## CHAPITRE X

## ACTION DES MÉDICAMENTS.

Il convient de distinguer l'action des médicaments de leurs effets, car la confusion de ces deux termes crée une logomachie très-préjudiciable à la netteté des idées.

L'action d'un médicament est l'ensemble des modifications, fonctionnelles ou organiques, qu'il produit quand on l'applique, par une voie quelconque, à l'économie vivante.

L'effet d'un médicament est le résultat prophylactique, palliatif, ou curatif qu'on en obtient.

Sous le mot générique action j'étudierai : 1° l'action sensible ou phénoménale; 2° l'action intime, moléculaire en quelque sorte. La première est la maladie du médicament constituée par la réunion de ses symptômes, pour employer une expression très-juste empruntée à la langue des homœopathes; la seconde est le mode intime, le mécanisme suivant lequel s'est effectué le conflit du médicament et de l'organe qui en accuse l'impression. L'observation juge la première qui est du ressort de la clinique, l'induction seule opérant sur les données de la clinique, de l'expérience de laboratoire, des faits toxicologiques, a prise sur la seconde. L'une repose sur des faits, l'autre sur des interprétations.

Nous allons étudier séparément ces deux aspects de l'action médicamenteuse, mais en procédant, comme de raison et de nécessité, du connu à l'inconnu, du concret à l'abstrait.

## ARTICLE PREMIER

# ACTION SENSIBLE.

Est-il possible, au milieu de l'infinie variété des symptômes provoqués par les médicaments, de donner une idée de la manière générale dont ils impressionnent l'économie, des maladies passagères qu'ils provoquent, en d'autres termes? Oui, mais à la condition de ne pas attribuer à ces systématisations des idées de rigueur trop absolue.

Établissons tout d'abord que le médicament révèle son impression sur l'organisme par une maladie spécifique (puisque sa cause, le médicament, est spécifique), maladie qui ne se substitue pas à la maladie réelle pour laquelle on l'emploie, mais dont les symptômes constituent autant d'actes curatifs que l'économie peut mettre à profit pour sortir de l'état morbide.

Avec les médicaments, nous produisons à volonté des actes pathologiques, mais qui sont amovibles et mesurables comme la cause qui les fait naître : nous augmentons les sécrétions; nous faisons naître des spasmes; nous élevons ou nous abaissons la chaleur organique; nous allumons la fièvre; nous créons des conceptions délirantes; nous hallucinons les sens; nous abaissons ou nous élevons le rhythme d'activité des appétits organiques, etc. Mais gardons-nous bien d'envisager, dans ces opérations complexes, l'organisme comme une sorte de champ de bataille, sur lequel se passe le duel entre le mal et le médicament, comme jouant le rôle passif du creuset dans lequel deux substances agissent l'une sur l'autre pour se neutraliser. C'est la pire des conceptions de l'ontologisme; elle enlève en effet l'esprit au concret physio-

logique, et le lance dans des abstractions imaginaires qu'il parcourt sans frein et sans utilité. Il n'y a qu'un organisme, qui peut être sain, malade ou médicamenté, il n'y a qu'une physiologie sous les trois modalités que lui donnent la santé, la maladie, l'impression médicamenteuse. C'est toujours le même organisme et toujours les mêmes lois, ou bien alors il faudrait, suivant la vive et juste expression de M. Cl. Bernard, admettre qu'une maison qui tombe, obéit à des lois différentes de celles qui la maintenaient debout. La physiologie normale commence à se faire; la physiologie pathologique s'ébauche; la physiologie médicamenteuse ou la science des médicaments (provisoirement distincte de l'art de les appliquer) entre dans une voie féconde et M. Cl. Bernard aura eu l'honneur insigne de lui tracer son programme. Les étables d'Augias, dont Bichat parlait jadis avec tant de dédain (1), sont bien loin d'être nettoyées, mais leur sordidité diminue; les siècles achèveront lentement cette opération laborieuse, à moins qu'on ne voie surgir tout d'un coup un homme, qui réunissant la science du laboratoire à l'art de se servir des médicaments sera, à

la fois, physiologiste comme Cl. Bernard et clinicien comme

Trousseau. Il est à craindre que nous n'ayons à l'attendre longtemps.

Étant établi que la vie, la maladie et le médicament se servent des mêmes instruments et obéissent aux mêmes lois physiologiques, il est opportun de jeter un coup d'œil sur les modifications phénoménales que les substances médicamenteuses provoquent du côté des grandes fonctions à savoir : la circulation, la calorification, la nutrition, les fonctions nerveuses, les sécrétions.

### § 1. — Action des médicaments sur la circulation.

le Cœur. — Les médicaments agissent sur le cœur par quatre voies différentes :

1° Par l'impression que le sang médicamenteux exerce sur les cavités de l'organe; cette impression modifiant la sensibilité de l'endocarde amène des changements corrélatifs dans l'état du muscle qu'elle tapisse;

2º Par les qualités du sang artériel que lui apportent les coronaires, et qu'il perçoit au même titre que tout l'ensemble du système;

3° Par une action réfléchie des rameaux gastriques du nerf vague sur ses rameaux cardiaques à l'occasion de l'introduction d'un stimulant dans l'estomac;

4° Enfin par le retentissement exercé sur le cœur par l'impression médicamenteuse perçue par un autre appareil, le cerveau par exemple, retentissement dont les nerfs sont les agents de transmission.

L'impression cardiaque des médicaments, qu'elle s'opère par telle ou telle de ces voies, se réduit en réalité à trois

<sup>(1) «</sup> Il n'y a point en matière médicale de systèmes généraux, mais cette science a été tour à tour influencée par ceux qui ont dominé en médecine; chacun a reflué sur elle, si je puis m'exprimer ainsi. De là le vague, l'incertitude qu'elle nous présente aujourd'hui. Incohérent assemblage d'opinions ellesmêmes incohérentes, elle est peut-être de toutes les sciences physiologiques celle où se peignent le mieux les travers de l'esprit humain. Que dis-je? Ce n'est point une science pour un esprit méthodique; c'est un ensemble informe d'idées inexactes, d'observations souvent puériles, de moyens illusoires, de formules aussi bizarrement conçues que fastidieusement assemblées. On dit que la pratique de la médecine est rebutante; je dis plus, elle n'est pas, sous certains rapports, celle d'un homme raisonnable quand on en puise les principes dans la plupart de nos matières médicales. » (X. Bichat, Anat. génér. appliquée à la physiologie et à la médecine. Nouvelle édition. Paris, 1812. Considérations générales, p. xlvj.) Si Bichat écrivait aujourd'hui, il atténuerait ce jugement qui n'était certainement pas trop sévère au commencement du xixe siècle.

types: accélération, ralentissement, modification du rhythme cardiaque.

Toutes les substances dites stimulantes augmentent l'activité et l'énergie des contractions du cœur. Ce fait est de constatation usuelle; et chez les personnes impressionnables, l'exagération des battements se montre dès que le stimulant, un peu d'alcool par exemple, a pénétré dans l'estomac. On pourrait même parfois se demander, tant est rapide cet effet, si cette substance n'agit pas, dans ce cas, en dehors de son absorption, par une simple impression reçue par les nerfs et réfléchie par eux sur le cœur. Il ne faut pas toutefois oublier la rapidité du transport circulatoire prouvée par cette mémorable expérience d'Héring qui a vu du prussiate jaune de potasse injecté par le bout inférieur d'une section de la jugulaire revenir par le bout supérieur en 20 ou 25 secondes. Le circuit ne s'accomplit pas, il est vrai, aussi vite quand le médicament est confié à l'estomac, car l'absorption gastrique de la substance exige elle-même un certain temps, mais elle ne s'en fait pas moins avec une grande rapidité.

Les médicaments vont donc très-vite; mais quelle est la vitesse de chacun d'eux sur le même individu, c'est-à-dire quel est l'appoint qu'il apporte, par son action propre, à la rapidité, à l'énergie et à la modalité habituelles des contractions du cœur?

La numération du pouls répond à la première partie de cette question, les essais sphygmographiques dont je vais parler tout à l'heure ont jeté quelque jour sur ses autres faces; mais si le nombre des pulsations de l'artère indique celui des battements du cœur, le sphygmomètre ne donne pas la mesure exacte de l'énergie et du mode de la contraction cardiaque.

La cardiographie physiologique est déjà fort avancée, grâce

aux beaux travaux de MM. Marey et Chauveau; la cardiographie clinique, encore bien incomplète sans aucun doute, paraît devoir apporter des lumières précieuses au diagnostic des maladies du cœur; la cardiographie thérapeutique est tout entière à créer. Elle peut revendiquer certaines expériences sur les animaux, telles que celles de Ludwig et de Cyon, pour apprécier cardiographiquement l'influence exercée sur le cœur des grenouilles par l'action successive de l'oxygène et de l'acide carbonique; mais rien, que je sache, n'a été fait pour déterminer l'influence des médicaments sur les tracés cardiographiques envisagés isolément ou comparés aux tracés sphygmographiques pris comme terme de comparaison. Il y a là place pour des recherches neuves et intéressantes (1).

Les expériences d'hémo-mécanique de Poiseuille, en conduisant à admettre que le nitrate de potasse active la circulation et que l'alcool la retarde, ont démontré, par des propositions aussi en désaccord avec l'expérience usuelle, que ce genre d'expériences sur les animaux était bien faillible (2).

En résumé, nous ne savons pas grand'chose de l'action qu'exercent les divers médicaments sur le rhythme cardiaque. Si la digitale et la vératrine (3) ont été bien étudiées sous ce rapport, il y a eu peu de recherches dirigées dans ce

<sup>(1)</sup> Marey, Dict. encyclop. des sciences méd., art. CARDIOGRAPHES, MDCCLXXI, t. XII, 1re série, p. 25.

<sup>(2)</sup> Poiseuille, Rech. expériment. sur les médicaments. Ac. des Sc., t. XIX, p. 994.

<sup>(3)</sup> La propylamine, suivant des recherches récentes de Namias, de Venise, viendrait augmenter la série des agents exerçant électivement leur action sur la circulation dans le sens d'une dépression de celle-ci. La propylamine aurait une action très-analogue à la digitale et serait diurétique. M. Dujardin-Beaumetz croit avoir reconnu également au chlorhydrate d'amylamine (C<sup>2</sup>H<sup>14</sup>AzCl), la propriété de ralentir la circulation et d'abaisser la température. Moins sédatif que le chlorhydrate de triméthylamine, il déprimerait la circulation plus activement que ce sel (Acad. des Sc., séance du 24 novembre 1873).

sens depuis celles instituées par Lombard (de Genève) à propos de l'assa-fœtida, du camphre, du polygala sénéca (1). C'est là, du reste, une étude très-difficile, tant l'action cardiaque du médicament se confond avec toutes les modifications morbides ou accidentelles que le cœur, cet organe si impressionnable, est susceptible de présenter.

Les expériences faites sur les animaux n'ont, elles-mêmes, qu'une valeur très-relative. Elles s'accomplissent en effet dans des conditions de traumatisme ou de perturbation qui en altèrent la signification et d'ailleurs est-il toujours légitime de conclure, en pareille matière, des animaux à l'homme? Cette réserve a en vue surtout les résultats des expériences instituées récemment en Angleterre par Nunneley, relativement à l'action de la strychnine, de la vératrine, de la morphine, de l'aconitine, de la conicine et du bromure de potassium sur le cœur des grenouilles. Cet organe, placé hors de la poitrine était immergé dans des solutions de ces substances (2) et l'on étudiait la durée de ses pulsations et leur tenacité à se réveiller par des excitations diverses! Quelles lumières applicables utilement à la thérapeutique humaine peut-on, je le répète, retirer de ces faits d'expérimentation?

Les progrès qui ont été réalisés depuis quelques années dans nos connaissances relatives à l'innervation du cœur et des vaisseaux préparent vraisemblablement une distribution méthodique des agents médicamenteux qui portent électivement leur action sur cet appareil. Nous savons maintenant que les mouvements du cœur sont régis par deux ordres de

ganglions: les uns excitateurs qui sont les foyers de la force motrice; les autres modérateurs qui empêchent celle-ci de se dépenser d'une manière exagérée, et en quelque sorte convulsive. Les premiers reçoivent leurs filets du grand sympathique (1), les seconds sont en communication avec le cerveau par les nerfs vagues. La stimulation des nerfs excitateurs ou la diminution de l'activité des nerfs modérateurs aboutissent à une action cardiaque exagérée dans son rhythme, mais faible dans ses effets; au contraire, l'hyposthénie modérée des nerfs excitateurs ou la stimulation des nerfs modérateurs aboutissent à une action cardiaque ralentie dans son rhythme, mais accrue dans sa force. Ces prémisses physiologiques une fois établies, on peut considérer les sédatifs de la circulation : froid, digitale, vératrine, etc., comme affaiblissant les ganglions moteurs et stimulant les ganglions modérateurs ou bien agissant seulement dans l'un de ces sens; par contre, les excitants de la circulation doivent être des stupéfiants des nerfs vagues et des stimulants des ganglions sympathiques cardiaques. Et l'on s'explique, à l'aide de ces faits physiologiques, l'influence exercée sur le rhythme du cœur par l'état du cerveau et de l'estomac (2). Rien n'est plus habituel que de voir le pouls se ralentir dans certaines affec-

<sup>(1)</sup> Lombard (de Genève), Recherches cliniques touchant l'influence de certains médicaments sur les fonctions du cœur (Bullet. de thérap., 1836, t. XI, p. 308).

<sup>(2)</sup> Nunneley, The action of some alkaloids and of Bromide of potassium on the Heart and blood-vessels of the frog (Practitionner, 1869, t. III, p. 317).

<sup>(1)</sup> Le nerf accélérateur de l'action cardiaque se détache de la moelle en même temps que le troisième rameau du ganglion cervical inférieur. (Cl. Bernard, Rapport à l'Académie des sciences sur les prix de physiologie expérimentale, 1867.)

<sup>(2)</sup> Boehm et Wartmann, qui ont expérimenté avec soin l'aconitine sur les animaux, ont constaté qu'elle diminue la fréquence des battements du cœur; qu'à l'ouverture, on constate que le cœur s'est arrêté en diastole, et que cet organe a perdu toute excitabilité électrique. Si l'on admet la théorie avancée par ces auteurs, que le centre nerveux excitateur de la circulation est paralysé par ce poison, on ne comprend pas qu'ils lui attribuent une action analogue sur le centre nerveux modérateur; la paralysie de celui-ci compenserait en partie, au point de vue de la fréquence des contractions cardiaques, l'action exercée sur les nerfs excitateurs des mouvements cardiaques.

tions cérébrales (la méningite par exemple) qui agissent sur l'innervation du pneumo-gastrique, comme le font certains médicaments; il y a plus, l'entraînement du cerveau par un travail exagéré amène très-habituellement des arrêts dans le cœur et produit, par exagération de l'action modératrice des nerfs vagues, non pas seulement un ralentissement du pouls, mais bien des arrêts perceptibles au doigt et rendus sensibles par une sensation de choc à la région précordiale. Au bout d'une ou deux heures d'un travail intensif, je produis en quelque sorte à volonté ce phénomène chez moi. Les passions concentrantes, la tristesse, le réalisent également. De même aussi, les palpitations qui surviennent si habituellement chez les dyspeptiques pendant les digestions doivent-elles tenir à une modification de l'action modératrice des nerfs vagues dont les filets gastriques sont placés dans un état anormal. On comprend les vues que ces données, acquises à la physiologie du cœur, ouvrent sur la théorisation de l'action et des effets des médicaments. Nous ne saurions, quant à présent. insister davantage.

ACTION DES MÉDICAMENTS.

II. Circulation artérielle. — Quant à la circulation artérielle nous avons là un phénomène sensible et constatable, l'état du pouls, qui nous fournit les indications les plus précises sur le degré d'activité et d'énergie avec lequel le sang circule dans cet ordre de vaissaux sous l'influence des divers agents médicamenteux. Compter le pouls, constater sa régularité, sa force, sa résistance, était déjà quelque chose ; le sphygmomètre est venu, non pas substituer un instrument au doigt, mais donner aux indications rapportées par celuici quelque chose de plus précis.

Il n'était guère possible, avec les tendances louables, mais

un peu ardentes, que la thérapeutique, stimulée par le goût que les sciences, ses émules, accusent vers la précision, que le sphygmographe, cet ingénieux instrument manié avec succès en physiologie humaine et comparée, ne fût pas employé pour élucider l'action des médicaments importants. MM. Constantin Paul et A. Bordier sont entrés dans cette voie. Le second de ces observateurs à soumis à l'épreuve de cet instrument : l'opium, la digitale, le sulfate de quinine, la belladone, le seigle ergoté. La première substance est donnée comme exemple des agents qui paralysent les nerfs vaso-moteurs et qui abaissent, par conséquent, la tension artérielle; les autres médicaments étudiés se rangeraient dans un second groupe, celui des médicaments qui, excitant les vaso-moteurs, augmentent, au contraire, la tension artérielle par suite de l'accroissement de résistance des capillaires à se laisser pénétrer par l'ondée sanguine. L'auteur résume ainsi ses recherches : 1º la paralysie vaso-motrice, avec abaissement de la tension, élévation de la température, accélération du pouls, contraction de la pupille, augmentation du calibre des vaisseaux, s'observe à la suite de l'administration de l'opium dans le sommeil naturel; 2° la galvanisation des vaso-moteurs avec élévation de la tension, abaissement de la température et relentissement du pouls dans le plus grand nombre des cas, dilatation de la pupille et diminution du calibre des vaisseaux, s'observe à la suite de l'administration de la digitale, du sulfate de quinine, de la belladone, de l'acide arsénieux, du seigle ergoté (1).

M. Constantin Paul a repris ces recherches à propos de la

<sup>(1)</sup> De l'emploi du sphygmographe dans l'étude des agents thérapeutiques. (Bullet. de thèr., 1868, t. LXXIV, p. 105.)

digitale (1), et il est arrivé à des tracés qui diffèrent notablement de ceux obtenus par M. Bordier pour la même substance. Il explique ce fait par la différence des doses; l'état de santé antérieur des malades a dû jouer également un rôle qu'il convient de ne pas oublier. M. Constantin Paul conclut de ses essais : qu'à petites doses, la digitale rend le pouls plus rare; qu'à hautes doses, elle en augmente la fréquence en même temps qu'elle diminue la tension. Il y aurait un antagonisme habituel, et très-remarquable, entre la tension et la vitesse du pouls.

Est-ce assez pour démontrer la nécessité et l'intérêt de ces nouvelles recherches? Oui, sans doute, mais je vois venir déjà des inductions hâtives et poindre une nouvelle dichotomie des médicaments de par le sphygmographe. Pousser à l'activité des recherches expérimentales et à la lenteur des conclusions pratiques est le rôle de la critique médicale, et ce rôle n'est pas une sinécure par le temps qui court. Il ne faut pas trop se laisser séduire par ces tracés blancs sur fond noir, et ne pas oublier surtout qu'entre ces deux faits matériels : l'administration du médicament et l'examen sphygmographique (l'intervalle ne fût-il que de cinq minutes), il peut se passer vingt phénomènes de l'ordre hygide, morbide ou moral, qui modifient sournoisement la circulation, compliquent le problème, changent les plateaux en clochers et les clochers en plateaux, et montrent qu'il s'agit là d'une hydraulique vivante et, par cela même, singulièrement capricieuse. Le sphygmographe est un instrument utile pour apprécier l'action physiologique des médicaments, mais il ne faut lui demander que ce qu'il peut donner, et ce qui est

déjà beaucoup, c'est-à-dire l'analyse de conditions circulatoires que les anciens modes d'interroger le pouls étaient inhabiles à fournir.

III. Circulation capillaire.— L'analyse physiologique a été plus loin dans l'étude de l'action des médicaments sur la circulation; elle l'a poursuivie jusque dans les capillaires (1), et elle a cherché, je viens de le dire, les éléments d'une sorte de dichotomie thérapeutique, dans l'influence exercée par eux sur des nerfs propres, vaso-moteurs, soupçonnés par Stilling, découvert par Schiff et dont Dupuy, Breschet, mais surtout Cl. Bernard, ont étudié les propriétés physiologiques.

J'ai discuté ailleurs (2) la légitimité du rôle qu'on leur fait jouer à ce point de vue, et j'en suis toujours au même point : « Les nerfs vaso-moteurs, ai-je dit, sont d'une complaisance merveilleuse pour élargir ou resserrer les vaisseaux, suivant que telle ou telle théorie leur en adresse la requête; grâce à eux, il n'y a pas d'effet physiologique d'un médicament qui ne trouve sur l'heure une explication satisfaisante. Voyez le café; il est excito-moteur du cœur et de la tunique contractile des artères, et tout s'explique ainsi : la pâleur de la face, la dilatation de l'iris, etc., « le débit du sang encéphalique est diminué. » A merveille, mais l'accroissement de l'activité cérébrale tient-il aussi à ce qu'il passe moins de sang, dans un temps donné, par les carotides internes et les vertébrales pour arriver au cerveau? Singulière physiologie que celle qui lie l'accroissement d'activité d'un organe à la diminu-

<sup>(1)</sup> De l'emploi du sphygmographe dans l'étude des agents thérapeutiques. (Bullet. de thér., 1858, t. LXXIV, p. 193.)

<sup>(1)</sup> On sait que l'épaisseur de la tunique contractile des vaisseaux est relativement plus considérable dans les capillaires que dans les vaisseaux d'un plus fort calibre, de sorte que le sang, dans les premiers, reçoit moins passivement du cœur le principe de son mouvement, tandis que dans les capillaires il est gouverné surtout par la contraction ou la dilatation propre des canaux qui le renferment.

<sup>(2)</sup> Dict. encyclop. des sciences médicales, art. CAFÉ, t. XI, p. 506.

tion de la quantité de sang qu'il reçoit! Le mécanicisme ancien nous revient par la porte que lui a entrebâillée M. Poisseuille, rajeuni il est vrai, avec moins de grossièreté apparente, ayant pris des allures scientifiques, un langage plus relevé, mais au fond, tout aussi inacceptable que l'autre. Que les nerfs vaso-moteurs, qui règlent en définitive la quantité de sang reçue par les éléments organiques, jouent un rôle important dans les actions pharmaco-dynamiques, personne ne saurait en douter; mais que tout s'explique par cette dichotomie, vraiment trop complaisante, du resserrement ou de la dilatation des vaisseaux capillaires, je suis convaincu que ce n'est pas si simple que cela. Ici encore, je n'incrimine que l'abus par lequel on transforme de la saine physiologie en une chose qui ne lui ressemble que pour ceux qui s'arrêtent à la surface, le physiologisme, un autre revenant des temps passés.

L'action attribuée aux médicaments sur les vaso-moteurs a été déduite tantôt de l'induction (!), tantôt de l'observation des phénomènes vasculaires constatés sous leur influence dans les réseaux capillaires superficiels, accessibles à la vue, tantôt enfin d'expériences dans lesquelles on étudiait les variations du calibre de capillaires réactionnés par le contact de divers médicaments.

M. Vulpian a montré justement combien étaient peu légitimes les conclusions tirées de ces expériences qui ont conduit Wharton Jones à considérer l'atropine comme un stimulant des vaso-moteurs, Prévost à attribuer la même action à la teinture d'aconit. « On pourrait, dit ce physiologiste, chercher à appliquer les données fournies par les expérien-

ces sur la contractilité à l'étude des effets vasculaires qui se produisent pendant la vie, lorsque des poisons ou des médicaments sont absorbés par l'homme ou par les animaux, mais ce serait à tort. En raisonnant de la sorte, on risquerait fort de porter un jugement téméraire, car on ne peut considérer comme identiques le fait simple de déposer une substance quelconque sur les vaisseaux et le fait complexe qui consiste à faire arriver cette même substance sur les vaisseaux par l'intermédiaire de la circulation générale. Dans le premier cas, on obtient un effet qui peut dépendre, en grande partie, de l'action irritante due à la composition chimique de la substance employée (1). Cette substance est, relativement à l'étendue du point sur lequel elle agit, à dose massive, et il est réellement difficile de savoir si la modification qu'on observe dans l'état des vaisseaux peut être attribuée à une action spécifique de cette substance. Si nous prenons pour exemple le sulfate d'atropine, nous voyons que l'action constrictive produite par cette substance n'est nullement celle de l'atropine, mais bien celle de l'acide sulfurique qu'elle contient et surtout de celui qu'on ajoute pour rendre plus soluble dans l'eau le sulfate en question. Dans le second cas, cette action peut être totalement modifiée, puisqu'il y a eu absorption et passage de la substance dans le courant circulatoire, à dose extrêmement faible, et que de l'intérieur des vaisseaux elle pénètre peu à peu par imbibition progressive (2), la paroi de ces vaisseaux pour aller atteindre leur

<sup>(1)</sup> C'est ainsi qu'a été édifiée la théorie adoptée par Clarke et Amory, pour expliquer les effets curatifs du bromure de potassium par une anémie de la moelle consécutive à la contraction des vaso-moteurs.

<sup>(1)</sup> On pourrait aussi légitimement l'attribuer à l'action de corps étranger exercée par le médicament sur le capillaire. On sait en effet que les excitations mécaniques impressionnent très-vivement les vaso-moteurs dans le sens de leur contraction.

<sup>(2)</sup> Il faut aussi, et surtout, faire intervenir l'influence d'un plasma devenu atropique qui est apporté aux tuniques par les vusa vasorum.

tunique musculaire et les fibrilles terminales de leurs nerss vaso-moteurs (1). » produisent nendant la vie, lersque des poisons ou des medi-

IV. Action sur le sang. - S'il est intéressant d'étudier, ainsi que je viens de le faire, l'action que les médicaments exercent sur les phénomènes mécaniques de la circulation, il ne le serait pas moins d'observer les modifications diverses qu'ils impriment au sang. Et je parle ici des modifications directes et non pas de celles qui sont consécutives à tel ou tel fait physiologique, l'exagération d'une sécrétion par exemple. Or, nous ne savons pas grand'chose sur ce point.

Comment agissent les divers médicaments sur les éléments organisés du sang, sur les globules des deux ordres? On n'en sait encore rien; mais les recherches de Binz et celles plus récentes de Kerner, sur l'action exercée par le chlorure et le carbonate de quinine sur les globules blancs ouvrent sur cette étude des perspectives nouvelles. On sait que Kerner, mélangeant 1 partie d'une solution au dixième de ces sels avec 4000 parties de sang, a constaté au microscope que ces amibes changeaient de forme par suite des contractions du tissu sarcodique qui les constitue, devenaient granuleux et perdaient leurs mouvements. Kerner a étudié par la même méthode les changements imprimés. aux mouvements amiboïdes des corpuscules blancs par la salicine, la caféine, l'atropine, l'arséniate de potasse, etc. (2).

Il faudrait étendre ces recherches aux globules rouges; mais pour les uns et les autres, il conviendrait de se rap-

procher davantage des conditions de la vie ; Kerner a fait ses expériences en debors des vaisseaux, et la précaution qu'il a eue de maintenir le mélange des médicaments et du sang à une température voisine de celle de l'économie, ne masque qu'imparsaitement ce désaut. Il vaudrait mieux appliquer à ces recherches les procédés d'étude de la circulation vivante et examiner sur le champ du microscope le sang du mésentère du lapin ou de la membrane interdigitale des grenouilles modifié par un médicament, lequel pourrait être introduit du dehors dans le réseau capillaire examiné, ou qui lui arriverait par l'absorption, à la suite d'une saturation toxique.

Ces effets microscopiques des médicaments sur les éléments organisés du sang sont plus aisément observables sur les leucocythèmes à raison de leur volume et aussi des modifications de forme qu'ils prennent facilement. La vie, à ce point de vue, est plus apparente dans les globules blancs (1) que dans les globules rouges, quoique les uns et les autres ne puissent être considérés sous un autre aspect que sous celui d'organismes vivants, d'infusoires habitant le plasma, ayant leur vie propre et qui sont, comme l'a si bien démontré M. Cl. Bernard (2) pour l'oxyde de carbone, susceptibles

<sup>(1)</sup> Vulpian, Etudes sur l'appareil vaso-moteur. Cours de pathologie expérimentale de la Faculté de médecine de Paris, 1873.

<sup>(2)</sup> The Lancet, 20 janvier 1872.

<sup>(1)</sup> La théorie qui considérait les globules blancs comme les jeunes des globules rouges, leurs larves, pour me servir de l'ingénieuse expression de M. Cl. Bernard, est maintenant abandonnée par le plus grand nombre des physiologistes, qui considèrent les globules rouges comme ayant une origine et une existence distinctes de celles des globules blancs et des autres hématozoaires qui vivent avec eux dans le sang.

<sup>(2)</sup> Cl. Bernard, Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. Cours de médecine du Collége de France, Paris, MDCCCLVII, p. 191. Cet éminent physiologiste a démontré que les globules rouges des animaux intoxiqués par l'oxyde de carbone n'offrent au microscope aucun changement immédiat qui les distingue des globules normaux, mais que, tandis que ceux-ci s'altèrent rapidement, les globules oxy-carbonés restent au contraire plus longtemps intacts. « Les tissus ou les éléments organiques, dit-il à ce propos, ne

d'être intoxiqués et j'ajouterai d'être médicamentés, ce dernier fait étant un corollaire du premier.

Il est des substances qui semblent détruire les globules sanguins ou, tout au moins, suspendre l'activité de leur formation, comme le chloroforme, le plomb; le premier par une action passagère, le second par une action durable. Les anémies dites métalliques accusent cette impressionnabilité des globules rouges; et dans certains cas, l'origine de leur pénurie est dans un état maladif particulier, telle l'anémie cancéreuse. Y a-t-il dans cette maladie, et en circulation avec le sang, un principe qui agisse sur les globules rouges et les rende ineptes à fonctionner et à se développer normalement? Quoi qu'il en soit, il est permis, quand on songe au nombre immense de ces globules et à leur impressionnabilité, de se demander si les effets des médicaments ne s'opèrent pas par leur intermédiaire et si, porteurs de l'oxygène qui va revivifier les tissus, ils ne sont pas, en même temps, les véhicules du médicament réparti ainsi entre eux en molécules d'une infinie division que les calculs de Vierordt et de Wecker permettent d'évaluer à 60 billionièmes chez un adulte (!). Les médicaments seraient ainsi portés par les globules jusqu'à ce terme d'atténuation des vaisseaux où, ne pouvant plus les pénétrer, ils subissent là une sorte de compression qui en exprimerait la

peuvent intervenir dans les phénomènes de la vie qu'en raison de leur altérabilité. Leur fonction physiologique est inséparable de leur continuelle destruction et de leur renouvellement incessant. Toutes les fois donc qu'on arrive à conserver la matière, on la rend impropre à la vie. Peut-être l'oxyde de carbone n'agit-il pas autrement pour produire les désordres graves ou la mort » (loc. cit., p. 193). Les globules, suivant cette ingénieuse explication, conserveraient leur intégrité matérielle plus longtemps parce que leur vie, source de changements moléculaires pour eux, est sinon suspendue, du moins ralentie par l'action de ce poison.

molécule médicamenteuse dont le plasma deviendrait alors le seul véhicule.

La numération microscopique des globules du sang, par le procédé décrit en 1873 par M. Malassez, et qui consiste à compter au microscope, dans un tube rigoureusement calibré, le nombre de globules rouges contenu dans un millimètre cube du sang mélangé d'une solution glycérinée de sulfate de soude, offre à l'étude des actions médicamenteuses des voies nouvelles. On pourra ainsi, cliniquement, suivre chez les anémiques soumis à l'action des ferrugineux le retour graduel des globules rouges à leurs proportions normales. Le diagnostic, lui-même, doit trouver dans ce mode d'examen du sang, des ressources dont on pressent, par induction, toute la portée. L'auteur de ce procédé ingénieux l'a déjà appliqué à la numération des globules dans l'anémie saturnine, et il a constaté que le chiffre normal des globules (4,500,000) s'abaisse chez eux jusqu'à 3,200,000, et que les globules prennent un accroissement de volume de 2 à 3 millièmes de millimètre.

Les poisons dits hématiques semblent agir non-seulement sur la forme des globules rouges, mais aussi sur la composition de l'hématoglobine que l'examen spectroscopique montre altérée (4).

#### § 2. - Action des médicaments sur la calorification.

Si nous pouvons ainsi modifier le rhythme de la cir-

<sup>(1)</sup> M. Rabuteau considère l'acide oxalique comme un poison du sang (Société de biologie séance, du 6 décembre 1873). Je me demande si cette action toxique de l'acide oxalique (C2O') ne se rapporte pas en réalité à l'oxyde de carbone provenant de la décomposition de l'acide oxalique et dont les recherches de M. Cl. Bernard ont démontré l'action toxique pour les globules rouges. (Cl. Bernard, Lecons sur les substances toxiques et médicamenteuses. Paris, 1857.