

commode 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 que ces inconvénients incommodent beaucoup, 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 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*, rapelant 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'olécrane); la face

1. Il résulte d'expériences de Girard et de Sawadowski que l'antipyrine *paralyserait 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.

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), de l'*urticaire* (Descheemaker) ou le type *bulleux*, parfois *pemphigoïde* (Veiel, Pettrini, Bodin¹).

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, la stomatite ulcéromembraneuse (Dalché), œdème des parties génitales observé par Veiel, Short, Moeller, Freudenberg), le cataracte 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 diphtéritiques, des rhumatisants, etc. 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 signalé 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,

1. Bodin, *Presse méd.*, 1895, p. 487.

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.

5° Lépine a rapporté qu'exceptionnellement l'antipyrine peut provoquer un accès de *fièvre*.

6° La *dyspnée* est fréquente ; elle peut affecter le type de Cheyne-Stokes. On a observé parfois des crises de suffocation dues soit à l'œdème de la glotte, soit à la convulsion des muscles du larynx.

7° Signalons enfin les *sueurs profuses*, la *salivation*, la *diminution de la sécrétion urinaire* et même la *réten-tion d'urine* (Drasche).

De tous ces accidents, les plus souvent observés ont été les nausées, la diarrhée, les douleurs épigastriques, les éruptions scarlatiniformes, le collapsus et la cyanose. Il n'est pas possible de dire si ces accidents tenaient à l'impureté du médicament, à une accumulation d'action, ou à des susceptibilités individuelles particulières. Mais le nombre des accidents est assez rare et leur bénignité assez assurée pour qu'on ne doive pas craindre d'administrer l'antipyrine même à haute dose, en tenant compte des données suivantes : 1° l'antipyrine, même à doses massives, est moins à craindre chez les malades apyréti-

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

ques que chez les fébricitants ; 2° chez les fébricitants, l'emploi des doses massives est plus particulièrement à craindre, d'où la nécessité d'un fractionnement des doses, qui donnera la certitude qu'on ne dépassera jamais de beaucoup la limite de la tolérance.

Le Comité de thérapeutique de l'association médicale britannique, à la suite de l'enquête qu'elle a entreprise sur ce sujet, considère comme dangereuses les doses supérieures à 0^{gr},60 centigrammes. On peut donc très bien admettre que, quelle que soit la dose quotidienne, elle devra toujours être fractionnée par doses de 0^{gr},50 qu'on pourra renouveler d'heure en heure. Toutefois chez les neurasthéniques, les déprimés et chez les dyspeptiques ainsi que dans les maladies à syncope comme la pleurésie, il est parfois prudent de fractionner encore davantage. J'ai vu, dans un cas de pleurésie tuberculeuse, un malade être incommodé (dyspnée, angoisse, frissons) par la dose de 0^{gr},50. Lépine cite un cas et Dalché un autre cas où la même dose détermina de vives douleurs stomacales. Duhourcau¹ a vu un érythème, étendu et tenace, provoqué par cette même dose.

Il faut savoir que : 1° le collapsus peut se produire, même avec des doses faibles ou moyennes (2 grammes, Jaccoud, moins de 1 gramme, Netter cité par Jaccoud, 2 grammes, observation personnelle) ; 2° de plus, le fait qu'une dose n'a pas provoqué de collapsus un jour donné n'est pas une garantie que la même dose ne produira pas cet accident l'un des jours suivants ; 3° les enfants *non fébricitants* supportent relativement mieux l'antipyrine que les adultes, surtout s'ils sont robustes (Friedlander, Dubousquet-Laborderie) ; 4° on doit toujours s'assurer de la *perméabilité rénale*² avant d'administrer de hautes doses d'antipyrine ; 5° les accidents sont plus communs chez les femmes que chez les hommes et chez les neurasthéniques et les débilités que chez les sujets résistants.

1. Duhourcau, *Soc. de thérap.*, 10 février 1897.

2. Voir avec les diurétiques le diagnostic de la perméabilité rénale.

Action antiseptique et antifermentative. — Elle est généralement considérée comme faible. Suivant A. Robin, elle est assez marquée, même à faible dose, et semble se manifester aussi bien dans l'organisme que dans les expériences de laboratoire. Enfin Brouardel et Loye ont vu que l'antipyrine est antifermentescible, antigermineuse et antiputrescible.

Cette question a été précisée par Visbecq¹ qui est arrivé aux conclusions suivantes : 1° L'antipyrine, à la dose de 1 pour 100, retarde considérablement l'action des ferments vivants ; à la dose de 5 pour 100, elle diminue d'une façon notable les produits formés et même peut les réduire à néant.

2° Aux mêmes doses, elle a les mêmes effets sur les ferments solubles, grâce, sans doute, à une combinaison formée avec les diastases.

3° Les agents de la putréfaction sont paralysés dans leur action avec une dose de 1 pour 100 ; à 5 pour 100 se forment (avec le sang) des combinaisons chimiques non encore déterminées.

4° A la dose de 5 pour 100 l'antipyrine empêche le développement des microbes et atténue leur virulence.

Indications. — 1. **Antipyrine antithermique.** — 1° *Rhumatisme articulaire aigu.* — Dans cette maladie, l'antipyrine agit à la fois comme analgésique, comme antithermique, et surtout évidemment, comme antiseptique ou antiparasitaire. Elle a une action à peu près égale à celle du salicylate de soude, comme rapidité et sûreté d'action. La comparaison que j'ai pu faire de ces deux médicaments dans un assez grand nombre de cas, me conduit aux deux conclusions suivantes, déjà formulées par G. Sée :

1° Le salicylate semble présenter une certaine supériorité dans les rhumatismes articulaires graves, généralisés, fébriles ;

2° L'antipyrine dépasse le salicylate dans les affections rhumatismales apyrétiques.

2. Visbecq, thèse de Lyon, 1892.

On peut considérer que 1 gramme d'antipyrine équivaut à un peu moins de 2 grammes de salicylate de soude dans le rhumatisme. La dose moyenne qu'il convient de donner est donc de 4 grammes d'antipyrine en huit doses de 0,50, à prendre les quatre premières à une heure d'intervalle, les quatre dernières à 2 heures d'intervalle.

L'antipyrine a, sur le salicylate, une supériorité marquée dans les cas de complications cardiaques, surtout quand le cœur est en état d'asthénie, parce que le salicylate est un dépresseur du cœur, tandis que l'antipyrine à dose thérapeutique ne produit généralement pas la moindre perturbation dans l'action contractile du myocarde. Clément¹ estime avec raison que l'antipyrine hâte la résolution des complications du côté des séreuses. Ces complications ne sont pas un obstacle à l'emploi des doses très élevées. Clément a pu administrer à une rhumatisante, âgée de soixante ans, une dose quotidienne de 5 grammes d'antipyrine, et quelquefois de 6 grammes, sans interruption pendant trois mois, si bien que pendant ce temps la malade a consommé plus de 500 grammes d'antipyrine et s'en est bien trouvée.

L'antipyrine réussit également dans le rhumatisme musculaire, mais l'action est peut-être moins nette. On peut en dire autant du rhumatisme chronique, qui pourtant, suivant G. Sée, est susceptible de guérir par l'antipyrine.

L'albuminurie n'est pas une contre-indication (Clément). — La *goutte* chronique peut se modifier comme le rhumatisme (G. Sée).

2° *Fièvre typhoïde.* — La fièvre cède facilement à l'antipyrine. Huchard a montré qu'en donnant 1 gramme d'antipyrine toutes les trois heures la dothiéntérie évolue sans fièvre. Suivant Clément, on pourrait assimiler l'action d'une certaine dose d'antipyrine, à celle produite par un bain froid ordinaire de 20° et de quinze minutes de durée. Cette dose serait de 1 gramme à 1^{gr},50

1. Clément, *Lyon médical*, t. LII, p. 567, et t. LIII, p. 39.

en une fois pour un adulte. Aussi Clément a-t-il adopté une pratique analogue à celle des bains froids. Il prend la température des malades toutes les trois heures, et donne 1 gramme d'antipyrine si celle-ci s'élève à 38°; il va jusqu'à 1^{er},25 et 1^{er},50 pendant la période d'état. Il a constaté, sous cette influence, l'absence d'aspect typhique, la cessation du délire, l'humidité habituelle de la langue, l'excellence de l'état général, la conservation des forces, l'absence de complications, et la rapidité de la convalescence. Il n'a observé d'autre complication que l'érythème.

Il ne semble pas que cette méthode doive se généraliser; les avantages en sont problématiques. Je ne crois pas exacte, d'après ce que j'ai vu, l'assimilation de 1 gramme ou 1^{er},50 d'antipyrine à un bain de 20° et de 15 minutes de durée. La température du typhoïdique s'abaisse il est vrai, mais il n'en résulte aucun autre effet salutaire: l'adynamie, la stupeur, l'inappétence, la diarrhée persistent; les urines restent rares. On n'a obtenu aucune amélioration; parfois même il semble que l'état du malade s'est aggravé. Cela est surtout vrai dans les deux premiers septénaires de la maladie, comme si l'antipyrine avait eu pour effet de retenir dans l'économie, par son action empêchante sur la dépuration urinaire, les toxines qui produisent les symptômes du début et de la période d'état. Dans le dernier stade au contraire l'antipyrine m'a souvent paru accélérer la défervescence. Aurait-elle l'avantage de retenir des substances qui deviendraient immunisantes à cette période de la maladie?

3° *Fièvre des tuberculeux*. — L'action de l'antipyrine a été particulièrement étudiée dans ce cas par Huchard, Daremberg, Lépine, Clément, etc. Ces auteurs ont remarqué que la fièvre est peu résistante, même pour des doses modérées. Toutefois, pour obtenir l'apyrexie, les doses doivent être élevées. Après de nombreux essais, Daremberg¹ propose la règle suivante: faire prendre 1 gramme

1. Daremberg, *Bull. gén. de thérap.*, t. CIX, p. 62, 1885.

d'antipyrine avant que le thermomètre ait atteint 37°,5; puis un nouveau gramme toutes les fois qu'en une heure le thermomètre a monté de plus de trois dixièmes de degré. Par ce moyen, on évite les sueurs qui se produiraient si l'on attendait pour donner le médicament que la fièvre fût élevée; par contre on est obligé d'atteindre des doses assez élevées (6 grammes), qui donnent lieu à des éruptions scarlatiniformes. D'ailleurs Daremberg ne donne pas l'antipyrine quand la fièvre est continue, mais seulement quand elle est rémittente.

Beaucoup de médecins prescrivent une dose de 1 gramme le soir au moment de la fièvre et l'on maintient l'abaissement obtenu en administrant 0,50 chacune des heures qui suivent, jusqu'à concurrence de 2 à 4 grammes. Il est rare qu'on obtienne par ce moyen une apyrexie complète ou même suffisante. De plus les sueurs sont très abondantes.

Huchard a remarqué qu'une dose de 2 grammes, administrée le soir, au moment de la fièvre, fait baisser la température d'un demi-degré après quinze à trente minutes; puis l'abaissement thermique s'accroît jusqu'à la normale en une heure et demie ou deux heures¹.

Je me borne à prescrire 0^{er},50 toutes les heures, à partir de 10 ou 11 heures du matin, jusqu'à concurrence de 1 à 2 ou 3 grammes suivant les cas. On évite ainsi les sueurs abondantes et l'abaissement thermique est suffisant.

3° *Pneumonie*. — L'antipyrine est le meilleur moyen d'abaisser la température dans la pneumonie; on est obligé de donner des doses assez élevées (au moins 3 à 4 grammes). Suivant Clément, avec 6 à 8 grammes répartis en cinq fois dans les vingt-quatre heures, on arriverait à hâter d'un jour ou deux la défervescence dans les formes graves, et de trois jours dans les formes moyennes. Il est indiqué de surveiller la défervescence et de suspendre le médicament dès qu'elle se produit.

1. Huchard, *Soc. de thérap.*, 10 décembre 1884 et 11 février 1885.

Huchard avait déjà remarqué que l'antipyrine exerce sur les affections congestives et inflammatoires de l'appareil respiratoire une sorte d'action élective.

4° *Erysipèle*. — La fièvre de l'érysipèle est très tenace; 5 à 6 grammes sont nécessaires pour l'abaisser.

5° *Fièvres telluriques*. — Antony¹ a montré que, dans les formes continues de la fièvre malarienne, l'antipyrine peut réussir là où la quinine était impuissante; il en a obtenu de bons résultats dans les formes rémittentes. C'est un excellent auxiliaire de la quinine, mais qui ne peut prétendre à détrôner cette dernière, car on ne peut compter qu'il puisse assurer la guérison définitive.

6° L'antipyrine a encore été employée avec succès dans la *fièvre de suppuration de la variole*, dans la *péritonite*, dans les *fièvres éruptives*, les *oreillons*, dans le *coup de chaleur*, etc.

7° *Fièvre en général*. — D'une façon générale, suivant Huchard, les deux véritables indications de l'antipyrine sont l'*hyperthermie* et la *continuité de la fièvre*; chercher à ramener quand même la température à son chiffre normal est un danger². A Robin va plus loin; tout agent qui diminue les oxydations doit être proscrit du traitement des fièvres et spécialement de la fièvre typhoïde, aussi l'antipyrine doit-elle « être distraite du groupe des vrais antipyrétiques et supprimée dans le traitement des pyrexies. » Cette conclusion n'a pas prévalu devant les bénéfices que la pratique retire de l'emploi de l'antipyrine. Ces bénéfices ne prouvent-ils pas que, en dehors de l'action sur la nutrition et sur le système nerveux, il y a une autre action à exploiter, qui est un renforcement de la lutte contre l'infection.

II. *Antipyrine analgésique*. — *Migraine*. — L'efficacité de l'antipyrine dans la migraine est des plus remarquables; il suffit souvent de 50 centigrammes à 1 gramme pour faire disparaître les accès légers; dans

1. Antony, *Arch. de méd. et de pharm. militaires*, t. X, p. 21, 1887.

2. Huchard, *Soc. de thérap.*, 11 février 1885.

les cas plus intenses, 1 à 2 grammes sont nécessaires (G. Sée). On donne alors 0^{gr},50 d'heure en heure à partir du réveil. Très souvent, après la deuxième dose l'accès se trouve enrayé; la douleur diminue généralement au bout de vingt à trente minutes. Le remède est administré dans un demi-verre d'eau fraîche.

2° Dans les *céphalées de surmenage scolaire*, l'antipyrine, à la dose de 2 à 3 grammes par jour, réussit à calmer la douleur de tête au bout de deux à trois jours, et à la faire disparaître complètement au bout de six semaines à deux mois de traitement (G. Sée).

3° *Névralgies*. — Les sciatiques les plus invétérées peuvent céder, mais non d'une façon certaine, à un traitement par l'usage interne de l'antipyrine. G. Sée pratique en même temps des injections sous-cutanées. Ce même traitement combiné a donné de beaux résultats à G. Sée dans les névralgies faciales. La dose d'antipyrine a été portée à 5 grammes par jour.

4° *Angines de poitrine*. — Suivant Huchard, l'antipyrine n'est pas d'un grand secours dans les angines de poitrine vraies, car dans ce cas, ce n'est pas la douleur qui constitue le danger, mais l'ischémie cardiaque. Dans les pseudo-angines, au contraire, la douleur étant l'élément capital de la maladie, l'antipyrine est indiquée. Pourtant G. Sée a rapporté quatre observations d'angine vraie dont les accès ont été coupés par des injections d'antipyrine et la respiration de pyridine.

5° L'antipyrine a encore été prescrite contre les *douleurs fulgurantes des ataxiques*, mais elle n'est réellement efficace qu'à très hautes doses (6 à 8 grammes).

6° Enfin elle peut être substituée à la morphine en injections sous-cutanées dans le traitement : a) des *coliques hépatiques et néphrétiques*; b) des *douleurs aiguës chez les cardiaques*; c) des *dyspnées* ou oppressions chez les asthmatiques. Dans les coliques hépatiques et les néphrétiques, l'antipyrine n'aurait pas suivant G. Sée, comme la morphine, l'inconvénient de diminuer les sécrétions biliaire et urinaire.