

Ces cadres sont aujourd'hui brisés, et malgré les légitimes tentatives de M. GRASSET¹, ils ne semblent pas prêts à être reconstitués.

§ 4. — VARIATIONS DE L'ACTION DES MÉDICAMENTS

Les circonstances qui font varier les effets des remèdes sont très nombreuses; il est impossible de les énumérer toutes; mais le bref exposé qui va suivre suffira à faire comprendre combien est délicate dans chaque cas la prévision des résultats que l'on peut espérer d'une prescription, même bien faite. Ces circonstances se rapportent naturellement soit au remède lui-même, soit au sujet qui le prend.

1° Variations en rapport avec le médicament. — a. *Qualité.* — La qualité du remède est de la plus haute importance. Il est superflu d'insister sur ce point et de rappeler combien la sophistication si fréquente des médicaments peut entraîner des mécomptes et des erreurs dans la pratique médicale. En dehors de ce point de vue tout à fait banal, il faut rappeler combien est difficile la préparation des médicaments d'origine végétale ou animale et quelles différences d'effets peuvent en résulter. Le degré de maturité des plantes, la saison, la température, la conservation plus ou moins aseptique des produits ont, à divers degrés, des influences que les vieux thérapeutes connaissaient peut-être mieux que nous et qu'ils avaient même exagérées. Il en est de même du pays où la récolte a été faite. Quand il s'agit de produits animaux (sérums, sucs organiques), le problème de la préparation et de la conservation est plus délicat encore: l'âge, le sexe, la vigueur de l'animal qui les fournit; son pays d'origine, son régime donnent au médicament qu'on retire de lui des qualités éminemment variables.

Il y a quelques années, le désir de se soustraire à ces causes

¹ GRASSET, *La médication antiphlogistique et antitluxionnaire*, in *Leçons de clinique médicale*, 1898.

d'incertitude dans l'action des médicaments avait entraîné les médecins à rechercher surtout les alcaloïdes, dont la composition bien définie semble mettre aux mains des praticiens une véritable arme de précision. Cette tendance a trouvé son expression la plus complète dans la doctrine dosimétrique de BURGGRAEVE. Mais il faut avouer que les alcaloïdes que l'on trouve dans le commerce ne sont pas toujours chimiquement purs, que l'on rencontre jusqu'en eux des variations de constitution qui exposent aussi et plus qu'avec les extraits ou autres préparations pharmaceutiques à des variations d'effets physiologiques. D'un autre côté, les travaux opothérapiques et sérothérapiques en rappelant l'attention sur les effets tout spéciaux de la matière vivante en physiologie et en médecine sont cause que l'on se désintéresse quelque peu de la médication par les alcaloïdes. Certaines substances bien définies restent des conquêtes définitives de la thérapeutique (cocaïne, morphine, quinine, atropine); mais les sérums et les sucs organiques, et même un grand nombre de végétaux n'ont pas encore laissé découvrir leurs principes actifs. Même pour ceux que l'on a isolés, il faut savoir qu'entre l'action de l'alcaloïde et celle de la plante qui le donne, il y a souvent des différences considérables, que l'alcaloïde ne représente qu'une partie des principes de la plante, que dans bien des cas le médecin préfère encore recourir à celle-ci qu'à celui-là et que longtemps encore on ne sera pas à l'abri des causes de variations que nous venons de faire connaître.

b. *Dose.* — La question des doses mérite ensuite d'être étudiée. Ce serait une profonde erreur de croire qu'entre l'intensité des effets et la quantité donnée des médicaments, il y a un rapport régulièrement mathématique. Les grandes doses amènent souvent des résultats inverses de ceux des petites (LÉPINE); c'est un fait bien connu que le calomel à dose minimale est absorbé et produit la salivation, qu'à dose forte il agit comme purgatif; que les accidents d'iodisme se produisent plus facilement avec de petites qu'avec de fortes quantités d'iodures; que le tartre stibié donné avec persévérance et à grosses doses cesse de faire vomir, etc. L'analyse physiologique démêle quel-

quelquefois la raison intime de ces apparentes anomalies ; souvent elle est impuissante à les interpréter. Le fractionnement de la dose, l'administration successive du remède divisé permettent de ne jamais dépasser le but, de ne pas donner au sujet une dose que ses conditions spéciales ne lui auraient peut-être pas permis de tolérer ; mais elles laissent aussi à l'organisme le temps de s'habituer à cette substance et empêchent parfois d'obtenir les effets intenses qu'on aurait eus, grâce à une dose massive donnée d'emblée. Ces faits seront repris à propos de l'accoutumance.

c. *Incompatibilité, antagonisme, antidotisme.* — C'est une pratique très fréquente d'associer ensemble plusieurs médicaments pour obtenir de chacun d'eux un effet différent, mais utile (sédation de la douleur et de la fièvre, diurèse et purgation, etc.), ou pour corriger par l'un le goût désagréable de l'autre (potions, conserves, etc.). Mais il faut veiller, dans ces associations, à éviter ce qu'on a appelé l'*incompatibilité* et l'*antagonisme*, l'une étant l'opposition des remèdes entre eux au point de vue chimique, l'autre au point de vue thérapeutique. L'incompatibilité de diverses substances entre elles doit être connue : sinon, lorsqu'un médecin les associe dans une même formule, la préparation qui résultera de leur mélange pourra ne plus les contenir, mais en revanche en renfermer de nouvelles, sur lesquelles il ne comptait pas. On ne doit pas, par exemple, mettre dans une même potion du perchlorure de fer et du tannin ou des salicylates, l'association de ces corps, amenant la précipitation d'un sel de fer qui a le goût et l'aspect de l'encre. On doit aussi se méfier des mélanges pulvérulents où l'on introduirait du chlorate de potasse, celui-ci pouvant les constituer en mélanges explosibles. L'incompatibilité des remèdes est un accident grossier et facile à déceler, lorsque les remèdes opposés sont associés dans la même préparation ; mais elle peut entraîner des résultats plus graves, lorsque les remèdes sont pris successivement et que leur opposition chimique se manifeste seulement quand ils se rencontrent dans l'organisme (amygdaline et émulsine, calomel et iodures, etc.). L'apparition d'accidents, peut-être graves, souvent douloureux, toujours fâcheux est

alors une surprise pour le médecin ignorant de ces difficultés chimiques de l'art de formuler.

L'antagonisme est quelque chose de plus délicat : c'est l'opposition des effets. On ne doit pas donner simultanément un purgatif et un astringent, un vaso-constricteur et un vaso-dilatateur, un diurétique et un remède capable de ralentir la sécrétion urinaire. Ces associations médicamenteuses n'auraient d'autre résultat que de troubler plus ou moins profondément l'organisme et en particulier l'appareil sur lequel se feraient sentir les deux influences inverses. Mais en pareille matière, les nuances sont infinies, et dans maintes circonstances, non seulement on ne redoute pas, mais on recherche même ces antagonismes. Les agents thérapeutiques ont des effets complexes ; à côté des actions utiles que l'on veut réaliser, ils en ont toujours d'autres indifférentes ou fâcheuses, auxquelles on se résigne quand on croit nécessaire d'avoir les premières. Or on peut user en même temps de divers agents qui, en concourant au but principal, seront antagonistes au point de vue des effets secondaires. Ainsi, on associera l'opium et la belladone, qui sont tous deux sédatifs de la douleur, mais ont des effets inverses sur les fonctions digestives et cutanées ; chez des sujets déprimés dont le cœur est défaillant, on pourra donner en même temps de la digitale qui ralentit le cœur, de l'acétate d'ammoniaque qui l'accélère, dans le but de stimuler et de renforcer l'organe central de la circulation, sans modifier sensiblement le nombre de ses battements ; des exemples analogues abondent dans la pratique et seraient faciles à citer. Si donc l'incompatibilité est une raison absolue de ne pas associer certains remèdes, il n'en est pas toujours de même de l'antagonisme, l'opposition physiologique de deux agents n'étant jamais complète et pouvant laisser subsister, pouvant même multiplier certains effets communs, qui sont précisément ceux que l'on doit parfois désirer.

Lorsque l'organisme est sous l'influence d'un poison, on peut quelquefois prévenir les effets toxiques, en donnant des médicaments qui neutralisent chimiquement le poison ou en combattent l'action physiologique. Ces médicaments sont les *antidotes* du poison, ce sont des contrepoisons ; suivant la remarque

de MANQUAT, ils utilisent à la fois les propriétés de l'incompatibilité et celles de l'antagonisme. L'antidotisme est superficiel, quand la neutralisation du poison a lieu dans les voies digestives elles-mêmes, avant l'absorption : le permanganate de potasse, grâce à son pouvoir oxydant, est un antidote général des produits organiques. L'antidotisme est profond, quand la neutralisation se fait dans le milieu intérieur, dans l'intimité même des organes : la serothérapie spécifique des maladies infectieuses en est le plus bel exemple.

2° Variations en rapport avec l'état du sujet. — Les différentes conditions physiologiques et pathologiques des sujets soumis à l'usage des médicaments ont à leur tour une influence des plus considérables.

a. *Age.* — En première ligne, il faut citer l'âge. Les enfants ne réagissent pas comme les adultes ; ils sont plus vite impressionnés par les remèdes, mais les éliminent aussi avec une rapidité, qui leur permet d'en supporter d'assez fortes doses. Il faut être très ménager chez eux des hypnotiques et des anesthésiques, qui agissent à des doses très légères ; les antithermiques sont au contraire supportés en quantités plus fortes. Il serait téméraire de trop généraliser, mais on peut tenir pour habituellement vraies, les données du tableau de GAUBIUS. En prenant pour unité la dose entière, par jour, d'un adulte, on peut donner :

Jusqu'à un an	1/20 à 1/16
D'un an à deux ans	1/15 à 1/12
De deux à trois ans	1/8
De trois à quatre ans	1/6
De quatre à sept ans	1/4
De sept à quatorze ans	1/3
De quatorze à vingt ans	1/2
De vingt à soixante ans	1

Après soixante ans, l'état sénile du rein et des autres émonctoires oblige à baisser progressivement les doses ; il faut d'ailleurs tenir plus de compte de cet état que du nombre même des années.

b. *Poids du corps.* — Le poids total du corps a aussi son

importance. Les travaux de M. BOUGHARD sur la notion des équivalents toxiques ont mis en relief la valeur de ce facteur ; et sans qu'il soit en pratique nécessaire de peser ses malades, on se trouvera bien, dans maintes circonstances, de graduer ses doses sur leur masse corporelle.

c. *Sexe.* — Les femmes reçoivent en général des doses plus faibles que les hommes, quel que soit le remède prescrit. Pour certaines substances, hommes et femmes présentent des réactions différentes. MM. FERRÉ et BESTION DE CAMBOULAS ont exposé au dernier congrès de Montpellier, les différences énormes que présentent les effets du suc ovarien chez les femelles et les mâles de certaines espèces. Chez les femmes, la menstruation, la grossesse et la lactation sont autant d'états qui entraînent des modifications notables dans l'action des remèdes et constituent des indications ou des contre-indications aussi importantes que la maladie elle-même.

d. *Menstruation.* — Un assez grand nombre de substances ne peut être prescrit au cours des époques menstruelles, sans qu'on s'expose à voir l'hémorragie physiologique s'arrêter (ergotine, ratanhia, etc.) ou augmenter (sulfate de quinine, etc.). De là, des difficultés dans le traitement des hémorragies, des congestions, des fièvres qui surviennent à ce moment. Souvent, il est sage d'interrompre la médication ; si, au contraire, les incidents pathologiques sont trop importants, on les attaque énergiquement, sans se préoccuper des conséquences de cette thérapeutique sur la fonction utérine. Il est par contre un grand nombre de substances que l'on peut impunément administrer pendant ces périodes (toniques, amers, narcotiques, etc.), et les scrupules des femmes sont à cet égard très exagérés. Néanmoins, dans les médications prolongées, par exemple par les iodures, les phosphates, le fer, etc., il est bon de faire chaque mois des interruptions, et l'hémorragie cataméniale est une excellente occasion de bien établir la régularité périodique de ces interruptions.

e. *Grossesse.* — Plus encore que la menstruation, la grossesse est une épreuve difficile pour les prescriptions thérapeutiques. L'intolérance de l'estomac, la moindre perméabilité du filtre rénal, la tendance du cœur à l'hypertrophie, sont autant de dif-

difficultés, dont les unes aboutissent à rendre le médicament inutile, les autres à le rendre plus dangereux, en amenant sa rétention dans l'organisme. Certains remèdes dont l'action abortive est bien connue doivent être évités; d'autres, inoffensifs en apparence, comme les antithermiques analgésiques, les purgatifs, me semblent cependant redoutables à ce point de vue. Enfin, on ne doit pas oublier que le placenta laisse passer dans le sang fœtal la plupart des produits solubles¹, et que la crainte de nuire à l'enfant doit hanter le praticien. Pour toutes ces raisons, je suis d'avis que, pendant la grossesse, les médications doivent toujours être timides.

f. *Lactation*. — Des difficultés du même genre se rencontrent quand une nourrice est malade, car certains remèdes peuvent troubler la lactation; certains autres, en s'éliminant avec le lait, peuvent agir sur la santé de l'enfant, souvent même, les deux ordres de faits se produisent à la fois. L'opium, la belladone et les substances de même catégorie sont évidemment à éviter; le salicylate de soude (RÉMY) et l'antipyrine (FIEUX), pourraient, au contraire, être donnés sans inconvénient. En aucun cas, et à défaut de documents probants, on ne doit se départir d'une très grande circonspection; la sécrétion lactée est d'une sensibilité parfois excessive; une purgation intempestive peut la troubler d'une façon irrémédiable. Par contre, le lait est un excellent véhicule pour faire absorber à l'enfant des médicaments qu'il élimine; le mercure, les iodures, peuvent lui être administrés ainsi sans troubler ses fonctions digestives, et MOSSÉ², en donnant à une nourrice des préparations thyroïdiennes, a pu guérir l'enfant d'un myxoedème au début.

g. *États pathologiques*. — Les causes les plus actives dans les variations des effets des médicaments sont les divers états pathologiques du sujet. Les voies d'absorption, lorsqu'elles sont enflammées ou lésées d'une façon quelconque, laissent pénétrer les substances soit trop rapidement, soit trop lentement, ce qui entraîne des effets imprévus; le tube digestif, dans certaines

¹ PLOTTIER, Thèse de Genève, 1897.

² MOSSÉ, *Etat actuel de l'opothérapie*, Congrès de Montpellier, 1898.

entérites, peut expulser intactes des capsules et des pilules qu'en l'état sain il eût fait ouvrir, dissociées et absorbées. La peau malade absorbe plus ou moins que dans les conditions normales. Il suffit de signaler ces particularités pour en saisir toute l'importance.

L'influence de l'état des émonctoires sera étudié plus loin (voy. *Élimination des médicaments*).

Mais c'est la maladie même qui fait le plus varier l'action des remèdes donnés contre elle. La digitale n'est diurétique que lorsque la sécrétion urinaire est tombée au-dessous de son taux normal; les antithermiques ne font baisser manifestement la température que lorsque celle-ci est au-dessus du chiffre normal; la morphine peut être donnée à doses plus fortes aux personnes qui souffrent qu'à celles qui ne souffrent pas, comme si la douleur même était pour elle une sorte d'antidote; la cocaïne anesthésie les muqueuses saines et n'anesthésie pas les muqueuses enflammées. Il serait facile de multiplier de pareils exemples, bien propres à nous démontrer que le médicament trouve dans la maladie même son réactif le plus délicat et le plus sûr. Les cellules modifiées par la maladie, dans leur constitution chimique, rencontrent peut-être dans cet état nouveau des affinités électives nouvelles ou plus puissantes pour les médicaments.

h. *Les éruptions médicamenteuses, l'idiosyncrasie*. — Après l'ingestion ou l'application externe d'un remède, il arrive quelquefois, trop souvent même, qu'une série d'incidents survient, tout à fait étrangers, en apparence, à l'action de la substance employée. Tel malade éprouvera un accès de gastralgie, tel autre, des phénomènes d'entérite, un troisième, aura de l'angoisse précordiale, pour avoir pris, soit de l'antipyrine, soit un iodure alcalin, soit une substance médicamenteuse quelconque. Les accidents douloureux, spasmodiques ou sécrétoires, succédant à des interventions thérapeutiques habituellement anodines, sont souvent signalés, mais n'ont été l'objet d'aucune description d'ensemble. Il n'en est pas de même des dermatoses des éruptions médicamenteuses, dont la fréquence, l'intensité et l'importance ont depuis longtemps forcé l'attention des médecins.

Ces éruptions peuvent offrir toutes les variétés que l'on étudie dans les dermatoses de cause interne ou de cause externe. On rencontre, par exemple, des *érythèmes* simulant la scarlatine, et ne différant de cette fièvre éruptive que par leur longue durée, la modération de la fièvre et leurs récédives incessantes chez le sujet qui ne renonce pas à l'usage du remède provocateur; des *roséoles* que leur prédominance aux extrémités permet seule de différencier objectivement, soit de la rougeole, soit des roséoles infectieuses; des associations hybrides d'éléments scarlatiniformes et morbiliformes; des *urticaires*, des *purpuras*, tout à fait analogues aux mêmes éruptions nées d'une autre origine; des *bulles pemphigoides*, disséminées sur tout le corps ou localisées à la face; des tubercules et des pustules d'*acné*, analogues et souvent associées à l'acné des jeunes gens, associées aussi à du catarrhe des muqueuses nasale oculaire et pharyngienne; enfin des *hyperkératoses*, des *taches pigmentaires*.

On a longtemps supposé que certaines formes dermatologiques appartenaient à l'action anormale de certains remèdes déterminés et qu'un clinicien avisé pouvait, à l'inspection d'une de ces éruptions, reconnaître quel médicament avait été ingéré. Il y a une part de vérité dans cette opinion; il faut convenir que l'acné relève surtout de l'usage des iodures et des bromures; les roséoles, des balsamiques (copahu en particulier), de la quinine ou de l'antipyrine; les démangeaisons, du mercure et de l'opium; les érythèmes scarlatiniformes, du salicylate de soude; les urticaires, des injections de sérums antitoxiques. Mais il faut reconnaître aussi que ce n'est là, à aucun titre, une équation pathologique ou thérapeutique. Le malade fait lui-même son éruption, et le remède n'est souvent que la cause provocatrice d'une congestion cutanée qui prend telle ou telle forme suivant les prédispositions individuelles du malade. On peut voir ainsi le même malade présenter la même éruption bulleuse ou scarlatiniforme à la suite de l'ingestion de différents remèdes (antipyrine, iode, etc.), et en sens inverse le même remède provoque des éruptions différentes chez différents malades; le même sérum antidiphthérique sera la cause dans un cas, d'une roséole, dans un

second, d'une urticaire et dans un troisième, ne donnera lieu à aucune espèce d'éruption.

La pathogénie de ces dermatoses a été maintes fois discutée, sans que la pleine lumière ait jamais jailli de tant de discussions. Elle n'est pas en rapport avec la dose du médicament, car on voit de faibles quantités d'iodure de potassium provoquer souvent plus d'accidents que des doses plus fortes chez le même sujet. Elle dépend quelquefois de l'élimination de la substance médicamenteuse par les glandes cutanées (acné, conjonctivite ioduriques). Elle est quelquefois en relation avec une élimination urinaire imparfaite et peut manifester à sa façon l'insuffisance rénale. Elle dépend, pour une certaine part, d'un état anormal du chimisme stomacal; car on peut voir des remèdes mieux tolérés, lorsqu'on associe à leur usage les pratiques de l'antisepsie intestinale. Il semble alors que le remède ingéré agissait en troublant au maximum les fermentations de l'estomac et que l'éruption était beaucoup plutôt fonction d'une auto-intoxication par les produits gastriques altérés que d'une vraie intoxication médicamenteuse. L'impureté des remèdes, leurs altérations, leurs mélanges inopportuns peuvent dans un ordre d'idées analogues entrer en ligne de compte. Mais les vraies raisons semblent être, d'une part, la susceptibilité excessive de certains systèmes nerveux (on sait en effet la part de plus en plus importante qu'on accorde à l'élément nerveux dans la pathogénie des dermatoses), d'autre part l'état chimique de nos tissus et de nos humeurs, état variable d'un sujet à l'autre et qui permettra peut-être un jour d'établir, suivant l'heureuse expression du professeur LANDOUZY, le *coefficient des toxicités personnelles*. On le voit, l'obscurité est loin d'être dissipée, mais il semble, en analysant bien les divers éléments pathogéniques dont nous venons de faire la simple énumération, que l'on est sur la bonne voie pour arriver à élucider ces conditions de susceptibilité individuelle que les anciens résumaient d'un seul mot : *idiosyncrasie*.

Les éruptions médicamenteuses n'ont généralement pas de gravité, et elles disparaissent spontanément peu après la cessation du remède. Elles ne prennent d'importance que dans quel-

ques cas de saturation par les bromures ou par l'arsenic ; ou bien, lorsque la gravité de la maladie qui a demandé l'usage du médicament ne permet pas de le supprimer. C'est au clinicien qu'il appartient alors de mettre en balance les inconvénients du remède et ceux de la maladie, et suivant le cas, de renoncer à sa thérapeutique, ou au contraire d'y persévérer malgré les ennuis qu'elle cause, si elle lui semble être la seule ressource, pour enrayer la marche d'un mal dangereux ou mortel.

L'idiosyncrasie ne se manifeste pas seulement par les éruptions médicamenteuses ; elle peut se manifester par des intolérances viscérales de toute variété : vomissements, diarrhée, flux urinaires, délires, sommeils, hallucinations. Malheureusement cette histoire est loin d'être faite.

3° Accoutumance aux médicaments, accumulation. —

Lorsqu'on prend souvent le même remède, les effets obtenus par son usage se modifient peu à peu : aux actions énergiques, excitantes ou sédatives, observées après les premières doses, succèdent des actions beaucoup moins nettes, beaucoup moins précises. Telle substance, qui au début amenait dans l'organisme une perturbation profonde, le laisse désormais aussi indifférent que la plus inerte des poudres ; les réactions nerveuses, vasomotrices ou trophiques qu'elle provoquait cessent de se produire ; il y a *assuétude* ou *accoutumance*.

La notion de ces faits est presque aussi vieille que la médecine. La légende veut que MITHRIDATE, roi de Pont, craignant d'être empoisonné par ses ennemis, se soit prémuni contre leurs tentatives en s'accoutumant d'avance aux substances toxiques. Qu'elle soit vraie ou fautive, elle n'en montre pas moins que l'accoutumance aux poisons était connue de la médecine gréco-romaine. On s'en est longtemps tenu aux faits eux-mêmes, sans chercher à les interpréter. Aujourd'hui la physiologie pathologique s'en est emparée à son tour et cherche à les expliquer à l'aide de la chimie biologique.

L'assuétude n'existe pas pour tous les remèdes ; elle n'a pas du moins été démontrée pour tous, mais elle existe pour la plupart et certainement pour les plus actifs. La morphine, le

chloral, l'éther, l'arsenic sont les types des substances, auxquelles le corps s'accoutume : les choses vont vite ou lentement suivant les cas. Un malade atteint de douleurs névralgiques ou autres commence à prendre une dose déterminée de morphine ou de chloral et en éprouve un bien-être manifeste ; la souffrance s'apaise et le sommeil vient. Au bout de quelques jours, quelquefois le lendemain, la même dose ne donne plus le même résultat, il faut l'augmenter, la doubler même. Alors s'établit une sorte de lutte aux enchères entre la douleur et le médecin, celui-ci forçant toujours ses doses et la douleur finissant toujours par triompher ; car un moment vient fatalement où, malgré l'accroissement des doses, l'effet narcotique n'apparaît plus : l'accoutumance est telle que l'effet primordial du remède fait absolument défaut. Des effets inverses peuvent même survenir.

A côté de cette accoutumance manifeste, évidente, indiscutable, il y d'autres accoutumances moins bruyantes, moins éclatantes, mais tout aussi réelles à mon sens, et se produisant avec les remèdes qu'on en soupçonnerait le moins capables. Certains médicaments ont la réputation, méritée d'ailleurs, de *s'accumuler*. « Cette accumulation existe, quand la même, mais étant répétée plusieurs jours de suite, l'action devient de plus en plus intense. Ce fait s'explique par la persistance d'action des premières doses pendant que de nouvelles sont ingérées. L'accumulation d'action est surtout importante pour la digitale, l'arsenic, le mercure, le plomb, dont les effets persistent au delà de l'intervalle qu'on laisse entre l'ingestion de nouvelles doses. » (MANQUAT). L'accumulation est le contraire de l'accoutumance ; mais elle peut aussi s'associer à une accoutumance qui s'établit plus lentement ; et c'est à coup sûr le cas pour la digitale. Sans doute, si vous administrez à un cardiaque pendant huit jours consécutifs des doses de cette plante, vous aurez un ralentissement progressif du cœur et des phénomènes toxiques graves ; continuer le remède dans de pareilles conditions, c'est exposer le malade à de terribles accidents ; aussi doit-on le cesser, et le cesse-t-on habituellement bien avant d'en arriver à ces menaces et ne le reprend-on que longtemps après. Mais dans cet intervalle l'organisme s'est habitué silen-

ciusement à ce remède, dont les doses primitivement accumulées l'avaient si profondément troublé, et quand plus tard le praticien recommence chez son client la digitale pour la seconde ou la troisième fois, il sait bien que le plus souvent il n'obtiendra pas les heureux effets de renforcement du cœur et de diurèse qui avaient été si merveilleux la première fois. Dans certains cas, le progrès de la dégénérescence du myocarde est la cause de l'insuffisance de l'action du remède, dans d'autres, il y a incontestablement une part à faire à l'accoutumance.

Si l'assuétude est une loi de thérapeutique générale, elle n'est pas une loi absolue; les exceptions sont nombreuses. Les uns gardent indéfiniment leur susceptibilité normale à l'égard du même remède et on peut compter d'avance sur ses effets réguliers. Les autres, réfractaires à ce remède garderont jusqu'à leur mort une intolérance toute spéciale: non seulement, ils ne pourront s'accoutumer à telle ou telle substance, mais ils présenteront constamment sous son influence les mêmes accidents gastriques, nerveux ou cutanés qu'ils auront subis lors de sa première dose. L'*idiosyncrasie* s'oppose à l'accoutumance dont elle est pour ainsi dire l'antipode. Les conditions qui régissent ces diverses réactions du sujet à l'égard du remède sont peu ou mal connues. L'âge, le sexe, l'hérédité jouent, à n'en pas douter, un rôle important. Dans une étude importante sur le *chloralose*, M. MARANDON DE MONTHYEL a ouvert une voie nouvelle en montrant que ce composé gardait longtemps ses propriétés thérapeutiques chez les épileptiques, alors qu'il les perdait par une accoutumance rapide dès la troisième ou la quatrième dose chez les simples névropathes ou les aliénés¹. Chaque maladie, l'état pathologique de chaque organe influe donc sur la production de l'accoutumance; le fait n'est pas surprenant, mais il est important; et cette notion doit nous prémunir contre des généralisations hâtives. De longues études analytiques sur l'action des remèdes divers dans les diverses maladies devront précéder l'étude même de l'accoutumance, qui n'est encore qu'à ses débuts.

¹ MARANDON DE MONTHYEL, *Revue de médecine*, 1895.

Cette tolérance de l'organisme pour des doses toxiques n'est, comme le remarque judicieusement M. GUINARD, qu'un bienfait apparent. Le malade accoutumé est en réalité un malade intoxiqué: une foule de troubles divers trahissent la déchéance de l'économie, et malgré la multiplicité de leurs aspects, ces troubles se groupent généralement sous trois chefs principaux: des phénomènes neurasthéniques, des phénomènes dyspeptiques et des réactions anormales à l'égard des médicaments. En s'habituant à l'un d'eux, le sujet a perdu la faculté d'être impressionné par les autres comme doit l'être un sujet sain; il pourra supporter impunément des doses énormes d'un remède et être sensible d'une façon exagérée à des doses minimes d'un autre: la posologie rationnelle ne lui est plus applicable.

Mais ce n'est là encore qu'un des moindres inconvénients de l'accoutumance. Dans bien des cas, l'assuétude a créé pour l'organisme un nouveau besoin, et un besoin des plus impérieux: le remède, dont on a pris l'habitude, est devenu indispensable au fonctionnement de la nutrition qu'il a modifiée. Le malade en demande et en exige des doses toujours croissantes. De là ces progressions insensées des quantités de morphine, de chloral, d'alcool que certaines personnes introduisent journellement dans leur corps: le désir du remède ou de la substance auxquels elles se sont adonnées les possède, les poursuit, les harcèle, sans qu'elles puissent s'y soustraire; c'est une passion, une folie, une manie (morphinomanie, éthéromanie, etc.). Et il ne faut pas voir dans cet état un simple trouble mental, une déviation de l'état moral, un désir d'échapper par le rêve aux ennuis de l'existence (CHAMBARD). Ce besoin du poison quotidien est tellement réel, tellement matériel, que le malheureux possédé ne vit à peu près bien qu'à la condition de prendre régulièrement le breuvage ou l'injection sous-cutanée dont il a l'assuétude. Si par suite de circonstances diverses, il en est brusquement privé, de véritables accès de folie, des délires effrayants, des troubles viscéraux simulant de vrais empoisonnements pourront éclater. Le delirium tremens chez l'alcoolique privé d'alcool, les troubles mentaux et les débâcles bilieuses graves chez le morphinomanie privé de morphine en sont des exemples bien connus. La mort

peut résulter de la suppression brusque de ces poisons, devenus par accoutumance les agents de conservation de l'existence. Pour guérir les malades, il faut procéder par suppression progressive et avec une extrême prudence.

Atténuation des effets normaux du remède, intoxication lente par cette même substance, besoin grandissant et désir maniaque d'en prendre de plus en plus : telles sont les trois phases que suit l'accoutumance. Elles ne les parcourt pas toutes chez chaque malade ou pour chaque médicament; elle s'arrête fort souvent à la première, fort souvent aussi à la seconde, n'arrive à la troisième que chez des sujets prédisposés et pour des remèdes spéciaux (les hypnotiques en particulier). Mais il semble qu'en poussant assez loin les expériences, si la chose était permise, on pourrait bien facilement en multiplier les cas.

Des faits aussi intéressants mériteraient une interprétation précise. On peut dire qu'ils réalisent une application particulière de la loi d'adaptation au milieu. Des amibes d'eau douce, plongées brusquement dans l'eau de mer, ne tardent pas à y mourir; mais si on les fait passer successivement dans des solutions salines, légères d'abord, puis concentrées au même titre que l'eau de mer, elles s'habituent facilement à ces solutions de plus en plus salées et finissent par vivre dans l'eau de mer. On pourrait citer bien d'autres exemples qui montrent aussi bien que le précédent que par des gradations ménagées, on arrive à faire vivre des êtres dans des milieux qui d'emblée leur auraient été mortels. Les phénomènes de l'accoutumance, au moins ceux de la première et de la seconde phase, se rangent évidemment sous cette loi générale; mais leur mécanisme intime n'est pas expliqué par cette généralisation, et les toximanies lui échappent complètement. Il faut donc chercher plus loin encore.

Dans les études si captivantes qu'il a poursuivies sur la toxicité urinaire, M. BOUGHARD a montré que l'urine du matin contient des poisons convulsivants et l'urine du soir des poisons soporifiques. L'homme pendant la veille élabore donc les substances qui l'endormiront le soir; et pendant le sommeil celles qui le réveilleront le matin. Il travaille toujours pour modifier

périodiquement l'état dans lequel il se trouve et assurer l'alternance régulière des phases de veille et de sommeil. Le sommeil artificiel, comme le sommeil naturel ou même plus encore, peut provoquer la fabrication par l'organisme des substances excitantes; s'il en est ainsi, de longues insomnies doivent forcément suivre les sommeils dus à des agents thérapeutiques, et l'on conçoit assez bien que des doses de plus en plus fortes de narcotiques deviennent nécessaires pour contre-balancer les poisons convulsivants dont ils ont eux-mêmes déterminé la fabrication. Mais ce n'est là qu'une hypothèse, cette hypothèse n'est même applicable qu'aux hypnotiques, elle ne suffit pas à rendre compte de toutes les accoutumances.

La solution du problème sera probablement donnée par les études de toxinothérapie qui ont si profondément révolutionné les doctrines médicales. Quand on inocule à un animal des doses progressives de toxines bactériennes, de toxines diphtériques par exemple, l'animal réagit contre cet empoisonnement en fabricant des substances antitoxiques que l'on n'a pas encore isolées, mais que l'on sait exister dans le sérum de son sang (voy. *Bactérothérapie*); aux poisons qu'on lui injecte, l'animal oppose donc des contrepoisons. Il est probable que l'organisme se comporte de même pour les médicaments, quels qu'ils soient, et les lois qui président à ses défenses sont les mêmes, quand l'agent toxique ou médicamenteux lui est administré dans un but thérapeutique, que lorsqu'il vient d'une fermentation microbienne. Si cette hypothèse est exacte on doit trouver dans le sang d'un animal empoisonné le contrepoison de la substance toxique; et le sérum de cet animal injecté à un autre sujet empoisonné de la même façon doit combattre ou atténuer les accidents. Or, bien que peu d'expériences aient été tentées à ce sujet, on en a cependant pratiqué un certain nombre qui paraissent confirmatives (expériences avec la ricine, injections à un homme atteint de délirium tremens, de sérum de chien alcoolisé, par le Dr Toulouse). Il y a là évidemment un beau champ à exploiter pour la médecine expérimentale et peut-être même pour la thérapeutique pratique. Mais en attendant cet heureux résultat, ces premières

tentatives vont nous donner l'explication de l'accoutumance. Mis en contact avec un remède, l'organisme produit des substances antitoxiques, et un moment arrive certainement où ces substances prédominent dans l'économie et y persistent après l'élimination ou la neutralisation du remède. On conçoit très bien alors que les nouvelles doses qui vont être ingérées n'agissent que très incomplètement puisque dès leur introduction dans le sang, elles se trouvent en conflit avec des antidotes qui vont les décomposer ou tout au moins annihiler leurs effets : de là, la nécessité inéluctable de doses progressives pour obtenir le résultat thérapeutique désiré.

Les toximanies peuvent aussi s'expliquer du même coup. Les substances antitoxiques circulant dans le sang ne sont peut-être pas des contrepoisons chimiques, c'est-à-dire des agents aptes à décomposer chimiquement le remède; ce sont plutôt des substances capables de produire des effets physiologiques inverses, excitants, si le remède a été déprimant, vaso-dilatatrices, si le remède a été vaso-constricteur, etc.; secrétées avec une abondance excessive à mesure qu'ont progressé les doses du médicament, elles arrivent à saturer l'organisme et le fatiguent au point que le malade n'a plus de repos qu'en revenant encore et toujours à son maudit médicament. De là, ces manies de morphine, d'éther, d'alcool, etc.; de là, les accidents si graves qui surviennent par la suppression brusque du remède, parce que l'organisme se trouve alors livré sans antidote aux substances qu'il a fabriquées en excès, qu'il fabrique encore et dont il finit par être sursaturé.

La découverte de ces antitoxiques serait d'un haut intérêt; elle est difficile à coup sûr, moins difficile pourtant que celle des antitoxines microbiennes. On commence à saisir comment l'organisme neutralise les phénols, en les transformant en acides sulfoconjugués et en indican; d'après SOLTNIKOW, la morphine serait neutralisée de la même façon et transformée en acide morphino-sulfonique, de $C^{17}H^{18}AzO^2(OH)$, elle deviendrait $C^{17}H^{18}AzO^2(SO^3H)$. Or cet acide morphino-sulfonique, que SOLTNIKOW a étudié avec détails serait inoffensif pour l'organisme aux doses où la morphine est mortelle. Serait-il même l'agent

antidotique de la morphine! Si l'organisme non seulement neutralisait le poison qu'on lui administre, mais s'en servait pour en faire les contrepoisons des doses futures, il faut avouer que le problème de l'accoutumance serait singulièrement facile à expliquer, mais il est bon de ne pas s'aventurer aussi loin dans le champ des hypothèses.

Pour finir par une conclusion pratique ces trop longues considérations, notons qu'il est toujours sage en traitant une maladie de donner d'emblée une dose suffisante. Si l'on s'attache au début à des quantités minimales de remède, quand on atteindra la dose normale, l'organisme déjà en réaction contre le médicament n'en subira plus qu'une impression insuffisante, et le mal qui aurait pu être efficacement combattu finira par triompher. Beaucoup de cas de paludisme et aussi d'influenza indéfiniment rebelles doivent leur chronicité à ce qu'ils ont été mal atteints à l'origine. D'ailleurs les microbes, les microzoaires qui nous envahissent sont sans doute, comme nous, soumis aux lois de l'accoutumance. Combattus avec des doses trop faibles d'antiseptiques, non seulement ils ne succombent pas, mais ils se trouvent par la suite mieux armés pour résister aux doses plus fortes, et grâce à la timidité ou à la maladresse du médecin, finissent par rester maîtres du champ de bataille de l'organisme.

§ 5. — ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS

Les médicaments, composés de substances qui entrent dans la composition chimique normale de nos tissus, peuvent s'incorporer dans nos cellules au même titre que les substances alimentaires et leur destinée devient celle de nos protoplasmas normaux. Les médicaments composés de substances normalement étrangères à notre organisme finissent toujours par être rejetés au dehors : c'est le phénomène de l'élimination.

1° État des médicaments à leur sortie de l'organisme.

— Quelques-uns sortent de l'organisme dans l'état même où ils y sont entrés, et sans avoir subi de transformations : c'est le petit