chloroforme et de l'opium. Il y a dans cette voie un vaste champ d'études qui s'ouvre devant les travailleurs. Ce n'est pas qu'il soit inexploré, mais les résultats auxquels sont arrivés les expérimentateurs ne concernent qu'un petit nombre de substances; et ils n'ont pas un caractère tel de certitude, qu'ils s'imposent à la conviction. L'action synergique (pour me servir d'une application heureuse de ce mot faite par M. Gubler au sujet qui nous occupe), n'est guère démontrée que pour le chloroforme et la morphine, comme je viens de le dire, et aussi pour l'opium et la ciguë; au delà tout est encore douteux et appelle de nouvelles recherches. J'ai signalé plus haut (*voy.* page 56) la synergie de la quinine et de l'aloès. Il est bien probable que ces faits d'exaltation des propriétés d'un médicament par l'emploi simultané d'un autre médicament deviendront plus nombreux à mesure que la thérapeutique expérimentale réalisera des progrès et qu'elle arrivera à en déterminer les conditions; mais actuellement elle ne peut que réunir des faits isolés qui serviront plus tard à des généralisations, aujourd'hui impossibles.

Toutefois l'induction pressent que cette action synergique ne peut se produire que par l'un des mécanismes suivants : ralentissement de l'élimination de l'une des substances sous l'influence de l'autre ; — action concordante des deux médicaments produisant les mêmes effets que l'augmentation de la dose de l'un d'eux; — éréthisme développé par l'un des médicaments dans l'organe ou l'élément d'organe sur lequel le second porte électivement son action.

Les faits de synergie médicamenteuse ont certainement de l'intérêt, mais il s'efface devant celui des antagonismes des médicaments entre eux. M. Gubler a proposé (1) de remplacer le mot *antagonisme* par celui d'*antidotisme*, mais j'y vois l'inconvénient de concentrer l'attention sur une seule des applications de l'antagonisme, celle qui a trait à la neutralisation dynamique des poisons par des substances d'action opposée; l'*antagonisme*, au contraire, suppose l'opposition des effets sans acception du parti que l'on peut en tirer.

(1) Gubler. *Dict. encyclop. des sciences médicales*, article ANTIDOTES.

Cette question de l'antagonisme médicamenteux a surtout été étudiée dans ces dernières années à propos de l'opium et de la belladone, qui ont été considérés comme des antidotes l'un de l'autre; des faits toxicologiques et cliniques nombreux ont été produits pour démontrer la réalité de cet antagonisme, et le laudanum est devenu un moyen en quelque sorte usuel pour combattre les accidents que produisent parfois, chez les sujets impressionnables, les injections de sulfate d'atropine. D'un autre côté, on a cru voir que des injections simultanées de morphine et d'atropine ne produisaient ni l'atropisme, ni le morphinisme dans la proportion où chacun de ces états se serait développé si on avait injecté seulement l'une de ces substances. Cet antagonisme de la morphine et de l'atropine n'est pas toutefois admis par tous les observateurs. Brown-Séquard, Erlenmayer, Fraigniaud, etc., ont tiré de leurs expériences la conclusion que cet antagonisme n'existait pas, et MM. Gubler et Labbée, qui ont consacré à cette question une savante étude critique (1), concluent que l'antagonisme des deux médicaments n'est que partiel (telle est, par exemple, leur action opposée sur la pupille); mais qu'ils ont au contraire des effets synergiques d'une sphère d'action plus générale. Que conclure de ce débat?

(1) A. Gubler et Ernest Labbée, *De l'Antidotisme ou de l'Antagonisme thérapeutique*. (*Bullet. de thérapeutique*, 1873, t. LXXXII, p. 510 et 556.)

Peut-être cette divergence d'opinions ne tient-elle qu'à la diversité des conditions dans lesquelles ces deux médicaments ont été opposés l'un à l'autre. C'est au moins ce que la lecture des observations invoquées par les deux camps tendrait à faire penser. Peut-on aujourd'hui comparer des faits dans lesquels on a employé indifféremment l'opium et la morphine; où l'on a mélangé des doses toxiques et des doses médicamenteuses; où l'on a conclu des animaux à l'homme? Que prouvent ces expériences de Brown-Séquard, qui lui ont montré que des animaux *empoisonnés* par l'opium meurent aussi vite quand on leur donne de la belladone que quand ils sont soumis à l'action de l'opium seul? La dose n'est-elle donc rien, et n'est-il pas possible que l'organisme écrasé par des doses toxiques d'opium ne puisse plus sentir l'action de la belladone? Quand on voit un désaccord aussi flagrant entre des observateurs également recommandables et invoquant les uns et les autres des faits précis, on doit, comme l'a si judicieusement fait remarquer M. Cl. Bernard, au lieu de nier les faits, les accepter, mais demeurer convaincu que la méthode expérimentale qui a présidé à leur constatation a été défectueuse par quelque côté.

Ce que je dis ici de l'antagonisme de la morphine et de l'atropine, je pourrais le dire aussi de l'antagonisme de l'opium et de la strychnine, et à plus forte raison de celui de la strychnine et de l'opium; de l'antagonisme de la strychnine et du bromure de potassium; de la strychnine et du chloroforme; du chloral et de la strychnine; de cet alcaloïde et de l'ésérine; de la strychnine et du curare; de l'atropine et de l'ésérine; de l'atropine et de la muscarine; du chloroforme et de l'éther; de l'opium et du sulfate de quinine; de l'iode et du brome, etc.

L'antagonisme est partiel ou général; toxique, thérapeutique ou posologique. L'antagonisme partiel est celui des médicaments qui produisent sur le même organe des effets physiologiques opposés; tel est l'antagonisme partiel de la belladone et du *physostygma venenosum* relativement à la pupille, l'une dilatant, l'autre resserrant l'orifice pupillaire; tel est aussi l'antagonisme partiel des médicaments relativement à leur action sur les vaso-moteurs etc. L'antagonisme général devrait aboutir, par une combinaison de doses, à une annihilation complète des effets d'une substance par une autre qui est en antagonisme avec elle. L'antagonisme toxique repose précisément sur cette neutralisation dynamique générale; l'antagonisme thérapeutique sur des faits de neutralisation dynamique partielle. C'est en cela que consistent l'action des correctifs et le bénéfice des associations médicamenteuses (1).

L'admission des médicaments antidotes d'autres médicaments ou poisons est chose grave et qui demande une démonstration expérimentale sévère; car si, recherchant cet effet d'antagonisme, c'est-à-dire attribuant à un agent une vertu de *spécifique* contre la maladie *spécifique* que réalise un poison, on donne l'antagoniste, comme on donne le sulfate de quinine dans les fièvres des marais, le mercure dans la syphilis, etc., on attendra le résultat sans rechercher d'autre indication que l'indication causale, ce qui, en cas de faillibilité de l'antidote, peut avoir sa gravité. Je m'associe donc pleinement aux réserves prudentes posées par MM. Gubler et Labbée dans le travail que je citais tout à l'heure (2).

(1) Voy. chapitre III, POLYPHARMACIE ET ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES, article II, *Associations médicamenteuses*, p. 51.

(2) Gubler et E. Labbée, *loc. cit.*, p. 563.

Quant à l'antagonisme posologique, il embrasse tous les faits d'incompatibilité médicamenteuse qui reposent sur l'action chimique que les substances exercent les unes sur les autres pour se décomposer, se précipiter à l'état insoluble. L'étude des incompatibilités posologiques est l'une des parties importantes de l'art de formuler.

ARTICLE III

CONDITIONS POSOLOGIQUES

Les variations que les conditions de posologie introduisent dans l'action et les effets d'un même médicament sont nombreuses ; il importe de les connaître et d'avoir dans l'esprit et dans la main les ressources qui nous permettent à volonté de les créer ou de les éviter. La forme du médicament, sa voie d'introduction, ses doses, son isolement d'autres substances ou son association avec elles, ses modes divers d'administration, sont autant de causes de variations dans son action et dans ses effets. Il ne faut pas, en effet, s'imaginer qu'il n'y ait qu'un médicament dans une même substance, il y a en lui toute une gamme de médicaments, très-diversifiés quant au nombre, si les nuances qui les séparent sont peu tranchées. La *posologie expérimentale* doit révéler précisément l'importance de toutes ces conditions qui concourent si puissamment aux résultats d'un traitement.

§ 1. — Forme posologique.

On ne saurait véritablement croire que l'action des médicaments soit, à dose égale, indépendante de la forme qu'ils revêtent, et je signale comme un abus véritable de la posologie contemporaine la substitution, à peu près générale, des médicaments secs aux médicaments dissous. C'est ce que j'appellerai volontiers la *xérothérapie* par analogie avec le mot *xérophagie* qui exprime l'idée de diète sèche (1). La posologie actuelle est le règne des poudres et des pilules et il y a lieu de se demander souvent si l'inertie apparente de certaines prescriptions ne dépend pas autant de ce mode d'administration du médicament que du médicament lui-même. L'axiome « *corpora non agunt nisi sint dissoluta* » s'applique à aussi bon droit à la thérapeutique qu'à la chimie ; et j'estime qu'il vaut mieux dissoudre les médicaments susceptibles d'être dissous, que de confier ce soin à des conditions éventuelles et qu'ils peuvent ne pas rencontrer en traversant la filière digestive. Dissoudre les médicaments solubles et pulvériser jusqu'aux limites de l'atténuation possible les médicaments solides, tel est le double principe d'une posologie jalouse d'arriver à ses fins, et plus soucieuse de guérir les malades que de leur épargner des sensations pénibles.

Il est une école thérapeutique qui a singulièrement exagéré toutefois, dans un intérêt doctrinal, l'influence exercée sur les actions médicamenteuses par l'état moléculaire des substances que l'on emploie. Je veux parler de l'école homœopathique qui, tombant dans une erreur ancienne que j'ai déjà combattue, voit dans le médicament un agent doué d'une force, d'une propriété virtuelle, dynamique, comme l'est la force vitale elle-même, étroitement emprisonnée dans

(1) Dérivé de ξηρος, sec, et φαγω, je mange. Ce mot était employé par Tertullien et Origène pour désigner la privation particulière que s'imposaient des fidèles zélés pendant les premiers carêmes et qui consistait dans l'usage exclusif d'aliments secs ; plus anciennement encore, la xérophagie était un des procédés de l'entraînement auquel étaient soumis les athlètes chez les Grecs (Fonssagrives, *Hyg. aliment.*, etc., p. 537).