observations faites sur cette question sont-elles en plusieurs points contradictoires. Voici ce que nous savons de plus positif là-dessus :

Schlokow, Block, Meissner et Jerusalimsky ont vu la quinine, administrée, chez des animaux à sang chaud bien portants, à doses modérées (jusqu'à 1 gramme) et à plusieurs reprises, faire augmenter le nombre des pulsations cardiaques et élever la pression sanguine; Jerusalimsky a observé le même fait chez des femmes en bonne santé, auxquelles il avait fait prendre de 0,3 à 0,6 du médicament. Il l'attribue à une action paralysante sur les appareils modérateurs du cœur et à une action excitante sur les appareils moteurs. Binz nie l'action sur les nerfs vagues, et n'admet que l'action excitante sur les appareils moteurs cardiaques; chez les grenouilles, la quinine, même à petites doses, produit toujours un ralentissement et un affaiblissement des contractions du cœur (Eulenburg).

Mais si les doses de quinine sont élevées (1,5-2 grammes et au delà), chez l'homme et les animaux, sains ou malades, les contractions du cœur se ralentissent et la pression sanguine s'abaisse; la plupart des observateurs (Briquet, Duméril, Reil, Schlokow, Lewitzky, Schroff jeune, Liebermeister) regardent aujourd'hui ce fait comme indubitable et constant. Jerusalimsky a pourtant observé que, chez certains animaux (chiens), l'administration de doses élevées de quinine avait pour résultat d'accélérer les battements du cœur, de les rendre même deux fois plus fréquents qu'à l'état normal; il a vu la répétition de ces doses élevées rendre le pouls de plus en plus rapide, mais en même temps de plus en plus faible, de moins en moins sensible, et finir par le faire disparaître, par suite de la paralysie du cœur; la pression sanguine, d'abord élevée, tombait ensuite. Mais ce fait observé par Jerusalimsky peut être considéré comme une exception. Chez les hommes fébricitants, on voit toujours le pouls se ralentir dans ces circonstances; soit, comme le veut Liebermeister, sous l'influence de l'abaissement de la température ; soit, d'après l'opinion de la plupart des observateurs, par suite d'une action directe de la quinine.

Ce ralentissement des pulsations ne doit pas être attribué à une excitation des appareils modérateurs cardiaques, car il se manifeste même quand les deux pneumogastriques ont été préalablement sectionnés; et d'ailleurs, au moment où ce ralentissement existe, les nerfs modérateurs ne répondent que difficilement à l'excitation par le courant électrique, sans cependant être paralysés, dit Binz. Il est beaucoup plus probable que ce ralentissement a sa cause dans une diminution d'excitabilité des nerfs moteurs cardiaques et dans un affaiblissement du muscle cardiaque lui-même (Lewitzky, Eulenburg, Schlokow, etc.). L'abaissement de la pression sanguine tient en partie à cet affaiblissement du cœur, et en partie, mais seulement quand les doses ont été très élevées, à la dilatation des artères périphériques, consécutive à la paralysie du centre vaso-moteur et des nerfs vasculaires (v. Schroff junior, Heubach); le fait est que des irritations très intenses de la sensibilité sont, à ce moment, à peu près entièrement impuissantes à relever la tension sanguine (Schroff).

Si la dose ingérée a été très forte, mortelle, les pneumogastriques se paralysent, mais seulement au bout de plusieurs heures et sans que les pulsations du cœur cessent d'être ralenties; ces pulsations deviennent de plus en plus faibles; puis le cœur s'arrête en diastole, et ne tarde pas à être tout à fait insensible aux excitations directes.

La paralysie du cœur est cependant précédée de la paralysie de la respiration (Binz, Heubach); c'est seulement quand des doses énormes de quinine sont injectées, à travers la veine jugulaire, dans le cœur, qu'on voit la paralysie cardiaque se manifester instantanément, et l'animal succomber alors dans des convulsions (par anémie cérébrale et empoisonnement par l'acide carbonique).

La *température*, chez l'homme et les animaux à l'état de santé, n'éprouve, sous l'influence de la quinine, que des modifications insignifiantes. Liebermeister a constaté que 2 grammes de quinine, administrés dans l'espace de six heures, n'ont nullement fait varier la température; 2gr,50 donnèrent lieu à une élévation de 1 dixième de degré. Sidney et Ringer ont vu l'administration de 1,25 de quinine être suivied'un abaissement de 0°,1. Jerusalimsky, dans le plus grand nombre de ses expériences avec de petites et de hautes doses de quinine, a observé un abaissement très léger de la température; d'autres fois, une élévation, qui même, dans trois cas, a été assez forte (jusqu'à 0°,7 C.). Sous l'influence de doses de quinine élevées, mais pas assez pourtant pour donner lieu à des troubles subjectifs ni à une modification de la fréquence du pouls, le tracé de la température tend à prendre le type de la ligne droite; la chaleur s'élève moins sous l'influence du travail, et s'abaisse plus vite quand le travail est achevé; la sueur, même pendant les grosses chaleurs de l'été, est moindre, ou même entièrement supprimée (Liebermeister, Kerner). Est-ce à dire que l'organisme à l'état de santé ne puisse pas être fortement refroidi par des doses très élevées de quinine? Nous ne le savons pas ; nous tenons pourtant le fait pour vraisemblable.

Quelle est l'action de la quinine sur la température, chez les hommes et les animaux *fébricitants?* Les données des divers observateurs présentent à ce sujet de nombreuses contradictions. Il est certain que, dans une série de fièvres continues, la quinine fait le plus souvent baisser la température de 1 à 3 degrés C., tandis que, dans une autre série de maladies fébriles, cet effet est nul ou à peu près nul. Cette question est trop importante pour que nous ne jugions pas nécessaire de nous y appesantir un peu.

Chez des animaux chez lesquels ils avaient provoqué une *fièvre septicémique* en leur injectant des liquides ichoreux, Binz et Manasseïn ont vu la quinine produire des effets favorables. Binz a pu, grâce à ce médicament, retarder l'arrivée de la mort, et même améliorer l'état général, faire baisser la température et sauver la vie. Manasseïn a pu parvenir au même résultat; mais il a fallu pour cela des doses très fortes, dangereuses par elles-mêmes. Popow, au contraire, n'est arrivé, ni par de petites doses, ni par des doses élevées, à triompher des effets des liquides septiques sur l'organisme; la

quinine a été impuissante à faire baisser la température, et les guérisons n'ont pas été plus nombreuses que sans l'emploi de ce médicament. Contre la *septicémie traumatique*, chez l'homme, Socin a employé la quinine avec quelque avantage; mais il a fallu pour cela administrer de très hautes doses (6 à 7 grammes par jour), les continuer pendant longtemps, concurremment avec le vin. Hüter a constaté aussi que, dans les mêmes circonstances, la quinine à hautes doses faisait baisser la température, mais elle ne lui a jamais fourni aucun cas de guérison. Concluons que les résultats obtenus, à l'aide de la quinine, contre la septicémie, ne sont pas, en somme, bien merveilleux, et que l'emploi de l'alcool à haute dose serait peut-être préférable.

Dans l'*érysipèle traumatique*, la température, dit Socin, n'a éprouvé aucun abaissement par l'action de la quinine, tandis que cet abaissement s'est manifesté sous l'influence de l'alcool à hautes doses. Busch est arrivé au même résultat, mais il a constaté de plus que la chute de la température sous l'influence de l'alcool n'était que très passagère, et devenait plus persistante par l'administration consécutive de la quinine.

Dans le *rhumatisme articulaire*, la quinine, d'après Liebermeister et d'autres observateurs, n'agit sur la fièvre que d'une manière tout à fait insignifiante ou nulle.

Contre la *fièvre récurrente*, tous les auteurs s'accordent à dire que la quinine ne produit aucune action.

Dans les *maladies exanthématiques fébriles*, telle que la variole, la quinine produit des résultats favorables, d'après les uns (Schullert, Steiner, Ladendorf); des résultats défavorables, d'après les autres (Maudeville, Popow).

Les *fièvres puerpérales* légères, sans localisation appréciable, dans lesquelles, par conséquent, il n'existe pas de centres d'infection toujours actifs, ces fièvres cèdent au traitement par la quinine; les fièvres plus graves résistent, au contraire (Conrad).

Dans la *pneumonie croupale*, la quinine, à doses élevées (jusqu'à 5 grammes), fait fortement baisser la température, d'après Jürgensen; nous pouvons nous-même confirmer ce fait; mais nous n'avons jamais vu qu'il en résultât un arrêt dans la marche du processus.

Dans le *typhus*, la quinine à haute dose a fait baisser la température dans beaucoup de cas, mais non dans tous; c'est ce qui résulte des 600 observations faites par Liebermeister. L'abaissement de la température s'est montré plus accentué au moment de la rémission spontanée de la fièvre, c'est-à-dire, le matin, la quinine ayant été administrée pendant la nuit, que le soir, la quinine ayant été administrée dans la journée. Dans les cas graves de typhus, la quinine n'a produit aucune action.

Contre les divers *états fébriles intermittents*, la quinine a toujours produit les meilleurs résultats; tout le monde est d'accord là-dessus.

Lorsque, dans une fièvre continue, la quinine fait baisser la température, cette action dure en général jusqu'à élimination du médicament hors de

l'organisme, c'est-à-dire pendant douze à vingt-quatre heures (Thau). La dose nécessaire pour la production de cette action est en moyenne, chez l'adulte, de 1 à 2 grammes; au-dessous de 1 gramme, l'effet antipyrétique ne se produit pas d'une manière appréciable; si la dose est élevée, mais administrée d'une manière fractionnée, au lieu de l'être en une fois, l'effet produit reste aussi insignifiant.

La quinine est donc, dans beaucoup de cas, un antipyrétique précieux; et parce qu'elle ne réussit pas dans tous, en particulier dans les fièvres graves, ce n'est nullement une raison pour ne pas y avoir recours. Il est des incendies que l'eau ne peut parvenir à éteindre. Mais faut-il pour cela la laisser de côté dans tous les cas? C'est pourtant ainsi que raisonnent ceux qui, voyant la quinine ne pas réussir partout et toujours à faire baisser la température, jugent, d'une manière absolue, son emploi inutile dans ce but.

Par quel mode d'action la quinine fait-elle baisser la température? Question très controversée et encore insoluble. Voici en quelques mots ce qu'on peut actuellement penser là-dessus.

L'abaissement de la température par la quinine se produisant chez les animaux enveloppés dans de l'ouate, chez lesquels par conséquent le rayonnement de la chaleur ne peut être augmenté; en outre, l'élévation de la température *post mortem*, qui se manifeste chez les animaux à la suite de la section de la moelle cervicale, et qui est la conséquence de la persistance des processus chimiques de calorification dans l'organisme, alors que le rayonnement de la chaleur par la peau s'est restreint, cette élévation de la température, dis-je, n'ayant pas lieu ou n'ayant lieu que d'une manière insignifiante, quand l'animal, avant l'opération, a été mis sous l'influence de la quinine; l'effet antipyrétique de la quinine étant donc indépendant, dans ce dernier cas, puisque l'animal est mort, d'une action indirecte de la circulation et du système nerveux; il s'ensuit que l'abaissement de la température par la quinine doit être attribué principalement à une action ralentissante sur les processus de calorification qui se passent dans l'intimité de l'organisme (Briquet, Liebermeister, Naunyn et Quincke, Binz). A l'appui de cette manière de voir vient encore le fait de la diminution des échanges azotés sous l'influence de la quinine (voyez plus loin). Quant à l'action de la quinine sur les centres nerveux, action faisant baisser ou monter la température, l'état de nos connaissances sur ce sujet est encore trop vague pour qu'il soit permis de baser là-dessus une explication de ses effets antipyrétiques.

L'abaissement de la température dans les maladies fébriles doit nécessairement avoir certaines conséquences avantageuses. Ainsi l'accélération du pouls, en tant qu'elle tient à l'élévation de la chaleur, devra devenir moindre, de même que dans tous les cas où la température s'abaisse, par exemple à la suite des bains froids; il ne faut donc pas attribuer à une action directe tout l'effet que la quinine produit sur la circulation. La température s'abaissant, l'état subjectif du malade devra aussi devenir plus satisfaisant; par exemple, chez les typhiques, le sensorium sera plus dégagé; l'appétit se

réveillera un peu, les sucs digestifs sécrétés seront de meilleure qualité, les digestions deviendront plus faciles, les forces augmenteront. Mais c'est en tempérant la chaleur des cellules de l'organisme que la quinine aura produit cet effet, et non en agissant directement sur les cellules cérébrales, sur les glandes à suc gastrique, etc.

Système nerveux. — Voici le résultat des observations faites sur les animaux à sang froid (grenouilles). Des doses petites de chlorhydrate de quinine amorphe (0,001-0,005) augmentent l'excitabilité réflexe (Heubach); des doses élevées, au contraire, la paralysent (Eulenburg, Chaperon, Meihuizen, et autres); ce résultat est la conséquence, en partie de l'affaiblissement de l'activité cardiaque (Kölliker), en partie de la paralysie directe des ganglions de la moelle qui président aux réflexes (Eulenburg); même chez les grenouilles strychnisées, les réflexes ne tardent pas à être supprimés complètement par la quinine. Chaperon prétend que cette paralysie doit être attribuée à une excitation des centres modérateurs des réflexes dans le cerveau; mais, outre que l'existence de ces centres est encore douteuse (même d'après Setschenow), Binz et Heubach sont arrivés à des résultats qui contredisent absolument cette manière de voir. Les mouvements volontaires ne peuvent être supprimés que par des doses très élevées de quinine. Les nerfs périphériques, moteurs ou sensibles, n'éprouvent, dans l'empoisonnement général par cette substance, aucune altération appréciable; si, au contraire, le nerf moteur est directement placé dans une solution neutre de quinine, son excitabilité est d'abord exaltée, mais plus tard elle diminue plus rapidement que celle d'un autre nerf plongé, par comparaison, dans une solution de chlorure de sodium (Heubach).

Voici les effets que produit la quinine sur le système nerveux, chez les animaux à sang chaud, et particulièrement chez l'homme : à la dose de 1 à 2 grammes (la susceptibilité varie beaucoup suivant les individus), elle détermine d'abord, dit Thau, un sentiment de bien-être; après quoi, on remarque que la sensibilité tactile est émoussée; on éprouve des bourdonnements d'oreilles (voy. *Acide salicylique*) et de la pesanteur de tête. Peu à peu les idées deviennent confuses; en même temps, céphalalgie, vertiges, sensation de fortes pulsations dans les carotides; l'ensemble de ces phénomènes a reçu le nom d'ivresse quinique. Bourdonnements d'oreilles de plus en plus intenses, hallucinations de l'ouïe, diminution de l'acuité auditive. La vue baisse aussi, et le champ visuel paraît comme voilé; les pupilles sont un peu dilatées. Enfin se manifestent de l'apathie, de l'assoupissement, une prostration générale. Si l'on cesse à ce moment l'administration de la quinine, tous ces phénomènes disparaissent au bout de quelques heures; ce sont les bourdonnements d'oreilles et la céphalalgie qui durent le plus longtemps. Mais si les doses ci-dessus sont renouvelées, ou si l'on a administré en une fois une dose de 2 à 4 grammes, les accidents deviennent plus sérieux : la démarche est chancelante, le délire apparaît, la dureté de l'ouïe fait place à une surdité presque complète; parfois même, cécité, aphasie. Puis tout

rentre dans l'ordre; on a vu cependant, dans quelques cas, la surdité et les troubles de la vue persister pendant plusieurs années.

Si la dose a été encore plus élevée (au-dessus de 4 grammes), la mort peut en être la conséquence; elle est précédée de convulsions, ou d'un état de paralysie générale, d'un collapsus subit (observations faites chez l'homme, chez des chiens et des chats).

L'ivresse quinique doit vraisemblablement être attribuée à une altération directe, par la quinine, des ganglions cérébraux, plutôt qu'être mise sur le compte de l'abaissement de la pression sanguine.

L'action soporifique déterminée par de petites doses est indépendante de la température, soit chez les individus sains, soit chez les malades; dans certains cas où la morphine, le chloral, ont échoué, on peut y avoir recours avec avantage (Binz); mais elle fait défaut trop souvent.

Les troubles de l'ouïe et de la vue résultent d'une altération produite directement par la quinine sur les nerfs correspondants (acoustique et optique).

La diminution de la sensibilité tactile, l'apathie, etc., doivent être considérées, s'il est permis de juger d'après ce qui s'observe chez les animaux à sang froid, comme étant le résultat, non d'une altération des nerfs périphériques, moteurs ou sensitifs, mais d'un affaiblissement de la faculté conductrice des cordons de la moelle; à l'appui de cette manière de voir vient encore l'observation faite par Schroff chez les animaux à sang chaud, observation d'après laquelle les réflexes vasculaires produits par les irritations de la sensibilité cutanée sont affaiblis sous l'influence de la quinine.

Respiration. — De petites doses ne la modifient nullement chez les animaux à sang chaud; des doses moyennes l'accélèrent; des doses élevées et mortelles la rendent irrégulière et la ralentissent; ces effets peuvent être attribués à une excitation et à une paralysie finale des centres respiratoires de la moelle épinière. Quant à l'engorgement dans la petite circulation et aux hémorrhagies pulmonaires, phénomènes qui se manifestent quelquefois, on doit les mettre sur le compte des troubles de l'activité cardiaque.

Muscles striés. — La courbe musculaire, chez les animaux à sang froid, sous l'influence de la quinine, est le double de celle observée sur les mêmes muscles à l'état normal (Buchheim).

Échanges organiques. — D'après les recherches de Kerner sur lui-même, de petites doses de quinine suffisent pour faire diminuer d'une manière appréciable l'élimination de l'azote par les urines; cette diminution, à la suite de l'ingestion en une fois de 1 à $2^{gr},5$ de quinine, va jusqu'à 24 pour 100 dans un jour; la quantité d'acide sulfurique des urines, lequel, comme on sait, provient en très grande partie des albuminoïdes, cette quantité diminue aussi de 39 pour 100, tandis que la quantité d'eau éliminée par les reins augmente un peu. Zuntz a vu aussi l'élimination de l'urée diminuer de 39 pour 100 sous l'influence de 2 grammes de quinine. Dans les expériences de Kerner, des troubles gastriques assez intenses, quelques phénomènes d'empoisonnement se manifestèrent, et, la quantité d'azote absorbée n'ayant

pas été déterminée, v. Böck a répété les mêmes expériences sur des chiens, en s'entourant de toutes les précautions recommandées par l'école de Voit; il est arrivé aux mêmes résultats, c'est-à-dire qu'il a noté un très notable ralentissement des combustions organiques. Dans l'espace de cinq jours, pendant lesquels la quinine était administrée à doses non toxiques, la quantité d'azote éliminée fut inférieure de 10 grammes à la quantité qui avait été ingérée dans le même temps.

Quant à l'influence de la quinine sur les échanges gazeux respiratoires, v. Bœck et Bauer ont trouvé, dans leurs expériences sur des chats et des chiens, que la quinine, à petites doses, faisait diminuer le dégagement de l'acide carbonique et l'absorption de l'oxygène; la diminution du dégagement de l'acide carbonique (9 pour 100) étant proportionnelle à celle de la désassimilation de l'albumine (11 pour cent), il est vraisemblable que la première dépend de la seconde; il n'est cependant pas prouvé que les substances non azotées n'y contribuent pas pour une légère part; mais ce qui est certain, c'est que ce n'est pas à un défaut d'absorption de l'oxygène qu'il faut attribuer cette diminution de l'élimination de l'acide carbonique : car le rapport entre l'absorption de l'oxygène et le dégagement de l'acide carbonique reste normal; v. Böck et Bauer sont persuadés que les mêmes résultats se produisent aussi chez l'homme, pourvu qu'un état d'inquiétude, de plus grands mouvements musculaires, n'interviennent pas comme conséquence de l'administration de la quinine; le même fait se produit d'ailleurs chez les animaux soumis à l'action de la quinine : l'intervention d'un état d'inquiétude, d'une plus grande activité des mouvements musculaires et respiratoires, a pour conséquence, chez eux aussi, d'accroître le dégagement de l'acide carbonique et l'absorption de l'oxygène.

Binz et Strassburg, dans leurs expériences sur des lapins, atteints de fièvre ou sans fièvre, n'ont noté aucun changement dans la quantité d'acide carbonique dégagée; mais il faut tenir compte ici du choix de l'animal et des conditions anormales dans lesquelles étaient faites les expériences.

Sécrétions. — Sous l'influence de la quinine, la sécrétion de la sueur est supprimée, même chez des ouvriers travaillant pendant les grosses chaleurs; la sécrétion urinaire est, au contraire, augmentée, au moins chez les individus en bonne santé (Kerner).

Théorie de l'action de la quinine. — Toutes les recherches ayant pour but de déterminer l'action de la quinine sur les éléments organiques et sur les processus simples de l'organisme animal, notamment sur l'albumine (Rossbach), sur les processus de putréfaction et de fermentation (Binz et ses élèves), sur les micro-organismes (Binz, Rossbach), sur les échanges organiques (Kerner, v. Bœck, Bauer), sur le sang (A. Schmid, Bonwetsch, Zuntz, Binz, Rossbach), toutes ces recherches, dis-je, nous montrent que l'action principale de la quinine s'exerce sur l'albumine cellulaire; celle-ci, sous l'influence de la quinine, résiste davantage à l'action de l'oxygène, ne s'oxyde pas et ne se désassimile pas aussi facilement qu'à l'état normal. Si la

quinine introduite dans l'organisme vivant n'arrête pas complètement la désassimilation de l'albumine, comme elle arrête la fermentation, qui repose sur des processus semblables à ceux de la désassimilation organique, cela tient uniquement à ce que les doses employées sont insuffisantes pour produire ce résultat; dans les expériences de Kerner, quand les doses étaient élevées, des phénomènes d'empoisonnement apparaissaient et l'élimination de l'azote était réduite à son minimum. Il ne faut pas voir dans l'excitation produite par la quinine sur certains organes uue contradiction avec cette action fondamentale; car toute diminution des échanges organiques dans les cellules, par exemple une brusque soustraction de sang, etc., peut avoir pour effet d'exciter momentanément le fonctionnement des organes.

L'abaissement de la température peut aussi, comme la diminution des échanges organiques, être attribué à cette action ralentissante de la quinine sur les processus d'oxydation. Quant à l'influence subie par le système nerveux, elle peut avoir pour résultat, ou bien d'annuler cette action fondamentale, ou bien de la seconder. La quinine agissant tout d'abord sur les centres nerveux, l'excitation partie de ces centres doit avoir pour conséquence d'augmenter l'activité de certains groupes cellulaires, notamment des cellules musculaires; de là, mouvements plus actifs, pouls plus rapide, pression sanguine élevée, respiration accélérée, et, par suite, accélération de certains processus d'échanges organiques, élévation de la température. On s'explique ainsi pourquoi, chez les animaux en bonne santé, la quinine fait élever la température, ou n'exerce sur elle aucune modification. Mais pour cela il faut que la dose n'ait pas été assez forte pour aller influencer la plus grande partie des cellules de l'organisme; car, si la dose a été assez élevée, certaines fonctions sont alors tellement altérées (je ne signalerai que l'abaissement de la pression sanguine et l'apathie musculaire résultant de l'action stupéfiante), que l'action fondamentale de la quinine sur les cellules en est notablement accrue.

Si la quinine agit sur un organisme fébricitant, alors à cette action antipyrétique résultant de l'influence nerveuse (abaissement de la pression sanguine, etc.), et à l'action directe exercée sur les cellules et le protoplasma cellulaire, vient se joindre un troisième facteur, qui est la neutralisation de la cause de la fièvre, dans celle de la malaria par exemple; « soit que cette cause réside dans un micro-organisme qui sort périodiquement, comme génération nouvelle, de son lieu d'incubation, des organes lymphatiques, de la rate, pour aller, par une irritation vaso-motrice, faire naître la série des phénomènes qui constitue la fièvre; soit que cette cause consiste en un poison chimiquement dissous qui, en accumulant les irritations, donne lieu à des décharges nerveuses périodiques, à une désassimilation plus active de l'albumine organisée et à une élévation de la température » (Binz).

Ces hypothèses sont encore bien loin de pouvoir s'appuyer sur une démonstration scientifique rigoureuse; mais on doit reconnaître que, dans l'état actuel de nos connaissances, il serait bien difficile de les remplacer par de

meilleures. Elles peuvent notamment rendre assez bien compte de deux faits fort obscurs, à savoir : que la quinine n'exerce son action spéciale que sur l'organisme à l'état de fièvre, et qu'elle ne produit des effets antipyrétiques accentués que sur certaines fièvres, mais non sur d'autres. C'est que les causes de la fièvre peuvent être très variables, et que, parmi ces causes, il en est qui sont accessibles à la quinine, et d'autres qui résistent à son action. On pourrait invoquer, comme exemple à l'appui, les spirilles récurrents d'Obermeier : les solutions de quinine au-dessous de 1/2 pour 100 n'exercent sur eux aucune action nuisible; il en est de même du phénol, du permanganate de potasse ; les sels de mercure solubles, au contraire, dilués dans la proportion de 1 : 3000-1 : 4000, suffisent pour les tuer; la glycérine est aussi pour eux un très violent poison. Ne pourrait-on pas attribuer à ce fait de l'inactivité de la quinine sur les spirilles récurrents l'inefficacité bien connue de ce médicament contre la fièvre récurrente? Le poison de la malaria, au contraire, serait très accessible à l'action de la quinine ; celui du typhus le serait moins, etc.; on s'expliquerait ainsi pourquoi le rhumatisme musculaire cède à l'acide salicylique plutôt qu'à la quinine ; pourquoi, dans certaines maladies, il faut des doses élevées de quinine pour faire baisser la température, tandis que, dans d'autres, des doses moyennes sont suffisantes, etc.

Résumant les effets principaux de la quinine, nous pouvons dire que c'est un agent enivrant et stupéfiant, en même temps qu'un antipyrétique ralentissant les processus de désassimilation organique. Pour produire le premier effet, elle doit être administrée à des doses beaucoup plus élevées que ne doivent l'être d'autres substances produisant une action semblable, la morphine par exemple; aussi donne-t-on la préférence à ces dernières quand il s'agit d'obtenir des effets narcotiques. Ces narcotiques puissants à faibles doses pourraient sans doute produire, comme il résulte de la similitude de leur action fondamentale et de l'observation directe, des effets antifébriles comparables à ceux de la quinine, s'il était possible de les administrer à doses suffisamment élevées; mais leur action paralysante sur le système nerveux supprime l'existence bien avant qu'on ait pu atteindre les doses nécessaires pour donner lieu à un ralentissement des processus d'oxydation. Si donc la quinine peut être employée dans ce dernier but, elle le doit à son innocuité relative sur le système nerveux, à des doses où elle agit puissamment sur les échanges organiques et sur la température.

La quinine ne peut tonifier l'organisme que d'une manière indirecte et dans certaines conditions. Elle ne peut jamais jouer le rôle d'un tonique direct : car une force réelle ne peut résulter que de la décomposition dans l'organisme de substances chimiques, telles que les matières alimentaires ou les médicaments à action analogue (huile de morue); or la quinine traverse l'organisme sans subir presque aucune décomposition. *Chez les individus à l'état sain*, elle n'est pas même un tonique indirect; loin d'augmenter l'appétit, de favoriser la digestion, elle les trouble, au contraire, provoque même des nausées; en faisant diminuer la quantité d'aliments absorbée, elle

affaiblit plus les forces qu'elle ne les augmente en ralentissant les échanges organiques; d'après v. Bœck, un chien auquel on administre des doses non toxiques de quinine n'économise en somme par jour que 57 grammes d'albumine. Et comme la quinine, à doses élevées, affaiblit la force du cœur, fait baisser la pression sanguine, et laisse toujours après elle des troubles plus ou moins fâcheux, il s'ensuit qu'on doit la considérer comme déterminant, sur un organisme sain, un affaiblissement plutôt qu'un accroissement des forces. Mais il en est tout autrement sur *un organisme malade;* ici la quinine relève réellement et conserve les forces : en faisant tomber la fièvre, elle augmente chez le malade le désir des aliments et améliore l'appétit; en second lieu, dans les maladies épuisantes (Griesinger, Botkin), en modérant la consommation de l'albumine, les pertes organiques, elle retarde l'épuisement et rend la vie plus longtemps possible, à un moment où l'organisme, à cause de l'absence complète de l'appétit, à cause de la dépression des fonctions digestives, ne peut pas réparer par l'alimentation les pertes qu'il éprouve et que la fièvre rend encore plus rapides. Sous ce rapport l'effet de la quinine ressemble beaucoup à celui de l'alcool (1).

Usages thérapeutiques. — La quinine est incontestablement un des agents les plus précieux de la thérapeutique ; malgré les variations des théories et des systèmes, elle a toujours conservé sa place dans la matière médicale. Il a fallu pourtant, dans ces dernières années, poser à ses indications des limites plus étroites; car, de même qu'à toutes les substances médicamenteuses, on lui avait attribué les propriétés curatives les plus variées et les plus fantaisistes; mais si le champ de son emploi a été borné d'un côté, il a pu s'étendre de l'autre; dans ces derniers temps, en effet, on lui a trouvé de nouvelles indications bien positives.

Deux indications se présentent en première ligne : 1° La quinine possède des propriétés particulières, spécifiques, contre l'empoisonnement par la malaria, contre toutes les formes morbides dépendant de cet empoisonnement. 2° Elle joue le rôle d'un antipyrétique contre beaucoup de maladies fébriles, mais non contre toutes.

L'influence de la quinine *dans les fièvres intermittentes et dans l'intoxication par la malaria en général* a été constatée un nombre infini de fois et ne peut être mise en doute. Sydenham n'employait primitivement l'écorce de quinquina que contre les fièvres quartes et surtout contre les fièvres intermittentes d'automne ; dans la suite il étendit cet emploi à tous les cas de fièvre intermittente, à quelque saison qu'ils se manifestassent. Ce grand observateur formula une méthode rationnelle d'administration, qui porte son nom, et qui est encore en usage. Il réfuta victorieusement les objections faites à l'emploi du quinquina, qu'on accusait de provoquer des tuméfactions de la rate, du foie, des hydropisies, objections que Stoll, de Haen et d'autres

(1) Voy. page 330.