

ser à la peau en commençant par la face et le cou, ce n'est qu'en dernier lieu qu'elle s'étend au tronc, et seulement dans les cas d'empoisonnement. Elle épargne toujours les membres.

L'atropine empêche les mouvements amiboïdes des leucocytes et arrête la diapédèse (Zeller).

Respiration. — La respiration suit les phases des troubles circulatoires (Gubler). Elle est d'abord un peu ralentie suivant Nothnagel et Rossbach, parce que l'atropine circulant dans le pœumon, diminue l'excitabilité des terminaisons pulmonaires du pneumogastrique. Ce ralentissement primitif, nié par quelques auteurs (Rabuteau), et en tout cas de peu de durée, est bientôt suivi d'une *accélération*, par excitation du centre respiratoire dans la moelle allongée (Nothnagel et Rossbach). Les mouvements respiratoires deviennent plus superficiels, la respiration est courte et haletante; puis, si la dose est toxique, l'accélération est suivie d'un *ralentissement progressif* de la respiration qui devient entrecoupée, pénible, abdominale, et finit par se paralyser.

La sécheresse de la muqueuse laryngienne et l'accélération des mouvements respiratoires peuvent produire l'enrouement et même l'aphonie.

Température. — Les variations de température sont en rapport avec les modifications de la circulation et de la respiration; chez l'homme, elles sont très peu marquées à cause de la faible action des doses thérapeutiques; elles consistent, aux doses toxiques, en une élévation qui se traduit par la chaleur de la peau. Chez les chiens, à dose modérée ou à dose élevée, pendant l'accélération du pouls, on observe une *élévation* marquée de la température (2° à 4°) (Schiff, Meuriot), qui peut être précédée d'une *diminution* passagère (v. Schroff, Frölich, Lichenfels). A dose *toxique*, au moment où la circulation se ralentit, la température s'abaisse considérablement; la diminution peut aller jusqu'à 3°, 4° et même 5° (Brown-Séguard).

Urines et nutrition. — Il existe peu d'expériences à ce

sujet. Les uns pensent que la quantité d'urine est augmentée (Gray); d'autres qu'elle est diminuée (Gubler). Elle serait augmentée sous l'influence de doses physiologiques, diminuée sous l'influence de doses élevées (Rabuteau).

L'élimination de l'azote, du soufre et du phosphore subit une augmentation, et celle des chlorures une diminution (Harley).

Sous l'influence de doses toxiques, on observe une rétention d'urine par atonie musculaire (Harley, Gubler).

Appareil digestif. — La sécheresse et la rougeur de la bouche et du pharynx, la suspension de la sécrétion salivaire sont notées par tous les auteurs. On attribue cette suspension de la sécrétion salivaire à une paralysie des fibres sécrétoires de la corde du tympan (Keuchel, Heidenhain), car, chez l'animal atropinisé, l'électrisation de ce nerf ne provoque plus l'hypersécrétion salivaire. Il est intéressant de remarquer que l'atropine respecte les fibres vaso-dilatatrices de la corde du tympan, car la faradisation de ce nerf provoque, comme à l'état normal, une accélération de la circulation veineuse telle, que le sang s'écoule de la veine en un jet rouge presque aussi clair que celui du sang artériel, et isochrone aux contractions du cœur. La sécheresse de la gorge rend la déglutition difficile ou impossible.

Plus de six baies de belladone et l'atropine, à une dose supérieure à 2 ou 3 milligrammes, donnent souvent lieu, mais non sûrement, à des nausées et à des vomissements.

La diminution de la sécrétion gastrique, sous l'influence de l'atropine, avancée par Netchaïew et Panow n'a pas été confirmée (Bouveret et Devic, Hayem).

Chez l'homme, l'atropine produit une *diarrhée* peu accusée aux doses thérapeutiques, mais souvent très intense aux doses toxiques. Rien ne prouve que cette diarrhée tienne à un accroissement des sécrétions intestinales; il semble, au contraire, qu'elle soit due uniquement à une exagération des contractions péristaltiques. En effet, chez les lapins, de petites doses d'atropine exagèrent les contractions intestinales (Keuchel, Rossbach) et font

perdre aux nerfs splanchniques leur *action modératrice* sur les centres des mouvements péristaltiques de l'intestin, tout en respectant les fibres sensitives et vaso-motrices. On s'explique ainsi que la section du splanchnique *reste douloureuse* chez l'animal atropinisé et détermine un *abaissement de la tension sanguine*, puisque, si l'on excite le bout périphérique du nerf sectionné, on provoque une *élévation* de cette tension (Keuchel). L'action de l'atropine sur les nerfs splanchniques est donc analogue à celle de cet alcaloïde sur les nerfs pneumo-gastriques (Nothnagel et Rossbach).

Suivant von Bezold, des doses élevées d'atropine paralysent les ganglions moteurs de l'intestin.

Organes génitaux. — Pendant le sommeil comateux ou l'assoupissement que provoque la belladone à haute dose, les érections sont fréquentes.

Peau. — Au début, la peau est pâle; les éruptions érythémateuses déjà signalées surviennent plus tard si la dose est élevée. Elles débutent par la face et le cou, peuvent se généraliser au torse, mais épargnent les membres.

L'atropine supprime la sécrétion sudorale, même sous l'influence de faibles doses; mais, lorsque les doses ont été très élevées, il survient des sueurs qui coïncident avec le ralentissement du pouls et la dilatation des capillaires (Rabuteau). Rappelons que la peau peut être le siège de démangeaisons, de picotements et d'affaiblissement de la sensibilité tactile (Gubler).

L'atropine arrête la *sécrétion lactée* (Sidney-Ringer et Gould).

L'atropine arrête la *sécrétion pancréatique* et diminue la *sécrétion biliaire* exagérées par le jaborandi (Vulpian).

Antagonisme de la morphine et de l'atropine. — La morphine a passé pendant quelque temps pour l'antagoniste par excellence de l'atropine (Behier, Lee, Norris, etc.). Puis, on en est venu à nier tout antagonisme entre ces deux substances; aujourd'hui on tend à établir des distinctions.

Il n'est pas douteux qu'il n'existe au moins un *antagonisme apparent partiel*. Ainsi, la morphine produit le rétrécissement de la pupille, le sommeil, la congestion des vaisseaux et la constipation; l'atropine, au contraire, produit la dilatation de la pupille, l'insomnie, l'ischémie des organes et la diarrhée. En vérité, on ne peut guère comparer le rétrécissement de la pupille, si peu important par la morphine, à la dilatation excessive que détermine l'atropine; mais les autres points restent exacts. De plus, nous avons vu que l'antagonisme vrai consiste dans la *production d'effets contraires par un mécanisme inverse*; or, n'est-il pas vrai que l'atropine stimule le grand sympathique, tandis que la morphine le paralyse? On ne peut donc nier qu'il n'y ait un certain antagonisme entre l'atropine et la morphine; mais cet antagonisme est *partiel, temporaire*.

L'antagonisme est non seulement partiel, mais encore remplacé par une action synergique à certains points de vue, puisque la morphine et l'atropine agissent dans le même sens, quoique à un degré différent sur la sensibilité. Il est temporaire puisque, si l'atropine stimule le grand sympathique, c'est pour le paralyser ultérieurement comme la morphine.

Jusqu'à ces dernières années, l'expérimentation avait prononcé négativement sur la question de l'utilisation de l'antagonisme. Camus (th. Paris, 1865) avait vu sur les animaux que non seulement la mort n'était pas empêchée par l'administration simultanée de morphine et d'atropine à doses toxiques, mais encore qu'elle était souvent rendue plus rapide. Il est vrai que ces expériences, dont quelques-unes ont été faites sur des lapins, et dont quelques autres ont été pratiquées avec des doses toxiques qui, nous venons de le voir, concourent finalement au même but, sont peu probantes. Mais les expériences de Denis sur lui-même, à doses physiologiques, l'étaient davantage et semblaient montrer que la morphine ne diminue en aucune façon les effets de l'atropine. La question a été reprise dans ces dernières années et de nou-

velles raisons ont été invoquées en faveur de l'emploi de l'atropine dans l'*intoxication par l'opium*¹. On a cherché surtout à démontrer que chez un animal intoxiqué par la morphine l'atropine *releve la respiration et la circulation* (Exp. de Heubach, de Binz, de Vollmer, Wood et Cerna). Les expériences contradictoires de Unverricht avec des doses excessives d'atropine n'entament en rien les résultats des précédents expérimentateurs.

Les statistiques *cliniques* sont contradictoires, celle de T. Smith étant favorable tandis que celle de Fitz est défavorable à l'atropine; mais comment juger d'après des cas si différents par les doses de la substance toxique? Les faits particuliers de Kurz, de Lemadrid, de Johnston sont non seulement à l'actif de l'atropine mais encore à l'actif de très hautes doses (0^{gr},045 en 15 doses dans le cas de Lemadrid); mais les auteurs sont loin d'être d'accord sur ce point. Citons quelques chiffres systématiquement conseillés: 0^{gr},002 milligrammes d'atropine pour 0^{gr},015 milligrammes de morphine (Weir Mitchell, Kean et Morehouse), 0^{gr},001 milligramme de sulfate d'atropine pour 0^{gr},004 milligrammes de morphine (Dodenil) (cités par Lépine). Je me rallie volontiers à l'opinion exprimée par Lépine au sujet de ces fortes doses. De ce qu'elles ont paru utiles dans quelques cas, ce n'est pas une raison pour les recommander; car il est des sujets d'une intolérance extraordinaire vis-à-vis de l'atropine. Donc on agira sagement en s'en tenant à une dose *modérée*, 0^{gr},002 milligrammes par exemple, qu'on pourra réitérer au bout de deux ou trois heures si besoin est. Dans les cas où cette dose n'agirait pas il y aurait avantage à recourir conjointement à la strychnine: il y aurait lieu également d'essayer la permanganate de potasse.

Pour l'*antagonisme avec le jaborandi*, voir l'étude de ce dernier médicament.

Indications. — La belladone a été prescrite empiriquement à peu près dans tous les états morbides; nous n'in-

1. Lépine, *Semaine méd.*, 13 janvier 1897.

diquerons que ses applications réellement utiles. On met à profit les modifications qu'elle imprime à l'œil, à la sensibilité, à la moelle épinière, aux sécrétions, aux tuniques musculuses de l'intestin et à la circulation.

1° **Atropine en thérapeutique oculaire.** — a) L'atropine sert à dilater la pupille pour faciliter l'examen ophthalmoscopique; mais cette application doit être restreinte: avec un peu d'habitude, on voit suffisamment bien le fond de l'œil sans dilatation préalable de la pupille. Il faut réserver l'emploi de l'atropine aux cas où l'orifice pupillaire est très étroit, et à ceux où les milieux de l'œil sont le siège d'opacités. Comme on ne demande à l'atropine qu'une action momentanée, on doit épargner au patient les inconvénients d'une dilatation prolongée et faire usage d'une seule goutte d'une solution très faible (voir plus loin homatropine).

b) On pourrait *exceptionnellement* se servir de l'atropine pour *paralyser l'accommodation* dans le but de déterminer exactement l'état de réfringence des milieux de l'œil; on aurait alors recours à une solution forte.

c) On emploie l'atropine dans le traitement des kératites accompagnées de photophobie. On obtient la cessation des douleurs et l'on empêche la formation d'adhérences entre le rebord pupillaire et la face postérieure de la cornée (synéchies antérieures). Dans l'iritis, l'atropine évite la production d'adhérences entre le rebord pupillaire et la face antérieure du cristallin (synéchies postérieures), qui immobiliseraient la pupille dans un état de resserrement peu favorable à la vision. Si les synéchies sont déjà formées, l'atropine peut en déterminer la rupture. On emploie alors en général alternativement l'atropine et l'ésérine.

Dans la *perforation de la cornée*, l'atropine s'oppose à la hernie de l'iris et au prolapsus de cette membrane à travers la perforation.

Enfin, l'atropine est utile pour calmer les douleurs qui résultent du spasme des muscles accommodateurs dans les inflammations du globe oculaire.

Contre-indications. — Les bienfaits de l'atropine dans les maladies des yeux ne doivent pas faire oublier que cette substance a des inconvénients et des contre-indications. Les *inconvénients* ne se manifestent que par l'abus de collyres à l'atropine trop concentrés; ce sont: 1° la production d'une conjonctivite, parfois même d'une kératite; 2° l'inflammation du sac lacrymal (Galezowski); 3° des phénomènes d'atropisme aigu par suite d'absorption du principe actif.

Les *contre-indications* résultent de la propriété qu'on attribue à l'atropine d'augmenter la pression intra-oculaire. On s'abstient de la prescrire: 1° dans les ulcérations profondes de la cornée, lorsqu'il y a menace de perforation; 2° dans le *glaucome* aigu, maladie dans laquelle la pression intra-oculaire est déjà augmentée; 3° dans les cas où la pression oculaire se trouve déjà exagérée, car l'on pourrait craindre une attaque de glaucome aigu.

2° Dans le but de **modifier la sensibilité**, il ne faut guère compter sur l'action générale de l'atropine, qui ne serait efficace à ce point de vue qu'à d'assez hautes doses, et qui est très inférieure à la morphine; tout au plus peut-on la prescrire en même temps que cette dernière. Il en est tout autrement en applications locales: l'atropine a été employée avec succès dans les névralgies superficielles par la méthode endermique, dans les névralgies profondes par la méthode hypodermique, pour calmer les douleurs hémorroïdales et celles de la *fissure à l'anus*, celles du *cancer ulcéré* (Th. Anger), de l'otite moyenne aiguë (L. Théobald). On lui a attribué plus ou moins de succès, prise à l'intérieur, dans le rhumatisme articulaire aigu, dans la gastralgie et surtout dans l'entéralgie qui s'accompagne de constipation. La plupart de ces applications n'ont plus leur raison d'être aujourd'hui: la morphine, l'antipyrine, la cocaïne et le salicylate de soude pouvant dans la plupart des cas donner une action plus certaine, de plus longue durée et parfois curative. Retenons cependant les effets de la belladone dans l'entéralgie avec constipation, sur laquelle nous reviendrons.

3° L'action de la belladone sur le **système nerveux central** étant assez mal déterminée, il est difficile d'expliquer les effets de cette substance sur l'*épilepsie*. Son efficacité n'est pas contestable; les observations de Stoll, de Debreyne, de Leuret, de Bretonneau, de Trousseau, de Skoda, de Nothnagel et Rossbach, etc., ne laissent aucun doute sur la possibilité d'éloigner les attaques à l'aide de l'atropine; les accès peuvent *s'interrompre* pendant des mois, même dans les épilepsies anciennes. Il ne s'agit pas là d'ailleurs d'une guérison, mais d'une amélioration plus ou moins notable. Nous avons vu aussi qu'on peut obtenir de très bons effets de l'emploi alternatif du bromure de potassium et de l'atropine, à condition d'avoir la persévérance de continuer indéfiniment le traitement.

Or, la belladone semble plutôt agir, à dose thérapeutique du moins, dans le sens épiléptogène. Et de fait, Pierret a montré que sous son influence les crises motrices peuvent être développées et accentuées quand elles existent déjà, ou provoquées dans les formes larvées de l'épilepsie. Faut-il admettre avec Soulier que si la belladone est un excitant de la cellule cérébrale à l'état *physiologique*, elle peut avoir une action sédative, même curative, sur cette cellule à l'état pathologique? La chose n'est pas impossible; mais il me semble plus probable que la belladone a un mode d'action différent suivant la forme d'épilepsie. Pierret donne la belladone dans l'épilepsie avec stupeur, vertiges et impulsions dans le but d'améliorer l'état intellectuel. C'est alors que souvent le nombre des crises augmente, mais l'intelligence des malades « s'éclaire », leur caractère s'adoucit, les impulsions et les vertiges disparaissent ainsi que le gâtisme et la stupeur. Dans les cas contraires où il y a des crises sans troubles intellectuels apparents, les crises peuvent diminuer de fréquence. Ainsi la belladone sera généralement utile dans tous les cas, mais son action et ses effets seront différents.

Trousseau recommande d'administrer une pilule contenant 0,01 centigramme d'extrait de belladone et

autant de poudre de feuilles, le matin si les accès ont lieu dans la journée, le soir si les accidents surviennent surtout la nuit. Tous les mois on donne une pilule de plus, mais toujours au même moment. On peut aller jusqu'à 10, 15 et 20 pilules suivant la tolérance du malade et l'influence du médicament.

La belladone a été recommandée comme exerçant une action de même ordre dans la *chorée*, dans la *coqueluche*, et dans l'*asthme nerveux* (Bretonneau, Trousseau, G. Olivier). Les anciens auteurs recommandaient avec juste raison de ne pas prescrire la belladone dans la période catarrhale de la *coqueluche*, afin de n'en pas exaspérer les symptômes aigus, et de la réserver pour la période purement *spasmodique*. Pour le même motif, l'atropine ne convient pas aux enfants « pléthoriques », bien nourris, présentant les symptômes d'une hyperémie cérébrale (Nothnagel et Rossbach). D'ailleurs l'atropine n'abrège nullement la durée de la maladie, d'autant moins que son action s'épuise rapidement et finit bientôt par être nulle.

L'atropine est *contre-indiquée* dans l'*œdème du poumon* (Huchard).

La belladone est souvent utile dans l'*incontinence d'urine nocturne*; elle est inutile ou nuisible dans l'incontinence à la fois diurne et nocturne (Trousseau). On peut en conclure qu'elle agit comme le bromure de potassium, en diminuant l'excitabilité réflexe de la moelle ou qu'elle exerce une action sédative sur le col vésical et la portion prostatique de l'urètre. C'est par un mécanisme semblable qu'elle est efficace dans la *spermatorrée* et l'excitation génésique. Dans tous ces cas, elle n'est utile qu'à faible dose; à haute dose, elle produirait un effet inverse, c'est-à-dire le priapisme (Rabuteau).

On a signalé quelques bons effets dus à la belladone dans les forts *accès de toux*, dans les contractures localisées (Desprez, Spillmann), dans l'œsophagisme (E. Girard).

Voir l'emploi de l'atropine dans l'empoisonnement par la morphine p. 652.

A faible dose (1/4 de milligramme) l'atropine est un

excitant qui a pu être avantageusement prescrit dans le collapsus du *choléra* (Lépine).

On prescrit souvent la belladone, sous forme de pommade, pour combattre les *contractures du sphincter anal* qui accompagnent la fissure à l'anus, pour faire cesser la *rigidité du col de l'utérus* pendant l'accouchement, pour vaincre le spasme du *canal de l'urètre* pendant le cathétérisme, ou celui du *vagin* pendant l'introduction du spéculum.

Ce médicament n'a plus aujourd'hui sa raison d'être dans le *tétanos*.

4° **Action sur les sécrétions.** — L'obstacle que l'atropine met à la sécrétion de la sueur fournit une des applications les plus précieuses de ce médicament. Les *sueurs nocturnes* excessives des *phthisiques* cèdent facilement à son action (Sydney-Ringer, Fräntzel, Royet, Vulpian, etc.). Une dose très faible, soit un demi-milligramme de sulfate d'atropine, deux ou trois heures avant l'arrivée présumée des sueurs, suffit généralement au début; puis l'effet s'épuise, on est alors obligé d'augmenter la dose d'abord d'un demi-milligramme, puis d'un milligramme, en ayant soin de laisser entre l'ingestion de chaque prise un intervalle d'une heure à deux. Il est rare que la disparition des sueurs soit définitive: celles-ci reparaissent malgré l'atropine; mais le médicament reprend son action rapidement dès qu'on en a cessé quelques jours l'usage.

La propriété qu'a l'atropine de modérer la sécrétion salivaire a pu être utilisée dans un cas de *sialorrhée* chez un hémiplégique (Ebstein). Nothnagel et Rossbach, il est vrai, dans des cas analogues, n'ont obtenu que des avantages insignifiants. Gubler, qui a employé l'atropine avec succès dans les *flux de salive* (salivation mercurielle entre autres), fait remarquer que, si l'on veut réussir, il faut pousser les doses assez loin pour obtenir des effets physiologiques intenses. La belladone a encore été utilement prescrite dans la *galactorrée* (Tripier). Je l'ai vu réussir à empêcher la *sialorrhée*, les *sueurs* et une *sécrétion nasale* exagérée chez un malade atteint de *sclérose en plaques*.

La belladone a été essayée dans le diabète, ordinairement sans succès. Villemain a obtenu un résultat favorable de l'association de cette substance avec l'opium dans un cas grave; le sucre reparait dès qu'on suspendait l'usage de ces deux médicaments.

5° **Action sur la tunique musculuse de l'intestin.**

— Cette action a été utilisée surtout par Trousseau dans le traitement de la *constipation* opiniâtre: « une, deux, quatre pilules contenant chacune 1 centigramme d'extrait et autant de poudre sont ordinairement suffisantes; quelquefois une simple cuillerée d'huile de ricin ou de magnésie prise le soir en sus de la belladone, complète l'effet que l'on n'obtenait pas avec celle-ci. Lorsque les garde-robes sont régularisées et que chaque jour en se présentant à la même heure à la chaise, le malade obtient une évacuation, on suspend l'emploi de l'huile de ricin, et successivement on diminue la dose de belladone, puis on en cesse l'usage » (Trousseau et Pidoux, t. II, p. 222).

La belladone est d'une efficacité reconnue contre la *colique de plomb* (Malherbe, Guéneau de Mussy, Fonssagrives, Bondet, Soulier). Bondet prescrit 0,10 d'extrait de belladone sous forme de pilules de 0,01 ou 0,02; une toutes les deux heures. Soulier formule des pilules de 0,01 d'extrait et de 0,01 de poudre; 5 le premier jour, et dès le second jour, en cas de persistance des coliques, il ordonne 10 pilules: soit 0,10 d'extrait, 0,10 de poudre, ajoutant un purgatif (miel et soufre préférablement), si la constipation résiste. Dès que les coliques ont cessé, bains sulfureux et iodure de potassium. Soulier remarque que le saturniné montre une tolérance remarquable pour la belladone (*Traité de thérap.*, t. II, p. 79). Ces pratiques sont en somme fort peu différentes de celle indiquée par Trousseau.

6° La belladone a été conseillée dans le traitement du *goître exophtalmique* par Trousseau, Gowers, Smith, Martin-Damourette. La belladone agirait en excitant le grand sympathique dont la paralysie produirait le goître.

J'ai obtenu, à l'aide de l'atropine, la guérison d'un malade atteint de *tachycardie* avec sueurs profuses sans aucun autre signe qui pût faire croire à l'existence d'un goître exophtalmique à forme fruste. L'atropine, donnée dans le but de modérer les sueurs, fit disparaître en même temps la tachycardie. Le malade a été suivi pendant quatre mois; la guérison avait persisté.

Dans l'*urticaire* chronique et rebelle, l'atropine donne de bons résultats (Frantz, Schwimmer, Catrin); elle agit vraisemblablement comme tonique vaso-moteur.

Modes d'administration et doses. — A. **Atropine.** — L'atropine est préférable, à l'intérieur, aux préparations de belladone; elle est active à faible dose; mais, comme elle s'élimine rapidement, il est nécessaire de renouveler la dose.

Gubler trouve trop fortes les doses habituelles de 1 à 4 milligrammes, qui sont capables de produire des symptômes d'atropisme exagéré (dilatation pupillaire, troubles de la vision, et même délire momentané). C'est pourquoi il recommande de débiter par des prises de 1/2 milligramme, et de n'en administrer qu'une seule dans la première journée, sauf à en multiplier graduellement le nombre, de manière à atteindre la *dose efficace*, déterminée par l'apparition des phénomènes physiologiques. Cette dose efficace *varie beaucoup* avec les individus: les malades anémiques, épuisés, inanitiés, sujets aux vertiges, aux palpitations asthéniques, à la céphalalgie anémique, supportent mal la belladone; les sujets sanguins ou ceux qui ont une tendance à l'hyperémie des centres nerveux, la supportent beaucoup mieux (Gubler). Pour les uns, les enfants¹ sont relativement moins sensibles que les adultes à l'action de l'atropine (Fuller, Gubler, Soulier, Comby). Suivant E. Labbée, au contraire, il n'est pas rare de voir se développer des phénomènes d'atropisme avec des doses insignifiantes.

1. Monteverdi rapporte le cas d'une petite fille de 3 ans qui ingéra par mégarde un collyre contenant cinq centigrammes de sulfato d'atropine et qui résista au poison (*Arch. ital. di Pediatria*, 1893).