

une compression modérée au moyen d'un poids posé sur le filtre dans l'entonnoir même, dès que le liquide dont il est imbibé cesse de couler spontanément.

On prend, dans un vase à précipité, un tiers de la liqueur alcoolique chargée des alcaloïdes de l'opium, et, à l'aide d'une burette graduée, on y verse goutte à goutte de l'ammoniaque, en ayant soin d'agiter pendant l'affusion, jusqu'à ce que la solution en renferme un très-léger excès appréciable à l'odorat. On y réunit alors les deux autres tiers de la liqueur, dans lesquels on verse immédiatement le double du volume d'ammoniaque employé dans la première partie.

Après avoir agité vivement le mélange avec un tube de verre pendant quelques minutes, puis à plusieurs reprises pendant deux heures, on abandonne le vase au repos durant douze à quinze heures. La réaction au bout de ce temps est terminée, et au fond du vase se trouve un dépôt cristallin, peu cohérent et à peine coloré, qui est constitué par la morphine et la narcotine, que l'ammoniaque a précipitées de leurs combinaisons solubles.

Le dépôt mixte de morphine et de narcotine est recueilli et égoutté sur un petit filtre Berzelius, puis lavé avec de l'alcool très-faible (40°), que l'on instille goutte à goutte jusqu'à ce qu'il passe incolore. Le filtre est séché à + 100 degrés, et le précipité d'alcaloïdes est détaché avec grand soin et introduit dans un petit mortier de verre. Afin de séparer la narcotine de la morphine, on broie le dépôt dans le mortier une première fois avec 25 grammes de chloroforme, que l'on verse sur un petit filtre Berzelius sec et taré; puis on renouvelle le même traitement au moyen d'une dose égale de chloroforme. On fait tomber le dépôt de morphine humecté de chloroforme sur le même filtre, et on lave le mortier avec de petites quantités de ce même véhicule, afin d'éviter toute perte et de compléter la séparation des dernières traces de narcotine qui peuvent rester sur le filtre.

Le filtre chargé de morphine est séché à + 100 degrés, et, lorsque la pesée ne varie plus, la différence entre son poids et celui du filtre vide donne la quantité de morphine contenue dans 50 grammes d'opium.

Si l'on veut connaître la proportion de narcotine renfermée dans ce même opium, il suffit de soumettre le chloroforme à l'évaporation; ce liquide laisse la narcotine sensiblement pure comme résidu. »

**HISTOIRE CHIMIQUE DE L'OPIMUM.** — Il est peu de matières qui aient été examinées par un plus grand nombre de chimistes et avec autant de soin que l'opium. C'est une mine toujours nouvelle, où l'on a constamment fait des découvertes toutes les fois qu'on a voulu la scruter avec soin et persévérance. Parmi les chimistes qui ont le plus avancé son étude, on doit citer Séguin, Derosne, Sertuerner, Robiquet, Pelletier, Couerbe, etc. A la suite de ses belles recherches

sur l'opium, Derosne, ayant tenté quelques essais sur des animaux avec le principe qu'il avait obtenu en traitant le solum d'opium par le carbonate de potasse, observa que tous les animaux soumis à ses expériences furent malades, et éprouvèrent une série d'accidents que l'opium lui-même aurait pu produire, pris à forte dose. Cette remarque importante, qui fut la première à fortifier la conjecture déjà exprimée par Vauquelin, que les substances végétales pouvaient avoir leurs propriétés à des principes particuliers encore inconnus, aurait illustré ce travail, le plus complet et le plus recommandable de tous ceux publiés jusque-là sur l'opium, si, par tant d'autres faits qu'on y voit signalés, il n'en eût été aussi le plus intéressant et le plus instructif. Quand, plus tard, Sertuerner appela morphine ce même principe étudié par Derosne, en le classant avec hardiesse, et, malgré une sorte de probabilité, parmi les alcalis, ravissant ainsi la gloire de cette remarquable découverte à son véritable auteur, qui n'avait laissé, pour ainsi dire, que le mot à former, Sertuerner avait aussi reconnu que la morphine, prise à petites doses, représentait, par ses effets, l'action d'une quantité d'opium bien plus considérable. Mais un phénomène remarquable n'avait point échappé à l'attention de Derosne pendant ses nombreuses opérations : il avait été frappé du caractère d'alcalinité que lui avait offert la substance précipitée des dissolutions d'opium par des carbonates alcalins, et en même temps surpris de ne pas retrouver ce même caractère dans la substance cristalline qui lui était fournie par la simple évaporation des dissolutions d'opium. Robiquet jeta une clarté vive et nouvelle sur ce point important du travail de Derosne ; il démontra l'existence simultanée de deux substances cristallines distinctes dans l'opium, l'une neutre et l'autre alcaline, sans rien préjuger sur la cause essentielle de cette propriété.

La méconine, la narcéine, la thébaïne et la codéine, l'opianine, la porphyroxine, la papavérine, ont été successivement découvertes par MM. Pelletier, Dublanc, Couerbe, Robiquet, Merck.

La morphine, sans contredit, doit être placée au premier rang parmi les principes actifs de l'opium. Cette base organique représente assez fidèlement l'action physiologique de ce produit : cependant il faudrait se garder de croire à une identité absolue. Si l'on ne considère que l'action sur les animaux les plus élevés dans la série, la ressemblance est grande; les centres nerveux sont ébranlés par les sels morphiques, comme par les préparations pharmaceutiques d'opium. Mais si l'on compare l'action de la morphine et de l'opium sur les animaux plus bas placés dans la série animale, la ressemblance ne se maintient plus. En effet, sans descendre plus bas que les poissons, on trouve que l'opium, à même dose, agit sur ces animaux avec trois ou quatre fois plus d'énergie que les sels de morphine. Ce n'est pas à la narcotine qu'il faut attribuer cette différence d'action; car cette base est d'une grande innocuité, au moins quand elle n'a pas été altérée.



Si la morphine, la codéine, la narcotine, ne représentent pas toutes les propriétés de l'opium, il faut rechercher ce complément d'action ou dans les principes divers qu'on a signalés dans ce produit, tels que thébaïne, papavérine, opianine, narcéine, ou peut-être en quelque autre principe que de nouvelles recherches feront connaître. Ce principe actif, qui n'est ni la morphine, ni la codéine, ni la narcotine, doit avoir une grande énergie, car ce produit agit sur les êtres inférieurs avec une puissance assez considérable.

Ce n'est plus sur le système nerveux central que se porte spécifiquement l'action de cette substance agissante de l'opium, mais sur toute l'économie vivante. Je regarde que cette ou ces matières doivent avoir une grande analogie avec les alcalis âcres qu'on a extraits des espèces des genres *Chelidonium* et *Glaucium*.

Le genre *Papaver* se rapprocherait, sous ce rapport, des genres qui, avec lui, constituent la famille des papavéracées.

Depuis que ceci est écrit, M. Cl. Bernard a fait des expériences très-intéressantes sur l'action comparée des divers principes de l'opium sur les animaux; nous allons en donner le résumé :

« L'injection dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un centimètre cube d'une dissolution de chlorhydrate de morphine à 5 pour 100, contenant par conséquent 5 centigrammes de sel, suffit très-bien pour endormir profondément un jeune chien de moyenne taille.

« On peut doubler, tripler et même décupler la dose, et produire ainsi un sommeil de plus en plus profond, sans autres inconvénients que quelques accidents insignifiants pour la vie de l'animal.

« Les animaux ne sont pas insensibles; cependant, si le sommeil causé par la morphine est très-profond, la sensibilité se trouve considérablement émoussée, en même temps que les nerfs de la sensibilité sont devenus très-paresseux. En effet, quand on pince les extrémités, même avec force, l'animal ne manifeste d'abord aucune sensation douloureuse, de sorte qu'on le croirait insensible; mais après l'épreuve répétée deux ou trois fois, l'animal éprouve de la douleur et s'agite.

« La durée et l'intensité du sommeil morphéique sont naturellement en rapport avec la dose de la substance absorbée; mais ce qu'il importe d'examiner ici, c'est la nature du réveil qui est caractéristique. Les chiens, en se réveillant, ont constamment le même aspect; ils sont souvent effarés, les yeux hagards, le train postérieur surbaissé et à demi paralysé, ce qui leur donne la démarche tout à fait analogue à celle d'une hyène. Quand on appelle les chiens dans cet état, ils se sauvent comme effrayés; ils ne reconnaissent pas leur maître et cherchent à se cacher dans les endroits obscurs. Ces troubles intellectuels des animaux ne durent quelquefois pas moins de douze heures, et ce n'est qu'après ce temps que l'animal est revenu à son humeur normale.

« Si nous comparons maintenant le sommeil de la codéine à celui de la morphine, nous verrons qu'ils diffèrent essentiellement l'un de

l'autre. 5 centigrammes de chlorhydrate de codéine injectés sous la peau peuvent également suffire pour endormir un jeune chien de taille moyenne. Si les chiens sont adultes ou plus grands, il faut également augmenter la dose pour obtenir le même effet. Mais quelle que soit la dose, on ne parvient jamais à endormir les chiens aussi profondément par la codéine que par la morphine. L'animal peut toujours être réveillé facilement, soit par le pincement des extrémités, soit par un bruit qui se fait autour de lui.

« La codéine émousse beaucoup moins la sensibilité que la morphine et elle ne rend pas les nerfs paresseux comme elle. Mais c'est surtout au réveil que les effets de la codéine se distinguent de ceux de la morphine. Les animaux codéinés à dose égale se réveillent sans effarement, sans paralysie du train postérieur et avec leur humeur naturelle; ils ne présentent pas ces troubles intellectuels qui succèdent à l'emploi de la morphine.

« Le sommeil produit par la narcéine participe à la fois de la nature du sommeil de la morphine et de la codéine, en même temps qu'il en diffère. La narcéine est la substance la plus somnifère de l'opium; à doses égales, avec la narcéine les animaux sont beaucoup plus profondément endormis qu'avec la codéine, mais ils ne sont pourtant pas abrutis par un sommeil de plomb comme avec la morphine. Leurs nerfs de sensibilité, quoique émoussés, ne sont point frappés d'une paresse très-appreciable, et les animaux manifestent assez tôt les sensations douloureuses à la suite du pincement des extrémités. Mais ce qui caractérise plus particulièrement le sommeil narcéine, c'est le calme profond et l'absence de l'excitabilité au bruit que nous avons remarqués dans la morphine et trouvés au *summum* d'intensité dans la codéine. Au réveil, les animaux endormis par la narcéine reviennent vite à leur état naturel. Ils ne présentent qu'un beaucoup moindre degré la faiblesse du train postérieur et l'effarement, et en cela le réveil de la narcéine se rapproche de celui de la codéine.

« *Propriétés toxiques des alcaloïdes de l'opium.* — Les six alcaloïdes de l'opium sont tous des poisons, mais il n'y a aucune relation à établir entre leurs propriétés toxiques et leur action soporifique. J'ai été amené à faire des recherches sur l'action toxique de ces substances, parce que j'avais observé, en stupéfiant les animaux pour des opérations physiologiques, que l'extractif gommeux d'opium était relativement plus dangereux que la morphine (1). En effet, les expériences me montrèrent bientôt que la morphine était un des alcaloïdes les moins toxiques de l'opium, et que la thébaïne en était le principe le plus actif comme poison. Pour donner une idée de la différence qui existe entre les deux alcaloïdes, je dirai que: un centigramme de chlorhydrate de thébaïne dissous dans 2 centimètres

(1) Il y a longtemps que j'ai constaté cette différence pour les animaux qui vivent dans l'eau. (Voy. *Recherches sur la végétation, appliquée à l'agriculture.*)



cubes d'eau distillée et injecté dans les veines d'un chien du poids de 7 à 8 kilogrammes, le tue en cinq minutes, tandis que j'ai pu injecter jusqu'à 2 grammes de chlorhydrate de morphine dans les veines d'un animal de même taille, sans amener la mort. Après la thébaïne arrive, pour la toxicité, la codéine, qui est également beaucoup plus dangereuse que la morphine. L'opinion contraire existe parmi les médecins qui prescrivent chez l'homme la codéine à plus haute dose que la morphine. La cause d'erreur est venue de ce que, dans l'usage, la morphine produit, très-vite et bien longtemps avant qu'on ait atteint une dose toxique, des accidents tels que céphalalgie et vomissements, tandis que la codéine, qui endort peu, ne produit point ces accidents au même degré, quoique beaucoup plus toxique. La dose de chlorhydrate de codéine qui, injectée dans les veines, tue un chien, est bien inférieure à la dose de chlorhydrate de morphine qui peut être injectée de même sans amener la mort.

» Mais les principes de l'opium sont à la fois toxiques et convulsifs, c'est-à-dire qu'ils amènent la mort avec des convulsions tétaniques violentes. Ces convulsions sont suivies, pour quelques-uns d'entre eux, et particulièrement pour la thébaïne, de l'arrêt du cœur et d'une rigidité cadavérique rapide, comme cela se voit pour les poisons musculaires. La narcéine fait seule exception : elle n'est point excitante ni convulsivante ; portée à dose toxique, les animaux meurent dans le relâchement.

» *Conclusions et réflexions.* — Il y a trois propriétés principales dans les alcaloïdes de l'opium : 1° action soporifique ; 2° action excitante ou convulsivante ; 3° action toxique.

» Voici l'ordre dans lequel on peut ranger les six principes que j'ai étudiés, relativement à ces trois propriétés. Dans l'ordre soporifique, nous avons au premier rang la narcéine, au second la morphine, et au troisième la codéine. Les trois autres principes sont dépourvus de propriété soporifique. Dans l'ordre convulsivant, nous trouvons : 1° la thébaïne ; 2° la papavérine ; 3° la narcotine ; 4° la codéine ; 5° la morphine ; 6° la narcéine. Dans l'ordre de l'action toxique, nous avons : 1° la thébaïne ; 2° la codéine ; 3° la papavérine ; 4° la narcéine ; 5° la morphine ; 6° la narcotine.»

Je ne saurais trop le répéter, les expérimentations sur les animaux nous fournissent de vives lumières pour les applications thérapeutiques, mais il faut se garder d'appliquer aveuglément ces données expérimentales à l'homme en santé et surtout à l'homme malade ; cette observation est particulièrement vraie pour les médicaments narcotiques. Certes, les expériences de M. Bernard démontrent clairement que les trois alcaloïdes hypnotiques de l'opium diffèrent par autre chose que par l'intensité de leur action ; mais il ne faut point appliquer à priori à l'homme les différences observées chez les animaux. Par la puissance soporifique sur l'homme, je placerais la morphine au premier rang avant la narcéine, et pour sa puissance toxique, après la thébaïne.

Il est fort remarquable que plusieurs matières premières médicamenteuses renferment chacune deux ou trois alcaloïdes, ayant des propriétés thérapeutiques des plus analogues, dans les quinquinas, quinine et cinchonine, dans la noix vomique, strychnine et brucine, dans l'opium, morphine, codéine, et narcéine. Une étude préparatoire pouvait faire croire à une identité d'action, mais un examen plus suivi révèle des différences souvent très-importantes. C'est ainsi qu'on a cru longtemps à l'identité d'action de la quinine et de la cinchonine ; les observations que j'ai publiées en commun avec MM. DeLondre et Giraud démontrent bien que sous certains rapports les différences sont très-considérables. Outre l'énergie d'action, il existe entre la brucine et la strychnine des propriétés physiologiques différentes, mais elles sont moins prononcées. La morphine et la codéine se touchent par bien des points ; mais les dissemblances se dessinent mieux pour la narcéine, la question d'intensité étant mise à part. Comme le dit M. Bernard, ces études sont des plus difficiles, elles réclament pour être menées à bonne fin toute la sagacité du physiologiste, et des études suivies au lit du malade.

Voici la liste des matières qu'on a extraites de l'opium : 1° morphine ; — 2° codéine ; — 3° narcotine ; — 4° opianine ; — 5° porphyroxine ; — 5 bis papavérine ; — 6° acide méconique ; — 7° acide lactique ; — 8° résine ; — 9° huile grasse ; — 10° pseudo-morphine ? ; — 11° thébaïne ou paramorphine ; — 12° méconine ; — 13° narcéine ; — 14° bassorine ; — 15° gomme ; — 16° caoutchouc ; — 17° ligneux ; — 18° albumine ; — 19° principe vireux volatil. M. Smith a signalé l'existence d'un alcaloïde nouveau dans les eaux-mères alcooliques provenant de la préparation de la morphine, il le nomme *cryptopianine*.

Parmi ces matières, six au moins sont alcalines, savoir : la morphine, la codéine, la narcotine, la narcéine, la papavérine et la thébaïne ; les deux premières sont à l'état salin dans l'opium, et sous forme d'une combinaison soluble dans l'eau. Il y a dans l'opium quatre matières acides : l'acide méconique, l'acide brun extractif, la résine et l'huile grasse ; les autres principes sont ou neutres, ou leurs réactions acides ou basiques ne sont pas encore bien connues. Pour procéder avec ordre dans ce dédale obscur, nous allons commencer par faire connaître les propriétés essentielles de tous les principes de l'opium, puis nous donnerons les moyens de les séparer et d'obtenir d'une manière sûre et économique ceux qui sont employés en médecine.

» *Principe vireux volatil.* — Sa nature chimique n'est pas connue ; on sait seulement qu'il existe, et qu'il donne à l'opium son odeur.

» *Acide méconique.* C<sup>14</sup> H<sup>4</sup> O<sup>14</sup>. — Découvert par Séguin, puis étudié par Suertuener, et enfin d'une manière complète par M. Robiquet. On le prépare en traitant le méconate de chaux délayé dans l'eau par de l'acide chlorhydrique à l'aide d'une température de 90 degrés à plusieurs reprises ; l'acide méconique cristallise par le refroidissement sous forme de belles écailles blanches, transparentes, solubles dans