

blement, il se trouve dans l'intestin de l'acide salicylique, et du naphthol β qui n'a pas la toxicité du phénol; il est donc moins dangereux. Mais le dédoublement est inconstant et ne paraît pas facile. Lépine rapporte le cas, emprunté à Sahli, d'un enfant de six ans, dans l'urine duquel on ne trouva pas d'acide salicylique après l'ingestion de 12 grammes de salinaphthol en poudre, en vingt-quatre heures. La valeur thérapeutique de cette substance ne peut donc pas encore être établie. On l'a proposée dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu, et comme antiseptique intestinal.

Doses. — 1 à 3 grammes par jour en cachets de 0^{gr},50.

* BENZO-NAPHTOL

Le benzo-naphthol ou benzoate de naphthol, $C_7H_5(C^{10}H_7)O_2$, s'obtient en chauffant le naphthol β avec le chlorure de benzoïle en excès. Il se présente sous l'aspect de petits cristaux microscopiques, blanchâtres, sans odeur ni saveur, presque insolubles dans l'eau (1/10000), plus solubles dans l'alcool froid (4/1000), plus encore dans le chloroforme.

On donne quelquefois à tort sous le nom de benzo-naphthol un mélange de naphthol β et d'acide benzoïque.

A peu près complètement insoluble dans l'eau, le benzo-naphthol permet sans difficulté la pousse du bacille d'Escherich dans un bouillon ordinaire (Gilbert).

Le benzo-naphthol se décompose dans l'intestin en naphthol β qui continue à cheminer dans cette partie du tube digestif et en acide benzoïque qui est absorbé et s'éliminera à l'état d'acides benzoïque et hippurique.

Ce composé est peu toxique; on peut en faire prendre jusqu'à 4 et 5 grammes par kilogramme à un cobaye sans provoquer autre chose que de la diurèse. A dose plus élevée la mort survient dans le coma et l'hypothermie (Yvon et Berlioz¹).

Chez l'homme la dose de 0^{gr},50 ne produit aucun trouble digestif subjectivement appréciable et laisse au chimisme stomacal sa formule physiologique (Gilbert²).

1. Yvon et Berlioz, *Soc. de thérap.*, 11 novembre 1891.

2. Gilbert, *Soc. méd. des hôp.*, 6 mai 1892 et Le Gendre, *id.*, 13 mai.

Ce médicament est diurétique et réduit d'un tiers environ le coefficient urotoxique des urines (Gilbert).

Il est théoriquement le meilleur antiseptique *intestinal*, à la fois par le naphthol et l'acide benzoïque; ce n'est pas un antiseptique stomacal (Gilbert).

Doses: 2 à 4 grammes chez l'adulte par doses fractionnées de 0^{gr},25 à 0^{gr},50 en cachet.

ASAPROL

L'asaprol (α , *σαπρος*, putride) a été préparé par Bang et étudié par Dujardin-Beaumetz, Stackler et Dubief¹. C'est l'éther sulfurique du naphthol β à l'état de sel de calcium (A. Scheurer-Kestner et Nœlting); il a pour formule: $(C^{10}H^7OSO^3)^2Ca + 3H^2O$. Un gramme d'asaprol contient 0^{gr},60 de naphthol β .

Ce composé se présente sous l'aspect d'une poudre blanchâtre, légèrement rosée, inodore, d'un goût d'abord amer, puis douceâtre. Il est très soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther. L'acide chlorhydrique le décompose en naphthol β , acide sulfurique et sulfate de chaux; mais il faut pour cela une action très prolongée et une température élevée (Dujardin-Beaumetz et Stackler). Le perchlorure de fer donne à ses solutions une coloration bleue.

L'asaprol a été proposé sous le nom d'*abristol* pour la conservation des denrées alimentaires, surtout du vin. Sa valeur et son innocuité ne sont pas encore suffisamment établies.

L'équivalent antiseptique de l'asaprol, déterminé par Stackler et Dubief, est à peu près celui du salicylate de soude (16 à 17); il est de 7 vis-à-vis du bacille d'Eberth, 16 à 16,5 pour le bacille pyocyanique, 8 pour le charbon, le microbe du choléra et celui de la diarrhée verte. Le pouvoir antiseptique de cette substance est donc assez faible.

L'asaprol ne se décompose pas dans l'estomac. Il s'en élimine 60 pour 100 par les urines sans modification appréciable. Le perchlorure de fer communique aux urines une coloration d'un noir tendant au bleu (Dujardin-Beaumetz et Stackler¹).

1. Stackler, *Bull. de thérapeutique*, 1892, t. CXXII, p. 415 et 497; — Bompard, *th. Paris*, 1892; — Dujardin-Beaumetz et Stackler, *Bull. de thérapeutique*, 1893, t. CXXV, p. 1. 49 et 126.

En injection intra-veineuse la toxicité de l'asaprol est de 0^{gr},75 à 0^{gr},96 par kilogramme de lapin.

Par contre, on a pu introduire dans l'estomac des doses variant de 1 à 2 grammes par kilogr. du même animal sans occasionner aucun accident grave.

Chez un sujet sain, l'asaprol à dose thérapeutique ne modifie ni le pouls, ni la respiration, ni la température; mais chez les fébricitants il abaisse la température et diminue la fréquence du pouls. Il augmente souvent la quantité des urines rendues dans les vingt-quatre heures.

On n'a noté avec son emploi ni troubles dyspeptiques, ni phénomènes nerveux (aucun bourdonnement d'oreille notamment), ni éruption.

INDICATIONS. — *Rhumatisme articulaire aigu.* — Dujardin-Beaumetz considère l'asaprol comme égal, sinon supérieur, au salicylate de soude, par la rapidité avec laquelle ce médicament produit l'amélioration, puis la guérison du rhumatisme polyarticulaire aigu ou subaigu. Il donne de 4 à 6 grammes par jour, fractionnés par cachets de 0^{gr},50 ou en solution à 15 grammes pour 250 dont le malade prend de trois à six cuillerées par jour¹.

Etats infectieux divers. — L'asaprol a paru avantageux dans l'influenza, l'amygdalite, la fièvre typhoïde et la pneumonie; mais les cas où il a été employé sont encore peu nombreux et ne permettent pas de poser des conclusions absolues.

MICROCIDINE

La microcidine, introduite dans la thérapeutique par F. Berlioz², est un produit obtenu en faisant chauffer le naphthol β avec moitié de son poids de soude caustique. Elle renferme 75 pour 100 de naphtolate de soude et 25 pour 100 de composés indéterminés, représentant des produits d'oxydation du naphthol.

La microcidine se présente sous l'aspect d'une poudre blanche ou grise,

1. Dujardin-Beaumetz, *Bull. de thérapeutique*, 1894, p. 16.

2. Polaillon, *Acad. méd.*, 28 avril 1891; — Berlioz, *Soc. de therap.*, 13 mai 1891; — David, *th. Paris*, 1891.

amorphe, soluble dans 3 fois son poids d'eau. Ses solutions concentrées ont une couleur brune; ses solutions à 3 p. 100 sont presque incolores; elles sont sans odeur. La microcidine forme une poudre sèche et mobile qui se répand facilement dans l'air quand on ouvre les flacons qui la contiennent, et provoque l'éternuement.

Le pouvoir antiseptique de la microcidine est dix fois plus fort que celui du phénol, et vingt-huit fois plus élevé que celui de l'acide borique; il est inférieur à celui du bichlorure de mercure et du naphthol.

La microcidine est beaucoup moins toxique que l'acide phénique; il en faut 164 milligrammes en injection intra-veineuse par kilogr. de lapin pour occasionner la mort, ce qui supposerait 9^{gr},84 pour tuer un homme de 60 kilogr. Cette substance n'est nullement irritante pour les plaies.

Polaillon a traité avec succès avec la solution à 3 pour 100 des ulcères de jambe, des plaies en suppuration, et des plaies récentes, et lui attribue la valeur d'un des antiseptiques les meilleurs et les plus inoffensifs.

Solutions fortes: 5 pour 100. Faibles: 3 pour 100.

HYDRONAPHTOL. — L'hydronaphtol (C¹⁰H⁸O) (oxynaphtol, oxynaphaline) est un diphénol dérivé de la naphthaline. Il est en lamelles d'un blanc d'argent, d'odeur aromatique faible, de saveur amère; peu solubles dans l'eau, plus solubles dans l'alcool.

C'est un antiseptique important (P. Fowler, H. Bryce), trois à quatre fois plus énergique que le phénol dont il n'a ni la causticité, ni la toxicité. Il n'altère pas les instruments.

On fait une solution avec 1 gramme d'hydronaphtol, 9 d'alcool à 95° et 90 de glycérine; avec cette solution à 1 pour 100 on fait des solutions aqueuses à 1 pour 400 en y ajoutant trois fois son poids d'eau.

* ACIDE CHRYSOPHANIQUE

L'acide chrysophanique (acide rhubarbarique, rhubarbarine) se retire de la rhubarbe où il existe en grande quantité. Il se présente sous l'aspect d'aiguilles d'un jaune doré, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, l'éther et le chloroforme. On le trouve rarement pur.

ACTION PHYSIOLOGIQUE. — Appliqué sur la peau ou les muqueuses, il les irrite sans produire en général ni vésication ni ulcérations; cependant il peut donner lieu à

des érythèmes, parfois très intenses et prolongés, simulant la dermatite exfoliatrice généralisée, et parfois à des éruptions papuleuses, pustuleuses ou furoncleuses (Brocq); il communique aux poils et aux cheveux une teinte jaunâtre. Pris à l'intérieur c'est un purgatif drastique énergique.

Suivant A. Smith il est doué d'une action parasiticide prononcée.

USAGES. — L'acide chrysophanique est un remède efficace contre l'herpès circiné, le pityriasis versicolor, l'eczéma sec; mais c'est surtout contre le psoriasis qu'il est employé avec succès. Toutefois c'est une substance difficile à manier; elle peut causer des intoxications, les érythèmes signalés plus haut; elle détruit le linge comme l'acide pyrogallique; mais elle guérit assez souvent un psoriasis ordinaire en une quinzaine de jours (Brocq). Elle colore en violet les téguments voisins des plaques.

Après avoir décapé les plaques psoriasiques on les recouvre d'une pommade de 5 à 6 d'acide chrysophanique pour 100 de vaseline pure, ou d'un mélange de 15 grammes d'axonge et de 85 grammes de lanoline.

On préfère actuellement aux pommades les topiques fixes; on applique d'abord avec un pinceau sur la plaque préalablement décapée une couche d'une solution de 10 à 15 grammes d'acide chrysophanique dans 85 à 90 grammes de chloroforme; on laisse sécher, puis on recouvre d'une couche de *traumaticine*. On peut aussi mélanger la *traumaticine* à l'acide chrysophanique; on badigeonne alors les plaques décapées avec le mélange suivant :

Acide chrysophanique.	} aa 10 grammes.
Gutta-percha.	
Chloroforme.	

CHRYsarobINE. — La chrysarobine, $C^{30}H^{26}O^7$, se trouve dans la proportion de 80 pour 100 dans la *poudre de Goa* d'où on l'extrait; elle existe également dans la racine de rhubarbe.

La *poudre de Goa* ou *araroba* est une substance d'un jaune pâle,

très amère, qui se rencontre dans les fentes de l'*andira araroba* ou *angélim amargosa*, arbre du Brésil, de la famille des Légumineuses.

Pour les uns, la chrysarobine est un produit de réduction de l'acide chrysophanique, pour d'autres l'acide chrysophanique dérive de la chrysarobine par oxydation (Liebermann); pour d'autres enfin ces deux produits seraient identiques (Limousin).

La chrysarobine cristallise en petites lamelles jaunes inodores, insipides.

Propriétés et usages. — La chrysarobine possède à peu près les mêmes propriétés que l'acide chrysophanique.

Appliquée sur la peau, elle produit de l'irritation, des démangeaisons et une sensation de brûlure; elle peut être absorbée et déterminer de l'insomnie et de la fièvre. Prise à l'intérieur elle donne lieu à de l'anorexie et à de l'amaigrissement; C'est un purgatif très irritant. Elle peut provoquer de l'albuminurie; elle colore l'urine et tache le linge.

Son emploi est le même que celui de l'acide chrysophanique.

ANTHRAROBINE. — L'anthrarobine, retirée de l'alizarine de la garance par Liebermann, est une poudre d'un blanc jaunâtre, soluble dans l'alcool et la glycérine; en solution alcaline elle absorbe l'oxygène avec avidité en se colorant en violet sombre. L'alizarine est un produit d'oxydation de l'anthrarobine (Liebermann).

Propriétés et usages. — L'anthrarobine s'emploie comme la chrysarobine et l'acide chrysophanique; elle n'irrite pas la peau comme la chrysarobine; elle la colore en jaune et à la première application seulement, elle produit une cuisson légère et passagère.

On peut l'employer dans le psoriasis, l'herpès tonsurant, le pityriasis, etc. Les résultats thérapeutiques sont inférieurs à ceux de la chrysarobine, mais supérieurs à ceux de l'acide pyrogallique (Behrend¹).

Doses. — 1^o Pommade :

Anthrarobine.	10 à 20 grammes.
Huile d'olive.	30 à 40 —
Lanoline ou axonge.	q. s. p. 100 gr. de pommade.

2^o Solution :

Anthrarobine.	20 grammes.
Alcool à 60°.	80 — (Behrend).

D. — Bases quinoléiques

* QUININE

La quinine², $C^{20}H^{24}Az^2O^2$, l'un des alcaloïdes du quinquina, est une substance blanche, amorphe quand elle est anhydre, soluble dans 2024 p. d'eau à 15°, plus soluble dans l'alcool et dans l'éther, d'une saveur extrême-

1. Soc. de méd. de Berlin, 29 février 1887.

2. La quinine est plutôt un antiparasitaire qu'un antiseptique véritable.

naent amère. Au contact de l'air humide, elle s'hydrate en empruntant une molécule d'eau.

On obtient la quinine hydratée ordinaire, contenant trois molécules d'eau, en traitant par l'ammoniaque une solution de bisulfate de quinine; elle cristallise en aiguilles très fines; chauffée à 100°, la quinine hydratée se transforme en quinine anhydre.

Lorsqu'à une solution d'un sel de quinine, on ajoute de l'eau chlorée et quelques gouttes d'ammoniaque, la solution se colore en vert; la réaction est caractéristique.

La quinine forme des sels bien cristallisés en jouant le rôle d'une base diacide, c'est-à-dire qu'elle exige deux molécules d'un acide monobasique pour former des sels neutres; autrement dit, le sel neutre est le corps qui résulte de la combinaison d'une molécule de quinine avec deux molécules d'un acide monobasique.

Les sels *basiques* (sels neutres de l'ancienne nomenclature) sont neutres au tournesol et peu solubles dans l'eau; les sels *neutres* actuels (sels acides de l'ancienne nomenclature) ont une réaction acide au tournesol et sont très solubles dans l'eau.

Les plus employés des sels de quinine sont les suivants:

1° Le *sulfate de quinine basique* (ancien sulfate neutre) $(C^{20}H^{24}Az^2O^2)^2SO^4H^2 + 7H^2O$, se présente sous l'aspect d'aiguilles blanches soyeuses, très amères, très peu solubles dans l'eau (755 parties à froid, 30 à chaud), solubles dans 60 parties d'alcool absolu, 80 d'alcool à 80° et 36 de glycérine, presque insolubles dans l'éther: il contient 74,3 pour 100 de quinine. Le sulfate de quinine doit être conservé dans des vases bien bouchés et à l'abri de la lumière.

2° Le *sulfate de quinine neutre* (ancien sulfate acide, bisulfate), $C^{20}H^{24}Az^2O^2.SO^4H^2 + 7H^2O$, provient de la transformation du précédent en présence de l'eau acidulée par l'acide sulfurique. Il cristallise en prismes blancs, brillants, très amers, solubles dans 9 parties d'eau et 32 d'alcool; il donne avec ces liquides des solutions d'un bleu fluorescent; il renferme 59,2 pour 100 de quinine.

3° Le *chlorhydrate de quinine basique*, $C^{20}H^{24}Az^2O^2.HCl + 2H^2O$, est soluble dans 21,40 parties d'eau froide, 3 d'alcool à 90° et contient 83,6 pour 100 de quinine; il est beaucoup plus actif que les précédents.

4° Le *chlorhydrate de quinine neutre* est plus soluble que le sel basique. Sa solubilité varie d'ailleurs avec la préparation; aussi les auteurs indiquent-ils des chiffres un peu différents les uns des autres. Le chlorhydrate neutre préparé suivant le moyen indiqué par A. Clermont et le chlorhydrate amorphe de quinine (Zimmer), sont solubles dans leurs poids d'eau. Le chiffre indiqué par Regnauld et Villejean est de 0,66 d'eau pour un de sel. Il contient 0,899 de quinine par gramme. Ce sel est très acide aux réactifs colorés.

5° Le *chlorhydro-sulfate de quinine* $(C^{20}H^{24}Az^2O^2)2HCl, SO^4H^2, 3H^2O$, poudre blanche cristalline, inodore, amère, soluble dans son poids d'eau à la température ordinaire, contient 74,2 pour 100 de

quinine. Ce n'est pas un mélange de sulfate et de chlorhydrate, mais un sel double dans lequel un des acides est uni à l'azote du groupe quinoléique, tandis que l'autre est uni à l'azote d'un groupe différent, probablement de nature pipéridique (Grimaux)¹; on l'obtient en dissolvant le sulfate basique de quinine dans HCl et laissant cristalliser.

6° Le *bromhydrate de quinine basique*, $C^{20}H^{24}Az^2O^2HBr + H^2O$, est soluble dans 60 parties d'eau; il contient 85,5 pour 100 de quinine.

7° Le *bromhydrate neutre*, très soluble dans l'alcool, soluble dans 7 parties d'eau froide, contient 75 pour 100 de quinine.

8° Le *valérianate de quinine*, $C^{20}H^{24}Az^2O^2, C^5H^9O^2 + 12Aq$, est soluble dans 110 parties d'eau froide (ou 39 parties suivant Regnauld et Villejean), et contient 76 pour 100 de quinine.

9° Le *sulfovinat basique de quinine* et le *sulfovinat neutre* s'obtiennent par double décomposition entre le sulfovinat de baryte et les sulfates basiques ou neutres de quinine; ils sont très solubles dans l'eau: le sulfovinat neutre est même facilement déliquescant à l'air humide, il contient 61 pour 100 de quinine.

10° Le *lactate de quinine* est soluble dans 3 parties d'eau froide (Codex); toutefois le lactate cristallisé du commerce est beaucoup moins soluble. Vigier prépare une solution de ce sel renfermant 1 gramme de lactate de quinine pour 5 grammes, soit 0,20 centigrammes pour une seringue de Pravaz (Soc. de thérap., 10 juin 1891). Le lactate basique contient 72,6 pour 100 et le lactate neutre 60 pour 100 de quinine.

11° Il existe encore des *tannate, ferro-citrate, borate, salicylate de quinine*, etc., peu solubles dans l'eau, moins riches en quinine et beaucoup moins usités que les précédents.

POUVOIR ANTISEPTIQUE. — La quinine ne s'oppose pas efficacement à l'action de l'émulsine sur l'amygdaline, ni à la transformation de l'amidon en sucre (Binz). En général elle exerce sur la plupart des organismes inférieurs, « non seulement sur ceux qui provoquent la putréfaction et la fermentation, mais encore sur les infusoires, des effets toxiques beaucoup plus intenses que sur les animaux supérieurs. » (Nothnagel et Rossbach). Cependant le bisulfate de quinine se couvre facilement de moisissures; les amibes, le pénicillum lui résistent. Bochefontaine a vu que les vibrioniens du sang putride se comportent dans les solutions au 1/800 à peu près comme dans l'eau pure.

C'est sur les infusoires que la quinine a le plus d'ac-

1. Grimaux et Laborde, *Acad. de méd.*, 1893, t. XXIX, p. 182.

tion ; les gros infusoires (paramécies, kolpodes, monades, etc.) sont rapidement détruits par le chlorhydrate de quinine neutre à 1/800¹.

Une solution, même très faible, d'un sel de quinine, mélangée à du sang qui renferme les hématozoaires du paludisme fait prendre aussitôt à ces derniers leurs formes cadavériques (Laveran).

L'action de la quinine sur les bactéries vivantes n'est pas établie d'une façon précise ; suivant Binz une solution neutre de quinine à 0^{gr},2 pour 100 produit des effets antiputrides analogues à ceux du phénol. 0^{gr},45 pour 100 de chlorhydrate de quinine s'oppose au développement des bactéries de la putréfaction (Marcus et Pinet). D'après Buchheim, il suffit d'une faible dose de chlorhydrate de quinine (0^{gr},2 pour 100) pour empêcher les processus de fermentation, surtout ceux qui résultent de ferments organisés (fermentation alcoolique, lactique, butyrique), tandis que, pour Jalan de la Croix, il faut 1 gramme du même sel sur 50, pour faire périr des bactéries vivantes en plein développement.

En résumé, l'action toxique de la quinine sur les bactéries est faible ; elle est au contraire énergique vis-à-vis des infusoires, de l'hématozoaire du paludisme et nulle sur les spores végétales (algues, champignons).

ACTION PHYSIOLOGIQUE. — Absorption et élimination. — La quinine n'est pas absorbée par la peau intacte ; elle l'est facilement par les muqueuses, les plaies, le tissu cellulaire sous-cutané. Les préparations les plus solubles sont aussi les plus rapidement absorbées. Dans l'estomac la quinine se dissout préalablement dans les acides du suc gastrique ; les sels basiques deviennent plus solubles par la présence de ces acides, et par suite plus absorbables.

L'absorption la plus importante se fait dans l'estomac, car, dans l'intestin, l'alcalinité habituelle du milieu lui apporte un obstacle qui acquiert de l'importance quand

1. Bochefontaine (*Arch. de physiologie*, 1873, t. V, p. 404).

il s'agit d'administrer la quinine en lavement. (Voir p. 18). Cependant peu à peu toute la quinine ingérée est absorbée ; on en retrouve très peu ou pas du tout dans les fèces (Kerner).

L'élimination de la quinine est très rapide, on en peut déceler la présence dans l'urine après un temps qui varie de cinq minutes à une demi-heure. Le réactif qui sert à cette recherche est l'iodure de potassium ioduré¹ qui détermine un précipité jaune marron dans les urines qui contiennent de la quinine.

La majeure partie de la quinine est éliminée par l'urine à l'état de quinine ou de quinidine, croit-on ; toutes les sécrétions en renferment un peu.

L'élimination la plus abondante a lieu pendant la sixième heure qui suit l'ingestion du médicament (Thau) ; elle est presque complète en douze heures ; mais l'urine en renferme encore des traces pendant deux à trois et même cinq jours, si la dose a été élevée. L'élimination serait moins rapide chez les fébricitants que chez l'homme sain (Manasseïn).

Toxicité. — L'équivalent toxique du sulfate de quinine est 0^{gr},08 ; l'équivalent thérapeutique, 0^{gr},05 (Bouchard), ce qui suppose pour un homme de 60 kilogrammes une dose de 3 grammes qui est à peu près la dose thérapeutique maxima ; cependant on a pu donner 4 grammes, 8 grammes (Monneret), 9 grammes (Maillot), et jusqu'à 12 grammes (Giacomini), sans que la mort en ait été la conséquence. Il va sans dire que de telles prescriptions sont des audaces thérapeutiques qu'on n'est pas autorisé à tenter de nouveau.

Action locale. — L'action locale sur la peau est nulle ; sur les muqueuses elle est celle d'un irritant ; il en est de même pour le tissu cellulaire sous-cutané. L'intensité de l'irritation varie avec la concentration des solutions,

1. En voici la formule :

Iode.	10 grammes.
Iodure de potassium.	20 —
Eau.	500 — (Bouchardat)

les sels employés, et surtout les acides qu'on ajoute généralement pour favoriser la dissolution.

Appareil digestif. — La quinine possède une amertume très prononcée et très persistante, qui explique l'hypersécrétion salivaire réflexe que détermine l'ingestion de ses solutions. On ne dit pas en effet que cette hypersécrétion se produise quand la muqueuse buccale est protégée contre le médicament (cachets médicamenteux, injections hypodermiques); l'attention ne paraît pas avoir été attirée sur ce point.

On répète généralement, sans preuve, que la sécrétion du suc gastrique est exagérée; le fait est possible quand il y a hypersécrétion salivaire, les sécrétions salivaire et gastrique étant dans un rapport étroit, mais il est peu probable dans les autres conditions. La quinine a en effet une action défavorable sur l'estomac et la digestion. A faible dose (0^{gr},40 à 0^{gr},60), elle provoque souvent des nausées; à doses plus élevées, les vomissements ne sont pas rares, et les malades lui attribuent souvent des douleurs stomacales.

Quant à la digestion, elle est ralentie pour les matières albumineuses (Buchheim et Engel, Rossbach et Goldstein), ainsi que des expériences directes l'ont montré. On a dit que la quinine augmente l'appétit. L'observation est exacte, mais est-ce en guérissant la maladie qui produisait l'inappétence, ou par une action spéciale sur les voies digestives? D'après ce que nous venons de dire, la première supposition paraît la plus probable.

L'action de la quinine sur l'intestin et sur la sécrétion biliaire n'est pas encore élucidée; on sait seulement que ce médicament produit le plus souvent une tendance à la constipation, d'autres fois au contraire un peu de diarrhée. Bretonneau a insisté sur cette action purgative.

Sang. — D'après des expériences déjà anciennes la quantité de fibrine augmente et le nombre des globules du sang diminue sous l'influence de la quinine (Briquet). Les auteurs modernes admettent que l'oxygène se fixe d'une manière plus intime à l'hémoglobine (Bonwetsch,

Manasseïn, Binz, Rossbach); il y serait même retenu au point que les globules rouges, diminués pendant l'état de fièvre, reprendraient leurs dimensions antérieures sous l'influence de la quinine (Manasseïn). Cependant Hayem a toujours trouvé normale la capacité respiratoire du sang. *In vitro*, la quinine détruit beaucoup de globules (Lépine.)

Quant aux globules blancs, ils perdraient leurs mouvements amiboïdes, et les doses élevées (1/20000 du poids du corps) feraient diminuer leur nombre d'un quart en quelques heures (Binz, Scharrenbroich). D'après ces auteurs la perte des mouvements amiboïdes aurait pour effet de s'opposer à la diapédèse des leucocytes, fait confirmé par plusieurs observateurs, mais que quelques-uns (Zahn et Köhler) attribuent à l'affaiblissement du cœur. Hayem n'a pas réussi à observer cet arrêt de la diapédèse chez les grenouilles; il fait remarquer d'ailleurs qu'en pratique, la quinine est sans influence sur les inflammations¹ tandis que, d'après Binz, la formation du pus devrait être entravée. D'autre part, Hayem et Bochefontaine ont constaté que les mouvements amiboïdes des leucocytes n'étaient pas empêchés par les sels de quinine.

Loin de supposer, comme il y a quelques années, que l'arrêt des mouvements amiboïdes peut empêcher la diapédèse et par suite la formation du pus, on tend à admettre que l'efficacité de la quinine tient en partie à ce que, sous l'influence de ce médicament, l'action des phagocytes s'exagère.

Cœur et circulation. — Les effets varient avec la dose ingérée. Les fortes doses ralentissent le cœur, mais ce ralentissement est précédé d'une accélération du pouls et d'une élévation notable de la pression sanguine (Bochefontaine²).

A faible dose (0^{gr},30 à 0^{gr},60) la quinine produit chez

1. Hayem, *Leçons de théor.*, 1^{re} série, p. 237.

2. Bochefontaine, *Soc. biol.*, 1883.

l'homme sain une augmentation du nombre des pulsations et une élévation de la pression artérielle (Jerusalimsky).

Chez le lapin, Laborde a noté sous l'influence de faibles doses, une augmentation de l'impulsion et de l'amplitude des contractions cardiaques. La continuation de ces doses produit une incoordination des mouvements du cœur, des irrégularités et des intermittences; les contractions sont accélérées, et leur impulsion affaiblie.

Si les doses sont élevées les contractions s'affaiblissent et se ralentissent excepté chez le chien (Jerusalimsky).

En résumé, chez l'homme *sain* et les animaux à sang chaud, la quinine produit généralement :

1° A faible dose, une accélération du cœur et une élévation de la pression sanguine;

2° A forte dose, un ralentissement précédé d'une accélération, et une diminution de la tension artérielle;

3° A dose toxique, un arrêt en diastole.

On admet en général que le ralentissement du cœur est dû à la fois à un affaiblissement du myocarde lui-même, et à une diminution de l'excitabilité des nerfs moteurs cardiaques.

La quinine amène encore dans l'état des vaisseaux des modifications en rapport avec celles de la pression. Les faibles doses produisent une vaso-constriction et les fortes doses une vaso-dilatation par paralysie des nerfs vasculaires et du centre vasomoteur (von Schroff junior). C'est ce qui explique que, chez les animaux intoxiqués par la quinine, on trouve une dilatation générale des veines, et que les hautes doses produisent de la stase veineuse (Hayem).

Il est reconnu que les effets observés chez l'homme sain et chez les animaux diffèrent de ceux qu'on observe chez les fébricitants. Briquet avait déjà vu dans les apyrexies, notamment chez les rhumatisants, le nombre des pulsations diminuer rapidement sous l'influence de 1 à 4 grammes de sulfate de quinine. Avec 3 à 4 grammes le ralentissement persistait souvent plusieurs jours après

la cessation du médicament; la diminution était de 15 à 25 pulsations par minute¹. En même temps le pouls devenu petit, mou, misérable, dénotait une diminution de la pression artérielle. Cette action pouvait être empêchée par le développement d'une complication. Les doses toxiques amènent une suspension des battements du cœur chez les animaux (Briquet); l'arrêt se fait en diastole.

Suivant G. Sée et Bochefontaine², chez les typhiques, la pression sanguine qui tombe par le fait de l'hyperthermie, remonte au taux normal sous l'influence de la quinine; la force du cœur augmente et la diminution de pression disparaît. On voit en effet sur les tracés sphymographiques que la ligne ascendante devient très verticale et très longue, et que le dirotisme disparaît. Si la quinine ne produit pas les mêmes effets cardiovasculaires chez le typhique et chez l'homme sain, c'est que, chez le premier, la température est modifiée par le médicament, alors qu'elle ne l'est pas chez le second.

En résumé, chez les *fébricitants*, la quinine ralentit le cœur. On la regarde comme exerçant une action modératrice ou sédative sur la circulation en même temps qu'elle augmente la force du cœur. Quant à la pression sanguine, elle paraît constamment abaissée avec des doses de 1 gr. 50 ou au delà. Nous venons de signaler cependant que G. Sée l'a vue se relever dans la fièvre typhoïde.

Respiration. — Elle n'est pas influencée par les petites doses; les doses modérées l'accélèrent; les doses toxiques la ralentissent, puis l'arrêtent par paralysie du pneumogastrique. L'arrêt de la respiration précède celui du cœur, à moins que la dose n'ait été excessive.

Nutrition. — Le sang des animaux auxquels on administre des doses de quinine très élevées, offre une diminution notable de son pouvoir oxydant (Binz). Ce phéno-

1. Briquet, *Traité théor. du quinquina et de ses préparations*, Paris, 1853.

2. *Académie des sc.*, 22 janvier 1883.