

duits, puisque la proportion de chlorure de sodium augmente sensiblement dans l'urine¹.

Par conséquent, si l'on veut fournir à l'organisme une quantité sensible d'oxygène, il faut donner de fortes doses ou de faibles doses fréquemment répétées, ce qui implique la possibilité d'accidents toxiques.

Ou bien on ne donnera que des doses faibles, fractionnées à d'assez longs intervalles, ce qui fournira une quantité d'oxygène trop faible pour qu'on puisse lui attribuer un effet bien sérieux.

Et c'est pourquoi, malgré ses avantages théoriques, malgré les expériences de Bing, de J. Mering, et les faits cliniques de Ballentani, Taliaferro, Chew et J. Ossiens, je ne crois pas que le chlorate de potasse soit appelé jamais à jouer un rôle très actif dans le traitement des infections aiguës.

A côté du chlorate de potasse, il faut placer les *iodates* et les *bromates*, antiseptiques assez puissants qui, d'après Mering, ont une action moins nocive sur les matières colorantes du sang, qui paraissent même se réduire plus facilement, mais dont l'étude expérimentale et clinique n'a point encore été faite avec assez de précision pour qu'on soit en droit d'émettre une opinion sur leur valeur.

B. *Médications et médicaments indirectement oxydants.* — Arrivons aux médicaments qui favorisent l'absorption de l'oxygène ou la mise en liberté de l'oxygène actif.

Il faudrait ici faire une révision expérimentale de la plupart des médicaments; cette étude m'entraînerait hors des limites de cet article, d'autant que je ne suis pas actuellement en mesure de répondre sur la plupart des moyens thérapeutiques dont il s'agit. Ce qu'il est permis de dire dès maintenant, c'est que le *chlorure de sodium*, les *alcalins*, un grand nombre de *sels neutres*, les *sels à acides organiques*, semblent augmenter le coefficient d'oxydation azotée.

1. Avant l'expérience, l'urine renferme 0,610 de NaCl. — Pendant l'action de 10 grammes de chlorate de potasse, 1,229 de NaCl. — Après l'expérience, NaCl descend à 0,390.

L'alcool, d'après J. Wolfers, augmente la quantité de l'oxygène absorbé par la voie respiratoire : comme l'acide carbonique exhalé s'élève aussi, quoiqu'en de moindres proportions, on est en droit de conclure que cet oxygène a été utilisé, par conséquent que l'alcool augmente à la fois l'absorption et la consommation de l'oxygène.

Les *boissons abondantes* que nous retrouverons à propos de la troisième indication dont elles sont l'agent essentiel, augmentent aussi les oxydations sans accroître parallèlement la désintégration organique¹.

Enfin, l'*alimentation* elle-même n'est pas sans avoir une influence, puisque Zuntz et Mering ont démontré que l'ingestion des aliments — et le lait peut être placé au premier rang de ceux-ci — augmentait dans une notable proportion les phénomènes chimiques de la respiration et les oxydations organiques.

Voilà sans nul doute, pour un bien gros problème, de bien incomplètes solutions, mais elles laissent déjà pressentir ce que pourra donner dans l'avenir un examen des médicaments fondé sur l'action physiologique qu'ils exercent dans les processus de la nutrition élémentaire.

3° Stimuler l'activité nerveuse directrice des échanges,

Les *lotions froides* et les *bains froids* sont le meilleur moyen de réaliser cette indication.

Lotions et bains, en dehors de la soustraction de chaleur, exercent sur le système nerveux cutané une stimulation énergique et subite qui retentit sur les centres et par voie réflexe sur les échanges organiques qu'elle régularise; par suite, cet excitant du système nerveux modifiera d'une manière parallèle tous les actes du processus fébrile qui dépendent du système nerveux. Et dans cet influence bio-chimique, l'action réflexe si connue du froid sur la circulation et la respiration

1. ALBERT ROBIN. — De l'influence des grandes ingestions de liquides sur les échanges organiques et sur le traitement de l'obésité. *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1886.

intervient aussi comme un élément d'une importance que personne ne saurait méconnaître.

L'une des meilleures preuves que l'on puisse fournir à l'appui de cette théorie, ce sont les modifications urologiques que l'on a observées à la suite des bains froids. Tout le monde s'accorde pour admettre qu'ils augmentent l'urée et la quantité de l'acide carbonique exhalé par les poumons. Dans des recherches faites en commun avec M. Binet et encore inédites, j'ai constaté qu'un typhique pesant 53 kilogrammes absorbe par minute et par kilogramme de poids 5^{cc},43 d'O et qu'il excrète 3^{cc},77 de CO², avant le bain froid. Après un bain froid d'un quart d'heure, il absorbe 6^{cc},49 d'O et excrète 4^{cc},43 de CO². Le quotient respiratoire ne varie pas; il est de 0,695 avant le bain et de 0,684 après. La respiration, le pouls, la température se sont abaissés pendant qu'augmentaient les échanges respiratoires¹. Que résulte-t-il de ces chiffres? C'est que le bain froid augmente l'absorption d'oxygène, l'exhalaison d'acide carbonique, c'est-à-dire les oxydations. Et comme le quotient respiratoire ne change pas, malgré l'augmentation de CO² expiré, on est bien forcé d'admettre qu'une partie de l'oxygène absorbé n'a pas servi à faire de l'acide carbonique, mais a été utilisé dans les autres actes intimes de la vie organique et a servi peut-être à la formation de l'urée ou à l'oxydation des leucomaines et des ptomaines. Ce qui donnerait une grande créance à cette manière de voir, c'est que l'urée, chez notre malade, augmenta de 20 p. 100 après le bain froid, et que le coefficient d'oxydation azotée passa de 75 à 79,7 p. 100!

Mes recherches démontrent encore que les bains froids élèvent le rapport de l'acide phosphorique à l'azote urinaire de 12 à 19 p. 100, c'est-à-dire qu'ils tendent à ramener le rapport aux environs de la normale. Et comme le coefficient d'oxydation azotée augmente après l'emploi du bain froid, j'ai le droit de conclure, en m'appuyant sur ces diverses données,

1. Avant le bain : pouls 104, respiration 36, température 40,4. — Après le bain : pouls 96, respiration 29, température 38,6.

que lotions et bains froids n'exagèrent pas la désintégration organique, ainsi qu'on le répète à tort, mais qu'ils exercent une action des plus favorables sur les échanges qu'ils régularisent en activant les oxydations. Les bains froids répondent donc de toutes les façons à l'indication que nous étudions en ce moment, sans compter qu'ils vont reparaitre tout à l'heure à titre de merveilleux diurétiques, ce qui fait qu'ils s'adressent à deux des indications majeures de la thérapeutique des infections aiguës.

Tous les médicaments dépresseurs de l'excitabilité nerveuse diminuent les oxydations aussi bien dans l'organisme tout entier que dans le système nerveux envisagé en particulier. A moins d'une indication vraiment impérieuse, comme pourrait l'être une prédominance ataxique, ces médicaments doivent donc être scrupuleusement évités.

C. — TROISIÈME INDICATION

LA LUTTE CONTRE LA RÉTENTION DES RÉSIDUS ORGANIQUES

Après avoir tout mis en œuvre pour modérer la désassimilation morbide, soutenir l'organisme dans sa lutte contre le microbe, favoriser l'absorption de l'oxygène et les oxydations cellulaires, procédés qui sont encore les meilleurs que nous ayons pour modérer la formation des déchets toxiques et solubiliser, en les rendant moins nocifs, ceux qui se sont formés, nous touchons à la troisième indication.

Cette indication comprend quatre termes : solubiliser les résidus organiques, leur fournir un dissolvant qui les entraîne au dehors, maintenir l'énergie circulatoire, assurer l'intégrité des portes de sortie.

1° Solubilisations des résidus organiques.

J'ai démontré, il y a longtemps¹, que l'un des éléments les plus importants de la gravité de la fièvre typhoïde était la rétention dans l'organisme de résidus toxiques d'évolution imparfaite, et que l'amélioration des symptômes s'accompagnait ou était précédée de *décharges urinaires précritiques*, parfois très considérables.

Pour s'opposer à cette rétention, il faut s'efforcer de solubiliser ces résidus qui sont, pour la plupart, fort peu solubles dans les liquides organiques, et partant, difficilement éliminables.

Le problème de la solubilisation peut être abordé de deux côtés, par combinaison ou par oxydation. J'ai tracé tout à l'heure le cadre de la *solubilisation par oxydation*; envisageons maintenant la *solubilisation par combinaison*.

Elle consiste à combiner les résidus azotés qui encombrant les tissus et la circulation avec des médicaments qui les solubilisent et les rendent ainsi plus facilement entraîna- bles.

Remarquons, à ce propos, que nombre de médicaments classés parmi les antipyrétiques, parce qu'on s'est borné à considérer leur action secondaire sur la température, ne diminuent pas les oxydations et que, s'ils abaissent la température, c'est en entraînant hors de l'organisme une certaine quantité de ces extractifs peu solubles et toxiques; car l'élévation de la température et la gravité des symptômes dépendent, pour une forte part, de la présence dans le sang et les tissus d'extractifs incomplètement oxydés qu'il y a tout intérêt à brûler pour hâter leur élimination.

Après l'action de ces médicaments, l'urine renfermera plus de matériaux azotés qu'avant leur administration, et la méthode que je propose réalise absolument le contraire de la méthode antipyrétique, qui appuie son jugement à la fois

1. ALBERT ROBIN. — Essai d'urologie clinique. La fièvre typhoïde. Thèse de Paris, 1877.

sur l'abaissement de la température et la diminution des résidus urinaires, et qui croit qu'en agissant ainsi elle ne néglige aucune des faces du problème qu'elle poursuit. Elle laisse cependant de côté la grosse question de la rétention, qui prime largement toutes les autres, comme je l'ai surabondamment établi. Et comme les moyens dont il va être question sont classés aussi parmi les antipyrétiques, on assistera à cet effet paradoxal de médicaments qui abaissent la température en *paraissant* augmenter les combustions.

Or, il n'en est rien : car l'augmentation *relative* des matériaux azotés de l'urine ne provient pas d'une augmentation parallèle de la destruction organique, mais d'un départ plus rapide des matériaux retenus; et si la température baisse, ce n'est pas parce que les oxydations diminuent, mais parce que des principes toxiques et pyrétiques encombrant le sang et les tissus sont éliminés au dehors à la faveur du médicament qui les solubilise.

J'insiste en passant sur cette *face nouvelle de l'antipyrexie* qui, après s'être trop longtemps confinée dans le critérium de la température, a trouvé une échappée plus étendue, en associant aux modifications thermiques le taux des oxydations, mais qui ne deviendra réellement scientifique que lorsqu'elle envisagera aussi tous les actes chimiques intra-organiques qui sont des producteurs de chaleur au même titre que les oxydations.

A. *Médicaments solubilisants*. — Parmi les *médicaments solubilisants* bien étudiés, deux semblent remplir les conditions nécessaires, ce sont le *salicylate* et le *benzoate de soude*. Ces deux agents, au lieu de s'oxygéner dans l'organisme, s'y combinent avec des éléments azotés dont le glyco-colle peut être considéré comme le type, et se convertissent en acides azotés beaucoup plus solubles que l'extractif qui entre dans leur composition.

L'*acide salicylique* se retrouve donc dans l'urine sous forme d'*acide salicylurique*, et l'*acide benzoïque* sous forme d'*acide hippurique*. En un mot, on introduit dans l'organisme

un composé ternaire, et on retrouve dans l'urine un corps quaternaire qui s'est chargé d'azote au passage.

J'étudierai en premier lieu l'acide benzoïque et le benzoate de soude, qui méritent toutes les préférences.

Voyons d'abord ce qui se passe chez l'homme sain. Parmi les expériences que j'ai instituées pour élucider ce sujet, j'en choisirai trois dans lesquelles l'acide benzoïque a été administré pendant 4, 6 et 7 jours, à des individus bien portants et soumis préalablement pendant 2 et 3 jours au régime d'entretien.

Les matériaux solides subissent, dans les trois cas, une légère diminution; l'urée s'abaisse, au contraire, dans de plus fortes proportions, et par suite, le rapport de l'urée aux matériaux solides tombe à un taux très amoindri. Par conséquent, on pourrait induire de ces modifications que, chez l'homme sain, l'acide benzoïque diminue la désintégration organique, et qu'il paraît tendre à restreindre les oxydations.

Mais si l'acide benzoïque s'élimine lui-même sous forme d'un composé azoté, où trouvera-t-il l'azote nécessaire, si ce n'est dans les éléments de première désassimilation qu'une évolution plus parfaite transforme en urée? Donc, chez l'homme sain, dans l'état d'équilibre azoté, l'acide benzoïque employé à des doses modérées prend, pour former de l'acide hippurique, l'azote là où il le trouve, c'est-à-dire dans les produits de la désassimilation azotée qui devraient servir à former de l'urée. S'il paraît abaisser les combustions, c'est parce qu'il entraîne sous une autre forme une partie des principes destinés à être brûlés.

Si cette vue est exacte, on devra trouver, après l'action de l'acide benzoïque, l'azote total de l'urine augmenté et l'azote de l'urée diminué; et s'il est vrai que ce médicament ne diminue l'urée que parce qu'il entraîne les déchets à l'aide desquels elle se forme et non parce qu'il diminue réellement les combustions, on devra assister à l'augmentation de l'azote de l'urée, quand on élèvera la ration alimentaire azotée ou quand on augmentera la désintégration azotée sans accroître

parallèlement la quantité d'acide benzoïque administré.

L'expérience démontre qu'il en est bien ainsi, comme on peut s'en rendre compte par l'examen du tableau ci-dessous.

Action de l'acide benzoïque sur l'élimination de l'azote total et de l'urée.

DATES.	AZOTE DES ALIMENTS calculé d'après les tables de Koenig.	AZOTE TOTAL de l'urine.	AZOTE DE L'URÉE.	AZOTE DES COMPOSÉS autres que l'urée.	RAPPORT DE L'AZOTE de l'urée à l'azote total.	OBSERVATIONS.
9 déc.	8,500	7,396	6,379	1,017	86,200	
10 —	11,700	10,039	6,166	3,873	61,500	3 gr. acide benzoïque.
11 —	11,900	10,277	7,933	2,344	77,100	2 gr. — —
12 —	11,500	10,004	8,323	1,678	83,200	
13 —	10,800	9,435	8,597	0,838	91,100	

Le médicament n'exerce donc pas, à proprement parler, une action directe sur les combustions, et s'il paraît les modérer, c'est tout simplement parce qu'il entraîne le combustible.

Une deuxième série d'expériences faites sur des typhiques confirme les données précédentes et prouve que les benzoates, qui ont un rôle éliminateur si actif sans abaisser l'activité oxydante de l'organisme, sans accroître le mouvement de désintégration, remplissent très exactement le but thérapeutique proposé.

Puisque l'acide benzoïque n'augmente pas la désintégration, la décharge de matériaux solides qu'il provoque provient en partie d'une meilleure utilisation des produits de la désassimilation des typhiques, et pour une autre part, des produits azotés entraînés par l'acide benzoïque sous forme d'acide hippurique; cet entraînement, loin d'entraver la combustion des extractifs azotés que l'acide benzoïque n'élimine pas, paraît favoriser au contraire leur oxydation, puisque le rapport de l'urée aux matériaux solides augmente dans la grande majorité des cas.

Quel que soit donc le point de vue auquel on se place, les benzoates trouvent dans la rétention des extractifs une indication de première valeur qu'ils sont absolument aptes à remplir.

Tout ce qui précède s'applique au *salicylate de soude*; mais celui-ci rencontre une grosse contre-indication dans l'action nocive qu'il exerce parfois sur le rein.

Quand on emploie le benzoate de soude, il faut se garder des doses élevées. On peut calculer qu'en moyenne 75 p. 100 de l'acide benzoïque ingéré passent dans l'urine sous forme d'acide hippurique; 4 p. 100 se retrouvent à l'état de benzoate de soude, et 21 p. 100 sont décomposés et s'éliminent par une voie autre que l'urine. Au-dessus de 2 grammes, cette proportion d'acide benzoïque inutilisé croît considérablement, d'autant qu'on sait, depuis Th. Weyl et B. von Anrep, que l'organisme des fébricitants transforme l'acide benzoïque en acide hippurique avec moins d'intensité que celui des individus sains. La dose de benzoate de soude variera donc entre 2 et 4 grammes. L'irritabilité gastrique et l'*albuminurie notable* contre-indiquent l'usage du benzoate, parce que J. Jaarsweld, J. Stockvis et F. Kronecker ont découvert que la synthèse de l'acide hippurique était sensiblement diminuée dans les néphrites aiguës.

B. *Médicaments divers à étudier.* — Les acides benzoïque et salicylique ne sont pas les seuls composés qui jouissent de la propriété de fixer de l'azote dans leur passage à travers l'organisme.

Un grand nombre de produits se transforment dans l'économie en acide benzoïque et en acides aromatiques par un procédé d'oxydation, et ceux-ci s'éliminent à leur tour par les urines en combinaison avec le glyco-colle.

Le *toluène*, le *xylène*, le *mésithylène*, le *cymène*, sont dans ce cas. Il en est de même de l'*éthyl* et de la *propylbenzine*, des dérivés bromés, chlorés et nitrés des carbures aromatiques et de plusieurs autres substances aromatiques comme la *benzylamine*, la *benzamide*, l'*acétophénone*, l'*acide cinnamique*, l'*acide phénylpropionique*, l'*acide quinique*.

Les dérivés substitués de l'acide benzoïque se convertissent aussi en dérivés substitués de l'acide hippurique; tels sont les acides *métachlorobenzoïque*, *métanitrobenzoïque*, *oxybenzoïque* qui se retrouvent dans l'urine sous forme d'acides *métachlorohippurique*, *métanitrohippurique*, *oxyhippurique*, dont l'un n'est autre que l'acide salicylurique.

Enfin les acides *toluïque*, *anisique*, *cuminique*, *phénylacétique*, se transforment dans l'organisme en acides analogues à l'acide hippurique. Ce sont les acides *tolurique*, *anisurique*, *cuminurique*, *phénacéturique*.

Je ne puis donner actuellement que de courtes indications sur l'utilisation possible de quelques-uns de ces nombreux produits, et je me borne à indiquer cette voie nouvelle de la thérapeutique qui consiste à éliminer de l'organisme un produit dangereux et peu soluble en le transformant par combinaison en un composé inoffensif et soluble.

Mais en dehors de ce qui a été énoncé au sujet des acides benzoïque et salicylique, tout est à faire dans cette direction. Il ne semble pas douteux qu'on ne trouve, parmi les corps dont l'énonciation précède, quelque composé qui jouisse d'utiles propriétés thérapeutiques et dont l'on puisse poursuivre l'application.

Ce qu'il est possible de dire de suite, c'est que les acides métanitro et métachloro-benzoïque ne sauraient être employés à cause de la très faible solubilité de leurs dérivés, les acides métanitro et métachloro-hippurique; les acides tolurique, mésitylénurique, cuminurique, qui se dissolvent aussi dans l'eau avec grande difficulté, encourent le même reproche. Au contraire, les acides paratolurique et phénacéturique, qui passent dans l'urine après ingestion du toluol et de l'acide phénylacétique, sont beaucoup plus solubles.

L'acide *méthylsalicylique* et ses sels sodiques peuvent être administrés aux mêmes doses que l'acide salicylique et le salicylate de soude; ils paraissent moins nocifs que ces derniers, mais leur action immédiate sur la température est aussi moins marquée.

L'acide *anisique*, dont Bertagnini a déjà étudié les transformations et l'action sur l'organisme, peut être ingéré à la dose de 6 grammes d'anisate de soude sans le moindre inconvénient. Il abaisse légèrement la température, mais la plus grande partie de la dose passe inaltérée dans l'urine, et l'acide anisurique formé est en minimes proportions. En outre l'acide anisurique jouit d'une très faible solubilité, ce qui est une contre-indication à l'emploi que nous en voulons faire.

L'acide *phénylacétique* jouit, d'après Wernich, de propriétés antiseptiques assez accentuées. L'acide phénacéturique paraît être le seul produit auquel il donne naissance; il est très soluble dans l'eau chaude et beaucoup plus soluble dans l'eau froide que l'acide hippurique.

Tels sont les courts documents que je puis fournir actuellement sur ces médicaments d'avenir; ils suffisent pour montrer que si la méthode est acceptée, les moyens de la mettre en œuvre ne feront pas défaut.

Dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne pouvons compter que sur les acides benzoïque et salicylique, et j'avoue que toutes mes préférences sont pour l'acide benzoïque et le benzoate de soude qui sont moins nocifs pour l'estomac et qui, à dose égale, entraînent plus d'azote que l'acide salicylique, à la condition qu'on ne s'écarte pas des règles d'administration recommandées plus haut.

Voilà donc une étude aussi intéressante que nouvelle dont les applications s'étendent à toutes les maladies dans lesquelles il est nécessaire de faciliter l'élimination d'extraits contenus en excès dans les plasmas, et qui ne peut manquer de donner de féconds résultats, d'autant que la plupart des composés dont il s'agit jouissent aussi des propriétés antiseptiques.

Dans le choix que l'on aura aussi à faire parmi ces agents, on ne devra pas perdre de vue qu'il y a lieu d'éliminer ceux qui dépriment le système nerveux, altèrent les globules rouges ou diminuent les oxydations.

2° Dissolution des résidus toxiques solubilisés.

Les résidus étant solubilisés, il faut fournir à l'organisme un véhicule qui les dissolve et les entraîne au dehors. Cette indication est réalisée par les *boissons abondantes* qui constituent, avec les bains froids, les deux points capitaux de la thérapeutique des infections.

Non seulement les grandes ingestions de liquide remplissent le rôle physique de dissolvant et d'éliminateur, mais j'ai prouvé jadis qu'elles causaient une action accélératrice sur les oxydations, sans augmenter la désintégration cellulaire¹. Sous l'influence de l'eau pure, on voit augmenter sensiblement dans l'urine les proportions d'acide sulfurique, de chlore, d'acide phosphorique et de potasse, c'est-à-dire que l'eau pure, tout en favorisant les oxydations et la dépuration organiques, augmente les pertes en matériaux salins et joue un rôle déminéralisateur. Or, j'ai montré à maintes reprises quelle place importante tenaient dans la nutrition les matériaux inorganiques et quels étaient les dangers de la *déminéralisation organique*. Les médications et les médicaments déminéralisateurs doivent donc être proscrits du traitement des infections. Aussi, malgré ses autres avantages, l'eau pure sera remplacée par des boissons renfermant les mêmes principes salins que l'organisme, c'est-à-dire par le *lait* et le *bouillon*, qui pris à la dose de deux à trois litres nourrissent et stimulent par leurs éléments alibiles, fournissent la quantité d'eau nécessaire pour dissoudre les déchets organiques, aident aux oxydations sans accroître la désintégration, entraînent au dehors les déchets dissous et remplacent par les sels qu'ils introduisent les sels analogues que le volume du liquide ingéré fait éliminer en excès.

Ces boissons abondantes ont encore d'autres effets qu'il est bon de rappeler. En diminuant la concentration du sang, elles

1. ALBERT ROBIN. — Essai d'urologie clinique. La Fièvre typhoïde, Paris, 1877.