injectées en une fois, provoquent des phénomènes de paralysie générale, avec conservation de l'excitabilité des nerfs moteurs et des muscles striés (Moreno y Maïz). Buchheim et Eisenmenger n'ont jamais pu observer que de l'affaiblissement et des phénomènes de paralysie ; la courbe musculaire, chez une grenouille sur laquelle avaient agi, pendant un quart d'heure, 0,0025 d'acétate de cocaïne, ressemblait presque exactement à celle de la caféine et de la théobromine.

Chez les animaux à sang chaud (cochons d'Inde, lapins, rats), on a noté aussi des spasmes cloniques et toniques, la dilatation des pupilles et des phénomènes de paralysie générale, au milieu desquels les animaux succombaient. Les doses employées par Moreno et Schroff, pour produire ces résultats, présentent de grandes différences.

Chez l'homme, Schroff, dans ses expériences sur lui-même, note les phénomènes suivants : embarras du sensorium, obscurité de la pensée, difficulté de l'ouïe. Fronmüller a éprouvé les phénomènes suivants : vertiges, délire, bourdonnements d'oreille, dilatation des pupilles, sentiment de faiblesse très marqué, éructations, vomissements, respiration et circulation d'abord accélérées, puis ralenties; dans quelques cas, sommeil. Chez un homme (Ploss) il s'est produit, sous l'influence de 1,5 de cocaïne, de la sécheresse dans la bouche et le pharynx, de la soif, des douleurs abdominales, vomissements, vertiges, dépression des forces, avec conservation entière de la connaissance; mais l'individu était en même temps sous l'influence de l'alcool, ce qui réduit la valeur de cette observation.

La cocaïne a toujours pu être retrouvée dans l'urine.

Usages thérapeutiques. — Nuls.

Produit contenant de la cocaïne.

COCA. — Les feuilles de coca contiennent, outre la cocaïne, un second alcaloïde, l'*hygrine*, qui, d'après Wöhler, s'est montré entièrement inactif chez les lapins.

Action physiologique. — D'après les relations des voyageurs (Tschudi), les Indiens mâchent les feuilles de coca mêlées avec de la chaux, ce qui leur permet de supporter pendant longtemps de grandes fatigues, malgré l'insuffisance de l'alimentation.

D'après Gazeau, les feuilles de coca mâchées produiraient les phénomènes suivants (en partie contradictoires) : diminution de la sécrétion salivaire, diminution de la sensibilité de la bouche, du pharynx et de l'estomac, d'où possibilité de supporter plus longtemps la faim ; d'un autre côté, accélération de la digestion, augmentation de la quantité de l'urine ; point de phénomènes narcotiques (1).

(1) [Il résulte encore des recherches de Gazeau, faites sur lui-même, que la coca possède la propriété d'activer les combustions organiques. Sous son influence, l'élimination de l'urée a augmenté, le poids du corps a diminué notablement, la température s'est un peu élevée, le nombre des pulsations artérielles s'est accru, la respiration s'est accélérée. La coca activerait donc les combustions organiques.]

Mantegazza a vu de petites doses exciter la digestion ; des doses moyennes, exciter le système nerveux, augmenter la force musculaire ; des doses élevées, accélérer la respiration et les contractions du cœur, provoquer de la fièvre, des hallucinations et du délire.

Schroff, ayant ingéré 9 grammes d'une préparation de coca supérieure, n'a observé aucune amélioration de la force digestive ; sous l'influence de doses plus élevées, il s'est manifesté une excitation extraordinaire du système vasculaire et des fonctions cérébrales, avec accroissement de la force musculaire.

Des recherches plus exactes seraient nécessaires pour qu'il fût permis de porter un jugement.

Quant à l'*emploi thérapeutique*, il a fait l'objet de quelques recherches, encore bien insuffisantes. Il semble pourtant permis de dire que cet emploi est superflu ; il n'a d'ailleurs été guère recommandé que par la spéculation mercantile (1).

§ 3. — ALCALOÏDES DE L'OPIUM : MORPHINE, CODÉINE, NARCÉINE, PAPAVÉRINE, NARCOTINE, THÉBAÏNE.

Avant d'étudier l'opium lui-même, nous ferons l'étude de ses *alcaloïdes principaux à l'état de pureté;* ce qui nous permettra d'être plus bref à l'égard de l'opium et d'éviter les répétitions.

L'*opium* (2), suc qui s'écoule d'incisions faites à la capsule verte du *Papaver somniferum*, est composé, comme tous les sucs végétaux, d'éléments très variés; ses principes les plus actifs au point de vue physiologique appartiennent presque tous au groupe des alcaloïdes ; on a compté dans l'opium jusqu'à vingt de ces principes.

Les mieux connus sont : *morphine*, *codéine*, *papavérine*, *narcotine*, *thébaïne*, *porphyroxine*, *opianine*, *métamorphine*, *cryptopine*, *hydrocotarnine*, *rhœadine*, *lauthopine*, *laudanine*, *laudanosine*, *protopine*, *codamine*, *méconidine*.

On trouve encore dans l'opium quelques acides, dont le plus important est l'*acide méconique*, avec lequel la plupart des alcaloïdes ci-dessus sont combinés. L'acide méconique n'a par lui-même qu'une action physiologique insignifiante.

Parmi ces nombreux alcaloïdes, il n'en est qu'un petit nombre dont on connaisse assez exactement les propriétés physiologiques ; nous n'étudierons que ces quelques-uns. Ils produisent presque tous des effets narcotiques très accentués.

(1) [Les affections auxquelles on a opposé l'administration de la coca sont les suivantes : *stomatite mercurielle :* Gazeau prétend que la mastication des feuilles de coca produirait, dans ce cas, de meilleurs effets que le chlorate de potasse lui-même : *gingivites*, *dyspepsies* et *gastralgie :* plusieurs résultats heureux ont été signalés. Enfin Rienzi a vu plusieurs cas de *vomissements* opiniâtres, chez des phthisiques, vomissements qui avaient résisté à divers moyens de traitement, disparaître avec rapidité sous l'influence d'une infusion à froid de feuilles de coca, prise avant le repas. Tous ces faits demandent confirmation.]

(2) Voy. plus loin.

I. Morphine. — La *morphine*, $C^{17}H^{19}NO^{3} + H^{2}O$, obtenue par cristallisation de sa solution alcoolique, représente de petits prismes incolores, brillants, d'une saveur faiblement amère, d'une réaction alcaline. Il faut, pour les dissoudre, 500 parties d'eau bouillante, 1000 parties d'eau froide; ils sont tout à fait insolubles dans l'éther, le chloroforme, la benzine; ils se dissolvent assez facilement dans l'alcool.

La quantité de morphine contenue dans l'opium varie entre 5 et 20 pour 100.

La morphine étant difficilement soluble, on lui préfère, pour les usages thérapeutiques, ses sels, qui se dissolvent beaucoup mieux; le plus employé est le *chlorhydrate*, $C^{17}H^{19}NO^{3}HCl + 3H^{2}O$, qui se dissout dans 16 à 20 parties d'eau froide. On emploie encore le *sulfate* et l'*acétate*.

Action physiologique. — La morphine est, de tous les alcaloïdes de l'opium, le plus important; il est celui qui y existe en plus grande quantité, et celui dont la thérapeutique tire le plus de services.

Mais ses effets sont très variables, suivant qu'on les considère chez telle ou telle classe d'animaux.

Les grenouilles, sous l'influence de la morphine, sont prises très souvent de spasmes tétaniques, qui ressemblent à ceux produits par la strychnine.

Parmi les animaux à sang chaud, ce sont les oiseaux qui sont le moins sensibles à l'action de la morphine : les pigeons et les poules supportent, sans accidents sérieux, des doses suffisantes pour donner la mort à un homme; ces doses sont, pour les pigeons, de 0,1, en injection sous-cutanée, et de 0,5, par l'estomac.

Pour amener le sommeil, chez les lapins, les chiens, les chats, il faut des doses de morphine capables de tuer un homme. Nous avons souvent, chez des chiens de grosseur moyenne, injecté dans une veine 1 gramme de morphine, sans pouvoir donner lieu à des phénomènes narcotiques bien accentués. Nous avons constaté que, pour obtenir ce résultat, pour amener le sommeil, il valait mieux injecter en une fois une certaine dose assez élevée, que d'injecter une dose beaucoup plus élevée, d'une manière fractionnée.

L'homme est beaucoup plus sensible à l'action de la morphine que tous les autres animaux sans exception; *aussi faut-il bien se garder, ici plus que pour tout autre agent, de conclure des effets produits chez les animaux à ceux pouvant être produits chez l'homme.*

Il faut encore tenir grand compte de ce fait, savoir : que, chez l'homme et les animaux, les effets de la morphine présentent de grandes variétés suivant les individus, suivant l'âge, etc.

Les enfants, jusqu'à l'âge de cinq ans, sont excessivement sensibles à l'action de la morphine; on a vu des enfants succomber sous l'influence de 0,001 de morphine, admininistré, il est vrai, sous forme d'opium; mais d'autres ont pu guérir bien que la quantité absorbée eût été beaucoup plus grande.

La morphine, administrée à des adultes non habitués à son action, provoque, chez les uns, de l'excitation, de l'insomnie, tandis que la même dose fait tomber les autres dans un profond sommeil; on a observé que les hommes faibles, nerveux, éprouvent de la part de la morphine plutôt des

effets excitants que narcotiques, tandis que le contraire arrive chez les hommes vigoureux. La dose mortelle, pour les individus non habitués, varie dans des limites très étendues; on cite des observations d'après lesquelles des adultes auraient été tués par 0,06 de morphine, tandis que d'autres, ayant absorbé jusqu'à 1 gramme de la même substance, seraient revenus à la santé, après avoir, il est vrai, passé par des accidents très graves.

Puis qu'il est impossible de prévoir, chez les divers individus, quelle est la dose qui peut être mortelle, il est donc de toute nécessité d'observer la règle suivante, qui est surtout importante à suivre chez les enfants : ne débuter que par des doses très petites, et ne les élever qu'avec la plus grande circonspection, jusqu'à ce qu'on ait atteint le résultat désiré.

L'*accoutumance* détermine encore des différences très considérables. L'homme et les animaux peuvent s'habituer peu à peu à l'action de la morphine, de même qu'à celle d'un grand nombre d'autres agents enivrants et narcotiques; par exemple, un homme chez lequel 0,01 de morphine suffit dès l'abord pour calmer une douleur, pour provoquer le sommeil, aura besoin, pour obtenir tous les jours le même résultat, d'élever progressivement cette dose; de sorte qu'à la fin il lui faudra une dose cent fois plus forte, 1 gramme au lieu d'un centigramme; et cette dose énorme n'agira pas sur lui plus fortement que ne faisait la faible dose au début du traitement. Des faits d'accoutumance de ce genre ont aussi été observés chez les enfants.

Le *soir*, la morphine agit plus vivement, comme hypnotique, que le matin.

La morphine produit le plus rapidement son action *quand elle est injectée directement dans le sang;* il lui suffit alors de cinq à vingt secondes pour provoquer des vertiges, de la dyspnée, une grande anxiété, un sentiment de défaillance, sans que le danger de mort soit d'ailleurs plus grand, pourvu, bien entendu, que la dose ait été convenablement choisie, que si l'absorption s'était faite par tout autre moyen. Si le poison a été *injecté sous la peau*, l'action ne commence à se produire, en général, que cinq à dix minutes après l'injection. Si l'absorption s'est faite *par l'estomac*, la morphine ne commence à agir qu'un quart d'heure à une heure après, suivant que l'estomac était plein ou vide. Donnée en lavement, elle s'absorbe aussi et produit des effets généraux.

Ce que devient la morphine dans l'organisme. — La morphine, de même que les autres alcaloïdes de l'opium, ne s'absorbe pas par la peau intacte. Son absorption par la muqueuse gastro-intestinale est relativement lente; Dragendorff et Kautzmann en ont trouvé de petites quantités dans l'estomac d'un homme quinze heures après son ingestion; et, chez les chats, ils en ont trouvé dans l'intestin grêle au bout de quinze à dix-huit heures. La morphine ne paraît pas même être toujours absorbée complètement; Dragendorff a réussi à en découvrir de petites quantités dans les matières fécales.

Une fois absorbée, elle se retrouve dans le sang et dans un grand nombre

d'organes, notamment dans le foie. Elle ne reste pas longtemps dans l'organisme ; elle s'élimine rapidement par les reins, probablement en très grande partie sans avoir subi aucune modification (Hilger, Dragendorff) ; cette élimination commence de bonne heure : au bout de douze à cinquante heures, en moyenne, elle est achevée, chez l'homme et les animaux.

Cette absorption lente et cette élimination rapide expliquent, en partie, pourquoi l'organisme peut s'habituer si facilement à la morphine, et pourquoi, quand elle a été prise par l'estomac, ses effets ne se manifestent que lentement et non subitement, comme ceux d'autres violents poisons.

Phénomènes de l'empoisonnement aigu par la morphine. — Chez l'homme on observe ordinairement, à la suite de l'administration de petites doses (0,01), d'abord des phénomènes d'excitation, tels que vivacité plus grande de l'esprit et du corps, insomnie, agitation, quelquefois même hallucinations ; puis légère céphalalgie, embarras du sensorium, somnolence, sommeil profond et réveil pénible.

Si la dose a été moyenue (0,03), la période d'excitation est très courte ou même entièrement nulle ; l'individu tombe très rapidement dans un état de narcotisme, dans un sommeil profond, d'où il est difficile de le faire sortir ; en même temps se manifestent souvent des nausées, des vomissements, surtout si l'estomac était plein, envies fréquentes et difficulté d'uriner, picotements et éruptions à la peau.

Sous l'influence de doses élevées, dangereuses (à partir de 0,06), le sujet en expérience tombe dans un sommeil de plus en plus profond, dans un état de coma complet ; les pupilles sont fortement rétrécies, la respiration est ralentie, pénible, irrégulière ; les contractions cardiaques deviennent lentes, arrhythmiques et très faibles ; les muscles sont complètement relâchés, les douleurs les plus vives ne sont plus senties ; l'excitabilité réflexe, même celle des pupilles, a disparu. Le malade peut sortir peu à peu de cet état : la respiration et l'activité cardiaque s'améliorent, un sommeil ressemblant à un sommeil naturel succède à l'état comateux, enfin la connaissance revient ; mais il reste de la fatigue, de la céphalalgie, des troubles nerveux, des nausées, de la constipation, de la rétention d'urine et des éruptions cutanées. Dans d'autres cas, au contraire, le pouls et la respiration deviennent de plus en plus faibles et superficiels, le sang se charge d'acide carbonique (cyanose) et le malade succombe, soit dans un collapsus subit, soit au milieu de convulsions cloniques et toniques, ayant sans doute pour cause un empoisonnement par CO^2.

Chez les animaux, les symptômes sont absolument semblables à ceux que nous venons de décrire ; mais il faut, pour cela, des doses beaucoup plus élevées. L'excitation se manifeste chez les grenouilles, avons-nous déjà dit, sous forme de spasmes toniques. Les chiens, chez lesquels la morphine provoque si difficilement le sommeil, présentent, sous l'influence de très hautes doses, une allure assez semblable à celle d'un homme enivré par l'alcool : ils

chancellent, traînent les pattes de derrière, tombent, ont le regard fixe et stupide. Ils vomissent d'ailleurs plus facilement que l'homme et, plongés dans une narcose profonde, ils sont, comme lui, insensibles à toute excitation.

L'empoisonnement chronique par la morphine s'observe fréquemment aujourd'hui à la suite d'un usage trop prolongé des injections de morphine. Pendant un certain temps cet usage a pour résultat d'inspirer au malade un certain sentiment de bien-être, de la gaieté même ; mais, au bout de quatre à six mois, rarement au bout d'une année, se manifestent des accidents morbides : sécheresse à la bouche, soif, nausées, vomissements ; le plus souvent, constipation ; parfois dyspnée, battements de cœur ; miction rare et difficile ; dans les cas les plus graves, albuminurie, impuissance, aménorrhée, inquiétude, insomnie, hallucinations, humeur inconstante, hyperesthésies, névralgies, paresthésies, tremblement des mains. Si l'on interrompt subitement l'usage de la morphine, les accidents deviennent encore plus marqués, comme il arrive pour l'alcoolisme.

Action de la morphine sur les organes en particulier. — Il peut paraître surprenant que, l'usage de la morphine étant si répandu, des recherches exactes plus nombreuses n'aient pas été faites sur les modifications qu'elle fait subir aux organes et aux fonctions. Mais ce fait s'explique quand on réfléchit à l'intensité des effets de cette substance sur l'homme et à son action beaucoup moindre sur les animaux ; ce qui oblige à ne conclure qu'avec beaucoup de circonspection de ce qui se passe chez les uns à ce qui est possible chez l'autre.

Cerveau. — Les phénomènes psychiques que provoque la morphine montrent que cette substance excite d'abord les cellules de l'écorce grise du cerveau, puis diminue leur excitabilité, et enfin les paralyse. Witkowski, se fondant sur ses recherches chez les animaux, et surtout chez la grenouille, nie que la paralysie des centres cérébraux soit précédée d'une période d'excitation ; les phénomènes d'excitation que l'on observe doivent, dit-il, être attribués à une rupture d'équilibre des diverses fonctions cérébrales. Sans nous étendre sur les théories plus ou moins hypothétiques qu'on a proposées pour expliquer l'action hypnotique de la morphine, nous noterons simplement les faits qui ont été observés à ce sujet. Pendant le sommeil par la morphine, tantôt le cerveau contient beaucoup de sang, en est même gorgé, tantôt, au contraire, il n'en contient que très peu. Il ne paraît donc pas qu'il soit permis d'attribuer l'action hypnotique de la morphine à des modifications de la circulation cérébrale, ainsi qu'on l'admettait autrefois. Il est beaucoup plus rationnel de faire intervenir ici une altération directe des cellules cérébrales par la morphine. S'agit-il d'une combinaison de la morphine avec les substances albumineuses de ces cellules, ainsi que le fait a été observé pour l'albumine morte (Rossbach), ou s'agit-il simplement d'une action de contact ? Nous n'en savons rien. Quoi qu'il en soit, l'altération éprouvée par ces cellules est profonde et persistante ; ce que montrent et le sommeil prolongé

qui en résulte et les troubles intellectuels qui, chez les morphiophages, persistent encore très longtemps après que l'usage de la morphine a été suspendu. Dragendorff n'a pu parvenir jusqu'ici à découvrir la présence de la morphine dans le cerveau des hommes ou des animaux qui avaient été soumis à l'action de cette substance ; ce qui ne veut nullement dire qu'il ne puisse pas s'y en trouver. Binz, comparant sous le microscope trois morceaux de substance grise cérébrale, dont l'un avait été placé dans une solution de chlorure de sodium à 0,7 pour 100, le second dans une solution de sulfate d'atropine à 0,2 pour 100, le troisième dans une solution de sulfate de morphine à 0,2 pour 100, a trouvé, dans les deux premières préparations, les cellules claires, à contours vagues, la substance intercellulaire transparente, tandis que, dans la préparation qui était restée en contact avec la morphine, les cellules présentaient des contours nettement marqués, leur protoplasma était trouble et la substance intercellulaire obscurcie ; cet obscurcissement, en regard d'une préparation-contrôle, était encore appréciable quand la solution de morphine n'avait été que de 0,02 pour 100. Binz a trouvé que les substances hypnotiques seules, telles que l'hydrate de chloral, le chloroforme, l'éther, étaient capables de donner lieu à cet aspect trouble des cellules cérébrales; les autres substances, telles que l'atropine, la caféine, le camphre, l'acide pyrogallique, ne produisent point cet effet.

Ce sont, en tout cas, les ganglions cérébraux qui, de tous les appareils nerveux, sont le plus tôt et le plus vivement atteints; le sensorium, chez l'homme et les animaux, est déjà notablement troublé, alors que les réflexes dépendants de la moelle n'ont encore éprouvé aucune atteinte appréciable.

Buchheim fait remarquer avec raison que les animaux les plus sensibles à l'action de la morphine sont ceux qui présentent le plus grand développement cérébral ; que, parmi les hommes, les races particulièrement intelligentes, les Européens, éprouvent de la part de cet alcaloïde surtout des phénomènes narcotiques, tandis que les races inférieures réagissent plutôt par des phénomènes d'excitation ; que les animaux à cerveau très peu développé ne peuvent être narcotisés que par des doses de morphine relativement très considérables et présentent plutôt des symptômes d'excitation de la moelle, pouvant aller jusqu'au tétanos ; telles sont les grenouilles par exemple. Ces différences proviennent-elles de la quantité de la masse cérébrale? La qualité de la substance du cerveau ne joue-t-elle pas en cela un rôle important? On peut l'admettre avec vraisemblance, si l'on considère combien l'enfant est plus sensible que l'adulte à l'action de la morphine.

La *moelle épinière* ne subit l'atteinte de la morphine qu'après le cerveau, et, si la dose a été petite ou moyenne, cette atteinte se traduit par des phénomènes d'excitation. C'est surtout chez les animaux à sang froid que ces phénomènes d'excitation sont intenses ; mais ils arrivent très rapidement à épuisement. On les observe aussi chez les animaux à sang chaud et chez l'homme, chez lesquels ils se traduisent par une exaltation de la sensibilité, par de la mobilité, de la jactation, des nausées et des vomissements. Il faut,

pour paralyser la moelle, des doses de morphine beaucoup plus élevées que pour paralyser le sensorium ; et les diverses régions de la moelle présentent des différences d'impressionnabilité très marquées. Ce sont les ganglions intermédiaires des réflexes qui se paralysent les premiers. L'homme et les animaux peuvent respirer encore régulièrement, alors que la connaissance et les réflexes ont déjà disparu chez eux ; cela montre que les centres respiratoires conservent longtemps leur excitabilité. Mais alors même que, avec les progrès de l'intoxication, les centres respiratoires ont commencé à être moins excitables, que la respiration est devenue irrégulière, plus lente, superficielle, le centre vaso-moteur a conservé encore toute son excitabilité, ce que montre l'élévation réflexe de la pression sanguine sous l'influence des irritations de la sensibilité (Rossbach et Schneider). Nous avons injecté dans les veines, chez des chiens, 1 gramme de morphine, et nous avons ainsi supprimé chez eux la connaissance et la sensibilité, de sorte que les irritations douloureuses les plus intenses ne provoquaient chez eux aucun mouvement et aucune modification de la respiration ; et cependant, à ce même moment, une faible irritation du nerf sciatique déterminait toujours une prompte élévation de la pression sanguine.

La *respiration*, chez l'homme et les animaux, reste longtemps sans éprouver aucune atteinte appréciable ; on ne la trouve jamais accélérée, du moins par le fait de la morphine ; quand elle éprouve une modification, c'est toujours un ralentissement, consécutif à une diminution d'excitabilité du centre respiratoire ; Gscheidlen, injectant directement de la morphine dans la carotide, vers le cerveau, observait toujours, dès le début, une dépression respiratoire. Dans les cas d'empoisonnement les plus intenses, l'inexcitabilité du centre respiratoire peut arriver à un tel point, que le besoin de respirer disparaisse entièrement et que la mort arrive au milieu d'une apnée complète.

Les nerfs sensibles du larynx, des bronches et du poumon, sont aussi soumis, à leur périphérie, à l'influence déprimante de la morphine ; c'est ce que montre la sûreté avec laquelle la morphine, à des doses qui n'influencent pas le sensorium, supprime la violente excitation à la toux, déterminée par des causes périphériques, telles que l'inflammation, les ulcérations du larynx.

Les *nerfs périphériques* n'éprouvent de la part de la morphine, administrée par l'estomac, qu'une atteinte beaucoup plus faible que celle subie par les centres nerveux ; on n'a pas même pu démontrer que les nerfs *sensibles* de la peau fussent alors influencés ; car le siège de la sensation douloureuse dans le cerveau est déjà depuis longtemps paralysé, alors que le nerf périphérique conserve encore son pouvoir conducteur : c'est ce que démontre la longue persistance des réflexes, alors que la connaissance a disparu. Mais si la morphine est mise, par injection sous-cutanée, en contact direct avec un nerf sensible, on voit alors des phénomènes de paralysie se manifester dans le domaine de ce nerf, alors que le cerveau n'est pas encore

atteint ou ne l'est que très peu ; il suffit même de mettre un point d'un gros tronc nerveux en contact avec une solution de morphine pour faire diminuer notablement le pouvoir conducteur de ce nerf (Lichtenfels, Eulenburg). Quant aux *nerfs moteurs*, les expériences de Gscheidlen sur des grenouilles démontrent que de petites doses de morphine augmentent d'abord leur excitabilité, puis la font diminuer, et que des doses élevées la font diminuer dès l'abord, sans l'avoir préalablement augmentée; mais que, contrairement aux données d'Albers, cette diminution d'excitabilité ne va jamais jusqu'à la paralysie, même quand la dose employée a été énorme. Quand on veut, au moyen d'un appareil d'induction, provoquer des contractions dans les pattes d'une grenouille, en excitant le nerf sciatique, il faut rapprocher d'autant plus le circuit induit du circuit inducteur que l'excitation porte sur une partie du nerf plus rapprochée de la patte (Budge, Pflüger); il en est tout autrement quand l'animal est sous l'influence de la morphine : alors, en effet, il faut que le courant d'induction, pour provoquer des contractions musculaires, soit d'autant plus intense que l'excitation porte sur une partie plus rapprochée du centre. Chez les animaux à sang chaud, nous avons pu provoquer des contractions musculaires, en excitant les nerfs, à toutes les périodes de l'empoisonnement.

La *pupille*, chez l'homme et les animaux, est en général très fortement rétrécie pendant presque tout le temps qu'agit la morphine; ce fait n'a pu être jusqu'ici expliqué d'une manière satisfaisante. Au lieu d'un rétrécissement, on a parfois observé une dilatation, qu'on a attribuée à une paralysie de l'oculo-moteur et à une irritation du sympathique (Harley, Gscheidlen et autres). Avec le début du rétrécissement pupillaire coïncide un spasme de l'accommodation (Graefe).

L'excitabilité des *muscles volontaires* reste intacte, au moins chez les grenouilles (Gscheidlen) ; de même, chez les animaux à sang chaud, rien ne prouve que cette excitabilité subisse la moindre atteinte.

Organes de la circulation. — Sous l'influence de doses petites, médicinales, de morphine, les contractions cardiaques s'accélèrent, ainsi que Gscheidlen l'a démontré, par suite d'une excitation des ganglions cardiaques musculo-moteurs. Si la dose a été élevée, cette accélération des mouvements du cœur ne dure que peu de temps, pour faire place à un ralentissement. Ce ralentissement est, au début, déterminé seulement par une excitation des appareils modérateurs dans le cerveau et dans le cœur; plus tard ces appareils se paralysent, mais le pouls continue encore à être ralenti, parce que en ce moment les ganglions musculo-moteurs du cœur sont paralysés ; les contractions cardiaques sont alors, non seulement plus lentes, mais encore plus faibles; lorsque enfin le cœur a cessé de battre, on constate aussi que le muscle cardiaque lui-même a entièrement perdu son excitabilité.

La pression sanguine s'élève d'abord, puis s'abaisse, consécutivement à l'excitation primitive et à la paralysie secondaire du centre vaso-moteur; l'excitation de ce centre a pour résultat un rétrécissement des vaisseaux et,

par suite, une élévation de la pression sanguine ; sa paralysie a un résultat tout opposé. La pression sanguine reste pendant un certain temps élevée, alors que déjà le pouls est ralenti, aussi longtemps précisément que ce ralentissement est seulement l'effet de l'excitation des pneumogastriques et non de la faiblesse du cœur. Les muscles vasculaires eux-mêmes ne sont jamais notablement influencés.

La dépression circulatoire, avons-nous déjà dit, ne se produit qu'au bout d'un temps très long et sous l'influence de doses très élevées. C'est précisément à cette atteinte faible et tardive des organes de la circulation et de la respiration, et à la facilité avec laquelle la connaissance et la sensibilité sont influencées par la morphine, qu'est due la possibilité d'utiliser cette substance en thérapeutique. Il est des cas cependant où la circulation et la respiration éprouvent rapidement de la part de la morphine des atteintes profondes; mais c'est seulement lorsque ces fonctions sont déjà le siège d'altérations morbides.

La *température* s'élève, dit-on, tout d'abord, si la dose de morphine a été faible; elle s'abaisse, au contraire, et notablement, si la dose absorbée a été toxique; cet abaissement se ferait plus rapidement dans la cavité crânienne que dans le rectum (Mendel). Manasseïn pense que cette influence sur la température dépend seulement des modifications de la circulation ; que, par conséquent, la température s'élève quand la pression sanguine s'élève, et qu'elle baisse quand la pression baisse; il ne s'agirait nullement ici, comme pour la quinine, d'une influence directe sur les processus ayant leur siège dans les éléments histologiques ; les organismes inférieurs, la putréfaction, la fermentation, ne seraient pas influencés par la morphine, ou ne le seraient que très peu. La diminution de volume des globules rouges, sous l'influence de la morphine, dépendrait simplement du ralentissement du cours du sang dans les organes et de la moindre quantité d'oxygène qui lui est apportée, mais nullement d'une altération directe des globules par l'alcaloïde; cette diminution de volume marcherait donc parallèlement avec l'abaissement de la température et l'intensité de la narcose.

Organes de la digestion. — La morphine, prise par la bouche, donne lieu à une saveur amère; elle provoque, chez l'homme, de la sécheresse à la bouche; chez le chien, au contraire, elle active la sécrétion salivaire. Cette différence est sans doute simplement due à ce que, chez le chien, moins sensible à l'action de la morphine, les appareils intermédiaires des réflexes pour les glandes salivaires sont excités, tandis qu'ils sont paralysés chez l'homme, beaucoup plus sensible à l'action de cet alcaloïde; il est probable qu'une dose suffisamment élevée pourrait, chez le chien aussi, paralyser ces appareils et produire de la sécheresse buccale. On a cependant observé parfois, chez l'homme, sous l'influence de doses faibles, une augmentation passagère de la sécrétion de la salive.

Les nausées et les vomissements qui se manifestent; chez l'homme et le chien, à la suite de l'administration de la morphine, sont bien dus à l'action