

suite les plus efficaces. Fonssagrives a rapporté une observation favorable à l'emploi de cette enveloppe substituée à la graine elle-même¹. 100 grammes de semences donneraient 16 à 17 grammes de périsperme. Cependant les idées de Heckel n'ont pas été acceptées sans conteste. Le périsperme de la graine de citrouille, employé plusieurs fois par A. Dumas (de Cette), est resté absolument inefficace.

Les graines de courges sont administrées à la dose de 50, 60, à 90, 100 grammes ou plus chez les grandes personnes. Elles peuvent être avalées, simplement mondées ou bien pilées et réduites en une pâte que l'on additionne de sucre et d'eau de fleur d'oranger. Le mélange peut être pris plusieurs jours de suite.

Chez les enfants, la dose est de 20 à 45 grammes. La pâte incorporée dans un looch, dans du lait, du miel, de la confiture, est avalée facilement par le petit malade. On peut formuler :

℥ Semences de courges. 20 à 45 grammes.
 Sucre. Q. s.
 Mélangez, pilez, ajoutez :
 Lait. 100 à 120 grammes.

Immédiatement après, faire prendre une dose d'*huile de ricin* comme purgatif (10 à 30 grammes).

4° Grenadier.

A. — Très anciennement connues les propriétés anthelminthiques du grenadier (écorce, feuilles, fruits) étaient assez oubliées quand l'attention fut de nouveau appelée sur elles par divers travaux parus au commencement de ce siècle. Depuis cette époque, l'écorce de cet arbre (*Punica granatum*, Fam. des *Myrtacées Granatées*), employée en décoction, est devenue un ténicide usuel, très efficace surtout dans les contrées méridio-

1. FONSSAGRIVES. — Traité de thérapeutique appliquée, II, 255.

nales où l'on peut se servir facilement de la plante fraîche, ce qui est une condition du succès. Laboulbène¹ recommande spécialement le grenadier sauvage des contrées chaudes. Pendant longtemps on a pensé que l'écorce de racine était plus active que l'écorce des tiges. Les observations de Marty², recueillies à l'hôpital du Dey à Alger, ont prouvé que cette opinion n'était pas fondée et que les branches moyennes présentent intactes les propriétés anthelminthiques. Ces résultats sont d'accord avec ceux de Bérenger-Féraud qui, reprenant la question au point de vue clinique, est arrivé aux conclusions suivantes :

1° L'écorce de grenadier fraîche est, toutes choses égales d'ailleurs, plus active que la sèche.

2° L'écorce de tiges depuis le tronc jusqu'aux branches de seconde année est bonne pour l'expulsion du ténia quand on la prend sur des arbres vigoureux.

3° L'écorce du tronc des vieux grenadiers est souvent moins efficace que celle des branches de deuxième ou de troisième année.

4° L'écorce provenant d'un arbre vigoureux est notablement plus active que celle qui provient d'un arbre maladif ou trop vieux.

5° L'écorce des branches de l'année n'a qu'une action très faible, souvent nulle.

6° Les feuilles, les fleurs et l'écorce du fruit n'ont pas d'efficacité ténifuge bien marquée.

B. — *Mode d'administration et doses.* — La *décoction* ou *apozème* se prépare de la façon suivante :

℥ Écorce fraîche de racine de grenadier. 60 grammes.
 Eau. 750 —

Faire macérer pendant douze heures, puis réduire à feu doux et ensuite par l'ébullition jusqu'au volume de 300 à 400 grammes environ.

1. LABOULBÈNE. — Sur une manière simple et commode de faire rendre le ténia. (*Bulletin de Thérap.*, 1873, t. LXXXV, p. 145.)

2. MARTY. — Valeur relative de diverses préparations d'écorce de grenadier dans le traitement du ténia. (*Bull. de Thérap.*, 1878. XCIV, p. 145.)

Le malade soumis la veille à la diète relative, comme nous l'avons indiqué plus haut, prend le matin, en une ou deux fois, cet apozème refroidi et décanté, mais non filtré. Malgré la précaution de faire précéder et suivre cet amer breuvage d'une substance sapide aromatisée et de le prendre très froid, il excite la nausée, parfois les vomissements.

Un certain temps après l'ingestion (une heure, une heure et demie environ), dès que le malade éprouve une sensation souvent comparée à « quelque chose qui remue dans le corps », ou des douleurs abdominales, on administre un purgatif huileux ou salin, en général 30 grammes d'*huile de ricin*. Telle était la méthode adoptée dans le service de M. Laboulbène à l'hôpital Necker où nous l'avons vue donner de bons résultats chez de nombreux malades venus à la consultation externe (1874), et que nous avons nous-même plusieurs fois employée avec succès.

C. — *Principe actif : pelletierine*. — L'écorce de grenadier méritait réellement d'avoir été tirée de l'oubli; mais en raison des inconvénients présentés par l'ingestion du médicament en nature, on chercha de divers côtés à extraire le principe actif auquel était due son efficacité thérapeutique.

Righini parvint à préparer avec cette écorce une substance complexe, la *punicine*, mal définie et d'effet incertain. C'est à Tanret que revient le mérite d'avoir isolé les alcaloïdes du grenadier¹ et par là d'avoir réalisé de réels progrès dans la médication ténicidé. En effet, tandis que l'apozème si désagréable à prendre donnait seulement 30 p. 100 de succès (statistiques relevées par Bérenger-Féraud), l'emploi de la *pelletierine* fournissait bientôt une proportion de succès supérieure à 65 p. 100.

Les travaux de Tanret l'ont amené à reconnaître dans l'écorce de grenadier quatre alcaloïdes qui, au point de vue chi-

1. TANRET. — Sur la pelletierine, alcaloïde tiré de l'écorce du grenadier (*Bull. Thérap.*, 1878, XCIV, p. 435 et *C. R. Académie des sciences*, 1878, p. 1270, 358, avril 1879; mars 1880). En l'honneur du savant qui a tant contribué à la découverte des alcaloïdes d'origine végétale, TANRET a appelé *pelletierine* le nouvel alcaloïde qu'il venait de découvrir dans l'écorce du grenadier.

mique et thérapeutique, constituent deux groupes distincts¹ :

1° *La pelletierine* et *l'isopelletierine* qui sont ténicides; 2° *la pseudo-pelletierine* et *la méthylpelletierine* qui, soit isolément, soit associées, restent sans effet sur le ténia (Bérenger-Féraud).

Les deux premières sont donc seules employées. On les administre sous forme de *sels mixtes*² (*sulfate, tannate*), contenant à la fois de la pelletierine et de l'isopelletierine.

On substitue maintenant ces préparations à l'usage de la plante en nature. Le *sulfate* n'ayant pas donné d'abord des résultats aussi satisfaisants qu'il était permis de l'espérer, Dujardin-Beaumez eut l'idée de lui adjoindre une petite quantité de tannin qui, dans l'écorce, se trouve naturellement associée à la pelletierine. Et en effet, en donnant le sulfate de pelletierine (0^{gr}, 25) dans une solution contenant du tannin, l'efficacité se trouva sensiblement augmentée. C'est ce mélange que l'on désigne improprement sous le nom de *tannate de pelletierine*, et il est utile de bien spécifier, car il existe un vrai tannate mixte de pelletierine préparé en faisant agir le tannin sur le sulfate mixte.

Le *tannate mixte* se présente sous la forme d'une poudre amorphe peu soluble dans l'eau, soluble dans les acides et que l'on dissout au moment du besoin dans l'acide tartrique³. Les

1. TANRET. — *C. R. Ac. des sciences*, LXXVIII, p. 716; XC, p. 690.

Les alcalis de ces deux groupes se distinguent, au point de vue chimique, l'un de l'autre en ce que les deux premiers ne sont pas déplacés de leurs sels par le bicarbonate de soude, tandis que les sels des deux autres sont déplacés facilement par cet agent.

La *pelletierine*, C¹⁶H¹³AzO² (ou C⁸H¹³AzO, formule atomique), est un liquide oléagineux, incolore, d'odeur vireuse, fortement alcaline, très altérable à l'air, soluble dans vingt fois son poids d'eau, soluble en toutes proportions dans l'alcool, l'éther et le chloroforme. L'isopelletierine, son isomère, présente une grande partie des propriétés précédentes, mais elle n'agit pas sur la lumière polarisée tandis que la pelletierine est dextrogyre.

2. Voyez DUPUY. — Cours de pharmacie, 1895, t. II, fasc. 2, p. 593.

3. On prépare le tannate mixte en faisant agir une solution contenant 3^{gr}, 28 de tannin par gramme de sulfate, et neutralisant par l'ammoniaque. Le précipité recueilli est pulvérisé au moment du besoin, mis en suspension dans 50 fois son poids d'eau et dissous par l'acide tartrique versé goutte à goutte, dans le mélange jusqu'à dissolution complète (*Codex*, 1884, p. 313).

auteurs (Bérenger-Féraud, Tanret) ne sont pas d'accord sur l'efficacité relative des sels mixtes de pelletière.

D. — *Effets physiologiques.* — Dès sa première communication, Tanret, après avoir essayé sur lui-même les effets physiologiques de l'alcaloïde qu'il venait de découvrir, constatait qu'une dose de 0^{gr},14 suffisait pour déterminer des vertiges et une diminution de la fréquence du pouls. Reprise et complétée au point de vue expérimental et clinique par Dujardin-Beaumetz et son élève de Rochemure, cette étude amenait ces auteurs à conclure que la pelletière, agissant comme le curare, « porte son action sur l'extrémité des nerfs moteurs dont elle détruit la neurilité, tout en conservant la contractilité musculaire intacte et la sensibilité ».

Chez l'homme, la dose de 0^{gr},40 détermine des vertiges, des défaillances, de la paralysie musculaire, des troubles oculaires, phénomènes qui seraient dus à une congestion des vaisseaux de l'œil et de l'encéphale. On observe aussi la céphalalgie, des crampes, des étourdissements, des nausées et parfois des vomissements.

E. — *Doses et modes d'administration.* — En raison de l'action toxique de cet alcaloïde, le médecin doit être prudent et observer certaines règles dans l'administration du médicament :

1° *A quelles doses doit-on le donner ?*

2° *Quelles précautions faut-il prendre ?*

3° *Son énergie d'action ne le contre-indique-t-il pas chez certains malades ?*

1° Pour l'adulte, on a adopté généralement la méthode préconisée par Dujardin-Beaumetz¹. Après avoir mis la veille le malade au régime lacté, on lui administre le matin à jeun 0^{gr},25 à 0^{gr},40 de sulfate mixte de pelletière dans une solution tannique (0^{gr},50 de tannin) ou le tannate de pelletière préparé comme nous avons dit page 317. Dix minutes après l'ingestion du médicament, on donne un grand verre d'eau et

1. DUJARDIN-BEAUMETZ. — Leçons de clinique thérapeutique, 1885, t. I, p. 821, et *Bull. thérapeutique*, 1879.

une demi-heure plus tard, un purgatif (20 à 40 grammes d'*huile de ricin*, ou un mélange de 20 à 30 grammes d'*eau-de-vie allemande* et de *sirop de nerprun* même quantité).

Bérenger-Féraud, en raison de l'action spéciale que la pelletière exerce sur l'intestin, donne, une demi-heure avant cet alcaloïde, une infusion de *séné* (10 grammes dans 100 grammes d'eau édulcorée avec 30 grammes de sirop d'écorces d'oranges amères). La pelletière est prise en deux fois; une demi-heure après la seconde dose, il prescrit un purgatif huileux ou drastique. Si celui-ci ne produit pas de garde-robes, on cherche à réveiller la contraction de la tunique musculaire de l'intestin par de grands lavements.

Chez l'*enfant*, si on se décide à faire usage de cet alcaloïde, la dose sera naturellement beaucoup plus faible; une cuillerée à café de la solution de Tanret vers l'âge de cinq ans; suivie bientôt après d'un purgatif.

2° Le malade doit rester allongé, les yeux fermés, dès qu'il commence à sentir quelques nausées ou des vertiges. En général, les accidents sont de peu d'importance, sauf chez certains individus prédisposés.

3° En prévision de ses effets toxiques possibles on a déconseillé par prudence la pelletière chez les enfants, les vieillards et chez les femmes enceintes. Cependant l'enfant, d'après quelques auteurs¹, serait moins sensible qu'on ne croit à l'action de cet alcaloïde. Despina et Picot, Bétancés², ont donné une cuillerée à café (0^{gr},06) de la solution de Tanret avec un plein succès et sans aucun inconvénient à un enfant de 5 ans. Barthez et Sanné croient aussi qu'on est autorisé à l'administrer aux enfants, mais préfèrent les tannifuges moins toxiques. Il semble donc qu'à la condition de manier le médicament avec circonspection, on puisse le prescrire à partir de l'âge de 6 ans et même à un âge moins avancé; toutefois, comme on ne peut se servir d'un agent aussi actif sans quelque défiance, nous croyons qu'il est plus sage d'y renon-

1. MÉPLAIN. — *Bull. de thérapeutique*, CXI, p. 35, 15 juillet 1886.

2. BÉTANCÉS. — *Ibidem*, CXIX, p. 463.

cer en pathologie infantile à moins d'indications formelles.

Chez la femme enceinte, il vaut mieux, s'il n'y a pas urgence, s'abstenir de recourir à cette médication et, s'il y avait indication d'intervenir, donner des doses faibles et fractionnées.

Chez les vieillards et les individus affaiblis, mieux vaut aussi, à notre sens, renoncer à la pelletière; si on décide d'employer ce médicament, le donner à faible dose.

L'efficacité de la méthode que nous venons d'exposer, régulièrement suivie, est assez grande pour que l'écorce de racines de grenadier, puis la pelletière aient tenu pendant plusieurs années le premier rang parmi les ténifuges. Actuellement, c'est l'*extrait éthéré de fougère mâle* qui est préféré par beaucoup de médecins¹. La facilité du mode d'administration de ce médicament, la sécurité plus grande qu'il inspirait ont été la cause de cette préférence. Mais, comme il arrive toujours pour les médicaments très usités, des accidents, quelques-uns très graves, se sont produits; ils ont montré que cette sécurité est trompeuse et que si, comme le grenadier, le rhizome de fougère, dont il nous reste à faire l'étude, est un bon ténifuge, l'emploi des deux médicaments demande à être également surveillé. Pour nous, sans chercher à établir une division hiérarchique entre ces deux anthelminthiques auxquels nous avons recours, nous serions plutôt prêt à nous ranger à l'avis

1. Le tableau des divers ténifuges consommés dans les hôpitaux de Paris de 1860 à 1890, dressé d'après les registres de la Pharmacie centrale, fournit une preuve évidente de la place prépondérante acquise par l'extrait de fougère mâle en quelques années. Tandis que l'on voit les chiffres de la consommation du kouso et du grenadier baisser progressivement dans de grandes proportions, ceux de la poudre de fougère tomber à presque rien, et la pelletière ne pas rester longtemps en honneur, on constate par contre, de 1884 à 1891, une brusque élévation de la consommation de l'extrait éthéré de fougère ainsi qu'en témoignent les chiffres suivants :

	1884	1890
Extrait éthéré de fougère mâle.	0 ^k g,600	4 ^k g,260.
Capsules	0 ^k g,780	13 ^k g,810.

DURAND-FARDEL. — Fréquence du ténia en France. (*Bull. Acad. de Médecine*, fév. 1892.)

de Laboulbène, Dujardin-Beaumetz, Bérenger-Féraud, et à accorder, pour la constance des effets, la première place aux préparations d'écorce de grenadier. La pelletière, maniée avec prudence il est vrai, n'a pas occasionné, que nous sachions, d'aussi graves accidents que l'extrait éthéré.

5° Fougère mâle.

L'emploi de la fougère comme anthelminthique est connu depuis l'antiquité. Cette plante constituait la base de plusieurs remèdes secrets contre le ver solitaire, en particulier du fameux remède de M^{me} Nüffler, dont Louis XVI fit publier la formule (1775) après l'avoir achetée 1800 livres¹. L'usage de la fougère commença dès lors à se vulgariser et se répandit bien plus encore quand Peschier fut parvenu à préparer la matière oléo-résineuse désignée sous le nom d'*extrait éthéré*. On l'employa bientôt contre les diverses espèces d'helminthes et non plus seulement contre les vers rubanés. Efficace contre le bothriocéphale, contre les ténias, elle est le remède de choix dans l'ankylostomiasis, mais paraît beaucoup moins indiquée dans la lombricose et contre les oxyures.

Malgré l'importance thérapeutique acquise par ce médicament, on est encore assez mal édifié sur sa composition chimique, son action physiologique et son degré de toxicité. Ces questions, étudiées à l'étranger par Rulle, Quirll, Prévost et Binet, Poulsson, Katayama et Okhamoto, Masius, Van Aubel, après avoir été signalées en France aux praticiens par Soulié², Lépine³, Manquat⁴, ont fait récemment le sujet des thèses de Bouteillier⁵ et de Feydel⁶.

1. FONSSAGRIVES. — Art. FOUGÈRE. Emploi médical. (*Dict. Encycl. des sc. médicales.*)

2. SOULIÉ. — Traité de Thérapeutique, t. I, p. 57, 1891.

3. LÉPINE. — *Semaine médicale*, 1891, p. 337, 465.

4. MANQUAT. — Traité de Thérapeutique, 1897, t. I, p. 459.

5. BOUTEILLIER. — Des accidents causés par la fougère mâle. Étude clinique et thérapeutique. *Th. de Bordeaux*, 1896, n° 47, inspirée par M. le professeur de Nabias. *Loc. citat.*

6. FEYDEL. — Toxicité de l'acide filicique. *Th. de Toulouse*, 1897.

En raison de l'importance du sujet, nous avons pensé être utile au lecteur en réservant dans ce chapitre une place plus grande que de coutume à l'histoire du médicament et de son action physiologique, encore peu vulgarisée chez nous.

Le meilleur *rhizome* est fourni par la fougère mâle du Jura, des Vosges, de Wolmar. Il doit être recueilli avant l'automne et employé à l'état frais.

La plante sèche, celle des Alpes, d'Italie, et surtout celle de Normandie, sont beaucoup moins actives¹.

Sur les rhizomes de bonne qualité, la tranche présente à la coupe une couleur verte due à l'huile essentielle qui intervient dans le pouvoir tœnicide de la plante.

L'énergie de l'extrait éthéré varie nécessairement suivant la qualité du rhizome qui a servi à le préparer. Elle varie aussi suivant son degré d'ancienneté.

A. — CARACTÈRES. — COMPOSITION

On trouve dans le rhizome et dans l'extrait éthéré de *fougère mâle*, entre autres substances : l'*acide filicique*, qui en est regardé comme le principe actif, une *huile essentielle* qui contribue pour sa part à l'efficacité thérapeutique du médicament, une *huile grasse* et un *tannin*.

Les recherches récentes de Poulsson² laissent penser qu'il y a deux sortes d'acide filicique : l'un, *amorphe* ($C^{35}H^{12}O^{13}$), très *toxique*, serait le principe essentiellement actif et anthelminthique, l'autre *crystallisé*, *inactif* (*filicine* de Tromsdorff), ne diffère du premier que par un équivalent d'eau en moins ($C^{35}H^{40}O^{12}$).

L'*acide filicique* est très soluble dans les huiles, circonstance à retenir ; l'huile de ricin administrée souvent pour aider l'action tœnifuge du médicament peut en effet faciliter l'absorption de ce principe toxique et par suite les accidents.

1. BÉRENGER-FÉRAUD. — Valeur tœnifuge de la fougère mâle de Normandie, (*Bull. thérap.*, 1886, CX, p. 481.)

2. POULSSON. — *Archiv für experiment. Pathol. und Pharm.*, Jul. 1891., B. 29, p. 1.

Puisque les rhizomes et l'extrait éthéré contiennent des quantités variables de principe actif, on devait être conduit à proposer l'emploi de l'acide filicique lui-même. Poulsson l'a préconisé, mais on n'a pas tardé à reconnaître que, s'il est doué d'une grande énergie toxique, l'acide filicique présente un pouvoir tœnicide inférieur à celui de l'*extrait frais*. Cette différence s'expliquerait par la présence dans l'extrait, d'une *huile essentielle* dont Kobert a démontré *in vitro* le pouvoir anthelminthique. Le tœnia et le bothriocéphale sont en effet tués en deux heures et demie dans un liquide contenant cette huile essentielle dans les proportions de 1 à 1250, et ils sont encore vivants après vingt-quatre heures dans un liquide tenant en suspension 1 p. 1000 d'acide filicique.

B. — ACTION PHYSIOLOGIQUE. — TOXICITÉ

L'étude expérimentale de la toxicité de l'acide filicique et de l'extrait éthéré montre que chez l'animal ces substances agissent d'abord comme un irritant local sur l'estomac et l'intestin (nausées, vomissements, diarrhée). Puis surviennent la faiblesse musculaire, la paralysie avec rigidité, des contractions, la dyspnée progressive, enfin le cœur s'arrête en systole.

Chez l'homme on n'observe, en général, avec les doses thérapeutiques ordinairement prescrites en France (6 à 8 grammes), que les petits accidents (nausées, diarrhée, céphalalgie, vomissements), mais l'ingestion de doses beaucoup plus fortes, 10, 15, 20, 30 grammes (Allemagne, Italie), a amené des accidents graves du système nerveux central (vertiges, convulsions tétaniques, coma), l'ictère, l'albuminurie, l'amaurose, quelquefois la cécité complète¹, et dans sept cas les accidents se sont terminés par la mort.

L'amaurose a pu être produite expérimentalement chez le chien (Masius et Mahaim, Van Aubel). La lésion des tubes

1. KATAYAMA et OKAMATO. — Étude sur l'amaurose filicique (*Viertelj. für gericht. Mediz.*, 1894, R. S. M. XLVII, 92). — MASIUS et MAHAIM. (*Bull. Ac. de Méd. de Belgique*, 1893, p. 649, 940.) — VAN AUBEL. (*Ibid.*, 634, 840.)