d'une même famille, et que si elles sont stables d'ordinaire, elles peuvent quelquefois s'amoindrir ou même s'effacer à la faveur de modifications qui surviennent dans la santé : par les progrès de l'âge ; les changements organiques provoqués par un état valétudinaire ; une maladie ayant remué fortement l'économie et ayant laissé à sa suite une santé dont la formule n'est pas exactement celle de la santé antérieure, etc.

VI. — Il faut enfin faire intervenir pour expliquer la variabilité des actions médicamenteuses, les conditions d'hygiène dans lesquelles le médicament est administré. Quand ces conditions sont en concordance avec l'action des substances employées (et cela devrait toujours être), on a ce que j'appellerai le *régime du médicament*. Je donne, je le répète, à ce mot, régime, le sens, très-compréhensif qui lui est attribué dans l'œuvre hippocratique, c'est-à-dire celui de gouvernement (διαιτα) de tous les actes de la vie physique, morale et intellectuelle dans un sens favorable à l'action du médicament employé. On peut dire qu'il y a autant de *régimes* qu'il y a de médications. Ils peuvent suppléer quelquefois celles-ci, mais ils ne sauraient jamais être suppléés par elle. Employer des hyposthénisants et laisser le malade vivre dans des conditions extérieures de stimulation ; recourir aux excitants au milieu d'un régime atonique, c'est se montrer peu conséquent. Il y a un régime des ferrugineux, un régime des mercuriaux, un régime des iodiques, etc.; et celui qui se borne à administrer ces médicaments sans s'occuper de régler minutieusement toutes les conditions de la vie des malades, celui-là s'éloigne des saines traditions de la médecine. Je reviens à dessein sur cette considération (1).

(1) Voy. chapitre VIII, TOLÉRANCE, INTOLÉRANCE ET APATHIE MÉDICAMENTEUSES, p. 128.

ARTICLE II

CONDITIONS PATHOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

§ 1. — Conditions pathologiques.

Les conditions *pathologiques* sont aussi des sources de modifications pour les actions médicamenteuses. La réceptivité est évidemment changée par elles, de même que l'absorption, la circulation et l'élimination de la substance médicamenteuse. Ces changements que je ne puis qu'indiquer ici, sont variables suivant la nature de la maladie, ses modalités, son degré, sa période ; et la pensée, en mesurant le nombre en quelque sorte infini, de ces perturbations de l'action médicamenteuse par la maladie ne peut s'empêcher de faire des réflexions mélancoliques sur la valeur de ces observations sommaires que l'on recueille tous les jours, sans tenir compte de ces particularités multiples, et sur lesquelles on édifie gravement des théories et des conclusions thérapeutiques.

Deux écoles ont surtout insisté sur les conditions de réceptivité médicamenteuse que crée l'état morbide : l'école brownienne et l'école dite morgagni-rasorienne.

On sait les bases doctrinales du brownisme : la vie ne s'entretient que par l'incitation, c'est-à-dire par l'effet que produisent les puissances incitantes, qu'elles viennent du dehors, comme l'air et les aliments, ou qu'elles viennent du dedans, c'est-à-dire de l'organisme lui-même, comme les contractions musculaires, l'action du cerveau modifié par les passions, etc. *L'incitation* est le résultat de cette action des *puissances incitantes* sur la faculté fondamentale de la vie, *l'incitabilité ;*

faculté dont on ignore la nature, qui varie d'énergie et de quantité chez les divers individus et chez le même individu, dans ses différentes modalités, d'âge, de genre de vie, de santé, de sortes de maladie. L'état morbide ne dépend que de l'état de l'incitation ; une incitation normale correspond à la santé, une incitation accrue ou diminuée à la maladie : sthénique dans le premier cas, celle-ci devient asthénique dans le second. Les puissances incitantes ont pour effet de stimuler, mais elles n'arrivent à ce résultat que quand leur énergie ne dépasse pas une certaine mesure, et ne va pas jusqu'à épuiser l'incitabilité ; atteignent-elles ce degré, elles causent une asthénie ou faiblesse appelée par Brown *indirecte* pour la distinguer de l'asthénie *directe* produite par le défaut des incitants et conséquemment par l'accumulation d'une *incitabilité* qui n'est plus dépensée par l'incitation.

Il découle de cette doctrine ces conséquences thérapeutiques : 1° que tous les médicaments ont une action identique et de nature stimulante puisque ce sont des *incitants* ; 2° que dans les maladies à diathèse sthénique, on guérit en diminuant l'incitation, c'est-à-dire en recourant aux stimulants faibles ou même négatifs ; 3° que dans les maladies à diathèse asthénique, directe ou indirecte, il faut augmenter l'incitation par l'emploi des stimulants, mais en procédant dans leur choix avec mesure et en diminuant les doses des stimulants à mesure que la diminution directe de l'incitation est plus forte.

Lynch a dressé une échelle de l'incitation brownienne. L'incitabilité y est figurée par 80 degrés, de 0° à 80 ; l'incitation par le même nombre, de 80° à 0°. La santé parfaite, avec ses nuances, est comprise entre 30° et 50° d'incitabilité et 50 et 30° d'incitation. Au-dessus de ces limites, sont les

maladies à diathèse sthénique ; au-dessous les maladies à diathèse asthénique ; les unes et les autres embrassent trois subdivisions suivant que la diathèse sthénique et la diathèse asthénique sont : extrêmes, considérables ou médiocres. La thérapeutique brownienne consistait à reconnaître à laquelle des deux grandes classes appartenait la maladie à traiter, à mesurer le degré de l'asthénie ou de la diathésie sthénique, et à opposer à ces deux diathèses les agents propres à diminuer ou à augmenter l'incitation. L'idée mère de cette doctrine thérapeutique, on le voit, était l'influence exercée par les dispositions générales ou diathésiques de l'économie sur l'action des médicaments (1).

Cette idée brownienne a été reprise par l'école pharmacologique italienne qui, avec Rasori, Tommasini, Giacomini, etc., a formulé la loi de *capacité morbide* ou l'influence que subit l'action des médicaments suivant l'intensité de la diathèse de stimulus ou de contro-stimulus contre laquelle on les emploie. J'ai développé et critiqué ce point de doctrine thérapeutique en m'occupant de la tolérance médicamenteuse (voy. p. 128) et je ne saurais y revenir ici.

On comprend à merveille que l'organisme malade ne puisse réagir, à l'occasion d'une impression médicamenteuse, de la même façon, et dans une même mesure, que le même organisme fonctionnant d'une manière hygide ; mais tout ce que nous savons se réduit à cette proposition générale, et il n'y a pas eu de recherches spéciales dirigées sur ce point de l'histoire des médicaments ; il est vrai que la complexité des conditions au milieu desquelles l'observation a à rechercher

(1) Voy. J. Brown, *Éléments de médecine*. Traduit de l'original, et avec la table de Lynch, par Fouquier. Paris, an XIII (1805).

des nuances toujours délicates n'est pas de nature à tenter beaucoup l'émulation.

§ 2. — Conditions thérapeutiques.

J'appelle conditions *thérapeutiques* celles qui dérivent de l'impression récente ou actuelle exercée sur l'économie par un autre médicament.

On peut rapprocher, sous ce rapport, d'un organisme malade, un organisme impressionné déjà par un médicament ; lui aussi a sa physiologie particulière et son mode spécial de réaction. Il y a là aussi des conditions de réceptivité qu'il serait d'un grand intérêt d'étudier. M. Cl. Bernard a traité dans son cours de 1869 et de 1872, au Collége de France, des effets de la morphine, de ceux du chloroforme et de la combinaison ou de la succession rapide de ces deux agents administrés au même animal. La morphine endort, mais elle excite aussi d'une manière particulière ; fait-on inspirer du chloroforme à un animal déjà narcotisé par cet alcaloïde, il ne faut qu'une dose minime de chloroforme pour produire l'anesthésie ; l'injection d'une solution de chlorhydrate de morphine chez un animal qui vient d'être chloroformisé ramène l'insensibilité. Le fait constaté par des expériences positives, il reste à le théoriser. L'éminent physiologiste admet que la cellule sensitive a besoin, pour que l'anesthésie se produise, qu'elle soit au contact d'un sang mélangé d'une certaine quantité de chloroforme ; l'élimination enlevant incessament cette substance, la sensibilité tend à reparaître, mais la morphine vient l'émousser de son côté, à un point où la quantité faible de chloroforme actuellement en circulation redevient momentanément suffisante pour que l'anesthésie ait lieu. D'un autre côté, si le chloroforme prolonge

et rétablit l'action somnifère de la morphine, au moment où elle doit normalement cesser, c'est que l'irritabilité sensitive, origine des actions réflexes, exaltée par la morphine, a mis les animaux dans des conditions particulières d'impressionnabilité au chloroforme. Il n'est pas difficile de reconnaître que cette dernière interprétation est beaucoup moins plausible que la précédente ; et l'auteur, en invoquant les ténèbres épaisses qui enveloppent encore les actions médicamenteuses complexes (1), semble même avancer qu'elle ne le satisfait pas complétement et qu'il n'y tient que de sorte.

L'explication réservée, le fait demeure et on peut le formuler ainsi : de même que la simultanéité d'emploi de deux ou plusieurs médicaments développe dans la cellule vivante à laquelle ils sont apportés par la circulation des *propriétés vivantes* qui ne sont pas celles que produirait chacun d'eux agissant isolément, de même la succession rapide de deux médicaments amène-t-elle dans l'action du dernier des modalités qui ne se seraient pas produites si la cellule n'était pas encore sous l'impression de l'autre médicament.

M. Cl. Bernard, après avoir posé, en 1869, le principe de l'influence réciproque de l'action du chloroforme et de celle de la morphine, est revenu sur ce fait, en 1872, et a indiqué cette association comme un moyen de régulariser l'emploi de la morphine dans les vivisections et de supprimer l'excitabilité, souvent si gênante, qui accompagne son action sur l'organisme. MM. Labbé, Paulet, Sarrasin, Guibert (de Saint-Brieuc) répondant à l'appel de M. Cl. Bernard, ont déjà constaté chez l'homme les avantages de l'association du

(1) Cl. Bernard. *Les anesthésiques dans les expériences physiologiques.* Cours du Collége de France, 1872, et *Leçons sur les anesthésiques et l'asphyxie.* Paris, 1875. Voir aussi mon article MORPHINE, du *Dict. encycl. des sciences méd.*, 1874.

chloroforme et de l'opium. Il y a dans cette voie un vaste champ d'études qui s'ouvre devant les travailleurs. Ce n'est pas qu'il soit inexploré, mais les résultats auxquels sont arrivés les expérimentateurs ne concernent qu'un petit nombre de substances; et ils n'ont pas un caractère tel de certitude, qu'ils s'imposent à la conviction. L'action synergique (pour me servir d'une application heureuse de ce mot faite par M. Gubler au sujet qui nous occupe), n'est guère démontrée que pour le chloroforme et la morphine, comme je viens de le dire, et aussi pour l'opium et la ciguë; au delà tout est encore douteux et appelle de nouvelles recherches. J'ai signalé plus haut (*voy.* page 56) la synergie de la quinine et de l'aloès. Il est bien probable que ces faits d'exaltation des propriétés d'un médicament par l'emploi simultané d'un autre médicament deviendront plus nombreux à mesure que la thérapeutique expérimentale réalisera des progrès et qu'elle arrivera à en déterminer les conditions; mais actuellement elle ne peut que réunir des faits isolés qui serviront plus tard à des généralisations, aujourd'hui impossibles.

Toutefois l'induction pressent que cette action synergique ne peut se produire que par l'un des mécanismes suivants : ralentissement de l'élimination de l'une des substances sous l'influence de l'autre ; — action concordante des deux médicaments produisant les mêmes effets que l'augmentation de la dose de l'un d'eux; — éréthisme développé par l'un des médicaments dans l'organe ou l'élément d'organe sur lequel le second porte électivement son action.

Les faits de synergie médicamenteuse ont certainement de l'intérêt, mais il s'efface devant celui des antagonismes des médicaments entre eux. M. Gubler a proposé (1) de remplacer le mot *antagonisme* par celui d'*antidotisme*, mais j'y vois l'inconvénient de concentrer l'attention sur une seule des applications de l'antagonisme, celle qui a trait à la neutralisation dynamique des poisons par des substances d'action opposée ; l'*antagonisme*, au contraire, suppose l'opposition des effets sans acception du parti que l'on peut en tirer.

(1) Gubler. *Dict. encyclop. des sciences médicales*, article ANTIDOTES.

Cette question de l'antagonisme médicamenteux a surtout été étudiée dans ces dernières années à propos de l'opium et de la belladone, qui ont été considérés comme des antidotes l'un de l'autre; des faits toxicologiques et cliniques nombreux ont été produits pour démontrer la réalité de cet antagonisme, et le laudanum est devenu un moyen en quelque sorte usuel pour combattre les accidents que produisent parfois, chez les sujets impressionnables, les injections de sulfate d'atropine. D'un autre côté, on a cru voir que des injections simultanées de morphine et d'atropine ne produisaient ni l'atropisme, ni le morphinisme dans la proportion où chacun de ces états se serait développé si on avait injecté seulement l'une de ces substances. Cet antagonisme de la morphine et de l'atropine n'est pas toutefois admis par tous les observateurs. Brown-Séquard, Erlenmayer, Fraigniaud, etc., ont tiré de leurs expériences la conclusion que cet antagonisme n'existait pas, et MM. Gubler et Labbée, qui ont consacré à cette question une savante étude critique (1), concluent que l'antagonisme des deux médicaments n'est que partiel (telle est, par exemple, leur action opposée sur la pupille); mais qu'ils ont au contraire des effets synergiques d'une sphère d'action plus générale. Que conclure de ce débat?

(1) A. Gubler et Ernest Labbée, *De l'Antidotisme ou de l'Antagonisme thérapeutique*. (*Bullet. de thérapeutique*, 1873, t. LXXXII, p. 510 et 556.)

Peut-être cette divergence d'opinions ne tient-elle qu'à la diversité des conditions dans lesquelles ces deux médicaments ont été opposés l'un à l'autre. C'est au moins ce que la lecture des observations invoquées par les deux camps tendrait à faire penser. Peut-on aujourd'hui comparer des faits dans lesquels on a employé indifféremment l'opium et la morphine; où l'on a mélangé des doses toxiques et des doses médicamenteuses ; où l'on a conclu des animaux à l'homme ? Que prouvent ees expériences de Brown-Séquard, qui lui ont montré que des animaux *empoisonnés* par l'opium meurent aussi vite quand on leur donne de la belladone que quand ils sont soumis à l'action de l'opium seul ? La dose n'est-elle donc rien, et n'est-il pas possible que l'organisme écrasé par des doses toxiques d'opium ne puisse plus sentir l'action de la belladone? Quand on voit un désaccord aussi flagrant entre des observateurs également recommandables et invoquant les uns et les autres des faits précis, on doit, comme l'a si judicieusement fait remarquer M. Cl. Bernard, au lieu de nier les faits, les accepter, mais demeurer convaincu que la méthode expérimentale qui a présidé à leur constatation a été défectueuse par quelque côté.

Ce que je dis ici de l'antagonisme de la morphine et de l'atropine, je pourrais le dire aussi de l'antagonisme de l'opium et de la strychnine, et à plus forte raison de celui de la strychnine et de l'opium; de l'antagonisme de la strychnine et du bromure de potassium ; de la strychnine et du chloroforme ; du chloral et de la strychnine; de cet alcaloïde et de l'ésérine ; de la strychnine et du curare; de l'atropine et de l'ésérine ; de l'atropine et de la muscarine ; du chloroforme et de l'éther ; de l'opium et du sulfate de quinine ; de l'iode et du brome, etc.

L'antagonisme est partiel ou général ; toxique, thérapeutique ou posologique. L'antagonisme partiel est celui des médicaments qui produisent sur le même organe des effets physiologiques opposés; tel est l'antagonisme partiel de la belladone et du *physostygma venenosum* relativement à la pupille, l'une dilatant, l'autre resserrant l'orifice pupillaire ; tel est aussi l'antagonisme partiel des médicaments relativement à leur action sur les vaso-moteurs etc. L'antagonisme général devrait aboutir, par une combinaison de doses, à une annihilation complète des effets d'une substance par une autre qui est en antagonisme avec elle. L'antagonisme toxique repose précisément sur cette neutralisation dynamique générale ; l'antagonisme thérapeutique sur des faits de neutralisation dynamique partielle. C'est en cela que consistent l'action des correctifs et le bénéfice des associations médicamenteuses (1).

L'admission des médicaments antidotes d'autres médicaments ou poisons est chose grave et qui demande une démonstration expérimentale sévère; car si, recherchant cet effet d'antagonisme, c'est-à-dire attribuant à un agent une vertu de *spécifique* contre la maladie *spécifique* que réalise un poison, on donne l'antagoniste, comme on donne le sulfate de quinine dans les fièvres des marais, le mercure dans la syphilis, etc., on attendra le résultat sans rechercher d'autre indication que l'indication causale, ce qui, en cas de faillibilité de l'antidote, peut avoir sa gravité. Je m'associe donc pleinement aux réserves prudentes posées par MM. Gubler et Labbée dans le travail que je citais tout à l'heure (2).

(1) Voy. chapitre III, POLYPHARMACIE ET ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES, article II, *Associations médicamenteuses*, p. 51.

(2) Gubler et E. Labbée, *loc. cit.*, p. 563.

Quant à l'antagonisme posologique, il embrasse tous les faits d'incompatibilité médicamenteuse qui reposent sur l'action chimique que les substances exercent les unes sur les autres pour se décomposer, se précipiter à l'état insoluble. L'étude des incompatibilités posologiques est l'une des parties importantes de l'art de formuler.

ARTICLE III

CONDITIONS POSOLOGIQUES

Les variations que les conditions de posologie introduisent dans l'action et les effets d'un même médicament sont nombreuses ; il importe de les connaître et d'avoir dans l'esprit et dans la main les ressources qui nous permettent à volonté de les créer ou de les éviter. La forme du médicament, sa voie d'introduction, ses doses, son isolement d'autres substances ou son association avec elles, ses modes divers d'administration, sont autant de causes de variations dans son action et dans ses effets. Il ne faut pas, en effet, s'imaginer qu'il n'y ait qu'un médicament dans une même substance, il y a en lui toute une gamme de médicaments, très-diversifiés quant au nombre, si les nuances qui les séparent sont peu tranchées. La *posologie expérimentale* doit révéler précisément l'importance de toutes ces conditions qui concourent si puissamment aux résultats d'un traitement.

§ 1. — Forme posologique.

On ne saurait véritablement croire que l'action des médicaments soit, à dose égale, indépendante de la forme qu'ils revêtent, et je signale comme un abus véritable de la posologie contemporaine la substitution, à peu près générale, des médicaments secs aux médicaments dissous. C'est ce que j'appellerai volontiers la *xérothérapie* par analogie avec le mot *xérophagie* qui exprime l'idée de diète sèche (1). La posologie actuelle est le règne des poudres et des pilules et il y a lieu de se demander souvent si l'inertie apparente de certaines prescriptions ne dépend pas autant de ce mode d'administration du médicament que du médicament lui-même. L'axiome « *corpora non agunt nisi sint dissoluta* » s'applique à aussi bon droit à la thérapeutique qu'à la chimie ; et j'estime qu'il vaut mieux dissoudre les médicaments susceptibles d'être dissous, que de confier ce soin à des conditions éventuelles et qu'ils peuvent ne pas rencontrer en traversant la filière digestive. Dissoudre les médicaments solubles et pulvériser jusqu'aux limites de l'atténuation possible les médicaments solides, tel est le double principe d'une posologie jalouse d'arriver à ses fins, et plus soucieuse de guérir les malades que de leur épargner des sensations pénibles.

Il est une école thérapeutique qui a singulièrement exagéré toutefois, dans un intérêt doctrinal, l'influence exercée sur les actions médicamenteuses par l'état moléculaire des substances que l'on emploie. Je veux parler de l'école homœopathique qui, tombant dans une erreur ancienne que j'ai déjà combattue, voit dans le médicament un agent doué d'une force, d'une propriété virtuelle, dynamique, comme l'est la force vitale elle-même, étroitement emprisonnée dans

(1) Dérivé de ξηρος, sec, et φαγω, je mange. Ce mot était employé par Tertullien et Origène pour désigner la privation particulière que s'imposaient des fidèles zélés pendant les premiers carêmes et qui consistait dans l'usage exclusif d'aliments secs ; plus anciennement encore, la xérophagie était un des procédés de l'entraînement auquel étaient soumis les athlètes chez les Grecs (Fonssagrives, *Hyg. aliment.*, etc., p. 537).