

Recherches expérimentales sur les anesthésiques locaux

Autor(en): **Sandoz, Maurice**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles**

Band (Jahr): **53 (1920)**

Heft 199

PDF erstellt am: **26.04.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-270538>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR LES
ANESTHÉSQUES LOCAUX

I

**Préparations et propriétés physiologiques
de la Tricaïne**

**(Phosphate de l'éther éthylique de l'acide
méta-amino-benzoïque)**

et de quelques-uns de ses dérivés

par le Dr **Maurice SANDOZ**

AVANT-PROPOS

Une des questions brûlantes, au cours des années 1914-1919, a été, sans nul doute, celle des anesthésiques.

Après lecture des ouvrages traitant de l'anesthésie locale, nous avons constaté une lacune qu'il nous a semblé opportun de combler.

Tout naturellement nous avons entrepris le travail qu'on va lire ; son seul mérite, à notre sens, est d'indiquer aux chercheurs une « substance mère » dont les dérivés sont et seraient intéressants à connaître.

Dr MAURICE SANDOZ.

Ecole de chimie de l'Université.
Lausanne 1920.

¹ Les principaux documents utilisés dans nos recherches sont : D. R. P., les ouvrages de Armand Gauthier, de Guareschi, et particulièrement, Die Arzneimittel, Synthèse par S. Frankel (Springer, édit.).

INTRODUCTION

Il se peut que le lecteur nous demande pourquoi nous paraissions porter tant d'intérêt à des substances de constitutions relativement simples, alors que souvent les substances plus complexes qui en dérivent sont seules utilisables.

Nous répondrons à ceci qu'il nous paraît juste de rechercher à connaître parfaitement les propriétés physiologiques d'une substance simple, dès lors on pourra souvent comprendre les causes qui président à l'activité biologique de ses dérivés plus complexes.

Ainsi l'on parviendra à déterminer de quelle façon l'introduction d'un nouveau groupe ou d'une chaîne latérale change les propriétés fondamentales de la substance initiale et l'on pourra prévoir comment il convient de modifier la formule d'un corps déterminé selon qu'on désire renforcer ou diminuer ses qualités précieuses ou nuisibles.

Il nous paraît en outre que la thérapeutique moderne s'embarrasse de plusieurs produits dont les effets secondaires inattendus peuvent être inopportuns.

Effectivement on trouve parmi les remèdes naturels ou synthétiques, beaucoup de substances dont les formules de constitution sont d'une très grande complexité, formules contenant souvent des groupes inutiles, nuisibles peut-être, qui sans altérer de manière bien visible l'effet primaire du remède, provoquent l'apparition de réactions secondaires souvent antagonistes.

Il y aurait en pareils cas, tout intérêt de chercher à simplifier dans la mesure du possible la formule défectueuse pour amener le corps à n'agir que dans une direction donnée.

Parlons de la cocaïne, par exemple ; voilà une substance qui insensibilise et anémie, c'est en outre un mydriatique.

Il se peut que ces multiples propriétés ne se contraignent pas, et c'est le cas.

Admettons cependant, que nous désirions obtenir une anesthésie locale sans anémie, ou bien une anémie sans mydriase, dès lors nous devons essayer de synthétiser des corps parents à la cocaïne, corps plus simples qu'elle, lui empruntant uniquement ses propriétés anesthésiques, ses propriétés mydriatiques, ou ses seules propriétés vaso-constrictrices.

En réalité ce problème se pose assez généralement ; ainsi l'on prescrit quelquefois des antiseptiques destinés à l'usage interne que certains groupes acétylamino rendent également antipyrétiques, ou bien encore des antipyrétiques qui libèrent dans l'organisme des alcools irritants, ce qui n'est guère plus heureux.

Supposons que l'on prescrive dans les cas de conjonctivite chronique des corps vaso-constricteurs, corps qui le sont effectivement mais que la présence de groupes inutiles rende irritants ; après la réaction salutaire due à la prédominance quantitative de l'activité vaso-constrictrice, on aura une hyperémie amenant les plus fâcheux résultats.

Il résulte de tout cela qu'il convient de chercher à introduire en thérapeutique des substances de constitution aussi simple que possible, on sera parfaitement fixé sur leurs effets, et si l'on désire un effet multiple il suffira d'avoir recours aux mélanges de substances, tandis qu'en utilisant les corps à formules compliquées, on risque d'ignorer toutes les réactions possibles de leurs groupes trop nombreux.

Si l'on admet la théorie de Ehrlich, qui localise dans les chaînes latérales une grande partie de l'activité d'un produit, des simplifications telles que nous les proposons auront d'heureuses conséquences.

Effectivement : Si l'on parvient à diminuer le poids

moléculaire d'une substance sans lui enlever ses chaînes latérales principales, on pourra diminuer dans la même proportion les doses à prescrire en posologie.

De cette façon on arrivera en choisissant convenablement des corps à faible poids moléculaire, à pouvoir prescrire de tels remèdes en très petites quantités : un organisme affaibli bénéficiera des propriétés thérapeutiques d'une substance sans devoir se livrer à des efforts considérables pour se délivrer de ses produits de décomposition.

Cette thèse se laisse défendre par de nombreux exemples.

Ainsi à poids égal le formol est beaucoup plus fortement antiseptique que ses homologues, car le groupement aldéhydique actif ne s'y trouve pas embarrassé par une longue chaîne de carbone et d'hydrogènes inactifs.

Le phénol agit plus efficacement que le β -naphtol parce que le groupe oxhydrile est rattaché dans le premier cas à la molécule légère du benzol, à la molécule plus encombrante de la naphthaline dans le second cas.

La toxicité du groupe -CN sera plus frappante dans le cyanure de potassium que dans les cyanures organiques, et, dans les cyanures organiques ou carbylamines, ce sont les corps à petit poids moléculaire qui sont les plus dangereux, toujours pour les mêmes raisons.

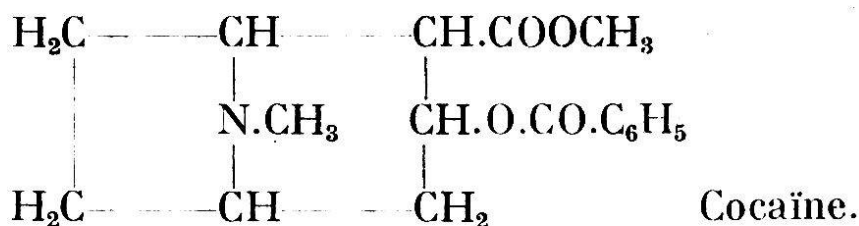
En lisant le court aperçu historique que nous donnons sur la synthèse des principaux anesthésiques, le lecteur verra que ce sont les considérations précédemment énoncées qui nous ont conduit à la préparation de la tricaïne.

Il comprendra aussi pourquoi nous ne parlons pas toujours des corps connus en respectant strictement l'ordre chronologique de leurs découvertes, mais pourquoi nous préférons partir des corps les plus complexes

pour arriver peu à peu à l'étude des substances qui possèdent le plus petit poids moléculaire.

CHAPITRE PREMIER

De la cocaïne et des rapports entre son activité et sa constitution.



Bien que l'usage des feuilles de coca remonte à l'antiquité et qu'en vertu de leurs propriétés stimulantes, ces feuilles aient représenté une unité monétaire dans le commerce des Indiens du Pérou, leur emploi en thérapeutique européenne est relativement récent. Jusqu'en 1860, date de la découverte de la cocaïne par NIEMANN¹ au laboratoire de WÖHLER, on utilisait les feuilles de coca et leur extrait comme tonique. DEMARLE signale en 1862 l'action anesthésique de leur base; en 1868 Moreno y Matz, étudiant à l'Université de Paris, présente une thèse dans laquelle il attire l'attention sur l'anesthésie que cet alcaloïde provoque sur les animaux; cependant ce ne fut que beaucoup plus tard (en 1884) que FREUND et KOLLER introduisirent l'emploi de la cocaïne en chirurgie.

Depuis lors cet alcaloïde n'a pas cessé d'être utilisé en raison de ses propriétés multiples, propriétés d'anesthésique, de vaso-constricteur, propriétés toniques, (ces dernières dues probablement en partie à la forte éléva-

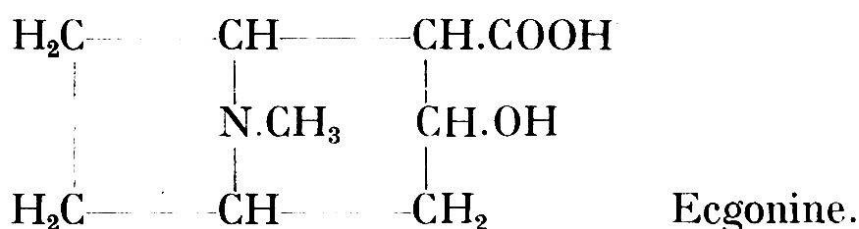
¹ Ann. Chem. Pharm. 114. (1860) S. 213. et Wittenstein's Vierteljahrsschr. f. Chem. Produkte., 9. S. 489.

tion de température que provoque son injection ou son ingestion¹.

Mais si l'emploi de cette base et de ses sels a été multiple, soit en ophtalmologie, soit en petite chirurgie dentaire ou autres, sa constitution n'a été cependant que récemment établie. On savait pourtant une chose, c'est que les alcalis décomposaient la cocaïne en trois corps, en alcool méthylique, en acide benzoïque et en un corps de constitution ignorée, l'ecgonine.

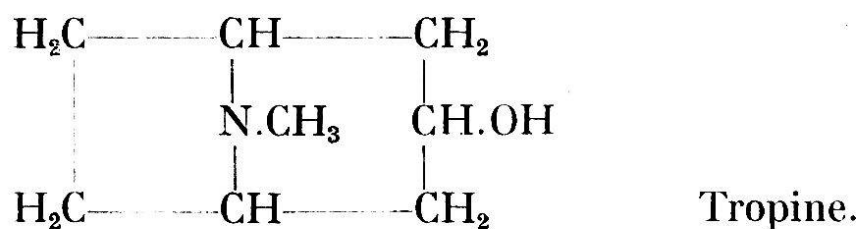
C'est la constitution de cette ecgonine qui fut déterminée par R. Willstätter et par examen de cette substance, on pouvait espérer comprendre le mode d'action de la cocaïne.

D'après Willstätter, l'ecgonine correspond à la formule :



Ce corps ressemble beaucoup au corps plus simple que l'on obtient en traitant l'atropine et ses dérivés par les alcalis et qu'on appelle tropine.

La constitution de la tropine a été également établie par Willstätter qui leur assigne la formule suivante :

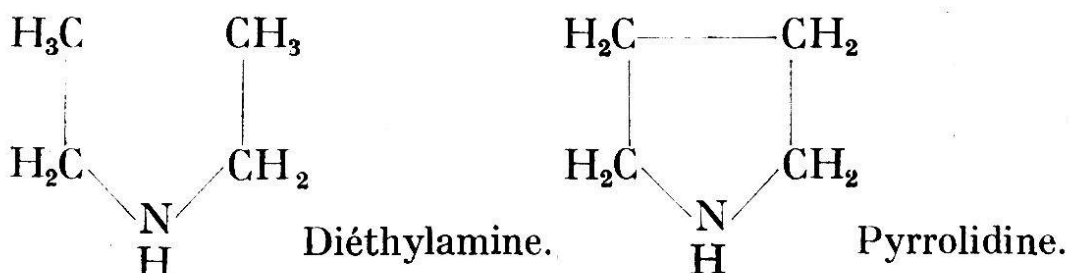


On peut dire que l'ecgonine est une tropine dans laquelle un hydrogène est substitué par un carboxyle.

Quant à la tropine même, on peut la définir comme une substance issue de la condensation d'un noyau pyrrolidique avec la pipéridine méthylée à l'azote.

¹ Ae PP. 37. 397 et 10.151.

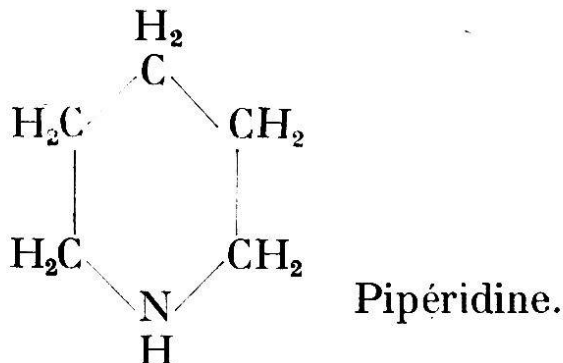
La pyrrolidine est un corps cyclique se rattachant à la diéthylamine.



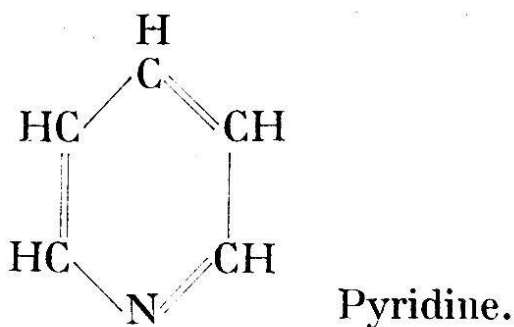
Comme l'expose FRANKEL dans l'ouvrage précité, une grande partie de l'activité des alcaloïdes est due à leur caractère de corps à chaîne fermée.

Nous voyons en effet la diéthylamine, relativement peu dangereuse, se transformer en pyrrolidine très toxique par simple fermeture du noyau pentagonal (la pyrrolidine agit un peu à la façon de la nicotine sur les batraciens).

Quant à la pipéridine :



c'est une substance peu toxique ; plus toxique cependant que le corps non réduit correspondant¹ : la pyridine.



¹ H. Hildebrandt. Liebigs. Ann. 322 128.

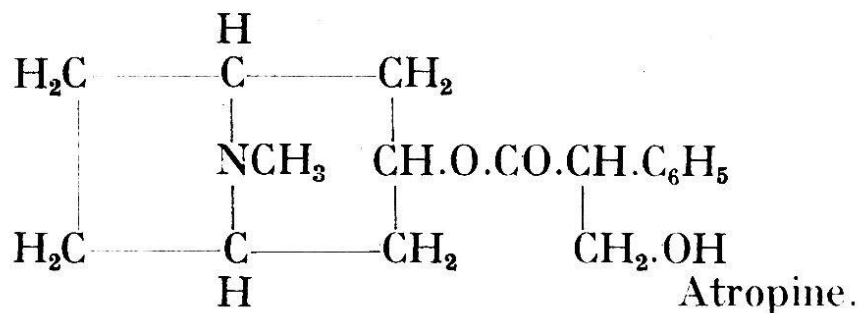
Tandis qu'à fortes doses la pyridine se borne à provoquer la disparition de la sensibilité¹, la pipéridine, en vertu de la présence d'un groupe imino, est physiologiquement beaucoup plus active.

Cette base augmente la pression sanguine par contraction des vaisseaux, se rapprochant par son mode d'action de la nicotine et de la pyrrolidine.

Malgré de telles parentés, la tropine est un corps sans grande activité physiologique. Cela ne laisserait pas de nous surprendre, si, lorsqu'on esthérifie cette base en introduisant des restes acides, on ne voyait aussitôt se multiplier cette activité.

Tandis que l'introduction des restes aliphatiques ne forme pas de corps éminemment toxiques, l'introduction de restes acides aromatiques nous livre les terribles toxiques des solanées.

L'atropine par exemple est l'éther de l'acide tropanique (α -phényl — β -oxypropionique) et de la tropine



son activité mydriatique est bien connue.

En résumé nous voyons que la tropine est un corps s'apparentant à plusieurs substances plus ou moins mydriatiques et paralysantes, mais que son activité dans ces directions ne se développe qu'au moment de son esthérification.

Dès lors nous ne nous attendrons plus à trouver en l'ecgonine une base très active, puisqu'elle ne diffère de la tropine que par substitution d'un carboxyle à un

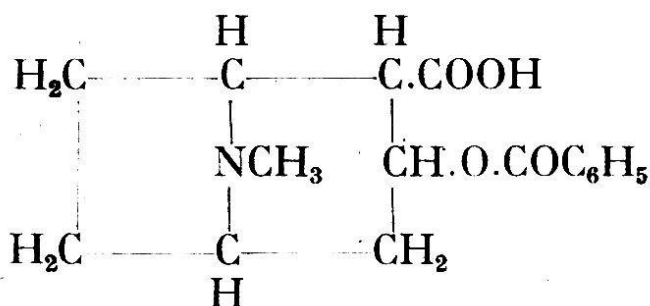
¹ Journ. of. physiol. 17. 292.

hydrogène et que la présence des carboxyles libres paralyse les propriétés physiologiques d'une substance comme nous le verrons tout à l'heure.

En effet des doses de 1 gramme et plus ne sont pas létales pour le lapin, à très forte dose, la mort survient cependant par paralysie générale.

Maintenant essayons de combiner l'ecgonine avec les deux corps qui se sont séparés d'elle par saponification et observons ce qui en résultera.

Si nous combinons l'ecgonine avec l'acide benzoïque, nous obtenons la benzoïl-ecgonine.

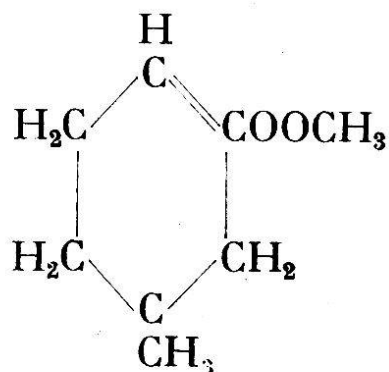


Là encore, nous avons à faire à un corps relativement peu actif, vingt fois moins toxique que la cocaïne. Nous attribuerons sans hésiter cette inactivité à la présence du groupe carboxyle libre.

Souvent, en effet, la liberté des groupes carboxyliques empêche toute manifestation de l'activité d'une substance.

L'exemple choisi par FRANKEL est particulièrement remarquable. Il s'agit des alcaloïdes de la noix d'Areck.

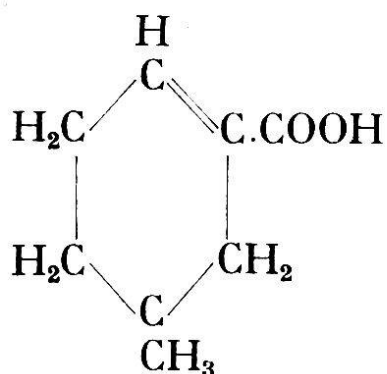
Cet alcaloïde, l'arécoline, correspond à la constitution suivante :



Arécoline.

c'est une substance que ses propriétés toxiques apparentent à la muscarine et à la pilocarpine.

L'arécaïdine que l'on obtient en saponifiant l'arécoline (saponification libérant le méthyle soudé au carboxyle) est un corps peu toxique, sans activité sur l'organisme.



Arécaïdine.

Si l'on examine d'autre part l'éther méthylique de l'ecgonine, là encore on se heurte à un corps inactif, nullement anesthésique; il paraît que ces qualités ne se développent qu'à l'introduction du reste aromatique, comme si ce reste servait d'intermédiaire entre l'organisme et le toxique.

En résumé l'ecgonine n'est pas anesthésique, ni son dérivé benzoylé seul, ou son éther méthylique seul. C'est la réunion de ces deux fonctions qui engendre les propriétés si caractéristiques de la cocaïne.

Essayons maintenant de remplacer le radical méthylique dans la benzoyl-ecgonine par d'autres radicaux alcooliques.

Tous les corps que l'on obtient sont anesthésiques. On a préparé et Merk a offert des cocaïnes éthyliques, butyliques, propyliques¹ qui n'offraient sans doute pas de grands avantages pratiques puisque ces dérivés n'ont point supplanté la substance originale.

Des considérations personnelles nous permettent cependant d'admettre que « l'éthylcocaïne » ne laisse pas d'être intéressante. Sa toxicité sera plus faible que celle

¹ Merk. B. B. 18. 2954. B. B. 21.48.

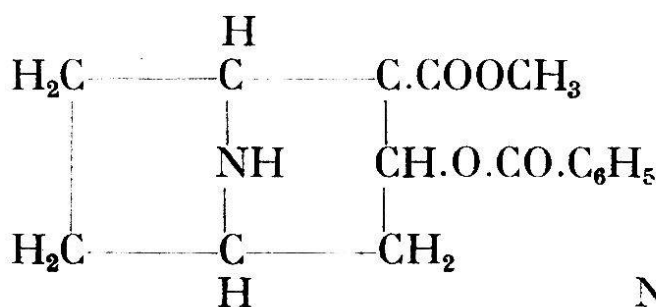
de tous les dérivés mentionnés; nous reviendrons plus tard sur ce point.

Si dans l'éther méthylique de l'ecgonine l'on remplace le radical benzoïque par d'autres radicaux acides, l'on observe une disparition partielle, voire même totale de l'action thérapeutique.

Nous pouvons dire que : « Si le reste carboxylique de l'ecgonine doit être esthérifié pour que les propriétés anesthésiantes de la base existent à l'état latent, il est indispensable pour que ces qualités se manifestent d'introduire le reste de benzoyle. » Ce reste jouirait avec ses propriétés de fixation, le rôle d'intermédiaire assigné aux haptophores dans la théorie chromo-chimique de Ehrlich.

Il semble donc que les propriétés mydriatiques de la cocaïne préexistent à l'état latent dans son noyau d'ecgonine, à constitution parente de la tropine, nous le répétons, et ses propriétés anesthésiques plus particulièrement liées à l'esthérification du carboxyle et à la présence d'un benzoyle fixateur.

Il est certain que la basicité de l'atome d'azote central joue cependant un grand rôle, si l'on renforce cette basicité en transformant la fonction amino en fonction « imino » la réaction anesthésique est considérablement augmentée, mais la toxicité des produits devenant trop grande s'oppose à leur application¹ (principe de la synthèse des norcocaïnes).

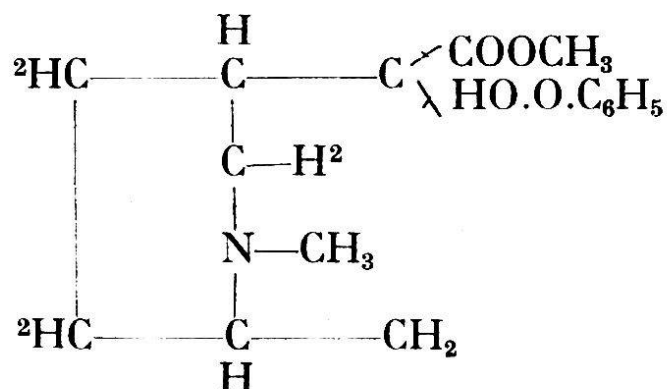


Norcocaïne.

¹ Haas, Süddeutsche Apothekerztg. 1890. 202.

Cependant la question n'est pas aussi simple que nous la présentons ici, car il convient d'observer que les positions respectives du carboxyle et de l'hydroxyle ne sont point sans importance.

Willstätter a préparé une ecgonine dont le dérivé méthylé et benzoylé demeure inactif ¹.



Plus tard nous signalerons encore l'importance de la place assignée aux groupes principaux.

CHAPITRE II

Succédanés de la cocaïne.

Les chimistes ne pouvaient manquer de se dire que la tropine, si proche parente de l'ecgonine, livrerait probablement des anesthésiques, si l'on benzoylait ce corps. Ce qui devait les renforcer dans cette opinion, c'est le fait que l'atropine est un calmant, dans le sens qu'elle apaise les contractions spasmodiques des muscles lisses ; c'est en outre un faible anesthésique ².

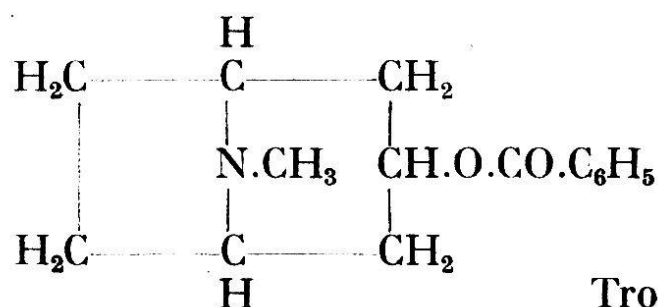
Aussi prépare-t-on l'éther benzoïque de l'atropine ; c'est un poison mais il est très nettement anesthésique.

On a d'autre part isolé d'un arbuste de Java un alcaloïde qui est un éther benzoïque de la pseudotropine, la

¹ D. R. P. 89597. B. B. 29.396 (1896).

² A. Filehne. Berliner Klin. Wochenschr. 1887. 107.

pseudotropine étant un isomère stéréo-chimique de la tropine.

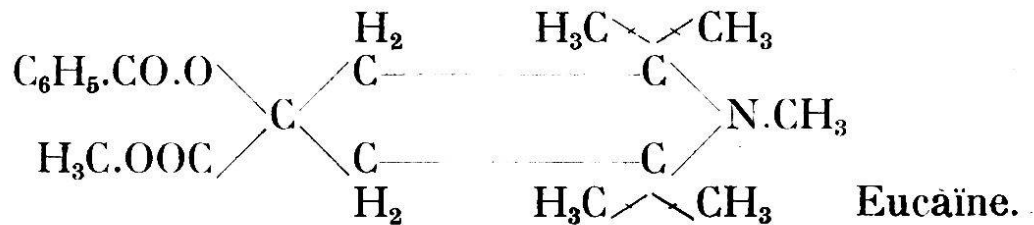


Tropacocaïne.

Cet alcaloïde, la *tropacocaïne* est utilisé¹, ses solutions sont remarquablement stables.

Puisque la cocaïne était, somme toute, un éther carboxylique, d'une amine cyclique oxhydrilée, on devait chercher à reproduire synthétiquement des corps analogues en partant d'amines cycliques simples.

Des travaux poursuivis dans cette direction conduisirent à la découverte de l'*eucaïne*.



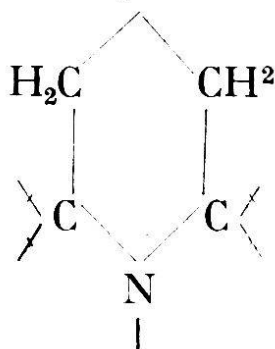
Eucaïne.

Cette substance obtenue à partir de l'acide triaceton-amido-carbonique est très stable, peu vénéneuse, mais son application sur la muqueuse est désagréable, elle tend en outre à provoquer de l'hyperémie.

En se basant sur le radical de l'eucaïne, on a fabriqué plus d'une cinquantaine de dérivés de cette substance en saturant² dans le schéma ci-dessous les valences du carbone par des hydrogènes, des méthyles, éthyles, phényles, la valence libre à l'azote par des radicaux alcooliques.

¹ Chadbourne : Brit. med. Journal 1892. 1402.

² Voyez D. R. P. 90.245.



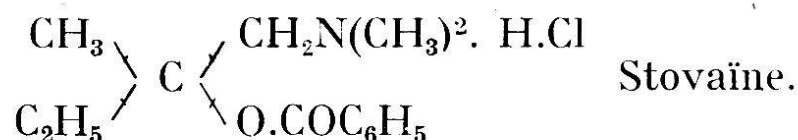
D'autres chercheurs ont porté leurs essais sur des amines non cycliques.

C'est à partir des amines grasses que Fourneau prépare la *Stovaïne*.

L'activité physiologique des monamines grasses est bien connue ; il suffit de citer les noms de choline, de névrine ou de muscarine pour évoquer des souvenirs de toxicité, mais il existe des amino-alcools différemment constitués ; entre autres les amino-alcools tertiaires que l'on obtient par réaction des alcools tertiaires chlorés sur l'ammoniaque ou sur les amines.

La plupart des éthers benzoïques de ces amino-alcools sont anesthésiants.

Par réaction du méthyl-éthylchlorure méthylcarbinol sur la diméthyl-amine, on obtient une telle amine. Le chlorhydrate de son éther benzoïque est justement la *stovaïne*.



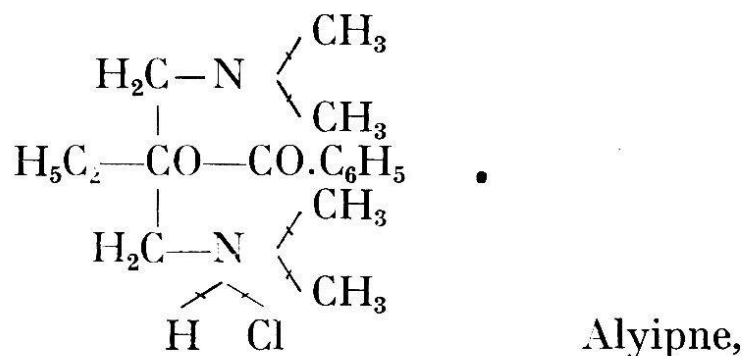
Vu sa faible toxicité et son injection indolore, la *stovaïne* est souvent employée.

Fourneau émet en hypothèse que l'action anesthésiante de la cocaïne ne résiderait point dans le groupe carboxyle méthylé (absent d'ailleurs dans la tropacocaïne) mais proviendrait de la présence dans un corps

d'un groupe amino-secondaire ou tertiaire, d'une fonction alcoolique tertiaire et de son esthérification par un radical aromatique.

Nous observons que la synthèse de l'éther méthylique de l'acide para-amino-benzoïque ne confirme pas cette façon de voir.

Nous signalerons encore pour mémoire le monochlorhydrate de l'alcool benzoyl 1-3, tétraméthyl-di-amino-2-éthylisopropylique.



C'est l'*alypine*, corps moins toxique que la cocaïne, provoquant l'anesthésie sans mydriase et sans ischémie¹.

En vertu des destructions de tissus que provoque cette substance en ses points d'injection, son emploi est limité.

La *novocaïne* est le chlorhydrate du para-amino-benzoyl-diéthyl-amino-éthanol.



Découverte par EINHORN, qui fit la plupart des travaux modernes sur les anesthésiques locaux, la novocaïne est également fabriquée en Suisse où elle est mise en vente sous le nom d'*atoxicocaïne*.

Les solutions injectables allemandes sont parfois préparées au moyen de carbonates !! En effet, il a été observé que pour un même anesthésique local, de tous

¹ Aypine : Impens und Hoffmann. Deutsche med. Wochenschrift, 1095, 29.

ses sels, ce sera souvent le bicarbonate qui possédera la plus grande activité; le pouvoir efficace peut doubler et même quintupler ainsi que cela a été remarqué justement pour la novocaïne.

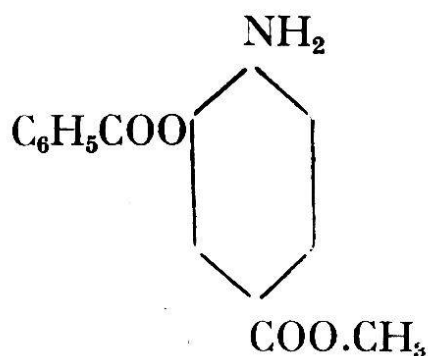
Cet anesthésique, novocaïne ou atoxicocaïne, est employé sur une très grande échelle pour tous les usages de la petite chirurgie; il est moins toxique que la cocaïne et ne produit jamais de collaps.

Par contre cette substance ne se prête pas à l'anesthésie des muqueuses par simple badigeonnage, elle n'insensibilise que par injection et ne peut donc être utilisée par les oto-rhino-laryngologues pour abolir la sensation des cautérisations superficielles.

Les chercheurs devraient forcément en arriver à tenter d'édifier des substances anesthésiques sur le noyau du benzol.

En effet on a de grandes facilités de rattacher à ce noyau cyclique toutes les chaînes latérales possibles, et maintenant que l'expérience avait démontré que l'azote basique n'avait rien perdu de son activité physiologique en n'étant pas compris dans le squelette du noyau, toutes les espérances étaient permises.

On tenta par exemple de préparer le corps suivant :

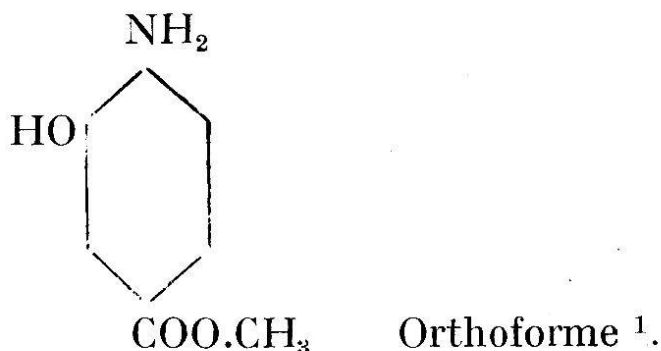


qui devait être remarquable, primo par la fonction basique du groupe amino, secondo par la présence du groupe haptaphore attaché à l'oxhydrile, enfin par la présence d'un carboxyle estherifié.

Et selon les prévisions, ce corps préparé par EINHORN en collaboration avec HEINZ, ce corps bien éloigné de la cocaïne par la nature de son noyau et assez semblable à cet alcaloïde par le nombre et la qualité de ses chaînes latérales, ce corps fut anesthésiant.

On pouvait s'attendre à voir disparaître cette propriété si l'on éliminait le groupe benzoyle.

Il n'en a rien été, car le nouveau composé auquel a été donné le nom d'orthoforme et qui correspond à la formule ci-dessous, fut encore plus anesthésiant que le précédent.



Il semble donc que si la substance anesthésique est édiflée sur le noyau benzenique, la présence d'une chaîne latérale contenant ce même noyau (haptophores) devient inutile.

L'orthoforme est une substance peu soluble et peu toxique qui n'agit pas directement sur la muqueuse ; pour qu'elle agisse il faut que l'on injecte ou que la muqueuse ne soit pas intacte.

Comme l'injection en est douloureuse, on n'emploie guère l'orthoforme que pour panser des blessures où les nerfs ont été mis à nu.

C'est maintenant qu'il convient de signaler l'action anesthésique de l'éther méthylique de l'acide para-amino-benzoïque.

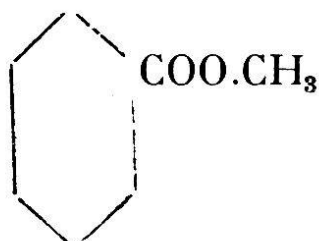
¹ Une foule de substances homologues et isomères furent éprouvées : Voyez D. R. P. 97.334, 97.335.



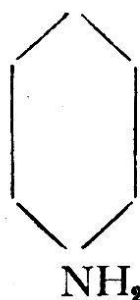
Ce corps est plus actif que l'orthoforme qui est son dérivé hydroxylé en ortho par rapport au groupe amino, c'est l'*anesthésine* de Ritsert.

L'anesthésiné est un corps solide, peu soluble, anesthésiant directement la muqueuse, il est peu toxique et les otto-rhino-laryngologues l'emploient fréquemment en insufflations sédatives.

Si l'on va plus loin encore dans la décomposition de tous ces corps qui dérivent l'un de l'autre, on l'aura remarqué, l'on obtient d'une part l'éther méthylique de l'acide benzoïque, substance aromatique antispasmodique



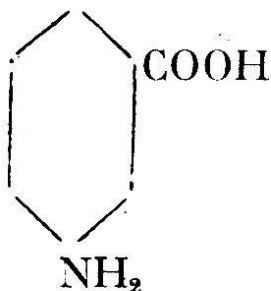
ou par disparition du carboxyle esthérifié l'aniline, toxique qui engendre une forte paralysie des muscles et des nerfs



Aniline.

et qui est douée en plus de propriétés convulsivantes.

Le terme intermédiaire de décomposition est l'acide para-amino benzoïque



que son carboxyle libre rend inoffensif et physiologiquement inactif.

EINHORN a édifié toute une série de corps plus ou moins anesthésiques qui sont les éthers des acides para-amino-salicylique et para-amino-benzoïque.

Il est d'usage de comprendre toutes ces substances dans un classement ayant à sa tête l'orthoforme.

Pour les raisons que nous avons exposées plus haut nous ne sommes pas d'accord avec cette manière de voir.

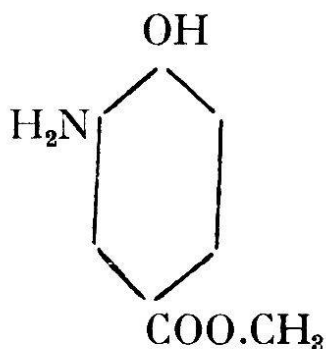
Le représentant du groupe n'est pas l'orthoforme, mais bien l'anesthésine, puisque c'est la substance la plus simple encore active que l'on puisse concevoir dans toute cette série.

CHAPITRE III

Préparation de la Tricaïne.

Nous en étions là dans nos recherches générales lorsque, dans la foule des substances préparées par EINHORN, substances dont l'activité s'expliquait puisqu'elles dérivent toutes de l'« anesthésine », leur substance mère, nous aperçûmes quelques substances également actives dans lesquelles le carboxyle esthérifié était situé en méta par rapport au groupe amino.

Nous citerons ici l'orthoforme « neu ».



Dès lors on pouvait se poser la question suivante :

Puisque l'étude des dérivés de l'acide para-amino-métaxybenzoïque avait conduit à la découverte d'une substance active plus simple (l'anesthésine) qui pouvait être considérée comme substance mère de toutes les autres, n'y avait-il pas lieu d'espérer en appliquant ce raisonnement aux dérivés de l'acide méta-amino--para-oxxybenzoïque de pouvoir isoler une nouvelle substance active ?

Il s'agissait en l'occurrence de l'éther méthylique de l'acide méta-amino-benzoïque.

Ayant parcouru toute la littérature dont nous disposions, nous eûmes la surprise de remarquer que, si la substance était connue ses propriétés physiologiques n'avaient pas été examinées.

C'est alors que nous préparâmes l'éther éthylique de l'acide méta-amino-benzoïque. Nous préparâmes l'éther éthylique et non l'éther méthylique parce que, en supposant que notre substance vienne à se saponifier dans l'organisme, il en résulterait la production d'alcool éthylique reconnu le moins toxique de tous les alcools.

Il semble en effet que le corps humain constamment exposé à brûler ce corps au cours des siècles, soit qu'il ait été ingéré volontairement sous forme de boissons alcooliques ou involontairement parce qu'il est présent dans une foule d'aliments fermentés, il semble que le

corps humain eût une facilité plus grande à se défendre et à se défaire de lui.

L'éther éthylique de l'acide méta-amino-benzoïque est un liquide sirupeux réfringent, incolore et faiblement aromatique. Ses propriétés physiques le rapprochent plus des anthranilates de méthyle ou d'éthyle que de l'anesthésine.

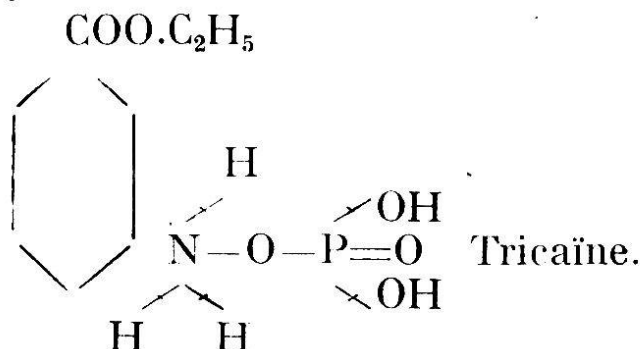
Bien qu'il soit peu soluble lorsqu'on l'agite avec de l'eau, la quantité minime de base dissoute suffit pour provoquer une insensibilisation lorsqu'on applique cette solution sur des muqueuses.

Il ne nous restait plus qu'à chercher à solubiliser le produit en utilisant pour cela la présence du groupe amino qui se laissait évidemment salifier.

Mais nous nous heurtâmes là à des difficultés pas tout à fait inattendues ; nous savions en effet que les sels d'anesthésine étaient presque inutilisables à cause de leur grande acidité.

Ici nous obtenions également un chlorhydrate franchement acide et de plus instable, les citrates et tartrates acides et irritants, mais il n'en fut pas de même de l'orthophosphate.

Ce phosphate primaire



est une substance incolore, éminemment cristallisable, soluble à 3 %, à 15°C., à 10 %, à 50°C. Son point de fusion est égal à 161°.

Par refroidissement le sel se dépose en longues aiguilles blanches.

La saveur de la substance est légèrement acide, puis chaude. A ces deux impressions initiales succède rapidement la sensation d'anesthésie de la langue et de toutes les muqueuses de la bouche ; l'action est plus intense et plus rapide que celle de la cocaïne, mais elle paraît plus superficielle.

La méthode de préparation de ce sel est exposée au brevet suisse + 76.372 ; il fut désigné par le nom de Tricaïne, désignation que nous conservons ici, car elle a toujours figuré dans la littérature s'occupant de notre produit.

Avant de nous intéresser davantage à l'action thérapeutique de la tricaïne, il nous a paru convenable d'en établir les propriétés toxicologiques.

M. Casimir Strzyzowski, professeur de chimie physiologique à l'Université de Lausanne, a bien voulu entreprendre cette étude que nous reproduisons ici.

Elle est intéressante non seulement par sa minutieuse exactitude, mais aussi par l'élégance des méthodes et, rappelons-le encore, parce qu'elle se rapporte à une substance qui a sa place à la tête de toute une série de dérivés.

CHAPITRE IV

Propriétés toxicologiques de la Tricaïne.

La Tricaïne supprime-t-elle le pouvoir dédoublant et fermentatif de la levure à l'égard du saccharose ?

Pour examiner l'action de la Tricaïne sur le protoplasma du blastomycète : *Saccharomyces cerevisiae* (faex compressa), les expériences suivantes ont été effectuées à la température de 32°.

N° de l'expérience	1	2	3	4	5	6	7	8
Quantité de Tricaïne utilisée pour chaque essai	0	0 g. 05	0 g. 10	0 g. 15	0 g. 20	0 g. 25	0 g. 30	0 g. 40
Eau	10 cc.	10 cc.	10 cc.	10 cc.	10 cc.	10 cc.	10 cc.	10 cc.
Saccharose	0 g. 1	0 g. 1	0 g. 1	0 g. 1	0 g. 1	0 g. 1	0 g. 1	0 g. 1
Levure ajoutée	1 gr.	1 gr.	1 gr.	1 gr.	1 gr.	1 gr.	1 gr.	1 gr.
Durée de la fermentation	6 heures							
Résultat du dégagement de CO ² exprimé en centimètres cubes à la température ordinaire	22,3 cc.	21,1 cc.	20,8 cc.	21,0 cc.	18,5 cc.	13,8 cc.	2,5 cc.	1,2 cc.

CONCLUSION : Sans le supprimer totalement à partir d'une concentration de 3‰, la Tricaïne diminue néanmoins d'une façon très intense le pouvoir dédoublant et fermentatif de la levure.

La Tricaïne précipite-t-elle l'albumine du sérum in vitro ?

Il a paru important d'établir avant tout si la Tricaïne, qui offre une réaction franchement acide mais qui nonobstant cette réaction pourrait servir éventuellement en application sous-cutanée, précipite, oui ou non, l'albumine. Pour répondre à cette question, les expériences suivantes ont été instituées.

N° de l'expérience	1	2	3	4	5
Sérum frais de lapin	0,1 cc.	0,1 cc.	0,1 cc.	0,1 cc.	0,1 cc.
A la surface de ce sérum on dépose une solution de Tricaïne à 1 %	0,1 cc.	0,25 cc.	0,5 cc.	1 cc.	—
Eau physiologique	—	—	—	—	1 cc.
Effet observé :	Trouble très prononcé avec une petite précipitation	Trouble assez prononcé Précipitation nulle	Trouble peu prononcé	Trouble faible	Trouble nul
Anneau opaque suivi après agitation de précipitation ou de trouble					

Ces précipitations (exp. 1 et 3) ou troubles (exp. 3 et 4) ne proviennent-ils pas de l'acide phosphorique, le constituant de la Tricaïne ?

Non, car une solution de 0,5 % d' H_3PO_4 déposée à la surface du même sérum ne produit pas instantanément un anneau comme le fait la Tricaïne. De plus, l'ensemble du liquide après agitation reste limpide et d'ailleurs l'acide orthophosphorique ne précipite pas l'albumine.

Les effets observés (exp. 1 et 2) ne sont-ils peut-être pas dus à l'alcalinité du sérum, alcalinité provoquant éventuellement une précipitation partielle du constituant basique de la Tricaïne, c'est-à-dire de l'éther éthylique de l'acide m-amino-benzoïque ?

Non, car le précipité formé (dans une nouvelle expérience effectuée en grand) est non seulement insoluble dans l'alcool à chaud, mais il fournit aussi une réaction xantoprotéique très nette ainsi que des réactions du biuret et de Millon positives.

CONCLUSION : La Tricaïne en solution de 1 % précipite partiellement in vitro l'albumine du sérum.

La Tricaine provoque-t-elle l'hémolyse ou l'agglutination des corpuscules sanguins ?

Cette question intéressant surtout la thérapeutique sous-cutanée et intraveineuse fut résolue par la mise en contact des globules rouges de lapin avec des doses croissantes de Tricaine. Dans ces expériences exposées ci-après, les globules ont été préalablement lavés et tous les essais opérés à la température ordinaire.

N° de l'expérience	1	2	3	4	5	6	7
Eau physiologique	0,5 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.
Quantité de Tricaine utilisée	0	0 g. 005	0 g. 0075	0 g. 01	0 g. 015	0 g. 02	0 g. 025
Globules sanguins fraîchement lavés	0.1 cc.	0.1 cc.	0.1 cc.	0.1 cc.	0.1 cc.	0.1 cc.	0.1 cc.
Phénomènes observés	Rien d'anormal	Dans tous les essais le sang finit par brunir. La vitesse de l'apparition de la teinte brun chocolat est proportionnelle à la concentration en Tricaine. Ceci résulte de mesures chronométriques exposées ci-dessous.					
Nombre de minutes au bout desquelles s'opère le virage du rouge écarlate en brun chocolat	—	11	8	6	3	2	1
Examen microscopique	Rien d'anormal	A l'examen microscopique on ne constate ni altération morphologique, ni agglutination évidente des corpuscules rouges. Ceux-ci ont seulement pâli à cause de la diffusion du pigment sanguin en dehors, c'est-à-dire à travers l'enveloppe globulaire.					
Examen spectroscopique	Spectre d'oxyhémoglobine	Pas de méthémoglobine ou d'autres dérivés sanguins présentant au spectroscopie des bandes d'absorption nettement définies.					

CONCLUSION : La Tricaine ne détermine ni destruction (hémolyse) ni agglutination des corpuscules rouges. Par contre elle provoque la diffusion extraglobulaire de la matière colorante du sang dans le solvant ambiant. L'oxyhémoglobine se transforme alors en un pigment brun qui ressemble à de la méthémoglobine mais qui n'en présente pas le spectre.

Effet de la Tricaïne sur les poissons rouges (*carassius*)

N° de l'expérience	1	2	3	4	5
Solution de Tricaïne utilisée	0,1 ‰	0,25 ‰	0,5 ‰	0,75 ‰	1 ‰
Volume de la solution dans laquelle les poissons rouges ont séjourné	1 litre	1 litre	1 litre	1 litre	1 litre
Durée de leur séjour	4 minutes	2 minutes	1,5 minute	1,5 minute	1 minute
Effet observé	Il n'y a ni agitation violente ni convulsion proprement dite, mais rapidement arrêt des fonctions respiratoires et locomotrices. Lorsque la résolution s'est établie, les poissons s'inclinent de côté (perte de l'équilibre statique) ne réagissent plus à des piqûres d'époin-				
Durée de l'anesthésie	20 minutes	30 minutes	40 minutes	55 minutes	57 minutes

CONCLUSION : Avec une solution de 0,1 ‰ (soit 1:10 000) l'effet anesthésique de la Tricaïne sur le poisson rouge se manifeste au bout de 5 à 10 minutes. Une solution de 1 ‰ anesthésie déjà au bout de 60 à 90 secondes, mais ne tue pas lorsqu'on prolonge son action jusqu'à 6 heures. Par contre, un séjour de 12 à 24 heures entraîne, dans une telle solution, chez le *Carassius auratus*, la mort.

uratus) . Poids des poissons : 22 à 195 grammes.

6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1° ₀₀	1° ₀₀	1° ₀₀	1° ₀₀	1° ₀₀	1° ₀₀	1° ₀₀	1°/00	1° ₀₀	1°/00
1 litre	1 litre	1 litre	1 litre	1 litre	1 litre	1 litre	1 litre	1 litre	1 litre
2* minutes	10 minutes	20 minutes	30 minutes	1 heure 11 minutes	3 heures	6 heures	12 heures	24 heures	24 heures
anesthésiant où ils ont séjourné de 1 minute à 6 heures, puis placés successivement dans deux ou trois eaux fraîches, ils recouvrent petit à petit leurs fonctions vitales. Ceci s'annonce généralement par des mouvements intermittents des nageoires ventrales. La reprise de la motilité et de la respiration, toujours irrégulières au début, a commencé après une anesthésie ayant duré :							La prolongation de l'anesthésie de 12 à 24 heures a provoqué tous jours la mort. Celle-ci ne fut admise que lorsque au bout de 5 à 6 jours les poissons commençaient à changer et sentir mauvais.		
43 minutes	1 heure 45 minutes	Plus que 3** heures	4 heures 10 minutes	7 heures 50 minutes	14 heures 45 minutes	1 jour et 22 heures	+	+	+

* Chez ce poisson (poids 70 grammes) l'anesthésie s'est déjà établie au bout de 45 secondes, néanmoins il fut laissé encore 75 secondes dans la solution.

** Comme il a fait nuit et que le poisson ne donnait point de signe de vie après une observation durant déjà 3 heures, il fut abandonné. Le lendemain il a été trouvé en pleine vie et très remuant.

Effet de la Tricaïne sur la grenouille (*Rana temporaria*).

N° de l'expérience	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Volume et concentration de la solution de Tricaïne dans laquelle les grenouilles ont séjourné	1 ⁰ / ₁₀₀	1 ⁰ / ₁₀	1 ⁰ / ₁₀₀	1 ⁰ / ₁₀₀	1 ⁰ / ₁₀₀	1 ⁰ / ₁₀	1 ⁰ / ₁₀₀	1 ⁰ / ₁₀₀	1 ⁰ / ₁₀₀	1 ⁰ / ₁₀₀	1 ⁰ / ₁₀₀	1 ⁰ / ₁₀
	1 litre	1 litre	1 litre	1 litre	1 litre	1 litre	1 litre	1 litre	1 litre	1 litre	1 litre	1 litre
Durée de leur séjour	6 minutes	12 minutes	20 minutes	30 minutes	1 heure	2 heures	4 heures	6 heures	6 heures	6 heures	12 heures	18 heures
Effet observé	Après quelques essais d'évasion, l'animal plongé dans la solution de Tricaïne est généralement narcotisé au bout de 5 à 6 minutes. C'est par l'arrêt de la locomotion dans les deux membres antérieurs que débute l'anesthésie. Celle-ci se communique dans la suite sans convulsion, ni tressaillement au reste du corps. La patte postérieure gauche est souvent immobilisée la première; la patte droite ne l'est, dans ce cas, qu'après. La respiration étant arrêtée aussi, le seul indice de vie est encore fourni par le cœur de plus en plus faible. La résolution est alors complète. Une aiguille plantée dans la cuisse ne provoque plus de réaction. Lorsque après avoir été placée dans un bassin d'eau pure, la grenouille a surmonté la narcose, le réveil de la vie s'annonce par la reprise de la respiration. Celle-ci se manifeste par un mouvement intermittent de la membrane sous-maxillaire. La locomotion ne s'établit que graduellement, et c'est généralement dans les membres postérieurs qu'elle débute. Excepté une seule fois, la prolongation de l'anesthésie jusqu'à 6 heures (ou même au delà) a toujours déterminé la mort. Celle-ci est caractérisée par l'apparition de la rigidité dans les membres; en même temps il se produit un gonflement très marqué du corps, qui est consécutif à la diffusion de l'eau ambiante.											
Durée de l'anesthésie	42 minutes	1 heure 25	2 heures 30	3 heures environ	3 heures 25* environ	6 heures environ	Plus de 10 heures	+	+	+	+	+

* La grenouille utilisée dans cette expérience a été très grosse

CONCLUSION : Tandis que 5 à 6 minutes de contact avec une solution à 1 0/100 de Tricaine suffisent pour déterminer chez la grenouille une anesthésie de 42 minutes, un séjour de 4 heures dans une telle solution la fait prolonger au delà de 10 heures. Plus sensible que le poisson rouge à l'action anesthésiante de ce corps, la grenouille périrait généralement si on la laisse pendant 6 heures dans cette solution à 1 0/100.

La Tricaine exerce-t-elle chez le coq (comme chez certains vertébrés à sang froid) une action anesthésiante ?

Pour aborder cette question, l'expérience suivante fut instituée. Un coq pesant 1600 grammes reçoit le 17 novembre, à 10 h. 30 du matin, 3 cc. d'une solution à 3 0/100, soit 9 centigrammes de Tricaine dans la veine au niveau de l'insertion du bras de l'aile droite. Lâché aussitôt, l'animal reste étendu, la tête demeure relevée et le regard vif. Les pattes immobiles ne réagissent pas au toucher. A peine 90 secondes se sont-elles écoulées depuis l'injection, que le coq se redresse, et, tout en trébuchant très légèrement, il se met tout de suite à manger sans paraître aucunement incommodé de l'effet de la Tricaine.

En l'examinant le jour suivant on constate qu'il a augmenté de 80 grammes, mais qu'au niveau où l'injection a été faite, il s'est produit une forte inflammation dépassant en étendue une pièce de 2 francs.

19 novembre : La rougeur est toujours vive et persistante.

20 novembre : L'inflammation, qui est due à une extravasation sanguine, devient maintenant une grosse tache d'un vert émeraude.

22 novembre : Début de la résorption de l'extravasat.

1er décembre : Il ne reste plus qu'une petite tache moins grande qu'une pièce de 1 centime.

Rapport entre la Tricaine injectée et le poids vif : 1/17,777.

CONCLUSION : Appliquée en injection intraveineuse à la dose de 0 g. 09, la Tricaine ne produit point d'anesthésie générale chez un coq pesant 1600 grammes. L'endroit injecté aseptiquement devient le siège d'un épanchement inflammatoire du sang.

Quel est l'effet de la Tricaïne chez le lapin lors-

Dans cette étude la Tricaïne fut introduite par la veine marginale de durée n'a jamais excédé une minute.

N° de l'expérience	1	2	3	4
Poids du lapin en grammes	1800	1760	2470	2510
Volume et concentration de la solution injectée	2 cc. à 1 %	2 cc. à 2 %	4 cc. à 2 %	5 cc. à 3 %
Exprimé en grammes cela correspond à la quantité suivante en Tricaïne	0 g. 02	0 g. 04	0 g. 08	0 g. 15
Effets observés et résultat d'autopsie	L'animal n'en paraît nullement incommodé.	L'animal en paraît à peine incommodé.	Il reste pendant 15 secondes environ étendu (comme mort), puis il relève la tête et reprend d'une manière parfaitement coordonnée ses mouvements. A part une très légère tachycardie et accélération de la respiration, rien d'autre à signaler. Une heure après l'injection l'animal croque une carotte.	Chez ce lapin étendu sur la table on ne compte que 84 respirations par minute. Le sommeil profond dans lequel il semble plongé n'est toutefois qu'apparent et ne dure que 45 secondes. Touché, il relève aussitôt la tête, et, lorsqu'on le descend sur le plancher, il court comme si rien d'anormal ne s'était passé.
Rapport entre le poids vif de l'animal et celui de la Tricaïne considérée comme unité	1 : 90 000	1 : 44 000	1 : 30 875	1 : 17 133
Poids du lapin le lendemain	1735 g.	1670 g.	2350 g.	2490 g.
Poids du lapin le surlendemain	1730 g.	1670 g.	2600 g.	2500 g.

CONCLUSION : *Introduite directement dans le système circulatoire des lapins 8250 grammes de poids vif. La mort qui survient presque*

elle est appliquée en injections intraveineuses ?

oreille dans le torrent sanguin. L'injection fut pratiquée lentement; sa

5	6	7
1825	2620	1980
5.5 cc. à 3 °.	8 cc. à 1 °.	6 cc. à 4 °.
0 g. 165	0 g. 32	0 g. 24
L'animal s'abat avant que la seringue soit complètement vidée. Toutefois la dose de Tricaïne injectée est bien 0 g. 165. Le coma qui en résulte ne dure que 90 secondes à peine et déjà le lapin relève la tête. Sa respiration remonte en ce moment de 64 à 136 et quelques minutes après il est debout. On constate alors une tachycardie arythmique passagère qui rend difficile l'appréciation exacte du nombre de pulsations. 13 minutes depuis l'injection on compte : respirations: 132, pouls: 180. Peu de temps après l'animal court, boit même un peu d'eau, mais se refuse à manger. Rien d'anormal à noter chez lui dans la suite.	L'animal s'affaisse au milieu même de l'injection. Il reçoit néanmoins toute la quantité c'est-à-dire 0 g. 32 de Tricaïne. La respiration, qui diminue tout de suite — on ne compte que 28 mouvements respiratoires — s'arrête au bout de quelques minutes. Le cœur suit de près, il est l'ultimum moriens. 4 heures plus tard la rigidité cadavérique s'étant établie, on procède à l'autopsie. Voici ce qu'on constate à l'ouverture de la cage thoracique. Les poumons sont hyperémiés et prennent à l'air une teinte brunâtre! <i>Cœur</i> A côté du sang liquide, les 2 ventricules renferment des caillots. Les globules du sang dont la couleur rouge tire légèrement sur le brun, ne présentent point d'altération bien marquée. Dilués à l'eau, ils fournissent le spectre de l'oxyhémoglobine. A l'inspection de la cavité abdominale on voit ce qui suit : Le foie grossi est plus foncé que d'ordinaire. Les veines sont congestionnées. L'urine renferme des traces d'albumine et réduit faiblement la solution de Fehling.	Afin d'établir si réellement 1 gr. de Tricaïne pour 8250 grammes de poids vif constitue une dose létale, j'ai pris encore 1 lapin auquel par rapport à son poids (1980 gr.) j'ai injecté à 9 h. 36, 0 g. 24 de Tricaïne. Après un léger mouvement de résistance l'animal s'effondre comme foudroyé au milieu de l'injection. Celle-ci est poussée jusqu'au bout. A 9 h. 30 la respiration est arrêtée. Pouls : 28, puis plus rien. Vers midi : Rigidité cadavérique. Autopsie à 2 heures 1/2. A l'ouverture de la cage thoracique et de la cavité abdominale on constate ce qui suit : Les ventricules et les oreillettes du cœur, de même que l'artère pulmonaire sont remplis de sang noirâtre et coagulé. A la périphérie des lobes pulmonaires : taches étendues d'un rouge brunâtre. Après séparation des hématies, le sérum du sang est rouge, ce qui indique une diffusion partielle du pigment sanguin. Celui-ci présente au spectroscope les deux bandes d'absorption de l'Ox-hémoglobine. Les globules ne paraissent pas modifiés morphologiquement. Le foie est plus foncé que d'habitude et les reins, en particulier leurs zones limitantes, sont fortement hyperémiés. Comme chez le lapin N° 6, l'urine renferme une très petite quantité d'albumine et réduit légèrement la Fehling. A l'ouverture de la boîte crânienne, pas de foyers hémorragiques du côté des hémisphères cérébraux.
1 : 11 060	1 : 8 187	1 : 8 250
1880 g.	+	+
1890 g.		

Tricaïne tue lorsque la dose injectée est en proportion de 1 gramme à instantanément est consécutive à l'embolie du cœur.

Effet de la Tricaine sur le sang de lapin.

Bien qu'il n'y ait plus de doute possible que les lapins Nos 6 et 7 soient morts d'autre chose que d'une embolie cardiaque, provoquée par des hautes doses de Tricaine injectée dans le sang, il m'a paru néanmoins nécessaire d'étendre encore cette étude par des essais effectués *in vitro* sur du sang défibriné de lapin. A cet effet, deux séries d'expériences ont été instituées, dont l'une à la température ordinaire, l'autre à 37°.

N° de l'expérience	1	2	3	4	5	6	7	8
Volume de sang frais de lapin utilisé	0,5 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.
Solution de Tricaine ajoutée	1 % 0,5 cc.	1 % 1 cc.	2 % 0,5 cc.	2 % 1 cc.	3 % 0,5 cc.	3 % 1 cc.	4 % 0,5 cc.	4 % 1 cc.
Exprimé en grammes cela correspond à la quantité suivante en Tricaine	0 g. 005	0 g. 01	0 g. 01	0 g. 02	0 g. 015	0 g. 03	0 g. 02	0 g. 04
Effets observés à la température ordinaire (changement d'aspect ou d'état du liquide).								
Au bout de 5 minutes	rouge clair	rouge sale	rouge	brun	rouge	brun noirâtre	rouge tuile	brun noirâtre
Au bout de 10 minutes	rouge foncé	rouge sale	rouge brun	brun noirâtre	rouge tuile	brun noirâtre	brun	noirâtre
Au bout de 15 minutes	rouge foncé	rouge sale	rouge brun	brun noirâtre	rouge tuile foncé	noirâtre	brun noirâtre	noirâtre

Au bout de 30 minutes	rouge foncé	rouge sale	rouge brun	noirâtre	rouge brun foncé	noirâtre	noirâtre	noirâtre
Au bout de 1 heure	rouge foncé	rouge brunâtre	rouge brun	presque noir	rouge brun	presque noir	presque noir et coagulation totale	presque noir
Au bout de 2 heures	rouge foncé	rouge brunâtre	rouge brun avec augmentation totale de la viscosité	presque noir	rouge brun foncé avec coagulation totale apparue déjà au bout de 1 1/2 heure	presque noir	presque noir avec augmentation de la viscosité	presque noir avec augmentation notable de la viscosité

Effets observés à la température de 37°
(changement d'aspect et d'état du liquide).

Au bout de 5 minutes	—	—	rouge foncé pas de coagulation	—	brun foncé avec coagulation totale du sang	—	devenu noirâtre, le sang est complètement coagulé	—
Au bout de 10 minutes	—	—	pas de coagulation	—	—	—	—	—
Au bout de 30 minutes	—	—	pas de coagulation mais léger épaissement du liquide	—	—	—	—	—
Au bout de 1 heure	—	—	épaississement avec précipitation partielle	—	—	—	—	—

CONCLUSION : Les expériences précédentes in vivo trouvent leur complète confirmation dans les expériences in vitro exposées ci-dessus. En effet, en solution de 3 à 4‰, la Tricaine coagule le sang de lapin lorsqu'elle est mêlée en volume égal à cette humeur*. Très accéléré à 37°, où il se produit déjà en quelques minutes, le phénomène de la coagulation est notablement retardé à la température ordinaire.

* Un essai avec du sang de veau a fourni un résultat analogue.

La Tricaïne exerce-t-elle une action toxique ou visiblement nocive lorsqu'elle est absorbée « per os » par les animaux à sang chaud ?

Pour répondre à cette question, j'ai soumis un chien, deux lapins et un coq aux expériences suivantes :

Animaux utilisés	Chien	Lapin	Coq
Doses de Tricaïne administrée et effets observés	Un chien de 11 kg. $\frac{1}{2}$ a reçu au matin un gramme de Tricaïne enrobée dans de la viande. L'essai de lui en administrer davantage échoue, l'animal refusant d'en avaler encore. $\frac{3}{4}$ d'heure après avoir ingurgité la substance l'animal devient visiblement somnolent, se couche mais ne s'endort pas. Il se lève $\frac{1}{2}$ heure après sans avoir perdu quelque chose de sa bonne humeur. Il mange même encore de la viande, mais s'oppose à avaler celle dans laquelle une nouvelle portion de 0 g. 25 de Tricaïne a été dissimulée et qu'il semble reconnaître grâce à la sensibilité extrême de son odorat ! Surveillé jusqu'au soir, le chien n'a présenté aucun trouble quelconque ; il est resté tel qu'il était avant l'ingestion de la Tricaïne.	Un lapin pesant 1670 grammes reçoit dans l'après-midi à titre préliminaire 0 g. 25 de Tricaïne dissimulée dans l'intérieur d'une carotte. Au début il la mange volontiers, mais, arrivé à la zone où la Tricaïne est étalée, il s'arrête de plus en plus et se frotte en se léchant le museau. Bien qu'il n'ait pas achevé de manger la carotte, il a néanmoins absorbé environ 0 g. 1 de Tricaïne. Comme, le lendemain matin, au cours d'un nouvel essai il se refuse à manger seul, on lui donne en même temps qu'à un autre lapin (Poids : 1830 grammes) 0 g. 65 de Tricaïne répartie dans l'intérieur de 4 carottes. Mais quoique à jeun, le lapin d'hier (Poids 1670 grammes) n'en mange que très peu. Il sent comme le chien la Tricaïne et s'en méfie ! Le lapin neuf, par contre, très gourmand des carottes, les mange presque toutes et absorbe ainsi un minimum de 0 g. 5 de Tricaïne. Surveillées jusqu'au lendemain, les deux bêtes ne manifestent rien d'anormal qui mérite d'être signalé.	Le coq qui a servi à cette expérience pèse 1970 grammes. On essaie de lui faire absorber 0 g. 25 de Tricaïne incorporée dans un mélange de pain avec du maïs. Malheureusement cet essai échoue. Le coq s'apercevant du goût particulier de la nourriture, s'abstient de terminer le repas à peine commencé. Il tient même pendant quelques minutes son bec cuvert, et ce qui est contraire à ses habitudes, on le voit respirer fortement. Vu l'échec de cet essai, on lui fait prendre le lendemain à 10 heures du matin une dose nouvelle de 0 g. 25 de Tricaïne. Celle-ci est cette fois dissimulée dans une poche de viande que le coq avale sans difficultés. A 11 h. $\frac{1}{2}$ il chante et a de l'appétit. A 3 heures de l'après-midi rien d'anormal dans sa démarche, ni dans sa bonne humeur. A 5 heures il mange avec avidité du maïs. Comme les 25 centigr. n'ont point produit d'effet, on lui administre le jour suivant, enrobées de viande, 4 pilules chacune de 0 g. 25 de Tricaïne. Cela a lieu à jeun vers 10 heures. Le coq pèse à ce moment 1895 grammes. A 11 heures il n'en paraît nullement troublé, il chante et mange du maïs, mais se refuse à avaler une nouvelle portion de viande chargée d'une cinquième pilule de Tricaïne et qu'il découvre de son bec. A 4 heures tout en repoussant de nouvelles offres de bonne viande, il continue à se porter très bien et a même augmenté de 20 grammes le lendemain.
Rapport entre la Tricaïne comme unité et le poids vif de l'animal	1 : 11 500	1 : 3 660	1 : 1 895

CONCLUSION : Administrée per os aux animaux susmentionnés, la Tricaïne n'exerce pas d'effet nocif lorsqu'elle est ingérée en proportion de 1 gramme à 11 kg. 500 gr., voire même à 1 kg. 895 gr. de poids vif.

RÉSUMÉ

1° *La Tricaïne n'est pas un poison protoplasmique dans le sens strict de ce terme.* En solution de 1 à 3 ‰ elle ne supprime pas les fonctions fermentative et dédouble de la levure. Pour arrêter celles-ci d'une manière définitive, il faut une solution plus forte que 4 ‰.

2° *Précipitant partiellement l'albumine du sérum, la Tricaïne n'occasionne ni agglutination, ni destruction des corpuscules rouges. Elle modifie cependant la couleur du sang, qui du rouge passe au brun acajou et même au brun noir.*

3° *A l'égard des vertébrés à sang froid, la Tricaïne se comporte comme un puissant anesthésique. C'est ainsi que chez le *Carassius auratus* et la *Rana temporaria* elle agit déjà par simple contact. Placés, par exemple, dans une solution de 1 ‰, ces animaux sont rapidement insensibilisés et, lorsqu'ils y ont assez longtemps séjourné, on peut même, comme chez le *carassius*, réaliser une anesthésie se prolongeant jusqu'à 46 heures.*

4° *Chez les animaux à sang chaud (coq et lapins), des injections intraveineuses ne déterminent point d'anesthésie durable. Des doses fortes de Tricaïne, telle que 1 gramme pour 8250 grammes de poids vif entraînent la mort par suite d'embolie du cœur. Celle-ci est due à la propriété de la Tricaïne de coaguler en solution de 3 à 4 ‰ le sang.*

5° *Par contre, administrée «per os», la Tricaïne me paraît inoffensive. Des doses massives en proportion de 1 gramme à 11 500 grammes (chien), voire même à 1895 grammes (coq) ont été supportées sans aucune manifestation marquée de troubles.*

Dr CASIMIR STRYZOWSKI.

CHAPITRE V

Propriétés de la Tricaïne.

Il ne nous appartient pas de prédire quel avenir est réservé à la tricaïne au point de vue de son utilisation, son intérêt théorique nous ayant préoccupé avant tout.

Cependant nous rapportons brièvement ici quelques-uns des essais qui furent tentés sur l'homme et qui paraissent encourageants.

L'injection sous-cutanée d'un centimètre cube de solution de tricaïne à un pour cent est complètement indolore ; les multiples expériences au cours desquelles nous fûmes tout à la fois l'observateur et le sujet nous l'ont surabondamment prouvé.

Cette piqûre entraîne une insensibilité suffisante pour les besoins de la petite chirurgie, insensibilité qui dure une à deux minutes environ.

Par contre la solution à deux pour cent nous a paru trop concentrée, elle est acide et provoque une rougeur passagère des tissus.

D'ailleurs il ressort de notre étude que la tricaïne n'est pas intéressante en tant que produit injectable, par contre elle l'est à d'autres égards.

En effet, contrairement à la cocaïne, son usage « per os » n'est nullement dangereux ; ce qui a permis de l'utiliser à doses relativement fortes et avec succès en usage interne, pour calmer les douleurs provoquées par les ulcères de l'estomac, les douleurs dyspeptiques des grands nerveux¹, les gastralgies tabétiques², enfin pour arrêter les vomissements incoercibles³.

¹ Expériences de M. le professeur Michaud, Lausanne.

² Expériences de M. le Dr Michel Burnier, Hôpital Lariboisière. Paris.

³ Expérience de M. le Dr G. Montandon. Lausanne.

En technique dentaire, la tricaïne peut rendre de grands services. Sa simple application extérieure insensibilise suffisamment les gencives pour que l'on puisse effectuer des poses de couronnes¹ ou des curetages de pyorhées alvéolaires² sans douleurs, et sans avoir à redouter de collaps.

D'autre part en pommade à un pour cent la tricaïne a donné d'excellents résultats dans le traitement du prurit de la vulve³.

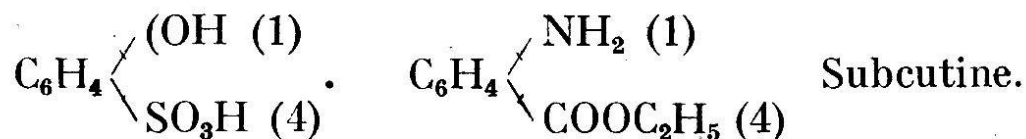
Il en est de même dans les accouchements où des compresses de sa solution à un pour cent ont permis de faire des sutures indolores⁴.

Enfin en badigeonnages et gargarismes, voire même en pastilles à un pour cent⁵, elle calme complètement et sans danger les souffrances causées par les angines aiguës.

Dérivés de la tricaïne.

Il nous a paru intéressant de chercher à préparer d'autres sels de l'éther éthylique de l'acide méta-aminor benzoïque.

Nous avons imité RITSERT, qui a obtenu un produit neutre soluble connu sous le nom de « subcutine », en combinant l'anesthésine avec l'acide para-phénol-sulfonique.



¹ Expériences de M. Perrenoud, président de la Société suisse d'Odontologie, Lausanne.

² Expérience de M. M. de Trey, Dr American-dentist, Lausanne.

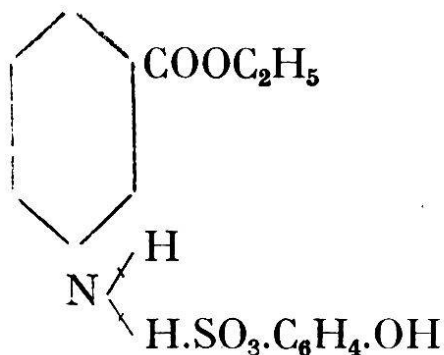
³ Expérience de M. Charles Secrétan, Stomatologue, Lausanne.

⁴ Expériences de M. le Dr Lassueur, Lausanne.

⁵ Expériences de M. le professeur Rossier, Lausanne.

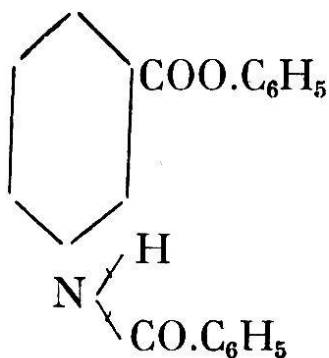
⁶ Expériences de M. le professeur Barraud, de M. le Dr Willimann, Lausanne.

Mais l'éther éthylique de l'acide méta-amino-benzoïque se combine facilement aussi avec l'acide para-phénol-sulfonique.



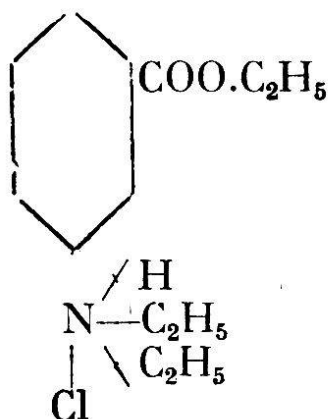
Toutefois le produit ainsi obtenu se décompose à la lumière; son injection, bien qu'indolore, a provoqué sur nous-même de sérieuses nécroses.

Anxieux de voir quelles modifications des propriétés physiologiques le groupe benzoyl provoquerait, nous avons fait également réagir l'anhydride benzoïque sur notre éther.



Ce corps benzoylé est complètement insoluble dans l'eau, et les poissons rouges se meuvent parfaitement à l'aise dans sa suspension aqueuse, tant il est vrai que : *Corpora non agunt nisi fluida.*

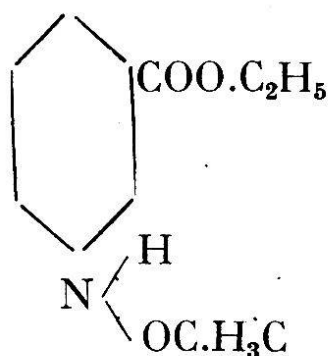
En faisant réagir convenablement le bromure d'éthyle sur l'acide méta-amino-benzoïque, puis en esthérifiant l'acide ainsi obtenu, nous avons préparé le corps formulé ci-dessous.



Nous espérons diminuer l'acidité de la tricaïne en renforçant par des radicaux éthyliques la basicité de son groupe amino.

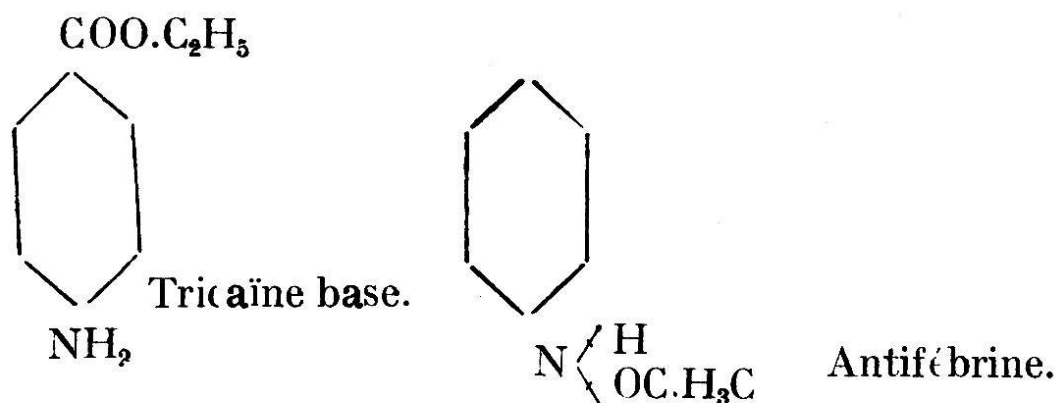
Le chlorhydrate de cette substance est peu acide et difficilement cristallisable, ses solutions sont instables et s'hydrolisent volontiers. Il est dépourvu de toutes propriétés anesthésiantes et s'est révélé nettement toxique¹.

Enfin pour les raisons exposées ci-après nous avons clôturé ces synthèses de substances non décrites en préparant le dérivé acétylé de la tricaïne.



En effet ce produit se rapproche par sa constitution, d'une part de la tricaïne, d'autre part de l'antifébrine.

¹ Cyanose du caratius auratus.



D'ores et déjà, les propriétés physiologiques de ce dérivé acétylé nous permettent de croire que nous avons affaire à un corps actif.

Comme nous l'espérons, cette activité se dédouble en propriétés analgésiques et antipyrétiques.

Dans un prochain travail nous nous réservons de présenter en détail les qualités toxicologiques et thérapeutiques de ce nouvel analgésique.

M. Y. S.

Ecole de Chimie de l'Université.

Lausanne, mai 1920.