remarquable travail de MM. Millon et Laveran a ouvert aux recherches de ce genre une voie féconde dans laquelle il faut marcher, mais prudemment et sans précipitation. Wölher avait signalé le fait de la conversion dans le sang, des sels alcalins à acides végétaux en carbonates de mêmes bases. L'oxygène des globules était l'agent de cette oxydation. Ces expérimentateurs ont démontré en même temps, et la réalité du fait et son inconstance. Expérimentant avec le sel de Seignette, ou tartrate double de potasse et de soude, à des doses de 30 à 50 grammes, ils ont constaté que, sur 268 essais de tartrate double, 175 ont été suivis d'urines alcalines, 87 d'urines acides et 6 d'urines neutres; on peut, du reste, en quelque sorte, en variant les doses et les modes d'administration, développer les effets d'alcalinisation des urines ou les effets purgatifs lesquels sont en antagonisme les uns avec les autres. A doses massives, 40 ou 50 grammes à la fois, le sel de Seignette purge; à doses minimes et filées, il n'y a pas d'évacuations alvines, mais de la diurèse, et le sel est éliminé par le rein sous forme de carbonate alcalin. Les dispositions individuelles, à dose égale, déterminent aussi l'un ou l'autre de ces deux résultats. Les sujets forts et se rapprochant de l'état physiologique résistent mieux à l'action purgative du sel de Seignette; et, l'absorbant, le font passer dans leurs urines qui s'alcalinisent; les individus chétifs, enclins à la diarrhée, les fébricitants, conservent au contraire sous l'influence de ce sel la réaction acide de leurs urines et manifestent de préférence l'effet purgatif (1).

Le fait très-curieux que les fruits acides alcalinisent les

(1) Millon et Laveran, *Mémoire sur le passage de quelques médicaments dans l'économie animale et sur les modifications qu'ils y subissent* (*Annales de chimie et de physique*, 3e série, 1844, t. XII, p. 135).

urines est passible de la même explication; les acides végétaux subissant l'action comburante de l'oxygène des globules sont finalement transformés en acide carbonique qui sature une partie de l'alcali du sérum et il s'élimine, par les urines, du carbonate de soude qui leur donne une réaction alcaline. M. Delioux a expliqué, par cette oxydation des acides végétaux et par la soustraction de l'oxygène des globules, les effets tempérants des acidules (1). MM. Rabuteau et Constant ont constaté les propriétés dites *tempérantes* des alcalins sous l'influence desquels la chaleur et le pouls diminuent en même temps que décroissent les quantités d'urée qui sont éliminées, faits qui leur paraissent s'expliquer par une destruction des globules, agents du transport de l'oxygène (2).

De même aussi, les sels dont les acides sont susceptibles de s'oxygéner davantage, sont-ils réactionnés par l'oxygène des globules; tels sont, par exemple, les azotites alcalins qui se transforment en azotates si la dose de l'azotite n'est pas très-considérable, mais qui, dans le cas contraire, passent en nature dans les urines où on les retrouve aisément. Les intéressantes recherches de M. Rabuteau sur ces sels ont montré qu'à la dose d'un gramme, les azotites de potasse et de soude sont complétement transformés en azotates, et qu'au delà, ces sels passent en nature dans l'urine et surtout dans la salive. Ces sels, désoxygénant les globules, sont des poisons de ces organismes; aussi à la dose de 5 grammes et en injection veineuse, déterminent-ils la mort d'un chien de taille ordinaire (3). Il y aurait lieu d'essayer l'action des azo-

(1) Delioux, *Mémoire sur les acides végétaux* (*Gaz. méd. de Paris*, 1851).

(2) *Académie des sciences*. Séance du 18 juillet 1870.

(3) Rabuteau, *Recherches sur les propriétés et le mode d'élimination des azotites de soude et de potasse* (*Gaz. hebd. de médecine*, 2e série, 1870, t. VII, p. 116). Le même expérimentateur a signalé aussi la décomposition du sélé-

tites comme tempérants; ils agiraient sans doute dans le même sens et par le même mécanisme que les acides et les sels à acides végétaux. A côté de ces sels, il en est d'autres, tels que le bromure de potassium par exemple, qui traversent la circulation sans se décomposer.

Le fer entré dans la circulation s'y oxyde s'il n'a déjà, sur son passage, subi l'action de l'oxygène ; une partie s'y combine avec la matière des globules sous forme d'albuminate de sesquioxyde de fer jusqu'à ce qu'il ait restitué au sang les deux ou trois grammes de ce métal qui sont nécessaires à l'intégrité de sa constitution chimique ; au-delà il s'élimine comme substance inutile par les urines et par les fèces dans lesquelles on constate sa présence par des réactifs appropriés : noix de galle, ferrocyanure de potassium, etc. Mais tous les ferrugineux ne subissent pas ces mutations chimiques ; ceux qui ne peuvent être utilisés par les globules, comme les ferrocyanures de potassium et de fer, passent indécomposés dans les urines, ainsi que l'a démontré M. Mialhe.

L'iode, le brôme, le phosphore, l'arsenic, etc., s'engagent probablement dans des combinaisons albuminiques qui les rendent chimiquement inertes. Les acides minéraux : acides sulfurique, chlorhydrique, etc., ne peuvent circuler dans le sang artériel que neutralisés par des bases, et c'est sous cette forme qu'on les retrouve dans les urines. Celles-ci contenant normalement $2^{gr},50$ environ d'acide sulfurique salifié par litre, on a dans le dosage des urines chez les malades qui font usage d'une limonade sulfurique le moyen d'apprécier les quantités de cet acide qui sont éliminées par cette voie.

niate de soude dans le sang, en acide sélenhydrique, lequel exerce une action réductive très-marquée (*Société de Biologie*, 7 mars 1872).

Certains médicaments subissent dans le sang une décomposition qui est la source même des effets qu'ils produisent, tel est l'hydrate de chloral qui, arrivé dans le torrent circulatoire, s'y dédouble en chloroforme et en acide formique, absolument comme l'acide trichloracétique se dédouble en chloroforme et en acide acétique. Dans ces cas, les acides formique et acétique se retrouvent dans les urines à l'état de formiate et d'acétate de soude et le chloroforme devenu libre, et entraîné par les globules rouges, va exercer sur les centres nerveux l'action stupéfiante et hypnotique qui le caractérise. De même aussi, les recherches expérimentales de M. Rabuteau ont démontré que le sulfoformiate, ou éthylsulfate de soude, introduit dans la circulation soit par l'injection veineuse, soit indirectement par l'absorption gastrique, se transforme, en partie, en sulfate de soude qui est éliminé par les urines (1).

Tous ces faits d'oxydation intra-vasculaire des médicaments ont leurs équivalents dans la combustion des principes provenant des aliments ou fournis par la destruction des tissus. C'est ainsi que les matières albuminoïdes, en s'oxydant, se transforment en urée. Le professeur Béchamp a même démontré récemment que cette formation de l'urée peut être artificiellement réalisée hors de l'économie par l'action d'un oxydant énergique, l'hypermanganate de potasse, sur les matières albuminoïdes (2).

Ces exemples des mutations chimiques subies par les médicaments au contact du sang pourraient être multipliés; ceux

(1) *Mémoires de la Société de Biologie*, 1868.

(2) Béchamp, *Sur la formation de l'urée par l'action de l'hypermanganate de potasse sur les matières albuminoïdes* (*Acad. des sciences*. Séance du 18 avril 1870).

que j'ai cités suffisent pour faire pressentir l'activité de ce milieu, envisagé comme réactif des médicaments. Pourrait-il en être autrement avec la complexité de composition du plasma du sang, lequel renferme : six substances protéïques ; neuf ou dix matières grasses ; dix acides en combinaison avec la soude ; trois gaz libres ; des sels de sodium, de potassium et de calcium ; des principes, comme la créatine, la créatinine et l'urée, qui proviennent de la destruction des tissus ? Que de substances à activité chimique dans ce laboratoire étroit, et saurons-nous jamais quelles modifications y subissent les médicaments dont nous faisons usage ? L'état sous lequel nous les retrouvons dans les fluides excrétés ne donne qu'une idée inexacte de celui sous lequel ils ont impressionné les globules ; en s'éliminant, en effet, ils ont subi l'action chimique des liquides qui les entraînent et qui ont pu leur imprimer de nouveaux changements de forme.

Il y a évidemment toute une série de recherches à faire dans cette voie. L'analyse spectrale du sang essayée par Stocs et Hope-Seyeler, en montrant que les raies obscures présentées par le sang varient de position et de forme suivant les substances qu'il renferme, permettront peut-être bientôt d'étudier à l'aide de ce réactif, plus sensible que tous les autres, l'état sous lequel les substances chimiques se trouvent combinées avec les divers éléments du plasma ou des globules.

Le plasma ou liqueur du sang est un liquide principalement albumineux. L'albumine y figure pour le chiffre de 70 sur 1,000, et les sels inorganiques pour 6 à 7 grammes, ainsi répartis : 3 à 4 grammes de chlorure de sodium ; 2 grammes à 2 grammes 1/2 de carbonate et de phosphate de soude ; un demi-gramme de phosphate de chaux uni au phosphate de magnésie ; une minime portion de soude libre et une faible quantité de sulfate, de phosphate et de carbonate de potasse et de sulfate de magnésie (Longet).

Ce plasma a une réaction alcaline ; il la doit à la soude et l'on s'explique ainsi comment les sels de cette dernière base sont plus inoffensifs que les sels de potasse du même acide. Ces derniers troublent, en effet, profondément la constitution chimique du plasma, et s'ils ne sont pas éliminés par un fonctionnement actif de l'émonctoire uro-poiétique, il peut se produire des accidents promptement mortels ; je reviendrai sur ce point intéressant en m'occupant de l'*accumulation médicamenteuse*. M. Rabuteau attribue à cette alcalinité du sang, la décomposition des sels ammoniacaux dont la base s'élimine par la muqueuse respiratoire.

Il est probable que la plupart des mutations chimiques que le sang fait subir aux médicaments s'accomplissent surtout dans les deux systèmes des capillaires pulmonaires et des capillaires généraux : dans les capillaires pulmonaires parce que la substance médicamenteuse y est étendue sur une surface immense et qu'elle y reçoit le contact de l'oxygène ; dans les capillaires généraux parce que, par un artifice admirable, ils ralentissent le passage du plasma et prolongent son action sur les éléments intimes des tissus qu'il est appelé à nourrir et à renouveler.

§ 4. — Mutations chimiques au moment de l'élimination.

La troisième occasion de mutations chimiques pour les médicaments se rencontre au moment où ils sont éliminés. M. Cl. Bernard estime même que le plus grand nombre des substances n'éprouvent de mutations chimiques que dans ce point. Ils trouvent, en effet, dans les glandes qui les chassent au dehors, des liquides à action chimique et qui sont suscep-

tibles d'en changer la composition. Un acide arrivé sous cette forme dans l'urine, y rencontrera une ou plusieurs bases salifiables; un alcali y sera saturé par des acides; une essence, réactionnée par certains principes, y changera de propriétés; un alcaloïde s'y convertira en sel, etc.

CHAPITRE VIII

TOLÉRANCE, INTOLÉRANCE ET APATHIE MÉDICAMENTEUSES

ARTICLE PREMIER

TOLÉRANCE ET INTOLÉRANCE MÉDICAMENTEUSES

La tolérance pour les médicaments, c'est-à-dire cette aptitude à les supporter à doses élevées et prolongées, doit s'entendre de deux façons : 1° tolérance gastro-intestinale; 2° tolérance dynamique.

§ 1. — Tolérance gastro-intestinale.

Celle-ci est plus facile à obtenir que l'autre; des artifices de doses, de formes, de modes d'administration; l'association de divers correctifs, permettent d'atteindre ce résultat dans le plus grand nombre des cas. Il faut bien se garder, dans la pratique, de considérer comme définitive une intolérance accidentelle. Le médicament ne changera certainement pas dans un nouvel essai, mais l'autre terme du rapport, à savoir l'état de l'organisme, ou plus particulièrement l'état de l'estomac, est essentiellement mobile, et ce qu'il n'a pas accepté aujourd'hui, il le tolérera demain. C'est une des grandes difficultés

de la pratique que d'arrêter les malades sur la pente de ces généralisations prématurées qui frappent de discrédit un médicament dont on a grand besoin cependant.

L'intolérance gastro-intestinale est quelquefois aussi le résultat des conditions défectueuses dont on entoure l'administration d'un médicament; ici, il n'y a à accuser ni la substance, ni l'estomac, mais bien l'art lui-même qui est en défaut. Il faut, en effet, ne jamais séparer le *médicament* du *régime du médicament*, c'est-à-dire de l'ensemble des conditions adjuvantes, de toutes natures, qui peuvent le mettre en valeur; car je donne à ce mot *régime* son acception hippocratique, celui de διαίτία, *conduite*, *gouvernement*, en d'autres termes, je lui fais embrasser toutes les conditions de la vie physique, morale et intellectuelle. Les anciens médecins nous ont laissé dans l'*helléborisme* un type du soin méticuleux avec lequel ils s'emparaient de *tout* le malade quand ils le soumettaient à l'action d'un médicament énergique. Sans tomber dans les minuties qu'ils ne savaient pas toujours éviter, imitons-les, sous ce rapport, et ne simplifions pas abusivement notre tâche au détriment des malades.

Si on n'oubliait pas cette condition fondamentale, on verrait certainement beaucoup moins de ces intolérances digestives qui se dressent comme autant d'écueils devant la pratique. Je signalerai, comme exemple de cette influence, l'huile de foie de morue. Jadis, je rencontrais à chaque pas des faits d'intolérance pour ce précieux médicament; je n'en vois plus aujourd'hui que dans des circonstances tout à fait exceptionnelles. Les estomacs ont-ils changé, l'huile de foie de morue a-t-elle changé? Non, sans doute, mais j'ai appris à mieux manier cette substance et à mieux connaître toutes les particularités de son administration méthodique.