

Le plus souvent dans les cas graves, et toujours dans les accès pernicieux, on sera donc obligé de recourir à l'un des trois procédés suivants :

1° *Injections hypodermiques.* — On injecte en général 1 gramme d'un sel de quinine; on pourra renouveler cette dose ou une dose moindre un peu plus tard; 1<sup>er</sup>, 50 à 2 grammes en vingt-quatre heures sont habituellement suffisants.

On évite les accidents locaux (douleurs, phlegmons, escarres) en poussant l'injection dans la couche la plus profonde du tissu cellulaire sous-cutané. On peut employer l'une des formules suivantes<sup>1</sup> :

a) La meilleure solution paraît être celle qui se prépare avec 5 grammes de *chlorhydro-sulfate de quinine* et 6 centimètres cubes d'eau distillée, stérilisée, et dont 1 gramme renferme 0<sup>gr</sup>,50 de sel (Grimaux et Laborde); elle occasionne moins de douleur que les solutions de chlorhydrate neutre (Laveran).

b) Le *chlorhydrate neutre de quinine* n'est pas caustique; sa solubilité permet de l'employer en injections hypodermiques. De Beurmann et Villejean donnent la formule suivante :

Bichlorhydrate de quinine. . . . .	5 grammes.
Eau distillée. . . . .	q. s. p. faire 10 cent. cub.

Cette injection est parfois très douloureuse (Laveran).

c) L'antipyrine augmente beaucoup la solubilité de la quinine (Triulzi); 1 gramme de chlorhydrate de quinine basique se dissout dans 2 grammes d'eau distillée à la faveur de 0<sup>gr</sup>,40 à 0<sup>gr</sup>,50 centigrammes d'antipyrine; ces proportions peuvent donc être acceptées comme celles de la formule qui paraît une des meilleures pour les injections hypodermiques. Les injections sont moins douloureuses qu'avec le bichlorhydrate suivant Laveran.

1. Tout en donnant les formules proposées par les auteurs, nous ferons remarquer que, suivant M. Laveran (communication orale), il n'y a aucun avantage à se servir de solutions aussi concentrées. Il importe peu par exemple qu'un gramme de chlorhydro-sulfate soit injecté en deux ou quatre fois.

c) Sulfate de quinine. . . . .	1 gramme.
Eau distillée. . . . .	10 grammes.
Acide tartrique. . . . .	0,50
d) Sulfate de quinine. . . . .	1 gramme.
Eau distillée. . . . .	10 grammes.
Eau de Rabel. . . . .	1 —
	(VINSOX).
e) Bromhydrate de quinine. . . . .	1 gramme.
Alcool. . . . .	1,50
Eau. . . . .	7,50

Cette solution donne lieu assez souvent à des accidents locaux.

g) Le *sulfovinat*, très soluble, peut être employé au dixième ou au cinquième et même à 1 pour 2 d'eau, mais à ce titre il a paru donner lieu à des accidents locaux : douleurs vives, abcès, plaques gangréneuses (A. Laveran, Marty); de plus les solutions s'altèrent assez rapidement.

h) Kobner recommande une solution avec 0<sup>gr</sup>,5 à 1 gramme de chlorhydrate de quinine, glycérine et eau distillée, 2 grammes de chaque.

i) La formule suivante, inédite, nous a été indiquée par Georges, professeur agrégé de pharmacie du Val-de-Grâce.

Faites d'une part le mélange suivant :

Alcool à 95°. . . . .	24 grammes.
Eau distillée. . . . .	42 —
Glycérine. . . . .	36 —

Faites dissoudre d'autre part :

Chlorhydrate basique de quinine. . . . .	8 grammes.
Mélange glycéro-alcoolique. . . . .	q. s. pour 20 cc. à 15°.

Introduisez le sel de quinine dans une éprouvette graduée bouchant à l'émeri; versez le dissolvant jusqu'au volume indiqué; bouchez l'éprouvette et plongez-la dans l'eau à 30° ou 35°. Laissez refroidir et complétez exactement le volume à 15°. Chaque cc. renferme 0<sup>gr</sup>,40 de sel, 0<sup>gr</sup>,13 d'alcool absolu, 0<sup>gr</sup>,20 de glycérine et 0<sup>gr</sup>,30 d'eau distillée.

2° Si l'on a des raisons de craindre que l'absorption sous-cutanée ne se produise pas (algidité prononcée), on ne doit pas hésiter à injecter le sel de quinine dans les *voies respiratoires* en enfonçant l'aiguille de Pravaz au-

dessus du cartilage cricoïde. Cette méthode a donné des succès à Jousset de Bellesme, et à Annequin qui l'a mise à profit dans un cas de fièvre pernicieuse contractée au Tonkin<sup>1</sup>.

3° Enfin récemment Bacelli<sup>2</sup> a préconisé les injections intra-veineuses de quinine, comme le remède le plus prompt et le plus efficace des fièvres pernicieuses. Il fait usage de la solution suivante :

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

et injecte dans un des petits rameaux veineux du pli du bras, 0<sup>gr</sup>,40 à 0<sup>gr</sup>,60 centigrammes et jusqu'à 1 gramme de sulfate de quinine en une fois. L'injection doit être poussée *très lentement*; l'antisepsie la plus rigoureuse est indispensable. Chaque fois que Bacelli a employé ce procédé, le résultat a été excellent. Inutile de dire qu'il doit rester tout à fait exceptionnel et être réservé pour des cas très graves.

Quel que soit le procédé adopté, on emploiera concurremment les autres médications. Dans l'accès comateux par exemple, on se trouvera bien de quelques sangsues à l'apophyse mastoïde; dans l'accès algide on fera usage de boissons chaudes et stimulantes et de stimulants extérieurs.

II. *Fièvres continues palustres*. — Il s'en faut que la malaria se manifeste toujours sous forme d'accès intermittents. Les types se rapprochent d'autant plus de la continuité que d'une part on les observe plus près de l'équateur et à l'époque la plus chaude de l'année, et que d'autre part la date de l'intoxication est plus récente (Loi de *succession des formes* de L. Colin)<sup>3</sup>.

L'importance thérapeutique de cette notion ressort de ce fait que les fièvres continues et rémittentes prédis-

1. Communication orale.

2. Congrès de la Société italienne de médecine de Rome, 1890.

3. L. Colin, *Traité des malad. épid.*, Paris, 1879, p. 600.

posent tout spécialement aux accès pernicieux (L. Colin), et qu'une erreur d'interprétation pathogénique, qui conduirait à négliger la quinine, entraînerait les plus graves conséquences.

Le sulfate de quinine doit être non seulement administré dans les fièvres continues palustres (Maillot), mais même être prescrit à plus haute dose. Aussi Laveran conseille-t-il de donner 1<sup>gr</sup>,50 à 2 grammes par jour, soit 0<sup>gr</sup>,60 à 0<sup>gr</sup>,80, matin et soir jusqu'à l'apyrexie qui se produit presque toujours du deuxième au troisième jour après le début du traitement. Lorsque la fièvre persiste le quatrième jour, c'est qu'il ne s'agit pas d'une fièvre palustre.

Après la chute de la fièvre on devra continuer à donner 0<sup>gr</sup>,80 ou 0<sup>gr</sup>,60 pendant quelques jours.

III. *Cachexie palustre*. — Le quinquina est considéré par quelques médecins comme préférable à la quinine; on peut le prescrire sous forme de vin de quinquina additionné d'extrait de quinquina, à faire prendre au milieu des repas, et non à jeun ni plusieurs heures avant le repas (Vallin<sup>1</sup>), ce qui ne manquerait pas de provoquer des états dyspeptiques et gastralgiques.

IV. *Fièvre typho-malarienne*. — La continuité de la fièvre est interrompue à intervalles réguliers par des rémissions presque apyrétiques, suivies de redoublements fébriles excessifs. Torti surveillait l'apparition de ces moments de trêve qu'il considérait comme le moment opportun pour l'administration du quinquina (Kelsch et Kiener). C'est là un précepte à conserver et qui exige qu'on prenne la température des malades plusieurs fois par jour, afin de ne pas laisser échapper les rémissions qui sont ordinairement de courte durée.

V. *Autres manifestations de la malaria*. — Tous les accidents périodiques qui résultent de l'infection malarienne (névralgies, hémorragies, etc.), et toutes les manifestations du paludisme, sont justiciables du sulfate de

1. Vallin, Note à la traduction de Griesinger, *Maladies infectieuses*, p. 104.

quinine prescrit comme il a été dit. Ce médicament est de même indiqué dans toutes les affections surajoutées au paludisme (pneumonie, fièvre typhoïde, etc.).

VI. *A titre préventif*, la quinine n'est efficace qu'aux doses de 0<sup>gr</sup>,25 à 0<sup>gr</sup>,30 (Longuet).

*Fièvre typhoïde.* — Il est bien difficile d'être fixé sur la valeur exacte du sulfate de quinine dans la fièvre typhoïde. Les uns le donnent à haute dose comme antithermique (1<sup>gr</sup>,50 à 3 grammes) et proclament s'en être bien trouvés; les autres le donnent à la dose de 0<sup>gr</sup>,50 à 0<sup>gr</sup>,60 en deux fois, à huit ou dix heures d'intervalle dans le but de ralentir la dénutrition; à plus haute dose il pourrait être nuisible en diminuant les combustions qui sont cependant nécessaires pour activer la combustion totale des matériaux issus de la désassimilation (A. Robin). Enfin quelques médecins à l'exemple de Jaccoud réservent le sulfate de quinine pour les cas qui présentent les quatre caractères suivants: 1<sup>o</sup> continuité de la fièvre et faiblesse de la rémission matinale; 2<sup>o</sup> une série non interrompue de températures vespérales dépassant 40°; 3<sup>o</sup> le défaut d'abaissement de la courbe thermique après trois jours consécutifs; 4<sup>o</sup> une certaine défaillance du cœur jugée par le pouls et par l'examen direct de l'organe.

Dans ces cas Jaccoud donne le sulfate de quinine ou l'acide salicylique par séries de deux jours consécutifs, rarement trois, séparés par deux jours de repos. Le médicament est pris dans l'espace d'une demi-heure, le matin de dix à dix heures et demie, si l'on veut agir sur la température du soir; le soir de neuf heures et demie à dix heures, si l'on veut agir sur la température du matin. La dose varie de 1<sup>gr</sup>,50 à 2 grammes le premier jour; le second jour elle est diminuée de 0<sup>gr</sup>,50; le troisième jour elle est encore diminuée de 0<sup>gr</sup>,50 ou maintenue. On peut choisir entre ces trois procédés. Avant l'emploi des bains, j'ai souvent employé pour ma part une méthode mixte. Quand les quatre caractères indiqués par Jaccoud se présentaient, je prescrivais pendant deux ou trois jours de suite 0<sup>gr</sup>,80 à 1 gramme de sulfate de

quinine en deux doses de 0<sup>gr</sup>,40 à 0<sup>gr</sup>,50, à neuf et dix heures du matin. Ces doses n'abaissent la température vespérale que de quelques dixièmes de degré il est vrai, mais cet abaissement s'accroît un peu plus les second et troisième jours. De plus, la rémission matinale s'accuse, si bien qu'en fin de compte, la courbe se trouve régularisée et ramenée en trois jours à celle d'une fièvre typhoïde de moyenne intensité. Si au bout de ce temps on supprime la quinine, les jours suivants la courbe tend à reprendre sa première forme. Dans les cas de ce genre les bains froids sont supérieurs à tous les médicaments.

*Infection purulente.* — Le sulfate de quinine à haute dose (1 à 2 grammes) est le seul médicament qui ait donné quelques succès dans le traitement de l'infection purulente; mais, remarque Follin, comme on a vu ce médicament échouer très souvent lorsqu'il était employé seul, on n'oserait tirer des faits cités une conclusion décisive sur son action curative. Néanmoins c'est lui qui semble donner les plus grandes chances de guérison, aidé bien entendu des moyens antiseptiques locaux.

*Rhumatisme articulaire aigu.* — Le sulfate de quinine était fréquemment prescrit autrefois dans cette affection; son efficacité était réelle, mais de beaucoup inférieure à celle du salicylate de soude et de ses dérivés, et de l'anti-pyrine.

*Diabète.* — L'action favorable de la quinine dans le diabète a été démontrée par Blumenthal, Semnola, Worms. Lécorché a constaté qu'une dose quotidienne de 0<sup>gr</sup>,30 à 0<sup>gr</sup>,50 pendant huit à quinze jours peut faire diminuer le sucre de près de moitié et admet que ce médicament est utile même en dehors de toute complication nerveuse. D'après Frerichs, au contraire, la quinine atténue simplement certains symptômes nerveux (céphalalgie, névralgie, etc.).

*Vertige de Ménière.* — Le quinquina aurait donné quelques succès dans cette affection (A. Féré). On prescrit une dose quotidienne de 0<sup>gr</sup>,60 à 0<sup>gr</sup>,80 de sulfate de quinine

pendant quinze jours; — repos d'égale durée; puis nouvelle série avec médicament et ainsi de suite, jusqu'à ce que l'amélioration soit suffisante. Il faut savoir que les premières doses exaspèrent le mal; on n'en continuera pas moins le traitement qui n'aurait un effet important et durable qu'à la condition d'être prolongé.

*Blennorrhagie.* — Le sulfate de quinine, employé en injections dans la blennorrhagie aiguë par Mestre, à l'hôpital militaire de Bône dès 1856, puis par Haberkorn (1874), a été particulièrement étudié à ce point de vue par Delorme<sup>1</sup>.

Les injections à 1 pour 100 d'eau distillée ne provoquent pas de douleurs; quelquefois elles occasionnent des picotements et une sensation de chaleur dans le canal, qui disparaissent spontanément, surtout si l'on a soin de diminuer le titre de la solution ou le nombre des injections. Les injections doivent être données tièdes, parce que les injections froides déterminent un spasme du canal qui empêche le liquide d'atteindre les parties profondes. Elles ont été pratiquées, dans les cas de Delorme, en trois séances, chaque séance comportant trois injections; les deux premières, à peine gardées, ne servaient qu'à débarrasser le canal, la dernière seule était conservée aussi longtemps que possible. L'amélioration, très rapide, s'est manifestée dès le premier jour et s'est accentuée jusqu'au cinquième, époque à laquelle l'écoulement n'était plus représenté habituellement que par une goutte de liquide louche, à la pression exercée sur le canal; néanmoins la guérison définitive n'a été obtenue que dans le courant ou vers la fin du premier mois de traitement. Aucun autre mode de traitement n'a été mis en usage concurremment.

Quand la guérison de la blennorrhagie traitée par les méthodes ordinaires tarde à se faire, on sait qu'il faut varier les injections; l'une des meilleures qu'on puisse employer est la suivante :

1. Delorme, *Arch. de méd. et de pharm. milit.*, 1885, t. V, p. 26.

Sulfate de quinine. . . . .	1	gramme.
Sous-nitrate de bismuth. . . . .	5	grammes.
Gomme. . . . .	10	—
Glycérine . . . . .	30	—
Eau distillée bouillie. . . . .	120	— (Jullien),

*Maladies diverses.* — La quinine a encore été employée dans la *migraine* : 0<sup>gr</sup>,20 au début de l'accès (Oppolzer); dans la *coqueluche* (Binz, Ungar) : donner en 2 ou 3 fois dans les 24 heures une des doses suivantes jusqu'à amélioration qui doit arriver au bout de cinq ou six jours, (0<sup>gr</sup>,05 à trois mois, 0<sup>gr</sup>,20 à dix-huit, autant de décigrammes que d'années de deux à cinq ans, 0<sup>gr</sup>,50 au-dessus de cinq ans); dans le *typhus* (Richardière); dans la *névralgie du trijumeau*, etc.

*MODES D'ADMINISTRATION ET DOSES.* — Le sulfate de quinine est le plus employé des sels de quinine.

On a essayé de lui substituer le chlorhydrate qui est plus stable, plus facile à obtenir à l'état de pureté, qui se couvre moins facilement de moisissures et qui contient plus de quinine. Soulier objecte au chlorhydrate qu'il est plus souvent vomé et qu'il n'est pas plus rapidement absorbé, d'où il conclut que la supériorité du chlorhydrate sur le sulfate n'existe que pour les solutions destinées aux injections hypodermiques. En réalité le meilleur sel est celui qui est le mieux toléré; or on n'est guère fixé sur ce point par des observations précises.

Nous avons vu, à propos des indications, les doses auxquelles on prescrit le sulfate de quinine neutre. On l'administre : 1° en *solution* à 1 pour 20; cette solution est très efficace, mais son amertume la fait difficilement accepter; en raison de son degré de concentration il faut toujours recommander aux malades de boire, après son ingestion, un demi-verre d'une boisson quelconque.

2° *Potion* : a) le sulfate de quinine est bien supporté dans une potion de café édulcorée :

Mélanger la quantité voulue du médicament à 15 grammes de sucre et faire dissoudre le mélange dans :

Café torréfié. . . . .	12	grammes.
Eau bouillante. . . . .	100	—

## b) Autre potion (Dujardin-Beaumetz) :

Sulfate neutre de quinine . . . . .	1 gramme.
Eau . . . . .	100 grammes.
Sirop de quinquina . . . . .	} aa 20 grammes.
Sirop diacode . . . . .	

à prendre en deux fois à une heure d'intervalle.

3° *Pilules* :

Sulfate de quinine . . . . .	0,60 à 1 gramme.
Extrait d'opium . . . . .	0 05
Conserves de roses . . . . .	q. s.
<i>F. s. a. 10 pilules.</i>	

4° *Cachets* : 1 gramme en trois cachets.5° *Prises* :

Sulfate de quinine . . . . .	1 gramme.
Sucre . . . . .	2 grammes.

Pour trois paquets.

Après l'ingestion des pilules, et surtout des cachets et des prises, le malade doit prendre trois quarts de verre d'une boisson quelconque (café, infusion théiforme, etc.),

6° *Injections hypodermiques*, voir page 342.

7° *Lavements* : On peut prescrire la quantité voulue de sulfate de quinine dans 100 à 120 grammes d'eau tiède ; il est utile d'y ajouter dix gouttes de laudanum de Sydenham, à moins qu'il n'y ait contre-indication à l'opium ; on peut également additionner le liquide d'un jaune d'œuf. Le lavement médicamenteux doit être précédé d'un grand lavement simple tiède pour vider le rectum, puis être injecté à l'aide d'une seringue à main, afin d'éviter la perte qui résulterait de l'emploi de l'irrigateur.

8° *Pommade* : A l'extérieur on fait quelquefois usage d'une pommade à 1 pour 10 d'axonge ou de lanoline ; son action paraît nulle.

La posologie des autres sels de quinine est à peu près la même que celle du sulfate ; cependant on tiendra compte de la teneur du chlorhydrate lorsque l'on prescrira ce sel.

SULFATE DE QUININE CHEZ LES ENFANTS. — 1° *Enfants à la mamelle et au-dessous d'un an* : 0<sup>gr</sup>,05 à 0<sup>gr</sup>,10, ou

0<sup>gr</sup>,15 dans un lavement additionné de *une* goutte de laudanum de Sydenham (J. Simon) ; toutefois chez les nouveau-nés on s'abstiendra de cette faible dose d'opium qui pourrait être mal tolérée.

*D'un an à deux ans* : 0<sup>gr</sup>,10 à 0<sup>gr</sup>,20 de même façon.

*Au-dessus de deux ans* : 0<sup>gr</sup>,20 à 0<sup>gr</sup>,30, soit dans du café, soit dans de la glycérine sucrée avec du sirop tartrique, soit dans du sirop de Tolu ; quand il s'agit de combattre des accès violents, J. Simon continue des doses de 0<sup>gr</sup>,05 d'heure en heure jusqu'à l'ivresse quinine.

Si l'enfant refuse la préparation : pilules d'un centigramme argentées, noyées dans un amas de confiture de groseille (Jules Simon). En cas d'insuccès on utilisera la voie rectale, mais en portant la dose à 0<sup>gr</sup>,40 en deux fois (matin et soir).

*A partir de quatre ans* : 0<sup>gr</sup>,30 à 0<sup>gr</sup>,40.

Après la cessation de la fièvre, on devra continuer pendant quatre à cinq jours l'administration des doses moyennes.

## SUCCÉDANÉS DE LA QUININE

CINCHONINE. — La cinchonine, C<sup>20</sup>H<sup>24</sup>Az<sup>2</sup>O, ne diffère de la quinine que par un atome d'oxygène en moins ; malgré cette analogie de composition on n'est pas encore parvenu à la transformer en quinine. Elle cristallise facilement dans l'alcool en gros prismes quadrilatères ; elle est à peine soluble dans l'eau (1 p. 3810), même bouillante ; se dissout dans 140 parties d'alcool à 85°, dans 371 d'éther, et 350 de chloroforme ; cette faible solubilité dans l'éther permet de la séparer de la quinine.

La cinchonine est presque insipide. Elle se retire des eaux-mères qui ont servi à la préparation du sulfate de quinine ; certains quinquinas renferment plus de cinchonine que de quinine.

Elle forme avec les acides un grand nombre de sels.

Le sulfate de cinchonine est soluble dans 65,5 parties d'eau, 5,8 d'alcool, 60 de chloroforme. Il est insoluble dans l'éther et dans la benzène.

ACTION PHYSIOLOGIQUE. — Magendie croyait que la cinchonine n'est pas toxique ; Briquet la considérait comme deux fois moins toxique que la quinine. Bouchardat, Delondre et Girault ont cherché à prouver au contraire que ce sel est plus toxique que la quinine. Boche-