pent, en tout ou en partie, à la combustion reparaissent en nature dans les sécrétions où on les retrouve soit directement, soit par des réactions appropriées.

La combustion vasculaire ou interstitielle n'étant pas suffisamment active, ou l'élimination secrétoire restant au-dessous de sa tâche, il peut y avoir *accumulation médicamenteuse*, c'est-à-dire cumulation d'une ou de plusieurs doses, qui auraient dû déjà être détruites, avec les doses nouvelles que le malade prend journellement. Voilà un premier exemple de l'accumulation matérielle d'un médicament.

Dans un deuxième cas, les médicaments se cantonnent dans un point de la circulation, en sortent pour y rentrer de nouveau, s'y concentrent et produisent là un véritable emmagasinement de substances, simplement médicamenteuses dans le principe, mais qui arrivent à réaliser des effets toxiques généraux ou locaux. C'est un autre exemple d'accumulation matérielle.

Quelquefois enfin les conditions physiologiques de l'absorption locale ayant manqué, ou celles de réceptivité générale faisant défaut momentanément, comme dans certaines grandes perturbations de l'économie, les doses paraissent insuffisantes alors qu'elles étaient momentanément inertes ; on les élève, et l'organisme rentrant dans ses conditions normales, on voit des effets d'accumulation se produire.

Un dernier fait, d'ordre tout vital, consiste en ceci, que les premières doses ont monté les organes sur lesquels se concentre l'action médicamenteuse à un rhythme tel qu'une dose usuelle développe des effets en disproportion avec elle. On a ainsi produit un véritable *éréthisme médicamenteux* de tel ou tel organe.

Ces quatre chefs comprennent, je le crois du moins, tous

les faits d'accumulation médicamenteuse que l'on constate journellement dans la pratique et à propos desquels on invoque, avec une complaisance si paresseuse, le fait d'idiosyncrasies particulières.

Lorsque le travail de destruction ne s'empare pas des médicaments organiques, ils sont, je l'ai dit, éliminés par les sécrétions après avoir impressionné l'économie. L'appareil uro-poïétique est la plus usuelle de leurs voies d'élimination ; aussi les retrouve-t-on en substance dans les urines, et leur recherche par le microscope ou par leurs réactifs appropriés est-elle une des préoccupations de la chimie toxicologique. La science des médicaments profite de ces essais, mais elle devrait les instituer elle-même dans des conditions mieux en rapport avec le but qu'elle poursuit, faire en un mot pour tous les alcaloïdes ce que Briquet a si bien fait pour la quinine (1), étudier avec diverses doses, et dans les circonstances différentes d'âge, de sexe, de modalités de l'état hygide ou morbide, le temps que met chaque substance de chaque catégorie à paraître dans les urines et le temps pendant lequel elle s'y manifeste, de façon à maintenir l'économie pendant un temps suffisant sous l'action d'une substance sans l'accabler de doses superflues de celle-ci.

Qu'on suppose, d'un autre côté que, pour une raison ou pour une autre, les organes d'élimination fonctionnent mal, il y aura, entre le moment où l'agent aurait dû être éliminé et celui où il aura été brûlé entièrement dans le sang, un intervalle pendant lequel, si de nouvelles doses sont données, une occasion d'*accumulation* se produira. Ce fait a été mis en relief et interprété par M. Cl. Bernard qui a vu la liga-

(1) Briquet, *Traité du Quinquina et de ses préparations*. Paris, 1855.

ture des artères rénales chez des chiens curarisés amener promptement la mort par accumulation de ce poison.

C'est là une simple hypothèse sans doute, mais ne prend-t-elle pas un haut degré de vraisemblance quand on songe à ce qui se passe pour quelques médicaments minéraux, les sels de potasse par exemple ? On n'ignore pas que ces sels, si inoffensifs, si peu toxiques en apparence, déterminent quelquefois inopinément des accidents graves, si ce n'est mortels. C'est ainsi que l'innocent sulfate de potasse dont on faisait jadis, comme purgatif, un usage si ordinaire, dans les maladies réputées *laiteuses*, s'est vu reprocher, et non sans raison, d'avoir déterminé la mort dans quelques cas. En 1843, les journaux de médecine citaient des faits de ce genre et les rapprochaient d'autres antérieurement publiés. Pereira a réuni dans son ouvrage (1) trois observations d'accidents de cette nature. On crut que le sel de potasse était mélangé d'une substance toxique, mais l'analyse chimique ne confirma pas cette hypothèse ; la rapidité de la mort empêcha de la rapporter à une inflammation gastro-intestinale ; la physionomie cholériforme des accidents montrait, à ne pas s'y tromper, qu'ils étaient consécutifs au passage du sel de potasse dans la circulation. J'y vois, pour mon compte, un fait d'accumulation et pas autre chose. L'émonctoire urinaire chargé d'éliminer ce sel, fonctionnant probablement d'une manière vicieuse, le sérum s'est trouvé, sans pouvoir s'en débarrasser, chargé d'une quantité surabondante de cette substance ; or, il est normalement alcalinisé par la soude, et on comprend, sans pouvoir aller plus loin dans cette explication, qu'un changement aussi radical dans l'état chimique du sang puisse amener une perturbation mortelle.

(1) J. Pereira, *Materia medica and therapeutics*, t. I, p. 504.

Et de là cette règle : de toujours s'enquérir du fonctionnement des reins quand on donne des sels de potasse à hautes doses, d'en réduire la quantité si les urines restent rares, et de diluer ces sels dans une grande quantité d'eau.

Martin-Solon a insisté avec un instinct pratique remarquable, mais sans théoriser cette recommandation, sur la nécessité, quand on traite le rhumatisme aigu généralisé par sa méthode, c'est-à-dire par l'emploi du nitre à hautes doses, de ne pas mettre plus de 10 grammes de cette substance par pot de tisane. L'abondance des boissons aqueuses place, en effet, le rein dans des conditions d'élimination active du sel de potasse. Je dirai incidemment, à ce propos, que j'ai suggéré la pensée de remplacer dans ces cas, le nitrate de potasse par le nitrate de soude pour se mettre à l'abri d'accidents pareils (1). A petites doses, cette substitution ne serait plus justifiée. M. Balard, se fondant sur des considérants de même nature a aussi proposé de remplacer le bromure de potassium par le bromure de sodium; ce serait, suivant lui, un moyen de simplifier l'expérimentation et de séparer les effets physiologiques propres au brôme de ceux imputables à la potasse qui place le sérum dans des conditions chimiques anormales (2). Il est d'observation que chez les albuminuriques certains médicaments agissent, à dose égale, avec une plus grande activité, ce qui est probablement la conséquence d'une élimination ralentie. M. Bouchard a communiqué à la Société de biologie, dans sa séance du 21 juin 1873, des faits

(1) Je n'ai essayé qu'une fois le nitrate de soude à hautes doses comme substitutif du nitrate de potasse, par la méthode de Martin-Solon, dans le traitement du rhumatisme articulaire généralisé ; je ne saurais dire, par conséquent, si ce sel, plus inoffensif que l'autre, a les mêmes avantages, mais il y a de fortes raisons pour le penser.

(2) Balard, *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*. Séance du 18 avril 1870.