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

y subissent des décompositions. Les sels carbonatés, l'acétate de potassse ou de soude, le ferro-cyanure de potassium, le borate de soude, le chlorure de baryum, les matières colorantes, les essences, sont dans le premier cas; le soufre, le phosphore, les acides sulfurique, sulfhydrique, iodhydrique, benzoïque, gallique, les sels alcalins à acides végétaux, sont dans le second cas (1).

Par l'exhalation pulmonaire s'éliminent de préférence les substances gazeuses et volatiles, les essences, le camphre, l'hydrogène sulfuré, le gaz oxyde de carbone (2).

La peau élimine aussi un plus grand nombre de poisons qu'on ne se l'imagine. Je considère comme très-probablement éliminés par cette voie les médicaments qui exercent sur les fonctions diverses de la peau une action évidente, soit qu'ils vascularisent le tégument (belladone, jusquiame), soit qu'ils augmentent son activité sécrétoire (tous les sudorifiques sont dans ce cas), soit qu'ils modifient sa sensibilité et produisent du prurit (la morphine est dans cette catégorie). Au reste, les substances minérales sortent aussi par cette voie. Le fait n'est pas douteux pour l'iode; M. Chatin, cité par M. L. Orfila, a constaté, dans un empoisonnement par l'acide arsénieux, la présence de cette substance dans la sérosité d'un vésicatoire. La teinte bronzée que la peau prend quelquefois chez les sujets soumis à l'usage prolongé du nitrate d'argent,

tandis qu'elle n'est qu'un fait d'élimination. (Gubler, *Des urines pseudo-ictériques par élimination de la matière colorante du séné.* (*Journal de thérapeutique*, t. I, p. 133.)

(1) Trousseau et O. Reveil, *Traité de l'art de formuler*. Paris, 1851, p. 10. Voir aussi la thèse importante de M. A. F. Orfila, *De l'élimination des poisons*. Paris, 1852.

(2) M. Gréhant a communiqué à la Société de Biologie des expériences desquelles il tire cette double conclusion que l'oxyde de carbone introduit dans l'économie la traverse sans s'y changer en acide carbonique et s'élimine en nature par le poumon (*Société de Biologie*, séance du 28 mars 1874).

qu'est-elle autre chose que la réduction de ce sel intimement incorporé à la trame même du tégument? Si les bagues en or blanchissent chez les individus mercurialisés (et en dehors de tout contact direct des deux métaux); si les médailles d'argent noircissent très-vite sur la peau des individus soumis à l'usage intérieur du soufre; si un bain sulfureux peut déterminer, ainsi que j'en ai vu un exemple, une teinte bistre, chez un individu qui prend de l'acétate de plomb, c'est que ces substances arrivent à la peau pour être éliminées par cette voie; leur seul passage par le sang artériel qui l'amène au tégument ne suffirait certainement pas à la production de ces effets.

La salive est aussi une porte ouverte à l'élimination des médicaments, si on peut employer ce mot d'élimination, puisque le médicament rejeté par cette voie est dégluti, passe dans l'estomac, et rentre dans la circulation. Ici encore se manifestent des faits d'électivité éliminatoire : le chlorate de potasse passe par la salive; il en est de même de l'iode; il en est de même, en partie du moins, du mercure (Orfila).

Remarquons qu'il n'est peut-être pas une substance qui ne s'élimine que par une seule voie; la plupart sortent par plusieurs émonctoires à la fois, mais chacune a, suivant sa nature, une soupape à laquelle elle se présente plus volontiers et en plus grande quantité.

Il n'y a pas, ai-je besoin de le répéter, plus de force déterminante dans un médicament quand il s'élimine, que quand il accuse une électivité. Il est passif dans les deux cas; il se présente ici à une cellule impressionnable, là à une soupape également impressionnable, entraîné qu'il est par la circulation; il produit un effet physiologique dans le premier cas, il s'élimine, en tout ou en partie, dans le second,

mais non pas sans produire également sur l'organe qui l'expulse des effets que la thérapeutique doit prendre en sérieuse considération.

Et il y a non-seulement une ressemblance de mécanisme entre ces deux faits : l'électivité et l'élimination, mais encore une simultanéité remarquable de production. L'électivité d'un médicament pour le rein ne tient souvent qu'au rôle éliminateur, attribué à cet organe, par rapport au médicament. Les balsamiques sont éliminés surtout par les muqueuses génito-urinaire et respiratoire, et c'est pour cela qu'ils en sont les *médicaments* dans des maladies déterminées. C'est vraisemblablement aussi par la peau, véritable soupape éliminatrice, que sort la morphine, d'où les sueurs copieuses, les éruptions diverses, d'où aussi le prurit constaté dans l'action exagérée ou toxique de cette substance. Je suis d'autant plus fondé à admettre cette dernière interprétation que l'inoculation sous-épidermique de la même substance produit une grosse papule prurigineuse. C'est une action locale, *directe* dans ce dernier cas ; dans le premier, c'est une action locale *de retour*, et par le fait de l'élimination cutanée. Dans les deux circonstances, les papilles nerveuses baignent dans un sang *morphiné*, et sont impressionnées de la même façon, que la morphine leur arrive du dehors par la lancette, ou du dedans par la circulation. M. Cl. Bernard, qui a tant fait pour la science des médicaments, a démontré que l'hydrogène sulfuré, introduit par n'importe quelle voie, s'éliminait en grande partie par la muqueuse respiratoire, et qu'il y arrivait avec une très-grande rapididé. En 3 ou 4 secondes, du papier trempé dans une solution d'acétate de plomb noircit quand on le présente à la gueule d'un chien, dans la jugulaire duquel on a injecté quelques centimètres cubes

d'eau saturée de ce gaz. L'introduit-on dans le rectum, on constate, malgré la longueur du circuit, qu'il est arrivé en 65 secondes au poumon, et qu'au bout de 5 minutes, il cesse d'y manifester sa présence (1). Je ne doute pas que l'électivité médicamenteuse des sulfureux, qui en fait surtout des moyens curatifs des affections chroniques de la muqueuse respiratoire, ne tienne, en partie, à la direction qu'ils suivent pour s'éliminer. De même aussi les diurétiques ne sont vraisemblablement tels que, parce qu'ils sortent électivement par les reins ; les sudorifiques, parce que les glandes diapnogènes sont chargées de les chasser au dehors ; les cholagogues que parce que la bile les entraîne, etc. Il y a sur ce sujet : du rapport entre la voie d'élimination et l'action médicamenteuse, des recherches très-fructueuses à poursuivre ; j'y ai songé souvent, mais je n'ai pu qu'y songer, sans m'en occuper expérimentalement, et je signale cette mine aux travailleurs.

La durée de l'élimination des médicaments varie suivant une foule de causes : la nature du médicament, sa dose, les conditions organiques du sujet sur lequel on expérimente. M. Orfila a rappelé, dans un travail intéressant, quelques données sur cette question. Suivant lui, douze jours après la cessation de l'administration de l'arsenic, son élimination est achevée ; cette élimination complète n'exige qu'un mois pour le sublimé corrosif (2) ; elle dure quatre mois au moins

(1) Cl. Bernard, *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. Paris, 1857, p. 580.

(2) M. Byasson a expérimenté sur lui-même les conditions de l'élimination du sublimé. Ce sel introduit dans l'estomac, se décèle au bout de deux heures dans l'urine, de quatre heures dans la salive ; la sueur n'en accuse aucune trace ; au bout de vingt-quatre heures une dose de sublimé est éliminée complétement. (*Gaz. hebd. de méd.*, 1872, p. 829.)

pour l'émétique ; plus de cinq mois pour l'argent ; huit mois pour le plomb et le cuivre, etc., et l'élimination ayant cessé, les organes peuvent encore contenir des quantités appréciables du poison (1).

M. Briquet a rattaché l'activité de l'élimination à la quantité des urines rendues ; mais ne peut-on pas se demander si la stimulation imprimée à l'action uropoiétique n'est pas plutôt le résultat de la tendance, plus ou moins active, qu'a le médicament à être éliminé par cette voie (2).

Les lois de l'élimination médicamenteuse sont encore à peine étudiées. M. Gubler a formulé les trois suivantes : 1° les substances étrangères à l'organisme vont rejoindre leurs semblables, ou leurs analogues parmi les principes normaux, pour s'éliminer avec eux (3) ; 2° les médicaments restent libres et sont éliminés promptement ou ils deviennent partie intégrante des éléments histologiques et ne se détruisent qu'avec eux ; 3° les substances normales sont tolérées en fortes proportions ; les substances similaires ou analogues à celles qui constituent l'organisme, le sont assez bien ; les substances hétérogènes excitent la révolte de l'économie qui se hâte de les éliminer (4).

Il y aurait beaucoup à dire relativement à ces généralisations ingénieuses, mais prématurées. Les substances ne peuvent aller en rejoindre d'autres, comme je l'ai expliqué à propos de l'électivité ; des substances faisant partie des éléments histologiques, lesquelles se nourrissent, peuvent être élimi-

(1) L. Orfila, *Leçons de toxicologie*, 1858, p. 46.
(2) Briquet, *Acad. de méd.*, septembre 1857.
(3) *Journal de thérap.*, t. I, p. 139.
(4) M. Gubler explique l'élimination du sulfo-cyanure de potassium par la salive, par la présence normale de ce sel dans ce liquide ; celle des matières grasses, le lait, les glandes sébacées à cause des substances grasses que contiennent ces produits de sécrétion, etc.

nées par eux et reprises par l'absorption ; enfin, le sel marin qui fait partie du sang et s'y trouve dans les proportions de 4 pour mille, est éliminé dès que le chiffre s'en élève à 4,186, quoique ce soit un produit normal pour l'organisme.

CHAPITRE VII

MUTATION CHIMIQUE DES MÉDICAMENTS.

Les médicaments appliqués à l'organisme par une voie quelconque ont à subir trois occasions de changements chimiques : 1° à leur point d'absorption ; 2° dans leur trajet circulatoire ; 3° au moment de leur elimination.

ARTICLE PREMIER.

MUTATIONS AU POINT D'ABSORPTION.

§ 1. — Surface digestive.

1° *Estomac.* — Introduit par voie gastrique, le médicament trouve sur son passage, et avant d'arriver à l'estomac, la salive et le mucus bucco-œsophagien qui, se mêlant avec lui, atténuent quelques-unes de ses propriétés physico-chimiques et font subir aux principes amylacés qu'il peut contenir l'action fluidifiante que la ptyaline, ou diastase salivaire, exerce sur les fécules. Cette dernière action se continuera, du reste, dans l'estomac à la faveur de la salive que le médicament y aura entraînée avec lui.