

sérum et du modeste outillage nécessaire pour en faire l'application. Dans ces conditions bien faciles à réaliser, on peut assurer que la découverte du sérum antivenimeux sera une des plus utiles et une des plus brillantes conquêtes de la thérapeutique contemporaine.

#### K) SÉROTHÉRAPIE DANS LES EMPOISONNEMENTS

Enfin on a cherché à appliquer la sérothérapie à des empoisonnements d'origine non microbienne, et de combattre ainsi des poisons végétaux, des poisons chimiques, des poisons formés dans notre propre organisme. MM. BALLET et BRISAUD avaient émis l'idée que le sérum d'animaux éthyroïdés pouvait être utile aux sujets atteints de goitre exophtalmique et présentant par conséquent des phénomènes d'hyperthyroïdation : GIOFFREDI a mis cette notion en pratique et a obtenu des résultats favorables, mais passagers.

L'accoutumance aux poisons quels qu'ils soient (voy. plus haut, accoutumance p. 60) semble s'expliquer dans beaucoup de cas par la production d'antitoxines comparables à ces antitoxines que notre organisme oppose aux poisons microbiens. En prenant le sérum d'un animal accoutumé à un poison ou à demi intoxiqué par lui, on doit donc le trouver chargé du contrepoison, et en l'injectant à un autre sujet, homme ou animal, malade par le fait de ce même poison, on peut arriver à en suspendre ou à en atténuer les effets. Tel est le principe qui a guidé TOULOUSE dans ses recherches sur la sérothérapie de l'alcoolisme, et CLAISSE sur la sérothérapie de l'empoisonnement par les champignons; il y a peut-être là une voie des plus fécondes pour le traitement des empoisonnements.

### CHAPITRE VIII

#### LES ANTITHERMIQUES ANALGÉSIIQUES

1° **Signification et importance clinique de la fièvre.** — Dans la plupart des maladies infectieuses, le degré de la fièvre

mesure le degré de l'infection. Quelle que soit la cause vraie ou supposée de l'élévation thermique, qu'elle provienne de la multiplication même des microbes se développant comme des ferments et produisant dans nos liquides des mutations chimiques avec dégagement de calorique, ou qu'elle traduise l'effort de l'organisme luttant contre l'invasion des bactéries, plus la fièvre est violente, plus l'infection est intense. Cette loi comporte pas mal d'exceptions : les ictères infectieux graves, certaines péritonites, les infections urinaires sont le plus souvent hypothermiques, soit à cause des intoxications spéciales qui surviennent dans ces cas, soit peut-être en raison d'une propriété spéciale au coli-bacille. Mais la règle générale, c'est que l'élévation du thermomètre et l'intensité de l'infection marchent de pair.

Cette notion, depuis des siècles déjà acceptée par la généralité des médecins, les a entraînés à rechercher des agents capables de diminuer la fièvre. On espère en effet en modifiant celle-ci atténuer l'infection dont elle est le signe. Ce raisonnement n'est pas à l'abri de tout reproche, et sans aller aussi loin que M. TREILLE qui traite la fièvre de quantité négligeable, il faut bien reconnaître qu'on s'est un peu égaré dans cette étude des agents antithermiques que l'on a trop souvent et à tort substitués aux agents anti-infectieux. La connaissance des remèdes antifiévriels et antipyrétiques n'en reste pas moins un des points importants de la thérapeutique : d'abord ils ont tenu dans la médecine de tous les temps et surtout de notre temps une place considérable; en second lieu, quelques-uns de ces agents ont en même temps que leur propriété d'abaisser la température fébrile, des vertus antiseptiques ou autres qui en font des médicaments absolument précieux; enfin même réduits à leur rôle antithermique, ils peuvent encore rendre des services, car l'élévation excessive de la température, l'hyperthermie peut par elle-même créer des dangers au malade. Au delà de 40°, si surtout la température se maintient à ce chiffre élevé, la myosine peut se coaguler, la fibre cardiaque peut être frappée de dégénérescence, la grossesse peut être interrompue dans son cours, la substance des centres nerveux peut être altérée. Il est



done utile à certains moments d'agir sur la fièvre elle-même, quand on ne peut agir directement sur sa cause : on fait de la médication symptomatique toujours inférieure à la médication pathogénique ; mais on doit en faire dans l'intérêt du malade.

**2° Des agents antithermiques.** — Les substances ou les procédés que l'on emploie pour faire tomber la fièvre, au lieu de s'adresser à l'agent infectieux, comme ceux du chapitre précédent s'adressent à l'organisme du malade ; c'est en provoquant certaines réactions vitales, c'est en agissant sur la nutrition du système nerveux qu'ils réussissent à amener l'abaissement de la température. Quelques-uns, qui ont joui à ce titre d'une grande faveur, ne sont plus employés aujourd'hui qu'à des points de vue thérapeutique tout différents, tels le tartre stibié et la digitale ; d'autres bannis de la médecine, après y avoir régné en souverains absolus, y rentrent par des voies détournées, comme la saignée ; d'autres enfin, agents de réfrigération directe, comme les bains froids, après avoir été longtemps discutés et repoussés, s'imposent à la pratique médicale par les grands services qu'ils rendent à ceux qui savent bien les manier.

Les agents antithermiques dont l'étude va suivre forment trois groupes naturels : 1° les antithermiques analgésiques ; 2° la quinine et ses succédanés, qui bien que se rattachant par quelques liens au premier groupe, s'en distinguent par leur origine végétale, leurs effets et leur spécificité d'action ; 3° les bains froids.

**3° Les antithermiques analgésiques.** — Les remèdes que l'on groupe sous cette double dénomination la doivent à leur double propriété d'abaisser la température et de calmer la douleur. Tous présentent ces deux actions, en apparence si différentes ou si indifférentes l'une à l'autre ; mais qui se trouvent au contraire intimement liées ensemble en raison des rapports étroits, peut-être même de la fusion complète sur certains points des centres sensitifs et des centres thermiques dans le système nerveux.

**4° Leur division en six groupes.** — Dans son remarquable rapport au Congrès de Bordeaux sur les antithermiques analgésiques, SCHMITT groupe ces médicaments de la façon suivante :

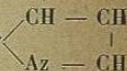
a. *Groupe des phénols.* — L'acide phénique  $C^6H^5OH$  en est le type, et à ce type se rattachent la *résorcine*, le *pyrocatechine*, l'*hydroquinone*, le *thymol*, le *gaiacol*, et le *naphтол*.

b. *Groupe des acides aromatiques.* — Le terme le plus important de ce groupe est l'*acide salicylique*, auquel se rattachent tous ses dérivés (*salicylates*, *salol*, *salophène*, etc.) et en outre l'*acide benzoïque*.

c. *Groupe des anilides.* — Une anilide est de l'aniline  $C^6H^5AzH^2$ , dans lequel un atome de H du groupe  $AzH^2$  est remplacé par un radical acide. L'*aniline* elle-même a été essayée ; mais les substances les plus intéressantes de cette classe sont l'*acétanilide* ou *antifébrine*, la *méthylacétanilide*, ou *exalgine*, la *formanilide*, la *benzanilide*, la *phénacétine*, le *salocolle*, et la *lactophénine*, qui sont tous des *amidophénols*.

d. *Groupe de la phénylhydrazine*, dont les éléments sont généralement très toxiques (*pyrodine*, *agathine*, *orthine*, etc.).

e. *Groupe de la quinoline.* — La quinoline  $C^8H^7$



est considérée actuellement comme étant le noyau de la plupart des alcaloïdes naturels, de la quinine en particulier. En cherchant à obtenir la synthèse de la quinine, FISCHER a composé plusieurs corps dont les plus connus sont la *kairine* (chlorhydrate de tétrahydroxyméthylquinoline) et la *thalline* (tartrate de tétrahydroparaquinanisol).

A cette catégorie appartient encore la *cupréine*, alcaloïde phénol retiré du quina-cupra, dont la *quinine* est l'éther méthylique et qui par différents procédés de synthèse arrive à donner la *quinéthylène* (cupréine éthylique) et la *quinopropylène* (cupréine propylique). Ces corps que l'on doit aux beaux travaux de MM. GRIMAUD et ARNAUD ont été étudiés expérimentalement et cliniquement par MM. LABORDE et BOURRU.

f. *Groupe du pyrrol*, dont la substance la plus importante est l'*antipyrine*, que son inventeur KNORR avait rattaché à une



base hypothétique, la quinizine (diméthylxyquinizine) et que l'on fait aujourd'hui dériver de pyrazol.

**5° Effets physiologiques.** — Dans cette énumération nous avons vu reparaitre plusieurs médicaments déjà étudiés avec les antiseptiques (phénols, acide salicylique, etc.); ils reprennent ici leur place au milieu de groupes naturels auxquels ils appartiennent, montrant ainsi combien sont faibles et artificielles nos classifications puisque les mêmes noms se retrouvent très légitimement dans deux catégories différentes. Nous ne reviendrons d'ailleurs pas sur leurs effets détaillés.

Les effets de ces remèdes sur l'homme ou sur l'animal sains sont peu apparents. LABORDE a démontré par des expériences très bien conduites qu'ils abaissent la température et donnent une insensibilité plus ou moins complète, que ces effets résultent de l'action des antithermiques sur les centres nerveux céphaliques et non sur la moelle ou sur les nerfs; mais pour obtenir de pareils résultats, il faut donner des doses véritablement toxiques et les mêmes quantités de remèdes qui chez un sujet malade amènent des phénomènes très nets passent inaperçues chez un sujet bien portant.

**6° Effets thérapeutiques; analgésie.** — A l'état pathologique, les antithermiques analgésiques agissent sur la douleur, sur la température fébrile et sur la composition du sang. La sédation de la souffrance est un de leurs grands bienfaits, le seul peut-être. Nous n'y insisterons pas en ce moment, l'étude détaillée des plus importants de ces médicaments devant prendre place dans les modificateurs du système nerveux. Disons cependant que dans les céphalées, les névralgies faciales, leur action calmante est quelquefois admirable, presque aussi rapide que celle de l'injection de morphine, mais sans provocation au sommeil; que tous n'agissent pas sur les mêmes douleurs, l'antipyrine par exemple ayant une sorte d'effet électif sur les douleurs de la tête et de la face, l'acétanilide apaisant les fulgurations de l'ataxie dans les membres inférieurs.

**7° Antithermie.** — Au point de vue de l'action sur la fièvre, ce qu'on peut demander à un bon antipyrétique, « c'est d'avoir sur la température du fébricitant une action sûre, prolongée et exempte de toute manifestation fâcheuse, générale ou locale. Les médicaments que nous venons de passer en revue remplissent-ils ces conditions ? »

Les effets observés varient, d'après SCHMITT, suivant le remède et suivant les caractères et la nature de la fièvre :

1° L'influence individuelle est incontestable; au lieu de l'expliquer (?) par le mot toujours vague d'idiosyncrasie, SCHMITT pense que l'état des voies digestives suffit à donner dans bien des cas la raison de ces variations. La diminution de l'absorption est quelquefois un motif suffisant pour atténuer l'effet du remède dont la quantité utilisée est ainsi fort réduite. Plusieurs antithermiques, les anilides par exemple, qui agissent comme amido-phénols, ont besoin pour leur transformation de l'acide chlorhydrique de l'estomac; leur action sera donc d'autant plus énergique que l'acide chlorhydrique leur sera fourni en plus grande quantité.

2° « Les doses nécessaires pour produire un abaissement donné de la température varient suivant chaque médicament : d'une façon très générale, on peut admettre que 1 gramme d'antipyrine est l'équivalent de 2 grammes de salicylate de soude, de 0<sup>gr</sup>,25 d'acétanilide, de 0<sup>gr</sup>,50 de phénacétine, de 0<sup>gr</sup>,10 de thalline, de 0<sup>gr</sup>,60 de thermidine, de 1<sup>gr</sup>,50 de quinine, (HEUSNER). » Jusqu'à une certaine dose, l'abaissement thermique est proportionnel ou à peu près à la dose administrée; au delà, les effets restent les mêmes, et si l'on pousse plus loin encore, on arrive à l'hypothermie et aux accidents toxiques.

L'abaissement, d'autant plus rapide en général que le remède est plus facile à dissoudre et à absorber, débute au bout d'un quart d'heure avec le phénol, une demi-heure avec l'antipyrine, une heure avec l'acétanilide et l'acide salicylique, il tarde jusqu'à deux heures avec la quinine.

La durée de l'abaissement thermique, fait des plus importants

<sup>1</sup> SCHMITT, *loc. cit.*, p. 281 et suiv.



à considérer, change beaucoup suivant les antithermiques : avec la kairine et le phénol, l'ascension recommence dès que le minimum est atteint ; avec la quinine et l'acide salicylique, l'abaissement peut durer jusqu'à douze et dix-huit heures ; pour la plupart des antithermiques analgésiques, il est de cinq à six heures.

Le pouls et la respiration sont quelquefois ralentis en corrélation avec la chute de la température ; mais cet heureux résultat n'est pas constant et on voit souvent se maintenir la fréquence du cœur et de la respiration, malgré des dépressions thermométriques de 2 et de 3 degrés.

Les fièvres à oscillations sont plus sensibles à l'action des antithermiques que les fièvres véritablement continues, et c'est quand la température a une tendance naturelle à s'abaisser que l'on obtient les effets maximum, quelquefois même des effets toxiques.

En dehors de cette influence du caractère de la fièvre, ce dont il faut tenir le plus de compte, c'est la nature même de la fièvre. Pour les fièvres paludéennes, la quinine ; pour le rhumatisme articulaire aigu, le salicylate de soude sont des remèdes presque spécifiques ; leur action n'est évidemment pas infaillible, mais leur succès est tout à fait habituel. Ces mêmes remèdes n'agissent pas ou agissent mal dans d'autres pyrexies, telles que la dothiéntérie, la variole, la pneumonie, etc. Au contraire l'antipyrine, l'acétanilide, la thalline, la phénacétine, le thymol abaissent facilement la température de la plupart des fébricitants, quelle que soit la nature de leur fièvre. La fièvre continue de la tuberculose miliaire aiguë est amendée par les badigeonnages de gaiacol (SCIOLLA, BARD), ce médicament partageant avec quelques autres, volatils comme lui, le privilège d'être absorbé par la peau (LINOSSIER).

**8° Cryogénine.** — Un nouveau médicament de la même famille semble réclamer une place à part. C'est la *cryogénine*, en style chimique *métabenzamide semi-carbaside*. D'après DUMAREST, elle serait antithermique, sans être analgésique, elle abaisserait la fièvre, mais resterait sans action sur les douleurs

de toute nature. Elle a été surtout étudiée chez les tuberculeux, et ferait baisser facilement la température dans les cas de fièvre inflammatoire secondaire, de fièvre de caséification et de fièvre hectique, se montrant d'ailleurs inefficace dans la granulie. Ses effets antithermiques se prolongent deux jours et s'obtiennent sans sueurs, sans troubles urinaires, sans désordres gastriques. La dose est de 0<sup>gr</sup>,20 à 0<sup>gr</sup>,58 par jour en une seule fois, au début de l'accès ; on peut aller à 1 gramme.

**9° Troubles gastriques et exanthèmes.** — Pour bien juger de la valeur relative des antithermiques, il faut considérer non seulement le thermomètre, mais toute une série de modifications qui surviennent après leur usage et dont quelques-unes ont une importance considérable. La plupart de ces remèdes amènent ou peuvent amener des troubles gastriques en général peu graves et peu durables ; ils peuvent aussi provoquer des éruptions papuleuses, érythémateuses, scarlatiniformes, ortiées ; rares avec la quinine, moins rares avec les salicylates, ces exanthèmes sont très fréquents avec l'antipyrine, qui « a à cet égard une véritable spécialité », et dont l'emploi a été suivi quelquefois de pemphigus. Ces lésions cutanées, de même que des hémorragies par les diverses muqueuses doivent être attribuées à la dilatation vasculaire périphérique qui succède à l'emploi de tous ces remèdes.

**10° Modifications du sang.** — Mais l'accident le plus important et le plus difficile à dépister tant qu'il n'atteint pas à un degré où il soit véritablement dangereux, c'est l'altération du sang. Il n'est pas un seul antithermique dont le globule rouge n'ait à souffrir, pas un seul, même la quinine, même l'acide salicylique ; seulement ces lésions globulaires très légères, très frustes avec ces deux médicaments, deviennent graves et même irréparables avec d'autres. SCHMITT en distingue trois degrés : 1° La fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine ; 2° la production intraglobulaire de méthémoglobine susceptible de repasser de nouveau à l'état d'hémoglobine ; 3° la formation de méthémoglobine irréductible, entraînant la dissociation du globule et



la méthémoglobinurie. Ces altérations du sang se traduisent par de la dyspnée, des palpitations, des faux pas du cœur et surtout la cyanose qui peut atteindre une intensité véritablement effrayante. « A un degré plus avancé, le bulbe est intéressé : il y a alors du collapsus, de l'adynamie, de l'hypothermie, et la mort peut survenir. » Ces terribles complications frappent quelquefois des malades accoutumés au médicament, sans qu'aucune élévation de la dose puisse l'expliquer. Les antithermiques les plus redoutables à ce point de vue appartiennent au groupe phénylhydrazine ; ceux du groupe phénol sont d'un maniement difficile ; la quinine, l'acide salicylique, l'antipyrine, la phénacétine sont les moins dangereux.

**11° Les antithermiques guérissent-ils les maladies fébriles ?** — Les antithermiques analgésiques, au prix de quelques accidents légers ou graves, peuvent donc abaisser la température. Peuvent-ils par cela même guérir les maladies fébriles ? La réponse à cette question importante mérite d'être bien étudiée. Théoriquement, pour ceux qui avec LIEBERMEISTER et son école, admettent que le danger des fièvres réside surtout dans la fièvre, les antithermiques doivent rendre de grands services ; mais, pour ceux, bien plus nombreux, qui ne voient dans la fièvre qu'un symptôme, important sans doute, mais incapable de produire par elle-même l'adynamie, l'ataxie, les grands troubles nerveux, les dégénérescences des parenchymes, la réponse sera différente : « l'hyperthermie peut indiquer la gravité de la maladie, elle ne la produit pas (BOUCHARD) ; elle est le baromètre qui annonce l'orage ; briser l'instrument n'est pas conjurer la tempête (GLAESER). »

Si on se place au point de vue physiologique, on observe que la fièvre diminue le coefficient d'oxydation (ROBIN), augmente le coefficient urottoxique (BOUCHARD), accélère la respiration et le cœur, diminue les propriétés antitoxiques du foie (ROGER). Or les antithermiques analgésiques abaissent les oxydations, diminuent le pouvoir absorbant du globule pour l'oxygène, dépriment le cœur, affaiblissent le fonctionnement du foie ; ils agissent donc dans le sens même de la fièvre sur la plupart des

grandes fonctions, du moins sur les plus importantes, et si l'on ajoute que ces mêmes remèdes, sauf ceux de la série aromatique, mettent une entrave sérieuse à l'élimination par le rein des produits de la nutrition, on sera porté à se méfier de leur action.

**12° Indications et contre-indications.** — Quelle raison physiologique a-t-on donc de les employer ? On peut recourir à leur usage parce qu'ils ont une certaine puissance antiseptique (très restreinte d'ailleurs et bien inférieure à celle de beaucoup d'autres agents) et qu'à ce titre ils agissent peut-être sur les germes pathogènes de la fièvre ; et, en second lieu, parce que l'hyperthermie peut produire par elle-même, quand elle se maintient trop longtemps au niveau de 40°, des accidents de toxicité, de dénutrition, de perturbation de la vie cellulaire que nous avons indiqués plus haut et qu'il importe de combattre vite et directement. Dans ces cas, les antithermiques pourront être utilisés, bien qu'ils ne soient peut-être pas les meilleures armes que la thérapeutique mette aux mains du praticien et que les bains froids, les réfrigérations locales et même la saignée puissent souvent leur être préférés. Encore ne faut-il pas toujours se laisser effrayer par le chiffre élevé de la température ; il faut tenir compte de la maladie et du malade lui-même. 40° au début d'une scarlatine ou au cours d'une pneumonie sont moins préoccupants que dans une fièvre typhoïde ou une diphtérie ; l'hyperthermie est plus ou moins grave suivant l'affection qui les produit et elle doit être rigoureusement combattue dans telle pyrexie, alors que dans telle autre on peut rester sur l'expectative. Il appartient à la pathologie d'établir ces distinctions dont la thérapeutique fait ensuite son profit.

Mais toutes ces discussions d'un haut intérêt spéculatif ne peuvent être tranchées que par l'étude des résultats obtenus en clinique. Or à ce point de vue, le silence qui se fait peu à peu sur les avantages des antithermiques est significatif : il y a une quinzaine d'années, les antithermiques nouveaux naissaient chaque jour et leur apparition était saluée avec enthousiasme. Aujourd'hui on n'en parle plus et on s'en sert beaucoup moins. C'est que les fièvres typhoïdes, les pneumonies, les fièvres érup-



tives que l'on fait évoluer à basse température avec l'antipyrine, la thalline, la pyrodine, etc., ne semblent pas perdre un jour de leur durée, que leur convalescence, quoiqu'on en dise, n'en est pas abrégée, c'est que les tuberculeux dont on abaisse artificiellement la température paraissent affaiblis par cette action médicamenteuse, et que leur consommation semble se précipiter. Nous ne voulons pas condamner en bloc et sans appel tous les antithermiques analgésiques; il en est quelques-uns d'utiles à doses modérées, nous les indiquerons quand, au chapitre des médicaments nervins, nous étudierons en détail ces mêmes agents, et puis il ne faut pas oublier que la quinine reste le médicament héroïque du paludisme et qu'elle est utile dans beaucoup d'autres pyrexies, que le salicylate de soude est le remède par excellence du rhumatisme articulaire aigu. Mais en dehors de ces deux exceptions, nous ne pouvons mieux faire que de reproduire la conclusion du rapport de M. SCHMITT, à qui nous avons emprunté les principaux éléments de cette question.

**13° Conclusion.** — « En abaissant systématiquement la température, le médecin se prive, sans grand profit pour le malade, d'un élément important d'appréciation; c'est d'après le tracé thermique qu'il juge dans bien des pyrexies de la marche régulière ou anormale de la maladie, et l'abaissement tout artificiel qu'il obtient par les antithermiques n'est le plus souvent qu'un masque d'apyrexie, sans aucune valeur (RENAUT), un trompe-l'œil (JACCOUD).

J'ajoute cependant que dans certaines affections fébriles peu graves, dans les gripes légères, dans l'angine herpétique, etc., où la température se trouve brusquement portée à un taux très élevé, nos antithermiques qui sont également analgésiques, ne l'oublions pas, peuvent, en abaissant la température qui les tient directement sous sa dépendance, faire cesser la céphalée, le délire, les courbatures, la sensation pénible de chaleur mordicante et, par les sueurs qu'ils provoquent, le sentiment d'ardeur et de sécheresse de la peau qui fatigue les malades; procurer, en un mot, cette euphorie dont on a tant parlé. Ce sont

là, à mon sens, les seules indications de l'antipyrexie médicamenteuse : élévation brusque de température, réaction nerveuse excessive, caractère passager de la fièvre, bénignité de l'infection.

Hors de là, s'ils n'ont pas toujours tous les inconvénients que paraît indiquer la théorie, ils sont au moins inutiles et les quelques bénéfices passagers qu'on en peut tirer ne me semblent pas compenser les dangers qu'ils font courir aux malades<sup>1</sup>.»

## CHAPITRE XI

### QUININE

**1° Propriétés physiques et chimiques.** — Jusqu'en 1820, on ne connaissait que les différentes préparations de quinquina (poudre, extraits, vin, décoctions, etc.). En retirant de l'écorce du *quinquina calysaia*, l'alkaloïde le plus actif, la quinine, PELLETIER et CAVENTOU firent une découverte du plus haut intérêt. La quinine entra rapidement dans la pratique médicale; elle ne possède pas les propriétés du quinquina en tant qu'astringent et amer; mais son action spécifique dans la fièvre intermittente paludéenne, son action antithermique dans d'autres pyrexies en font un remède de premier ordre, dont l'histoire doit être étudiée avec le plus grand soin.

Sa formule est  $C^{20}H^{24}Az^2O^2$ . C'est une poudre amorphe à peine soluble, très amère. Elle est elle-même peu employée; mais jouant le rôle d'une base diacide, elle se combine facilement avec les acides les plus variés, formant avec eux des sels neutres ou des sels basiques, dont la solubilité est très variable. L'activité d'une combinaison quinique dépend d'une part de sa solu-

<sup>1</sup> Nous croyons devoir borner à ces conditions générales l'étude des antithermiques analgésiques dans leurs rapports avec la thérapeutique des maladies fébriles infectieuses. Leur action étant surtout *nervine*, leur étude détaillée sera mieux placée avec celle des modificateurs du système nerveux.