

urie avec hématurie, mais l'animal survit toujours. Le mécanisme de la mort dans le premier cas est encore mystérieux, mais en tout cas cet accident doit nous rendre prudents dans l'emploi réitéré de certaines injections sous-cutanées et explique en partie la nocuité inhérente au procédé d'introduction des substances médicamenteuses dans l'économie par la voie hypodermique. » Il est certain qu'à priori on n'aurait pas pensé que ces substances pouvaient être moins actives après leur introduction directe dans le sang qu'après leur passage dans le tissu conjonctif.

Le plus souvent, dans la pratique, les différences relatives aux voies d'introduction des remèdes se limitent à une question de rapidité d'absorption et à une question d'intensité des effets obtenus. « Par ordre de rapidité décroissante, les voies d'absorption se classent ainsi : muqueuse trachéo-bronchique, tissu conjonctif sous-cutané, muqueuse rectale, muqueuse des premières parties de l'appareil digestif (estomac, intestin). » (GUINARD). Ce même auteur admet que les doses d'un principe actif à administrer par la voie gastro-intestinale peuvent être deux ou trois fois plus fortes que celles qui conviennent pour la voie rectale, sept ou huit fois plus fortes que les doses hypodermiques; quinze ou vingt fois plus considérables que celles qu'on peut introduire dans la trachée. Ces chiffres n'indiquent que des moyennes et varient avec les différentes substances.

### § 3. — ACTION DES MÉDICAMENTS

L'action intime des médicaments sur les tissus et les organes est une action mécanique ou physique, une action physiologique de contact, ou une action chimique.

Les laxatifs huileux qui facilitent le glissement des matières intestinales, les pulvérisations d'éther ou de chlorure de méthyle qui congèlent les tissus agissent surtout, sinon exclusivement, par les phénomènes mécaniques et physiques qu'ils déterminent.

L'ipéca qui fait vomir sans être absorbé, la moutarde qui fait rougir la peau et provoque des réactions vasculaires et ner-

veuses dans toute l'économie agissent par leur simple contact avec l'épithélium des muqueuses ou avec l'épiderme.

Le plus grand nombre des effets médicamenteux relève de la chimie pure. Ces effets sont quelquefois manifestes, grossiers. Quand la potasse ou l'acide sulfurique brûlent les tissus, ils agissent simplement en leur prenant les éléments dont ils ont besoin pour satisfaire leurs affinités chimiques. La chose est pourtant plus difficile à expliquer qu'on ne le croirait au premier abord, au moins pour certains caustiques, comme l'acide arsénieux qui brûle les tissus vivants et conserve intacts les tissus morts.

Les échanges chimiques les plus intéressants, comme les plus obscurs, sont ceux qui se passent entre les médicaments absorbés et les cellules. Une fois arrivées dans le sang, dernier terme de l'absorption, ces substances circulent avec lui et vont être offertes avec lui à tous les éléments cellulaires de l'organisme comme l'eau dont on arrose une plante offre à ses racines tous les sels dont elle est chargée. Les cellules qui se laisseront pénétrer par ces substances, accidentellement, anormalement introduites dans le sang, subiront une imprégnation spéciale et passagère; leur protoplasma aura, au moins pendant un certain temps, une composition différente de sa composition naturelle et fonctionnera, par suite, autrement qu'à l'état normal: c'est là l'action médicamenteuse. Ajoutons que le sang lui-même peut être modifié dans sa composition par le médicament qu'il transporte et qu'il peut en résulter une série d'effets particuliers.

On a pensé jusqu'à ces dernières années que les substances solubles pouvaient seules agir à titre de médicaments internes (*corpora non agunt, nisi soluta*) et on admettait, sans l'avoir directement vérifié, que les remèdes absorbés étaient dissous dans le sang, comme dans une solution aqueuse. Des travaux récents (COHNHEIM, BEREDSKA, STASSANO, ARNOZAN et MONTEL, LOMBARD) montrent que les choses sont parfois un peu plus compliquées. Quand une substance insoluble comme le calomel, le trisulfure d'arsenic, l'iodoforme, etc., est introduite dans l'organisme, spécialement par voie hypodermique les leucocytes s'en emparent après l'avoir dissociée et divisée en parcelles minuscules, la

charrient dans le sang, sans qu'elle y soit réellement dissoute et paraissent même avoir une certaine tendance à la porter au niveau des points malades des divers organes.

Des vérifications semblables auraient été faites à l'égard de substances solubles, telles que l'atropine et la strychnine. Si ces constatations se généralisent on conçoit quelle transformation en résultera relativement à nos connaissances sur les mutations des médicaments dans l'économie et leur action thérapeutique.

Ces actions médicamenteuses, considérées d'une façon générale et indépendamment des qualités diverses du malade qui les subit, sont en rapport : 1° avec la composition chimique des remèdes; 2° avec la composition chimique des cellules ou des groupes de cellules de l'organisme.

**1° Action des médicaments suivant leur constitution chimique.** — Les sels à acide organique et à base fortement alcaline conservent l'action prédominante de l'acide (acétate d'ammoniaque, tartrate de soude, etc.). Les sels à base métallique (cuivre, fer, mercure, etc.), ont une action où, quel que soit l'acide, la plus grande part appartient au métal. Les alcaloïdes, conservent à peu près leur autonomie, sans que cependant l'acide auquel on les associe habituellement soit absolument dénué d'influence. Mais ce serait surtout la structure chimique, le groupement moléculaire des éléments qui constituent les corps usités en médecine, qui aurait de l'importance au point de vue des effets physiologiques et thérapeutiques : c'est ainsi que l'on trouve des séries entières de composés, dérivant d'un même radical et ayant tous une action analogue : hypnotique, anesthésique, convulsivante ou antithermique, action qui peut-être s'accroît à mesure que leur poids atomique augmente. Ces notions, encore un peu indéterminées, ont amené GUINARD à établir ce qu'il a appelé le *principe des analogues*.

« Sans en faire une loi absolue, car en biologie il n'y a rien d'absolu, on peut admettre le principe suivant : un agent médicamenteux ou toxique est d'autant plus actif et d'autant plus d'influence comme modificateur de la vitalité, de la nutrition et

du fonctionnement des éléments organiques, que par sa constitution et son organisation chimiques il a plus d'analogie avec la constitution et l'organisation chimiques de ces éléments. » C'est en vertu de ce principe, que les alcaloïdes végétaux, les leucomaines, les ptomaines, les sucs organiques de Brown-Séguard, les sérums antitoxiques, les toxalbumines doivent être considérés comme les agents les plus actifs de la matière médicale en thérapeutique ou en toxicologie. Malheureusement ce principe n'explique pas pourquoi cette action s'exerce tantôt dans un sens favorable, tantôt dans un sens désastreux.

**2° Actions électives des médicaments.** — Un des points les plus curieux à noter dans l'action intime des médicaments, c'est leur action élective sur certains appareils, sur certains groupes cellulaires. Tandis que l'ergot de seigle fait contracter toutes les fibres musculaires lisses, les anesthésiques agissent sur les centres psychiques sensibles et moteurs, la trinitrine excite les vaso-dilatateurs ou paralyse les vaso-constricteurs et la digitale impressionne directement ou indirectement la fibre cardiaque. Cette électivité des médicaments pour tels organes, tels appareils, telles fonctions a frappé depuis longtemps les observateurs, et il est probable qu'elle n'est pas étrangère à la conception d'HAHNEMANN. En effet, suivant la dose à laquelle il est donné, le même remède peut exciter ou paralyser le même organe (CLAUDE BERNARD). On ne s'étonne plus dès lors que le même agent puisse troubler le fonctionnement d'un organe, quand il est administré à un sujet sain et le régulariser quand il est administré à un sujet malade : c'est une question de doses.

Quant à cette électivité elle-même, elle appartient plutôt aux tissus qu'aux médicaments. Ceux-ci circulent avec le sang dans toute l'économie, et les seuls tissus qui en ressentiront les effets seront ceux à qui leur constitution chimique permettra d'entrer en combinaison avec les substances médicamenteuses. Les différents viscères présentent à ce point de vue une inégalité considérable : tandis que dans le foie, les médicaments rencontrent une série de substances qui les arrêtent au passage, les atténuent ou les neutralisent, ils traversent inaperçus une

série d'autres organes, et impressionnent à peu près tous les centres nerveux où chaque groupe cellulaire en reçoit presque une influence différente. De là les variétés si nombreuses des médicaments nervins (antithermiques, convulsivants, hypnotiques, anesthésiques, vaso-moteurs, etc.). De là, également les différences d'actions si considérables que présentent les remèdes chez l'homme et chez les animaux. Le cerveau rudimentaire de ces derniers est incapable de ressentir les effets que le cerveau humain perçoit au maximum. Si un ou deux centigrammes de morphine suffisent à endormir un sujet non habitué à l'opium, un lapin de 2 kilogrammes supporte sans mourir une première injection de 60 centigrammes; gardant la proportion du poids, cette injection équivaldrait à la dose monstrueuse de 19<sup>gr</sup>,50. Le jour où l'histochimie des centres nerveux sera connue, ce paradoxe et bien d'autres seront expliqués.

**3° L'action physiologique des médicaments explique-t-elle leur action thérapeutique?** — Actuellement les inconnues existent à foison dans le terrain mal défriché de l'action intime des médicaments. On a pourtant depuis bien longtemps tenté de répondre à cette question : L'action physiologique des médicaments peut-elle expliquer et faire prévoir leur action thérapeutique? Quelle qu'elle soit, la réponse est prématurée, pour ce double motif que l'action physiologique intime des médicaments est mal connue et que l'on a longtemps ignoré d'une façon absolue la nature intime des maladies. Cela n'a pas empêché les doctrinaires de trancher la question, suivant le sens même de leurs théories. En réalité, jusqu'à plus ample informé, il semble qu'on ne doive pas conclure des expériences physiologiques, même les mieux conduites, à la valeur thérapeutique d'un remède. Il est sans doute de la plus haute importance de savoir quelle est l'électivité d'une substance, si elle impressionne plus spécialement le cœur, le cerveau ou le rein et en quoi elle modifie le fonctionnement normal de tel ou tel viscère. Mais il ne faut pas oublier que la maladie présente les organes aux remèdes avec des éléments nouveaux que ne prévoyait pas la physiologie : ces éléments, ce sera suivant les cas,

une modification dans l'état chimique des organes ou des sécrétions, une altération du sang par le défaut de sécrétion d'une glande vasculaire ou par des produits bactériens, une intoxication des tissus par la rétention des déchets de la nutrition. Or, qui peut prévoir comment ces dispositions nouvelles vont modifier les affinités électives des organes pour tels ou tels remèdes. Elles peuvent rester les mêmes, elles peuvent être différentes. Enfin l'action du remède sur l'agent pathogène vivant est impossible à préjuger. On ne devine pas les effets de l'eau sur un incendie en arrosant une pièce de bois qui ne brûle pas; on ne devine pas davantage l'action du mercure ou de la quinine ou du sérum antidiphthérique en en prescrivant l'usage à des sujets qui n'ont ni syphilis, ni fièvre intermittente, ni diphthérie. Il est, et il sera toujours utile et indispensable de connaître les effets physiologiques des remèdes, parce que, même dans la physiologie pathologique, on retrouve une partie de ces effets; mais ils diffèrent toujours à l'état de maladie de ce qu'ils étaient à l'état de santé, ils y sont ou atténués ou exagérés ou pervertis, et l'introduction dans le problème de cet élément nouveau, qui est la maladie elle-même, ne permet pas de conclure logiquement des uns aux autres.

En somme, le jugement sans appel de la valeur des ressources thérapeutiques appartient à la clinique. « La physiologie rend des services, la clinique seule rend des arrêts. » Cette formule un peu prétentieuse résume assez bien l'état de la question. Quels sont ces arrêts? Le premier, c'est que peu, fort peu de remèdes agissent directement contre les maladies ou contre leurs causes. Le second, c'est que la plupart agissent en stimulant les fonctions, en modifiant les organes, en mettant en valeur les défenses de l'organisme.

Les médicaments de la première catégorie sont rares : le mercure dans la syphilis, la quinine dans la fièvre paludéenne en sont restés longtemps les seuls exemples; plus récemment on a pu y joindre le salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire aigu; plus nouvellement encore, le sérum antidiphthérique est venu brillamment augmenter cette série et faire espérer que d'autres viendraient à sa suite. Les maladies de

la nutrition, les maladies d'auto-intoxication échappent à ce genre de remèdes, mais il n'est pas interdit d'espérer et de rechercher pour chaque infection un remède spécifique. Il faut en effet très peu de chose pour empêcher la végétation d'un parasite. Dans le liquide dont il a si patiemment et avec tant de précision trouvé la formule, RAULIN fait fructifier l'*aspergillus niger*. Or, si on ajoute à ce liquide  $\frac{1}{1\ 600\ 000}$  de nitrate d'argent, la végétation cesse; si le liquide est contenu dans un vase d'argent, il en serait encore de même. Peut-être existe-t-il, pour nous aussi, des substances qui, introduites dans notre organisme, même à très faibles doses, y arrêteraient la pullulation des parasites.

Quant aux médicaments de la seconde catégorie, ce sont eux qui comprennent presque toute la matière médicale. Sudorifiques, diurétiques, eupéptiques, hypnotiques, anesthésiques, antithermiques, toniques, antispasmodiques, il serait facile d'en prolonger la nomenclature. Leur prescription est toujours plus délicate que celle des agents précédents; elle suppose que le médecin a reconnu exactement non seulement le diagnostic de la maladie, mais les motifs pour lesquels cette maladie ne guérit pas, les fonctions dont la perversion ou l'affaiblissement l'empêchent de bien évoluer. Les médicaments administrés dans ces conditions s'adressent non pas à la maladie, mais à l'organisme dont ils sont destinés à fortifier les points faibles ou qu'ils débarrassent des toxines qui l'encombrent; c'est dans leur maniement plus que dans tout autre cas que la thérapeutique, suivant la définition du professeur HAYEM devient réellement l'art de répondre aux indications.

**4° Introduction des remèdes nouveaux dans la thérapeutique.** — Ce simple exposé laisse entrevoir que, malgré ses richesses apparentes, la matière médicale n'a que des ressources limitées, insuffisantes, incapables trop souvent de satisfaire aux besoins qui la sollicitent. Aussi chaque jour voit-il proposer de nouveaux remèdes. Leur introduction dans la thérapeutique est toujours un fait grave et qui ne peut s'accomplir qu'avec les plus grandes précautions. La publicité qui accueille

les moindres innovations est telle aujourd'hui que tout nouveau remède est immédiatement connu de tous les praticiens, de tous les pharmaciens, voire même de tout le public et que son usage se généralise avec une rapidité excessive. On conçoit les dangers qui résulteraient d'un pareil état de choses si ce nouveau remède ne réalisait pas les conditions les plus parfaites d'innocuité et de valeur thérapeutique. M. BOUCHARD a indiqué avec ampleur la méthode suivant laquelle ces conditions doivent être étudiées, comment il faut établir l'équivalent *toxique*, puis l'équivalent *thérapeutique* de la substance à expérimenter. Sans entrer dans des détails que ne comporte pas le cadre de ce Précis, disons seulement qu'elle doit être essayée chez l'animal sain, puis chez l'animal malade, en troisième lieu chez l'homme sain, mais à doses proportionnellement beaucoup plus faibles, enfin et toujours très timidement chez l'homme malade. A ce prix seulement on fera de véritables conquêtes, et on ne s'exposera pas, comme cela arrive si souvent pour des drogues qui nous viennent de l'étranger, à s'enthousiasmer pour des remèdes qui, l'année suivante, sont oubliés, ou à manier sans discernement des médicaments dangereux, dont on exagère les doses et dont trop de malades ont payé l'expérience au lieu de bénéficier de celles qu'on aurait dû faire sur les animaux.

Ces notions, les anciens médecins les connaissaient certainement mieux que nous. Moins instruits en anatomie pathologique, peu éclairés sur l'examen physique des organes, tout à fait ignorants des influences étiologiques et pathogéniques, ils avaient sur la marche et l'évolution des maladies des notions plus complètes et plus précises que nous. Ils savaient décomposer une maladie en ses *éléments morbides*: la congestion, l'inflammation, la fièvre, la douleur, l'adynamie, etc., et contre chacun de ces éléments, ils avaient organisé des ensembles de ressources thérapeutiques, qui constituaient les médications: médication antiphlogistique, contrefluxionnaire, tonique, etc. Grâce à ces distinctions cliniques, ils faisaient de bonne thérapeutique, et ils la faisaient grâce à ces médicaments à action physiologique dont les effets généraux viennent d'être signalés.