

#### IV. — ANTAGONISME EN THÉRAPEUTIQUE

I. ANTAGONISME PHYSIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE. — Quelques exemples : muscarine et atropine ; morphine, belladone, antipyrine et digitale ; caféine et digitale ; nitrites et digitale. Dangers et inconvénients des associations médicamenteuses.

II. ANTAGONISME CHIMIQUE. — Exemples nombreux : 1° mélanges médicamenteux avec précipité ; 2° mélanges médicamenteux explosifs ; 3° mélanges médicamenteux caustiques ou toxiques ; 4° médicaments et mélanges médicamenteux déliquescents.

Il est une question utile à envisager, ne serait-ce qu'en quelques mots : l'antagonisme en thérapeutique et les associations médicamenteuses. L'antagonisme peut être *physiologique, thérapeutique, chimique*.

##### I. — Antagonisme physiologique et thérapeutique.

D'après les expériences de Grossmann, la muscarine détermine l'œdème du poumon que l'atropine combat très efficacement. L'atropine deviendrait donc le médicament de l'œdème pulmonaire.

La morphine et la belladone diminuent la sécrétion urinaire ; l'antipyrine ferme le rein. Voilà des médicaments qu'il ne faut jamais prescrire en même temps que la digitale, parce qu'ils peuvent entraver son action diurétique.

Sans que je sache pourquoi, la caféine prescrite en même temps que la digitale a parfois pour effet de diminuer la diurèse au lieu de l'augmenter. Il ne faut pas toujours associer ces médicaments.

Si vous voulez relever la tension artérielle, vous ne prescrivez pas en même temps que la digitale des médicaments qui la dépriment, comme les nitrites et la trinitrine.

Défiez-vous donc des associations médicamenteuses qui peuvent contrarier l'action physiologique et thérapeutique que vous voulez obtenir, qui sont même capables de produire des mélanges bien singuliers et inutiles quand ils ne sont pas dangereux.

Inutile d'insister davantage sur l'antagonisme physiologique et thérapeutique, les quelques exemples que je viens de donner étant suffisants pour en faire comprendre la valeur.

##### II. — Antagonisme chimique.

1° *Mélanges médicamenteux avec précipité*. — On utilise parfois certaines incompatibilités pour former « l'eau blanche » avec le sous-acétate de plomb et l'eau, ou « l'eau phagédénique » avec le bichlorure de mercure et l'eau de chaux. Le plus souvent, ces incompatibilités chimiques doivent être évitées.

Dans une potion, vous faites entrer du perchlorure de fer et du tannin, d'où formation de tannate de fer, et votre thérapeutique devient ainsi celle de la bouteille à l'encre.

On ne doit jamais prescrire le tannin avec les extraits d'opium, de quinquina, de belladone et de toute plante renfermant des alcaloïdes. Car le tannin précipite la morphine, la quinine, l'atropine, etc.

Voici un mélange d'azotate d'argent, de chlorhydrate de cocaïne et d'eau distillée, et vous aboutissez à un précipité blanc caillebotté de chlorure d'argent.

Un jour une malade, femme du monde, à qui on avait pratiqué sur la poitrine un badigeonnage de teinture d'iode, veut faire disparaître rapidement cette vilaine coloration jaune pour aller en soirée. Son médecin conseille l'application de poudre d'amidon. Résultat : les épaules de Madame ont été passées au bleu par la formation d'iodure d'amidon.

L'europhène est incompatible avec l'amidon. Si on



mélange de l'europhène avec une graisse et de l'amidon, la masse ne tarde pas à devenir bleu foncé; la présence de quelques gouttes d'eau accélère le phénomène.

Le protargol et le chlorhydrate de cocaïne dans l'eau distillée se décomposent (précipité d'argent). Pour empêcher cette décomposition et ce précipité, il suffit de substituer l'eau boriquée à l'eau simple.

L'association du sulfate de strychnine et de l'arséniate de soude donne lieu à un précipité granuleux de strychnine. De même, le mélange de solution d'arséniate de soude et de chlorhydrate de quinine produit un précipité de quinine. Règle générale: on ne doit pas associer l'arséniate de soude avec des sels d'alcaloïdes, à moins de ramener au préalable le sel de soude à l'état de sel monométallique par une quantité convenable d'acide (1). C'est là un fait bien peu connu de la plupart des praticiens.

Pas d'eau chloroformée saturée avec le chlorhydrate de cocaïne, ce qui produirait la précipitation du chloroforme en fines gouttelettes au fond du vase, en raison de la solubilité moindre du chloroforme dans l'eau cocaïnée que dans l'eau distillée. Il est alors préférable d'employer l'eau chloroformée non saturée, ou encore d'ajouter au mélange, soit 1 p. 100 d'acide citrique, soit 5 p. 100 d'alcool dans le but d'augmenter la solubilité du chloroforme. Alors la solution devient claire et limpide.

L'association du borate de soude et du chlorhydrate de cocaïne dans une solution destinée à des pulvérisations produit un précipité grumeleux disparaissant incomplètement, même par une forte agitation et capable d'obstruer les appareils. Pour obtenir une solution limpide, il suffit d'ajouter une suffisante quantité de glycérine.

De même, l'addition de glycérine au vin composé d'extrait de quinquina a pour résultat d'empêcher la précipitation de

(1) L. DEVALMONT, *Revue médicale de Normandie*, 1905.

celui-ci et de clarifier le liquide. Voici à ce sujet la formule d'un vin à l'extrait de quinquina que j'emploie avec succès depuis longtemps:

Vin de Lunel.....	400 grammes.
Sirop d'écorces d'oranges amères.....	} à 30 —
Glycérine.....	
Extrait de quinquina.....	20 grammes.
Teinture de coca.....	} à 10 —
Teinture de kola.....	

Filtrez; délayez au préalable le quinquina dans la glycérine pour rendre le vin aussi clair que possible.

Comme la glycérine, la gomme arabique peut favoriser la limpidité de certains mélanges, ainsi que le démontre le fait suivant: Lorsqu'on réunit à parties égales le vin de quinquina gris et le sirop d'iodure de fer, le mélange est très trouble et d'apparence désagréable; il reste au contraire très limpide lorsque le sirop ferreux contient de la gomme arabique. Celle-ci, d'une façon générale, suffit pour éviter les incompatibilités nombreuses que l'on rencontre à chaque instant dans les potions à base d'extrait de quinquina (1).

Par contre, la gomme, en raison de ses propriétés oxydantes, peut être cause de diverses altérations atteignant les substances qui lui sont jointes, et se manifestant soit par une coloration particulière, soit par un précipité: coloration bleue avec la résine de gaïac; rose, puis noire avec le phénol; violette, puis précipité bleu sale avec le naphthol A; rouge-orange, puis précipité grenat avec le gaïacol en solution aqueuse; bleue avec le pyramidon, etc. En un mot, il ne faut pas employer le sirop de gomme dans les préparations contenant des composés organiques et principalement des phénols. C'est ainsi qu'il y a incompatibilité entre le sirop de gomme et toutes les préparations opiacées liquides (laudanum, élixir parégorique, gouttes noires anglaises, en raison de la morphine), la teinture et les pré-

(1) ROBERT, *Thèse de doctorat en pharmacie*. Montpellier, 1903. — A. ASTRUC et J. ROBERT, *Bull. des sc. pharmacologiques*, 1904.



parations liquides d'aloès, la teinture de gaïac, les préparations liquides aromatisées à la vanilline (1).

Souvent, l'inconvénient de ces diverses colorations ou de ces précipités n'est pas bien grave, puisque le principe actif ne subit aucune altération. Mais il n'en est pas de même lorsque l'on prépare, par exemple, le sirop de Gibert avec le sirop de quinquina. Alors, la préparation prend une coloration blanc jaune sale due à la précipitation des alcaloïdes du quinquina à l'état d'iodomercures, insolubles dans les acides faibles (tartrique, citrique), dans l'acide chlorhydrique dilué, ce qui explique alors la grande diminution d'action thérapeutique du mélange.

Le mélange de teinture d'*Hydrastis canadensis*, avec celle d'*Hamamelis virginica*, ainsi que celui d'autres teintures (colombo, badiane, quinquina, coca, noix vomique, rhubarbe, etc.) donne lieu à un trouble qui disparaît par l'addition de glycérine égale au poids des deux teintures, ou encore par addition d'une goutte d'acide chlorhydrique par 15 grammes de teinture, ou enfin de quelques gouttes d'une solution concentrée d'acide citrique (alcool à 90° et acide citrique, parties égales).

L'adjonction de l'eau de laurier-cerise dans les solutions pour injections hypodermiques présente des inconvénients. Ces solutions sont plus douloureuses et deviennent troubles, et, quand elles finissent par s'éclaircir, elles laissent parfois au fond du flacon un précipité sous forme d'un dépôt blanc, notamment lorsqu'il s'agit de l'ergotinine. L'addition de l'eau de laurier-cerise, faite dans le but d'éviter le développement des mycodermes, serait inutile, puisque toutes ces solutions devraient être stérilisées à l'autoclave (2).

2° *Mélanges médicamenteux explosifs.* — Contre une sciatique, vous avez la mauvaise idée de prescrire un liniment composé d'essence de térébenthine et de teinture

(1) BOURQUELOT, *Journ. de pharm. et chimie*, 1904.

(2) A. BARILLÉ, *Arch. de méd. et de pharm. militaires*, 1905.

d'iode. Or l'iode se mélange avec explosion dans ce véhicule.

Une mixture proposée contre le lumbago par Burggraëve (avec teinture d'iode, ammoniacque et collodion) n'est pas sans danger, en raison de la formation d'iodure d'azote, très facilement explosible par le choc et la chaleur.

Une poudre composée d'iodol et d'oxyde jaune de mercure peut donner lieu à une véritable explosion.

L'aristol (composé d'iode et thymol) est incompatible avec les corps qui possèdent de l'affinité pour l'iode : alcalis, ammoniacque, oxydes métalliques, sublimé, etc. L'aristol est décomposé et l'iode mis en liberté, d'où production d'iodure d'azote, corps détonant.

Le chlorate de potasse ne doit être associé à aucune matière organique. Car ce corps, par suite de sa décomposition facile sous l'influence d'une faible élévation de température, cède son oxygène à la matière organique formée de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et quelquefois d'azote, et donne des produits d'oxydation avec dégagement de chaleur tel que le mélange peut être projeté à la figure de l'opérateur avec le vase qui le renferme. — Le chlorate de potasse détone donc quand on le soumet à la trituration en présence du charbon, du soufre, des métaux à l'état pulvérulent, de l'amidon, du sucre, et en général de toutes les matières organiques. Un pharmacien faisant une masse pilulaire composée d'hypophosphite de chaux, de lactate de fer et de chlorate de potasse, fut blessé par l'explosion, au point de garder le lit pendant deux semaines (1). En général, il faut éviter d'associer le chlorate de potasse avec les hypophosphites, les nitrites et les sels ferreux.

Le permanganate de potasse se conduit également comme une substance très instable et explosible en présence des matières organiques. Il y a incompatibilité entre le permanganate de potasse et la glycérine, les essences, l'alcool, les huiles, les alcaloïdes, le phénol, etc. Les mêmes incompati-

(1) E. DUPUY, *La formule médicale*. Paris, 1897.



bilités existent pour l'acide chromique et le bichromate de potasse, composés également riches en oxygène et dont l'association avec certains produits organiques peut être dangereuse (1).

Le chlorure de chaux associé au soufre, aux sulfures, aux essences, produit des mélanges explosibles et inflammables.

Le mélange avec chlorate de potasse, oxalate de fer et bichlorure de mercure, lequel peut être prescrit dans la syphilis, donne une véritable explosion si on vient à le triturer dans un mortier.

On a prescrit l'association du charbon ou de la poudre de quinquina au chlorate de potasse pour une poudre dentifrice. Or, avant d'enlever la mâchoire du malade, elle a produit son effet explosif dans le mortier du pharmacien.

Deux parties de glycérine et une partie d'acide chromique forment un mélange... étonnant et détonant. Ainsi, la polypharmacie devient quelquefois la thérapeutique par les explosifs.

3° *Mélanges médicamenteux caustiques ou toxiques.* — Il y a des associations médicamenteuses qui deviennent très caustiques ou toxiques, même lorsqu'on prescrit les médicaments, non pas seulement en même temps, mais l'un après l'autre.

Si vous laissez prendre du bromure de potassium immédiatement après l'ingestion de simples pastilles de chlorate de potasse, vous pouvez avoir, par suite du dégagement du brome, des effets très irritants pour l'estomac, surtout lorsque le contenu de celui-ci est très acide.

L'association de l'eau oxygénée et du bromure de potassium produit des bromates très irritants. — Pour la même raison,

(1) Sur ma demande et sous ma direction, mon interne en pharmacie d'alors, M. LAUVISSIER, a consacré quelques articles intéressants à l'étude des incompatibilités médicamenteuses et des associations médicamenteuses explosives (*Journal des Praticiens*, 1894).

la paraldéhyde ne doit pas être utilisée comme hypnotique chez un malade soumis à un traitement ioduré (mise en liberté de l'iode).

Un médecin cautérise une plaie phagédénique avec le nitrate d'argent, puis la saupoudre avec l'iodoforme. Rien de plus naturel, n'est-ce pas? Eh bien, ce mélange met en liberté de l'acide azotique qui brûle très douloureusement le malade, et comme il se forme ensuite de l'iodure d'argent qui se décompose à la lumière, la plaie prend une coloration noirâtre, analogue à celle de la gangrène.

Si l'on frictionne la peau avec une pommade iodurée, après des frictions à l'onguent napolitain, il y aura formation d'iodure de mercure et de potasse caustique capable de déterminer la vésication.

Dans le traitement du muguet, on est dans l'habitude de prescrire, à titre d'alcalin, le collutoire suivant : glycérine 30 grammes, borate de soude 4 grammes, bicarbonate de soude 2 grammes. Or, le mélange de glycérine et borax fournit un liquide extrêmement acide qui décompose le bicarbonate de soude, d'où éclatement possible du flacon. Le médecin a cru prescrire un collutoire alcalin, quand il devient acide.

Il arrive quelquefois de prescrire en même temps de l'iodure de potassium à l'intérieur et du calomel en collyre sec. Or, l'iode s'éliminant par la surface conjonctivale, il peut se former à ce niveau un iodure de mercure assez caustique.

Le calomel à la vapeur et la magnésie calcinée forment un mélange pouvant donner naissance à de l'oxyde de mercure et à du chlorure de magnésium.

On a dit qu'il fallait à tout prix éviter de prescrire le calomel avec des boissons salées (chlorure de sodium) pour éviter la formation du bichlorure de mercure ou sublimé, qui est très toxique. Voici la vérité à ce sujet : le calomel associé au chlorure dans l'estomac (milieu acide) est peu, ou n'est pas toxique. Cette association dans l'intestin (milieu



alcalin) devient réellement toxique. Donc il ne faut jamais associer le calomel et un chlorure dans les lavements.

Vous prescrivez du calomel dans un looch blanc. Résultat : looch blanc passant au noir par formation de mercure et de chlorure mercurique, et possibilité d'empoisonnement. Il en est de même de l'association du calomel et de l'eau de laurier-cerise.

Il ne faut jamais oublier que l'oxyde blanc d'antimoine (antimoine diaphorétique lavé) n'est pas toxique, même à haute dose. Mais l'oxyde d'antimoine est légèrement soluble dans les acides de l'estomac, d'où empoisonnement possible.

Si, plusieurs jours après avoir administré l'oxyde blanc d'antimoine, on prescrit de la limonade tartrique, il y aura production d'émétique, d'où nausées et vomissements.

4° *Médicaments et mélanges déliquescents* — Il y a des médicaments, ou encore des mélanges médicamenteux, plus ou moins déliquescents; ils ne doivent donc pas être prescrits en cachets.

Parmi les médicaments déliquescents par eux-mêmes, il y a lieu de signaler : le glycérphosphate de soude, les phosphates acides de chaux, de soude, de potasse; l'iodure et le bromure de sodium, le chlorure de calcium cristallisé, le chlorure de strontium, le chloral, qui finit par couvrir les cachets de taches huileuses; la pipérazine, le citrate de fer ammoniacal, le tartrate ferrico-potassique, etc.

Parmi les mélanges médicamenteux devenant déliquescents : l'antipyrine avec le salicylate de soude, terpine et carbonate de gaïacol, naphтол et salol avec le camphre; antipyrine et chloral, résorcine, bromure de camphre avec chloral, salol, thymol; acétanilide avec chloral, menthol, thymol, résorcine; phénacétine avec naphтол B, chloral, phénol; uréthane avec antipyrine, naphтол B, camphre, chloral, résorcine, acide salicylique, thymol, salol. En un mot, tous les corps de la série aromatique (phénols,

antipyrine, acétanilide, camphre, etc.) mélangés entre eux donnent très souvent des corps pâteux ou liquides.

Les iodures alcalins et alcalino-ferreux, les aristols sont décomposés par l'oxygène de l'air, d'où coloration du cachet.

Il y a des incompatibilités d'ordre physico-chimique. Ainsi, les cachets de salicylate de soude ou d'antipyrine sont très irritants pour la muqueuse gastrique. A la suite de l'emploi de cachets de salicylate, on a vu survenir quelques érosions stomacales. D'une façon générale, les deux médicaments pris en cachet doivent être, au moment de leur administration, dilués dans au moins vingt fois leur poids d'eau (1).

Parmi bien d'autres faits, ceux que j'ai cités suffisent pour démontrer les dangers de certaines associations médicamenteuses et de la polypharmacie. Les potions composées de cinq ou six substances différentes, les vieux électuaires qui en renferment encore davantage, toute cette thérapeutique d'apothicaire sont d'un autre âge, et je conseille de n'employer à la fois qu'un seul médicament, les alcaloïdes ou glucosides, dont l'action physiologique et thérapeutique vous soit bien connue. Sans cela, vous pourriez arriver à des succès ou même à des erreurs thérapeutiques; vous pourriez aussi vous reconnaître dans cette histoire :

Un jour, à un examen de doctorat, le professeur Bouchardat demande au candidat de lui formuler une potion contre la diarrhée. Ce dernier prescrit une véritable bouillabaisse thérapeutique : le julep gommeux traditionnel additionné de 10 grammes de sous-nitrate de bismuth, de phosphate de chaux, d'extraits de cachou et de ratanhia, de sirop de grande consoude, de laudanum. « Très bien, dit l'examineur; mais il y manque une chose très importante. » Étonnement de l'élève! « Il y manque encore, —

(1) BRISSEMORET, Des médicaments qu'il ne faut pas prescrire en cachets (*Journal des Praticiens*, 1897).



ajoute malicieusement Bouchardat, — il y manque... une hache pour couper le morceau. »

En résumé, les formules les plus simples sont les meilleures. Avec des formules composées de plusieurs médicaments (et l'on m'en a montré un jour où plus de dix drogues actives étaient ainsi réunies), on peut paraître plus savant pour un public ignorant, mais on ne sait pas ce que l'on fait au point de vue physiologique, et l'on est parfois coupable de méfaits thérapeutiques. On donne presque raison à la boutade de Voltaire, qui reprochait aux médecins de son temps de mettre dans un corps qu'ils ne connaissent pas des médicaments qu'ils connaissent encore moins.

De grâce, un peu plus de raisonnement, un peu moins d'empirisme, un peu plus de physiologie en thérapeutique !

## APPAREIL DIGESTIF

### V. — PRINCIPES D'HYGIÈNE ALIMENTAIRE

- I. INTOXICATION PAR LE RÉGIME CARNÉ. — Durée de la vie abrégée par le régime alimentaire. Alimentation et tube digestif de l'homme. Fatigue matinale et neurasthénie du matin. Insomnie et vertiges d'origine toxique, non dyspeptique. Suralimentation carnée et surmenage des organes digestifs. — Hyperchlorhydrie. Grande toxicité des ptomaines. Empoisonnement alimentaire lent et continu.
- II. MALADIES PAR SURALIMENTATION CARNÉE. — Goutte, uricémie, gravelle, diabète, maladies des reins et de l'estomac, dermatoses, maladies nerveuses et neurasthénie, athérome artériel et artériosclérose, dyspnée toxico-alimentaire, asthme, migraine, appendicite, cancer, tuberculose.
- III. INFLUENCE DU RÉGIME ALIMENTAIRE. — Dégénérescence de l'humanité par la taille et les muscles. *a.* Valeur nutritive et digestive des aliments. Préparations culinaires. — *b.* Les rations alimentaires : rations de sédentarité, d'immobilité, de travail. — *c.* Rapports du régime et de la force musculaire. Trois groupes de substances dans l'alimentation humaine : matières albuminoïdes, hydrates de carbone, graisses. — *d.* Rapports du régime et du travail intellectuel. Longévité par le régime végétarien. — *e.* Influence du régime alimentaire sur le moral. — *f.* Influence du régime sur l'esthétique.

#### I. — Intoxication par le régime carné.

« L'homme ne meurt pas ; il se tue, » a dit Sénèque. Telle est la traduction libre de cette phrase : *non accipimus brevem vitam, sed facimus* : La vie n'est pas courte par elle-même ; c'est nous qui l'abrégeons.

L'homme se tue par les excès en rapport avec les raffinements de la civilisation, beaucoup par un régime alimentaire contre nature, et la moyenne de la vie humaine qui devrait être d'un demi-siècle, s'est abaissée progressivement jusqu'à quarante et même trente-cinq ans. Au sujet du régime alimentaire, voici quelques opinions émises au nom de l'anatomie, de la physiologie, de l'hygiène :