peut utiliser le chlorhydrate basique du commerce, qu'on traitera de la façon suivante : on étend de l'acide chlorhydrique pur avec de l'eau distillée, jusqu'à la densité de 1,045 à 15 degrés, au pèse-urine, et dans 5 centimètres cubes de cette solution on ajoute 5 grammes de chlorhydrate basique, puis on verse de l'eau distillée jusqu'à 10 centimètres cube, et l'on filtre.

M. Laveran recommande les lentilles de bichlorhydrate de quinine à 10 centigrammes, dont le diamètre permet l'introduction dans la seringue de Pravaz; il suffit alors d'aspirer de l'eau distillée ou même simplement bouillie.

On a attribué aux injections hypodermiques de quinine des méfaits si nombreux qu'aux Indes, à une époque donnée, on avait interdit l'usage de ces injections dans l'armée anglaise. La plupart des accidents provoqués sont dus à la négligence de l'opérateur.

Néanmoins, de l'aveu de tous ceux qui ont pratiqué ces injections, elles sont très douloureuses; plus que les injections de morphine, etc., elles provoquent des abcès, des escarres et même des phlegmons. Fréquemment, à leur suite, elles laissent un noyau induré assez lent à se résorber.

Enfin, on a accusé ces injections de produire le tétanos, et, en particulier dans la dernière expédition de Madagascar, d'assez nombreux cas ont été signalés.

Déjà, en 1867, Elph. Hamelin avait cité deux observations de tétanos consécutif à des injections de sulfate de quinine, et aux Indes, en 1826, Roberts avait rapporté deux cas mortels. En ces temps reculés, on prétendait que le climat des Indes prédisposait au tétanos. Bien que les découvertes modernes aient fait justice de ces prédispositions, il n'en reste pas moins acquis qu'avec les injections de morphine, beaucoup plus souvent pratiquées que celles de quinine, on n'a jamais à leur suite d'accidents tétaniques.

Par conséquent, tout en se gardant d'une thérapeutique timorée, il faut réserver les injections de quinine aux cas où elles sont réellement nécessaires, et ne pas vouloir soigner tous les accidents paludéens au moyen des injections hypodermiques. Arnould, qui fut en France un des promoteurs de ces injections, les réservait aux accès pernicieux, aux fièvres avec état gastrique assez prononcé pour supposer que les vomissements feraient rejeter le médicament, aux intolérants à la quinine, enfin aux cas où les autres modes d'emploi de la quinine avaient échoué. Encore faut-il être réservé sur cette dernière indication et être plus antiseptique que pour toute autre injection.

Si l'on ne possède pas d'aiguille en platine iridié, on n'hésitera pas à flamber l'aiguille au risque de l'abîmer, on stérilisera la peau

au niveau des piqûres, on fera bouillir la seringue avant son emploi et l'on rejettera impitoyablement toute solution qui aurait perdu sa limpidité ou présenterait des cristaux ou des moisissures. Il est également recommandé de pousser l'aiguille profondément dans le tissu cellulaire sous-cutané, de ne pas injecter de solution trop concentrée et de faire de préférence plusieurs piqûres, plutôt que d'injecter une trop grande quantité de solution au même point.

En prenant toutes ces précautions, en ne les oubliant jamais, nous croyons qu'on réduira au minimum les accidents signalés plus haut.

Il faut encore parler d'un autre mode d'introduction de la quinine dans l'économie : c'est de l'*injection veineuse*, préconisée par le professeur Baccelli, que nous voulons dire un mot. Cette méthode ne présente pas assez d'avantages sur celle des injections hypodermiques pour lui être substituée, vu les accidents généraux et locaux, parfois très graves, qui lui ont été imputés. On avait d'ailleurs signalé parmi les accidents de l'hypodermie la possibilité de l'introduction de la solution dans les veines. Quoi qu'il en soit, voici la formule que Baccelli utilisait pour injection dans une des veines du pli du coude, et avec laquelle il affirmait n'avoir eu qu'un ou deux accidents :

Chlorhydrate de quinine.....	1 gramme
Chlorure de sodium.....	0gr,75
Eau distillée.....	10 grammes.

M. Laveran réserve l'emploi de ces injections à certains accès pernicieux : les cholériformes avec état algide, dans lesquels on peut craindre que la méthode hypodermique elle-même ne permette pas d'introduire assez rapidement les sels de quinine dans le sang. Baccelli justifiait sa méthode en affirmant que, dans certaines formes graves, la quinine n'est absorbée ni par l'intestin ni par le tissu cellulaire. Il aurait eu cent succès sur cent cas.

A quelle dose doit-on donner la quinine? — Par la bouche, sauf dans les cas graves, il est prudent de ne point dépasser la dose de 1 gramme à 1gr,50 par jour, surtout quand le malade prend ce remède pour la première fois; il faut en effet se mettre à l'abri des accidents dus à des idiosyncrasies dont on a rapporté maints exemples; le plus connu et le plus redit est celui cité par Trousseau : une religieuse de Tours resta folle tout un jour, pour avoir absorbé 1gr,25 de sulfate de quinine.

Mais, quand on aura tâté la susceptibilité d'un malade ou qu'on se trouvera en présence d'un accès pernicieux, qui menace l'existence, il ne faudra pas hésiter à dépasser ces doses et à les porter à 2 et même 3 grammes. Bailly, critiqué par Trousseau, donnait fré-

quemment 4 grammes de sulfate de quinine, et Maillot a atteint et dépassé ces doses. On a signalé des morts subites après ingestion de quantités relativement peu élevées de quinine, mais ces observations concernent des typhiques.

Par le rectum, on augmentera encore les doses, mais nous n'oserions les doubler; d'ailleurs l'absorption rectale est mal connue, elle varie avec l'état de la muqueuse, la présence des matières fécales, que le lavement préalable n'a pas toujours évacuées.

Sous la peau on donnera des quantités moitié moindres; toutefois, devant un accès pernicieux, on n'hésitera pas à injecter jusqu'à 1 gramme et même 1gr,50 de quinine.

Chez les enfants, qui supportent admirablement la quinine (Comby), on donnera 5 centigrammes par année d'âge :

5 à 10	centigrammes	au-dessous d'un an dans un lavement.
10 à 20	—	d'un à deux ans.
20 à 30	—	de deux à quatre ans.
30 à 40	—	au-dessus de quatre ans.

Nous avons fréquemment prescrit 60 centigrammes à des enfants de dix ans, en ayant soin de fractionner les doses.

Inconvénients de la quinine, accidents causés par son emploi. — Nous ne ferons que rappeler les idiosyncrasies quiniques, assez rares à la vérité; nous serons également bref sur les empoisonnements, qui montrent que la quinine est un poison cardiaque; nous citerons à ce sujet un cas rapporté par M. Louis Guinon (*Soc. méd. des hôpitaux*, 12 février 1897). Dans un but de suicide, un malade avait avalé 8 grammes de sulfate de quinine, à sept heures et demie du matin; à dix heures le patient était inerte, pâle, les extrémités étaient froides, le pouls imperceptible, les pupilles rétrécies, mais encore mobiles, la surdité et la cécité étaient absolues, ainsi que l'insensibilité. Néanmoins, le malade guérit, mais resta longtemps débile; et, deux mois après sa guérison, il avait encore de la faiblesse de la vue.

A la dose de 12 grammes, on a vu des malades guérir (Giacometti) et Guersant rapporte l'observation d'une femme qui ne mourut point, malgré absorption de 41 grammes de quinine en trois jours. Toutefois, bien que Bochefontaine donne comme mortelle pour l'homme la dose de 35 grammes, il ne faut pas oublier que 12 grammes peuvent tuer un individu robuste, comme l'a démontré l'observation de Baills, où la mort survint par syncope, quatre heures après l'ingestion de 200 grammes d'une solution de quinine au vingtième (*Arch. de méd. militaire*, 1885, p. 320).

Le traitement, dans ce cas, consisterait à faire vomir le malade, à lui laver largement l'estomac, puis à faire absorber des infusions fortes de café noir, du tanin, à stimuler le cœur par des injections d'éther, de caféine. On a donné comme antagonistes de la quinine les préparations opiacées et belladonées.

Mais, en dehors de ces véritables intoxications, on a accusé le sulfate de quinine de produire un certain nombre d'accidents des plus variés et portant sur les deux systèmes de l'économie. De ces accidents, les uns sont graves, persistants; les autres, bénins et transitoires; un certain nombre sont réellement imputables au médicament; mais il en est d'autres qu'on lui attribue à tort: pour n'en citer qu'un, l'hypertrophie de la rate.

Accidents gastro-intestinaux. — L'action irritante de la quinine sur les muqueuses explique aisément les douleurs, les nausées et même les vomissements qui suivent son ingestion et obligent parfois, vu l'intensité des accidents, à renoncer à la voie gastrique.

Les solutions sont en général mieux tolérées que les poudres, bien que l'emploi des cachets ait diminué les inconvénients résultant de l'emploi de ces poudres.

Enfin il faut reconnaître que les malades qui sont traités par la quinine ont si fréquemment des états gastriques, que les médecins des pays chauds faisaient autrefois précéder d'un vomitif ou d'un éméto-cathartique toute administration de quinine.

Accidents cutanés. — L'urticaire est l'éruption le plus souvent observée, même après de faibles doses de quinine (Flayer, 15 centigrammes), elle peut s'accompagner d'œdème circonscrit. Viennent ensuite les éruptions scarlatiniformes (Witherspon, Feulard, etc.) ou, plus fréquemment, rubéoliformes. Plus rarement encore, on a constaté des éruptions vésiculeuses, bulleuses et même gangréneuses.

Les ouvriers qui manient la quinine ou le quinquina sont souvent atteints aux mains et aux avant-bras d'une éruption prurigineuse, de forme lichénoïde. Mais, pour ces affections cutanées, comme pour beaucoup d'autres imputées à la quinine, il semble qu'il faille invoquer une certaine prédisposition; car, ainsi que l'a fait remarquer M. Laveran, ce sont toujours *certains* ouvriers qui sont victimes de ces accidents.

Enfin, le paludisme règne surtout dans des pays à température élevée, où les éruptions sudorales et autres ne sont pas rares, et nous avons vu attribuer à la quinine ces éruptions si variées, connues sous le nom de gale bédouine.

Accidents nerveux. — Outre le vertige quinique, dont nous reparlerons, il existe une *ivresse quinique*, que, parfois, provoquent de faibles doses, et qui n'est nullement justiciable de la pathogénie labyrinthique. Cette ivresse avec titubation atteint divers degrés, depuis

la simple apathie avec prostration jusqu'au délire (*délire quinique*), que Gubler expliquait par l'ischémie de l'encéphale, et dont M. Hayem a décrit deux formes : une forme active, ayant quelques analogies avec le *delirium tremens*, et une forme calme (rêvasserie avec prostration et hallucinations).

Accidents du côté des organes des sens. — Un des accidents fréquents dus à l'absorption de la quinine, c'est le *bourdonnement d'oreille* pouvant aller jusqu'au vertige, qui se manifeste surtout dans les changements de position.

On a signalé également des *surdités* plus ou moins profondes, qui d'ordinaire durent peu, mais parfois se prolongent pendant des mois et laissent après elles un affaiblissement de la fonction auditive. Ménière a rapporté une observation de ce genre, chez un enfant. M. Lermoyez explique ces accidents auriculaires par une lésion antérieure du labyrinthe, qui aurait jusque-là passé inaperçue. Itard aurait vu une surdi-mutité incurable se montrer après ingestion de quinine, mais cette observation est unique dans la science et reste controversable.

Quant à l'amblyopie quinique, elle est beaucoup plus rare que la surdité et ne se montre guère que dans les cas d'intoxication vraie, elle est bilatérale et n'a que peu de durée.

Jamais on n'a signalé d'altération du goût ou de l'odorat.

Accidents utérins. — On a également accusé le sulfate de quinine de provoquer l'avortement, surtout quand il est pris au début de la grossesse (Reyer, 1844).

Sur ce point encore, les avis sont très partagés. Il ne faut pas oublier que l'avortement est un accident fréquent chez les paludéennes, et, si quelques auteurs redoutent l'administration de la quinine chez les femmes enceintes, d'autres, au contraire, n'hésitent pas à la donner pour combattre l'avortement.

Dans le doute, il vaudrait mieux, pensons-nous, continuer à donner la quinine à une femme enceinte ayant des accès paludéens; mais, sauf dans le cas de danger imminent, on sera plus réservé comme dose, puisque en réalité la quinine a une action si réelle sur le muscle utérin que Schwab en a conseillé l'emploi, de préférence à l'ergot, quand le travail s'arrête ou languit.

Action sur le système circulatoire et le sang. — A faible dose, la quinine accélère le pouls; à forte dose elle le ralentit et peut même produire des intermittences avec affaiblissement des impulsions. Nous avons vu des accidents semblables chez un officier de chasseurs à pied, qui, à son retour de Madagascar, était devenu un véritable quininophage et augmentait ainsi ses intermittences, qu'il attribuait au paludisme; la suppression du médicament, puis son administration à doses plus réservées amena la cessation rapide de ces intermittences.

L'action de la quinine sur le sang est beaucoup plus intéressante; on sait que, *in vitro* du moins, cet alcaloïde détruit les hématies. Peut-être cette expérience de laboratoire a-t-elle influencé ceux qui ont accusé la quinine de produire les hémorragies les plus diverses, depuis la simple épistaxis jusqu'à l'hématurie grave (Berenger-Féraud). Kobner a vu un écoulement sanguin se produire par l'anus à la suite d'une injection hypodermique de quinine de 30 centigrammes à un enfant.

Dans les faits d'empoisonnement par la quinine, on ne signale point ces hémorragies. Enfin, l'action dissolvante de la quinine sur les globules rouges expliquerait l'hémoglobinurie qui, selon Tomaselli, présenterait beaucoup d'analogie avec l'hémoglobinurie paroxystique. Les médecins grecs (Karamitzas, Kannelis, etc.) auraient vu fréquemment ces hémoglobinuries en Grèce, alors qu'en Algérie MM. Laveran, Kelsch, etc., ne les signalent pas. Le paludisme doit jouer un rôle dans la pathogénie de ces accidents, puisque jamais on ne retrouve cette hémosphérinurie dans certaines maladies, comme la pneumonie, la fièvre typhoïde, dans le traitement desquelles certains médecins administrent la quinine à haute dose, et parfois pendant un temps assez prolongé.

Cette discussion n'a pas seulement un intérêt théorique, car Tomaselli prétend, en outre, que la quinine peut produire une fièvre ictéro-hématurique facile à confondre avec la fièvre ictéro-hématurique des pays chauds, dans laquelle il y aurait tantôt hémoglobinurie, tantôt hématurie vraie.

De fait, un certain nombre de médecins distingués soutiennent que la fièvre ictéro-hématurique n'est pas d'origine paludéenne, qu'elle se présente chez les paludéens chroniques sous l'influence de l'ingestion de la quinine. Aussi ces médecins traitent-ils les accès, non plus par les spécifiques de la malaria, mais par l'eau chloroformée.

Plehn, dans un récent travail, raconte qu'à Cameroon les Européens préfèrent traiter leurs accès par l'antipyrine plutôt que d'employer la quinine, tellement celle-ci provoque facilement l'hématurie; ces idées règnent également à la Réunion. Aussi Plehn a-t-il conseillé, en présence d'une bilieuse hématurique, de la traiter symptomatologiquement, et, seulement dans le cas où l'on constate des parasites dans le sang, de donner la quinine à petites doses et à intervalles séparés; par ce procédé, ajoute-t-il, il n'a eu que cinq décès pour cent, alors que Stendel, qui donnait de la quinine, a eu soixante-dix décès pour cent.

Cette question est encore à l'étude et, malgré la haute autorité de M. Laveran, qui doute de l'existence de la maladie de Tomaselli (fièvre ictéro-hématurique quinique), elle demande à être élucidée, surtout au point de vue du traitement.

Indications particulières. — Nous avons jusqu'à présent étudié la quinine au point de vue du meilleur sel à administrer, à celui du mode d'introduction dans l'organisme, nous avons vu ses inconvénients, il nous reste à chercher à quel moment il faut donner le médicament pour prévenir le retour de la fièvre. Ici, l'accord est loin d'être parfait; mais, avant toutes choses, il faut distinguer le paludisme aigu du paludisme chronique, dans lequel les accès ont une irrégularité telle que nul ne peut prévoir l'heure de la récidive.

Paludisme aigu. — Le paludisme aigu se manifeste tantôt par des fièvres continues, tantôt par des fièvres intermittentes. Les fièvres continues, que trop longtemps on a continué à dénommer rémittentes ou subcontinues, ont une courbe thermométrique où les rémissions sont parfois moins marquées que dans les plus continues des fièvres, la fièvre typhoïde, par exemple.

Ce fut la foi au dogme de l'intermittence qui, pendant longtemps, empêcha les médecins d'Afrique de donner la quinine dans ces fièvres, et c'est la grande gloire de Maillot d'avoir substitué le sulfate de quinine aux vomitifs, aux purgatifs, qu'on prodiguait jusqu'à ce que le malade eût le type intermittent ou fût mort. En un an, Maillot économisa quatorze cent trente-sept existences, et l'on appela l'hôpital de Bône où il exerçait la médecine « l'hôpital où l'on ne meurt pas ».

Dans ces fièvres, on pourra donner la quinine sans interruption pendant huit, dix, douze jours, en fractionnant les doses, et, dans l'ignorance où l'on est de l'évolution du parasite, prendre le médicament matin et soir. En un mot, le traitement ressemble à celui qu'on emploie dans les fièvres continues quand on utilise les propriétés antipyrétiques de la quinine.

La dose de quinine sera de 1gr,50 à 2 grammes par jour. Si, d'ailleurs, la continuité cesse après quelques jours, ce qui arrive assez fréquemment lorsqu'on donne dès le début des doses suffisamment élevées, on appliquera alors le traitement des fièvres intermittentes, dont il nous reste à parler; mais il ne faut pas oublier que, parfois, ces fièvres continues peuvent résister à la quinine pendant huit à dix jours; nous en avons rapporté des exemples (*Gazette hebdom.*, 1886).

Dans la fièvre intermittente légitime, à type régulier, à quel moment doit-on donner la quinine? — Selon la méthode de Torti, ou *méthode romaine*, on donnait la quinine en une seule dose, immédiatement avant l'accès ou à son déclin; selon la méthode de Sydenham, ou *méthode anglaise*, les mêmes doses étaient prescrites, mais distribuées de quatre en quatre heures, à partir de la fin de l'accès. Enfin, Bretonneau et Trousseau créèrent la *méthode française*, en faisant ingérer le médicament en une seule fois aussitôt après l'accès, c'est-à-dire le plus loin possible de l'accès à venir.

Nous ne discuterons pas la valeur respective de ces méthodes; si la thérapeutique de la fièvre intermittente n'a pas été sensiblement modifiée par la découverte de l'hémotazoaire du paludisme, du moins on peut affirmer qu'elle a été raisonnée et qu'on a pu lui fournir des règles plus précises pour déterminer le moment le plus propice pour administrer la quinine.

Actuellement, le spécifique est moins donné pour empêcher le retour de l'accès que pour tuer le parasite. Or les recherches chimiques ont démontré que la quinine présentait son maximum d'efficacité peu après son absorption et pendant six heures environ; on devra donc, lorsqu'on pourra dans des accès réguliers prédire l'heure du retour de la fièvre, administrer la quinine d'une à six heures avant l'accès. On voit l'élasticité de cette prescription et l'on s'explique ainsi les opinions diverses des thérapeutes, les uns soutenant que la quinine n'est efficace que si on la prescrit trois heures avant l'accès (Morehead), les autres huit heures (Jaccoud), ceux-ci trois à quatre heures, d'autres le plus loin possible de l'accès à venir, enfin d'éclectiques fractionnent le remède et le donnent toutes les trois ou quatre heures.

La fréquence des accès matutinaux a engagé à donner le spécifique le soir, en une dose.

S'appuyant sur des observations microscopiques du sang, Golgi, Thayer affirment que le moment le plus favorable pour détruire les organismes de Laveran est celui où ceux-ci vont se segmenter et qu'au contraire, quand les parasites sont encore endoglobulaires, c'est-à-dire entre les accès, la quinine a peu d'action sur ces parasites; aussi font-ils prendre le médicament peu avant le paroxysme. Mais, tout en admettant avec réserve ces idées théoriques, contredites par M. Laveran, qui croit qu'on ne peut pas songer à empêcher l'évolution d'un accès de fièvre lorsque cet accès a commencé, on peut remarquer que trop souvent, pendant ou peu avant les accès, la quinine a beaucoup de chances pour être rejetée par les vomissements; dans ce cas, il faudrait donc avoir recours à la voie hypodermique.

En résumé, actuellement du moins, il semble que le moment le plus favorable pour donner la quinine est cinq à six heures avant