

Bibliothèque numérique

medic@

Debove, G. M.. - L'action physiologique des médicaments peut-elle devenir la règle de leur emploi thérapeutique ?

1875.

Paris : A. Parent, imprimeur de la Faculté de médecine
Cote : 90975

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS.

L'ACTION PHYSIOLOGIQUE
DES MÉDICAMENTS
PEUT-ELLE DEVENIR LA RÈGLE
DE LEUR
EMPLOI THERAPEUTIQUE ?

Ceux qui veulent aujourd'hui tout expliquer en médecine par la physiologie, prouvent qu'ils ne connaissent pas la physiologie et qu'ils la croient plus avancée qu'elle n'est. Ceux qui repoussent systématiquement les explications physiologiques en médecine prouvent qu'ils ne connaissent pas le développement de la médecine scientifique et qu'ils se trompent sur son avenir.

Cl. BERNARD.

THÈSE

PRÉSENTÉE AU CONCOURS POUR L'AGRÉGATION

(Section de Médecine et de Médecine légale)

ET SOUTENUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le mars 1875,

PAR

Le Dr G. M. DEBOVE,

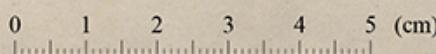
Ancien interne des hôpitaux,
Répétiteur à l'Ecole pratique des Hautes-Études,
Membre de la Société anatomique.



PARIS

A. PARENT, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
Rue Monsieur-le-Prince, 31

1875



L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS PEUT-ELLE DEVENIR LA RÈGLE DE LEUR EMPLOI THÉRAPEUTIQUE?

Définition. — Influence des progrès de la physiologie sur la thérapeutique. — Division du sujet.

Qu'est-ce que l'*action physiologique* d'un médicament? C'est l'action que ce médicament exerce sur l'organisme sain, c'est-à-dire sur l'organisme à l'état physiologique. Le médicament agit sur nos tissus, ou, pour mieux préciser, sur les éléments anatomiques qui composent nos tissus; il a une sorte de préférence, il montre une sorte d'élection pour certains d'entre eux. Il s'ensuit que, quand nous savons sur quels éléments anatomiques porte l'action d'un médicament, et dans quel sens il modifie

Debove.

1

leur fonctionnement, nous pouvons dire que l'action physiologique de ce médicament nous est connue.

Nous voudrions dès maintenant répondre à une objection qui se présentera naturellement à l'esprit du lecteur. « Attribuer à l'état normal seul, pourra-t-il nous dire, l'expression d'état physiologique, c'est prendre un parti trop exclusif. Sans doute, il faut supposer que dans les maladies graves, infectieuses, l'organisme tout entier participe à l'état morbide, que l'organe plus spécialement intéressé n'est pas seul en cause, et que les autres organes ne sont point indemnes, en vertu de la loi de solidarité de toutes les parties de l'organisme vivant. Mais n'est-ce pas pousser un peu trop loin la rigueur d'une définition que de restreindre l'action physiologique aux cas où existe une intégrité absolue de l'organisme ? L'état morbide ne suppose pas nécessairement un trouble général et grave de tout l'organisme ; il y a des malades, et c'est le plus grand nombre, qui n'ont pas de fièvre, qui mangent, dorment, à peu près convenablement, dont les principales fonctions, en un mot, s'exécutent d'une façon presque tout-à-fait régulière. Tous les malades ne sont point atteints de cet excès de chaleur intérieure qui altère les éléments même des tissus, et modifie la substance tout entière de l'organisme. Est-ce que, chez un malade affecté de cancer de l'estomac, vous n'aurez pas les effets physiologiques de la digitale ? »

Cette critique ne manque pas de justesse. Toutefois, nous croyons nous être prévenus contre elle, au moins dans une certaine mesure, en faisant ressortir que les médicaments exercent leur action sur divers tissus, sans changer les autres ; et, par conséquent, si dans une maladie quelconque, les tissus ou les organes que le mé-

dicament modifie ne sont pas altérés, nous observerons l'action physiologique de ce médicament. Examiner si cette action des médicaments peut nous donner la règle de leur emploi thérapeutique, tel est le but de cette thèse.

L'action physiologique des médicaments peut-elle devenir la règle de leur emploi thérapeutique ? Cela doit, à notre avis, se traduire ainsi : *Dans l'état actuel de la physiologie*, l'action physiologique des médicaments peut-elle être la règle, etc... Cette distinction n'est pas vaine, car un assez grand nombre de faits, comme nous le verrons, nous autorisent à admettre que, plus tard, dans un temps plus ou moins éloigné, la réponse à la question qui nous est posée sera toute différente de celle que nous sommes obligé de faire aujourd'hui.

Peut-on, de l'action physiologique d'un médicament, déduire la règle de son emploi thérapeutique ? Problème bien difficile à résoudre, mais qui, cependant, a fait depuis un demi-siècle un pas immense, grâce aux progrès de la physiologie. Aussi, personne n'hésite plus à reconnaître que cette science nous fournit maintenant des renseignements nombreux et précis sur les fonctions des différents organes et de leurs tissus constituants : ces résultats heureux sont dus surtout, et nous sommes fier de le proclamer, aux travaux de deux illustres physiologistes français, Magendie et Cl. Bernard (1).

A l'étranger, et particulièrement en Allemagne, on a compris parfaitement l'importance de la physiologie et

(1) Voir pour plus amples détails : Cl. Bernard. *De la physiologie générale*. Paris, 1872. Ce volume est la réimpression d'un rapport, fait en 1867, à propos de l'Exposition universelle, sur les progrès de la physiologie en France.

les applications fructueuses qu'on en pouvait faire à la pathologie et à la thérapeutique ; aussi voit-on un grand nombre de jeunes savants se presser dans les laboratoires, ou plutôt dans ces vastes établissements connus sous le nom d'*Instituts physiologiques*, où ils cherchent, par leurs investigations, à étendre le cercle de nos connaissances sur les fonctions des organes de l'homme et des animaux. Si nous ouvrons un de ces nombreux recueils publiés en Allemagne, et qui nous renseignent chaque semaine ou chaque mois sur les travaux accomplis dans les différentes branches de la science, nous sommes frappés du nombre considérable des travaux qui ont trait à la physiologie.

En France, ces études n'ont pas pris toute l'extension désirable, et ce mouvement physiologique, qui, de même que tant d'autres, est né chez nous, paraît en voie d'acquérir son plus haut développement chez nos voisins. Nous n'avons pas à signaler, ici, les causes qui ont engendré cette situation si regrettable pour notre pays : nous nous bornerons à rappeler l'appréciation qu'en a donnée, dans un langage élevé, l'illustre professeur du Collège de France : « Les idées nouvelles, et les découvertes sont comme des germes : il ne suffit pas de leur donner naissance et de les semer, il faut encore les nourrir et les développer par la culture scientifique. Sans cela ils meurent, ou bien ils émigrent ; et alors on les voit prospérer et fructifier dans le sol fertile qu'ils ont trouvé loin du pays qui les a vus naître (1). »

Lorsqu'il se fait une découverte, lorsqu'un progrès se réalise, les uns le nient, d'autres en contestent l'importance.

(1) *Loc. cit.*, p. 44.

tance, tandis que les enthousiastes l'exagèrent au-delà des bornes raisonnables, et tirent des conclusions pré-maturées ; aussi conçoit-on l'hésitation des esprits pru-dents lesquels ne veulent se décider qu'à bon escient, et attendent, à cet effet, l'épreuve du temps.

Nous pourrions voir les esprits ainsi partagés, à propos de chaque invention, à propos de l'introduction de tout nouveau procédé, ou de tout nouvel agent thérapeutique dans la science. Harvey découvre la circulation du sang ; quelle opposition passionnée ne rencontre-t-il pas ? Guy Patin la nie ; d'autres, essaient de diminuer son immense valeur, et L. Rivière, qui vivait à l'époque de Harvey, va jusqu'à prétendre que la découverte de la cir-culation du sang n'est qu'une simple curiosité d'histoire naturelle, et qu'elle est incapable de rendre aucun ser-vice à la médecine pratique ! — Laënnec n'eut-il pas à vaincre la routine de ses contemporains pour introduire l'auscultation en médecine ? Enfin, pour citer des exem-ples qui rentrent mieux dans notre sujet, nous pourrions rappeler l'opposition violente que rencontra l'introduc-tion, dans la thérapeutique, du quinquina et surtout celle de l'émétique. Mais fort heureusement, ces obstacles, créés par des hostilités passionnées, n'empêchent pas la science de marcher.

A toutes les époques, il s'est trouvé des esprits cha-grins, ou admirateurs peu éclairés du passé, qui se sont opposés à toute innovation.

Les études physiologiques ont déjà eu sur la patho-physiologie une influence légitime. S'il est des symptômes dont la physiologie nous rend compte, il en est d'autres, en-core innombrables, sur lesquels elle est, jusqu'à présent, impuissante à nous éclairer. Il faut donc se garder d'aller

trop vite et ne pas imiter ces esprits aventureux qui font des maladies une sorte de schéma, dans lequel tout s'explique par les lois de la physiologie. Une fois engagé dans cette voie déplorable, on est à l'affût des nouveautés, bonnes ou mauvaises, et on s'empresse d'accepter et d'appliquer, comme démontrées, les conclusions de travaux faits quelquefois à la hâte, et qui, d'ailleurs, n'ont pu être vérifiées, ni soumises à une saine discussion. Ce que nous disons des applications de la physiologie à la pathologie, est également vrai des applications de la physiologie à la thérapeutique.

Il n'y a rien d'étonnant à ce qu'on trouve encore, à l'heure qu'il est, des médecins distingués, sceptiques à l'endroit de l'heureuse influence que la physiologie peut exercer sur la pathologie. C'est qu'ils n'ont pas compris que, dans les applications des découvertes de la physiologie, il y a une limite à respecter, que des adeptes trop fervents ont souvent compromis cette science : *Est modus in rebus*. Les sciences médicales ont entre elles des liens qu'il ne faut vouloir ni détruire, ni resserrer plus qu'il ne convient. Cela nous semble vrai, non-seulement d'une façon générale, mais aussi dans le cas particulier. M. Cl. Bernard a donc eu raison, lorsqu'il a tracé, ainsi qu'il suit, les rapports réciproques de la médecine et de la physiologie :

« La clinique, enseigne-t-il, doit nécessairement constituer la base de la médecine. L'objet des études du médecin est le malade, et c'est la clinique qui lui en donne la connaissance. La physiologie n'intervient ensuite que comme une science explicative qui nous fait comprendre ce que nous avons observé; car la science n'est en réalité que l'explication des phénomènes. Mais,

dans ces explications, la médecine doit procéder graduellement et ne jamais s'écarte de l'observation clinique rigoureuse, sans cela elle fait fausse route. Malheureusement il est des médecins qui, trop pressés de tout comprendre, faussent ou dénaturent les faits cliniques pour les plier à leurs explications physiologiques, hypothétiques ou prématuées. Ceux-là nuisent plus à la médecine scientifique qu'ils ne la servent réellement (1).

Cette influence de la physiologie ne s'est pas circonscrite à la pathologie ; elle s'est étendue à la thérapeutique. Dès lors, on ne s'est plus contenté de donner des médicaments dans telle ou telle maladie, où la pratique médicale avait montré les avantages de leur emploi, on a cherché à saisir le mécanisme de leur action, à savoir pourquoi et comment ils agissent.

Le moyen le plus simple qui se présentât à l'esprit, était d'étudier d'abord la résultante des effets des médicaments sur l'individu sain, c'est-à-dire leur action physiologique, de préciser sur quels tissus, sur quels éléments anatomiques porte cette action, si elle augmente ou diminue leur activité, etc. De nombreux et intéressants travaux ont été faits dans ce sens, et bientôt l'action physiologique des médicaments fut suffisamment connue pour que la thérapeutique pût en tirer d'utiles indications ; mais la connaissance de cette action physiologique nous permet-elle actuellement de régler l'emploi des médicaments, c'est la question que nous aurons à résoudre.

(1) Cl. Bernard. *Leçons de pathologie expérimentale*, p. 40. Paris, 1872.

Si l'examen historique et critique que nous allons entreprendre, nous constraint à déclarer que, de cette action physiologique, on n'a pu, jusqu'à ce jour, déduire la règle thérapeutique, le fait seul de la possibilité d'une semblable discussion témoigne des progrès réalisés par la physiologie. En 1839, à l'occasion d'un concours pour une chaire de Matière médicale, Guérard eut comme sujet de thèse : *Des indications que la thérapeutique peut tirer de l'action physiologique des médicaments* (1); en 1875,

(1) Après avoir rappelé les premières tentatives faites pour étudier expérimentalement l'action des médicaments, l'auteur montre par quelques exemples le développement considérable acquis dans les temps modernes par ce genre d'études; il s'attache ensuite à démontrer l'erreur des médecins anciens qui, poussés par leur croyances aux entités morbides et à la spécificité d'action des médicaments, niaient absolument qu'on eût le droit de conclure de ce que nous appelons l'action physiologique à l'action thérapeutique des médicaments.

Les inductions que la thérapeutique peut tirer de ces études sont divisées par l'auteur en deux classes :

1^o Inductions relatives aux médicaments qui nous permettent de déterminer la valeur relative et l'activité des diverses préparations pharmaceutiques d'un même médicament, l'influence exercée par leur état physique, leur concentration, etc.

2^o Inductions relatives aux êtres vivants soumis à l'expérimentation.

L'auteur entend, par là, l'étude des modifications apportées à l'action du médicament par les conditions spéciales des sujets en expérimentation (âge, idiosyncrasie, accoutumances, climats, etc.), par la voie d'introduction du médicament. Il étudie encore ici les incompatibilités physiologiques, l'action synergique ou antagoniste obtenue par l'administration simultanée de certaines substances.

Quant aux applications au traitement des maladies, qui forment la troisième partie, beaucoup plus courte, de son travail, l'auteur les classe sous trois chefs : 1^o traitement de l'empoisonnement où il montre surtout l'usage qu'on peut tirer de la connaissance des

on demande si cette action peut servir de règle. La différence du libellé de ces deux thèses est le meilleur indice que l'on puisse donner du terrain conquis par la physiologie.

Décidé à éviter autant que possible les abstractions, nous nous efforcerons de ne raisonner que sur des faits; nous prendrons un certain nombre de médicaments, nous examinerons leur action thérapeutique et leur action physiologique; puis, nous chercherons si la première peut être déduite de la seconde, ou si celle-ci peut nous donner la règle de l'autre.

Tout d'abord, une première difficulté se dresse devant nous : quels médicaments devons-nous choisir pour demeurer impartial ? car évidemment le choix des exemples n'est pas indifférent. En effet, celui qui croirait convainable de répondre affirmativement à la question qui nous est posée, prendrait les médicaments dont l'action physiologique est le mieux connue; celui qui, au contraire, voudrait répondre non, prendrait les médicaments dont l'action thérapeutique nous est le mieux connue. De là, pour nous, la nécessité d'examiner ces deux catégories de médicaments.

En conséquence, nous étudierons : 1^o les médicaments dont l'*action thérapeutique* nous est le mieux connue;

réactions chimiques ; 2^o explication rationnelle de la thérapeutique empirique; enfin 3^o indications thérapeutiques. L'essence de la maladie nous échappe le plus souvent et les inductions que l'on peut tirer, pour leur traitement, de l'action physiologique des médicaments se ressentent du vague de nos connaissances en pathogénie; aussi la conclusion générale de l'auteur est-elle que, tout en pouvant fournir des indications ou contre-indications précieuses, les renseignements fournis par l'expérimentation doivent être complétés et fécondés par l'observation clinique.

Debove.

2

puis leur action physiologique, et nous verrons si, par elle, on aurait pu parvenir à découvrir la règle de l'emploi de ces médicaments; 2° nous étudierons ensuite les médicaments dont nous connaissons le plus complétement l'action physiologique.

CHAPITRE II.

Des médicaments dont l'action thérapeutique est le mieux connue (Quinquina, ipéca, mercure, iodé). — Comment a-t-on fixé la règle de leur emploi ?

Nous allons passer rapidement en revue quelques-uns des médicaments dont l'action thérapeutique est le mieux connue, examiner comment ils ont été introduits dans la pratique médicale, si l'étude de leur action physiologique a été pour quelque chose dans leur application à la thérapeutique; nous dirons enfin comment on est parvenu à poser les règles qui doivent présider à leur emploi.

Lorsqu'on parle de médicaments dont l'action thérapeutique est incontestable, il en est donc le nom vient sur-le-champ à l'esprit de tout le monde. Tels sont le *quinquina*, le *mercure*, l'*iodé*, l'*ipéca*. Ce sont eux que nous prendrons comme types et sur lesquels nous ferons reposer notre argumentation.

Nous devons faire, dès à présent, une réserve générale. Ces médicaments ont des propriétés multiples qui les ont fait ordonner, à tort ou à raison et avec des avantages variables, dans de nombreuses maladies. Ne pouvant tracer de ces médicaments un tableau complet, nous croyons devoir choisir, pour chacun d'eux, la maladie contre laquelle il est le plus communément et le plus utilement prescrit: c'est ainsi que nous étudierons

l'action du *quinquina* sur la *fièvre intermittente*, de l'*ipéca* sur la *dysentérie*, du *mercure* et de l'*iode* sur la *syphilis*.

Ces quatre médicaments ont été introduits par l'empirisme brut, élémentaire (1). A l'origine de la médecine, cette science fut pratiquée un peu par les prêtres, et beaucoup par tout le monde; chacun se croyait le droit de donner son avis sur un malade et sur la médication qui lui conviendrait le mieux. Dans ces médications, on était guidé par une idée théorique souvent absurde, ou bien par la forme de la plante, la couleur de ses fleurs, etc. Le nombre de médicaments qui durent être administrés de cette façon fut probablement considérable, et l'on peut s'en faire une idée par le nombre de substances dont l'action est douteuse et qui encombrent encore notre matière médicale. Tous ces remèdes n'eurent pas le même succès; les uns, évidemment nuisibles, furent abandonnés; d'autres, ne produisant aucun effet, tombèrent dans l'oubli qu'ils méritaient; mais il en est dont l'action thérapeutique, étant plus manifeste, devaient attirer l'attention; leur usage se généralisa d'abord parmi les guérisseurs, puis parmi les médecins, qui leur donnèrent enfin droit de domicile dans la pratique médicale. A ce moment commence pour les médicaments la période qu'on peut appeler *période d'empirisme raisonné* (3).

(1) Trousseau. *Conférences sur l'empirisme*, Paris, 1862.

(2) Le terme empirisme ici est pris en mauvaise part et signifie aveugle routine (Littré).

(3) L'observateur se borne et veut se borner à enregistrer les faits et à les envisager dans leurs rapports naturels. C'est là, croyons-nous, le véritable caractère de la médecine empirique, ce mot étant pris dans toute la dignité du sens étymologique. On peut désigner en somme, par cette expression, la science considé-

Un remède a été administré à des malades par des gens ignorants ou incompétents, les malades guérissent, le public s'entretient de ces cures d'autant plus merveilleuses qu'elles ne sont pas l'œuvre des médecins. Ceux-ci, en quelque sorte provoqués, essaient de vérifier ce qu'il y a de vrai dans les récits populaires, et sont ainsi conduits à étudier l'action du médicament, et enfin, à la suite d'expériences plus ou moins multipliées et de tâtonnements plus ou moins heureux, ils arrivent à régler son emploi. Tel a été, en particulier, le sort des médicaments que nous venons de citer comme exemple. On voit que, durant cette période de leur histoire, l'action physiologique n'intervient pas pour régler leur emploi.

Le quinquina nous arrêtera tout d'abord. Nous donnerons à l'exposé de ses propriétés thérapeutiques des développements assez considérables; nous relèverons les faits qui peuvent confirmer ou infirmer la thèse que nous soutenons. Nous serons plus bref sur l'ipéca, le mercure et l'iode; car nous ne saurions, sans répétitions fatigantes, donner plus d'extension à leur histoire.

§ I.

Le *quinquina* vient du Pérou: ses propriétés fébrifuges ont été découvertes par les Péruviens. Quant à savoir comment cette découverte s'est opérée, la question est impossible à trancher et nous rencontrons là une observation dans un état encore imparfait et à l'époque où les faits ne sont pas reliés entre eux par une théorie physiologique. (Charcot, *Leçon d'ouverture d'un cours de pathologie interne fait à l'Ecole pratique en 1867.*)

curité, qui couvre d'ailleurs l'origine de la plupart des médicaments. Il est très-probable que, parmi beaucoup de remèdes, préconisés par la médecine populaire des Péruviens, celui-ci, en raison de son efficacité, avait dû devenir assez rapidement d'un emploi général.

La comtesse d'El Chinchon, femme du vice-roi du Pérou que l'on suppose avoir été guérie par l'écorce du quinquina, en rapporta en Europe, vers 1640. Les jésuites de Lima, frappés de leur côté des propriétés curatives de ce médicament, en envoyèrent à Rome au général de leur ordre et au cardinal de Lugo. Ceux-ci en vendirent ou en donnèrent aux malades : d'où les noms de *poudre des pères, poudre des jésuites, poudre cardinale*.

En 1679, un empirique anglais, Talbot, guérit Louis XIV d'une fièvre intermittente très-rebelle au moyen d'un remède secret qui n'était autre chose que la teinture viéneuse concentrée de quinquina. Le roi acheta le secret 48,000 livres, fit à Talbot une rente viagère de 2,000 livres, l'anoblit et ordonna la divulgation du remède (1). La guérison des princes ne fait pas seulement la fortune des médecins, elle fait aussi celle des médicaments; dès ce moment, le quinquina prit rang parmi les substances les plus actives dont dispose la thérapeutique.

Ce rapide exposé nous apprend qu'au début, personne ne s'est préoccupé de l'action physiologique du quinquina; et, par conséquent, ce n'est point par la connaissance de son action sur l'homme sain qu'on s'est formé une idée de son action sur l'homme malade; il est même présumable que les premières personnes qui l'ont employé

(1) *Le remède anglais pour la guérison des fièvres, publié par ordre du Roy*, par M. de Blégnny. Paris, 1682.

ignoraient qu'il eût une action quelconque sur l'organisme sain.

Les empiriques avaient bien pu constater les propriétés curatives du médicament, mais ils étaient incapables d'en régler l'emploi. Cette étude n'était possible que par l'intermédiaire des médecins. Il va de soi qu'elle était indispensable. En effet, quelques accidents étant survenus consécutivement à l'emploi du médicament nouveau, avaient déjà jeté sur lui un certain discrédit. La citation suivante met ce fait hors de doute : « Peu de temps après son introduction dans la pratique, écrit Sydenham, le quinquina fut entièrement décrié, et on ne s'en servit plus.... Comme on le donnait alors peu d'heures avant l'accès, il causait quelquefois la mort au malade. Je me souviens que ce malheur arriva à un citoyen et magistrat de Londres, nommé Underwood, et à un apothicaire nommé Potter qui logeait dans la rue des Black Fryars. Quoique le quinquina eût très-rarement un si funeste succès, néanmoins les médecins prudents firent bien d'en abandonner l'usage. » (Réponse de Thomas Sydenham à Robert Brady) (1).

Les craintes qu'inspirait à Sydenham l'administration du quinquina, immédiatement avant l'accès, sont certainement exagérées. Mais que les craintes de Sydenham fussent exagérées ou non, elles indiquaient bien la nécessité de régler l'administration de ce médicament puissant. Voyons donc comment on est parvenu à ce résultat, et voyons surtout, au point de vue qui nous occupe, si l'étude ou la connaissance de l'action physiologique

(1) Sydenham. *Médecine pratique*, traduct. par Jault. Paris, 1774.

est intervenue à un degré quelconque dans l'établissement des règles qui président actuellement à son administration.

La première méthode est la *méthode dite romaine*; c'est celle qu'employaient les jésuites de Rome; ils la tenaient probablement des jésuites de Lima et ceux-ci des Péruviens. C'était la méthode en apparence la plus logique. Le quinquina coupe les accès de fièvre, donc il convient, pensait-on, de le donner immédiatement avant l'accès. Pour être conduit à procéder d'une autre façon, il fallait une observation attentive des effets du quinquina dans la fièvre intermittente, observation qui ne pouvait être faite par des personnes étrangères aux sciences médicales.

Sydenham vit bien les inconvénients de cette méthode; il les exagéra même. Ces inconvénients, d'une réalité indubitable, ont été constatés par différents médecins, entre autres par Bretonneau (1). Ce savant praticien remarqua que le médicament, administré aussitôt avant l'accès, était souvent vomi, et que le paroxysme était plus violent et plus douloureux.

Mais revenons à Sydenham, et voyons comment il parvint à tracer les règles de la méthode d'administration du quinquina, dite *méthode anglaise*. Pour répondre à cette question, nous croyons ne pouvoir mieux faire que de citer les paroles mêmes de l'auteur.

« En premier lieu, dit Sydenham, je crus que le danger du quinquina venait moins du quinquina même que de la mauvaise façon de le donner. Comme il s'amasse dans le corps une grande quantité de matière fébrile les jours d'intermission, si on donne le quinquina immédia-

(1) *Journal des connaissances médico-chirurgicales*, t. I

tement avant l'accès, il fixe cette matière et empêche la nature de pouvoir l'évacuer par la chaleur de la fièvre; et voilà ce qui met le malade en danger. Je pensai donc que je remédierais à cet inconvénient et que, en même temps, j'empêcherais la génération d'une nouvelle matière fébrile si je faisais prendre le quinquina aussitôt après un accès, afin de couper pied à l'accès suivant (1).»

Il résulte bien évidemment de cette citation que l'action physiologique du quinquina n'entra pour rien dans l'esprit de Sydenham, lorsqu'il traça les règles d'emploi de ce médicament, règles que nous suivons encore aujourd'hui; il se laissa guider par des idées théoriques, que nous n'admettrions plus, mais nullement par l'action physiologique. Cet exemple nous montre aussi qu'une idée théorique, purement théorique et même fausse, peut nous conduire parfois à la découverte d'un fait très-important. Nous aurons, du reste, l'occasion de revenir encore sur ce sujet dans le cours de cette thèse.

Restait une autre règle à établir : celle de la dose à laquelle on devait employer le médicament. Sydenham, Torti, etc., l'ont trouvée approximativement et par l'observation clinique seule. Nous disons qu'ils l'ont fixée approximativement; car, avant la découverte de la quinine, et surtout du sulfate de quinine, il était difficile de donner autre chose qu'une dose approximative; le médecin ne pouvait pas apprécier la quantité de principe actif contenu dans les quinquinas qu'il donnait à ses malades, surtout si l'on pense que la cupidité des marchands altérait souvent ces substances, et qu'une poudre, vendue sous l'étiquette de « poudre de quinquina », ne renfermait quelquefois qu'une minime quantité de quinquina.

(1) *Loc. cit.*, p. 361.

Debove.

C'est de nos jours seulement, depuis les belles recherches de Pelletier et Caventou, que cette question de dose a pu être tranchée. Là encore, c'est par l'observation clinique que l'on est parvenu à fixer, dans les limites où la chose est possible, à quelles doses doit être prescrit le médicament.

En terminant cette esquisse de l'histoire du quinquina, nous tenons à répéter que notre but n'a pas été d'analyser tout ce qui a rapport à cette substance, mais uniquement d'y prendre des arguments à l'appui de l'opinion que nous avons cru devoir adopter.

L'histoire de l'*ipéca* est, pour ainsi dire, calquée sur celle du quinquina, du moins à ses débuts. Les propriétés antidysentériques de l'*ipéca* étaient connues des Brésiliens. D'où leur venait cette notion? La tradition est muette sur ce point, et autant vaut ce silence que les fables qu'on raconte sur les commencements du quinquina.

Un médecin botaniste, Pison, l'a importé le premier en Europe. Puis, un autre médecin, du nom de Legras, en rapporta d'Amérique; mais, bien qu'il en eut livré au commerce, l'attention des médecins ne fut pas attirée sur ce remède. Un marchand, Grenier, et un médecin, Helvétius, l'exploitèrent plus tard sous la forme d'un remède secret. Les succès qu'ils obtinrent firent du bruit, et, un jour, ils furent appelés à traiter le dauphin, qu'ils guériront. Louis XIV fut moins généreux vis-à-vis d'eux qu'à l'égard de l'anglais Talbot, et leur accorda seulement une récompense de mille louis; en revanche, il n'exigea

pas la publication du remède, qui serait probablement resté encore quelque temps dans les mains de ceux qui en faisaient trafic, si une brouille n'était survenue entre eux et n'avait poussé Grenier à en divulguer le secret.

Helvétius et Pison employaient la *méthode* dite *des infusions*, ou *brésilienne*, usitée encore aujourd'hui.

Voilà bien un médicament dont la découverte fut tout empirique, et ce n'est certainement pas sur son action physiologique qu'on s'est basé pour le prescrire dans la dysentéries, ni pour en régler le mode d'administration. Nous verrons, du reste, plus loin que, même de nos jours, l'action physiologique de l'ipéca est peu connue ou, du moins, que les connaissances que nous possédons ne sauraient, en aucune façon, nous expliquer son action dans la dysentéries, ni nous donner la *règle* de son emploi.

Nous avons vu que le quinquina et l'ipéca ont été introduits dans la thérapeutique par des personnes étrangères à notre art. Le *mercure* a eu le même sort en ce qui concerne son application au traitement de la syphilis. Cela se conçoit très-bien : pour employer un médicament dans une maladie, il faut être guidé par une idée théorique ou par une opinion physiologique. Or, on ne se préoccupait pas alors d'étudier l'action physiologique, et, d'autre part, quelle idée théorique pouvait faire prévoir les effets du mercure dans la syphilis ?

On raconte que le mercure était prescrit avec succès par les médecins arabes dans le traitement de la lèpre, et on croit que cette pratique conduisit à son admi-

nistration dans le traitement de la syphilis. Les lépreux que nous observons actuellement ne tirent point d'avantages sérieux de l'emploi du mercure; ce fait n'a rien d'étonnant. Nous savons aujourd'hui à peu près ce qu'est la lèpre, ou, pour préciser, nous la connaissons suffisamment pour la différencier d'autres maladies qui ont avec elle certaines analogies. Il ne devait pas en être de même des médecins arabes qui ont dû confondre sous ce nom un certain nombre d'affections cutanées et probablement d'affections parasitaires; c'est là une supposition qui nous explique assez bien les succès qu'ils crurent obtenir dans le traitement de la lèpre par les *frictions mercurielles*. La syphilis, comme la lèpre, s'accompagne d'accidents cutanés graves, entraînant à leur suite des déformations hideuses qui offrent une ressemblance, quelquefois assez accusée, avec celles de la lèpre. Cette ressemblance devait surtout frapper au xv^e siècle, puisque, à cette époque, la syphilis avait une énergie qu'elle paraît avoir perdue, et s'accompagnait d'accidents que, très-heureusement, nous n'observons plus que d'une manière exceptionnelle, même chez les malades qui n'ont subi aucun traitement.

Quoi qu'il en soit de cette confusion plus ou moins vraisemblable, elle paraît avoir été la cause de l'introduction du mercure dans le traitement de la syphilis. Fallope nous dit « que les médecins du temps désespéraient de guérir certainement, et se rendirent si méprisables à tout le monde que, si quelques chirurgiens très-hardis n'eussent trouvé par hasard l'usage du mercure, et s'il n'était survenu des Espagnols qui savaient comment la maladie se traitait dans les Indes, la vérole aurait été et serait encore incurable » (4).

(4) Fallope. *De morbo gallico*, cap. XX.

Conrad Gilini (1) s'élève contre les barbiers, cordonniers, savetiers, etc., qui prétendent guérir la vérole par le mercure seul. Voici, d'ailleurs, en quels termes s'exprime Fracastor : « Les préparations mercurielles, comme je l'ai dit, furent introduites dans la thérapeutique du mal français par de misérables empiriques » (2). Il nous serait facile de multiplier ces citations, mais nous renverrons, pour plus de détails, au *Traité des maladies vénériennes* d'Astruc, où tout ce qui touche à l'histoire de la syphilis et de son traitement se trouve relaté avec un soin tel que ses successeurs n'ont eu qu'à le copier..., et ils ne s'en sont pas privés (3). Ce résumé nous semble suffisant pour montrer comment le mercure a conquis sa place dans la thérapeutique et pour indiquer que son action physiologique n'a été, selon toute probabilité, pour rien dans l'esprit de ceux qui l'ont appliqué les premiers au traitement de la vérole.

Le mercure fut d'abord administré en *frictions* (4) par les empiriques. Pierre-André Mathiolé, le premier, donna le mercure à l'intérieur; son exemple fut bientôt suivi. Là encore tout est empirisme; le mercure en applications locales guérit la syphilis; on cherche si, ingéré dans l'estomac, il produit les mêmes effets. L'empirisme fait administrer le mercure à l'intérieur; l'observation clinique montre les bons effets de cette pratique.

(1) Conrad Gilini. *Opus de morbo gallico*, 1497.

(2) Fracastor. *De contagionibus et contagiosis morbis*.

(3) Astruc. *Traité des maladies vénériennes*, Paris, 1764.

(4) Les frictions mercurielles, en particulier avec l'onguent napolitain, sont encore usitées de nos jours, principalement dans le traitement de la syphilis infantile. On se sert aussi, contre les syphilides ulcérées, de l'emplâtre de Vigo.

A quelle dose doit être donné le mercure? C'est là un point très-important sur lequel l'observation clinique pouvait seule fournir des renseignements. Des idées théoriques malheureuses furent, à l'origine, la source de nombreux abus: on crut, par exemple, qu'il était nécessaire de faire saliver les malades. Sydenham est de cet avis :

« Mais, quand le mal vénérien, dit-il, est venu au point d'être une vérole confirmée, autrement une vérole proprement dite, alors il faut s'y prendre d'une autre manière et avoir recours à un remède plus puissant, c'est-à-dire à la *salivation mercurielle*: c'est le seul moyen de guérir cette maladie, et je ne crois pas qu'on puisse citer un cas où elle ait été guérie autrement, quoique certains auteurs, soit habiles, soit ignorants, aient avancé inconsidérément le contraire. » (Réponse de Thomas Sydenham et Henri Paman) (1).

Cette croyance à la nécessité de produire la salivation poussa les médecins à recourir à une thérapeutique énergique dont deux aphorismes de Boerhaave peuvent nous donner l'idée :

1471. *Si expuitur ad π ij vel π iv quolibet nycthemero, sufficit.*

1472. *Si minor excitandus fluxus erit stimulo eodem.*

Comment fit-on cesser ces abus? Par l'observation clinique seule. Justement effrayés des accidents produits par le mercure, les médecins l'essayèrent à des doses plus faibles, et alors ils observèrent que les effets curatifs étaient aussi évidents que lorsqu'ils administraient des doses exorbitantes. Ainsi furent fondées, par l'observation

(1) *Op. cit.*, p. 343.

clinique et par l'observation clinique seule, les règles de l'administration du mercure. Dans le chapitre suivant, nous verrons que l'étude de l'action physiologique du médicament n'eût jamais pu aboutir à ce résultat.

§ IV

Prenons un autre exemple, l'iode, et recherchons, pour ce médicament, comme pour les précédents, par quelle voie il a été admis dans la thérapeutique, et comment on est arrivé à régler son emploi.

On se servait, de temps immémorial, de l'éponge brûlée dans le traitement du goître, et l'on avait obtenu de cette médication un certain nombre de succès. Quelle est l'origine de cette pratique? c'est ce que nous ne saurons dire. Toutefois, nous savons que, au XIII^e siècle, Arnaud de Villeneuve traitait déjà le goître et les écruchelles par l'éponge brûlée prise à l'intérieur.

En 1813, Courtois découvre l'iode (1). En 1820, Coindet pense que les propriétés thérapeutiques des éponges brûlées tiennent probablement à l'iode qu'elles contiennent en si grande quantité. Partant de cette hypothèse, il applique l'iode au traitement du goître et de la scrofule; le succès répond largement à son espérance et bientôt il publie les résultats qu'il a obtenus (2).

(1) *Bulletin de pharmacie*, t. V. 1823.

(2) Coindet. *Découverte d'un nouveau remède contre le goître. — Notice sur l'administration de l'iode en frictions et sur l'administration de ce médicament au traitement des scrofules et de quelques maladies du système lymphatique*. In *Bibliothèque universelle de Genève*, t. XIV et XVI. — « Ce fut presque par hasard, écrit Reboul, que Coindet fut conduit à des recherches sur cette substance. « Cherchant, dit-il, une formule dans l'ouvrage de Cadet de Gassicourt, je vis

Toutes ces découvertes se ressemblent et paraissent, pour ainsi dire, calquées sur le même modèle. La découverte des propriétés thérapeutiques de l'éponge brûlée peut être rapprochée de celle des propriétés fébrifuges de l'écorce du quinquina, et la découverte des propriétés de l'iode peut être rapprochée de celle du sulfate de quinine.

Ainsi, l'iode a été introduit en thérapeutique par pur empirisme, sans que la connaissance de son action physiologique ait servi de guide. Voyons maintenant comment on a constaté son action sur les maladies syphilitiques.

Il n'est pas de composé mercuriel qui n'ait été administré contre la syphilis; il était donc naturel d'essayer l'*iodure de mercure* dans le traitement de la syphilis, c'est ce qui fut fait (1).

Une vue théorique devait aussi encourager les observateurs dans cette voie; on admettait (idée que nous n'avons pas à discuter ici) que la syphilis et la scrofule pouvaient se combiner et donner lieu à des accidents mixtes que Ricord, dans son langage imagé, comparait à la combinaison d'un acide et d'une base. L'iode guérit la scro-

que Russel conseillait, contre le goître, le varec (*fucus vesiculosus*) sous le nom d'éthiops végétal. Ignorant alors le rapport qui pouvait exister entre cette plante et l'éponge, je soupçonnai, par analogie, que l'iode devait être le principe actif commun de ces préparations marines; je l'essayai, et les succès que j'obtins m'engagèrent à poursuivre des recherches d'autant plus utiles qu'elles avaient pour but de découvrir tout ce qu'on pouvait attendre d'un médicament inconnu dans une maladie si difficile à guérir. »

(1) Biett. *Considérations pratiques sur l'emploi du protoiodure de mercure dans le traitement des syphilides*. In *Bulletin de thérapeutique*, t. IV, 1831.

fule, le mercure guérit la syphilis; il devient tout naturel, chez les sujets atteints simultanément des deux maladies, de donner l'iode de mercure. Les succès furent tels, que bientôt on soupçonna que l'iode seul pourrait bien avoir une action efficace dans la syphilis; pour le constater, il suffisait de prescrire un autre sel d'iode. Cet essai fut tenté, et l'on découvrit, de la sorte, les admirables effets de l'iode de potassium(1). L'iode de potassium a donc été introduit dans le traitement de la syphilis, par l'empirisme, par l'empirisme raisonné, si l'on veut; mais on admettra bien que l'étude des propriétés physiologiques de l'iode n'a été pour rien dans cette application.

Comment a-t-on fixé la période de la syphilis à laquelle il convenait le mieux, la dose à laquelle il fallait l'administrer? Par l'observation clinique.

Des développements dans lesquels nous sommes entré au sujet des quatre médicaments que nous avons choisis pour types, le *quinquina*, l'*ipéca*, le *mercure* et l'*iode*(2), il ressort de toute évidence qu'ils ont été introduits en mé-

(1) Wallace, *The Lancet*, 1835.

(2) Toutes les remarques que nous venons de faire pourraient s'appliquer à un certain nombre d'autres médicaments, tels que le fer, l'arsenic, etc. — L'un des Argonautes fut, dit-on, guéri d'impuissance par la rouille de fer dissoute dans le vin; mais l'emploi thérapeutique du fer commence réellement avec Sydenham, qui s'en servit avec succès dans la chlorose. — Les arsenicaux étaient employés du temps de Dioscoride; ils tombèrent ensuite en dis-
crédit, puis, tirés de l'oubli par les médecins arabes, ils n'ont pris définitivement rang dans la thérapeutique que depuis les travaux de Slevogt, de Fowler et Pearson.

decine par l'empirisme et non à la suite d'une étude de leur action physiologique, et que cette action physiologique n'a été pour rien dans l'établissement des règles de leur administration, règles établies par nos devanciers et que nous suivons encore aujourd'hui.

sont, avec les propriétés d'intoxication gastrique, un desir des somnolences. Il mort souvent le plus souvent dans une syncope causée par la paralysie du œur.

CHAPITRE III.

Action physiologique du quinquina, de l'ipéca, du mercure et de l'iode. — Peut-elle devenir la règle de leur emploi thérapeutique ?

Nous venons de voir, dans le chapitre précédent, que les règles de l'emploi des principaux médicaments étaient tirées principalement de l'étude clinique.

Dans les siècles qui ont précédé le nôtre, l'action physiologique des médicaments était peu étudiée, et partant peu connue.

Aujourd'hui, les travaux de la science moderne nous ont fourni un certain nombre de données, qui nous ont même fait connaître des points intéressants de cette action physiologique; ces connaissances nous permettent-elles de régler l'emploi des agents thérapeutiques? Pour mieux nous faire comprendre, prenons un exemple: Supposons que l'on vienne de découvrir le quinquina, que l'on ait étudié ses effets physiologiques; les règles de son emploi ne sont pas connues, pouvons-nous les déduire de son action physiologique? C'est une question à laquelle nous voulons répondre par des faits seulement. Nous étudierons donc, successivement, et dans leurs traits principaux, caractéristiques, l'*action physiologique* des médicaments que nous avons passés en revue dans le chapitre II.

decins par l'empirisme et non à la suite d'une étude de leur action physiologique. § I. que cette action physiologique n'a été pour rien dans l'établissement des règles

En négligeant l'action locale, excitante, de la quinine, pour passer immédiatement à l'étude des effets diffusés qu'elle donne après son absorption, on voit que les premiers expérimentateurs se sont occupés surtout de son action sur la circulation.

De très-faibles doses augmentent, passagèrement et dans une faible mesure la fréquence et l'amplitude du pouls, provoquant ainsi un semblant de fièvre observé par Bretonneau et dont Hahnemann a cherché à tirer parti pour son système. Mais les doses moyennes, de 30 centigrammes à 1 gramme, ont pour action une augmentation de la tension vasculaire, comme l'a en particulier montré M. Gubler, par ses observations sphygmographiques. Le pouls se ralentit, diminue, d'après Giacomini, de 4 à 12 pulsations chez l'individu sain ; il est petit, concentré, et la pâleur de la peau révèle la contraction des capillaires. Un phénomène concomitant, et probablement de même ordre, est la diminution de volume de la rate, sensible chez l'homme par la diminution de l'étendue de la matité correspondante, et qu'on trouve, chez les animaux sacrifiés sous l'influence de la quinine, ratatinée et dure.

Avec ce ralentissement du pouls, coïncide une diminution de la température, peu considérable chez les individus sains, mais cependant marquée.

A doses plus élevées, de 1 à 2 grammes, le sulfate de quinine donne, outre les symptômes précédents, les phénomènes nerveux décrits par M. Gubler sous le nom d'*ivresse quinique*. Enfin, les doses très-élevées et toxiques produi-

sent, avec les phénomènes d'intolérance gastrique, du délire, des convulsions, et la mort survient le plus souvent dans une syncope causée par la paralysie du cœur.

Une action fort importante aussi, mais connue depuis moins longtemps, est celle qu'exerce le sulfate de quinine sur les organismes inférieurs, les globules blancs et l'albumine. C'est surtout à M. Binz qu'on doit l'étude de ces propriétés ; il montra qu'en solution neutre ou faiblement alcaline, le sulfate de quinine est un agent antiseptique des plus puissants, et que cette action repose sur la destruction des éléments figurés de certains ferment, des vibrions et des bactéries.

Il en conclut à une action analogue sur les globules blancs, et constata d'abord que les solutions les plus faibles (1/2000^e) suffisent pour paralyser les mouvements amiboïdes de ces cellules et les détruire rapidement. De nouvelles expériences lui montrèrent que cette action s'exerce jusqu'à un certain point dans l'organisme vivant, et qu'il est possible, chez des animaux à sang chaud, de réduire en peu d'heures, par de très-fortes doses de quinine, le nombre des globules blancs contenus dans le sang (1). Enfin des travaux plus récents et, en particulier, ceux de Rossbach, nous ont appris que la quinine a sur toutes les matières albuminoïdes et, en particulier sur l'hémoglobine, une influence qui diminue l'affinité de ces substances pour l'oxygène, et retarde leur combustion. C'est grâce à cette action que s'expliquerait la diminution considérable observée par Ranke et Kerner dans l'excrétion de l'acide urique et de l'urée.

(1) Binz. *Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chinin Wirkung*. Berlin, 1868, etc. — *Das Chinin als antiphlog. Virchow's Archiv*. vol. 47, p. 459.

Tels sont les principaux effets de cet agent; l'expérimentation a montré qu'on pouvait les obtenir, quelle que fût la voie d'absorption du médicament, mais avec une intensité variable. C'est à M. Briquet que nous devons les expériences les plus concluantes sur ce point; il a fait voir que le sulfate de quinine, ingéré par exemple dans l'estomac à la dose de 1 gramme en une dose, donne lieu en moins d'une demi-heure à des phénomènes de quinisme intenses et prolongés. La même dose, administrée en *lavement*, paraît, contrairement à ce qui arrive pour d'autres médicaments, déterminer des phénomènes plus tardifs (deux heures), moins intenses et passagers. En *injections hypodermiques*, le sulfate de quinine présente, au contraire, une rapidité et une activité d'action qu'on a souvent mise à profit dans les cas graves, mais que surpasserait encore, ainsi qu'on le verra plus loin, l'absorption par la *muqueuse pulmonaire*.

L'élimination du médicament, étudiée aussi par M. Briquet, paraît présenter dans sa marche des différences en rapport avec le mode d'absorption. Disons d'abord que si de faibles quantités du médicament sont éliminées par la sueur, les larmes, la salive, on peut en retrouver dans l'urine la presque totalité, et que c'est là surtout qu'on a étudié la marche de ce phénomène. Quelques minutes à peine après une injection hypodermique, on retrouve le sulfate de quinine dans l'urine; on en constate la présence au bout d'une demi-heure après l'absorption par l'estomac. Mais si, après l'ingestion de 1 gramme par la voie stomacale, on voit la moitié de la dose être excrétée pendant la première journée, et presque tout le reste être rejeté par l'urine dans l'espace de trois jours, on n'en retrouve, pendant le même temps, que 30 centi-

grammes après l'administration du médicament par le rectum. Disons enfin, toujours d'après le même auteur, que l'élimination, généralement terminée le quatrième ou le cinquième jour, peut exceptionnellement durer jusqu'au sixième, après l'ingestion d'une seule forte dose ; mais que, lorsque la dose initiale est répétée chaque jour, les quantités éliminées vont en augmentant par suite de l'accumulation de masse ; ce sont là des données qui ne sont pas dépourvues d'importance pratique.

Cette étude de l'action physiologique du sulfate de quinine pourrait-elle, à elle seule, nous indiquer la règle de son emploi, c'est-à-dire, *quand, comment et à quelle dose* il doit être employé ? Evidemment non.

La première chose à connaître d'un médicament, c'est de savoir dans quelles circonstances il faut l'employer. Or, jamais nous n'aurions pu même deviner les effets merveilleux du sulfate de quinine dans la *fièvre intermittente*, par une simple étude physiologique.

Le sulfate de quinine diminue la calorification, abaisse la température, c'est là un fait très-important qui pouvait conduire à l'essayer dans un certain nombre d'affections fébriles, mais rien ne permettait d'affirmer qu'il dût être plus actif, donné à un sujet atteint de fièvre paludéenne qu'à un sujet atteint d'érysipèle de la face, ou de toute autre affection s'accompagnant d'une élévation considérable de la température.

Le sulfate de quinine modère les battements du cœur ; cette propriété pouvait donner l'idée de l'administrer dans les cas de palpitations, mais non dans les fièvres paludéennes.

Le sulfate de quinine a, dit-on, une action spéciale sur les globules blancs. En premier lieu, il ralentirait leurs

mouvements amiboïdes ; or, rien ne prouve que, dans la fièvre paludéenne, ces mouvements soient exagérés. D'autre part, il diminuerait le nombre de ces globules ; nous ne contestons pas que, dans les cas de cachexie paludéenne, le nombre des globules blancs soit augmenté ; mais il est douteux qu'il en soit ainsi dès le début ; et d'ailleurs, si l'action de la quinine dans la malaria était fondée sur ces faits, il serait manifestement indiqué de l'administrer dans une autre maladie qui s'accompagne d'un excès souvent colossal de globules blancs, et souvent aussi de tuméfaction de la rate, nous voulons parler de la *leucocythémie*. Eh bien ! personne, que nous sachions, n'a tiré quelque résultat avantageux de la quinine dans cette maladie.

Le sulfate de quinine diminue le volume de la rate, mais la strychnine la contracte bien plus énergiquement, et l'application d'un courant électrique sur l'hypochondre gauche agit de la même façon ; si donc l'on voulait se baser sur cette action, ce ne serait pas le sulfate de quinine que l'on emploierait en premier lieu contre les affections qui se compliquent d'une hypertrophie de la rate.

Il nous reste à examiner un effet de la quinine, qui, aux yeux de quelques médecins, a pu donner la clef des faits observés dans le traitement des fièvres intermittentes. Le sulfate de quinine détruit les organismes inférieurs, ou du moins suspend leurs mouvements. Différents auteurs ont cru voir, dans le sang des sujets atteints de malaria, des organismes inférieurs. Cette idée du parasitisme a singulièrement tourmenté les esprits depuis quelques années. On a cru pouvoir décrire le parasite de la fièvre typhoïde, des fièvres éruptives, de la

fièvre intermittente, etc. Un médecin allemand, Hallier, s'est particulièrement signalé dans cette voie. A toutes ces théories, il n'y a qu'une chose à répondre, c'est que des recherches, entreprises par des histologistes d'une compétence indiscutable, n'ont jamais confirmé les résultats annoncés par quelques esprits, doués sans doute d'une imagination un peu trop vive.

D'après ce que nous venons de dire, on conçoit très-bien que le mode d'action du sulfate de quinine ne puisse être déduit de son action sur les organismes inférieurs.

De tous ces faits, nous pouvons conclure que l'action physiologique du sulfate de quinine ne peut devenir la règle de son emploi en thérapeutique. Voyons maintenant si, cette action étant connue, on peut déduire les règles, non plus de son emploi, mais de son administration.

Nous allons examiner successivement à quelles doses, à quel moment, il faut administrer le médicament, s'il est nécessaire de répéter les doses, et enfin quelle est la meilleure voie d'administration. Nous verrons qu'à ces différents points de vue, si l'action physiologique ne nous donne aucune règle absolue, elle nous fournit du moins de précieuses *indications*, dont la clinique doit profiter.

A quelle dose faut-il prescrire le sulfate de quinine ? « Habituellement, d'après M. le professeur Gubler, il ne faut pas moins de 25 centigrammes de sulfate de quinine pour donner des phénomènes physiologiques passablement intenses ; 50 centigr. sont souvent nécessaires et toujours suffisants pour assurer ce résultat. En conséquence, on ne devra pas administrer à la fois moins de 25 ni plus de 50 centigrammes de sulfate de quinine,

Debove.

5

pour débuter, sauf à diviser davantage les doses ultérieures, en ayant soin de rapprocher suffisamment les prises (1). » Le savant professeur s'est donc fondé sur l'action physiologique pour déterminer à quelles doses le médicament devait être employé. Empiriquement, on était arrivé au même résultat, et la dose de 0 gr. 50 de quinine, dans le traitement des fièvres palustres, est celle à laquelle se sont arrêtés un grand nombre de praticiens. L'action physiologique du médicament pouvait donc ici nous servir de règle, mais pour ainsi dire de règle provisoire, car il était nécessaire de vérifier, par l'observation clinique, à quelle dose le sulfate de quinine est véritablement actif dans la *malaria*.

Il nous arrive quelquefois, dans les hôpitaux de Paris, d'avoir à traiter des malades atteints de cachexie palustre, de fièvre intermittente invétérée; ces malades viennent des colonies d'Algérie, du Sénégal; là, pour combattre la malaria, on a été obligé d'augmenter progressivement les doses du médicament, et nous sommes obligés, la première fois que nous traitons le malade, de commencer par des doses massives de 1 gr. 50 et plus. La physiologie nous aurait, à elle seule, parfaitement indiqué ces faits; quand on administre souvent un médicament à l'homme sain ou aux animaux, il s'établit bien-tôt une sorte d'accoutumance qui fait que, pour obtenir les mêmes effets, nous devons forcer les doses. Tout le monde sait qu'il faudra, chez un ivrogne de profession, des doses énormes d'alcool pour obtenir les effets physiologiques de cette substance. Certaines populations de la Styrie prennent de l'arsenic; elles

(1) *Commentaires thérapeutiques*, p. 828.

arrivent à en supporter des doses qui deviendraient toxiques chez d'autres individus. Ces connaissances, du reste, sont bien anciennes, et nous n'en voulons pour preuve que l'exemple de Mithridate, qui s'était, dit-on, habitué à l'action d'un grand nombre de poisons. Le fait est évidemment exagéré, mais il montre que, même dans l'antiquité, on avait cette notion qu'il s'établit dans l'économie une sorte d'accoutumance, et qu'on est obligé, pour obtenir d'une substance les mêmes effets, d'augmenter progressivement les doses. C'est là, pour revenir à notre sujet, une indication que pouvait fournir l'étude de l'action physiologique.

sl Toutefois, la physiologie, seule, ne nous permettait pas d'affirmer à quelle dose devait être donné le médicament, elle ne pouvait nous donner que des présomptions qui devaient être vérifiées par l'observation clinique.

sl A quel moment faut-il administrer le médicament? Nous avons vu précédemment que ce point avait assez embarrassé les praticiens, que Torti le donnait immédiatement avant l'accès; que Sydenham le faisait prendre à dose fractionnée, depuis la fin d'un paroxysme jusqu'à l'heure présumée de l'accès suivant, et qu'enfin Bretonneau administrait le quinquina le plus loin possible de l'accès à venir. Nous croyons que, par l'étude de l'action physiologique du médicament, on eût pu résoudre cette question; c'est ce que nous allons essayer de démontrer.

sq L'action qu'un médicament exerce sur les tissus ou plutôt sur les éléments anatomiques de nos tissus ne s'opère que par son contact immédiat avec eux. Or, comme nos éléments vivent dans la lymphe, il sera absolument nécessaire, pour que l'action en question se produise, que le médicament soit absorbé, qu'il arrive

pour dissiper, sans à dire, — 36 — tout ce que les doses antérieures dans le sang, puis qu'il transsude à travers la paroi des vaisseaux dans la lymphe, dans l'intimité de nos tissus; là, il agira d'une certaine façon sur les éléments, et son action se manifestera; mais ces différents actes, on le conçoit, ne s'effectuent pas instantanément, et ils s'écoulera toujours un certain temps entre le moment où le médicament est ingéré et celui où il agit.

L'action physiologique du quinquina nous montre que l'ivresse quinique survient en général au bout de deux heures, qu'elle se maintient à son maximum pendant une heure, puis qu'elle décroît pendant cinq à six heures. De cette action physiologique peut-on déduire le mode d'emploi? il me semble que cela est possible. Le sulfate de quinine devrait être absorbé deux heures avant l'accès, mais, comme il y a tout lieu de croire que, dans les moments qui précèdent immédiatement l'accès, l'absorption doit être notablement ralentie, il sera bon d'administrer le médicament quatre heures avant l'accès.

Une difficulté se présente dans la pratique, c'est qu'on ne peut guère prédire, à une heure près, un accès de fièvre intermittente, même d'une fièvre dont le type est parfaitement déterminé; il y a toujours quelques irrégularités, les accès sont toujours plus ou moins anticipants ou retardants; il sera donc prudent de donner la quinine un temps assez considérable avant l'accès, et de maintenir le sujet sous l'action du médicament par de petites doses qui restituent à l'économie la quantité de principe actif qu'elle a dû perdre, par les diverses sécrétions et particulièrement par les urines. Nous n'insisterons pas davantage sur le moment où doit être administrée la quinine. Les considérations qui précèdent suffisent pour

mettre en relief jusqu'à quel point la physiologie a pu nous fournir des indications précieuses.

Le rôle de la physiologie, dans l'état actuel de la science, est moins de tracer des règles à la pathologie, que d'expliquer les faits constatés par l'observation clinique ; voyons donc si nous pourrons expliquer les bons effets obtenus par la méthode de Sydenham et par celle de Bretonneau (1).

Sydenham administrait le quinquina à faibles doses aussitôt après l'accès, et, toutes les quatre heures, il faisait prendre une nouvelle dose, jusqu'à l'heure présumée de l'accès suivant. Sa pratique s'explique parfaitement par ce que nous avons dit plus haut ; il maintenait son malade sous l'influence de la quinine, plus longtemps que nous ne le ferions, en tenant compte des données fournies par l'action physiologique, mais au fond sa méthode ne diffère pas sensiblement de celle que préconise M. le professeur Gubler.

Bretonneau prescrivait le quinquina le plus loin possible de l'accès à venir. Le quinquina absorbé n'est pas éliminé sur-le-champ, et ce qui le prouve, c'est qu'on retrouve pendant plusieurs jours de la quinine dans les urines ; donc, au moment où éclate l'accès, dans le cas d'une fièvre tierce, par exemple, quarante-huit heures après l'ingestion du médicament, le malade est encore sous l'influence de la quinine, et des effets curatifs peuvent être attendus. Toutefois il est probable que, dans ce cas, on doit ordonner des doses beaucoup plus fortes, puisque l'accès survient au moment où l'action de la quinine est à sa période de déclin.

(1) Nous ne parlerons pas de la méthode dite romaine qui n'est plus employée.

Faudra-t-il renouveler l'administration du médicament? C'est là un point que la physiologie ne saurait évidemment résoudre; nous nous heurtons, sous ce rapport, à une de ces difficultés que l'observation clinique seule avait le pouvoir de trancher. L'observation clinique nous a appris que, fréquemment, il y avait récidive après une seule ingestion de quinine, et qu'il est nécessaire d'en administrer de nouvelles quantités.

Mais à quel intervalle faut-il reprendre la médication? Faut-il la continuer tous les jours, ou laisser reposer le malade durant quelque temps? La physiologie nous enseigne que le sulfate de quinine est éliminé lentement par les diverses sécrétions. Si donc nous prenons tous les jours de la quinine, le médicament s'accumule dans l'économie, la quantité que nous ingérons devenant supérieure à celle que nous excrétons.

N'est-ce pas là une indication précieuse, fournie par la physiologie et dont nous devons tenir compte, si, dans un but thérapeutique, nous administrons le médicament à doses un peu fortes? En un mot, il se produit là quelque chose d'analogue à ce que nous observons pour la digitale.

Par quelles *voies* convient-il d'administrer la quinine? Dans ce cas, la physiologie nous fournit encore des renseignements dont nous devons tirer profit dans la pratique. Nous savons que, pendant l'accès, l'absorption du médicament ne s'opère pas, qu'il faut attendre la fin de l'accès pour l'administrer. Cela est bien pour un accès de fièvre simple; mais supposez un accès pernicieux, dire qu'il faut attendre la fin de l'accès pour intervenir, autant vaudrait déclarer qu'il faut attendre la mort du malade, tant est pressant le danger. La physiologie nous

enseigne qu'un médicament pour agir doit passer dans le sang, c'est elle qui nous a fourni l'idée des *injections directes dans le sang* (1), et surtout l'idée des *injections sous-cutanées* qui, dans l'état actuel de la science, peuvent être considérées comme des injections dans le système lymphatique. Ces injections, préconisées par M. le professeur Béhier, ont pris, grâce à lui, une grande extension ; elles sont employées journellement dans les hôpitaux, elles ont été l'objet d'un nombre considérable de travaux, parmi lesquels figurent honorablement nombre de thèses soutenues devant cette Faculté. La seule particularité que nous voulons relever, c'est que l'idée de leur emploi appartient à la physiologie. Pour ce qui est du sulfate de quinine, cette méthode a été fréquemment mise à contribution en Algérie, entre autres par un médecin militaire, M. Arnould, qui paraît en avoir tiré d'excellents effets (2).

La muqueuse des voies aériennes absorbe avec une grande rapidité, c'est là un fait constaté par tous les physiologistes. Gohier (3) veut tuer des chevaux en injectant de l'eau dans leurs bronches ; dans une expérience, il ne tue le cheval qu'après une injection de 52 litres de liquide, et, dans certains cas, les bronches sont vides à l'autopsie. Ségalas (4) injecte de l'alcool dans la trachée d'un chien, il produit l'ivresse aussi rapidement que par l'injection directe dans le sang. — Il serait facile de multiplier ces exemples.

(1) Ces injections sont loin d'être exemptes de dangers ; nous les mentionnons ici seulement pour mémoire.

(2) Gubler. *Commentaires thérapeutiques*, p. 831.

(3) Gohier. *Mémoire et observations sur la médecine et la chirurgie vétérinaires*. Paris, 1816.

(4) Ségalas. *Archives de médecine*, t. XII.

Si l'action physiologique des médicaments se manifeste plus vite lorsque ces médicaments sont injectés dans la trachée que lorsqu'ils sont portés dans les voies digestives, ne pouvait-on pas appliquer ce procédé en thérapeutique ? C'est ce qu'a fait M. Jousset (de Bellesme) dans des circonstances graves qui n'autorisaient aucun retard.

OBSERVATION.

Fièvre intermittente pernicieuse ; injection dans la trachée ; guérison

Le 15 juillet 1868, voyageant dans le nord de l'Archipel, je fus appelé, à dix heures et demie du matin, pour donner des soins à un enfant de famille grecque d'environ 12 ans et gravement malade.

D'après les renseignements fournis par la famille, cet enfant était d'une santé assez délicate, et sujet à des accès de fièvre. Néanmoins, la veille encore, il était bien portant et avait joué dans la campagne avec d'autres enfants. Ce n'est que le soir, sur les huit heures, qu'il avait été pris d'un malaise très-violent. Il était devenu pâle, tremblant, puis tout d'un coup s'était trouvé mal.

On l'avait cru mort. Il était revenu après un temps très-long que les parents estiment à deux heures (estimation qui me paraît exagérée), puis s'était trouvé mieux et était tombé dans un profond sommeil. Pendant la nuit il avait eu deux autres évanouissements, et, quand je le vis, il y avait à peu près trois heures qu'il était sorti du dernier.

J'examinai le malade avec le plus grand soin. Il était couché à terre, selon l'usage du pays, sur un mince matelas. Sa figure, d'une pâleur extrême, encadrée par des cheveux noirs, exprimait un accablement profond et une immobilité presque absolue. Les yeux étaient enfoncés, fixes et à demi-ouverts, les lèvres à peine bleuâtres, les traits amaigris, et les muscles du nez et de la bouche rétractés.

La respiration s'effectuait avec une telle lenteur qu'on aurait pu croire l'enfant mort. Les mains et les pieds étaient refroidis, le pouls presque impossible à percevoir, irrégulier, ne battant pas 42 fois par minutes, et pendant les dix minutes que dura mon

examen il tomba à 38. L'intelligence ne semblait pas entièrement abolie, car en le pressant de questions à haute voix, ses parents purent en obtenir quelques syllabes intelligibles.

La poitrine n'offrait à l'auscultation que des râles à grosses bulles peu nombreux. L'enfant n'avait pas souffert de la tête. Le ventre était souple et libre ; le foie normal ou à peu près près ; la rate volumineuse, débordant les fausses côtes de deux travers de doigt. En présence de pareils symptômes, il ne pouvait y avoir de doute. Il s'agissait d'une fièvre intermittente pernicieuse de la dernière gravité.

L'augmentation de la rate, l'aspect de la physionomie, qui est si caractéristique, l'absence de toute lésion organique, et enfin le voisinage de la plaine de Philippe, qui à cette époque de l'année est un vaste foyer d'émanations paludéennes, donnaient à mon diagnostic toute la précision désirable.

Je demandai si l'enfant avait pris du sulfate de quinine, on me répondit négativement. Nous essayâmes de lui faire boire une cuillerée d'eau sucrée qui occasionna des efforts de vomissements et une quatrième syncope, qui ne dura que quelques instants, grâce à la précaution que j'avais prise d'incliner fortement la tête en arrière.

Je me décidai alors à employer l'injection dans la trachée, injection qui me sembla la seule ressource dans un cas aussi extrême; d'autant plus qu'elle m'avait déjà réussi une fois d'une manière tout à fait inespérée.

J'employai la même solution de chlorhydrate de quinine au dixième dont je m'étais déjà servi pour ma première injection trachéale. Je n'eus pas besoin de la faire chauffer avant de m'en servir, nous avions ce jour-là 32° à l'ombre.

Je plaçai un coussin sous la nuque du malade, et saisissant le larynx et le cartilage cricoïde avec le pouce et l'index de la main gauche, j'enfonçai rapidement le petit trocart sur la ligne médiane obliquement de haut en bas, dans la direction de l'intervalle du premier et du deuxième anneau de la trachée. Malgré toute l'attention que je portai à cette manœuvre, je n'entrai que fort difficilement dans la trachée, qui était assez enfoncée chez cet enfant, et extrêmement mobile. La glande thyroïde avait plus de développement que de coutume. Je m'assurai en soufflant dans la canule qu'elle avait pénétré, et j'injectai lentement et goutte à goutte 3 gr. 50 de solution au dixième de chlorhydrate de quinine (soit

Debove.

6

0 gr. 35). Aucun effort de toux ne se produisit pendant l'injection. Le pouls était à 31. Je crus un moment que le malade avait succombé. Je lui fis mettre la tête très-basse, et j'attendis sans beaucoup d'espoir le résultat de ma tentative.

Cinq minutes après, pouls à 40. Même état. Je fais envelopper les membres de laine chaude et pratiquer de légères frictions. L'enfant articule quelques mots.

Dix minutes. Le pouls est à 45. Il semble avoir plus de résistance. La figure exprime le même abattement. Une évacuation involontaire se produit.

Douze minutes. Deux ou trois respirations entrecoupées et successives. La pâleur de la face paraît moins intense.

Dix-huit minutes. La respiration prend de la fréquence; elle est courte. Les membres se sont réchauffés sensiblement.

Vingt minutes. L'enfant fait quelques mouvements dans son lit; les traits prennent de la mobilité. Il a l'air de prêter attention aux questions qu'on lui fait. Pouls à 59.

Vingt-cinq minutes. Agitation et quelques cris. Le malade regarde autour de lui en prononçant lentement quelques mots.

Trente-cinq minutes. Il demande à boire. Le pouls est à 79, irrégulier, vibrant. L'enfant se plaint violemment de la tête, qui n'offre cependant que la chaleur ordinaire au toucher. Il n'entend que les questions faites très-haut et y répond avec lenteur et sans beaucoup de précision.

Une heure après l'injection. Il parle et répond librement. La figure est colorée ainsi que les yeux; il s'assied sur son lit et veut manger. Pouls à 97. On lui donne quelques cuillerées de confitures. Je quitte alors le malade, après avoir ordonné de lui faire prendre 1 gramme de sulfate de quinine en deux fois dans du café. A trois heures du soir, je vois l'enfant pour la dernière fois; il est à peu près rétabli. Il a mangé un peu de kaimale (lait caillé avec de la crème), marche dans la chambre et joue avec un autre enfant. La petite piqûre du cou a saigné un peu et est le siège d'une ecchymose étendue. Nouvelle prescription de sulfate de quinine (1).

Nous avons cru devoir rapporter cette observation malgré sa longueur; elle est du plus haut intérêt; elle

(1) Cité in Cl. Bernard : *Leçons sur les anesthésiques*, p. 76.

nous montre une nouvelle voie pour l'administration de certains médicaments, et la possibilité de faire absorber des substances actives à une période de la maladie où l'absorption est ralentie. Cette découverte thérapeutique est une conséquence directe des études faites par les physiologistes, sur l'absorption par la muqueuse des voies aériennes.

Les services rendues par la physiologie sont nombreux, et ils ont certainement contribué à expliquer certains procédés de la pratique médicale trouvés empiriquement. Mais nous devons avouer que la règle de l'emploi du sulfat de quinine, médicament qui nous occupe plus particulièrement en ce moment, ne pouvait être donnée que par l'observation clinique.

Nous arrêterons ici cette étude un peu longue du sulfat de quinine sur laquelle nous avons insisté en raison de la grande valeur thérapeutique de ce médicament, et des nombreux travaux qui ont été faits sur ce sujet par les pathologistes et physiologistes (1).

Beaucoup de ces travaux arrivent à des conclusions un peu différentes, nous avons adopté les opinions qui se trouvent dans les ouvrages classiques de nos maîtres. Qui oserait baser ses recherches thérapeutiques sur des expériences physiologiques récentes, et que personne n'a encore pu vérifier?

(1) Pour donner une idée du nombre de ces travaux, il suffit de rappeler que, de 1867 à 1874, il a été publié, tant en France qu'à l'étranger, quatre-vingt-deux mémoires sur la quinine. Peut-être trouvera-t-on que nous n'avons pas tenu suffisamment compte de certains travaux récents; nous espérons que le chiffre que nous venons de citer, et les conditions où il nous est donné de faire ce travail, pourront nous servir d'excuse.

§ II. Les propriétés étiologiques

L'ipéca, appliqué sur les tissus, est un irritant local; administré à l'intérieur, c'est un agent vomitif et purgatif. Les propriétés qu'on attribue à cette substance, et sur lesquelles nous n'avons pas à insister, n'expliquent pas les heureux effets qu'elle nous procure dans le traitement de la dysentéries. Les théories, invoquées par les auteurs, sont loin d'être satisfaisantes : dirons-nous, par exemple, que l'ipéca agit sur l'intestin comme irritant, comme substituant? mais il y aurait bien des objections à faire à la doctrine de la substitution, et même en l'admettant, nous ne voyons pas pourquoi l'ipéca produirait de meilleurs effets que tout autre agent irritant; si l'ipéca agit comme purgatif, pourquoi son action paraît-elle supérieure aux autres purgatifs? Dire que l'ipéca est le spécifique de la dysentéries, c'est constater les effets incontestables qu'on en obtient, mais ce n'est pas expliquer son action.

§ III. Les propriétés étiologiques

De l'action physiologique du mercure nous ne saurions déduire la règle de son emploi thérapeutique. Administré à l'homme sain, les principaux effets du mercure sont d'augmenter la sécrétion salivaire; si son usage est continué pendant quelque temps, on voit apparaître une anémie, une cachexie particulière, et, si l'on persiste encore, des troubles spéciaux du système nerveux.

Les anciens médecins attachaient, nous l'avons vu, une grande importance à la salivation, et c'est par elle

qu'ils expliquaient les guérisons obtenues ; la matière morbifque était évacuée par la bouche. Nous savons aujourd'hui que la salivation est un accident, et qu'il faut chercher non-seulement à l'éviter, mais encore que nous devons le combattre lorsqu'il se produit ; nous ne saurions donc accepter la théorie ancienne de l'action du mercure.

Lorsque le mercure a été pris pendant quelque temps, il survient une sorte d'anémie, de cachexie particulière s'accompagnant d'un mouvement de dénutrition, c'est ce qu'on a désigné sous le nom d'*action antiplastique* du mercure (Fonssagrives) (1). Cette théorie ne nous explique pas pourquoi le mercure favorise la résorption des produits syphilitiques, de préférence à tous les autres produits anormaux, tels que les produits cancéreux, et il est un grand nombre de substances qui amènent la dénutrition sans favoriser en aucune façon la résorption des néoformations syphilitiques. Pour montrer combien est obscure l'action du mercure dans la syphilis, nous estimons très-utile de citer ici l'opinion de M. le professeur Fonssagrives ; car on peut considérer le texte suivant comme une des dernières expressions de la science à ce sujet, puisqu'il est publié en 1873, et qu'il est dû à un médecin dont personne ne contestera la compétence en pareille matière. « L'action antiplastique s'adresse, dit M. Fonssagrives, aux formations solides, normales ou accidentelles ; l'action fluidifiante s'adresse aux liquides de l'économie qui, sous l'influence du mercure, perdent de leur consistance, voient fréquemment prédominer leurs éléments aqueux et deviennent en quelque sorte moins vi-

(1) Article *Mercure* du *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*.

vants. Le sang accuse d'abord cette influence et la communique aux fluides sécrétés qui puisent en lui leurs matériaux. Le mercure est donc un incisif, un désobstruant, comme on disait dans l'ancien langage des écoles, un fluidifiant comme on dit dans le langage moderne; ce qui, sous des noms différents, est au fond parfaitement la même chose. Et qu'on remarque la liaison intime qui existe entre ces deux faits, la destruction et le rejet des éléments des tissus ne pouvant s'opérer, si au préalable, ils n'ont été en quelque sorte fluidifiés (1). »

Dirons-nous, pour rendre compte de l'action du mercure, que c'est un médicament altérant? Il suffit de rappeler que nous voyons réunis dans un même groupe : le mercure; l'iode; l'iodoforme; l'huile de foie de morue, de raie, de squale; l'arsenic; l'or; le platine; les alcalins et les eaux minérales alcalines; évidemment une dénomination qui s'applique à un mot qui comprend, dans un même groupe, des médicaments aussi différents n'a aucune valeur au point de vue qui nous occupe, et nous n'essaierons pas de préciser le sens qu'ont voulu lui donner les thérapeutistes (2).

(1) Fonssagrives, *loc. cit.*

(2) Le mercure est éliminé par les diverses sécrétions; un travail récent de MM. Mayençon et Bergeret montre qu'il s'élimine en quantité notable par la sécrétion lactée. Ce fait physiologique important avait, à tort, été contesté par quelques auteurs; il justifie la pratique qui consiste à donner du mercure à la nourrice, dans les cas de syphilis infantile. Mayençon et Bergeret, *Moyen clinique de reconnaître le mercure dans les diverses sécrétions. Journal de l'anatomie et de la physiologie*, 1873, p. 88.

Nous ne saurions parler de l'action du mercure sur les sécrétions sans signaler les recherches récentes du comité d'Edim-

§. IV.

Rien de ce que nous enseigne la physiologie sur les propriétés de l'iode ne peut expliquer ses vertus curatives. Voici ce qu'on lit à ce sujet dans un livre dont la seconde édition vient de paraître :

«On sait, dit M. Rabuteau, que les tumeurs gommeuses sont formées, en majeure partie, d'une substance amorphe et de tissu conjonctif embryonnaire, parcourus par des vaisseaux peu nombreux. A cause de leur irrigation insuffisante, elles tendent à se fondre d'elles-mêmes, à supurer. Les iodiques, agissant sur le mouvement de nutrition ou sur la vie végétative, qui est désordonnée chez un syphilitique, le modèrent, le modifient toujours et hâtent, par cela même, la fonte de ces tumeurs (1). »

Certes, au premier abord, ces explications ont quelque chose qui plaît à l'esprit; mais, si on les examine de plus près, on arrive bientôt à douter de leur exactitude. Pour nous, après avoir reconnu que l'iode favorise la résorption des tumeurs gommeuses, nous n'hésiterons pas à avouer que nous ignorons absolument par quel méca-

bourg. Le mercure n'est pas cholagogue. La diarrhée soit spontanée, soit produite par l'administration du calomel à dose purgative, est accompagnée d'une diminution de la sécrétion biliaire. On observe encore cette diminution, lorsque les préparations mercurielles sont administrées à dose toxique, ou que par l'intoxication progressive, on arrive à la période de dépérissement. Ces recherches confirment celles plus anciennes de Scott (*Archives de Beale*, vol. I). Meeting of the British medical Association at Oxford, 1869.

(1) Rabuteau. *Eléments de thérapeutique et de pharmacologie*, 2^e édition, Paris, 1875.

nisme son emploi nous donne des résultats aussi avantageux.

La physiologie nous a donc fourni des notions intéressantes sur les diverses propriétés des médicaments que nous avons choisis comme exemples, mais elle n'aurait pu nous révéler leurs vertus curatives, et elle ne suffit pas à les expliquer.

Nous serions presque autorisé à terminer ici notre thèse et à présenter nos conclusions en disant : Dans l'état actuel de la science, l'action physiologique des médicaments ne peut devenir la règle de leur emploi. Toute règle qui ne s'applique pas à la quinine, au mercure, à l'iode, ne saurait être une règle de thérapeutique; car ces substances sont, incontestablement, des plus utiles, des plus efficaces parmi toutes celles que nous fournit la matière médicale, et elles représentent les assises sur lesquelles repose notre thérapeutique. Comme on pourrait nous objecter que nous avons choisi, pour exemple, des substances dont les propriétés thérapeutiques sont définies, alors que leurs propriétés physiologiques ne le sont pas, nous examinerons dans le chapitre suivant un certain nombre de médicaments dont la physiologie nous paraît mieux connue.

— 49 —
nisme son emploi nous donne des résultats aussi avantageux.
La physiologie nous a donc fourni des notions intéressantes sur les diverses propriétés des médicaments que nous avons choisis comme exemples, mais elle n'aurait pu nous révéler leurs vertus curatives, et elle ne suffit pas à les expliquer.
Nous serions presque autorisé à terminer ici notre thèse et à présenter nos conclusions en disant : Dans l'état actuel de la science, l'action physiologique des médicaments ne peut devenir la règle de leur emploi. Toute règle qui ne s'applique pas à la quinine, au mercure, à l'iode, ne saurait être une règle de thérapeutique; car ces substances sont, incontestablement, des plus utiles, des plus efficaces parmi toutes celles que nous fournit la matière médicale, et elles représentent les assises sur lesquelles repose notre thérapeutique. Comme on pourrait nous objecter que nous avons choisi, pour exemple, des substances dont les propriétés thérapeutiques sont définies, alors que leurs propriétés physiologiques ne le sont pas, nous examinerons dans le chapitre suivant un certain nombre de médicaments dont la physiologie nous paraît mieux connue.

— 50 —
Nous ne voulons pas détourner un instant d'entre nous pour faire signaler les publications récentes de grande importance

— 65 —

CHAPITRE IV.

Des médicaments dont nous connaissons le mieux l'action physiologique (digitale, anesthésiques).

— **Indications fournies à la thérapeutique par la physiologie.**

Les médicaments que nous nous proposons d'examiner maintenant ont été, depuis plusieurs années, de la part des physiologistes, l'objet d'un grand nombre d'expériences sur les animaux et sur l'homme sain. Malgré la multiplicité des recherches dont elles ont été l'occasion, il existe encore à leur sujet de sérieuses contradictions entre les expérimentateurs. Toutefois, si l'on ne peut, dans l'état actuel de la science, donner de règle absolue sur l'emploi de ces substances, les résultats obtenus sont néanmoins suffisants pour qu'on ne doive pas les négliger dans la clinique. Bien des faits intéressants nous montreront, chemin faisant, tout le parti qu'on peut tirer des notions physiologiques sagement appliquées à la clinique. Un jour viendra certainement où l'étude précise de l'action physiologique des médicaments fera sortir la thérapeutique de l'empirisme encore nécessaire dans la situation actuelle de la médecine, mais qui ne doit être considéré que comme une période transitoire, inévitable à l'origine de toute science.

Quelques exemples, pris parmi les médicaments les plus usités de cette catégorie (digitale, chloroforme, etc.),

Debove.

7

nous permettront de faire ressortir dans quelle mesure il est possible de déduire leur action thérapeutique de leur action physiologique (1).

§ I.

La *digitale* a reçu de nombreuses applications. Bien que l'*histoire physiologique* de cette substance présente encore beaucoup de points controversés, il est néanmoins, dans ce domaine, certains faits que la majorité des physiologistes considère comme acquis à la science. Ainsi, d'après eux, la *digitale*, dans les conditions normales, *diminue le nombre des battements du cœur, et augmente leur énergie*; elle *élève la tension artérielle*; elle fait *contracter les muscles lisses*; enfin, elle *abaisse la température*.

A. — La diminution du nombre des battements cardiaques et l'élévation de la tension artérielle nous expliquent l'effet de la *digitale* dans les affections valvulaires du cœur. Quel que soit le siège de ces affections valvulaires, elles amènent tôt ou tard une

(1) Le curare semblait tout d'abord s'imposer à notre examen; grâce aux admirables travaux de M. Cl. Bernard, nous savons aujourd'hui, d'une façon précise, sur quel élément anatomique agit ce poison resté jusque-là si mystérieux. Mais si l'action physiologique du curare est bien connue, son action thérapeutique est mal définie, et dans aucune des maladies, tétanos, épilepsie, etc., où on l'a employé, il n'a procuré de résultats concluants. Nous serons donc obligé de le laisser de côté dans cette étude, et cela est d'autant plus regrettable que les recherches de M. Cl. Bernard constituent un véritable modèle d'analyse physiologique, et nous indiquent la véritable voie à suivre pour déterminer l'action physiologique d'un médicament. (Cl. Bernard. *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. Paris, 1857)

augmentation de la tension veineuse et un abaissement de la tension artérielle. Or, on sait que la circulation dans les capillaires résulte de la différence de tension qui existe entre le sang artériel et le sang veineux ; si cette différence vient à diminuer, la circulation s'embarrasse, et c'est ainsi que se produisent la plupart des phénomènes observés dans le cours des affections du cœur, et en particulier les hydropisies. Le cœur lutte, pendant un certain temps, par le développement d'une hypertrophie dite compensatrice, et que Beau avait qualifiée de providentielle; mais, à un moment donné, cette hypertrophie devient insuffisante. Ces troubles, avons-nous dit, proviennent en grande partie de l'abaissement de la tension artérielle. Si, alors, nous administrons la digitale, les battements du cœur se ralentissent, la tension artérielle s'élève, les hydropisies disparaissent, et les accidents s'apaisent, à moins que l'affection du cœur ne soit parvenue à sa période ultime.

La physiologie nous rend compte de ces faits, dont la clinique nous présente tous les jours des exemples. C'est en constatant cette action de la digitale que Bouillaud l'avait appelée *l'opium du cœur*. Cette dénomination est cependant inexacte au point de vue physiologique, et sous ce rapport la digitale, qui est un véritable stimulant du cœur, mériterait plutôt le nom de *quinquina du cœur* (Beau).

Mais, dans les conditions que nous étudions actuellement, la digitale n'agit pas seulement sur le cœur, car l'asystolie ne tient pas uniquement à un trouble cardiaque, elle tient aussi, dans une certaine mesure, à un

véritable relâchement des vaisseaux (1). Il est donc vraisemblable que la digitale agit encore en faisant contracter les fibres lisses des artères.

A une période avancée des affections cardiaques, la digitale cesse d'être utile : son action sur la circulation est nulle. La physiologie ne peut nous donner la raison absolue de cette inutilité ; mais il ne faut pas oublier que, dans l'emploi thérapeutique des médicaments, il y a toujours deux choses à considérer : leur action physiologique et l'état des organes sur lesquels porte cette action. Que la digitale agisse directement sur le cœur ou indirectement par l'intermédiaire des nerfs pneumogastriques, il est de toute nécessité que la fibre musculaire de cet organe ait conservé un certain degré d'énergie contractile. Or, c'est ce qui n'a pas lieu à la période ultime des affections cardiaques, époque à laquelle le cœur subit des altérations granulo-graissées, et n'obéit plus, comme à l'état physiologique, à l'excitation de la digitale (2).

Nous avons considéré les affections du cœur d'une façon générale, sans parler, d'une manière spéciale, des insuffisances et des rétrécissements, car, au point de vue physiologique, ces lésions ont entre elles la plus grande ressemblance, et dans les unes et les autres la digitale agit par le même mécanisme. Nous n'entrerons pas

(1) Aug. Rigal. *De l'affaiblissement du cœur et des vaisseaux dans les maladies cardiaques*. Thèse de Paris, 1866.

(2) « La digitale, dit M. le professeur Hirtz, est formellement contre-indiquée dans cet état qu'on appelle à tort asystolie, alors que le cœur n'a plus que des battements sourds, que la face est cyanosée, le pouls filiforme, les extrémités froides, l'hydropisie très-généralisée, et les individus somnolents par suite d'un sang carbonisé. » (Art. *Digitale* du *Dict. de méd. et de chir. prat.*)

non plus dans des détails au sujet des caractères de l'asystolie soit dans les rétrécissements, soit dans les insuffisances ; ceci nous écarterait trop du but que nous poursuivons (1).

Si la digitale augmente la pression artérielle, elle doit être contre-indiquée dans les *anévrismes*, puisqu'elle agirait précisément en sens inverse de la méthode de Val-salva. Néanmoins, elle a été conseillée par beaucoup d'auteurs, parmi lesquels nous citerons M. le professeur Broca (*Traité des anévrismes*). Si des succès, qui d'ailleurs nous paraissent douteux, étaient ainsi obtenus, ils nous montreraient que l'action physiologique de la digitale ne saurait devenir la règle de son emploi, car il semble que sur un malade atteint d'anévrisme, on doive se préoccuper de ne pas accroître la tension artérielle. Jusqu'à nouvel ordre, à notre avis, ce point doit être réservé.

B. — La digitale fait contracter les fibres lisses, enseignent les physiologistes. Cette propriété peut-elle fournir des indications thérapeutiques ?

Les vaisseaux, et surtout les artéries, contenant un grand nombre de fibres musculaires lisses, qui se contractent sous l'influence de la digitale, il était naturel de supposer que cette propriété pourrait être usitée pour combattre certaines hémorragies. Diverses tentatives ont été faites dans ce sens. Dickinson (1) en Angleterre, Trousseau et M. le professeur Lasègue (2) en France, ont

(1) Le lecteur consultera avec fruit sur cette question l'article *Cœur*, publié par M. M. Raynaud dans le *Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques*, t. VIII.

(1) *Medico-chirurgical Transactions*, 1856.

(2) Trousseau: *Traité de thérapeutique*, t. II, p. 948.

employé la digitale avec succès contre la méttrorrhagie. Voilà une indication qui pouvait dériver de l'action de ce médicament sur les petits vaisseaux, mais l'action physiologique ne pouvait nous donner la règle, puisque, en même temps que les petits vaisseaux se contractent, la tension artérielle augmente.

C'est en s'appuyant sur les mêmes propriétés de la digitale qu'on s'en est servi dans les accouchements; nous ne faisons que signaler cette application, car les effets produits par la digitale chez les femmes en couches paraissent inférieurs à ceux de l'ergot de seigle qui est généralement préféré dans les mêmes circonstances.

C. — La digitale abaisse la température de l'homme sain ou de l'animal auquel on l'administre; cet effet physiologique peut-il servir de règle à son emploi dans les pyrexies? Avant de répondre à cette question, il est nécessaire de rappeler brièvement les notions physiologiques que des recherches récentes nous ont appris sur la fièvre.

L'emploi du thermomètre dans les études cliniques nous a montré que le danger d'une affection fébrile est le plus souvent proportionné au degré d'élévation de la température, il existe pourtant à ce fait général de nombreuses exceptions, et nous rappellerons seulement que dans un cas, rapporté par M. Hirtz (1), la température d'un sujet atteint de fièvre intermittente simple monta jusqu'à 44°, et que cependant le malade guérit.

L'observation clinique nous apprend que, chez les

(1) Article *Chaleur*, in *Dict. de méd. et chir. prat.*

sujets dont la température est élevée, il survient souvent du délire, des convulsions, une accélération très-notable de la respiration; de son côté l'autopsie nous fait constater, dans ces cas, des lésions très-variées: un état particulier du sang qui est plus fluide, un ramollissement des viscères, une sorte de désintégration granuleuse des muscles, et entre autres du cœur. — Ces troubles et ces lésions se rencontrent dans des maladies fort différentes qui paraissent n'avoir d'autre point commun qu'une élévation considérable de la chaleur centrale. De là cette idée, adoptée sans contestation en Allemagne, que notre ennemi, c'est la fièvre, qu'il faut la combattre en empêchant la température de s'élever beaucoup au-dessus du niveau normal. On peut obtenir cet effet par divers moyens (1), tels que la saignée, les affusions froides et par différents médicaments au nombre desquels figure la digitale.

L'action de la digitale dans les fièvres a surtout été étudiée en Allemagne par Traube (2), et en France par M. Hirtz (3) et son élève Coblenz (4). Les auteurs que nous venons de citer ne prétendent point guérir les maladies fébriles par la digitale, ils s'attaquent seulement au symptôme *fièvre*, et conjurant le danger immédiat, ils augmentent ainsi les chances de voir la

(1) Parmi les nombreuses publications sur ce sujet, voir: C. Liebermeister. *Ueber die Behandlung des Fiebers*, in *Sammlung klinischer Vorträge*. Leipzig, 1871.

(2) Les différents mémoires de Traube sont réunis dans ses *Gesammte Beiträge*. Berlin, 1874.

(3) Hirtz. *Etude clinique sur la digitale pourprée*, in *Bulletin de thérapeutique*, 1862, t. LXII.

(4) Coblenz. *De l'emploi de la digitale comme agent antipyrrétique*, thèse de Strasbourg, 1862.

maladie terminer heureusement son évolution. Les résultats que ce mode de traitement a procurés à M. Hirtz sont tellement encourageants, et les raisons dont il l'appuie nous paraissent si décisives, qu'il est regrettable que cette médication n'ait pas pris, à Paris, une plus grande extension.

L'action physiologique de la digitale nous permet-elle de régler son emploi dans la fièvre? Les médicaments n'agissent pas avec la même énergie sur l'homme malade et sur l'homme sain. Sur l'homme sain, la digitale produit bien un abaissement de température, mais cet abaissement est d'ordinaire à peine sensible à dose médicamenteuse, tandis qu'il peut être de plusieurs degrés s'il s'agit d'un homme dont la température est augmentée par la fièvre. Et ce fait, vrai pour la digitale, l'est aussi pour tous les médicaments qui abaissent la température. Donc l'action physiologique de la digitale pouvait devenir la base de notre thérapeutique dans le traitement des maladies fébriles, mais elle ne pouvait la régler.

D. — La digitale n'est pas diurétique, c'est-à-dire que la digitale donnée à l'homme sain, à l'état physiologique, ne provoque pas la diurèse. Et cependant ce fut comme diurétique et hydragogue que la digitale fit son apparition en thérapeutique : elle fut longtemps, et elle est encore, employée comme jouissant de ces propriétés par un grand nombre de praticiens.

Dans les hydropisies, liées aux maladies du cœur, la digitale régularise la circulation, favorise la résorption des épanchements hydropiques, et provoque alors une diurèse abondante; mais, dans les hydropisies dépendant

d'autres causes, on n'obtiendra ni la résorption de l'épanchement ni la diurèse. M. Hirtz a posé nettement cette distinction : « La digitale est sans accès sur le rein ; elle n'est diurétique que dans certains cas pathologiques, dans ceux où la circulation générale est entravée. En régularisant le cours du sang dans les différentes parties, et en particulier dans le rein, elle amène le fonctionnement régulier de cet organe, et par conséquent une augmentation de sécrétion ; tandis qu'à l'état physiologique, et dans les maladies où la circulation n'est pas en jeu, elle perd toute propriété diurétique. »

Non-seulement les hydropisies brightiques ne cèdent point à la digitale ; mais encore ce traitement peut avoir des conséquences fâcheuses. Nous savons que la digitale est éliminée par les reins, renseignement précieux fourni par la physiologie ; si une affection du rein s'oppose à cette élimination, ou la ralentit, sous l'influence de doses répétées, le médicament s'accumule dans l'économie, et peut devenir la cause d'accidents véritablement toxiques. Ces faits, qui ont été étudiés avec soin par M. Bouchard (1), ne sont point du reste spéciaux à la digitale, et M. Cl. Bernard a remarqué, depuis longtemps, que si on lie les uretères d'animaux curarisés, l'empoisonnement se produit avec beaucoup plus de rapidité.

Que conclure de cette étude de la digitale ? Dirons-nous que son action physiologique peut devenir la règle de son emploi thérapeutique ?

Dans l'état actuel de la science, elle peut servir de

(1) Bouchard. *Sur l'action de la digitaline dans les cas de néphrite et en particulier de maladie de Bright*, in *Comptes-rendus de la Société de biologie*, 1873.

point de départ, de base si l'on veut, mais non de règle; elle nous autorise à faire certaines tentatives thérapeutiques, dans la limite où ces tentatives sont permises; mais ces essais doivent toujours être sévèrement contrôlés par l'examen clinique.

Nous savons qu'un grand nombre d'auteurs, particulièrement à l'étranger, veulent que l'action physiologique de la digitale devienne la règle de son emploi; et, en effet, si on lit leurs explications, tout se comprend à merveille. Choisissant parmi de nombreuses expériences physiologiques, qui trop souvent se contredisent, celles qui servent à expliquer tel phénomène, observé au lit du malade, et rejetant les autres, ils arrivent ainsi à faire une sorte de physiologie artificielle, qui explique tout, physiologie d'autant plus dangereuse que, par sa simplicité apparente, elle séduit les esprits inexpérimentés. Tant que cette physiologie s'est contentée de théories spéculatives, il n'y a pas eu grand mal, car, somme toute, une théorie, quelque mauvaise qu'elle puisse être, sert du moins à relier les faits plus ou moins analogues et permet, par les discussions qu'elle amène, d'arriver à une interprétation plus exacte.

Mais les choses n'en sont pas restées-là; des pathologistes sont venus renverser les termes du problème; ils se sont emparés de cette physiologie approximative, ils en ont fait une règle de l'emploi de la digitale. Ils vous diront, par exemple: la digitale fait contracter les muscles des petits vaisseaux, donc nous devons la donner dans les hémorragies. Si l'observation clinique avait démontré que la digitale n'arrêtait pas les hémorragies ou même les augmentait, ils auraient dit: la digitale

augmente la tension artérielle, donc elle est formellement contre-indiquée dans les hémorragies (1).

Il convient, au contraire, d'être d'autant plus prudent dans ces applications thérapeutiques de la digitale, déduites de son action physiologique, que bien des points de son histoire, sont encore incertains. La digitale, avons-nous vu, diminue le nombre des battements du cœur et augmente leur énergie, elle élève la tension artérielle, fait contracter les muscles lisses et abaisse la température. Nous avons admis ces propriétés de la digitale parce qu'elles nous ont paru résulter des nombreuses expériences faites avec cette substance, mais, au fond, il est bien peu de faits, dans cet énoncé, qui soient à l'abri de toute contestation.

La digitale augmente la tension artérielle; ce fait est contesté par Traube, qui soutient que la tension artérielle est abaissée, que cette action est produite par excitation du noyau d'origine du pneumogastrique, nerf d'arrêt du cœur (Weber).

L'abaissement de température, par la digitale, est encore contesté à l'état physiologique. « Nous savons peu

(1) Si les auteurs auxquels nous faisons allusion avaient eu présent à l'esprit ce passage judicieux de Daremberg, ils auraient été plus réservés: « Il n'y a rien de meilleur, dit-il, qu'une bonne physiologie ou du moins qu'une physiologie qui, reposant sur l'expérience, porte en elle-même des germes inépuisables de perfectionnement. Une telle physiologie réforme la médecine et transforme la thérapeutique; mais aussi il n'y a rien de plus désastreux, de plus contraire aux progrès de la pathologie, qu'une mauvaise physiologie, qu'une physiologie *à priori*, qui, chaque jour, trouve en elle-même les meilleures raisons de s'enfoncer de plus en plus dans les ténèbres et d'enchaîner l'essor de la science. (Daremberg. *Résumé de l'histoire de la médecine*, etc. — *Union médicale*, 1865).

de chose de précis sur l'effet de la digitale sur la chaleur normale, dit M. Hirtz, dans un article auquel nous avons fait de nombreux emprunts, les quelques expérimentations sur l'homme et sur les animaux, notamment celles déjà anciennes de A. Duménil, Leconte et Demarquay, ne donnent que des résultats contradictoires. » Le fait de l'abaissement de température, sous l'influence de la digitale à l'état physiologique, paraît cependant bien démontré dans un cas d'empoisonnement, publié par M. le professeur Lorain (1), cas dans lequel la température tomba à 35°.

Rien ne semble plus facile au premier abord que de décider si, à l'état physiologique, la digitale produit ou non une diurèse, et pourtant nous rencontrons encore, sur ce point, les avis les plus opposés. « On a dit que la digitale agissait surtout comme diurétique, écrit M. Lorain, cela est vrai absolument, et l'on en voit bien la preuve lorsque des malades, en état d'anasarque, recourent rapidement, par cette diurèse, une circulation du sang plus facile, en même temps que disparaît leur hydropsie. Nous avons nous-même fourni des exemples de cette action, et tracé dans des tableaux graphiques le rapport entre l'état de la circulation, celui de la fonction urinaire et la décroissance de poids du malade. »

La question serait ainsi résolue par l'affirmative si nous ne trouvions en face de cette opinion celle de M. Hirtz, qui est complètement différente.

« Non, la digitale n'est pas diurétique, si on entend par là une action directe sur la sécrétion rénale. Qu'on

(1) Lorain. *Le pouls, ses variations et ses formes diverses dans les maladies*, p. 355. Paris, 1870.

relise les observations de Traube, la collection de Gerber, de Wunderlich, celles qui sont consignées dans nos publications et dans les thèses de nos élèves Coblenz et Lœderich, et on verra que l'emploi de la digitale, sauf quelques cas tout à fait exceptionnels, n'est suivi d'aucune augmentation de l'urine. Nous n'ignorons pas que, dans chaque traité, se trouve l'énumération des auteurs qui admettent la diurèse, mais où sont les expériences rigoureuses et les faits pertinents ? »

Comment accorder l'augmentation de pression et l'absence de diurèse ? Des expériences précises de Ludwig et Goll (1) montrent que la sécrétion de l'urine augmente en raison directe de la pression du sang.

On voit, par ces exemples, combien sont encore peu précises les notions que nous possédons sur l'action physiologique de la digitale, et dès lors, comment pourrait-elle devenir la règle de son emploi thérapeutique ?

§ II.

Les *anesthésiques* sont aujourd'hui d'un emploi si général en médecine et surtout en chirurgie, leur action physiologique a été si souvent étudiée, que nous ne saurions prendre un meilleur exemple, pour montrer les rapports qui existent entre cette action physiologique et les règles de leur emploi thérapeutique.

Les anesthésiques (nous ne parlerons ici que de l'éther et du chloroforme) ont été introduits dans la thérapie

(1) Goll. *Ueber den Einfluss d. Blutdruck a. d. Harn Absond.* Dissertation inaugurale, Zurich, 1833. Analyisé dans la plupart des traités de physiologie et particulièrement dans celui de Funke.

que par la physiologie, nous voulons dire par là qu'on s'est basé, pour les employer en médecine, sur leurs propriétés physiologiques. En 1842, un médecin et chimiste, Jackson, respire de l'éther; il remarque que cette inhalation produit l'anesthésie: voilà la découverte physiologique; il donne au dentiste Morton le conseil de l'appliquer à l'extraction des dents, puis avec le chirurgien Warren, il étend cette application aux grandes opérations chirurgicales. L'action thérapeutique du médicament a donc, dans ce cas, été directement déduite de son action physiologique. Étudions cette action, et voyons si elle peut servir de règle en thérapeutique.

La physiologie des agents anesthésiques a été, tout récemment, l'objet d'expériences de M. Cl. Bernard; c'est aux leçons de cet illustre physiologiste que nous emprunterons les lignes suivantes, qui résument nos principales connaissances sur ce sujet.

« Ainsi, dit-il, que le montre l'observation de l'anesthésie, chez l'homme, c'est d'abord la conscience, la notion du moi, qui est abolie; vient ensuite la perte de la sensibilité externe, c'est-à-dire la réception des impressions produites sur les organes des sens, sur la peau; mais la sensibilité interne subsiste encore, c'est-à-dire que, par exemple, les impressions portées sur l'arrière-gorge amènent encore l'acte réflexe de la déglutition. Ce n'est que dans une période plus avancée que disparaît la sensibilité inconsciente; alors cessent de se produire des actes réflexes involontaires, mais essentiels à la vie; la respiration s'arrête, l'animal meurt. Il semble donc que, par leur action successive, les anesthésiques établissent des catégories bien distinctes entre les nerfs

sensitifs : d'abord les nerfs des sens spéciaux, puis ceux des sensations extérieures moins nettement localisées (toucher, douleur), puis ceux des actes réflexes inconscients, puis enfin ceux des actes réflexes tout à fait automatiques, sans l'accomplissement desquels la vie ne saurait continuer (respiration, circulation) (1). » Les nerfs moteurs du système cérébro-spinal, aussi bien que ceux du grand sympathique, conservent leur excitabilité.

Toute l'anesthésie chirurgicale repose sur cette observation, que les éléments nerveux nécessaires aux mouvements respiratoires et circulatoires résistent plus longtemps à l'action du chloroforme, que les éléments nerveux qui reçoivent les impressions sensitives.

Les grandes douleurs qui accompagnent l'accouchement devaient donner l'idée de l'anesthésie obstétricale (Simpson). Les nerfs moteurs ne sont pas paralysés par le chloroforme, la sensibilité interne nécessaire à l'acte réflexe de la contraction utérine persiste, puisque la sensibilité interne est conservée jusque dans les dernières périodes de l'anesthésie; l'action physiologique du chloroforme nous autorisait donc à l'appliquer en obstétrique.

Nous venons de voir que la connaissance de l'action physiologique des anesthésiques avait précédé leur emploi thérapeutique, et pouvait en être la règle. Il faut bien remarquer que l'action produite sur un sujet qui va subir une opération, sur une femme qui accouche, est identique à l'action physiologique, puisque, dans ces conditions, le sang et le système nerveux ne présentent aucune altération.

(1) Cl. Bernard. *Leçons sur les anesthésiques*, p. 150.

Pouvons-nous en conclure que cette action suffit constamment pour nous guider? L'expérience a prouvé le contraire: des faits cliniques nombreux et bien observés nous ont appris que, dans certains cas, l'administration des anesthésiques donnait lieu à des effets particuliers. Tels sont l'alcoolisme et quelques états nerveux.

Les alcooliques se distinguent par la résistance qu'ils présentent, en général, à l'action du chloroforme. L'anesthésie complète ne peut être obtenue chez eux que par l'absorption de doses souvent considérables. Ils présentent de plus, avant d'arriver à la période d'anesthésie chirurgicale ou de résolution musculaire, une période d'excitation générale, intellectuelle et motrice, beaucoup plus longue et plus violente que les autres sujets, et souvent accompagnée d'accidents asphyxiques. Aussi certains chirurgiens ont-ils cru devoir renoncer pour ces malades aux bénéfices de l'anesthésie.

Il en est parfois de même de certains sujets nerveux; chez d'autres, au contraire (et ce sont les plus souvent des femmes hystériques), la sensibilité générale est rapidement abolie, tandis que l'intelligence et la conscience du moi persistent plus longtemps. L'état nerveux particulier qui résulte des grands traumatismes, et que les chirurgiens désignent sous le nom de stupeur, prédispose aux accidents syncopaux, qui font le principal danger de la chloroformisation.

On a signalé aussi des accidents dus aux altérations organiques du système nerveux central, et c'est ce qui fait dire à M. Maurice Perrin: « Les affections organiques de l'encéphale et de la moelle épinière sont autant de contre-indications formelles à l'emploi de l'anesthésie.

sie (1). » Cette proposition nous paraît trop absolue, et il vaudrait mieux dire: l'action physiologique des anesthésiques ne saurait être la règle de leur emploi thérapeutique, quand il existe des affections organiques de l'encéphale et de la moelle.

Comme dernier exemple, prenons deux sujets atteints de contracture, l'une hystérique, l'autre dépendant d'une sclérose primitive des cordons latéraux, et soumettons ces deux sujets à l'action d'un agent anesthésique : la contracture disparaîtra dans le premier cas, et subsistera dans l'autre. Voilà deux effets contraires que nous n'aurions pu déduire de l'action physiologique des anesthésiques. Pour que cette déduction fût possible, il eût été nécessaire : 1^o de savoir sur quels éléments des centres nerveux agissent les anesthésiques et comment ils modifient leur activité, ce que nous connaissons peu; 2^o d'avoir une notion exacte du mécanisme (intime de la contracture dans les deux circonstances dont nous venons de parler, mécanisme qui nous échappe entièrement.

On peut donc dire que l'action physiologique des anesthésiques ne saurait être la *règle* de leur emploi thérapeutique.

Tous les organes ne sont pas également altérés chez le malade ; un certain nombre de tissus sont sains ou du moins le sont suffisamment pour que l'on puisse prévoir que le médicament ingéré produira encore sur eux

(1) Maurice Perrin. *Anesthésie chirurgicale* in *Dict. encyclopédique des sciences médicales*, t. IV, p. 464.

des effets analogues, sinon identiques, aux effets physiologique. Citons quelques exemples.

Les sujets affectés de paralysie agitante ont parfois une exagération de la sécrétion salivaire, ils bavent continuellement; cet accident les incommode, ils s'en plaignent vivement et demandent au médecin d'arrêter leur salivation. Nous savons que l'effet physiologique de l'*hyoscyamine* est de modérer et même de suspendre la sécrétion salivaire; on était donc autorisé à essayer ce médicament: on le donne et le plus souvent il réussit. Nous avons été maintes fois témoin de faits semblables dans le service de M. le professeur Charcot.

Si, au contraire, on avait intérêt à provoquer chez un malade un flux salivaire, la connaissance des effets physiologiques des médicaments nous indiquerait ceux qu'il faut choisir. Nous pourrions prendre le mercure ou le *jaborandi*, récemment introduit dans la thérapeutique par les travaux de M. le professeur Gubler et de ses élèves.

Nous savons que l'*atropine* diminue et supprime les sécrétions, nous pouvons utiliser cette propriété. « L'*atropine*, enseigne M. Gubler, peut rendre des services dans les flux de salive et d'urine, dans la diarrhée catarhale et la bronchorrhée (1). »

L'*atropine* a aussi la propriété de dilater la pupille, et cette propriété est journallement mise à profit par les oculistes. Pour examiner le fond de l'œil à l'ophthalmos-

(1). On consultera, avec profit, une intéressante étude de M. le professeur Vulpian sur l'action physiologique de l'*atropine* (*Progrès médical*, 1873, p. 84). Cette action nous explique les bons effets de ce médicament dans le traitement des sueurs, particulièrement dans celles des phthisiques.

cope, il est nécessaire de diriger sur l'organe une lumière assez intense ; il se produit alors par action réflexe une contraction de l'iris qui vient gêner l'examen en rétrécissant l'orifice pupillaire ; en instillant dans l'œil quelques gouttes d'une solution d'atropine, toute difficulté disparaît. Nous avons là un exemple d'une application directe de l'action physiologique de l'atropine.

Chez les sujets atteints d'iritis, la membrane irienne, enflammée contracte parfois des adhérences avec la face antérieure du cristallin ; ces adhérences peuvent persister après guérison de l'iritis, déformer la pupille et réduire le champ de la vision. Pour prévenir ces accidents, dès les premières périodes de l'iritis, on instille dans l'œil quelques gouttes d'une solution d'atropine ; sous l'influence de ce médicament, la pupille se dilate, et les adhérences sont moins à craindre. Dans ce cas, cependant, l'action thérapeutique de l'atropine ne pouvait être absolument déduite de son action physiologique. Il était nécessaire de savoir que les muscles enflammés ont encore la propriété de se contracter sous l'influence du médicament.

Il serait facile, en prenant les autres médicaments dont les effets nous sont connus, de montrer que la plupart de ces effets peuvent être utilisés dans un but thérapeutique.

(1) Quelques personnes ont trouvé utile de faire faire à leur enfant une tétine en caoutchouc, qui a la forme d'un biberon, et qui est destinée à remplacer la tétine ordinaire.

CHAPITRE V.

Des conditions nécessaires pour que l'action physiologique des médicaments puisse devenir la règle de leur emploi. — Difficultés de l'expérimentation.

Que faudrait-il pour que l'action physiologique des médicaments devînt la règle de leur emploi thérapeutique? Deux conditions sont indispensables: la connaissance de la physiologie des médicaments, et celle de la physiologie des maladies. Prenons l'exemple d'une maladie fréquente, dont la nature est très-connue, la gale. Cette maladie faisait naguère le désespoir des médecins. Elle persistait durant de longues années, résistait à tous les traitements, en apparence les mieux combinés. Venait-elle à disparaître, les causes de cette disparition étaient tout aussi mystérieuses que celles de son invasion.

Bon nombre de médecins considéraient la gale comme une maladie générale, une sorte de diathèse, dont les éruptions n'étaient qu'une manifestation. Renucci découvre que la gale est une affection parasitaire, ce qu'on soupçonnait déjà, il est vrai, sans avoir pu le démontrer, et dès cet instant la thérapeutique rationnelle de la gale est fondée: il suffit d'appliquer sur la peau un parasiticide, et le malade guérit.

Supposons que l'on constate, dans le sang des sujets

atteints de fièvre intermittente, l'existence de ces organismes inférieurs dont nous nions actuellement la réalité; si nous prouvons que le sulfate de quinine, administré à dose médicamenteuse, tue ces parasites, nous aurons fondé la thérapeutique rationnelle de l'*impaludisme*. Nous aurons substitué, à un empirisme qui s'impose encore aujourd'hui, une thérapeutique physiologique.

Si nous connaissons la cause de la maladie et l'action du médicament, cette action pourrait certainement devenir la règle de son emploi. C'est ce qu'ont professé, à toutes les époques, les esprits vraiment scientifiques. Ainsi, Boerhaave avait dit : « Qui itaque haberet « perfecte intellectas omnes conditiones requisitas ad « actiones, ille perspicaret clare defectum conditionis ex « cognito morbo et rursum bene caperet ex cognito de- « fectu, naturam morbi inde sequentis. »

C'est la même idée, mais appliquée directement à la thérapeutique, que M. Hirtz a exprimée dans le passage suivant : « Pour faire une thérapeutique scientifique, dit-il, il faut connaître à fond la physiologie de la maladie et la physiologie du médicament, afin de dominer l'une par l'autre (1). »

Evidemment, c'est vers une thérapeutique rationnelle, ainsi comprise, que doivent tendre tous nos efforts; mais il faut avouer que nous sommes encore loin des conditions requises pour qu'elle soit possible. La physiologie des médicaments est encore très-imparfaite, et la physiologie des maladies n'est guère connue, à moins qu'on accepte comme vérités ces hypothèses ingénieuses

(1) *Quelques propositions sur la méthode thérapeutique en général.*
(*Bulletin de thérapeutique*, t. XXIV, p. 241.)

par lesquelles on a essayé de nous faire comprendre leur mécanisme.

Au premier abord, il semble étrange que la physiologie des médicaments soit si incomplètement connue. Le nombre d'expériences et de travaux, concernant cette importante partie de la science, est si considérable, qu'on se demandera, peut-être avec étonnement, pourquoi ces divers travaux n'ont pas abouti à des résultats moins incontestables. Les difficultés sont nombreuses, se multiplient, pour ainsi dire, à chaque tentative nouvelle; elles n'empêcheront pas sans doute de résoudre le problème, mais elles en retardent la solution. Les progrès de la physiologie sont intimement liés à ceux des autres sciences qui lui prêtent leur concours. La chimie, par exemple, n'a pas encore réussi à séparer tous les *principes actifs* contenus dans une substance médicamenteuse. Ces principes peuvent avoir des actions différentes et même antagonistes, et le problème physiologique devient d'une grande complexité. A l'appui de cette vérité, on ne saurait invoquer de meilleure preuve que les expériences de M. Cl. Bernard sur les alcaloïdes de l'opium. Ces alcaloïdes sont au nombre de six : la morphine, la narcéine, la codéine, la thébaïne, la papaverine et la narcotine; les trois premiers sont soporifiques; les trois autres ne le sont pas, mais ont un pouvoir convulsivant très-marqué (1). Cette analyse explique peut-être la diversité des effets obtenus par l'administration des opiacés, dont la clinique avait reconnu l'effet convulsivant sur certains malades.

Alors même que les médicaments ne contiennent ou

(1) *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1864, t. LIX, p. 406.

paraisseant ne contenir qu'une seule substance active, il serait désirable qu'on employât leur principe actif chimiquement pur. Les différences d'action obtenues avec le curare et la digitale, selon leur provenance, en sont une preuve péremptoire. Toutes les fois, par exemple, qu'on veut expérimenter avec le curare, il faut, par une expérience sur l'animal, déterminer approximativement la quantité de principe actif que contient l'échantillon dont on dispose. Même avec ces précautions, on ne peut avoir qu'une assez vague approximation. Un inconvénient particulier résulte, pour les physiologistes, de cette impureté des médicaments qui produisent, on le sait, des effets différents, selon les doses avec lesquelles on opère. Un physiologiste annonce qu'avec de petites doses de curare, il obtient certains effets, avec des doses plus fortes, certains autres. Comment vérifier ces expériences?

D'autres causes viennent encore rendre nos recherches bien difficiles, telle est en particulier la nécessité des vivisections dans nos recherches de thérapeutique expérimentale. Le traumatisme donne lieu à des phénomènes dont il importe de tenir compte dans l'appréciation des effets produits.

Pour observer, par exemple, l'état de congestion ou d'anémie du cerveau, il est indispensable d'appliquer à l'animal une couronne de trépan; mais ce traumatisme est capable à lui seul de produire de la congestion. C'est probablement à cette cause qu'il convient de faire remonter les résultats contradictoires d'expériences faites pour constater l'état du cerveau pendant le sommeil artificiel ou naturel. Nous citons ici une expérience relativement simple; mais combien sont plus difficiles les recherches dans lesquelles on doit forcément léser ces

grands appareils, dont l'intégrité est nécessaire au maintien de la vie ! Si vous voulez expérimenter sur le cœur et examiner l'organe, vous ouvrez la cage thoracique et vous êtes obligé d'entretenir artificiellement la respiration. Rien ne paraît plus facile, au premier abord, que de suivre l'évolution d'une contraction cardiaque ; l'ordre de cette évolution a intéressé de nombreux expérimentateurs qui sont arrivés à des résultats contraires. Eh bien ! telles sont les difficultés de l'expérimentation, que ces faits, en apparence simples à constater, ont reçu des interprétations diverses et ont été l'objet de discussions vives et passionnées.

Le choix de l'animal sur lesquel on opère n'offre pas moins de difficulté. Un chien ne meurt pas d'une injection veineuse de un gramme de chlorhydrate de morphine. Les lapins, les chèvres sont peu sensibles à l'action du tabac, de la ciguë, de l'atropine, et supportent ces substances à des doses toxiques pour d'autres animaux. D'une espèce à l'autre on rencontre des différences considérables : la *rana temporaria* est beaucoup plus affectée par la plupart des poisons que la *rana esculenta*. Toutes ces causes d'erreurs ne sont-elles pas suffisantes pour expliquer les dissidences d'observateurs qui se sont placés dans des conditions en apparence identiques.

Cette difficulté de conclure d'un animal à l'autre doit nous rendre encore bien plus réservés, lorsque nous voulons conclure des animaux à l'homme. Pour connaître réellement l'action d'un médicament, il faut expérimenter sur l'homme. Ces expériences, chez lui, seront toujours incomplètes : dans les limites où elles sont permises, des circonstances variées viendront troubler l'expérimentation.

tion. Il faut tenir compte, par exemple, du trouble moral d'un homme qui est ou se croit sous l'influence d'un médicament. Il n'est pas de médecin qui n'ait purgé des malades avec des pilules de mie de pain. Si nous n'étions instruits par l'expérience, nous serions parfois étonnés des remerciements de malades auxquels nous avons prescrit des remèdes anodins ; ils finissent quelquefois par nous persuader ce qu'ils croient ; de là bien des illusions thérapeutiques sur la valeur des médicaments. La théorie de Hahnmann, le succès qu'elle a obtenu, et qu'elle obtient encore, sont-ils basés sur autre chose que sur l'effet moral produit par l'ingestion de substances manifestement inactives ?

C'est pour ces raisons et pour bien d'autres encore que l'action physiologique des médicaments est si difficile à étudier. Nous avons tenu à signaler quelques-unes des nombreuses causes d'erreur que rencontre l'expérimentateur : elles nous engagent à ne pas accepter sans réserve les découvertes trop récentes ; elles nous apprennent qu'il ne faut pas se hâter d'accuser de faux-seté un expérimentateur annonçant des résultats que d'autres n'ont pu obtenir, même en cherchant à se placer dans des conditions analogues.

Les difficultés que l'on rencontre dans l'étude de la physiologie des maladies ne sont pas moins sérieuses. Le nombre des maladies que nous pouvons reproduire artificiellement est très-restréint. Nous rendons un animal glycosurique, nous ne pouvons le rendre diabétique ; il nous est impossible de lui inoculer la syphilis. Nous sommes obligés de faire une physiologie pathologique artificielle en nous basant sur les données incomplètes que nous fournit la physiologie normale.

Si l'action physiologique des médicaments et la physiologie des maladies présentent encore de si nombreuses lacunes, qu'y a-t-il d'étonnant à ce que la thérapeutique rationnelle, qui doit s'appuyer à la fois sur l'une et sur l'autre, soit dans l'état actuel de la science si difficile à établir ? Cette thérapeutique est notre idéal, c'est vers elle que doivent tendre tous nos efforts.

Nous ne devons pas nous effrayer du chemin qui nous reste à parcourir ; obligés d'accepter une thérapeutique empirique, nous devons dès maintenant nous servir de la physiologie pour chercher à expliquer les effets obtenus, pour perfectionner les méthodes acceptées et contribuer par nos travaux à avancer le jour où, « l'action physiologique des médicaments étant parfaitement connue, la thérapeutique ne sera plus qu'un corollaire de la physiologie. » (Gubler.)

CONCLUSIONS

- 1° *Dans l'état actuel de la science, l'action physiologique des médicaments ne peut pas devenir la règle de leur emploi thérapeutique ;*
- 2° *Si l'action physiologique des médicaments ne peut être la règle de leur emploi, il faut reconnaître qu'elle nous fournit de précieuses indications dont la clinique profite chaque jour ;*
- 3° *Les progrès réalisés tous les jours dans les différentes branches de la physiologie, nous permettent d'espérer qu'un moment viendra où l'empirisme, aujourd'hui nécessaire, fera place à une thérapeutique rationnelle fondée sur la physiologie.*

TABLE DES MATIERES.

CHAPITRE PREMIER. — Définition. — Influence des progrès de la physiologie sur la thérapeutique. — Division du sujet.	4
CHAPITRE II. — Des médicaments dont l'action thérapeutique est le mieux connue (quinquina, ipéca, mercure, iode). — Comment a-t-on fixé la règle de leur emploi?	11
CHAPITRE III. — Action physiologique du quinquina, de l'ipéca, du mercure et de l'iode. — Peut-elle devenir la règle de leur emploi thérapeutique?	27
CHAPITRE IV. — Des médicaments dont nous connaissons le mieux l'action physiologique (digitale, anesthésiques). — Indications fournies à la thérapeutique par la physiologie.	49
CHAPITRE V. — Des conditions nécessaires pour que l'action physiologique des médicaments puisse devenir la règle de leur emploi. — Difficultés de l'expérimentation.	68
CONCLUSIONS.	75