

par la *fève du Calabar*. Les résultats ont été peu évidents dans ces circonstances. D'ailleurs il n'existe pas un antagonisme réel entre les effets de la belladone et ceux des deux dernières substances.

Les genres *Datura*, *Jusquiame* et *Nicotiane* comprennent diverses espèces dont les principales sont : le *Datura stramonium*, l'*Hyoscyamus niger* et le *Nicotiana tabacum*. Ces plantes renferment chacune un alcaloïde savoir : la *daturine* qui est identique avec l'atropine, l'*hyoscyamine* qui est assez soluble, et la *nicotine* qui est liquide est très-soluble dans l'eau. La fumée du tabac contient de la nicotine.

Les effets de la daturine sont semblables aux effets de l'atropine. Ceux de l'hyoscyamine présentent la plus grande analogie avec ces derniers ; toutefois on aurait remarqué que cette substance ne produisait pas un délire furieux, mais plutôt de la tendance au sommeil ; que, si elle dilatait moins vite la pupille, elle agissait plus longtemps sur cet orifice. — La nicotine produit également des effets analogues à ceux des autres Solanées vireuses. Ainsi, elle accélère la circulation et la respiration. Cl. Bernard a remarqué qu'elle fait contracter les vaisseaux. Injectée chez les animaux, elle dilate énormément la pupille et fait enfoncer les yeux dans l'orbite, résultats qu'on obtient d'ailleurs en excitant le grand sympathique ; c'est pourquoi Cl. Bernard a admis qu'elle amenait la contraction des vaisseaux par l'intermédiaire de ce nerf.

Les usages du datura et de la jusquiame, ou de leurs alcaloïdes, sont les mêmes que ceux de la belladone et de l'atropine. Toutefois le datura a été employé dans l'asthme plus souvent que les autres Solanées vireuses. Il peut être préférable d'instiller l'hyoscyamine dans l'œil pour dilater la pupille, parce qu'elle détermine moins de douleur initiale.

Les effets des Solanées vireuses disparaissent assez vite ; c'est pourquoi il importe de prescrire ces agents à des intervalles assez rapprochés, si l'on veut obtenir des effets curatifs. Le moment de l'administration peut être quelconque. On les prescrit soit seules, soit associées entre elles ou avec l'opium, par exemple dans les névralgies.

L'atropine et la daturine s'administrent, à l'intérieur, aux doses de 1 à 5 milligrammes, ou un peu plus, dans les vingt-quatre heures. Pour les injections sous-cutanées, on emploie une solution de sulfate d'atropine au centième ou au deux-centième. Les collyres d'atropine sont des solutions variant du quarante-millième au centième.

Les racines de belladone s'administrent à des doses 300 fois plus fortes, et les feuilles à des doses 600 fois plus fortes que celles de l'atropine. On admet que le datura est deux fois plus actif, et la jusquiame deux fois moins active que la belladone. L'ordre d'activité de ces plantes serait donc le suivant : datura, belladone, jusquiame, dans les rapports 4, 2, 1.

III. — QUINQUINA.

Le *quinquina* des officines est l'écorce du tronc, des rameaux, et parfois du collet de divers arbres exotiques qui appartiennent au genre QUINQUINA (*Cinchona*), de la famille des Rubiacées, et sont originaires de l'Amérique équatoriale.

Historique. — Les propriétés fébrifuges de cette écorce, appelée autrefois *écorce du Pérou*, ne paraissent avoir été connues, même en Amérique, que dans la première moitié du XVII^e siècle. Suivant une note rédigée par de Jussieu, en 1739, lors de son voyage en ce pays, ce seraient les Indiens du village de Malacatos, situé à quelques lieues au sud de Loxa, qui les auraient découvertes.

La femme du comte d'El-Cinchon, vice-roi du Pérou, ayant été guérie par le quinquina d'une fièvre intermittente, rapporta cette écorce en Europe vers 1640, et la distribua sous forme de poudre, d'où le nom de *poudre de la comtesse* ; puis les jésuites de Lima l'ayant distribuée à leur tour aux malades et en ayant envoyé à Rome au cardinal de Lugo, on l'appela *poudre des jésuites, poudre cardinale*.

De même que tous les remèdes nouveaux, le quinquina trouva des détracteurs et devint l'objet de persécutions ; mais l'usage ne tarda pas à s'en répandre. Sydenham, qui fut l'un de ceux qui le mirent le plus en honneur, nous apprend qu'on l'employait en Angleterre, dès 1660, dans les fièvres intermittentes : *in exterminandis febribus intermittibus, maxime quartanis primo caput inclarescere*. En 1679, Talbot, qui n'ignorait pas sans doute les travaux de Sydenham, ayant guéri Louis XIV d'une fièvre intermittente à l'aide d'une teinture vineuse de quinquina, ce remède fut acheté moyennant 48 000 livres par le roi, et fut publié par son ordre en 1682. A dater de ce moment, la vogue du quinquina devint immense.

Au XVIII^e siècle commença l'histoire naturelle des quinquinas. Ainsi, en 1738, la Condamine décrivit le premier *Cinchona*, puis Joseph de Jussieu, Mutis, Ruiz et Pavon, von Humboldt, etc., en firent connaître d'autres espèces. Dans notre siècle, l'étude botanique du quinquina a été continuée, surtout par Weddel et par Delondre ; puis l'étude chimique et physiologique des écorces du quinquina et des alcaloïdes qu'elles renferment a pris naissance par les travaux de Pelletier et Caventou, de Bouchardat, de Briquet, et de quelques expérimentateurs qui seront cités dans la suite.

Origine, récolte et distinctions admises parmi les écorces. — Les quinquinas ne se rencontraient naguère que sur le versant oriental des Andes, à une altitude de 1600 à 2400 mètres, entre le 18° degré de latitude nord et le 19° degré de latitude sud, c'est-à-dire à la Nouvelle-Grenade, dans l'Équateur, en Bolivie et au Pérou. Mais, dans ces dernières années, on a introduit à Java, au Malabar, à Ceylan, quelques-uns de ces arbres dont les produits ont déjà paru dans le commerce.

En Amérique, on abat les arbres avant de les décortiquer. L'écorce du tronc est dépouillée de son épiderme par le massage, avant d'être enlevée. Elle est ensuite séchée, empilée et soumise à une pression pour lui donner la forme plate sous laquelle elle se présente habituellement dans le commerce. L'écorce des petites branches est, au contraire, enlevée telle qu'elle est, et séchée de sorte qu'elle se présente enroulée et souvent couverte de petits lichens. Cette dernière écorce forme ce qu'on appelle d'ordinaire le quinquina gris.

Au début, les divers quinquinas officinaux ont été classés d'après leur aspect. On ne pouvait agir autrement, la science étant peu fixée sur leur origine. Ainsi on les a divisés en *gris, jaunes, rouges* et *blancs*.

On disait : le quinquina gris se présente sous l'aspect d'écorces petites, enroulées, plus astringentes qu'amères, et renfermant surtout de la cinchonine. — Le quinquina jaune est représenté par des écorces plus volumineuses, très-fibreuses, plus amères qu'astringentes et renfermant surtout de la quinine. — Le quinquina rouge est intermédiaire aux variétés précédentes par son amertume, son astringence et sa teneur en quinine et en cinchonine. Ce qui le distingue d'abord, c'est sa couleur. — Enfin le quinquina blanc se reconnaît à son épiderme blanc uni; il contient de la cinchonine, est moins fébrifuge que les précédents; c'est pourquoi on ne le range guère parmi les quinquinas officinaux.

Aujourd'hui on sait que le même arbre peut donner du quinquina gris et du quinquina jaune ou rouge. Le quinquina gris est l'écorce enlevée aux petites branches, sans qu'on ait eu soin de la dépouiller de son épiderme; cette écorce s'est enroulée en se desséchant. Le quinquina jaune et le quinquina rouge sont représentés par l'écorce des rameaux moyens et des branches de grosses dimensions; l'écorce de ces quinquinas est aplatie ou seulement légèrement enroulée.

Les diverses écorces médicinales sont fournies par une quarantaine d'espèces d'arbres dont les principales sont :

Le *Quinquina calisaya* (*Cinchona calisaya*) de la Bolivie et du Pérou, qui fournit le quinquina jaune royal.

Le *Quinquina de La Condamine* (*Condaminea vera*) qui fournit les quinquinas Loxas rouge et jaune, le quinquina gris compacte.

Le *Quinquina rouge* (*C. succirubra*), de la province de Quito, dont les écorces plates forment le quinquina rouge vif; et les écorces roulées, le rouge pâle.

Le *Cinchona micrantha* du Pérou, qui fournit le quinquina gris dit *Huanuco*, très-employé, et une partie du quinquina jaune orangé.

Le *Cinchona lanceolata*, qui fournit le quinquina gris Lima, etc., etc.

Composition. — Les écorces de quinquina renferment quatre alcaloïdes principaux, savoir :

| | | | |
|-----------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|
| La quinine. | $C^{20}H^{24}Az^{2}O^2$. | La cinchonine. | $C^{20}H^{24}Az^{2}O$. |
| La quinidine. | — | La cinchonidine. | — |

À ces principes, qui sont les plus importants et dont la composition présente des analogies remarquables, il faut ajouter : 1° un autre alcaloïde, l'*aricine*; 2° l'*acide quinique*; 3° l'*acide quinotannique*, appelé encore *tannin du quinquina*, lequel se distingue du tannin de la noix de galle, ou acide quercétannique, en ce qu'il précipite en vert les sels ferriques; 4° une substance jaune amère appelée *chinovine*; 5° une substance appelée *rouge cinchonique*, qui est un produit d'oxydation de l'acide quinotannique.

Enfin, outre ces principes immédiats, on rencontre, dans les tissus fibreux et cellulaires des écorces du quinquina, diverses substances qui existent habituellement dans les végétaux, telles que : matière grasse, amidon, gomme, sels minéraux.

Mais, ce qu'il importe surtout de savoir, c'est dans quelles portions de l'écorce se trouvent les alcaloïdes, notamment la quinine, et quelle est la richesse relative des quinquinas en ce principe.

D'après Weddel, la quinine se trouve dans le tissu cellulaire de la zone du liber, et la cinchonine dans la zone herbacée. On comprend dès lors que le quinquina gris, c'est-à-dire l'écorce des petites branches, qui renferme peu de liber, soit plus riche en cinchonine qu'en quinine, tandis que la quinine existe en majeure partie dans les quinquinas jaune et rouge.

D'après des chiffres cités par Réveil, des échantillons de quinquina calisaya auraient donné pour 1000 parties d'écorce de 21,63 à 31,25 de sulfate de quinine, et de 8,25 à 9,30 de sulfate de cinchonine. Le quinquina rouge est moins riche en quinine que le quinquina jaune. Une analyse de quinquina rouge vif de l'Équateur a donné 20 à 25 grammes de sulfate de quinine et 8 à 10 grammes de sulfate de cinchonine. Enfin, un quinquina gris de Loxa (Équateur) a fourni 2 grammes

seulement de sulfate de quinine pour 10 à 12 grammes de sulfate de cinchonine par kilogramme.

La quinidine accompagne la quinine ; la cinchonine se trouve également associée avec la cinchonidine.

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DES PRINCIPES IMMÉDIATS DU QUINQUINA.

La quinine étant le plus important des alcaloïdes des quinquinas, nous traiterons d'abord de ce principe, puis de la cinchonine, de la quinidine, de la cinchonidine et de l'acide quinique. Nous chercherons ensuite à classer les alcaloïdes d'après leur ordre d'activité. De cette manière, nous comprendrons mieux les effets du quinquina en nature.

Quinine. — Sulfates de quinine.

La quinine est une substance blanche, amère, soluble dans 400 parties d'eau froide et dans 150 parties d'eau bouillante. Elle se dissout facilement dans l'alcool, l'éther, le chloroforme et les graisses.

La quinine des officines, appelée *quinine précipitée* (de ses solutions salines par l'ammoniaque), et desséchée à l'air, contient une molécule d'eau, sur deux qu'elle renfermait lors de sa précipitation. Elle a pour formule $C^{20}H^{24}Az^2O^2 + H^2O$.

Cette base donne, avec l'acide sulfurique, deux sels importants : un sulfate neutre (appelé encore sulfate bibasique), et un sulfate acide, appelé encore bisulfate.

Le sulfate neutre de quinine ($C^{20}H^{24}Az^2O^2$) $2H^2SO^4 + 7H^2O$, se présente sous l'aspect d'aiguilles blanches, soyeuses et légères, d'une amertume considérable. Il se dissout dans 30 parties d'eau bouillante et dans 700 parties d'eau froide. — Le sulfate acide, ou bisulfate de quinine, $C^{20}H^{24}Az^2O^2, H^2SO^4 + 7H^2O$, se distingue du sel précédent par sa réaction acide et par sa grande solubilité dans l'eau.

Absorption et élimination. — Après un temps qui a varié de cinq minutes à une demi-heure, suivant le degré de solubilité et la quantité du médicament porté dans l'estomac, on a pu reconnaître la présence de la quinine (ou de la quinidine) dans les urines (1), soit en les additionnant directement d'iodure de potassium ioduré, soit en recourant préalablement à la dialyse et concentrant le liquide du dialyseur avant

(1) Le passage de la quinine dans l'urine a été observé, pour la première fois, en 1836, par Piorry et Lavallée. (*Bull. génér. de thérap.*, 1838, t. XV, p. 114.)

d'ajouter le réactif. La durée de l'élimination est variable suivant la dose ingérée. En général, elle dure deux à cinq jours, lorsqu'on a administré le sulfate de quinine aux doses de 1 à 3 grammes (1).

A cause de sa faible solubilité, la quinine ingérée dans l'estomac n'est guère absorbée qu'après être transformée en chlorhydrate de quinine sous l'influence de l'acide chlorhydrique du suc gastrique. Ce chlorhydrate est très-soluble.

Action sur le tube digestif. — Pris à faibles doses, par exemple à celle de 20 à 40 centigrammes, le sulfate de quinine, dissous dans l'eau ou dans un liquide alcoolique, ne produit rien de particulier sur l'estomac, mais il rend plus impérieux le besoin de prendre des aliments, ce qui tient à une hypersécrétion du suc gastrique analogue à l'hypersécrétion salivaire qu'il détermine. En un mot, il se comporte comme le quassia, le colombo, l'angusture vraie, etc. Lorsqu'il a été ingéré à des doses plus fortes, par exemple à celle de 0^{gr},5 à 3 grammes, il peut déterminer des nausées, des vomissements. Nous avons vu d'ailleurs que le simarouba produisait fréquemment les mêmes effets ; mais il faut remarquer que les accidents produits par le simarouba sont passagers, que ceux du sulfate de quinine le sont également, de sorte que cet agent finit par être toléré à tel point, que les effets thérapeutiques s'en ressentent. Donc, aux doses faibles et fortes, le sulfate de quinine se comporte comme les amers ; c'est d'abord un *agent eupeptique* ; aussi nous expliquons-nous comment on l'a rangé autrefois parmi les médicaments amers. Il y a plus, on l'a classé parmi les agents auxquels on a donné la dénomination de *toniques*, de *toniques amers* ; d'autres ont rangé ce médicament dans un groupe de *toniques dits névrossthéniques*.

Ces dénominations ne brillent point précisément par la clarté. Nous les conserverons néanmoins, notamment la première, et nous dirons que le sulfate de quinine ou la quinine, de même que la cinchonine, qui existe en si grande quantité dans le quinquina gris, est d'abord un *eupeptique*, puis un *tonique*, dans ce sens que la nutrition, s'exécutant mieux sous l'influence de cet agent, les autres fonctions en reçoivent une meilleure activité.

On dit que le sulfate de quinine peut produire la diarrhée ; mais il constipe d'autres fois, et même d'une manière si remarquable que l'on a vu des malades n'avoir pas de selles pendant huit à dix jours, sous l'influence de 2 grammes de sulfate de quinine par jour.

(1) Suivant Kerner, la quinine se transformerait dans l'organisme en dihydroxyquinine. Mais Guyochin (*Thèse de Paris*, 1872) a montré que cette prétendue dihydroxyquinine n'était que de la quinidine.

Action sur la circulation, la température et la nutrition. — Le sulfate de quinine et le quinquina se distinguent des médicaments dits *amers* (page 438), en ce qu'ils ralentissent la circulation d'une manière notable, dès qu'ils sont pris, le premier aux doses de 75 centigrammes à 1 gramme, et le second aux doses de 8 à 10 grammes. Le ralentissement du pouls a été observé chez l'homme sain par Giacomini, Revigli (de Turin), Guersant et par Favier (1) ; chez l'homme malade, par Briquet (2) qui, sur un grand nombre de rhumatisants traités par le sulfate de quinine aux doses de 1 gramme à 2^{gr},5, et parfois de 3 à 4 grammes par jour, a vu le nombre des pulsations diminuer rapidement, dès le premier jour, sur plus des deux tiers de ces malades, et le second ou troisième jour, chez presque tous les autres sujets atteints de rhumatisme fébrile. Cette influence exercée par le sulfate de quinine sur la circulation a *persisté souvent plusieurs jours après la cessation du médicament*. Ce point est important à noter, car il établit un rapport entre le sulfate de quinine et la digitale, celle-ci possédant la propriété de modérer la circulation longtemps après qu'on en a cessé l'emploi.

Le ralentissement des battements cardiaques a été tel parfois, qu'il a déterminé une syncope mortelle, soit chez des sujets sains qui en avaient pris accidentellement une trop grande quantité, soit, plus souvent, chez des malades qui en avaient ingéré des doses considérables pendant un temps prolongé.

L'action modératrice exercée sur la circulation entraîne avec elle un ralentissement des phénomènes chimiques de la nutrition et, par conséquent, un abaissement de la température animale.

Toutefois, si l'abaissement de la température est un fait qu'on peut constater, sinon immédiatement, surtout lorsque le médicament est pris à faible dose, du moins toujours lorsqu'il est pris en quantité suffisante, par exemple aux doses de 1 à 2 grammes par jour, et pendant deux ou trois jours de suite, on ne peut avancer d'une manière scientifique que l'urée diminue en même temps, parce que les expériences faites à ce sujet font défaut. J'ai vu que le sulfate de quinine pris à la dose de 1 gramme en une fois, n'avait pas produit une diminution appréciable de l'urée ; mais on ne peut conclure de cette expérience que cet agent ne possède pas la propriété de modérer la nutrition. Il n'y a de vrai que ceci : le sulfate de quinine, pris à la dose de 1 gramme, peut ne pas diminuer l'urée totale éliminée en un jour (3), mais il est infi-

(1) Favier, thèse de Montpellier, 1848, n° 26.

(2) Briquet, *Traité thérapeutique du quinquina et de ses préparations*. Paris, 1853.

(3) *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 1868, p. 707.

niment probable qu'à plus haute dose il diminue ce principe en même temps qu'il abaisse la température et ralentit la circulation. La diminution de l'acide urique, constatée par Ranke, vient d'ailleurs appuyer cette dernière probabilité, car dans les nombreux dosages d'urée que j'ai faits en diverses circonstances, j'ai constaté que, toutes les fois que l'urée diminuait ou augmentait, l'acide urique diminuait ou augmentait de même, de sorte que les variations dans l'élimination de ces deux principes ont lieu dans le même sens, contrairement à ce que l'on a admis parfois.

L'action exercée sur le sang par le sulfate de quinine est controversée. Mélier, Monneret, Legroux, Andral et Gavarret ont dit que la fibrine diminuait et que la coagulation du sang était retardée ; Briquet avance, au contraire, que, dans le principe, la fibrine augmente, et qu'elle ne diminue que plus tard, si les doses sont excessives et prolongées. En même temps que la fibrine augmenterait, le nombre des globules rouges diminuerait. On a attribué également à la quinine la propriété de diminuer le nombre des globules blancs.

Enfin, il est un fait qui peut s'expliquer par l'excitation que ce médicament exerce sur les fibres lisses, c'est celui qui est relatif à la *diminution du volume de la rate*. Les expériences de Pagès, faites sur les animaux, les observations de Piorry, Valleix et Briquet chez les fiévreux, ont mis ce résultat hors de doute. Suivant Piorry, la diminution du volume de la rate commencerait à se manifester quelques secondes après l'ingestion de 1 à 2 grammes de quinine dissoute dans l'alcool.

Action sur les systèmes nerveux et musculaires. — Si, à l'exemple de Briquet (*loc. cit.*), on injecte rapidement dans le torrent circulatoire, chez un chien de belle taille, 2 à 3 grammes de bisulfate de quinine dissous dans 90 grammes d'eau, on voit cet animal éprouver de l'agitation, quelques mouvements convulsifs, ou plutôt des tremblements musculaires, une titubation remarquable qui persiste plusieurs heures, puis une sédation générale de la sensibilité et de la motricité. Quand l'animal est de taille moyenne, l'agitation est de très-courte durée ; elle est bientôt remplacée par une prostration extrême, avec dilatation des pupilles et ralentissement de la circulation et de la respiration qui s'arrêtent au bout de quelques minutes, de dix par exemple.

Mais, si au lieu de porter brusquement le sulfate de quinine dans le torrent circulatoire, on l'injecte dans le tissu cellulaire sous-cutané, ou mieux encore, si l'on expérimente sur des grenouilles, on observe plus facilement les effets de ce médicament, leur succession, leur enchaînement. Ainsi l'injection hypodermique de 2 ou 3 centigrammes de sulfate de quinine chez une grenouille produit, après une excitation

initiale et passagère, une diminution du nombre des mouvements respiratoires, une diminution de la force et de la fréquence des battements cardiaques, ainsi qu'un affaiblissement de la sensibilité. Si les doses sont plus fortes, on remarque bientôt l'arrêt des cœurs lymphatiques, puis celui des mouvements respiratoires et, en dernier lieu, l'arrêt du cœur sanguin. La mort arrive ainsi en un quart d'heure à une demi-heure après l'injection de 10 à 12 centigrammes de sulfate de quinine. En même temps que la respiration et la circulation vont en s'affaiblissant, l'animal est insensible; il présente un manque absolu de réaction aux excitations externes.

On sait, d'autre part, que chez l'homme, la quinine produit une excitation de courte durée, puis le ralentissement de la circulation, une sédation plus ou moins prolongée et, de plus, des symptômes cérébraux qu'il est difficile d'analyser chez les animaux. Ces symptômes qui se manifestent au bout d'une demi-heure à deux heures suivant que la dose est forte ou faible, consistent en un embarras de la tête, des bourdonnements d'oreilles, une dureté de l'ouïe, des vertiges, de la titubation, un obscurcissement de la vue, accidents dont l'ensemble constitue l'*ivresse quinique*. Enfin l'observation clinique a démontré que, chez la femme, le sulfate de quinine fait contracter l'utérus, d'où il résulterait que ce médicament serait un excitateur des fibres lisses. Ce qui vient confirmer ce mode d'action de la quinine sur les fibres lisses, c'est qu'à faible dose, par exemple à celle de 25 centigrammes, la quinine agirait, dit-on, comme diurétique, c'est-à-dire qu'elle ferait contracter les fibres lisses des vaisseaux et augmenterait la pression artérielle comme le fait la digitale. A haute dose, des effets contraires auraient lieu.

Le ralentissement du cœur, l'arrêt brusque de cet organe qu'on a observé parfois chez des malades qui sont morts par syncope après l'administration immodérée du sulfate de quinine, est ce qui a le plus frappé l'attention, tellement que cet agent, de même que la digitale, a été placé parmi un groupe de médicaments dit cardiaques. Mais, si le cœur est atteint, ce n'est point par une action élective proprement dite; c'est par suite des effets exercés par le sulfate de quinine sur le système nerveux et le système musculaire de l'organisme, et notamment sur ceux du cœur qui, livrant sans cesse passage à la substance active, en ressent davantage les effets.

Ce sont les effets exercés sur ces systèmes qu'il importe le plus de considérer. La diminution du pouvoir réflexe, même dans un membre préservé de la substance toxique et médicamenteuse par une ligature des vaisseaux, prouve déjà que la moelle est influencée aussi bien que l'encéphale. Le ralentissement, puis l'arrêt des battements cardiaques,

ayant lieu malgré la section du grand sympathique, il faut admettre que les ganglions automoteurs sont eux-mêmes paralysés. Enfin la paralysie du système musculaire est prouvée directement par ce fait que, chez une grenouille soumise à l'influence du sulfate de quinine, les muscles répondent beaucoup moins et cessent même de répondre à l'excitation galvanique (1). C'est ce qu'on observe lorsqu'on plonge un

(1) L'observation suivante résume l'ensemble des effets du sulfate de quinine. Elle a été prise par Favier, sur lui-même, à Boghar (Algérie).

« Dès le 10 du mois de janvier 1847, dit l'auteur, j'ai commencé à prendre une solution de sulfate de quinine contenant d'abord 4 décigrammes de ce sel. Tous les trois jours, je doublais la dose jusqu'à ce que je fusse arrivé au douzième, époque à laquelle j'en avais pris 18 grammes. Voici ce que je notais : Sous l'influence des trois premières doses, j'ai presque éprouvé du bien-être; la tête, qui était lourde et souvent embarrassée, peut-être par un excès de santé (Boghar était, en raison de sa réputation et de son élévation surtout, un des points de l'Algérie le plus propice au développement et au maintien d'une forte constitution), avait repris sa lucidité ordinaire; le sommeil fut moins tenace, l'appétit augmenta encore, le pouls parut moins rude; je n'observais pas cependant une diminution sensible dans le nombre des pulsations.

» Pendant les trois jours suivants, alors que je prenais tous les matins 8 décigrammes de sulfate de quinine, j'éprouvais de temps à autre des bourdonnements d'oreilles, des besoins plus fréquents de manger, sans que cependant l'appétit eût augmenté; le pouls perdit en même temps de sa force et de son activité; de 57 pulsations que j'avais notées le 10, il n'en donnait plus que 50 le 16.

» Du 16 au 19, les doses étant de 16 décigrammes par jour, j'éprouvais de la somnolence, du trouble, ou plutôt du vide dans les idées; le bourdonnement d'oreilles devint tellement intense, que j'arrivai presque à la surdité; l'appétit avait disparu et j'éprouvais non pas de la faim, mais ce sentiment qui indique que nous avons des forces à réparer, sentiment qui se manifeste surtout par des tiraillements d'estomac.

» Pour terminer mes deux dernières doses (32 décigrammes) par jour, il me fallait tout le désir que j'éprouvais de pouvoir rapporter dans ce travail les résultats de mes propres expériences, tellement la faiblesse générale était grande. Le sommeil, la solitude dans un lieu peu éclairé était tout ce que je cherchais, tout ce que je demandais.

» J'étais sourd. Il me semblait que toutes les forces de l'économie m'avaient abandonné; j'avais des vertiges; il m'était impossible de marcher; j'éprouvais, en un mot, tous les symptômes que détermine, chez un individu bien portant, un jeûne trop prolongé.

» Le pouls, le douzième jour de mes expériences, était tellement petit, misérable, que c'était à peine si je pouvais le sentir; il était tombé à 45 pulsations, quelquefois même il ne donnait pas 40.

» Dès que je cessai l'emploi du sulfate de quinine, cessèrent aussi la plu-

muscle dans une solution de sulfate de quinine, ou lorsqu'on verse quelques gouttes de cette solution sur le cœur; mais il est remarquable que l'incitabilité du cœur, organe si sensible à l'action du médicament en question (probablement par une action prépondérante exercée sur les ganglions automoteurs), persiste plus longtemps que celle des muscles volontaires imprégnés également de sulfate de quinine; ce qui est en opposition avec l'opinion de ceux qui font de cet agent un médicament essentiellement cardiaque. Enfin l'action de la quinine sur les fibres lisses paraît être surtout excitante. Il est toutefois probable qu'à haute dose, ces mêmes fibres seraient paralysées.

En résumé : *Le sulfate de quinine paralyse le système nerveux tout entier, et le système musculaire de la vie de relation, d'où résulte, à dose toxique, l'abolition de la sensibilité, des mouvements respiratoires et des battements cardiaques. La paralysie est précédée d'une période d'excitation faible et passagère de ces systèmes. Les fibres lisses sont excitées.*

Cinchonine.

Cet alcaloïde, qui ne diffère chimiquement de la quinine que par un atome d'oxygène en moins, s'en éloigne sous d'autres rapports. Ainsi, la cinchonine est à peine soluble dans l'eau bouillante, elle est presque insipide, elle cristallise avec la plus grande facilité dans l'alcool en gros prismes quadrilatères; enfin ses dissolutions dévient à droite la lumière polarisée.

Effets physiologiques. — D'après les recherches de Bouchardat, Delondre et Girault, le sulfate de cinchonine agirait sur les grenouilles plus énergiquement que le sulfate de quinine; ce même sel, injecté dans les veines chez les chiens, déterminerait la mort à des doses moindres que celles du sulfate de quinine et il causerait chez l'homme sain, avec la plus grande facilité, par exemple dès la dose de 60 centigrammes, une céphalalgie violente, siégeant surtout à la région frontale, et s'accompagnant d'une sensation de constriction des tempes. A cette même dose, on observerait beaucoup plus fréquemment que sous l'influence du sulfate de quinine des douleurs précordiales, des soubresauts, un affaiblissement musculaire très-prononcé pouvant aller jusqu'à la syncope. Toutefois ces données ont besoin d'être confirmées par de nouvelles recherches.

part des phénomènes que je viens de rapporter. L'appétit revint, la surdité, le bourdonnement d'oreilles, le vide des idées disparurent au bout de trois jours; le pouls reprit avec un peu plus de force son rythme ordinaire. Il n'y eut qu'une chose qui fut longue à revenir à son état naturel, les forces musculaires. »

Les expériences physiologiques et cliniques de Moutard-Martin ont conduit à des conclusions à peu près semblables aux précédentes. Elles ont contribué, en outre, à nous instruire sur les propriétés fébrifuges de la cinchonine. Nous verrons, en effet, que cette base est loin d'être dénuée de propriétés curatives dans les fièvres intermittentes.

De plus, j'ajouterais à son avantage, que la cinchonine, prise à faible dose, paraît mieux favoriser l'appétit que la quinine, et qu'elle est, par conséquent, un eupeptique efficace.

Quinidine. — Cinchonidine. — Aricine.

Quinidine. — Quand on précipite par l'ammoniaque les eaux mères de la préparation du sulfate de quinine, on obtient une matière connue dans le commerce sous le nom de *quinidine*, qui n'est qu'un mélange de quinine, de matière colorante, de résine et d'un alcaloïde particulier, la *quinidine*, substance isomérique avec la quinine.

Cette substance ne paraît point préexister dans les quinquinas; elle serait un produit d'altération de la quinine sous l'influence de la lumière. Elle se formerait lorsqu'on expose les écorces de quinquina au soleil, pour les dessécher, et prendrait encore naissance pendant le travail de la fabrication du sulfate de quinine (Pasteur). Elle cristallise en prismes rhomboïdaux obliques solubles dans l'alcool, mais très-peu solubles dans l'eau qui n'en prend que 1/750 à chaud et 1/1500 à froid. Les sels de quinidine présentent la plus grande analogie avec ceux de quinine. Ils sont fluorescents.

Afin de pouvoir juger des effets physiologiques de la quinidine, j'ai pris, un matin à jeun, 75 centigrammes de cette base dissoute dans de l'eau aiguisée d'acide sulfurique. Ces 75 centigrammes correspondaient à la quantité de quinine contenue dans un gramme de sulfate de quinine officinal. Au bout d'une demi-heure, j'ai commencé à éprouver les effets du médicament, lesquels ont consisté en un léger trouble des idées, une légère sensation de constriction à la tête, et surtout en un affaiblissement, ou plutôt une assez grande fatigue des membres. Je n'ai pas éprouvé les bourdonnements d'oreilles qu'on ressent après l'ingestion du sulfate de quinine à la dose de 1 gramme. Le cœur a battu un peu moins vite. J'ajouterais que, sans éprouver des nausées, j'ai senti mon estomac s'embrouiller, et que j'ai déjeuné avec beaucoup moins d'appétit que d'ordinaire. Enfin, cinq heures après l'ingestion de l'alcaloïde, tous les phénomènes observés ont disparu. La quantité des urines éliminées dans les vingt-quatre heures n'a pas été modifiée. Ce liquide a donné, pendant un jour et demi, avec l'iode de potas-