altération du sang au spectroscope, aucun trouble de la respiration ni de la circulation; mais les effets hypnotiques ont été inconstants.

Lailler¹ attribue à l'hypnone une certaine action sédative dans le délire des aliénés. Sur treize malades atteints de différentes formes d'aliénation mentale, l'hypnone a produit quatre fois le sommeil et le calme absolu, cinq fois un calme et un sommeil satisfaisants, deux fois la disparition de l'agitation sans sommeil; elle est restée trois fois sans effets.

Mairet et Combemale ont observé quelquefois une diminution de l'agitation nocturne chez les alcooliques et chez plusieurs paralytiques généraux; mais l'hypnone est restée sans influence sur l'agitation musculaire chez le maniaque, l'épileptique et l'idiot. Dans aucun cas, chez les aliénés, elle n'a produit d'effet hypnotique vrai.

Que conclure de ces résultats? Les expériences sur les animaux n'ont qu'une importance tout à fait relative quand il s'agit de somnifères; on sait quelle résistance les lapins et les pigeons apportent à l'action de la narcéine et de la morphine. Elles ne sauraient donc prouver en principe, comme on l'a prétendu, que l'hypnone est à rejeter de la thérapeutique. Chez l'homme, on a obtenu quelquefois le sommeil, assez souvent une sédation; aussi, même en faisant la part de l'action suggestive et des coïncidences, peut-on conclure que l'hypnone a une action sédative sur le système nerveux. Dujardin-Beaumetz me semble avoir dit le dernier mot de la question au point de vue hypnotique de l'hypnone, en

1. Lailler, *Annales médico-psychologiques*, 1886.

concluant que ce médicament paraît « favoriser le sommeil plutôt que de le provoquer », d'ailleurs; aux doses thérapeutiques de 0^{gr},20 à 0^{gr},40, il n'est ni analgésique, ni anesthésique. On comprend ainsi pourquoi, sur vingt-deux aliénés, Mairet et Combemale n'ont enregistré qu'un succès. En résumé, l'hypnone est tout au plus un hypnotique faible et infidèle sur lequel on ne peut compter, mais qui peut préparer le sommeil par la dépression qu'il détermine sur la circulation cérébrale.

L'hypnone augmente dans de notables proportions l'effet anesthésique du chloroforme et du chloral (Dubois et Bidot); elle se montrerait bien supérieure à la morphine à ce point de vue.

Mairet et Combemale ont noté sous son influence une augmentation de la quantité d'urine.

Indications. — L'hypnone n'étant ni anesthésique, ni analgésique aux doses thérapeutiques, ne saurait avoir aucune action sur les insomnies douloureuses ni sur l'insomnie qui est entretenue par les quintes de toux; elle est sans action sur l'insomnie fébrile ni sur celle des morphinomanes, mais elle peut avoir quelque utilité pour combattre l'insomnie nerveuse ou celle produite par les excès alcooliques ou les travaux intellectuels prolongés (Dujardin-Beaumetz, Huchard, E. Labbé). Il faut cesser le médicament s'il ne produit pas le sommeil. On a reconnu en effet que, en élevant les doses, l'action hypnotique ne se produit pas (Dujardin-Beaumetz). En définitive, c'est un médicament sur lequel le praticien ne peut pas compter.

Il est *contre-indiqué* chez les cardiaques.

Modes d'administration et doses. — Doses : 0^{gr},15 à 0^{gr},30 ou 4 à 8 gouttes en potion, looch, sirop ou capsules, *en une seule fois*. Les doses fractionnées échouent.

Chaque goutte d'hypnone (au compte-goutte calibré à 3 millimètres) pèse environ 2 centigrammes et demi (Bardet).

La solution exige la présence de la glycérine ou de l'alcool.

Hypnone	VI gouttes.
Glycérine	10 grammes.
Looch	50 —
	C. PAUL.

Hypnone	I goutte.
Alcool à 90°	1 gramme.
Sirop de fleurs d'oranger	6 —
	VIGIER.

Une cuillerée à café représente une goutte.

On fait des capsules de 0^{gr},05; on en donne 3 à 8.

Les injections hypodermiques sont trop irritantes pour être employées.

Hydrate d'amylène.

L'hydrate d'amylène, C⁵H¹⁰.H²O (alcool pseudo-amylique, diméthyl-éthyl-carbonile), est un liquide oléagineux, incolore, d'une odeur pénétrante rappelant celle du camphre et de la paraldéhyde, de saveur fraîche comme celle de la menthe; il est soluble dans 8 parties d'eau, en toutes proportions dans l'alcool, l'éther et le chloroforme; il bout à 102°. On l'obtient par l'action de l'acide sulfurique dilué d'un tiers d'eau, sur l'amylène, lequel provient de l'action de l'alcool amylique de fermentation sur le chlorure de zinc.

Ce corps a été étudié par von Mering, Eskoff, Gürtler, Buschan, etc., dont les travaux ont été analysés par Lépine (*Semaine méd.*, 1888, p. 441).

Action physiologique. — Dix à vingt minutes après l'injection de 2 à 4 grammes d'hydrate d'amylène, un lapin tombe dans un profond sommeil; au réveil il est bien portant. Chez le chien, une dose correspondante agit de même; 8 grammes de cette substance déterminent chez un chien de 9 kilogrammes un sommeil très profond, sans modification sensible du cœur; les mouvements respiratoires sont peu ralentis, le réveil est naturel. A moins de doses excessives, l'hydrate d'amylène n'abaisse pas la pression sanguine.

L'hydrate d'amylène n'a pas de mauvais goût et n'occasionne pas de renvois désagréables.

Buschan a observé sur lui-même, deux ou trois minutes après l'ingestion du médicament, de la mydriase, une accélération du pouls avec tension de l'artère, puis une tendance invincible au sommeil. Le sommeil a duré huit

à neuf heures. Au réveil, l'esprit était libre; aucun phénomène désagréable.

L'hydrate d'amylène paraît affecter exclusivement les hémisphères cérébraux; il n'influence la moelle qu'à haute dose, et le bulbe qu'à dose excessive.

Indications. — Sur soixante malades (deux cardiaques, un alcoolique, plusieurs anémiques, phtisiques, fébricitants, etc.), v. Mering a obtenu presque constamment, avec une dose de 3 à 5 grammes, dans l'espace d'une demi-heure, un sommeil réparateur de six à dix heures. L'hydrate d'amylène n'est pas supérieur au chloral dans les insomnies douloureuses. Il ne produit, du reste, aucun effet fâcheux; une seule fois on a noté un peu de céphalalgie au réveil (v. Mering). A dose faible, il a parfois provoqué de l'excitation (Laves).

En résumé ce médicament tient le milieu entre le chloral et la paralaldéhyde: 2 grammes d'hydrate d'amylène produisent les mêmes effets hypnotiques que 1 gramme de chloral.

L'hydrate d'amylène peut être donné longtemps sans inconvénient, même à la dose de 4 grammes (Buschan). Il paraît remplir les mêmes indications que le chloral auquel il semble supérieur chez les *cardiaques*. Les résultats ont été assez satisfaisants chez les aliénés (Buschan).

Doses. — 3 grammes à 3^{gr},50 en potion, capsules, lavement, injections hypodermiques.

Méthylal.

Le *méthylal* (diméthylate de méthylène), $\text{CH}_3 \left\{ \begin{array}{l} \text{OCH}_3 \\ \text{OCH}_3 \end{array} \right.$ est un liquide incolore, limpide, très mobile, d'une odeur rappelant celle du chloroforme et de l'éther acétique, rougissant légèrement le tournesol, soluble dans 3 parties d'eau à 15°, dans l'alcool, l'éther, les huiles fixes et volatiles.

On l'obtient en distillant un mélange d'alcool méthylique, d'acide sulfurique et de peroxyde de manganèse, et purifiant le produit.

Le méthylal a été étudié par Personal, Krafft-Ebing, Mairet et Combemale, et Lemoine (de Lille).

Action physiologique. — Mairet et Combemale¹ ont

1. Mairet et Combemale, *Progrès médical*, 1887, n° 27, p. 3, et G. Lemoine (de Lille), *Gazette médicale*, 1887.

observé que, à une dose variant de 0^{gr},25 à 0^{gr},50 par kilogramme de poids du corps, le méthylal produit chez les animaux, au bout de 15 à 60 minutes, un *sommeil calme sans anesthésie*. Les réactions sont lentes. Avec 0^{gr},50, le sommeil devient plus profond, dure plusieurs heures; les excitations doivent être plus intenses pour le faire cesser. Au réveil l'animal est lourd, apathique, mais bientôt il revient complètement à lui. Entre 0^{gr},50 et 1^{gr},20, le sommeil devient invincible; on observe en outre une légère dilatation pupillaire, une fatigue musculaire considérable touchant de près à la parésie, l'élévation du pouls au début, et une salivation très marquée; puis le sommeil prend les caractères indiqués plus haut.

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

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

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

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

Chez l'homme, le méthylal produit des effets hypnotiques accusés. Le *sommeil* qu'il provoque s'accompagne

d'accélération du cœur, de diminution des mouvements respiratoires, et peut-être aussi d'un abaissement de la pression sanguine. Mais, en raison de sa rapide élimination, son action est passagère¹.

Indications. — Dans leurs études sur l'emploi de ce médicament chez les aliénés, Mairet et Combemale ont observé que l'effet hypnotique est nul dans la folie alcoolique et dans la période de début des folies simples; le méthylal réussit au contraire assez généralement dans la période d'état de ces folies simples, dans les insomnies liées à la démence simple, à la démence par athéromasie et à la démence paralytique.

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

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

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

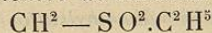
Doses. — 1 à 4 grammes dans une *potion* de 150 grammes.

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

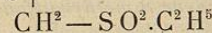
SULFONES.

Il existe un certain nombre de sulfones qui offrent des relations très intéressantes entre leurs propriétés physiologiques et leur constitution chimique. Ces relations ont été étudiées par Baumann et Kast dont les expériences ont porté sur des *mono* et des *disulfones* ressortissant uniquement à la série grasse; elles ont donné les résultats suivants¹:

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

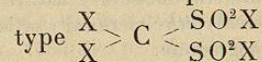


comme l'éthylène-diéthylsulfone | traversent



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

2^o 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^5):

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.

1. Baumann et Kast, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. XIV, p. 52.

On voit ainsi 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, 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 ; cette conclusion ressort de la comparaison suivante :

I. Méthényl-disulfones :

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

b) *Propylidène diméthylsulfone* : action somnifère de courte durée avec 0gr,60 par kilogramme chez le chien. Un sixième de la dose passe dans les urines.

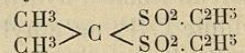
a) *Propylidène-diéthylsulfone* : 30 centigrammes par kilogramme produisent le sommeil ; somnolence qui dure quarante-huit heures ; traces dans les urines.

II. Cétones-disulfones :

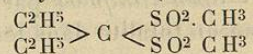
a) *Diméthylsulfone-diméthylméthane* : inactive ; totalement détruite.

b) *Diméthylsulfone méthyléthylméthane* : action somnifère de courte durée avec 0gr,60 par kilogramme.

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

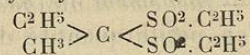


d) *Diméthylsulfone-diéthylméthane* (sulfonal renversé) :



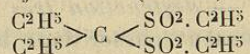
somnifère comme le sulfonal.

e) *Diéthylsulfone-méthyléthylméthane* (trional) :



plus somnifère que le sulfonal.

f) *Diéthylsulfone-diéthylméthane* (tétronal) :



plus actif que le trional.

Tels sont les principaux résultats des études si intéressantes 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.

* Sulfonal.

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

Le sulfonal a été étudié par Kast (*Berlin, klin. Wochenschrift.*, 16 avril 1888), Rabbas, Lépine (*Semaine médicale*, 1888, p. 441 ; 1890, p. 33 et 1894, p. 25), Mairet (*Bulletin médical*, 1889, p. 242), Salvétat (th. de Montpellier, 1888-89, n° 13), C. Paul, Huchard, etc. (*Soc. thérap.*, 1889), G. Sée (*Médecine moderne*, 1890, p. 441), Clerval (th. de Paris, 1890), etc.

Action physiologique. — Absorption et élimination.

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

Dans l'estomac, sa solubilité est favorisée par la présence de l'acide chlorhydrique, du chlorure de sodium et des autres sels ; il s'y dissout dans la proportion de 1 pour 200, et même de 1 pour 20 à condition d'ingérer préalablement de l'eau chaude. Dans les meilleures conditions, l'absorption est encore très lente parce que la dissolution est elle-même lente ; 5 grammes de sulfonal mettent deux heures pour se dissoudre complètement dans 100 grammes de suc gastrique artificiel à la température du sang