se rapproche de l'essence de térébenthine, un mélange d'une résine acide et d'une résine indifférente; cette dernière seule aurait, dit-on, la propriété de provoquer de la diarrhée. Les autres propriétés qu'on a attribuées au galbanum ont été démenties.

Tout à fait superflu en médecine. Il entre dans la composition de plusieurs emplâtres officinaux.

Résine d'élémi. — Elle est composée d'une térébenthine et d'un mélange résineux ordinaire. La première a les propriétés de l'essence de térébenthine (Mannkopf). Tout à fait superflue en médecine.

Onguent d'élémi. — Cire, axonge, élémi et térébenthine.

Résine de mastic, du *Pistacia lentiscus.* — On en fait des emplâtres, et on l'emploie, en outre, à cause de son odeur agréable, comme masticatoire, pour préparer des teintures dentifrices, etc.

Résine de dammara. — Elle sert à préparer des emplâtres très adhésifs.

CHAPITRE X

ALCALOÏDES, GLYCOSIDES, COMPOSÉS ORGANIQUES, ACIDES ET AMERS, DE CONSTITUTION CHIMIQUE INCONNUE.

Nous commençons ici l'étude de ces substances, végétales ou animales, dont la constitution chimique n'est pas encore établie, ce qui fait qu'on ne peut les classer que difficilement et d'après des caractères tout à fait superficiels; c'est ainsi qu'on distingue : celles qui possèdent des propriétés fortement basiques (*bases végétales* ou *alcaloïdes*); celles qui, par l'action des ferments ou des acides minéraux, donnent naissance à de la glycose (*glycosides*); celles qui ont des propriétés acides (*acides* et *anhydrides acides*); celles enfin qui ont une saveur amère (*composés amers*). Mais ces caractères n'appartiennent pas en propre à chaque groupe; c'est ainsi qu'il y a des glycosides amers ou acides, de même que des alcaloïdes glycosidiques; d'un autre côté, parmi ces substances, il en est auxquelles on a reconnu des points de ressemblance très marqués avec les composés aromatiques. Il a donc fallu chercher pour notre classification un second point d'appui, que nous avons choisi dans l'action physiologique, qui, pour la plupart de ces substances, est très nette et caractéristique, espérant que la plus grande partie des groupes que nous avons établis sera conservée, lorsqu'on sera parvenu à connaître la constitution chimique des divers agents qui les composent.

La chimie est arrivée à obtenir à l'état de pureté la plupart des corps dont il est ici question; le plus grand nombre d'entre eux ont aussi été employés en médecine à l'état chimiquement pur.

ARTICLE PREMIER

ALCALOÏDES

Dans la plupart des végétaux toxiques, le principe toxique est représenté par un ou plusieurs corps basiques, combinés à des acides, et désignés sous le nom de *bases végétales* ou d'*alcaloïdes*. Tous sans exception sont azotés et forment, comme l'ammoniaque, des sels avec les acides. Un petit nombre seulement (nicotine, spartéine, coniine), dépourvus d'oxygène, sont liquides et volatils; tous ceux, au contraire, qui contiennent de l'oxygène, sont cristallisables et non volatils. La plupart, à l'état de liberté, sont insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme; leur réaction est fortement alcaline; leur saveur, amère; leurs sels, au contraire, se dissolvent facilement dans l'eau.

La constitution chimique des alcaloïdes est inconnue; dans ces derniers temps seulement elle a commencé à être éclairée d'une faible lumière (voyez, à ce sujet, l'étude de la caféine et de la muscarine); nous ne connaissons, pour le moment, de la plupart de ces composés que leurs formules empiriques.

Quant au rôle qu'ils jouent dans la plante elle-même, nous ne savons là-dessus à peu près rien; tout ce que nous pouvons dire, c'est que des végétaux, entièrement identiques au point de vue botanique, contiennent des quantités très variables d'alcaloïdes, suivant le sol, suivant le climat, où ils se sont développés; de sorte qu'ils sont tantôt très toxiques, tantôt entièrement inoffensifs. Peut-être les alcaloïdes sont-ils simplement des produits excrémentitiels de la plante, ou encore des sortes d'armes destinées à la protéger.

Absorbés par les animaux, ils produisent des effets très intenses et très remarquables; ils fournissent les poisons les plus redoutables, les agents thérapeutiques les plus puissants.

La plupart exercent leur action sur le système nerveux, et sur des régions de ce système variables suivant les divers alcaloïdes; ils ne produisent donc pas d'effets locaux, mais seulement des effets généraux; il n'en est qu'un petit nombre, la vératrine par exemple, qui agissent localement sur la peau et les muqueuses.

Comment les alcaloïdes peuvent-ils, à doses relativement bien faibles, produire des effets si puissants, et en quoi consiste leur action fondamentale sur le substratum organique? Questions bien obscures et auxquelles on a répondu par les hypothèses les plus nuageuses. Dans ces derniers temps encore Schmiedeberg, étudiant l'action de la digitoxine sur le cœur de la grenouille, et voyant qu'il suffisait, pour produire des effets toxiques sur cet organe, de doses excessivement faibles de ce poison (1/2000 de milligramme), a cru pouvoir admettre que les poisons de ce genre n'agissaient pas sur le cœur en modifiant chimiquement la substance contractile, mais bien en al-

térant sa constitution *moléculaire;* les substances qui entrent dans la composition de la fibre musculaire (protoplasma, eau, sels, etc.) se trouvent l'une à l'égard de l'autre dans un certain état d'équilibre moléculaire, indispensable pour que le fonctionnement de la fibre soit dans toute son intégrité; or l'arrivée de cette quantité infinitésimale de digitoxine suffirait pour rompre cet équilibre et troubler l'activité physiologique de l'organe. Mais nous ne voyons pas trop comment, en invoquant une action de ce genre, on peut, mieux qu'en admettant une transformation chimique, se rendre compte des effets puissants produits par une quantité si minime de substance. Et d'ailleurs on peut demander à Schmiedeberg quelle est la force qui maintient si longtemps cette substance dans la cellule musculaire ou nerveuse.

Un alcaloïde et de l'albumine mis en présence peuvent réagir mutuellement l'un sur l'autre; ainsi l'on sait depuis longtemps que la fluorescence d'une solution de quinine disparaît quand on ajoute de l'albumine à cette solution. Nous avons soumis de l'albumine du blanc d'œuf, de l'albumine des muscles ou du sérum, à l'action de divers alcaloïdes, et nous avons trouvé que toutes ces solutions albumineuses, sous l'influence d'un alcaloïde, devenaient plus coagulables et moins solubles, les deux substances se combinant chimiquement l'une avec l'autre. Nous avons montré en outre que l'albumine, mêlée avec un alcaloïde, ne pouvait plus être transformée en peptone par le suc gastrique ou le suc pancréatique. Nous sommes arrivé à démontrer que, dans le corps vivant lui-même, la solubilité de l'albumine musculaire éprouvait une modification appréciable à la suite de l'empoisonnement par la vératrine. Tous ces faits parlent hautement en faveur d'une altération chimique de la molécule albumine sous l'influence des alcaloïdes.

Nous avons ensuite fait connaître un certain nombre de faits qui démontrent que cette altération chimique, produite dans l'intérieur des cellules vivantes par l'action des alcaloïdes, a pour conséquence un affaiblissement, ou une cessation complète, des processus d'oxydation, par conséquent de la vie des cellules; nous nous croyons donc autorisé à admettre que les alcaloïdes agissent sur l'organisme comme tous les autres poisons chimiques (alcalis, métaux, acides) et ne s'en distinguent que par leur degré et leur mode d'affinité pour les variétés si nombreuses d'albumine. Si donc les alcalis, les métaux et les acides ne provoquent pas aussi facilement que les alcaloïdes des phénomènes généraux graves, c'est que, en raison de leur grande affinité pour les tissus de la peau et des muqueuses, pour le sang, ils sont immédiatement fixés par ces tissus, ou bien encore qu'ils s'éliminent trop rapidement, de sorte qu'ils ne peuvent pas arriver en nature aux tissus nerveux plus éloignés. S'il était possible de faire arriver de la potasse caustique, de l'acide sulfurique, en contact direct avec le cerveau, avec la moelle, comme on y fait arriver les alcaloïdes, il en résulterait sans doute des effets au moins aussi intenses que ceux provoqués par ces derniers agents. Il suffit d'une très petite quantité d'un alcaloïde pour produire des effets très marqués, parce que l'alcaloïde injecté va agir en très grande partie sur le

tissu pour lequel il a le plus d'affinité, sans avoir été fixé ailleurs. Une grande quantité d'acide sulfurique ayant été introduite dans l'estomac, il n'en arrive pas la moindre trace au cerveau; tout est retenu par les parois stomacales; tandis qu'une grande partie, sinon la plus grande partie, de la morphine ingérée pénètre jusqu'au tissu cérébral. Or il suffit, pour faire éprouver au cerveau des altérations très prononcées, de quantités extrêmement faibles d'une substance étrangère; l'action la plus légère est suffisante pour exciter fortement ou paralyser les nerfs; une très faible déperdition d'eau par évaporation, une goutte d'une solution concentrée de chlorure de sodium, un peu d'acide, sur un nerf mis à nu, altèrent l'excitabilité nerveuse aussi énergiquement que l'intervention d'un alcaloïde. Admettons que les alcaloïdes altèrent chimiquement certaines substances de l'organisme; on comprend aisément, d'après ce que nous venons de dire, qu'il suffit de l'altération d'une très petite quantité de ces substances dans les nerfs, pour qu'il en résulte des troubles très marqués dans le fonctionnement des nerfs ainsi atteints; pour modifier une faible trace de substance nerveuse, il ne faut qu'une faible trace du corps agissant sur cette substance; si donc un dimilligramme d'un alcaloïde suffit pour provoquer des troubles nerveux, cela n'est pas plus surprenant que de voir un poids d'un dixième de milligramme suffire pour rompre l'équilibre d'une balance bien sensible.

Il ne faut pas que l'extrême variété des phénomènes toxiques dus aux divers alcaloïdes trouble le moins du monde l'imagination. Les nerfs, en effet, ne répondent à l'action des alcaloïdes, comme d'ailleurs à celle des autres agents, que de deux manières différentes : ou bien ils sont excités, ou bien ils sont paralysés. Mais cette excitation ou cette paralysie se traduisent, suivant le nerf intéressé, par des phénomènes variables : l'œil répond par une sensation de couleur ou d'étincelles; la langue, par une sensation de goût; les nerfs sensibles, par une sensation de tact ou de douleur; les nerfs moteurs et les muscles, par une secousse convulsive, etc.

Chaque alcaloïde a des affinités bien déterminées pour tel ou tel organe, et ce n'est que lorsque cet organe a été, en quelque sorte, saturé par l'alcaloïde, que l'action de ce dernier s'étend aux autres organes; c'est là encore une raison pourquoi il suffit d'une si petite quantité d'agent pour produire des effets très puissants.

C'est surtout le tissu nerveux qui éprouve de la part des alcaloïdes des modifications fonctionnelles prononcées. Cela peut provenir de ce que les nerfs, en vertu de leur plus grande affinité pour les alcaloïdes, attirent à eux la plus grande partie de la dose ingérée; il est d'ailleurs possible que les autres tissus soient altérés en même temps, sans que nos moyens actuels d'investigation puissent nous permettre de nous rendre compte de cette altération. L'alcaloïde agit sur un tissu plus puissamment que sur l'autre, de la même manière qu'une même force impulsive, capable de déplacer un corps, ne peut imprimer qu'un déplacement moléculaire à un corps plus lourd.

Depuis bien longtemps on admet que certains alcaloïdes peuvent neutraliser les effets d'autres alcaloïdes, de telle sorte, par exemple, que la vie, menacée par l'un, puisse être sauvée par l'autre. Voici quels sont, à ce sujet, les résultats de nos nombreuses recherches (Rossbach et Fröhlich) : 1° L'antagonisme physiologique réciproque entre les effets de deux poisons n'existe pas. 2° Quand deux poisons agissent à l'encontre l'un de l'autre sur un même organe, l'un paralysant, l'autre excitant, le poison paralysant seul peut s'opposer aux effets du poison excitant; non pas que l'organe soit rendu à l'état normal; seulement cet organe, étant paralysé, perd son excitabilité ou son état d'excitation. 3° La réciproque n'est pas vraie : quand un organe, ou partie limitée d'un organe, a éprouvé l'influence paralysante d'un poison, l'action d'un poison exerçant une action excitante sur cet organe ne peut pas annuler l'effet paralysant. 4° Ce n'est donc que dans les cas où la vie serait mise en danger par l'action excitante d'un poison, que l'intervention d'un poison paralysant pourrait empêcher la mort; et le poison paralysant a alors pour effet, ou bien de ramener l'organe à son état d'excitation normal, ou bien de le paralyser; et il ne faut pas, bien entendu, que cette paralysie aille trop loin, devienne par elle-même une cause de danger. 5° On doit donc, quand on veut neutraliser les effets excitants d'un poison, n'administrer l'antidote qu'avec beaucoup de circonspection, de manière à ne pas provoquer une action paralysante dangereuse. 6° De ce que cet antagonisme s'exerce sur une certaine partie de l'organisme, il ne faut pas conclure qu'il puisse s'exercer sur toutes les autres parties.

Les alcaloïdes n'ayant aucune affinité particulière pour la peau, pour les muqueuses, ni pour le sang, il s'ensuit que les mêmes symptômes toxiques doivent se manifester, soit que le poison ait été introduit dans l'estomac, soit qu'il ait été injecté sous la peau ou directement dans le sang; c'est là une différence essentielle qui les distingue des alcalis, des métaux, des acides et des composés aromatiques. Tout récemment Schiff a avancé que les alcaloïdes, tels que la morphine, l'hyoscyamine, la nicotine, perdaient de leurs propriétés en traversant le système de la veine porte dans le foie; que leurs effets non seulement perdaient alors de leur intensité, mais devenaient autres; que le foie possédait la propriété de modifier et même de détruire les alcaloïdes toxiques. Cette opinion nous paraît si surprenante, que nous nous contentons de l'enregistrer.

§ 1. — Alcaloïdes de l'écorce du quinquina.

Quinine, cinchonine, quinidine, cinchonidine. — Les *écorces de quinquina* proviennent de diverses espèces de *Cinchona*, de la famille des Rubiacées, de l'Amérique du Sud. Elles sont aujourd'hui cultivées dans beaucoup d'autres régions des tropiques. On distingue trois sortes principales d'écorces de quinquina, d'après leur couleur et leur richesse en alcaloïdes :

1. *Ecorce jaune, Quinquina calisaya ou royal.*— Elle contient 2 à 3 pour 100 de quinine et jusqu'à 0,4 pour 100 de cinchonine.

2. *Quinquina rouge.* — Il contient tout au plus 1 pour 100 de quinine et jusqu'à 0,4 pour 100 de cinchonine.

3. *Quinquina gris ou brun.* — Il contient tout au plus 0,8 pour 100 de quinine, et 1 à 2 pour 100 de cinchonine (1).

Pour obtenir les alcaloïdes du quinquina, on pulvérise l'écorce, on traite cette poudre par l'acide chlorhydrique très étendu, on filtre, on précipite par la soude, et l'on extrait les alcaloïdes du précipité au moyen de l'alcool bouillant.

Les éléments principaux des écorces de quinquina sont les suivants :

1° *Quinine*, $C^{20}H^{24}N^2O^2 + 3H^2O$. — L'ammoniaque la précipite de ses sels sous la forme d'une poudre blanche, et on l'obtient de sa solution éthérée sous forme d'aiguilles cristallines incolores. Peu soluble dans l'eau (1 : 1600 d'eau froide ; 1 : 900 d'eau bouillante), elle se dissout plus facilement dans l'alcool. Réaction fortement alcaline. Base puissante, qui peut même chasser l'ammoniaque de ses sels. Elle forme, avec 1 ou 2 équivalents d'acides, des sels neutres ou acides, dont les solutions offrent des reflets chatoyants d'un beau bleu.

2° *Cinchonine*, $C^{20}H^{24}N^2O$. — Précipitée par l'ammoniaque de ses solutions salines, elle se présente sous forme de poudre; obtenue à l'aide de l'alcool bouillant, elle représente des prismes brillants, qui se dissolvent moins bien que la quinine dans l'alcool et l'eau chaude, qui sont tout à fait insoluhles dans l'éther, mais qui sont solubles dans le chloroforme. Ses sels correspondent à ceux de la quinine ; ils sont seulement un peu mieux solubles dans l'eau.

3° *Quinidine*, $C^{20}H^{24}N^2O^2 + 2H^2O$. — Cristallise dans l'alcool en prismes volumineux; ses sels se dissolvent dans l'eau mieux que ceux de quinine.

4° *Cinchonidine et cinchonicine.* — Bases ressemblant beaucoup à la cinchonine.

5° *Chinovine*, $C^{30}H^{48}O^8$.— C'est un glycoside très amer, qui, chauffé avec de l'acide chlorhydrique, se dédouble en un sucre semblable à la mannitane et en

6° *Acide quinovique*, $C^{44}H^{38}O^4$, lequel se trouve également dans les écorces de quinquina.

7° *Acide quinique*, $C^7H^{12}O^6$.— Il existe dans l'écorce de quinquina, principalement combiné avec la quinine ; on le trouve aussi dans le café, dans la bruyère herbacée et dans beaucoup d'autres végétaux. Il a beaucoup de rapport avec les dérivés de l'acide benzoïque, car, par la distillation sèche, il fournit de l'hydrochinon, de la pyrocatéchine, de l'acide benzoïque et du phénol ; il se retrouve dans l'urine à l'état d'acide hippurique.

8° *Acide quino-tannique.* — Combiné en partie avec les bases du quinquina; c'est un acide tannique qui colore en vert les sels ferriques. Les écorces de quinquina en renferment de 1 à 3 pour 100.

Tous les alcaloïdes du quinquina produisent les mêmes effets; les propriétés de l'écorce sont aussi, en somme, semblables à celles des alcaloïdes, sauf que la présence de l'acide quino-tannique peut donner facilement lieu à des troubles digestifs; enfin la quinine est de tous les alcaloïdes du quinquina celui qui possède les propriétés les plus actives. *C'est pour ces raisons que la quinine rend superflus, en thérapeutique, tous les autres alcaloïdes du quinquina, ainsi que l'écorce elle-même. Aussi n'étudierons-nous en détail que la quinine, nous contentant d'indiquer seulement, pour les autres alcaloïdes, les doses auxquelles on les prescrit.*

Quinine. — La quinine pure se dissolvant difficilement dans l'eau, on lui préfère, pour les usages thérapeutiques, le *chlorhydrate* et le *sulfate*. D'après Binz, c'est au chlorhydrate qu'on doit s'adresser de préférence, parce qu'il contient une plus grande quantité de base que le sulfate (8 à 9 pour 100 de plus), et qu'il est par conséquent plus actif. Il présente

(1) [Ces différences dans les qualités des écorces de quinquina, qui les ont fait distinguer en quinquinas jaune, rouge et gris, ne proviennent nullement, comme on pourrait le croire, de différences correspondantes dans les arbres qui fournissent ces écorces. Le même arbre peut fournir les trois variétés de quinquina : le quinquina jaune est l'écorce des branches moyennes; le quinquina rouge, l'écorce des grosses branches; le quinquina gris, l'écorce des petits rameaux, de laquelle on n'a pas détaché l'épiderme.]

encore les avantages : d'être plus soluble et mieux absorbable, de se moisir beaucoup moins facilement que le sulfate, et même de ne pas se moisir du tout, quand il est entièrement privé d'acide sulfurique et qu'il est prescrit dans une solution neutre ou faiblement basique.

Il faut éviter d'associer la quinine avec des préparations contenant de l'acide tannique, parce que les tannates de quinine appartiennent aux sels les plus difficilement solubles.

S'il s'agit d'administrer la quinine par la voie sous-cutanée, on devra donner la préférence au *chlorhydrate de quinine amorphe*, ou chlorhydrate de quinoïdine chimiquement pur (Kerner, Binz). Ce sel est très soluble, il s'absorbe très rapidement ; il provoque donc rapidement les phénomènes d'ivresse, et il a en outre l'avantage de coûter six fois moins cher que la quinine cristallisée (1).

Action physiologique. — Les effets de la quinine sur les processus de fermentation et de putréfaction, son action sur l'organisme sain ou malade, *ressemblent tellement à ceux des composés aromatiques, surtout de l'acide salicylique*, que nous n'hésitons pas à penser qu'*elle renferme un noyau de benzol ;* c'est pour cela que nous l'étudions immédiatement après les composés aromatiques, parmi lesquels elle sera sans doute rangée plus tard, quand on connaîtra mieux sa constitution chimique.

La quinine, notamment en *solution neutre*, à 0,2 pour 100, produit des effets *antiputrides* comparables à ceux du phénol (Binz) ; elle empêche aussi les *processus de fermentation*, surtout ceux provoqués par des ferments organisés, par exemple la fermentation alcoolique (Buchheim), la fermentation lactique et butyrique. Mais, d'après Binz, elle ne s'oppose pas d'une manière appréciable à l'action de l'émulsine sur l'amygdaline (formation d'acide prussique), ni à la transformation de l'amidon en sucre.

Tout en faisant les réserves indiquées à propos des composés aromatiques (2), on peut, avec Binz, expliquer ces propriétés antifermentescibles et antiputrides de la quinine, *en invoquant son action toxique sur les micro-organismes d'où dépendent ces processus*, c'est-à-dire sur les bactéries, les vibrions et les cellules de la levûre.

En général la quinine exerce sur la plupart des organismes inférieurs, non seulement sur ceux qui provoquent la putréfaction et la fermentation, mais encore sur les infusoires, des effets toxiques beaucoup plus intenses que sur les animaux supérieurs. Elle fait mourir les micro-organismes au milieu de phénomèmes tout à fait semblables à ceux qui se produisent par suite de l'insuffisance ou du manque complet d'oxygène. D'autres poisons, très violents pour les animaux supérieurs, tels que l'atropine, la morphine, sont bien loin d'agir sur les organismes inférieurs d'une manière aussi puissante qu'une solution, même à 0,02 pour 100, de quinine (Rossbach). Il

(1) [Gübler conseille, pour l'emploi hypodermique, le *bromhydrate de quinine*. Les avantages de ce sel, à ce point de vue, sont : 1° de se dissoudre assez facilement dans l'eau (1 : 5 d'eau bouillante ; 1 : 60 d'eau froide) ; on peut même obtenir sa dissolution dans 15 parties d'eau froide ; il suffit pour cela d'opérer à chaud avec cette quantité d'eau ; on peut laisser refroidir, sans que le sel se précipite ; — 2° de pouvoir être porté dans le tissu cellulaire sans qu'il en résulte aucun accident inflammatoire. Ce sel est d'ailleurs plus riche en alcaloïde que le sulfate correspondant ; ses propriétés physiologiques et thérapeutiques sont aussi les mêmes que celles du sulfate.]

(2) Voy. pages 406 et suivantes.

est cependant des micro-organismes qui résistent davantage à l'action de ce poison ; tels sont les amibes, les eugléniens, vivant dans l'eau salée ; le penicillium se développe très bien dans les solutions de sulfate de quinine (Binz). Il est probable, ainsi que nous l'avons fait remarquer dans les généralités sur les alcaloïdes (1), que tous ces effets dépendent d'une action particulière de la quinine sur les *substances albumineuses* (Rossbach).

Quant à la suppression du mouvement brownien par la quinine, fait observé pour la première fois par Binz, l'avenir nous apprendra jusqu'à quel point cette observation peut servir à l'explication des effets physiologiques de cette substance.

Ce que devient la quinine dans l'organisme des animaux supérieurs. — La quinine ne s'absorbe pas par la peau intacte ; mais elle s'absorbe par les plaies, par toutes les muqueuses et à la suite de l'injection sous-cutanée. Les sels neutres de quinine, arrivés dans l'estomac, y subissent l'action de l'acide chlorhydrique et de l'acide lactique du suc gastrique, deviennent plus solubles, et par suite plus absorbables. L'acide chlorhydrique et l'acide lactique possèdent en effet des propriétés dissolvantes particulièrement intenses sur la quinine. Le sulfate se dissout beaucoup moins bien que le chlorhydrate et le lactate, et dans la solution du sulfate il se développe plus facilement des moisissures que dans les solutions des deux autres sels (Binz) ; aussi ferait-on bien de laisser de côté le sulfate dans la pratique. Une grande partie de la quinine ingérée s'absorbe donc dans l'estomac. Dans l'intestin, l'alcalinité des sucs intestinaux et pancréatique ramènerait la solubilité des sels de quinine à celle de l'alcaloïde pur, sans l'intervention de l'acide carbonique qui fait partie des gaz de l'intestin. La bile met encore un obstacle à l'absorption de la quinine : car les sels résultant de la combinaison de ses acides avec la quinine sont très difficilement solubles, et ne peuvent devenir absorbables que peu à peu, grâce à la présence d'un excès de bile ou par l'action de l'acide carbonique intestinal (Kerner).

Dans tous les cas, la plus grande partie de la quinine ingérée pénètre dans la circulation ; il ne s'en trouve que très peu, ou même n'en trouve-t-on pas du tout, dans les matières fécales (Kerner).

La quinine qui a été absorbée s'élimine par toutes les sécrétions, mais principalement avec l'urine ; dix minutes après qu'elle a été ingérée, ce liquide en contient déjà ; et, au bout de douze heures, presque toute la quinine absorbée s'est éliminée par cette voie ; c'est surtout pendant la sixième heure qui suit l'ingestion du médicament que cette élimination est abondante (Thau). On a cependant décelé, au moyen de réactifs très sensibles, la présence de traces de quinine dans l'urine quarante-huit à soixante heures après son ingestion (Kerner).

La quinine ainsi éliminée avec l'urine s'y trouve en majeure partie à

(1) Voy. page 526.

l'état amorphe; il n'en existe qu'une très faible quantité à l'état cristallisé; cette dernière, à cause de sa ressemblance avec un produit d'oxydation de la quinine par le permanganate de potasse, a été considérée par Kerner comme une *dihydroxyl-quinine*, $C^{20}H^{26}N^2O^4 + 4H^2O$, c'est-à-dire comme une quinine qui a reçu 2 (HO) dans sa constitution. La dihydroxyl-quinine est tout à fait sans action sur les animaux inférieurs ou supérieurs.

Effets de la quinine sur les animaux supérieurs.

Organes digestifs. — La quinine a une saveur amère très prononcée; même dans une solution de 1 : 10 000, elle présente cette amertume d'une manière très appréciable. Ce goût est très persistant et ne disparaît que lentement par des lavages de la bouche avec de l'eau; il faut donc admettre que la quinine s'attaque d'une manière assez tenace aux terminaisons nerveuses gustatives. Cette amertume donne lieu, par action réflexe, à une augmentation de la sécrétion de la salive; c'est, à la suite des modes d'administration ordinaires de la quinine, sa seule influence sur les glandes salivaires. Mais si une solution quinique est injectée dans un conduit excréteur de la salive, par exemple dans le canal de Wharton, il arrive alors, d'après Heidenhain, que les fibres sécrétoires de la corde se paralysent, tandis que les fibres dilatatrices vasculaires du même nerf, ainsi que les fibres sécrétoires du sympathique, restent excitables; ces dernières ont besoin, pour se paralyser, de doses très élevées de quinine.

La quinine, administrée à petite dose (0,01-0,05), ne provoque rien de bien marqué du côté de l'estomac. Il n'est nullement démontré qu'elle donne lieu à une augmentation de la sécrétion du suc gastrique; le fait, d'après les recherches de Buchheim, ne paraît même pas probable. On a dit que l'administration répétée de ces petites doses augmentait le sentiment de la faim, excitait la digestion, et que cet effet était dû à une action directe de la quinine; si ce fait se présente quelquefois, il doit être attribué à l'influence favorable de la quinine sur la maladie qui tenait sous sa dépendance les troubles de la digestion, et non à une action directe de la quinine sur l'estomac. Buchheim et Engel ont démontré, au contraire, que la présence de la quinine dans l'estomac, chez les animaux, avait pour résultat un ralentissement de la digestion des matières albumineuses, et nous avons constaté (Rossbach et Goldstein) que, dans du suc gastrique de chien, mêlé avec une très petite quantité de quinine (0,0002 pour 100), il y avait environ un dixième de moins d'albumine sèche digérée dans le même temps que dans le même suc gastrique ne contenant point de quinine. Il n'est donc pas vrai que cet alcaloïde, à petites doses, augmente directement l'appétit et favorise la digestion; au contraire, il provoque des nausées chez plusieurs personnes. — L'administre-t-on à doses plus élevées (0,3 — 2,0), aux nausées peuvent alors succéder des vomissements; le sulfate produit surtout cet effet, qui se présente plus rarement avec le chlorhydrate. Ces troubles du côté de l'estomac sont plus fréquents et plus marqués, quand la quinine est administrée à un individu fébricitant.

Buchheim et Engel affirment que la quinine ne fait pas augmenter la *sécrétion de la bile;* la fait-elle diminuer, ce qui pourrait paraître plus vraisemblable, vu ses effets sur la rate? Ils n'osent pas le décider.

Quant à son action sur les *sécrétions intestinales* et sur les *mouvements de l'intestin*, elle n'est pas connue.

Sang et glandes sanguines. — Voici tout ce que nous savons jusqu'ici sur ce sujet : sous l'influence de la quinine, l'oxygène se fixe d'une manière plus intime à l'hémoglobine du sang et ne peut par conséquent s'en dégager que plus difficilement (Bonwetsch, Binz, Rossbach); l'addition d'une quantité même minime d'un sel neutre de quinine à du sang qu'on vient de tirer d'un animal suffit pour amoindrir d'une manière très appréciable le développement énergique d'acides qui s'y effectue sous l'influence de l'air et avec le concours des globules rouges (Zuntz); la quinine affaiblit notablement la réaction d'ozone qu'on obtient en plongeant du papier de gayac dans le sang d'un animal, et cela aussi bien quand elle est ajoutée au sang récemment tiré des vaisseaux que lorsqu'elle est introduite dans le sang en circulation (A. Schmidt, Binz); sous l'influence de la quinine, administrée à dose élevée, les globules rouges du sang deviennent plus volumineux; cette augmentation de volume est proportionnelle à l'abaissement de la température et résulte de la rétention dans les globules d'une plus grande quantité d'oxygène (Manasseïn).

Les globules blancs du sang perdent leurs mouvements amœboïdes, se paralysent, sous l'influence de quantités même très petites d'une solution neutre de quinine; ils se comportent donc comme les infusoires. Chez les animaux à sang chaud, on voit la quinine, administrée à doses élevées ($\frac{1}{20000}$ du poids du corps), faire diminuer d'un quart, en quelques heures, le nombre des globules blancs. L'émigration des globules blancs hors des vaisseaux sanguins du péritoine, etc., par conséquent aussi la suppuration, chez les animanx à sang froid, est retardée ou supprimée par l'injection sous-cutanée de la quinine ($\frac{1}{5000}$ du poids du corps); ce fait se produit bien que le cœur ait conservé toute son activité, et ne peut donc être la conséquence que de la paralysie des globules eux-mêmes (Binz et Scharrenbroich); Zahn et Köhler l'attribuent, au contraire, à un affaiblissement de l'activité du cœur.

La quinine fait diminuer le volume de la *rate*, chez les omnivores, et la rend dure et ferme, alors qu'auparavant elle était molle (Piorry, Küchenmeister, Mosler et Landois). Cet effet se produit même après la section des nerfs spléniques. Est-il dû à une contraction des éléments contractiles de la rate, ou à l'obstacle qu'oppose la quinine à l'hyperplasie cellulaire, ou à toute autre cause? On l'ignore.

Les *effets de la quinine sur la circulation* sont moins considérables et moins nets que ceux des poisons circulatoires proprement dits; aussi les