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.

Il est toutefois des cas exceptionnels où un fait analogue à celui que révèlent les *répulsions alimentaires* se constate pour les médicaments. Ce sont des révoltes idiosyncrasiques de l'estomac dont on vient le plus souvent à bout à l'aide des *correctifs* et des *équivalents médicamenteux;* mais, dans des circonstances très-rares, on se heurte à une répugnance organique, tout à fait individuelle, et contre laquelle il n'y a pas à lutter; il faut chercher ailleurs. Il est bon, toutefois, de ne pas se presser et de pas admettre, sans examen, les déclarations toujours un peu passionnées des malades, que la gloire de passer pour des *exceptions*, pour des *cas rares*, tente habituellement. La part de ces exagérations étant largement faite, il est certain que l'on rencontre quelquefois de ces cas de révolte obstinée du tube digestif contre des médicaments qui sont bien supportés dans la grande généralité des cas. Il y a plus, on constate pour l'*intolérance médicamenteuse* quelque chose de semblable à l'*intolérance alimentaire*. L'une et l'autre sont aptes à se transmettre par l'hérédité et peuvent devenir l'apanage de toute une famille. J'en ai cité des exemples dans mon *Hygiène alimentaire* (1) ; il me serait facile d'en réunir d'analogues à propos des médicaments.

Ces cas bizarres étant laissés de côté, on applique plus généralement les mots *tolérance* et *intolérance* à des faits usuels que le médecin ne subit plus, mais qu'il crée au profit ou au détriment de ses malades et qui dépendent le plus souvent, je viens de le dire, de son industrie et de son habileté plus ou moins grandes à manier les substances qu'il emploie.

En résumé, on peut dire qu'il y a tolérance gastro-intestinale quand l'estomac et l'intestin acceptent et absorbent bien un

(1) *Hygiène aliment. des malades, des conval. et des valétud.* 2e édition. Paris, 1870.

médicament sans compliquer, par des troubles qui leur sont propres, les effets physiologiques que l'on recherche. L'intolérance existe dans le cas contraire, et il faut, pour la tourner, employer le double artifice des correctifs et des équivalents médicamenteux.

1° Les *correctifs* sont destinés, quand on les ajoute à un médicament actif, à amender ou à masquer certains de ses effets gastro-intestinaux, effets inutiles pour le but thérapeutique que l'on poursuit et qui empêcheraient de conserver le médicament. Les anciens, qui avaient une prédilection particulière pour les formules composées, faisaient un fréquent usage des *correctifs* ou *dulcifiants*, et les premiers constituaient, tant leur emploi était habituel, une partie intégrante de la formule chimique.

On distingue deux catégories de correctifs : les correctifs propres à amener la tolérance gastro-intestinale; les correctifs susceptibles d'amener la tolérance dynamique.

Les premiers ou correctifs gastro-intestinaux se subdivisent en : 1° correctifs organoleptiques, c'est-à-dire de la vue, de la saveur et de l'odeur; 2° correctifs de la nausée, du vomissement et de la diarrhée; 3° correctifs des contractions douloureuses et de la flatulence.

Les correctifs de l'odeur et de la saveur ne préoccupaient pas beaucoup les médecins qui nous ont précédés, et ils n'avaient pas le secret de ces ménagements qui dissimulent les qualités odorantes ou sapides des médicaments et qui reflètent, pour leur part, et la mollesse et l'exaltation nerveuse de notre époque. De médicaments agréables, il n'en était guère question, et ils se présentaient au malade tels quels et sans songer à se déguiser. L'expression de ce contraste est dans la distance qui sépare la rude *médecine noire*

lu citrate de magnésie. Aujourd'hui, il faut enrober, dissimuler, désodorer, et substituer, partout et toujours, à la forme pilulaire à la forme liquide, bien autrement sûre cependant. Rien de mieux, quand il n'y a nul préjudice à le faire et j'estime que la maladie se présente avec un appareil assez austère de souffrances et de privations, sans qu'on y ajoute quelque chose sans motifs; mais il est incontestable qu'on a été trop loin dans cette voie de concessions au goût et à l'odorat des malades, et que la substitution des formes solides aux potions et des principes actifs aux substances complexes qui se prenaient jadis en nature, est bien loin d'être toujours favorable au résultat curatif que l'on a en vue.

Les correctifs de la nausée et du vomissement sont, au contraire, d'une extrême utilité, et les eaux distillées aromatiques, les boissons gazeuses, la glace, les préparations opiacées à petites doses, rendent tous les jours des services signalés pour empêcher le rejet d'un médicament introduit par la voie gastrique. Mais qu'on n'oublie pas qu'à côté des médicaments qui arrêtent les contractions de l'estomac, il y a tout un *régime* que j'appellerai *émétostasique* (1) et sans lequel ces médicaments ne feraient pas grand'chose. J'indiquerai comme éléments de ce régime : la fraîcheur de l'atmosphère ambiante; l'immobilité; l'occlusion des paupières; la position horizontale; la déclivité de la tête; l'usage de boissons froides ou frappées; la respiration de liquides aromatiques; de sels, etc. C'est surtout quand on veut obtenir la tolérance du tartre stibié que l'administration de ce médicament devient un art véritable, art complexe et dont l'expérience seule révèle tous les secrets. Ainsi un praticien rompu aux détails de cette méthode obtiendra la tolérance là où un médecin, moins familiarisé avec elle, déclarera la tolérance impossible et renoncera souvent à ce moyen souvent héroïque. J'ai longuement (pas trop minutieusement, je l'espère) insisté sur ce point de pratique lorsque j'ai eu à tracer les règles pratiques du traitement rasorien de la phthisie pulmonaire à forme fébrile par l'émétique ou l'ipéca (1).

(1) Des mots ἐμέω, vomir, et στάσις, arrêt.

Quant aux correctifs propres à prévenir ou à combattre la diarrhée, ils se résument à peu près dans l'emploi de l'opium auquel on associe quelquefois des astringents. C'est surtout quand il s'agit de l'administration rectale des médicaments que l'association du laudanum soit par la bouche, soit incorporé au lavement lui-même, a de précieux avantages.

L'état flatulent qui accompagne si souvent l'action des médicaments évacuants a son correctif dans l'emploi des huiles essentielles ou des eaux distillées qui stimulent les fibres intestinales et combattent cette torpeur, qui est l'accompagnement, si elle n'est pas la cause des flatulences.

II. L'usage des correctifs est une première garantie de tolérance, celle des *substitutifs* ou équivalents médicamenteux en est une autre. Mais pour savoir en profiter, le clinicien a besoin de posséder une connaissance exacte des groupes naturels des médicaments et une notion précise de chacune des individualités thérapeutiques qui les constituent.

Et ici nous aurions à discuter la question de savoir s'il y a réellement des *succédanés*. Si l'on prend cette question

(1) Voy. Fonssagrives, *De la généralisation de l'emploi du tartre stibié dans le traitement de toutes les maladies fébriles de l'appareil respiratoire*. Bullet. de thérap., juillet 1859. — *Du traitement de la phthisie pulmonaire à forme fébrile par le tartre stibié à doses rasoriennes longtemps prolongées*, in *Bullet. de thérap.*, 1860, t. LIX, p. 5 à 13, et 49 à 57. Voy. aussi *Bullet. de l'Académie de médecine*. Paris, 1860, et *Théropeutique de la phthisie pulmonaire basée sur les indications*. Paris, 1866, p. 94.

dans son sens absolu, elle doit être résolue négativement. Il y a des *parentés* thérapeutiques, il n'y a pas de *similitudes thérapeutiques*. Le citrate de soude est un médicament distinct du citrate de potasse, s'il en est rapproché ; le sulfate de magnésie n'est pas le même médicament que le sulfate de soude, etc. Les groupes, si naturels cependant, des amers et des résines purgatives ne sauraient certainement être considérés comme des magasins où l'on peut puiser au hasard. Le meilleur thérapeutiste est, toute habileté clinique égale d'ailleurs, celui qui croit le moins aux succédanés, c'est-à-dire qui individualise le mieux les médicaments d'un même groupe ; mais encore est-il que pour triompher d'une répugnance gustative invincible ou d'une intolérance de l'estomac, il est utile de sacrifier, au besoin, quelques dissemblances d'action et de chercher des équivalents.

§ 2. — Tolérance et intolérance dynamiques.

Le médecin peut donc, par son industrie, tourner, éluder ou apaiser l'intolérance gastro-intestinale pour les médicaments ; il est moins armé contre l'intolérance *dynamique*, c'est-à-dire celle qui se manifeste consécutivement à l'entrée du médicament dans le torrent circulatoire, et qui s'exprime par l'exagération de l'action physiologique de celui-ci dont les effets sont hors de toute proportion avec les doses employées. Ici encore, on peut invoquer, comme je l'ai dit plus haut, des modalités individuelles, idiosyncrasiques, dans l'aptitude des centres nerveux ou des organes eux-mêmes à être impressionnés par la même dose d'une même substance. Il est des personnes qui ne peuvent prendre la plus petite quantité d'opium sans éprouver des troubles généraux assez graves ; d'autres qui

manifestent la même sensibilité exagérée aux médicaments solaniques. J'ai vu chez un homme de 60 ans, extrêmement nerveux, hyperesthésique en quelque sorte, deux centigrammes d'extrait alcoolique de belladone, amener une paralysie complète de la vessie ; tel tombe dans l'anesthésie complète pour avoir aspiré quelques bouffées de chloroforme (1), tel autre délire avec quelques centigrammes d'extrait de jusquiame ou de datura ; chez celui-ci le tartre stibié à doses vomitives, c'est-à-dire minimes, produit un état cholériforme et lipothymique des plus alarmants. On est généralement averti de ces idiosyncrasies et l'on doit en tenir compte dans le choix des équivalents médicamenteux ou dans la fixation des doses.

L'état de maladie change-t-il les conditions individuelles de la tolérance et de l'intolérance médicamenteuses ? On n'en saurait douter, puisque les modalités physiologiques d'âge, de sexe, de tempérament, amènent ce résultat, et que la maladie constitue l'organisme dans une physiologie spéciale, différente de celle de l'état normal, si elle s'exécute par les mêmes organes et reconnaît les mêmes lois. Une dose d'un médicament est bien tolérée aujourd'hui qui ne le sera peut-être pas dans huit jours. Cela dépend sans doute des conditions d'une absorption plus ou moins facile, plus ou moins complète, suivant l'activité mobile de l'appareil absorbant et les conditions variées de la chimie des humeurs dans lesquelles les médicaments se dissolvent, mais cela dépend surtout de la manière d'être variable du système nerveux. Ne sait-on pas

(1) J'ai vu une femme que je soumettais à la chloroformisation être en quelque sorte sidérée par la première bouffée de chloroforme, sans qu'il y ait eu toutefois d'accidents ultérieurs. Le principe de la chloroformisation *progressive* ressort de ces faits, très-rares il est vrai, mais qu'on peut rencontrer inopinément.

que les animaux eux-mêmes présentent cette variabilité dans le degré de la tolérance toxique ; que l'époque du rut, par exemple, comme le fait, si remarquable et si connu, de l'éléphant de Genève l'a démontré, leur donne pour les stupéfiants une tolérance singulière ? de même aussi ne voyons-nous pas tous les jours dans le tétanos, l'hydrophobie rabique, la méningite, la folie, etc., les malades supporter, sans accidents qui leur soient imputables, des doses de morphine, d'opium, de belladone, etc., qui deviendraient toxiques dans les conditions normales de leur fonctionnalité nerveuse ?

Ce fait d'une tolérance exceptionnelle pour certains médicaments créée par un mode morbide de l'économie a été surtout invoqué par la doctrine du contro-stimulisme à propos des antiphlogistiques indirects ou hyposthénisants. Rasori et son école ont admis que si dans la pneumonie, par exemple, on voit les malades *tolérer* sans troubles digestifs des doses de 50, 60, 80 centigrammes d'émétique par jour, ce fait remarquable vient de ce que le médicament, employé en majeure partie à dompter l'hypersthénie générale, ou *diathèse de stimulus*, dont la fièvre est l'expression, s'épuise dans cette lutte dont l'organisme reste en quelque sorte le témoin, le spectateur, non pas désintéressé, mais inactif. La condition de la tolérance, suivant cette doctrine, est donc l'hypersthénie ; et l'art consiste à mesurer la dose d'émétique à la dose de la diathèse de stimulus. Qui ne serait frappé de la ressemblance de cette conception avec celle de l'échelle d'incitabilité de Brown ?

« Les expériences cliniques de Rasori, a dit Giacomini, l'un de ses adeptes les plus ardents et les plus convaincus, ont tellement étonné qu'il a fallu les voir pour se convaincre qu'il y avait dans tout cela, non un effet du hasard,

mais une loi constante qui présidait à la tolérance des remèdes et qu'on pouvait désigner d'avance, presque mathématiquement. Que répondre, alors qu'on peut, par exemple, faire avaler à un homme, atteint de maladie hypersthénique, plusieurs gros d'eau de laurier-cerise sans qu'il en éprouve le moindre effet nuisible, tandis qu'on est certain que cette même dose pourrait tuer deux ou trois hommes bien portants et de force athlétique (1) ; d'énormes doses de tartre stibié être administrées sans produire le moindre effet vomitif et relever les fonctions de manière à faire naître l'apppétit ? Cette tolérance surprenante, prouvée par des faits, enrichit la science d'une vérité sublime (2). »

On ne peut contester le fait, et il est aussi important qu'indéniable ; mais que devient cette ingénieuse théorie quand le tartre stibié, prolongé au déclin de la pneumonie et et lorsque la fièvre est tombée, rencontre la même tolérance et que ce médicament, ainsi que j'ai eu si souvent l'occasion de le constater dans mes essais sur l'application de la méthode rasorienne au traitement de la phthisie (3), offre ce phénomène, si curieux pour les médecins qui n'en ont pas l'habitude, d'une tolérance absolue, se maintenant pendant 10, 15 jours et plus chez des sujets sans fièvre et qu'on alimente même assez fortement. Il y a évidemment dans l'état de fièvre, et peut-être parce qu'il active les efforts éliminateurs, une condition *favorable* pour l'établissement de la tolérance stibiée, mais non une condition *indispensable* comme les raso-

(1) Il faut, pour se rendre compte de cette exagération apparente, se rappeler l'activité si variable de l'eau de laurier-cerise suivant le climat et l'époque de l'année où l'on a recueilli et cette plante suivant qu'elle a été cohobée une ou plusieurs fois.

(2) Giacomini, *Traité philosophique et expérimental de matière médicale et de thérapeutique*. Trad. Mojon et Rognetta. Paris, 1839 ; nouveau tirage, 1873, p. 104.

(3) Fonssagrives, *Thérapeutique de la phthisie pulmonaire*, p. 93.

riens l'ont pensé, car s'ils voient, dans une maladie inflammatoire, l'hypersthénie ou la diathèse des timulus en dehors de la fièvre, ils édifient une conception ontologique qui ne mérite pas un examen sérieux.

Ce qui, à mon avis, détermine surtout la tolérance ou l'intolérance, c'est, je ne saurais trop le redire, bien moins l'existence d'une diathèse de stimulus ou de contro-stimulus que les conditions du *régime médicamenteux* auquel les malades sont soumis concurremment et dont j'ai signalé plus haut l'importance.

ARTICLE II

APATHIE MÉDICAMENTEUSE.

Je distinguerai de la tolérance un autre fait que, faute d'une expression qui rende mieux ma pensée, je qualifierai d'*apathie médicamenteuse*, c'est-à-dire l'insensibilité, temporaire ou durable, à tel ou tel médicament.

La tolérance est avantageuse; l'apathie est une pierre d'achoppement pour le résultat que l'on poursuit ; la tolérance dépend de certaines conditions physiologiques ou morbides et aussi de l'industrie et de la bonne entente des détails de la posologie et de l'administration des médicaments, et, très-exceptionnellement, elle est un fait d'idiosyncrasie. De même aussi l'apathie, qui peut être également idiosyncrasique, comme cela se constate parfois pour les agents qui n'agissent ni mécaniquement ni chimiquement sur un tissu ou sur un fluide, dépend surtout des perturbations physiologiques qui entravent son absorption ou empêchent les organes d'être réactionnés par eux. J'en donnerai un exemple dans l'apathie que manifeste l'estomac en pré-

sence des vomitifs dans toutes les affections orthopnéiques. C'est ce que l'on constate dans le croup, la bronchite capillaire, la pneumonie des enfants à une période avancée. En vain essaie-t-on de faire vomir les sujets dans ces conditions, le tartre stibié, comme l'ipéca, comme le sulfate de cuivre, reste sans effet. J'ai expliqué, il y a déja longtemps, ce fait d'apathie par l'anesthésie des filets gastriques du nerf vague qui ne recevant plus qu'un sang imparfaitement artérialisé ne sentent plus l'impression des médicaments et ne provoquent pas les contractions d'où doit résulter le vomissement.

M. G. Sée a émis, à propos de l'asthme, dans une de ses leçons cliniques de 1869, une opinion confirmative de celle-ci. « L'asthmatique est, dit-il, dans un état asphyxique pendant toute la durée de l'accès, et au moment même de l'accès, s'il peut fumer (ce qui est rare), de la belladone, de la stramoine, l'action de ces médicaments sur les nerfs respirateurs est nulle. Donnez-les par la voie digestive, il en sera de même ; le médicament peut être absorbé, et cependant il n'agit pas sur le nerf qui est réfractaire ; une fois l'accès passé, le sang revient à l'état normal, le nerf recouvre ses propriétés et l'effet narcotique se produit (1). »

Ces faits doivent à mon avis, être distingués des faits de tolérance et je les rattache à l'*apathie médicamenteuse*. Je distinguerai dans celle-ci :

1° L'*apathie idiosyncrasique*, très-rare, il est vrai, et qu'il ne faut admettre qu'à bon escient et après un examen attentif ;

2° L'*apathie morbide* qui se manifeste dans les formes graves des maladies asphyxiques et probablement aussi dans

(1) G. Sée, *De la tolérance des médicaments*. (*Bullet. de thérap.*, 1869, t. LXXVII, p. 97.)

les grandes perturbations nerveuses. Cette forme d'apathie peut dériver de deux causes : ou d'une absorption suspendue ou ralentie, comme on le constate si souvent dans le choléra indien ; ou d'une impressionnabilité émoussée, comme dans le cas que je citais plus haut ;

3° L'*apathie ultime* ou de l'agonie ;

4° L'*apathie par assuétude* ou ce que j'ai proposé d'appeler le *mithridatisme médicamenteux*.

La première doit tenir à un défaut originel de sensibilité des organes, ou éléments d'organes, aux médicaments qui les impressionnent d'ordinaire ; la deuxième se rattache à l'état actuel des nerfs qui recueillent l'impression médicamenteuse, à la suspension momentanée de l'absorption par les surfaces de rapport, ou à l'imperfection de la circulation qui empêche le médicament d'arriver à sa destination organique ; c'est ce que l'on constate dans les cas d'algidité où des médicaments inertes en apparence *s'accumulent* et produisent des effets exagérés quand est levée l'entrave qui s'opposait à leur absorption ou à leurs effets ; la dernière est un fait d'assuétude et je vais m'en occuper en étudiant l'influence de l'habitude sur les actions médicamenteuses.

CHAPITRE IX

ASSUÉTUDE, ACCUMULATION ET ÉRÉTHISME MÉDICAMENTEUX

Dans la langue de la thérapeutique générale on dit qu'il y a assuétude quand l'action souvent répétée d'un médicament a émoussé la réceptivité à son influence. Je propose d'appeler

éréthisme médicamenteux (1) le fait contraire, qui se constate quand, sans que les doses en soient élevées, on voit par la continuité de son emploi se produire, assez brusquement ou progressivement, des effets plus expressifs que ceux qui ont signalé le début de l'emploi de ce médicament.

Ces deux faits doivent être étudiés séparément.

ARTICLE PREMIER

ASSUÉTUDE MÉDICAMENTEUSE

Le mithridatisme médicamenteux ou assuétude aux médicaments offre des considérations d'un grand intérêt pratique. L'économie réagit d'ordinaire avec vivacité contre la première impression d'un médicament ; mais celle-ci se répète-t-elle au même degré, l'impressionnabilité s'émousse peu à peu et une véritable assuétude s'établit. Le médecin est obligé d'en tenir compte, sous peine de demeurer en deçà des effets qu'il veut produire.

Cette assuétude aux médicaments ne diffère en rien de l'assuétude aux poisons, et ici éclate encore une fois de plus la puérilité des efforts qui ont été tentés pour tracer entre les uns et les autres (en dehors de la finalité ou du but qu'on leur assigne) une ligne précise de démarcation. Il y a un mithridatisme médicamenteux comme il y a un mithridatisme toxique, et l'un et l'autre découlent de cette grande

(1) Je distingue l'*éréthisme médicamenteux* de l'*accumulation médicamenteuse*. Dans l'éréthisme, la sensibilité de l'organisme à un médicament s'exaspère par la continuité de son usage sans qu'il y ait cantonnement des doses successives de ce médicament dans l'économie ; dans l'*accumulation*, au contraire, l'intensité croissante des effets produits vient de l'élimination nulle ou incomplète des doses précédentes. Ce sont là, on le voit, des faits différents et qui justifient l'emploi de termes distincts pour les représenter.