

mène se retrouve chez l'homme et se traduit par une diminution de la quantité d'azote éliminée par l'urine, diminution qui, sous l'influence de 1 gramme à 2^{gr},50 de quinine, peut aller jusqu'à 24 pour 100 (Kerner). L'urée diminue de 39 pour 100 sous l'influence de 2 grammes (Zuntz).

A petite dose, la quinine réduit l'absorption de l'oxygène et le dégagement de l'acide carbonique (von Böck et Bauer); chez les typhiques, avec une dose de 0^{gr},50 de sulfate de quinine, les matériaux solides de l'urine, l'urée, les chlorures, l'acide phosphorique sont plus ou moins diminués, mais les rapports de l'urée aux matériaux solides, et de l'acide phosphorique à l'azote de l'urée augmentent notablement (A. Robin¹). Enfin la même dose diminue les sulfures de l'urine dans une proportion de 25 à 30 pour 100, tandis que l'urée diminue seulement de 10 à 20 pour 100 (A. Robin). La quinine produit donc, à toutes doses, un notable ralentissement des combustions organiques.

Urines. — Elles sont peu modifiées comme quantité, mais rendues irritantes pour la vessie et l'urètre.

Température. — Les effets ne sont pas les mêmes chez l'homme sain et chez le fébricitant. Dans le premier cas, l'action thermique est variable; tantôt elle est nulle, même avec 2 grammes en six heures (Liebermeister), tantôt et le plus souvent elle consiste en un léger abaissement; tantôt enfin elle se traduit par une élévation qui a pu aller jusqu'à 0°,7 (Bretonneau, Jerusalimsky).

Mais il se produit un autre phénomène thermique constant: sous l'influence de doses élevées, les oscillations normales diminuent, le tracé tend à prendre le type de la ligne droite; enfin le travail musculaire élève moins la température qu'à l'état normal, et, après la cessation, la chute thermique est moins rapide. La quinine uniformise donc la température chez l'homme sain.

Chez les fébricitants, l'action antithermique est plus

1. *Leçons de clinique et de théor.*, Paris, 1887, p. 82.

marquée, mais elle varie beaucoup suivant les doses et suivant les maladies. D'une façon générale, une très forte dose est nécessaire pour produire un abaissement de température important, et encore n'est-il pas constant. Nul dans la fièvre récurrente, discuté dans les fièvres éruptives, il ne se produit dans l'infection purulente et dans l'érysipèle traumatique qu'avec des doses énormes.

Dans la fièvre typhoïde, les doses inférieures à 2 grammes ne produisent en général qu'un faible abaissement thermique. Cet abaissement atteint son maximum au bout de dix à douze heures; il peut atteindre la normale, si la dose est suffisante.

Dans les fièvres telluriques au contraire, l'action est tellement sûre et tellement complète, à des doses relativement faibles (0^{gr},80 à 1^{gr},50), qu'on peut regarder la quinine comme véritablement spécifique de l'intoxication tellurique.

Système nerveux. — A ce point de vue, l'homme sain est beaucoup plus sensible à l'action de la quinine que le fébricitant; il y a aussi des variations individuelles très marquées. Il suffit parfois de 0^{gr},25 à 0^{gr},40 de sulfate de quinine pour provoquer chez l'homme sain des *bourdonnements* et des bruissements divers dans les oreilles. Ces effets sont plus fréquents aux doses de 0^{gr},40 à 0^{gr},80; il s'y joint alors de la pesanteur de tête, de la céphalalgie et des vertiges lorsqu'on passe du décubitus à la station verticale.

Avec 0^{gr},80 à 1 gramme en une seule fois, la *sensibilité est émoussée* et l'ouïe affaiblie; les pupilles sont un peu dilatées; les idées deviennent confuses; il se manifeste de l'apathie et une prostration générale; la démarche est titubante. Parfois on observe des hallucinations de l'ouïe (bruits de cloches, bruits de vagues). Puis tous ces phénomènes disparaissent peu à peu; les *bourdonnements* d'oreille et la céphalalgie sont ceux qui persistent le plus longtemps.

Aux doses de 2 à 4 grammes, l'état est plus grave, la démarche est chancelante, il y a de la surdité et du dé-

lire (*ivresse quinique*), état qui se rattacherait, suivant Gubler, à l'ischémie cérébrale. Les doses supérieures à 4 grammes exagèrent tous ces phénomènes et peuvent occasionner des convulsions, du collapsus et la mort.

On a décrit au *délire quinique* deux formes qui sont, d'après Hayem :

1° *Une forme active*, bruyante, analogue au délire alcoolique ; la face est rouge, la peau chaude, le pouls accéléré ; les yeux sont brillants ; le patient présente une grande agitation, de la loquacité, et fait entendre des vociférations ;

2° *Forme calme* (révasseries, stupeur, prostration¹).

Dans les cas d'empoisonnement avec 12 à 16 grammes, on a vu un collapsus profond succéder à une période d'agitation.

Les fébricitants supportent beaucoup plus facilement la quinine que les sujets sains. Chez eux, elle fait parfois disparaître des phénomènes que la quinine est susceptible de produire chez ces derniers, tels que la céphalalgie et le délire.

Les phénomènes nerveux et surtout les sensoriels, en particulier la surdité, peuvent persister un temps plus ou moins long, des jours, des mois et même des années, après la cessation du traitement.

Muscles. — L'action sur les muscles a été peu étudiée. On admet une action excitante à faible dose sur les fibres lisses, manifeste surtout sur celles de l'utérus.

Peau. — On a observé quelquefois des éruptions quiniques sur la peau. Elles affectent tantôt la forme d'un rash scarlatiniforme plus ou moins étendu ; tantôt celle de la roséole, tantôt celle d'une éruption papuleuse ou même analogue à l'urticaire. On a aussi observé exceptionnellement des éruptions lichénoïdes, vésiculeuses, eczématiformes, bulleuses, pétéchiiales, gangreneuses.

INTOLÉRANCE. — Outre les vomissements que la quinine provoque assez fréquemment et que l'on combat faci-

1. Hayem, *loc. cit.*, p. 244.

lement en lui associant une petite dose d'opium, il existerait suivant Tomaselli une fièvre quinine *ictéro-hématurique*, que pourrait provoquer la quinine chez les paludéens, et qui aurait la plus grande analogie avec la fièvre ictéro-hématurique des pays chauds.

La quinine produirait assez souvent l'hémoglobulinurie en Grèce (Karamitzas, Pampoukis, S. Canellis, P. Muscato, etc.) ; Piskiris a noté deux fois une hémorragie intestinale.

La dyspnée accompagnée d'une éruption d'urticaire a été signalée par plusieurs auteurs (Rizu, Floyer). Trouseau et Pidoux ont vu à l'hôpital de Tours une jeune religieuse rester folle pendant un jour pour avoir pris en une dose 125 centigrammes de sulfate de quinine. Une autre fois un asthmatique, ayant pris en une fois 3 grammes de ce sel, éprouva quatre heures après des bourdonnements d'oreilles, des vertiges et d'horribles vomissements. Sept heures après l'administration de la quinine, il était sourd et aveugle, délirait et ne pouvait marcher à cause des vertiges. Ces accidents cédèrent spontanément. Kobner (cité par Laveran) a vu survenir une éruption scarlatiniforme, des coliques et un écoulement sanguinolent par l'anus chez un enfant, après une injection hypodermique de 0^{gr},30 de sulfate de quinine.

Mais en somme ces observations d'intolérance restent des exceptions rares.

INDICATIONS. — *Malaria.* — La quinine a une action tellement efficace dans les manifestations fébriles de la malaria qu'on peut la regarder comme spécifique de cette infection parasitaire. Elle agit non seulement dans les accès francs, mais encore dans les types rémittents et continus ; on l'a donnée aussi comme médicament préventif¹.

Il est inutile de discuter longuement le mode d'action de la quinine dans la malaria. Laveran a démontré² que

1. Voir L. Colin, *Bull. de l'Académie de méd.*, 1881, X, p. 1398.

2. A. Laveran, *Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme*, Paris,

les parasites du paludisme disparaissent du sang chez les malades qui sont soumis pendant quelque temps à la quinine ; qu'en outre, « il suffit de mélanger au sang qui renferme des éléments parasitaires une goutte d'une solution, même très faible, d'un sel de quinine, pour voir ces éléments prendre aussitôt leurs formes cadavériques. » On peut en conclure que ce médicament agit à titre d'antiparasitaire. Il suffit d'ailleurs de remarquer qu'il est efficace à des doses qui sont sans action physiologique marquée pour se persuader qu'il agit sur la cause extrinsèque de la maladie plutôt que sur l'organisme.

Dans l'organisme, il est probable que les phagocytes s'emparent plus facilement des hématozoaires, quand ceux-ci ont été tués ou engourdis par les sels de quinine, mais que l'activité des leucocytes n'est pas directement influencée par la médication quinine (A. Laveran).

I. *Accès intermittents*. — Les diverses méthodes de traitement de la fièvre intermittente par la quinine n'ont plus guère qu'un intérêt historique. Nous nous contenterons de les énumérer. On a prescrit la quinine soit immédiatement avant l'accès (Torti), soit immédiatement et pendant un certain temps après (Sydenham), ou, d'après une autre formule, le plus loin possible de l'accès à venir (Bretonneau). Trousseau a tiré de ces méthodes la pratique suivante : « Immédiatement après l'accès, 8 grammes de *quinquina calisaya*, ou 1 gramme de bon sulfate de quinine ; un jour d'intervalle, même dose ; deux jours d'intervalle, même dose ; trois jours d'intervalle, même dose ; quatre jours d'intervalle, même dose. Le reste suivant la méthode indiquée par Bretonneau », c'est-à-dire, une dose après cinq jours, puis six jours, puis huit jours, et de huit en huit jours

1881. — *Traité des fièvres palustres*, Paris, 1884, p. 201. — *Du paludisme et de son hématozoaire*, Paris, 1891. — *Du paludisme*, collection Léauté, Paris, 1892. — Acad. de méd., 23 nov. et 28 déc. 1880, 25 oct. 1881.

pendant un mois ou un peu plus. On peut aujourd'hui d'après ce que l'expérience des fièvres d'Afrique a appris aux médecins de l'armée, formuler des règles plus précises et d'une efficacité plus certaine. Les résultats des observations cliniques sont d'ailleurs conformes aux données théoriques.

Deux cas peuvent se présenter : ou la fièvre ne présente pas de gravité immédiate, et l'on peut choisir le moment d'administrer la quinine, ou bien l'on obéit à une indication d'urgence. Étudions d'abord le premier cas.

A. *Cas simples*. — Dans ces cas, les plus fréquents, l'administration de la quinine soulève plusieurs questions : a) celle du moment auquel il convient d'administrer le médicament ; b) celle de l'utilité des évacuants ; c) enfin celle de la dose et de la durée de la médication.

a) Quel moment faut-il choisir pour administrer la quinine ? On sait que, administrée immédiatement avant un accès, ou pendant l'accès, la quinine n'enraye pas cet accès, et qu'au contraire, administrée un assez grand nombre d'heures avant, elle peut l'empêcher de se produire. Cette donnée de l'observation a été vérifiée par Bacelli qui, après des injections intra-veineuses de 1 gramme de quinine pendant l'accès pernicieux, n'a constaté aucune modification pendant les six premières heures, ni dans la forme, ni dans le mouvement, ni dans le nombre des parasites ; les mouvements s'exagèrent seulement pendant les deux ou trois premières heures.

Il résulte de là qu'il faut administrer la quinine, sinon le plus loin possible de l'accès à venir comme le disait Bretonneau, du moins assez loin de lui. Ce point établi, si nous remarquons que la plus grande partie de la quinine ingérée s'élimine dans la sixième heure qui suit l'ingestion, il est logique de penser qu'après ce temps son action va en s'épuisant ; d'où le précepte de ne pas s'éloigner de plus de six heures de l'accès à venir, sous peine de priver l'organisme de la substance active au moment décisif qui est la période prodromique des ac-

cès, puisque l'examen histologique du sang montre que c'est dans la période prodromique des accès et au début de ceux-ci, que les parasites se trouvent en plus grand nombre dans le sang ainsi que l'a montré A. Laveran.

Ces notions posées : 1° s'éloigner de l'accès ; 2° ne pas s'en éloigner de plus de six heures ; il reste à en déterminer une troisième, à savoir ce qu'il faut entendre par *début de l'accès*. *Le début de l'accès n'est pas le frisson* : l'ascension thermique commence avant son apparition (Gavarret). Le frisson est en quelque sorte préparé par le développement progressif des phénomènes fébriles. L'accès débute en réalité par une exagération des combustions organiques, qui précède l'élévation thermique. Cette élévation commence à se manifester avant que le malade ait éprouvé aucune incommodité (Kelsch et Kiener) ; elle est d'abord très lente jusqu'au moment où la température atteint 38° ; de 38° à 39° elle est beaucoup plus rapide ; c'est au moment où elle atteint 39° que le frisson éclate (Jaccoud¹). Le premier phénomène, l'exagération des combustions organiques, est décelé par l'augmentation considérable de l'urée des urines dans les douze heures qui avoisinent l'accès. La différence entre le début réel et le début apparent de l'accès n'est pas la même dans tous les types intermittents ; de moins de deux heures dans le type quotidien, l'écart serait de six à huit heures dans le type tierce², et peut-être de douze à dix-huit heures dans le type quarte. Donc pour donner la quinine six heures avant l'accès, il faudrait l'administrer huit heures avant le frisson dans le type quotidien, douze heures dans le type tierce, et dix-huit à vingt-quatre heures dans le type quarte.

Ce n'est pas tout ; l'accès à venir a une tendance à devancer l'heure du dernier accès ; il faudrait donc logi-

1. Jaccoud, De la fièvre intermittente, *Sem. méd.*, 1890, p. 25.

2. Dans un cas de fièvre tierce où j'ai recherché l'écart entre l'élévation thermique et le frisson, je n'ai trouvé que deux heures, au lieu de six à huit heures indiquées par Jaccoud ; une autre fois l'écart était à peine sensible.

quement ajouter un quart d'heure ou une demi-heure à ces chiffres. Enfin, la plupart du temps, les voies digestives, plus ou moins compromises, absorbent mal ; on doit, pour tenir compte de ce retard, éloigner encore l'administration de la quinine d'un temps égal au précédent.

D'autre part, administrer 0^{gr},80 à 1 gramme de quinine, en une seule fois, à un malade dont l'estomac est le plus souvent défectueux, c'est s'exposer à provoquer une irritation préjudiciable de la muqueuse gastrique, et à faire rejeter le médicament. Pour ménager l'estomac et assurer la tolérance du remède, on donnera la quinine en deux, et parfois même trois doses, chacune à une demi-heure d'intervalle. En conséquence, et sauf exception, si l'on voulait tenir compte de toutes ces nécessités et obtenir le maximum d'effet, on prescrirait la quinine :

- 1° Dans le type quotidien, deux doses, l'une neuf heures, l'autre huit heures avant le moment présumé du frisson ;
- 2° Dans le type tierce, deux ou trois heures plus tôt ;
- 3° Dans le type quarte, en raison de la longueur du temps qui s'écoule entre le début réel de l'accès et le frisson, on pourra prescrire le sulfate de quinine pendant les deux derniers jours de la période apyrétique, soit, huit à neuf heures avant le moment présumé du frisson et à la même heure vingt-quatre heures plus tôt.

Je me hâte d'ajouter que ces règles ne sont pas d'une précision mathématique. L'expérience clinique a démontré que, en pratique, dans les cas simples, et quelle que soit le type de la fièvre, la quinine administrée en une ou deux fois, huit à dix heures avant le frisson, a une efficacité presque certaine. C'est un médicament dont l'action est à la fois rapide et à longue portée. Cette pratique est à peu près conforme à celle de Griesinger qui recommande de prescrire la quinine six à douze heures avant le frisson.

Lorsque l'imprégnation palustre est ancienne, les accès surviennent généralement *sans régularité*. Ils se renouvellent à des intervalles irréguliers de 4 à 8 jours et plus. Le sulfate de quinine pris d'après les méthodes

ordinaires échoue souvent. Je possède quelques observations de ce genre dans lesquelles j'ai réussi à empêcher le retour des accès en donnant ce sel à faible dose, mais d'une façon continue, par exemple : 0^{gr},40 tous les jours, huit heures avant le moment habituel de l'accès ; au bout de trois semaines environ, j'abaisse la dose à 0,30 ; puis au bout d'une quinzaine de jours et progressivement, je suspens le médicament un jour sur trois, puis deux jours sur quatre, jusqu'à ce que le malade soit resté deux mois sans accès.

b) Faut-il faire précéder la quinine de l'administration d'un évacuant ? La plupart des auteurs répondent affirmativement ; ce serait une pratique dangereuse dans les pays chauds, parce qu'elle retarderait l'emploi du seul médicament capable de s'opposer à un accès grave. L'embarras gastrique étant sous la dépendance du paludisme, on peut penser qu'il doit guérir avec lui ; donc, et surtout dans les pays chauds, on administrera la quinine d'emblée, sans perdre de temps, c'est l'indication capitale ; si l'embarras gastrique résiste au sulfate de quinine on prescrira l'évacuant qu'on jugera nécessaire, c'est l'indication secondaire (Laveran). Il ne faut pas oublier d'ailleurs que dans la fièvre rémittente l'administration intempestive d'un vomitif a pu provoquer un accès pernicieux cardialgique (Nepple, Kelsch et Kiener).

c) *À quelle dose et pendant combien de temps faut-il prendre la quinine ?* Il résulte des examens histologiques de Laveran que la prescription suivante (*méthode des traitements successifs*), est applicable dans l'immense majorité des cas. Laveran fait remarquer que les doses indiquées sont formulées pour les fièvres palustres d'Algérie qui présentent toujours un certain caractère de gravité ; on peut donner des doses un peu moins élevées dans nos pays. Pour cet auteur le type de la fièvre ne modifie pas sensiblement la formule du traitement.

Les 1^{er}, 2^e, 3^e jours : 1 gramme par jour de chlorhydrate de quinine ;

Du 4^e au 7^e jour : pas de quinine ;

Les 8^e, 9^e et 10^e jours : 0^{gr},80 de chlorhydrate de quinine ;

Du 11^e au 14^e jour : pas de quinine ;

Les 15^e et 16^e jours : 0^{gr},80 de chlorhydrate de quinine ;

Du 17^e au 20^e jour : pas de quinine ;

Les 21 et 22^e jours : 0^{gr},80 de chlorhydrate de quinine.

Ce n'est là bien entendu, ajoute Laveran, qu'une formule générale qui devra être très souvent modifiée, notamment dans les fièvres graves compliquées d'accidents pernicieux.

Cette méthode s'appuie sur les deux remarques suivantes :

1^o On ne trouve plus aucun élément parasitaire dans le sang des malades qui prennent depuis huit jours du sulfate de quinine à la dose de 0^{gr},80 à 0^{gr},60 (exceptionnellement on trouve encore des corps en croissant) ;

2^o Si, après trois ou quatre doses de quinine, on cesse la médication, les parasites ne tardent pas à reparaitre dans le sang et à provoquer une rechute (Laveran).

B. *Dans les cas graves*, toutes ces règles disparaissent ; on donne la quinine *le plus tôt qu'on peut* sans se préoccuper, comme autrefois, d'attendre un intervalle d'apyrexie ou de rémission (Laveran). Mais si l'on fait prendre la quinine pendant le paroxysme, il faut savoir que les vomissements se produisent plus facilement et que l'absorption est peut-être plus difficile.

Dans les accès pernicieux on ne songera pas à faire prendre la quinine par la bouche ; elle ne pourrait pas être ingérée ou du moins serait rejetée ; d'ailleurs le procédé est *trop lent*. Les lavements ne sont que difficilement absorbés, parce que le suc rectal est alcalin et qu'en outre l'absorption est rendue difficile pendant l'accès. Briquet a vu qu'un lavement contenant au-dessous d'un gramme est incomplètement absorbé ; un peu plus d'un tiers de la quantité injectée passe dans la circulation. Si les doses sont supérieures à un gramme, il n'y a que 1/5^e ou 1/6^e de la quantité administrée qui soit absorbée¹.

1. Briquet, *Acad. de médecine*, 1856-57, t. XXII, p. 237.