

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

nombre. On se demande, d'ailleurs, quelle a pu en pareil cas être leur action. La plupart subissent une série de combinaisons chimiques soit dans les voies d'absorption, soit dans le sang, soit dans le foie, soit dans les cellules qui ont présenté pour eux des affinités électives : ils sont dédoublés, oxydés ou réduits, et c'est justement à ce travail chimique qu'ils doivent leurs effets. Ces remèdes quittent donc l'organisme à un état différent de celui qu'ils présentaient à leur entrée : la différence est quelquefois légère (chloral, acide urochloralique); elle est quelquefois plus considérable (morphine, oxydimorphine); il s'agit d'autres fois d'une véritable métamorphose (acide benzoïque, acide hippurique) et même en certains cas d'une destruction absolue (sulfonal). Le remède décomposé en ses éléments constituants, ceux-ci sortent par les voies d'élimination confondus avec les déchets normaux de la nutrition, et sans qu'on puisse discerner leur véritable origine.

**2° Durée et rapidité de l'élimination.** — GUBLER avait posé en principe que les substances s'éliminaient d'autant plus vite qu'elles étaient plus étrangères à la composition chimique normale de nos tissus; les sels de potasse, par exemple, sont rejetés plus rapidement que les sels de soude. Mais quand on voit des corps comme le plomb, l'arsenic, le mercure, séjourner indéfiniment dans l'organisme, on est amené à admettre que le principe de GUBLER souffre de nombreuses exceptions. Il faut tenir compte alors de la répétition et de la durée de l'absorption; car, dans ces cas, l'accoutumance s'établit, et elle se traduit non seulement par la diminution des effets habituels des remèdes, mais aussi par une accumulation indéfinie dans certains points de l'organisme, en particulier le foie, le cerveau et les os. Aussi la durée du séjour des médicaments dans l'organisme est-elle des plus variables; les premières doses commencent à s'éliminer quelques minutes après leur absorption; pour les suivantes, le départ est déjà retardé; dans les intoxications chroniques, l'élimination peut être assez ralentie pour devenir inférieure à l'absorption.

**3° Voies d'élimination.** — Les voies d'élimination sont les surfaces muqueuses et cutanées, c'est-à-dire l'ensemble des points par où le corps se met en contact avec le monde extérieur. La peau élimine par les glandes sébacées diverses substances grasses, les iodures, les bromures, le borax; par les glandes sudoripares, diverses ptomaines et des acides gras volatils.

Les glandes du tube digestif comptent parmi les organes éliminateurs les plus actifs; il est assez curieux de voir les mêmes muqueuses être préposées à la fois à l'absorption et à l'élimination. Le fer est rejeté presque en totalité par la muqueuse du gros intestin; la morphine est éliminée par les glandes de l'estomac, même quand elle a été donnée en injections hypodermiques; le chlorate de potasse est éliminé par les glandes salivaires. On a fait observer que ces substances ainsi restituées à la cavité digestive pouvaient être reprises par une absorption nouvelle et jouer ainsi, sinon indéfiniment, du moins longtemps, leur rôle thérapeutique. Ces résorptions sont fort possibles, probables même; mais à l'époque où LAUDER BRUNTON, l'un des premiers, y a insisté, on ignorait que l'organisme neutralise les poisons; aujourd'hui on serait plus porté à admettre que les médicaments, au moment où les glandes les éliminent dans l'estomac ou dans l'intestin, ont déjà subi des modifications chimiques qui leur interdisent de produire à nouveau leurs effets habituels. Les mêmes réflexions s'appliquent au foie, qui élimine avec la bile une série de substances (métaux, salicylates, etc.) et au pancréas dont l'action est moins étudiée à ce point de vue. Les voies respiratoires sont réservées à l'élimination des produits volatils (éther, chloroforme) qui s'échappent avec l'acide carbonique de la respiration; il en est de même d'une partie des essences balsamiques (térébenthine, eucalyptol). Cependant BINET (Genève) a constaté que le copahu, le cubébe, le camphre, le menthol ne passaient en aucune façon par les voies respiratoires et qu'il ne fallait compter à cet égard sur le poumon que d'une façon tout à fait accessoire.

L'appareil génital a été peu étudié comme appareil d'élimination : il n'est pas impossible que la muqueuse utérine serve

de passage à quelques balsamiques, et peut-être le sang des règles se charge-t-il quelquefois de principes médicamenteux. Mais les documents manquent sur ce point. Annexe à la fois de la peau au point de vue anatomique et du système génital au point de vue physiologique, la glande mammaire est un organe important d'élimination; un très grand nombre de substances ingérées par les nourrices peut se retrouver dans le lait. Leur passage à travers cette glande présente un double intérêt, au point de vue des modifications qu'il peut imprimer à la sécrétion lactée et de l'action possible sur le nourrisson. Sur le premier point, chaque remède a une action différente, et il est imprudent de généraliser; quant au second, il n'est pas impossible d'agir sur la santé de l'enfant en faisant prendre des médicaments à sa nourrice, et ceux-ci semblent ne s'éliminer avec le lait qu'en assez minime quantité pour ne jamais avoir d'influence toxique sur le nourrisson (antipyrine, salicylates, etc.); cependant cette question mériterait d'être remise à l'étude.

L'organe éliminateur par excellence est le rein : c'est par lui que sortent la plupart des substances étrangères à l'organisme, ingérées dans un but thérapeutique. Quelquefois il est le seul par où elles s'échappent; lorsque d'autres organes participent à l'élimination, il en garde presque toujours pour sa part 90 à 95 p. 100. Leur présence dans l'urine peut être souvent décelée par des réactifs extrêmement simples.

**4° Lésions des organes éliminateurs.** — Les médicaments, en s'éliminant, peuvent causer des désordres dans les organes qu'ils traversent; inversement, les lésions préalables de ces organes peuvent empêcher ou retarder l'élimination : ce sont là des considérations que la médecine ne doit jamais perdre de vue. Ainsi l'acné pustuleuse est souvent le fait des iodures et des bromures qui enflamment au passage les glandes sébacées; et bien que la pathogénie en soit très complexe, il est certain qu'un mécanisme analogue concourt à la production de bien des éruptions médicamenteuses. Du côté des voies urinaires, les cystites cantharidiennes, les néphrites produites par l'acide phénique, etc., sont connues depuis longtemps : il est bien naturel que ces

organes soient plus que d'autres, exposés à l'action irritante des remèdes. Ceux-ci circulent avec le sang, plus ou moins dilués, et chaque organe en particulier peut n'être en contact qu'avec une très faible partie du remède absorbé; mais la quantité presque totale de celui-ci doit passer par les reins, qui de ce fait en ressentiront beaucoup plus vivement l'influence, même en tenant compte de son atténuation et de ses modifications pendant ses pérégrinations dans l'organisme. Ces néphrites, à début insidieux, et qui peuvent agir si fâcheusement sur l'évolution de la maladie qu'elles compliquent, se développent avec une facilité particulière dans les fièvres infectieuses : cette notion doit rendre très circonspect le praticien, qui veut employer des remèdes actifs au cours des pyrexies.

Si une inflammation aiguë ou chronique a bouleversé l'épithélium ou le tissu conjonctif du rein, l'élimination des remèdes cesse de s'effectuer dans des conditions normales. M. BOUCHARD a montré depuis longtemps que dans le mal de Bright, les médicaments retenus dans l'économie s'y accumulent avec rapidité, et que, dans ces circonstances, les doses les plus usuelles deviennent toxiques, par suite de la continuité de leur action (calomel, morphine, pilocarpine). Cette étude de la perméabilité rénale a suscité récemment un grand nombre de travaux. M. BARD a même démontré que dans la néphrite épithéliale, le bleu de méthylène s'éliminait plus vite qu'à l'état normal. Mais ce fait bien spécial ne suffit pas à infirmer l'opinion de M. BOUCHARD sur le danger des médicaments actifs chez les urémiques.

### CHAPITRE III

#### DIVISION DE L'ÉTUDE DES MÉDICAMENTS

On ne peut se faire une idée juste de l'action générale des remèdes, qu'en essayant de se rendre compte d'une façon exacte de l'état de l'organisme en proie à la maladie. Or, sans remon-