l'emploi de cet alcaloïde et, comme le dit Huchard, la morphine fait respirer (a).

Ces résultats, qui semblent bien acquis, trouveront place dans le traitement de l'insuffisance aortique; Gubler et Huchard ont appelé l'attention sur les heureux résultats de l'emploi de la morphine dans certaines affections du cœur (1).

Ainsi, donc, lorsque vous serez en présence d'un rétrécis-

(1) La découverte de la morphine, due (1816) à Sertürner, qui en 1806 avait fait connaître l'acide méconique, a été aussi attribuée à Ch. Derosne, pharmacien à Paris (1803), et à Seguin (1804).

Tous les opiums ne sont pas aussi riches en morphine; les bons opiums de Smyrne en renferment 12 à 15 pour 100, et certains opiums indigènes en renferment jusqu'à 18 à 20 pour 100. Guibourt a même pu retirer d'un opium français 22, 88 pour 100 de morphine cristallisée; dans un deuxième échantillon, provenant des environs d'Amiens, il a extrait 21,13 pour 100, et d'un troisième 20,67 pour 100. Les opiums venant d'Égypte, et de l'Inde surtout sont moins riches en morphine.

La morphine cristallise en prismes rhombiques, elle est inodore et très amère si elle est dissoute; à peine soluble dans l'eau froide, soluble dans l'alcool froid, plus dans l'alcool bouillant, plus aussi dans l'alcool à 80 degrés que dans l'alcool absolu, elle est insoluble dans l'éther et dans les huiles essentielles, à peine soluble dans l'ammoniaque. Les solutions de cet alcaloïde dans les acides et les alcalis, dévient le plan de polarisation à gauche.

Les sels de morphine, presque tous cristallisables, sont obtenus en traitant la morphine, réduite en poudre, par les acides dilués; solubles dans l'eau et l'alcool, ils sont insolubles dans l'éther. Les plus employés sont l'acétate, le sulfate et le chlorhydrate de morphine; mais de ces trois, celui à qui on donne la préférence c'est le chlorhydrate, qui est plus soluble que le sulfate et plus stable que l'acétate : celui-ci, en effet, se décompose facilement par l'évaporation, et si on fait une solution, il faut, pour aider la dissolution, ajouter quelques gouttes d'acide acétique.

Le chlorhydrate,

C47H49AzO3HCI43H2O,

cristallise en aiguilles soyeuses; il est incolore, inodore, amer, soluble dans 20 parties d'eau, soluble aussi dans l'alcool. Il s'emploie en sirop (1 cent. pour 20 gr. de sirop) en pilules de 0,01, en pommade (1 décigr. pour 10 gr. d'axonge), en suppositoires (0,01 pour 5 grammes d'axonge), en injections sous-cutanées et en applications sur la surface dénudée par un vésicatoire (0,01 deux fois par jour).

Lorsqu'on traite les sels de mor-

sement ou d'une insuffisance aortique, lorsque vous constaterez de la dyspnée ou des accès angineux, lorsque vous noterez les symptômes de l'anémie cérébrale, des vertiges, des lypothymies, recourez, sans hésiter, à la médication opiacée.

Quelles sont les préparations qui vous seront utiles? De quels moyens userez-vous pour faire pénétrer l'opium dans l'économie? Voilà des questions qui doivent nous arrêter quelques instants.

Le meilleur mode d'introduction de l'opium, c'est l'injection sous-cutanée; quant à la préparation, c'est le chlorhydrate de morphine qui présente le plus d'avantages. Ici, dans nos salles, vous me voyez à chaque instant appliquer cette méthode, et, sans entrer dans des détails, qui seraient trop longs, sur la pratique de ce mode de traitement, permettezmoi de vous dire, un peu de mots, comment vous devrez formuler et pratiquer ces injections, et à quelle doses vous devrez les administrer.

Que votre solution soit concentrée, au cinquantième par exemple, c'est la solution dont nous nous servons le plus habituellement. Mais n'oubliez pas que, si elles sont faites dans l'eau simple, ces solutions se troublent rapidement, s'alDes injections de morphine.

phine par les carbonates alcalins et l'ammoniaque, toute la morphine se précipite.

de morphine par le chlorhydrate d'ammoniaque. Selon A. Petit (Soc. de thérap., 1877), pour déceler cettefal-

Le chlorure de platine donne, avec la solution de chlorhydrate de morphine, un précipité jaune d'un chlorure double.

Le perchlorure de fer colore le chlorhydrate de morphine en bleu, l'acide azotique le colore en jaune rouge, et l'acide iodique en rouge brun; si on ajoute de l'amidon à la liqueur, on obtient une coloration bleue.

On a tenté de falsifier le chlorhydrate

de morphine par le chlorhydrate d'ammoniaque. Selon A. Petit (Soc. de thérap., 1877), pour déceler cette falsification il suffit de délayer le sel de morphine dans une solution concentrée de potasse, qui met l'ammoniaque en liberté. Le chlorhydrate de morphine pur, contenant six équivalents d'eau, doit renfermer 9,45 pour 100 de chlore. Une solution à un trentième doit donner 6°,5 au polarimètre ou 30 degrés saccharimétriques pour un tube de 20 centimètres de longueur.

<sup>(</sup>a) Huchard, De la guérison rapide des accès d'asthme par l'emploi des injections hypodermiques de morphine et de l'action hypnotique de l'opium (Union médicale, octobre 1878, p. 638).

tèrent, les mucédinées s'y développent, le médicament perd son efficacité et devient irritant. On a même pu trouver, dans ces produits altérés, un des dérivés de la morphine, l'apomorphine (1).

Dans le but d'éviter ces altérations, servez-vous, comme excipient, de l'eau de laurier-cerise, qui permet de conserver les solutions longtemps intactes (1).

Quoi qu'en ait dit Delioux de Savignac, je vous affirme

(1) Ce corps a été découvert en 1845 par Arppe, qui l'a obtenu en traitant la morphine par l'acide sulfurique; étudié au point de vue chimique par Laurent et Gerhardt, en 1848, il n'a été employé, comme vomitif, qu'en 1871 par Mathiessen et Wright, qui lui donnèrent le nom d'apomorphine.

On l'obtient par l'action prolongée de l'acide chlorhydrique sur la morphine à la température de 150°. C'est une poudre amorphe, grisâtre, soluble dans l'eau, l'éther, le chloroforme, la benzine; qui rougit par l'acide nitrique et brunit par l'acide

L'apomorphine provoque le vomissement à la dose d'un demi-centigramme : on l'emploie pour l'adulte à la dose de 10 à 15 milligrammes. Les vomissements provoqués sont rapides (cinq à six minutes), d'une intensité modérée, quelquefois suivis d'un peu de sommeil. D'après Dujardin-Beaumetz, l'apomorphine se transformerait en morphine dans le tissu cellulaire, en prenant un équivalent d'eau.

On emploie en injections sous-cutanées le chlorhydrate d'apomorphine, ordinairement à la dose de 1 centigramme pour un adulte.

Les solutions doivent être préparées au moment où l'on veut faire l'injection; en effet, l'apomorphine, qui ne diffère de la morphine que par deux équivalents d'eau en moins, tend à reprendre cette eau et à redevenir morphine.

(2) On a reproché à l'eau distillée de laurier-cerise de s'oxyder au contact de l'air, de sorte qu'une solution, d'abord neutre, devient ensuite acide et provoque plus de douleur. Mais il n'y a dans ce cas qu'une irritation passagère et sans le moindre offet fâchaux.

Les autres véhicules proposés pour les solutions sont : l'eau distillée, l'eau distillée d'eucalyptus globulus (Gubler), de menthe et de cannelle (Delioux de Savignac), la glycérine, l'alcool. On a reproché à la glycérine d'être très douloureuse si elle n'est pas d'une pureté parfaite, et il est rare qu'on l'obtienne bien pure. Adrian et Constantin Paul proposent un mélange de glycérine, d'alcool et d'eau. Patrouillard dit que, même dans ce mélange, comme avec l'eau distillée d'eucalyptus, de menthe poivrée et même avec la glycérine pure, on voit se former des algues, des conferves; aussi donne-t-il, quant à lui, la préférence à l'eau distillée d'ulmaire (reine des prés). Limousin ne croit pas que cette solution empêche le développement d'algues ou de conferves, et a songé à lui substituer une solution d'acide salicylique à 1/2000. Vidal a conseillé le chloral;

messieurs, en me basant sur les résultats de ma pratique particulière, que ces préparations ne sont pas irritantes, et je pourrais invoquer à l'appui de mon opinion celle de Lailler qui, à l'asile de Quatre-Mares, n'a jamais observé d'accidents avec l'eau de laurier-cerise en injections hypodermiques.

Formulez donc ainsi:

Les seringues contenant presque toutes 1 gramme de liquide (1), si on injecte la totalité la seringue on a 2 centigrammes de chlorhydrate de morphine, et 1 centigramme seulement si on n'en injecte que la moitié.

Pour le manuel opératoire, je vous renvoie à la leçon sur le traitement des névralgies où nous étudierons en son entier cette grande question des injections sous-cutanées. Qu'il vous suffise de savoir que les injections doivent être faites avec des aiguilles assez courtes que vous enfoncez perpendiculairement à la surface de la peau, de préférence dans les parties les plus charnues (2), le dos, les cuisses et surtout

mais ce médicament, qui s'oppose, il est vrai, à la fermentation, a dû être abandonné à cause de l'irritation locale qu'il détermine dans le tissu cellulaire. Enfin Constantin Paul considère l'eau bouillie comme parfaitement suffisante pour empêcher l'altération des solutions de morphine.

(1) Il est toujours important, vu les capacités différentes des diverses seringues à injections sous-cutanées, de connaître le calibre réel de celle dont on se sert habituellement. On arrive à ce résultat par le procédé tout simple que voici: il suffit de peser bien exactement la seringue contenant une certaine quantité d'eau, puis d'abaisser le

piston d'un certain nombre de tours ou de degrés, de peser de nouveau, et la différence de poids divisée par le nombre de tours ou de degrés vous donnera exactement la quantité de liquide fourni par la seringue à chaque tour ou degré de l'instrument.

(2) Le docteur Vibert regarde le ventre comme le point du corps le plus favorable pour l'application des injections de morphine; s'il y rencontre une cicatrice, il n'hésite pas à la traverser avec l'aiguille, enfoncée perpendiculairement à la peau et poussée d'un coup sec, afin qu'elle entre brusquement dans le derme.

Le docteur Vibert considère l'iris comme le manomètre de la morphine; les fesses. Vous pouvez aussi pratiquer ces injections dans les points où la peau est beaucoup plus fine et les tissus sous-jacents moins épais, mais il faudra pénétrer horizontalement, à la base d'un pli de la peau fait avec les deux doigts.

c'est sur le degré de resserrement de cet organe qu'il se règle pour l'application de cette méthode de traitement. Il a remarqué, en esset, que ce resserrement était proportionné à la quantité de morphine injectée, c'està-dire, dit-il, que si « chez un sujet peu impressionnable, par exemple, et dont les pupilles sont très dilatées, on fait une injection de 1 centigramme de morphine, on verra le diamètre des pupilles diminuer, au bout de vingt minutes environ, de 2 millimètres; ce resserrement périphérique de l'iris ne s'effacera plus dans l'obscurité; mais, tout en perdant ainsi la faculté de se dilater entièrement, l'iris n'en conserve pas moins celle de se contracter sous l'influence de la lumière, ce dont il est facile de s'assurer en approchant des yeux la flamme d'une bougie. Cette situation persistera tant que durera l'action du médicament sur l'économie.

» Si, dans cet état de choses, on fait une deuxième injection de 1 centigramme, on verra se resserrer encore le champ de la dilatabilité de l'iris, mais sa portion centrale conservera un certain degré de mobilité, c'est-à-dire la faculté de se contracter sous l'influence de la lumière et de se dilater dans l'ombre.

» Une troisième injection de 1 centigramme de morphine complètera l'atrésie de l'iris; le diamètre de la pupille sera réduit à 2 ou 3 millimètres; mais, cette fois, le cercle pupillaire sera immobilisé et indifférent à la présence ou à l'absence de la lumière. A ce moment, le remède aura atteint un summum d'action qu'il serait inutile et peut-être dangereux de dépasser. » Le docteur Vibert ajoute que, depuis dix ans qu'il se sert de la pupille comme guide dans la graduation des doses de la morphine, ses indications ne l'ont jamais trompé. Besnier a recommandé de faire l'injection en deux temps pour éviter l'introduction directe de la solution dans une veine, l'apparition du sang à l'extrémité de la canule montrant que l'on a pénétré dans une veinule. On doit dans ce cas recommencer la

Le docteur Hofrath von Pitha a constaté des accidents à la suite de piqures de veinule; il raconte ce qui lui arriva à lui-même, quelques secondes après une injection intra-veineuse (involontaire) de morphine. Tout d'abord il ressentit des douleurs fulgurantes vers le front, les yeux, les bras, les doigts et les orteils; puis des élancements douloureux dans la tête et les membres avec sensation de chaleur brûlante au front et sur les orbites. L'intelligence resta intacte; le pouls devint lent et petit, et les mouvements volontaires presque impossibles. Après trois jours de maladie, les accidents ne cédèrent qu'à une sudation abondante (a).

(a) E. Besnier, Soc. de thérap., 15 novembre 1877. — E. Vibert, Des injections de morphine (Journ. de thérap., 1876). — Hofrath von Pitha, Allgem. Wiener med. Zeitung, 1875.

La dose administrée devra être d'abord modérée; pour la première fois, vous injecterez de 5 à 10 milligrammes. Vous pourrez répéter, selon les besoins, ces injections; mais, et j'insiste sur ce fait, faites-les toujours vous-mêmes; ne laissez pas, comme certains médecins, le malade pratiquer lui-même cette opération. Lewinstein (1) a montré, en effet, les dangers résultant de cette liberté laissée au patient; il abuse

(1) D'après le docteur Lewinstein, l'abus de la morphine conduit à un état d'intoxication chronique comparable à l'empoisonnement par l'alcool. Lewinstein relate plusieurs faits de morphinisme observés dans sa clientèle et à l'asile de Schoeneberg; il cite entre autres l'histoire d'un ménage. Le mari, âgé de trente ans, prenait depuis longtemps de la morphine, et depuis cinq ans il absorbait quotidiennement 1 gramme d'acétate de morphine : il fut pris d'insomnie, d'accroissement de l'excitabilité réflexe, d'hyperesthésie, de douleurs névralgiques, de contractures musculaires, de sécheresse de la langue; la sécrétion sudorale était extraordinairement augmentée. En même temps inaptitude à tout travail.

La femme était arrivée peu à peu, à prendre chaque jour 80 centigrammes de morphine. Elle fut atteinte aussi de morphinisme. Menstruation nulle depuis quatre ans, face plombée, hyperesthésie, tremblements, inappétence, dégoût. Chez ces deux malades, la mémoire et le jugement restèrent intacts.

Lewinstein supprima brusquement

la morphine chez l'homme, graduellement chez la femme. Après des alternatives de mal et de mieux, les malades guérirent et reprirent de l'embonpoint.

Les choses ne se terminent malheureusement pas toujours ainsi. Il y a récidive chez les trois quarts des malades à peu près.

Petit a rassemblé les principales observations où se trouvent consignés les principaux accidents qui peuvent résulter de la morphinomanie; il a montré surtout que le morphinisme entraînait une déchéance de l'organisme et permettait la production facile d'abcès plus ou moins nombreux.

Verneuil, Trélat, Dujardin-Beaumetz ont montré que chez les morphinomanes, lorsqu'on augmente trop les doses, chaque injection, malgré le soin avec lequel elle est faite, entraîne de la suppuration, et même cette dernière peut se produire dans plusieurs parties du corps (Trélat); enfin, nous devons ajouter que les opérations faites chez ces individus peuvent amener un phlegmon bronzé consécutif (Verneuil) (a).

CLINIQUE THÉHAP., 50 édit.

<sup>(</sup>a) Leidesdorff, Wiener med. Wochens., 1876, p. 617, 647. — Lewinstein, Berlin. klin. Wochens., 1875, et Bull. de thérap., t. XC, p. 348. — Calvet, Thèse de Paris, 1877. — Hirschberg, Berlin. klin. Wochens., 1877, p. 175. — Lewinstein, Berl. klin. Wochens., 1877, p. 89, et Die Morphiumsucht (la Morphinomanie), 1877, traduit en français. Paris, 1878. — Dalbaune, Essai sur quelques accidents produits par la morphine. Thèse de Paris, 1877. — Petit, Des accidents qui peuvent survenir chez les morphinomanes (Bull. de thérap., 1879, février-mars, t. XCV).

de la morphine, et bientôt survient une série de symptômes bien décrits par ce médecin sous le nom de morphinomanie.

Certains malades ne peuvent supporter la morphine, soit disposition individuelle, soit que les moindres doses déterminent des vomissements; dans ces cas, tentez d'associer la morphine à l'atropine.

Je sais que bien des médecins et des plus autorisés ont affirmé qu'il existait entre ces deux alcaloïdes un antagonisme complet et absolu (1); mais je né puis partager cette opinion, et, sans entrer devant vous dans la discussion géné-

De l'antagonisme de l'opium et de belladone.

(4) Les effets opposés produits par l'emploi de l'opium et de la belladone, l'antagonisme entre ces deux substances, ont été l'objet de nombreux travaux. Dès 1570, Prosper Alpin a publié quelques observations démontrant que l'opium combiné à la belladone affaiblissait l'action de cette dernière. Plus tard sont venus sur le même sujet les travaux de Giacomini, Graves, Corregais, Cazin, Anderson, qui en 1854 affirma l'antagonisme de l'opium et de la belladone, puis ceux de B. Bell, Béhier, Claude Bernard, L. Blondeau, Dodeuil, Camus, C. Paul, etc.

En France, l'antagonisme entre ces deux substances a eu surtout pour champion Béhier, qui a publié sur ce sujet plusieurs observations. Dans une entre autres (1863), il insiste sur cette particularité qu'il faut une forte dose d'opium pour faire antagonisme à une faible dose de belladone. Trousseau et Pidoux, dans leur Traité de thérapeutique soutiennent aussi l'antagonisme; ils admettent que la belladone fait cesser le narcotisme, et réciproquement, que l'opium fait cesser les symptômes de l'intoxication belladonée; ils admettent de plus que, à condition que les doses ne soient pas massives, l'économie

reste indifférente à l'action d'un mélange d'atropine et d'opium.

Cet antagonisme entre les deux substances, admis par beaucoup de médecins, a aussi beaucoup d'adversaires : Camus (expériences faites en 1865), Brown-Séquard, Harley, Fraigniaud, etc.

Dans les Commentaires du Codex medicamentarius, le professeur Gubler range l'opium parmi les substances synergiques auxiliaires de la belladone. L'opium, dit-il, bien qu'il atteigne ce but par d'autres voies, ajoute son action stupéfiante à celle de la belladone. Et, plus loin, Gubler ajoute : En fait, et toute spéculation théorique mise à part, les effets sédatifs de l'opium et de la belladone se superposent et se complètent souvent, et les doses toxiques de l'un ne parviennent pas toujours, tant s'en faut, à neutraliser les symptômes dominants de l'autre.

Gubler admet que, si l'administration de la belladone n'empêche pas la mort d'un sujet empoisonné par l'opium, cela tient à ce que les actions opposées des deux agents ne se font pas équilibre partout, celui-ci portant son principal effort sur un point, celui-là sur un autre,

rale de cette importante question de l'antidotisme, je vous dirai, messieurs, que, pour la morphine et l'atropine, je n'admets ni leur antagonisme toxique, ni leur antagonisme thérapeutique, et cela pour les raisons suivantes :

Les expériences de Fraser et de Bennet, faites au nom de l'Association médicale britannique, et celles plus récentes de Knapstein (de Bonn) (1), permettent d'affirmer que, au point

et les résultats définitifs s'ajoutant en partie au lieu de s'annuler, comme feraient deux quantités égales, précédées de signes de noms contraires (a).

(1) Knapstein, médecin-adjoint de l'hôpital Saint-Jean, à Bonn, avait observé dans son service hospitalier que l'atropine et la morphine administrés aux malades ne se contrariaient nullement, puis, par des recherches expérimentales, il a d'abord cherché la quantité de chacun des alcaloïdes qu'il fallait employer pour entraîner la mort d'un chien, et il arriva à cette première conclusion qu'il fallait environ 0,093 d'atropine pour arriver à ce résultat ou bien 0,053 de morphine par 100 grammes du poids du chien.

Ensuite, il a répété ces expériences à l'aide de l'atropine et de la morphine injectées en même temps, et il arriva aux résultats suivants: La dose toxique de chaque poison aurait du la suite de l'injection combinée de:

	1re expérience.	
Atropine	7,0	3,0
Morphine	4,5	2,0
the age tow	2° expérience.	
Atropine	5,60	1,4
Morphine	4,24	1,9
	3° expérience.	May be
Atropine	1,855	2,3
Morphine	2,750	2,2
20200 915	4° expérience.	
Atropine	2,43	3,0
Morphine	4,29	3.0

Les chiffres de la première et de la deuxième expérience prouvent une action cumulative des deux poisons; ceux de la troisième et de la quatrième expérience parlent, au moins contre l'antagonisme supposé (Berliner klinische Wochenschrift, 25 novembre 1878).

(a) Anderson, Emploi de la belladone dans l'empoisonnement par l'opium (Union médicale, 1856). — B. Bell, The Therapeutic relations of Opium and Belladona to each other (Edinb. Journ., 1858). — Béhier, De l'antagonisme réciproque de l'opium et de la belladone (Union méd., 1859). — Macnamara, Poisoning with Belladona successfully treated with Opium (Dublin Journ., 1863). — Camus, Etude sur l'antagonisme (Gaz. hebd., Paris, 1865; Arch. de méd., 1865). — Bois (d'Aurillac), Gaz. des hôp., 1865. — C. Paul, De l'antagonisme en pathologie et en thérapeutique. Thèse d'agrégation, 1866. — J. Hughes Bennet, Rapport of the Commitée of British Medical Associacion to investigate the action of Medecines (British Med. Journ., 1874). — Hirtz, Dict. de médecine et de chirurgie pratiques. — Gubler, Commentaires du Codex medicamentarius. — Buignet, article Atropine (Dict. de méd. et de chirurg. pratiques). — Trousseaux et Pidoux, Traité de thérapeutique et de matière médicale. — Fonssagrives, art. МОВРНІКЕ (Dict. encyclopéd. des sciences médicales). — Vulpian, Leçons sur les vaso-moteurs. — Cazin,