

bromures, iodures, etc., quelques substances organiques, résine de copahu, quelques alcaloïdes); 2° en partie sans modification, en partie après métamorphose (alcool, tannin); 3° après modification : *a*) isomérique (ex. : quinine qui s'élimine à l'état de quinidine); *b*) après combinaison (ex. : oxydation des acides acétique, citrique, transformés préalablement en acétates, citrates, etc.); *c*) après dédoublement (ex. : le nitrate d'argent se transforme d'abord en chlorure qui se dédouble ensuite en donnant du chlorure de sodium et de l'argent).

Les médicaments n'exercent parfois leur action curative que sur leurs voies d'élimination, par exemple : l'essence de térébenthine sur les voies respiratoires, le copahu sur la muqueuse urétrale, le chlorate de potasse sur la muqueuse buccale.

5. Action des médicaments.

La partie de la thérapeutique qui étudie l'action physiologique des médicaments porte le nom de *pharmacodynamique*, qui, au sens étymologique du mot, signifie force active des médicaments. Elle comprend non seulement l'action physiologique sur l'homme sain ou sur les animaux, mais encore l'étude des modifications qu'elle imprime à l'organisme malade ou *pharmacothérapie* (Hayem).

Gubler reconnaît aux médicaments trois espèces d'actions : 1° *actions mécaniques*, telles que l'action laxative de l'huile d'amandes douces, l'action des poudres inertes (charbon, sous-nitrate de bismuth); 2° *actions chimiques* : ce sont de beaucoup les plus nombreuses; elles agissent en modifiant chimiquement les éléments constituants du corps ou leurs produits; 3° *actions dynamiques* : ce sont celles qui résultent de changements dans l'état moléculaire des corps; en dégageant de la chaleur ou de l'électricité, certaines substances fournissent aux éléments anatomiques des forces qu'ils seraient obligés, sans cela, de fabriquer eux-mêmes. On admettait autrefois des

actions de présence; cette idée est aujourd'hui abandonnée.

Soulier attache une importance extrême à l'*action de contact*, qu'il croit suffisante pour produire une réaction physiologique, une modification thérapeutique. « Au delà de l'action de contact, on court le risque d'une action chimique, c'est-à-dire toxique. L'action de contact est d'ordre physique¹. » Avec la plupart des auteurs nous croyons, au contraire, que les modifications médicalementes consistent le plus souvent en une combinaison temporaire. Le protoplasma de la cellule impressionnée par l'agent médicamenteux réagit en modifiant sa nutrition et son fonctionnement normal ou troublé. Cette notion explique l'*électivité médicamenteuse*, laquelle résulterait alors de l'affinité plus ou moins grande du médicament pour tel ou tel protoplasma (Cl. Bernard); cette affinité est d'ailleurs variable elle-même à l'état de santé et à l'état de maladie (Hayem). Qui dit action physique ne dit pas nécessairement action de contact. Ainsi la déshydratation de l'élément nerveux que l'on suppose produite par l'éther et le chloroforme est une action physique, mais non simplement de contact (Lépine).

L'action médicamenteuse peut s'exercer : 1° près du lieu d'application du médicament; ex. : dilatation de la pupille par un mydriatique; 2° à distance par cheminement; ex. : vermifuges, antiseptie intestinale; 3° à distance par l'intermédiaire de la circulation : ainsi agissent la plupart des médicaments absorbés; 4° à distance par action réflexe; ex. : révulsifs.

L'action d'un médicament ne peut être actuellement établie qu'après expérimentation sur les animaux. On a tout d'abord expérimenté les médicaments que l'empirisme avait légués à la médecine moderne; puis, l'attention s'est portée sur les substances de même série chimique qu'on a supposées, avec quelque raison, douées de propriétés analogues.

1. Soulier, *Traité de thérapeutique*, Paris, 1892, préface, p. x.

La série d'études que nécessite l'introduction d'une substance nouvelle en thérapeutique a été magistralement exposée par Bouchard, qui a établi la méthode suivante¹ : On doit déterminer d'abord ce que Bouchard a désigné sous le nom d'*équivalent toxique* ou quantité de la substance, toxique pour l'unité du poids du corps, c'est-à-dire la quantité qui tue un kilogramme de matière vivante. Le degré de toxicité varie d'une espèce animale à l'autre ; il varie suivant l'âge et l'accoutumance, toutes choses qui diminuent la valeur pratique en médecine de l'équivalent toxique. Aussi, pour déterminer la valeur d'une substance, ne suffit-il pas d'avoir déterminé son équivalent toxique ou *la dose qui tue*, il faut encore savoir celle « qui provoque les premiers symptômes physiologiques, les premiers troubles fonctionnels, » en un mot l'*équivalent thérapeutique*, c'est-à-dire la dose maniable en thérapeutique, sans craindre de produire l'empoisonnement.

Pour éviter les incertitudes et les variations que produirait fatalement l'ingestion stomacale, pour éviter la lenteur relative d'action et parfois le danger des injections hypodermiques (s'il s'agit, par exemple, d'inoculer une substance septique), on détermine les équivalents toxiques et thérapeutiques par la méthode des injections intra-veineuses qui, seule, permet d'évaluer d'une façon certaine la quantité de substance active contenue dans le sang au moment où apparaît le premier effet.

Pour déterminer les équivalents toxiques et thérapeutiques, il faut que la substance à étudier soit en dissolution et ne puisse pas être précipitée dans le sang. Il faut, en outre, que la qualité et la quantité du dissolvant ne soient pas nuisibles par elles-mêmes.

Au point de vue de la *qualité*, on a préalablement déterminé la toxicité du dissolvant, qu'il est nécessaire d'employer à une dose inférieure à celle qui produirait le premier effet physiologique.

1. Ch. Bouchard, *Thérapeutique des maladies infectieuses*. Paris, 1889.

Au point de vue de la *quantité*, Bouchard a montré qu'on ne doit pas injecter plus de 40 centimètres cubes de solution par kilogramme d'animal. L'injection est poussée rapidement et avec une vitesse constante (un centimètre cube en une ou deux secondes).

Chemin faisant, on note les modifications qui surviennent chez l'animal, l'état du sang et de la circulation, la tension vasculaire, les troubles nerveux, ceux de l'appareil digestif et de l'appareil urinaire, ceux de la respiration.

Les résultats ainsi obtenus par l'expérimentation n'autorisent pas à conclure de l'animal à l'homme. Il est indispensable d'être renseigné sur les effets tardifs et d'avoir la certitude qu'ils ne pourront pas être nuisibles. Enfin il faut demander à la toxicologie les enseignements que l'étude des empoisonnements a pu fournir.

A ce moment seulement, on est autorisé à appliquer à l'homme les données acquises, en commençant par administrer des doses « vingt fois, cent fois, deux cents fois moindres » ; car telle substance inerte chez le lapin, comme la belladone, ou peu toxique chez le même animal, comme la morphine, pourra être douée d'une forte toxicité à l'égard de l'homme. Mais ce n'est là encore qu'une étude préliminaire au point de vue de la thérapeutique. Après cela, il reste encore à étudier les effets produits sur l'homme sain et sur l'homme malade, effets qui peuvent être notablement différents dans l'un et l'autre cas. A cette étude se rattachent : le mode d'absorption, les métamorphoses et l'élimination du médicament, les causes qui peuvent en faire varier l'action thérapeutique, le degré de tolérance et d'accoutumance de l'organisme à son égard, les effets de l'accumulation, les indications qui paraissent devoir résulter des données acquises, enfin le meilleur mode d'administration et les doses. La statistique juge en dernier lieu la valeur générale du médicament.

6. Des causes qui peuvent faire varier les effets des médicaments.

Nous avons laissé entrevoir que les effets des médica-

ments peuvent varier dans une assez large mesure. Ces variations tiennent soit à l'agent lui-même, soit surtout à l'organisme qui le reçoit (Gubler).

A. CAUSES INHÉRENTES A L'AGENT. — I. *Constitution anatomique des corps.* — Elle entraîne des modifications qui peuvent se manifester même dans les corps les plus voisins, comme ceux d'une série chimique de même ordre; par exemple les alcools, ou encore les alcaloïdes des solanées vireuses, qui présentent une échelle graduée dans les variations des effets obtenus. Il se peut même que de deux corps isomériques, comme la quinine et la quinidine, l'un soit très actif, l'autre inactif.

II. *Etat de division mécanique des substances.* — Plus elles sont divisées, plus elles sont actives; ainsi le fer réduit est plus actif que la limaille de fer.

III. *Le degré de solubilité.* — L'activité d'une substance est en raison directe de sa solubilité et varie suivant qu'elle est présentée sous une forme plus ou moins soluble; ainsi la quinine produit une action plus certaine en solution acide qu'en pilules ou cachets.

IV. *La dose.* — L'action est en rapport avec la quantité absorbée, et non avec la quantité ingérée; elle est en rapport aussi avec la quantité absorbée dans un temps donné, c'est-à-dire avec la rapidité de l'absorption.

Toutes choses égales d'ailleurs, si l'on peut dire d'une façon générale que l'intensité de l'action est proportionnelle à la dose, il faut se hâter d'ajouter que des différences de doses entraînent quelquefois, l'intensité mise à part, des effets différents, parfois même opposés. Les exemples de ce fait sont nombreux: une petite quantité d'opium est excitante, tandis qu'une dose plus forte provoque le sommeil. Une dose modérée d'atropine accélère le pouls, une dose plus forte le ralentit après l'avoir accéléré.

C'est ce que Lépine a étudié sous le nom de *phases contraires* de l'action de certains médicaments. Ces deux phases étant reconnues et déterminées, est-il possible, en modifiant la dose usuelle, d'obtenir d'un agent médica-

menteux un effet précisément inverse de celui qu'on est dans l'habitude d'attendre de lui? L'essai en est logique et aurait donné quelques bons résultats. Citons, d'après Lépine, quelques faits de Arndt (de Greifswald), « à la dose 0^{gr},015 à 0^{gr},05 l'ipéca exciterait l'appétit, tandis que, à la dose de 0^{gr},1 à 0^{gr},3, il le diminue en provoquant le dégoût; à la dose de 3 à 5 grammes, il serait anti-diarrhéique. L'huile de ricin, à la dose d'une demi petite cuillerée (ou d'un quart) serait également anti-diarrhéique. » Cependant, jusqu'ici du moins, il paraît douteux qu'on puisse reproduire ces effets contraires à volonté; « il ne faut pas s'attendre à voir se réaliser d'une manière invariable et constante, avec des médicaments, même sagement administrés, les deux phases contraires¹ ».

Il faut savoir aussi que, au-dessous de certaines doses efficaces, il n'y a pas d'effet produit (Gubler). De ce qu'une substance agit comme dix à une certaine dose, il ne s'ensuit pas qu'elle agira comme un à une dose dix fois moindre. Ainsi 30 grammes d'huile de ricin purgent modérément, 3 grammes ne produiront aucun effet purgatif.

V. *Le fractionnement de la dose.* — Le fractionnement permet de faire absorber des doses qui, administrées en une seule fois, seraient toxiques ou du moins susceptibles de produire des accidents (salicylate de soude, antipyrine, salol, etc.); parfois il est une condition sans laquelle une substance toxique ne pourrait pas être prescrite (opium chez les enfants). Il offre en outre l'avantage d'entretenir la continuité d'action des médicaments. D'autre part, certaines substances médicamenteuses n'agissent qu'à dose massive (quinine dans le paludisme, purgatifs). Enfin quelques autres produisent des effets différents suivant qu'elles sont données à dose massive ou à dose fractionnée (calomel, ipéca).

VI. *Le degré de concentration.* — En général, plus une substance est concentrée, plus elle est active, comme cela est évident pour l'alcool; mais, dans quelques cas,

1. Lépine, *Semaine médicale*, 1889, p. 437.

la concentration détermine une action topique capable de s'opposer à l'absorption et d'entraver l'action physiologique: ainsi l'ingestion d'une forte solution ammoniacale donne lieu à des lésions locales qui empêchent l'absorption de ce gaz et la production des troubles nerveux qu'on observe chez les animaux.

VII. *La forme médicamenteuse.* — Les médicaments sous forme liquide sont plus actifs que sous forme solide. La forme pilulaire ralentit l'absorption et par suite l'évolution des effets physiologiques; et même si le principe actif est incorporé à une substance trop compacte, la pilule peut ne pas être attaquée par les sucs digestifs et être rejetée sans avoir produit d'effet. D'autre part, la forme liquide permet d'éviter ou d'atténuer les effets locaux des médicaments irritants ou même caustiques sur les voies d'absorption.

VIII. *Association des médicaments.* — Elle peut avoir des effets avantageux et des effets nuisibles.

a) *Effets avantageux.* — On recherche l'association des médicaments dans plusieurs buts:

1° Pour augmenter l'effet thérapeutique par l'addition d'un médicament adjuvant, dit *synergique*; ces associations sont fréquentes (ipéca et émétique, antiseptiques et acides, etc.).

2° Pour masquer l'odeur ou la saveur d'un médicament; le médicament associé est dit *correctif*, c'est ordinairement une substance sans action propre.

3° Pour rendre l'absorption plus facile et plus certaine, on est quelquefois obligé d'associer au principe actif une substance, le plus souvent inerte, qui lui sert d'*excipient*. Les excipients ne sont pas toujours inertes, quelques-uns favorisent la conservation du principe actif, d'autres sont de véritables synergiques. Il en est au contraire qui affaiblissent certaines propriétés médicamenteuses: l'alcool, l'huile et la glycérine diminuent ou même annulent le pouvoir antiseptique du phénol, etc. (Koch, Wolffhügel, Lenti).

4° On associe souvent un médicament à un autre dans le but d'atténuer un inconvénient de l'un d'eux. C'est ainsi

que beaucoup de médecins associent l'opium à la quinine pour empêcher l'action irritante de ce corps sur l'estomac; l'opium au bichlorure de mercure pour s'opposer à la diarrhée que ce dernier médicament provoque facilement.

5° L'association est parfois un moyen d'assurer la solubilité d'une substance (acide chlorhydrique et phosphate de chaux, acide tartrique et sulfate de quinine, caféine et salicylate ou benzoate de soude).

6° Plusieurs substances peuvent être associées dans le but de répondre simultanément à plusieurs indications. Le kermès, par exemple, est souvent associé à l'opium dans la bronchite, l'un rendant l'exsudation bronchique plus liquide, l'autre en diminuant la quantité. Autant que possible, on ne doit rechercher d'associations qu'entre des médicaments très simples, seule façon de savoir ce que l'on fait, de graduer l'intensité de l'action thérapeutique et de discerner les effets produits par telle ou telle substance.

Dans la nature, un certain nombre de produits sont associés dans le même médicament. On a fort discuté sur les avantages qu'il y aurait à employer exclusivement des principes définis, chimiquement purs, comme les alcaloïdes et les glycosides, ou à administrer les préparations plus complexes des plantes¹. G. Sée et Laborde ont vivement soutenu la première proposition; Bucquoy, Hérard, Dujardin-Beaumetz, etc., ont montré qu'il est difficile, dans l'état actuel de la science, de négliger les préparations obtenues avec des produits végétaux, préparations dont quelques-unes sont fort efficaces à condition d'être exactement titrées, et fort utiles à condition d'être constantes dans leurs effets. Adrian objecte, d'autre part, que les alcalis organiques du commerce sont loin d'être plus fixes à ce point de vue que les préparations de plantes. On ne peut nier cependant que l'emploi de principes chimiquement et physiologiquement définis ne soit

1. Voir *Académie de médecine*, janvier 1889. *Congrès international de thérapeutique*, 1889, et *société de thérapeutique* 1891.

préférable à des produits complexes et variables dans leur composition comme le sont les préparations de plantes. Ces préparations sont un pis-aller, nécessité par l'insuffisance de nos ressources actuelles; il est certain qu'on en restreindra de plus en plus l'usage pour s'adresser aux premiers, à moins que, par exception, on ne veuille bénéficier de certaines conditions spéciales de composition comme celle de l'opium qu'on emploie de préférence à la morphine dans la diarrhée.

b) *Effets nuisibles.* — Les substances employées simultanément peuvent contrarier réciproquement leurs effets, soit par le fait d'une *incompatibilité*, soit par celui d'un *antagonisme*.

1° *Incompatibilité.* — Elle consiste en ce que deux ou plusieurs substances modifient leurs propriétés par le fait d'une action chimique réciproque. L'incompatibilité peut produire deux effets opposés, suivant que la modification chimique annihile les effets des substances, ou suivant qu'elle leur donne des propriétés toxiques.

Le résultat le plus habituel de l'incompatibilité est l'inactivité. Qu'un sel de fer, astringent, soit administré en même temps que le tannin ou une substance qui en contienne, également astringente, loin d'accumuler leurs effets, l'association déterminera la formation d'un tannate de fer presque complètement insoluble et inférieur comme astringent aux deux précédents. Beaucoup de personnes croient rendre un sinapisme plus actif en le plongeant dans du vinaigre: bien au contraire, l'acide acétique qui coagule la myrosine de la farine de moutarde s'oppose à la formation de l'essence de moutarde (sulfo-cyanure d'allyle) qui est le principe actif des sinapismes. Une incompatibilité de même ordre est celle qui existe entre les alcalins et les acides.

Mais dans d'autres circonstances plus rares, la modification chimique détermine la formation ou la mise en liberté d'une substance dangereuse ou toxique. Le calomel et l'acide cyanhydrique donnent lieu à la formation d'un cyanure mercurique extrêmement toxique; l'iodure de

potassium et le calomel déterminent la formation d'un iodure de mercure toxique et caustique. Ainsi dans un cas, une pincée de calomel mélangée à son poids de sucre, appliquée entre les paupières d'un malade qui prenait de l'iodure de potassium, a pu provoquer une eschare de la cornée.

Une incompatibilité de ce genre est celle qui résulte de la formation de mélanges explosibles, tels que le chlorate de potasse, la glycérine et le perchlorure de fer; le chlorate de potasse et le cachou ou le tannin ou le charbon ou encore saccharine (poudres dentifrices); l'acide nitrique et la glycérine, la glycérine et le permanganate de potasse (Traillgreen), la glycérine et l'acide chromique; l'iode et l'ammoniaque (Kobert).

Outre l'incompatibilité chimique, Dujardin-Beaumetz et Yvon admettent: une incompatibilité *physique* (véhicule employé en quantité insuffisante pour dissoudre un sel); une incompatibilité *pharmaceutique* (le camphre ramollit un certain nombre de substances; ne pas faire argenter de pilules contenant de l'iode, du mercure, etc.); 3° une incompatibilité *physiologique* qui ne diffère pas sensiblement de ce que nous allons étudier sous le nom d'antagonisme.

2° *Antagonisme.* — Il y a antagonisme quand deux substances administrées en même temps ont des effets physiologiques opposés. Il n'est pas douteux qu'en administrant certains médicaments on puisse empêcher l'apparition de certains effets qui se seraient produits sans cela, sous l'influence d'autres médicaments. Pour les uns, l'antagonisme résulterait d'actions chimiques se passant dans l'intimité des tissus, soit que le second médicament s'adjoigne à la combinaison formée par le premier avec tel ou tel de nos éléments constituants, soit qu'il se substitue à lui dans cette combinaison; mais pour la plupart, l'antagonisme résulte d'une action opposée exercée sur les fonctions par chaque médicament¹. En

1. Lauder Brunton, *Traité de pharmacologie, de thérapeutique et de matière médicale*, 1888, p. 560.

l'absence de preuves positives, on ne voit pas pourquoi ces deux mécanismes ne seraient pas réalisables.

Les effets antagonistes s'observent surtout sur les centres nerveux, les nerfs, les muscles et les glandes. Il y a lieu de distinguer deux sortes d'*antagonisme*. Dans l'un, *antagonisme vrai*, les effets contraires sont produits par un mécanisme inverse. On peut citer dans cette catégorie : le chloral et la strychnine, le premier parésie la moelle épinière, la seconde l'excite ; la pilocarpine et l'atropine, l'une provoque la diaphorèse et la salivation, l'autre s'oppose à ces deux effets, toutefois le mécanisme intime de ces deux actions est hypothétique ; tout ce que l'on peut dire, c'est que vraisemblablement la pilocarpine excite les extrémités des fibres nerveuses excito-sécrétoires et que l'atropine les paralyse (Vulpian¹). Dans un autre mode d'antagonisme, de beaucoup le plus fréquent, celui qu'en thérapeutique on utilise ou qu'on évite le plus, *antagonisme apparent*, les actions contraires sont déterminées par un mécanisme quelconque. On peut citer dans cette catégorie : l'opium et le café, le premier hypnotique, le second s'opposant au sommeil. On distingue quelquefois l'*antagonisme physiologique*, qui se produit à doses physiologiques ; l'*antagonisme toxique*, qui ne diffère pas de l'antidotisme et l'*antagonisme thérapeutique*, parfois utilisable, mais le plus souvent à éviter.

L'antagonisme le plus vrai a des limites, parce que l'agression d'une substance toxique sur l'élément anatomique compromet toujours le fonctionnement de ce dernier. C'est ce qui explique que, de deux antagonistes, l'un excitant, l'autre paralysant, le second finit par avoir raison du premier, l'excitabilité allant toujours en diminuant (Soulier).

Antidotisme. — Rabuteau limite le terme d'antidote aux seules substances qui neutralisent *chimiquement* les poisons (contre-poisons). Il semble qu'on pourrait être moins exclusif et donner ce nom à toutes les substances

1. Vulpian. *Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses*, Paris, 1881, p. 182.

qui mettent obstacle aux effets des poisons par leur action physiologique. L'antidotisme utiliserait ainsi à la fois l'*incompatibilité* (Rabuteau) et l'*antagonisme* (Gubler) vrai ou apparent. Les antidotes seraient, d'après cela, toutes les substances qui mettent obstacle à l'action des poisons, soit en formant avec elles des composés inoffensifs (antidotisme chimique), soit en produisant des effets physiologiques opposés, quel qu'en soit le mécanisme (antidotisme physiologique) ; mais l'antidotisme physiologique a les mêmes limites que l'antagonisme et de plus il n'est pas réciproque, c'est-à-dire que de ce qu'une substance est capable de combattre les symptômes d'intoxication par une autre substance, on n'en saurait conclure que cette dernière est capable de rendre le même service vis-à-vis de la première (atropine et muscarine par exemple).

IX. — *Influence de la phase de l'action*. — Le même médicament peut produire des effets différents suivant la phase de son action. Il y a lieu de distinguer à ce point de vue une *action primitive* et une *action secondaire*. L'action primitive est la première qui s'exerce après l'absorption d'un médicament ; le plus souvent cette action est la seule appréciable, soit que la substance active s'élimine en nature, soit que les corps qui résultent de ses transformations soient dépourvus d'énergie. Mais d'autres fois, les médicaments subissent dans l'économie des métamorphoses qui les transforment en corps doués d'une énergie suffisante pour produire à leur tour de nouveaux effets dits *effets secondaires*, qui peuvent être différents des premiers et parfois même opposés. Par exemple : l'effet primitif de la morphine est de calmer l'irritabilité des centres nerveux, puis par sa transformation partielle en oxy-dimorphine, elle produit une action secondaire opposée à la première, qui consiste en agitation, insomnie, ivresse, vomissements (Lauder Brunton).

Les effets secondaires peuvent se produire en dehors de l'action du médicament, par suite d'une modification

des éléments de l'organisme, consécutive à leur première atteinte. C'est ainsi que la plupart des purgatifs, après avoir provoqué des selles nombreuses (effet primitif), donnent lieu à une constipation parfois opiniâtre (effet secondaire). De même l'excitation alcoolique est suivie de dépression.

X. — *Accumulation des médicaments.* — Gubler distingue deux modes d'accumulation des médicaments, l'accumulation des doses et l'accumulation d'action.

1° *L'accumulation des doses* consiste « dans une sorte d'entassement, dans les premières voies, des substances qui sont introduites et qui, au lieu de traverser les membranes qui leur sont ouvertes, restent là, sans se dissoudre, sans pénétrer et sans agir. » Elle dépend, soit d'un défaut de pouvoir absorbant de la surface avec laquelle elles sont en contact, comme dans certaines maladies (choléra, par exemple), soit de ce que la substance introduite est enrobée au milieu de matières inertes et insolubles (pilules perpétuelles, pilules de quinine trop anciennes). De ces doses, les unes persistent à l'état de corps étrangers, les autres seront absorbées plus tard quand les surfaces absorbantes reprendront leurs fonctions. On a pu voir des pilules d'opium, successivement ingérées, rester plusieurs jours intactes dans le tube digestif de cholériques, s'y accumuler et déterminer des phénomènes toxiques au moment où l'intestin récupérait ses fonctions. La conséquence pratique est qu'il faut éviter d'employer, dans la mesure du possible, les médicaments sous forme solide.

2° *Accumulation d'action.* — Elle existe, quand la dose restant 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. L'accumulation d'action, c'est donc

« l'accumulation des médicaments dans les lieux mêmes où ils accomplissent leur destinée ». (Gubler.) Elle est diminuée par la rapidité de l'élimination, par la facilité qu'ont certaines substances de se détruire et par l'habitude, soit que l'impressionnabilité du malade diminue, soit que son énergie de réaction augmente.

XI. *Influence de la température.* — Une influence peu connue, cependant certaine et importante, est celle de la température. L'action des poisons est considérablement modifiée par la température ambiante, comme les processus de fermentation. Nous verrons d'autre part, ultérieurement, que la température du sujet modifie les réactions toxiques.

Dans un autre ordre d'idées, l'eau ingérée froide produit des effets tout différents de celle ingérée chaude. L'eau froide provoque la contraction des vaisseaux des organes abdominaux, et « transportant dans la grande circulation le sang accumulé dans le système de la veine porte, augmente la tension artérielle et sollicite la fonction rénale¹ ». Cette action est rapide; une partie de l'eau absorbée est éliminée avant d'avoir eu le temps d'imprégner les tissus et d'en extraire les produits de désassimilation. L'eau chaude, au contraire, ne provoquant pas de réflexes, fait un long séjour dans l'organisme, pénètre dans l'intimité des tissus, et y dissout les substances toxiques qu'ils contiennent; elle est donc éminemment propre à l'élimination de ces principes.

La température des liquides suffit pour fixer en partie leur voie d'élimination; les boissons chaudes poussent à la transpiration; ces mêmes boissons ingérées froides poussent à la diurèse. Ces données physiologiques justifient la coutume populaire des tisanes chaudes dans certaines maladies fébriles; ces boissons deviennent éliminatrices et de plus n'ont pas l'inconvénient de provoquer des réflexes, parfois à éviter, comme la toux, dans les maladies aiguës de l'appareil respiratoire; il est même

1. Bouchard, *Maladies par ralentissement de la nutrition*, p. 302.

d'observation vulgaire qu'elles les calment. On voit qu'au contraire il y a avantage à prescrire des boissons froides dans certaines maladies adynamiques, alors que la tonicité vasculaire doit être provoquée (maladies à congestions passives, comme la fièvre typhoïde, hémorragies).

B. CAUSES INHÉRENTES AU SUJET, CAPABLES DE FAIRE VARIER L'ACTION DES MÉDICAMENTS. — I. *Etat des organes d'absorption.* — La stase veineuse est un obstacle à l'introduction des médicaments par la voie hypodermique; l'inflammation des voies digestives est un obstacle à leur faculté d'absorption. Cette dernière remarque explique pourquoi certains médicaments restent sans action jusqu'au jour où on les fait précéder d'un purgatif ou d'un vomitif. Il est de règle, quand on administre certains médicaments, la quinine entre autres, de s'enquérir préalablement de l'état des voies digestives.

L'absorption stomacale est moindre aussi quand la tension passive est exagérée, comme par exemple, après un repas copieux. Elle est plus facile, au contraire, quand la tension active, c'est-à-dire celle qui résulte d'une propulsion énergique du cœur et d'une contractilité intense de tout le système vasculaire, est très grande (Gubler). On sait que l'alcool ingéré à jeun a une action plus rapide et plus intense qu'après les repas.

II. *Etat des organes d'élimination.* — L'activité des sécrétions fait varier l'intensité des actions physiologiques. Nous renvoyons à ce que nous avons dit à ce sujet à propos de l'élimination, en ajoutant que la toxicité de certaines substances est souvent moins dans la dose que dans la quantité qui est retenue au sein de l'économie, circonstance qui a été étudiée à propos de l'accumulation des médicaments.

III. *Influence de la masse corporelle.* — On conçoit facilement que, après l'absorption, le médicament se répandant dans tout l'organisme, les quantités qui impressionnent un organe varient suivant la masse corporelle du sujet, notamment suivant sa taille; cette circonstance nécessite une graduation des doses suivant qu'il

s'agit d'un enfant, d'une femme ou d'un homme de complexion moyenne. Il est à peine besoin de faire remarquer que ce rapport, assez indiscutable pour qu'on en tienne compte, n'est cependant pas d'une rigueur absolue, modifié qu'il est par d'autres circonstances: l'âge et le sexe, susceptibilité individuelle.

IV. *Influence de l'âge.* — L'enfant présente à l'égard des médicaments une réaction variable, sans rapport rigoureux par conséquent, avec la masse du corps. Pour certains d'entre eux, il est d'une susceptibilité toute particulière: une seule goutte de laudanum administrée en une seule fois à un enfant nouveau-né de 3 kilogrammes, peut le tuer; tandis qu'un adulte d'un poids vingt à vingt-cinq fois supérieur n'éprouvera d'une dose vingt à vingt-cinq fois plus considérable que les effets thérapeutiques du médicament. Inversement, d'autres médicaments, l'iodure de potassium et la quinine par exemple, sont supportés à des doses relativement élevées par les enfants. D'une façon générale, on gradue la dose en tenant compte des proportions suivantes, établies par Gaubius et rapportées comme unité à la dose entière pour un adulte; il s'agit, bien entendu, de la dose à prendre en vingt-quatre heures.

Au dessous d'un an.	1/16 à 1/20
Au-dessus d'un an.	1/15 à 1/12
— de deux ans.	1/8
— de trois ans.	1/6
— de quatre ans.	1/4
— de sept ans.	1/3
— de quatorze ans.	1/2
De vingt à soixante ans.	1

On peut, dans la pratique, adopter en règle générale, sujette à exceptions, les points de repaire suivants, plus simples.

A dix ans, moitié de la dose des adultes.	
A cinq ans.	1/4
A deux ans.	1/2 à 1/18

Il y a de nombreuses exceptions à ces règles; nous les ferons connaître à mesure qu'elles se présenteront.