Quant à l'influence mystérieuse des idiosyncrasies sur la rapidité plus ou moins grande de l'absorption médicamenteuse, il doit demeurer bien entendu que, dans le plus grand nombre des cas, elle s'explique par des particularités passagères ou permanentes de texture ou de fonctionnement des membranes de rapport auxquelles on applique les médicaments. Les idiosyncrasies de réceptivité ou d'impressionnabilité, souvent héréditaires, tiennent au contraire aux modalités les plus intimes de la vie individuelle.

J'ajouterai qu'il faut soigneusement distinguer l'apathie médicamenteuse, cet état dans lequel les organes ne *sentent* pas les médicaments, du défaut d'absorption de ces mêmes médicaments. J'insisterai plus loin sur cette distinction si essentielle.

CHAPITRE V

CIRCULATION ET ÉLECTIVITÉ MÉDICAMENTEUSES

ARTICLE PREMIER

CIRCULATION MÉDICAMENTEUSE

Une fois qu'elle est entrée dans la circulation, la molécule médicamenteuse devient, pour un temps, partie intégrante du sang, soit qu'elle se combine chimiquement avec un de ses éléments, soit qu'elle n'emprunte à ce fluide que le mouvement dont il est animé et se serve du plasma ou des globules comme de simples moyens de transport. Le sang, du reste, trouvant dans le médicament une substance antipathique à sa nature, un *hétérogène*, comme disait Sydenham dans un autre sens, ne fait que le supporter, et il tend à s'en débarrasser le plus tôt possible par l'oxydation intra-vasculaire ou par l'élimination sécrétoire. La destinée du médicament, substance matérielle passive, est donc celle du sang son véhicule.

Il lui arrive directement par l'absorption veineuse, ou, indirectement, par la route détournée de la circulation lymphatique, mais il rencontre sur son passage deux organes qui peuvent l'empêcher d'arriver au système artériel : l'un, le foie, si le médicament a été absorbé par les radicules de la veine-porte, qui peut le reverser dans l'intestin avec la bile qu'il sécrète, et l'emprisonner pour un temps dans ce cercle, ou du moins le rejeter en partie avec les sécrétions intestinales, en un mot, retarder son entrée dans le système à sang rouge, et ne l'y laisser entrer que partiellement; l'autre, le poumon qui peut éliminer directement le médicament qui lui est apporté par les ramifications de l'artère pulmonaire, avant que celles-ci l'aient versé dans le système artériel par l'intermédiaire des veines pulmonaires. Les substances volatiles s'éliminent ainsi plus volontiers par la muqueuse aérienne et les autres médicaments par l'intestin.

Quand le médicament a échappé à cette double pierre d'achoppement, il pénètre dans les artères qui en sont les distributrices, et va se répandre, par elles, dans tous les organes de l'économie. Il suit, dès lors, passivement les lois de la circulation artérielle; soit qu'arrivé dans les capillaires et exsudé avec le plasma il se fixe sur les éléments cellulaires des organes, soit que, repris par les radicules veineuses avec le résidu des élaborations interstitielles, il recommence une ou plusieurs fois le cercle qu'il a déjà parcouru.

Les évaluations physiologiques les plus vraisemblables avaient fixé à 23 secondes environ la durée d'un cycle circulatoire complet, c'est-à-dire qu'on admettait que le même globule mettait ce temps à revenir au même point d'un vaisseau. Mais cette durée a paru à quelques physiologistes modernes être sensiblement au-dessous de la vérité. C'est ainsi que Samuel Haughton comparant la masse du sang d'un adulte, évaluée par Lehmann, Weber, Bischoff, etc., à 5 kilogrammes environ, à la capacité du ventricule gauche, lequel n'en peut contenir que trois onces, en a conclu qu'il faut 53 systoles pour que tout le sang l'ait traversé; et, par conséquent, qu'avec un pouls qui bat à 72 il faut 42 secondes pour que le même globule revienne au cœur. Admît-on cette évaluation qui attribue au sang une vitesse moitié moindre que la première, elle ne donne pas moins une idée très-expressive de la rapidité avec laquelle le sang normal ou *médicamenteux* est successivement présenté au même organe (1).

Quoiqu'il soit bien difficile encore de déterminer le rôle respectif du plasma et des globules des deux ordres dans ce transport de la molécule médicamenteuse, on peut cependant admettre, avec une certaine vraisemblance, que les substances gazeuses et volatiles sont transportées par les globules qui les absorbent par endosmose et les rendent ensuite au plasma nourricier par simple exosmose ou par rupture de l'enveloppe des globules au moment où ils se détruisent. Les gaz médicamenteux et les vapeurs, comme les éthers, les essences, sont sans doute emportés par les globules comme l'est l'oxygène inspiré; les substances liquides ou solides sont dissoutes ou étendues dans le plasma, mais les échanges réciproques qui s'établissent entre ce milieu dans lequel flottent les globules, et les globules eux-mêmes doivent, dans tous les cas, soumettre ceux-ci à l'influence des médicaments, de sorte qu'en définitive les globules doivent être considérés comme les véhicules accidentels de la molécule médicamenteuse au même titre qu'ils sont les véhicules normaux de l'oxygène. Les globules blancs contribuent-ils à cet office mécanique; est-il uniquement dévolu aux globules rouges? On ne saurait répondre à cette question dans l'état d'imperfection où en sont nos connaissances physiologiques sur les leucocythèmes, mais il paraît impossible que leur membrane d'enveloppe, aussi bien disposée que l'est celle des globules rouges pour des phénomènes d'osmose, ne se laisse pas, elle aussi, pénétrer par les médicaments gazeux ou vaporeux.

(1) Samuel Haughton, *Dublin quaterly Journal*, 1870.

Arrivés dans le système capillaire et dans la trame même des organes, là où le calibre des globules les empêche de pénétrer, ils doivent abandonner au plasma, et par un mécanisme qui n'est peut-être que celui d'une *expression* véritable, les molécules médicamenteuses dont ils sont imprégnés, et c'est en définitive la liqueur du sang qui est chargée d'assurer leur contact moléculaire avec les éléments ultimes de nos tissus et d'y produire cet *acte nutritif anormal* qui est le point de départ de l'action médicamenteuse.

ARTICLE II

ÉLECTIVITÉ MÉDICAMENTEUSE

Il est un fait de l'histoire générale des médicaments qui se lie étroitement à leur circulation et dont je dois parler ici, c'est l'*électivité médicamenteuse*.

On prononce souvent ce mot, et il est nécessaire de bien s'entendre sur sa valeur. Comme tant d'autres, il ne représente, à vrai dire, rien de plus qu'un artifice de langage. On appelle ainsi, en thérapeutique générale, ce fait en vertu duquel chaque substance médicamenteuse exerce suivant sa nature (et peut-être aussi, mais dans une mesure restreinte, suivant les dispositions idiosyncrasiques, physiologiques ou morbides, du sujet auquel on l'applique) une action sur tel ou tel appareil déterminé, et consécutivement sur telle ou telle fonction. On introduit en même temps, dans une même pilule ou dans une même potion, deux ou trois substances différentes, mais non antagonistes, c'est-à-dire non susceptibles de se neutraliser ni posologiquement ni dynamiquement; elles partent ensemble, mais elles divergent, prennent *en apparence* chacune leur route, et elles vont impressionner des organes divers. Voilà, dans son essence, le fait de l'électivité médicamenteuse.

Ce mot qui signifie, à proprement parler, *choix* libre, *détermination* volontaire, raisonnée, n'est, je le répète, qu'une métaphore née d'une de ces insuffisances de langage auxquelles nous nous heurtons à tous les coins de la médecine et qui nous forcent à faire de l'ontologisme apparent. Broussais qui le poursuivait de ses sarcasmes et qui s'était fait de l'ontologisme une massue qu'il maniait avec la vigueur que chacun sait, était bel et bien forcé de passer sous les fourches caudines de la métaphore, et l'on a fait ressortir avec malice l'usage intempérant qu'il en faisait. Ces formes de la pensée importent peu, au fond, quand on a eu soin de leur donner une signification doctrinale bien précise. Il suffit de s'entendre. Supposer dans le médicament une force dirigeante, intrinsèque quasi-intelligente, constituant l'un

de ses attributs serait, je l'ai dit, la négation de toute philosophie. L'organe ne l'appelle pas plus qu'il ne se rend vers l'organe par un voyage consenti ou voulu. Un médicament est une substance inerte qui ne prend pas d'elle-même telle direction plutôt que telle autre; emportée passivement, mécaniquement et à la manière d'un ballot, si je puis employer cette comparaison grossière, par le sang dans lequel elle a été introduite par l'absorption, elle va successivement, et suivant les lois mécaniques de la circulation, toucher, impressionner tous les organes, ou éléments d'organes, auxquels le plasma porte des matériaux de vie et de réparation. Les uns répondent à ce contact par des manifestations phénoménales qui sont en rapport avec leur impressionnabilité et leur vie propres, les autres y restent apathiques et muets. Un seul organe parle, mais tous sont *interrogés*, c'est-à-dire imprégnés. 1 ou 2 centigrammes d'extrait de belladone dilatent la pupille; c'est le seul effet réalisé, il n'y a ni troubles cérébraux ni sécheresse de la gorge, ni éruption scarlatiniforme; en concluera-t-on que ces 2 centigrammes se sont dirigés tout entiers vers les artères iriennes, délaissant tous les autres troncs ou rameaux sanguins? Pas le moins du monde; ils ont été étendus dans les 5 kilogrammes de sang qui arrosent nos tissus; mais indifférent pour tous les autres parce qu'il s'est présenté à eux dilué à un point tel que leur impressionnabilité à son action ne pouvait entrer en jeu, le médicament a manifesté ses effets là seulement où il a trouvé un organe doué d'une sensibilité *atropique* assez vive pour réagir à son contact.

Je ne conçois pas d'autre manière d'interpréter l'apparente électivité des médicaments, sous peine de tomber dans l'hypothèse et le mystique. Du silence de certains organes, du

langage varié des autres, à l'occasion d'une même impression médicamenteuse, se forme la phrase *phénoménale*, c'est-à-dire la formule de son action physiologique. Et nous avons dans ce fait de la circulation et de l'électivité médicamenteuses, un exemple saisissant de cette extrême divisibilité de la matière dont les physiciens cherchent ailleurs des preuves variées. Un centigramme d'extrait de belladone injecté dans le tissu cellulaire ou introduit dans l'estomac va dilater la pupille ; il s'est dilué dans 5 kilogrammes de sang, c'est-à-dire dans cinq millions de parties, c'est une dilution au cinq-millionième (comme diraient les homœopathes) et comme une fraction minime de ce sang belladoné, le dix-millième environ, arrive seule à l'iris, dont le poids comparé à celui du corps est d'un dix-millième environ, on arrive ainsi à une division médicamenteuse qui effraye l'imagination et qui donne en même temps une preuve saisissante de la merveilleuse sensibilité de la vie à ses récatifs (1).

Ainsi entendue, l'électivité médicamenteuse doit s'expliquer par la physiologie, c'est-à-dire scientifiquement, et s'il reste des lacunes dans son interprétation, on peut légitimement espérer que l'avenir les comblera. Si l'électivité dépend d'un rapport préétabli entre la nature du médicament et l'impressionnabilité *spécifique* de tel ou tel ordre de cellules vivantes, encore faut-il que le contact de l'un et de

(1) Je ne méconnais pas cependant qu'il y a, par le retour incessant vers l'iris, du *sang belladoné* qui lui est amené par chaque cycle circulatoire, une série d'actions médicamenteuses, successives et très-rapprochées, qui compensent l'exiguité de la dose. Mais, dans l'exemple que je viens de citer, il ne faudrait pas moins de 116 heures pour que toute la belladone diluée dans le sang se fût présentée à l'iris pour l'impressionner ; or, elle aurait été détruite ou éliminée avant ce temps. Ce double exemple de la divisibilité de la matière et la sensibilité exquise de la vie en général, et de la vie *spécifique* de chaque organe et de chaque tissu, aux modificateurs médicamenteux conserve donc toute sa signification.

l'autre soit établi, et il ne peut l'être que par la circulation qui emporte, pour le présenter à tous les organes, le médicament, aussi inerte dans ce transport que l'est un objet enchaîné au mouvement d'un train.

L'électivité s'exerce, suivant la nature du médicament, à toutes les phases de l'acte circulatoire : dans le réseau capillaire qui l'absorbe, pendant le cycle circulatoire, enfin au moment de son élimination.

Je donnerai un exemple du premier fait en rappelant l'influence de la noix vomique sur l'estomac pour accroître l'appétit et augmenter les aptitudes digestives de cet organe ; il est bien probable qu'il y a là une action directe, indépendamment de celle indirecte qui reviendra à l'estomac par le détour circulatoire. De même aussi le cœur et les vaisseaux, placés sur le trajet de toute substance absorbée, perçoivent-ils, au contact d'un sang *médicamenteux*, une impression primitive qui stimule, affaiblit, ou trouble leur action.

Mais c'est surtout quand ils s'éliminent que les poisons ou les médicaments (ce qui est tout un) réalisent, par une force qui est en dehors d'eux, le fait de l'électivité. Je suis même convaincu que le plus grand nombre des faits d'électivité s'expliquent par des actes d'élimination médicamenteuse, de même que beaucoup d'actions médicamenteuses ne se produisent qu'au moment de l'élimination. C'est ce qu'ont démontré les expériences de M. d'Ornellas sur les effets vomitifs de l'émétine employée par voie hypodermique. L'extrait alocolique de l'estomac d'un animal soumis à des injections d'émétine détermine des effets vomitifs chez un autre animal. L'émétine injectée ne produit donc d'effets vomitifs que par ses effets topiques sur la muqueuse à laquelle elle est apportée par l'acte éliminateur.

En résumé, l'électivité réside dans l'organe modifié par une molécule médicamenteuse, et non pas dans le médicament, et la condition de la rencontre et du conflit de l'un et de l'autre est toute mécanique : c'est le transport circulatoire. Une fois qu'il s'est opéré, la vie de l'organe entre en jeu pour modifier le résultat de ce conflit et lui donner des formes et des mesures idiosyncrasiques; mais le plus habituellement les phénomènes qui se produisent à l'occasion d'un médicament ne sont que l'expression d'un effort éliminateur, de la même façon qu'une épine introduite dans nos tissus y suscite des troubles morbides, qui ont toujours ce but, s'ils ne l'atteignent pas à coup sûr.

Ainsi donc, la cellule vivante n'*appelle* pas la molécule médicamenteuse; celle-ci ne se *détermine* pas vers elle; tout est mécanique et fortuit dans les conditions de ce conflit, réglées par les lois de la circulation. Une fois qu'il se sera opéré passivement, l'action médicamenteuse se montrera ou fera défaut, suivant que le médicament sera un *réactif* de l'organe qu'il touchera, ou suivant que celui-ci demeurera inerte à sa provocation. Il faut bien admettre alors que, pour l'absorption et la fixation temporaire de la molécule médicamenteuse, comme de la molécule alimentaire, intervient une *appétence* inconsciente, mais préétablie, de la cellule à laquelle l'une et l'autre sont apportées par le sang. Elle arrête au passage ce qui lui est nécessaire et laisse passer ce qui lui est inutile ou indifférent à sa vie propre. A dire vrai, la fixation médicamenteuse est un vrai phénomène de nutrition interstitielle, et l'électivité, je le répète, est dans la sensibilité spéciale de l'élément anatomique, et pas du tout dans le médicament.

Quant à percer le mécanisme intime de cette adaptation

de tel ou tel médicament à tel ou tel ordre de cellule vivante, c'est-à-dire ce qui constitue l'essence même de l'électivité médicamenteuse, il faut y renoncer encore, comme il faut renoncer à arriver à comprendre l'intimité de l'acte nutritif. « Jusqu'à présent, a dit Longet, nul physicien, nul chimiste, nul physiologiste ne saurait dire comment il se fait que, dans ce mystérieux travail d'assimilation, au milieu de matières si diverses qui constituent le suc nourricier, chaque partie organique va venir prendre, en quelque sorte choisir, ce qui convient à sa nature et à sa destination particulières, le fixer en lui communiquant des propriétés qui lui manquaient et dont elle-même est douée, en un mot, se l'*assimiler*. N'est-il pas, en effet, bien digne d'intérêt de voir, baignant dans un liquide aussi complexe que l'est le suc nourricier, les muscles en extraire spécialement leur fibrine; les os, du phosphate et du carbonate de chaux; les nerfs et l'encéphale, particulièrement de l'albumine et des matières grasses phosphorées; les poils, de la silice; les dents, du fluorure de calcium; enfin, les glandes salivaires, le pancréas, les glandes de l'estomac, les testicules, les mamelles, etc., extraire de ce liquide tout ce qu'il faut, et rien que ce qu'il faut, pour constituer les différents principes caractéristiques de la salive, du suc pancréatique, du suc gastrique, du sperme, du lait, etc. Évidemment de pareils actes sont en grande partie le secret de la vie; et jusqu'à présent, la force qui les opère nous reste inconnue (1). »

Il n'est pas plus facile de se rendre compte de la cause qui fait que les cellules d'organes divers, baignées par un même plasma *médicamenteux*, restent inertes ou réagissent à

(1) Longet, *Mouvement circulaire de la matière dans les trois règnes.* Paris, 1866.

l'occasion de ce médicament, le gardent un temps plus ou moins long ou le rendent à la circulation efférente avec les produits de la destruction de leur tissu. L'*action médicamenteuse*, arrivée à cette limite, a le même caractère mystérieux que l'*action nutritive* elle-même. Le médicament reste-t-il dans les capillaires sous l'état chimique où le sang l'avait amené, se modifie-t-il, pour reprendre son état premier, au moment où, repompé par les veinules et les lymphatiques, il va recommencer le cercle qu'il a déjà parcouru? Nul ne le sait, et nul ne le saura peut-être; mais ce sont là des questions purement spéculatives, et qui ne doivent pas m'arrêter plus longtemps.

CHAPITRE VI

ÉLIMINATION MÉDICAMENTEUSE

On peut considérer les organes de sécrétion, en y comprenant le foie et le poumon, comme des soupapes de sûreté, qui se lèvent pour laisser passer les substances étrangères ou inutiles à la vie. Si elles fonctionnent activement, l'économie peut supporter, sans accidents, des doses considérables d'un médicament; si elles jouent mal, la saturation se produit, même avec des doses médiocres.

L'exhalation pulmonaire, la sueur, le lait, mais surtout les urines, sont chargés de cet office d'élimination. Chaque médicament a sa soupape qui s'ouvre de préférence pour lui; c'est ainsi que l'hydrogène sulfuré, les alcools, les essences s'éliminent surtout par le poumon; la morphine par la sueur; d'autres alcaloïdes, la quinine, par exemple, s'en

vont principalement par les urines; le chlorate de potasse s'élimine par la peau et par la salive. La muqueuse gastro-intestinale est, elle-même, une voie ouverte aux éliminations toxiques et médicamenteuses. Les expériences de MM. Claude Bernard, Chatin, L. Orfila, ne laissent aucun doute sur ce point. Le lait est aussi un moyen d'élimination des médicaments, et ce fait est devenu la base d'une méthode de traitement qui consiste à médicamenter une femelle laitière pour communiquer à son lait telles ou telles propriétés thérapeutiques (1).

Il n'est pas d'organe qui joue, sous ce rapport, un rôle plus général et plus actif que le rein, et les recherches de Wohler, Kramer, Orfila, etc., continuées et contrôlées par beaucoup d'autres expérimentateurs, ont déterminé déjà, pour un bon nombre de substances, le temps qu'elles mettaient à se montrer dans les urines, et le temps au bout duquel elles en avaient disparu. Les acides organiques, brûlés et transformés en carbonates ou éliminés en nature, comme l'acide oxalique, viennent y aboutir; par cette voie sortent aussi le chlorate et le nitrate de potasse, beaucoup d'huiles essentielles (térébenthine, valériane), le plus grand nombre des substances colorantes (rhubarbe, gomme-gutte, indigo, séné (2), beaucoup d'alcaloïdes, etc.). Ces principes y arrivent inaltérés ou bien, comme je le disais tout à l'heure,

(1) Collineau, *Bullet. de l'Acad. de médecine*, 1846-47, t. XII, p. 641. — Henry Bouley, Rapp. sur le manuscrit de M. Labourdette (*De l'introduction des médicaments dans le lait par assimilation digestive*, Bullet. de l'Acad. de méd., 1858-59, t. XXIV, p. 746), et discussion sur le Rapport (*Ibid.*, t. XXIV, p. 764 et suiv.).

(2) M. Gubler a démontré que les urines brunes des sujets qui ont pris du séné, traitées par la potasse caustique, prennent une couleur rouge, laquelle révèle l'existence de la rhéine ou acide chrysophanique, et que l'on peut, à un examen superficiel, regarder cette couleur comme un signe d'urines bilieuses