

Enfin la noix vomique s'administre en poudre.

Poudre de noix vomique.

Rarement usitée. Doses : 10 à 60 centigrammes.

Poudre contre constipation (Homolle).

Strychnine.....	1 milligr.
Poudre de noix vomique.....	1 centigr.
Magnésie calcinée.....	50 —

Prendre une à trois de ces doses par jour.

Résumé.

Le groupe des *Strychniques* est représenté par la *strychnine*, la *brucine* et l'*igiasurine*, ainsi que par les parties végétales qui contiennent ces alcaloïdes et qui appartiennent aux genres *Strychnos* et *Ignatia*, de la famille des Loganiacées.

Parmi les *Strychnos*, le plus important est le *S. nux vomica* (*vomiquier noix vomique*), dont la semence, *noix vomique*, est à peu près aussi riche en strychnine et en brucine, et dont l'écorce, appelée *fausse angusture*, contient surtout de la brucine. La graine de l'*Ignatia amara* porte le nom de *fève de Saint-Ignace*. Elle est plus riche en strychnine qu'en brucine; aussi, est-elle plus toxique que la noix vomique.

Les sels de strychnine sont rapidement absorbés par la voie gastro-intestinale; la strychnine l'est moins vite. L'absorption de ces substances est considérablement retardée par leur mélange avec les corps gras. Leur élimination, après une seule ingestion, ne paraît pas durer plus de trois jours.

La strychnine, prise à faible dose, produit une surexcitation nerveuse, de légères secousses convulsives rapides; à hautes doses, elle détermine le tétanos. Cette substance est *excitatrice du pouvoir réflexe*. La brucine ne produit que des secousses convulsives; elle est donc un diminutif de la strychnine. L'action de l'igiasurine se rapproche davantage de celle de la strychnine que de celle de la brucine.

Les strychniques rendent des services dans les *paralysies* des systèmes nerveux moteur et sensitif. On les emploie dans les paralysies consécutives à l'hémorragie cérébrale, lorsque l'épanchement est déjà en voie de résorption; dans l'*impuissance*; dans certaines *dyspepsies* dues à une atonie du tube digestif; ils paraissent agir dans les dyspepsies à la manière des amers.

La strychnine ne doit être administrée, au début, qu'aux doses de 5 milligrammes à 1 centigramme; la brucine peut être prescrite à des doses dix et vingt fois plus fortes.

ORDRE MIXTE.

Il est des agents reliés entre eux par une origine commune et par des propriétés souvent très-analogues, qui établissent un trait d'union entre ceux qui sont purement *excitateurs réflexes*, comme la strychnine, et purement *modérateurs réflexes*, comme le chloroforme. Ces agents appartiennent donc à la fois au premier et au deuxième ordre des modificateurs de l'innervation. Ce sont les *Opiacés*, c'est-à-dire l'opium et ses alcaloïdes (1).

OPIACÉS.

Historique. — Les propriétés hypnotiques du suc de pavot paraissent avoir été connues de toute antiquité, même du temps d'Homère. Hippocrate et Diagoras, son contemporain, savaient que l'opium agissait sur le cerveau; c'est pourquoi ce dernier l'avait proscrit. Les autres médecins de la Grèce et de Rome en firent un usage restreint, bien qu'ils le connussent mieux que leurs devanciers. En effet, on trouve, dans Dioscoride, la distinction établie entre le suc obtenu par incision des capsules de pavot et l'extrait obtenu par expression de ces mêmes capsules et des feuilles de la plante. Ce médecin réservait au premier produit le nom d'*opium*, et il donnait au second le nom de *méconium*. Galien prépara souvent la *Thériaque* d'Andromaque, médecin de Néron, et Alexandre de Tralles imagina la composition de la *Masse de cynoglosse*. Mais ce furent surtout les médecins arabes (Rhazès, Avicenne, Avenzoar), puis, à une époque plus rapprochée, Paracelse, Sydenham, qui donnèrent à l'opium l'importance qu'il a conservée et qu'il a vue grandir jusqu'à nos jours, surtout depuis la découverte de ses alcaloïdes. Cette découverte est tout entière de notre époque; car, s'il est vrai qu'au XVII^e siècle on connaissait déjà, à l'état impur, une substance appelée *magisterium opi*, qui fut reconnue plus tard être représentée surtout par la morphine, il est certain que la première base organique connue fut isolée par Derosne, en 1804. C'était la narcotine qui fut appelée d'abord *sel de Derosne*. Plus tard, la nature basique de cette substance fut établie, en 1817, par Robiquet, peu de temps après que Sertuerner eut établi celle de la morphine. Depuis cette époque, l'étude des alcaloïdes en général, et de ceux de l'opium en particulier,

(1) Ces médicaments sont désignés souvent par l'expression de *narcotiques*.

est devenue l'objet des recherches, non-seulement des chimistes, mais de divers médecins et physiologistes dont les noms seront cités dans la suite (1).

Provenance et récolte des opiums divers. — Le pavot qui fournit l'opium est le *Papaver somniferum*, originaire de l'Orient. On en connaît plusieurs variétés, dont les plus importantes sont le pavot blanc (*P. somniferum album*) et le pavot noir ou pourpre (*P. somniferum nigrum*), qu'on appelle encore *P. hortense*, parce qu'on le cultive fréquemment en Europe dans les jardins. Le premier est très-répandu dans tout l'Orient, dans l'Asie Mineure, l'Égypte, la Perse, les Indes et la Chine. Le pavot noir cultivé en France fournit l'opium indigène qui a été désigné par Aubergier sous le nom d'*Affium*, expression qui rappelle l'*Affion* des Persans et l'*Amsion* des Arabes. Cet affium est de plus en plus oublié.

Pour obtenir l'opium, on procède, en Asie Mineure, de la manière suivante :

Dès le lever du soleil jusqu'à midi, on pratique sur les capsules, avant leur maturité, des incisions peu profondes intéressant à peine le parenchyme. Une seule incision circulaire, faite vers le tiers inférieur des capsules, est préférable à plusieurs dirigées dans le même sens, ou

(1) Les travaux les plus complets, entrepris dans le but d'élucider les effets physiologiques et thérapeutiques des opiacés, sont les suivants :

Cl. Bernard, *Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, 1864.

Rabuteau, *Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, 22 avril 1872, et *Gazette hebdomadaire de méd. et de chir.*, 26 avril et 10 mai 1872.

Bouchut, *Bull. gén. de thérap.*, 1872, p. 289 et 337, et *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 13 mai 1872.

Viennent ensuite des monographies et des vulgarisations. Il convient de rappeler parmi les premières :

Béhier, *Bull. gén. de thérap.*, 1864.

Schroff, *Lehrbuch der Pharmacologie*, 3^e édit. Vienne, 1869.

Petrini, *Des injections hypodermiques du chlorhydrate de narcéine*, thèse de Paris, 1871.

Mihran Arzenouny, *Étude expérimentale sur les effets physiologiques et thérapeutiques de la thébaïne*, thèse de Paris, 1872.

Parmi les vulgarisations, je citerai :

Laborde, *Note sur l'action physiologique et toxique comparée de l'opium et de ses alcaloïdes* (*Bull. gén. de thérap.*, 1873, t. LXXXV, p. 337, 492, 536). L'auteur de cette note n'a considéré que la morphine, la narcéine et la codéine. Le seul fait nouveau serait la dilatation succédant à la contraction pupillaire sous l'influence de la codéine donnée à forte dose.

Gubler, *Expériences récentes sur les anciens et les nouveaux alcaloïdes de l'opium* (*Journal de pharmacie et de chimie*, 1873, t. XVII, p. 342 et 391).

dans un sens oblique ou longitudinal à l'axe des capsules, à moins que celles-ci, étant arrivées à maturité, leur suc soit devenu trop concret. Ces incisions livrent passage à une multitude de petites gouttelettes d'un suc laiteux qui s'épaissit au soleil, qu'on recueille ensuite, et qu'on pétrit en petits pains dont la dessiccation s'opère dans une pièce bien aérée.

Les principaux opiums du commerce sont :

1^o L'opium de Smyrne, qui se présente en masses déformées, aplaties, recouvertes de feuilles de pavot et de fruits de rumex. Il est brun clair et possède une saveur forte et une odeur âcre et nauséuse. C'est la sorte commerciale la plus estimée. Elle donne jusqu'à 13 et 14 pour 100 de morphine.

2^o L'opium de Constantinople, qui est livré sous la forme de pains tantôt volumineux et aplatis, tantôt petits, irréguliers et lenticulaires, ayant 5 à 6 centimètres de diamètre, et recouverts de feuilles de pavot. Ce produit donne 10 à 12 pour 100 de morphine.

3^o L'opium d'Égypte ou thébaïque, dont la couleur est rousse, et qu'on trouve dans le commerce en pains aplatis et réguliers, ne présentant plus que les vestiges des feuilles dont ils étaient recouverts au début. L'opium d'Égypte est beaucoup moins riche en morphine que les précédents; il n'en contient que 2 à 3 pour 100.

Ces trois variétés d'opium sont les plus connues et les plus usitées en médecine; mais il en existe d'autres dont la valeur est supérieure à l'opium d'Égypte et presque égale à celle de l'opium de Smyrne. Tel est l'opium de Perse ou de Trébizonde, qui se présente sous la forme de cylindres de la grosseur du doigt, entourés d'un papier blanc ou rouge. Reveil en a retiré de 5 à 12 pour 100 de morphine. Tel est aussi l'opium des Indes, dont on distingue trois sortes : celles de Patna, de Malva et de Bénarès. Payen a trouvé, dans certains échantillons de ces produits, plus de 10 pour 100 de morphine.

Composition. — On apprécie ordinairement les opiums d'après la quantité de morphine qu'ils contiennent; c'est pourquoi il importe de se rappeler leur richesse en cet alcaloïde. Mais, indépendamment de la morphine, qui est le principe le plus important du suc du pavot somnifère, on a retiré de cette substance complexe plusieurs autres alcaloïdes dont le nombre, à la suite des recherches récentes de Hesse, devrait être porté jusqu'à quinze. A côté de ces alcaloïdes se trouvent : un acide, l'acide méconique; un corps neutre, la méconine, et d'autres substances qu'on rencontre habituellement dans les végétaux.

Le tableau suivant présente l'énumération des divers principes de l'opium et la quantité moyenne de quelques-uns d'entre eux.

PRINCIPES BASIQUES.		PRINCIPES DIVERS.	
Thébaïne.....	0,15 p. 100	Acide méconique.....	5 p. 100
Papavérine.....	1,00 —	Méconine.....	0,8 —
Narcotine.....	6 à 8 —	Eau.....	10 —
Codéine.....	0,7 —	Caoutchouc.....	6 —
Narcéine.....	6 —	Résine.....	3 —
Morphine.....	2 à 15 —	Matières grasses.....	2 —
Pseudomorphine, laudanine, lauda-		Gomme.....	1 —
nosine, codamine, cryptopine, pro-		Mucilage.....	20 —
topine, lanthopine, hydrocotarine,		Matières extractives....	» —
porphyroxine (rhéadine).			

Les six premiers alcaloïdes inscrits dans ce tableau sont les plus anciennement connus et les plus importants. Ce sont les seuls dont nous nous occuperons d'une manière spéciale. En effet, les autres sont à peine connus; ils existent d'ailleurs en très-faible quantité dans l'opium, et il est même possible que quelques-uns d'entre eux soient des produits de réaction.

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DES ALCALOÏDES DE L'OPIMUM.

Dans cette étude aussi difficile qu'intéressante, nous procéderons du simple au composé; c'est-à-dire qu'au lieu de traiter immédiatement de l'opium, nous passerons en revue chacun des principaux alcaloïdes qui le composent.

Les trois premiers alcaloïdes, administrés à haute dose, excitent le système nerveux réflexe, du moins chez les animaux, et ne produisent pas le sommeil; les trois autres modèrent plutôt la sensibilité réflexe et sont soporifiques. Nous aurons donc à répartir ces agents en deux ordres différents; les uns, parmi les *Excitateurs réflexes*; les autres, parmi les *Modérateurs réflexes*. Mais je ferai remarquer que le passage de l'un de ces groupes à l'autre se fait d'une manière insensible, de sorte qu'il est difficile, par exemple, de séparer nettement la codéine de la narcotine.

Excitateurs réflexes ou excito-moteurs.	{	Thébaïne.	Modérateurs réflexes.	{	Codéine.
		Papavérine.			Narcéine.
		Narcotine (1).			Morphine.

Avant de commencer cette étude, j'appellerai l'attention sur deux faits importants. D'abord, les divers principes de l'opium sont loin de présenter la même activité; en second lieu, l'activité en diffère souvent d'intensité chez l'homme et chez les animaux. Le premier fait a été mis

(1) La narcotine n'a révélé jusqu'ici des propriétés convulsivantes que chez les animaux.

en lumière par Cl. Bernard, dans des recherches qu'il entreprit après avoir vu que l'extrait gommeux d'opium était relativement plus dangereux que la morphine chez les animaux. Par exemple, lorsqu'on a injecté 10 centigrammes de chlorhydrate de thébaïne dans la veine jugulaire, chez un chien de taille moyenne, on voit cet animal mourir en cinq minutes, tandis que l'injection de 2 grammes de chlorhydrate de morphine, chez un autre chien de même taille, est impuissante à le tuer. Le second fait a été démontré par des expériences et des observations nombreuses que j'ai résumées. Ainsi, la thébaïne, qui est l'alcaloïde de l'opium le plus toxique pour le chien, est moins toxique que la morphine chez l'homme.

Thébaïne.

Cette base, qui a pour formule $C^{19}H^{21}AzO^3$, a été découverte dans l'opium par Thiboumery, en 1835, et a été étudiée ensuite, au point de vue chimique, par Pelletier et Couerbe, et plus récemment par Hesse. Elle cristallise en paillettes ou en tablettes nacrées, incolores, insolubles dans l'eau, très-solubles dans l'alcool ordinaire et dans l'éther, solubles dans la benzine, peu solubles dans l'alcool amylique et dans le chloroforme. Elle fond à 130 degrés.

La thébaïne donne des précipités avec les deux réactifs principaux des alcaloïdes, c'est-à-dire avec l'acide phospho-molybdique et l'iodure de potassium ioduré. L'un des caractères distinctifs de cette base est de donner une coloration rouge avec l'acide sulfurique concentré. La coloration est manifeste même avec un vingtième de milligramme de cet alcaloïde. L'acide chlorhydrique la colore également peu à peu en jaune; mais cet acide, très-étendu, ne produit que lentement et très-faiblement cette coloration. Enfin la solution d'acide sulfo-molybdique (réactif de Fröhde) développe, dans les solutions de thébaïne, une coloration orangée qui disparaît après vingt-quatre heures.

Effets de la thébaïne. — L'action de cette substance a été étudiée successivement par Magendie, Orfila, Cl. Bernard, Müller, Falk, Rabuteau, Vulpian, Mihran Arzerouny. Le fait le plus saillant qui est résulté des recherches dont la thébaïne a été l'objet, c'est que cette substance est, pour les animaux, un toxique convulsivant d'une grande puissance. A ce fait j'ai ajouté cette donnée importante que la thébaïne est moins toxique pour l'homme que pour les animaux (1).

(1) Bouchut serait allé plus loin. Suivant ce médecin, on pourrait prescrire la thébaïne à la dose de 50 centigrammes. Mais il n'a pas cité d'observations à l'appui de cette opinion qui nous paraît très-hasardée. D'ailleurs Mihran Arzerouny s'est assuré que la substance dont s'était servi Bouchut était un produit tout à fait impur.

Les accidents qu'elle détermine chez les animaux consistent en des convulsions violentes observées, depuis plusieurs années déjà, par Magendie, qui avait vu que l'injection de 5 centigrammes de cette substance dans la veine jugulaire, chez un chien, faisait succomber cet animal comme s'il avait été empoisonné par la strychnine.

Mais il faut des doses plus fortes de thébaïne pour amener la mort, après qu'on l'a injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané. J'ai injecté, de cette manière, chez un chien de taille médiocre, 5 centigrammes de cet alcaloïde dissous préalablement dans une goutte d'acide chlorhydrique, et l'animal n'a eu que de légers trépignements. Chez un autre animal de la même espèce, 15 à 20 centigrammes de thébaïne, dissous dans 5 centimètres cubes d'eau acidulée par l'acide chlorhydrique et injectés, dans deux endroits différents, sous la peau, déterminèrent des accidents redoutables, des convulsions tout à fait semblables à celles que produit la strychnine. La mort s'ensuivit. Les pupilles n'avaient pas été dilatées, le diamètre en avait au contraire légèrement diminué. Enfin, j'ai observé ces mêmes convulsions et la mort chez des grenouilles sous la peau desquelles j'avais mis une faible quantité de thébaïne. Le chlorhydrate de cette base a déterminé rapidement des attaques tétaniques; mais la thébaïne, mise en nature sous la peau, les a produites tardivement, par exemple, au bout de une à deux heures, parce qu'elle est très-peu soluble. Les doses nécessaires pour déterminer les convulsions amènent la mort, tandis que les quantités de strychnine suffisantes pour produire des accès tétaniques ne sont pas nécessairement mortelles chez les grenouilles qui reviennent peu à peu à l'état normal.

Toutefois, on se tromperait si l'on induisait de ces expériences que la thébaïne fût aussi toxique que la strychnine, du moins chez l'homme. J'ai pris une fois 5 centigrammes, et, une autre fois, 10 centigrammes de cet opiacé dissous dans 100 grammes d'eau faiblement acidulée par l'acide chlorhydrique. Le seul symptôme consécutif à l'ingestion de 10 centigrammes de thébaïne a consisté en un certain trouble de la tête, comme une ébriété sans céphalalgie. Je n'ai remarqué aucune action sur la pupille ni sur le pouls. L'appétit a été excellent; il a même été accru. Ce dernier résultat n'offre rien d'étonnant, puisque nous avons vu que la strychnine elle-même est prescrite dans certaines dyspepsies. Ce résultat doit être noté, car nous savons que la perte d'appétit, les effets nauséux déterminés parfois par l'administration de l'opium, doivent être attribués à d'autres principes que la thébaïne qui existe d'ailleurs en faible quantité dans ce médicament. Enfin l'excrétion urinaire n'a pas été modifiée.

Il était intéressant de s'assurer si la thébaïne possédait la propriété d'em-

pêcher les courants exosmotiques dirigés vers l'intestin, c'est-à-dire si elle était l'un des principes de l'opium qui arrêtent la diarrhée et produisent la constipation.

Pour cela, j'ai suivi un procédé très-simple, qui avait été mis en pratique par Moreau dans l'étude de la morphine. J'ai retiré une anse intestinale par une ouverture pratiquée à l'abdomen chez un chien à qui j'avais injecté, sous la peau, 5 centigrammes de thébaïne dissoute dans l'acide chlorhydrique, et que j'avais ensuite anesthésié par le chloroforme. Quand cette anse a été vidée par les contractions intestinales spontanées, je l'ai liée en un point, puis j'ai injecté, dans sa cavité, 5 grammes de sulfate de soude cristallisé, dissous dans 15 centimètres cubes d'eau. L'anse a été liée ensuite à une distance de 20 centimètres de la première ligature, puis elle a été remise dans l'abdomen, et les bords de la plaie ont été rapprochés par une suture.

Trois heures après cette opération, l'animal a été sacrifié par la section du bulbe. L'anse intestinale, retirée de l'abdomen, était tout à fait turgide; elle contenait 68 centimètres cubes de liquide. La thébaïne n'empêche donc pas les effets des purgatifs, elle n'est pas anexomotique; par conséquent, elle n'est pas l'un des opiacés qui produisent la constipation ni qui arrêtent la diarrhée.

Cette même base n'est pas soporifique. Les résultats que j'ai constatés sur l'homme sont d'accord, sous ce rapport, avec ceux qu'avait observés Cl. Bernard dans ses expériences sur les animaux. Mais elle semble favoriser l'action du chloroforme. En effet, chez le chien soumis à l'opération de l'anse intestinale, j'ai remarqué, pendant et après cette opération, que l'animal était insensible à la douleur, bien qu'il fût complètement éveillé, et que le chloroforme ne fût pas administré de nouveau. Nous verrons d'autres alcaloïdes de l'opium accroître également les effets du chloroforme.

D'ailleurs, la thébaïne possède la propriété de faire disparaître à elle seule la douleur. Elle est même parfois *plus analgésique que la morphine chez l'homme*, comme l'ont démontré des expériences que j'ai faites, le premier, et dont j'ai exposé les résultats au commencement de 1872 devant la Société de biologie, puis dans la *Gazette hebdomadaire*, 1872, p. 265. J'avais vu, en effet, l'injection de 1 centigramme de chlorhydrate de thébaïne calmer la douleur plus vite et plus longtemps que 1 centigramme de chlorhydrate de morphine. Parfois la douleur avait disparu pour toujours chez des sujets qui l'avaient ressentie antérieurement malgré les injections de morphine (1).

(1) Mihran Arzeronny ignorait sans doute mes recherches, lorsqu'il a publié plus tard, dans sa thèse inaugurale, quelques observations relatives aux effets analgésiques de la thébaïne.

En résumé : *La thébaïne est convulsivante et toxique chez les animaux, mais à des doses plus fortes que celles de la strychnine; elle est peu toxique chez l'homme; elle n'empêche pas les courants exosmotiques de l'intestin; elle n'est pas soporifique, mais elle accroît l'action du chloroforme; elle est analgésique.*

Papavérine.

La papavérine ($C^{20}H^{21}AzO^4$) a été retirée, par Merck, de l'opium où elle se trouve en assez faible quantité. Elle cristallise en prismes presque complètement insolubles dans l'eau et dans la benzine, peu solubles dans l'alcool ordinaire, dans l'alcool amylique et dans l'éther, solubles dans le chloroforme.

Elle donne des précipités avec l'acide phospho-molybdique et l'iodure de potassium ioduré. Lorsqu'elle est pure, elle n'est pas colorée à froid par l'acide sulfurique; mais elle se colore légèrement à chaud en donnant une teinte violette d'autant plus marquée que l'action de la chaleur est continuée plus longtemps. L'acide sulfo-molybdique développe, dans les solutions de papavérine, une coloration verte qui devient bleue, violette, puis rouge-cerise sous l'influence de la chaleur.

Les sels de cet alcaloïde sont amers comme ceux de la thébaïne; ils ne sont pas nauséux.

Effets de la papavérine. — Cette base est beaucoup moins active que la thébaïne. Je n'ai rien observé, ni chez un lapin qui avait reçu sous la peau du dos, en deux endroits, 15 centigrammes de chlorhydrate de cette base, ni chez un chien qui en avait reçu 25 centigrammes. Les battements cardiaques, le diamètre des pupilles restèrent les mêmes; le système nerveux ne parut affecté en aucune manière. Hoffmann avait déjà remarqué l'innocuité relative de cette substance, après l'avoir prise à la dose de 42 centigrammes en trois jours.

Ayant injecté, chez un chien, 5 centigrammes de chlorhydrate de papavérine, puis ayant pratiqué l'opération de l'anse intestinale décrite précédemment, et ayant sacrifié l'animal au bout de trois heures, l'anse ne s'est pas trouvée aussi turgide que chez le chien qui avait reçu de la thébaïne; néanmoins elle contenait 55 centimètres cubes de liquide. La papavérine n'est donc pas anexosmotique, ce dont je me suis assuré d'une autre manière en la faisant prendre à des malades atteints de diarrhée; elle n'a pas arrêté le flux intestinal.

D'ailleurs, Liederdorf et Breslauer ont constaté, de leur côté, que cette base, loin de produire la constipation, pouvait la faire disparaître parfois.

Cet alcaloïde n'est pas soporifique chez l'homme; il ne l'est pas non plus, d'après Cl. Bernard, chez les animaux. Il paraît néanmoins accroître puissamment l'action du chloroforme. L'animal, sur qui fut faite l'opération de l'anse intestinale, resta dans un calme remarquable, bien que j'eusse cessé les inhalations de cet anesthésique. Il n'était pas endormi, mais il ne se plaignait pas.

Il semblerait, d'après ces données, que la papavérine fût inoffensive. Mais il n'en est pas tout à fait ainsi. A haute dose, elle produit des convulsions qu'on peut observer facilement chez les grenouilles, sous la peau desquelles on a mis 2 à 3 centigrammes de cet alcaloïde ou de son chlorhydrate. Quelques minutes après l'introduction du chlorhydrate qui est très-soluble, ou tardivement, c'est-à-dire trois ou quatre heures après l'introduction de la papavérine en nature qui est presque insoluble, on observe chez ces animaux des convulsions soit spontanées, soit provoquées par une cause légère, tel que le simple choc de la table sur laquelle ils reposent. De plus, la dose qui produit les convulsions est suffisante pour amener la mort, c'est du moins ce que j'ai vu; de sorte que la papavérine est non-seulement convulsivante, mais toxique. Schroff avait remarqué aussi des convulsions chez les grenouilles sous la peau desquelles il avait injecté 3 centigrammes de chlorhydrate de papavérine. D'ailleurs, Cl. Bernard nous avait déjà appris que cette substance était loin d'être dénuée d'activité, puisqu'il l'avait placée au second rang dans l'ordre convulsivant, et au troisième rang, au point de vue toxique, parmi les alcaloïdes de l'opium.

En résumé : *La papavérine est peu active chez l'homme à des doses relativement élevées, telles que celles de 20 centigrammes et même davantage; mais elle est convulsivante et toxique à haute dose. Elle n'empêche pas les courants exosmotiques dans l'intestin; elle n'est pas soporifique, mais elle favorise l'action anesthésique du chloroforme.*

Narcotine.

Cette base, qui a pour formule $C^{22}H^{23}AzO^7$, est la première qui ait été retirée de l'opium, par Derosne, en 1804. Elle cristallise en prismes droits rhomboïdaux, solubles seulement dans 25 000 parties d'eau à 20 degrés et dans 7000 parties d'eau bouillante, solubles dans l'alcool ordinaire, l'éther, la benzine, très-solubles dans le chloroforme et peu solubles dans l'alcool amylique.

Elle précipite par l'acide phospho-molybdique et l'iodure de potassium ioduré. L'acide sulfurique concentré la colore en rouge. L'acide sulfo-molybdique produit, dans les solutions de cette base, une coloration verte qui passe au violet, puis au rouge-cerise.

La narcotine est une base faible qui donne néanmoins avec les acides, surtout avec les acides forts, des sels parfaitement définis. La saveur de ces sels est amère, un peu acerbe, mais nullement nauséuse.

Effets de la narcotine. — D'après Cl. Bernard, la narcotine est la moins toxique des bases de l'opium, et occupe le troisième rang dans l'ordre convulsivant. Les expériences nombreuses que j'ai faites, tant sur l'homme que sur les animaux, viennent appuyer les assertions de notre grand physiologiste.

J'ai pris, en une fois, ce qui n'avait pas encore été fait, *quarante centigrammes* de narcotine dissoute dans l'acide chlorhydrique, soit près de 43 centigrammes de chlorhydrate de cette base, dans 120 grammes d'eau. A part la saveur amère des sels de l'opium, je n'ai rien senti, pas même les vestiges du trouble léger que l'on éprouve dans la tête après l'ingestion de 10 centigrammes de thébaine ingérée de la même manière; je n'ai observé qu'une faible contraction de la pupille et une légère congestion oculaire. L'appétit est demeuré parfait. Les urines n'ont été éliminées ni en moindre ni en plus grande quantité. Il n'y a eu ni diarrhée ni constipation.

Cette expérience, ainsi que celles de Bailly, qui est arrivé à en donner jusqu'à 3 grammes, en plusieurs doses, dans les vingt-quatre heures, enfin les observations que j'ai recueillies en administrant le chlorhydrate de narcotine à des doses de 5 à 20 centigrammes, prouvent que cette substance est peu active chez l'homme. Mais, à très-haute dose, la narcotine révèle chez les animaux des propriétés qui la rapprochent de la papavérine et de la thébaine, tout en la laissant à une grande distance de ces alcaloïdes, surtout de la thébaine. Ainsi 2 à 3 centigrammes de chlorhydrate de narcotine placés sous la peau chez une grenouille produisent, au bout d'une demi-heure, des convulsions qui ne sont qu'un diminutif des convulsions strychniques; la narcotine est, si l'on peut s'exprimer ainsi, la brucine des opiacés convulsivants. De plus, les grenouilles ne meurent pas; vingt-quatre heures après l'expérience, elles sont presque revenues à l'état normal; on n'observe alors qu'une légère roideur dans leurs mouvements.

Ayant injecté sous la peau, chez un chien, 5 centigrammes de chlorhydrate de narcotine, puis ayant mis, dans une anse intestinale longue de 20 centimètres, 4 grammes de sulfate de soude cristallisé dissous dans 20 grammes d'eau, cette anse contenait, au bout de trois heures, 39 centimètres cubes de liquide. La narcotine, pas plus que la papavérine et la thébaine, n'empêche donc point les courants exosmotiques de l'intestin, ce dont je me suis assuré autrement. J'ai donné plusieurs fois, soit dans le service de G. Sée à la Charité, soit dans d'autres hô-

pitaux, 5 à 20 centigrammes de chlorhydrate de narcotine à des malades atteints de diarrhées de diverses natures. J'ai fait prendre en ma présence le médicament; or, dans près de 20 cas où je l'ai administré, la diarrhée a été arrêtée une seule fois, ce qu'il fallait nécessairement considérer comme accidentel.

Chez aucun des malades la narcotine n'a paru exercer une action soporifique, ce qui est conforme aux données de Cl. Bernard, d'après ses expériences faites sur les animaux. D'un autre côté, cette base ne paraît guère être analgésique, ni apte à prolonger l'insensibilité chloroformique. Ainsi, elle n'a point semblé émousser la douleur chez le chien soumis à l'opération de l'anse intestinale.

En résumé : *La narcotine est très-peu toxique et beaucoup moins convulsivante que la thébaine et la papavérine; elle n'empêche pas les courants exosmotiques dans l'intestin; elle n'est pas soporifique; elle ne paraît pas être analgésique, ni accroître l'action du chloroforme.* La dénomination qu'on a appliquée à la narcotine, (de *νάρκω*, j'engourdis) est donc défectueuse, puisque cette substance ne produit rien d'appréciable chez l'homme à la dose de 40 centigrammes.

Codéine.

La codéine ($C^{18}H^{21}AzO^3$), découverte par Robiquet en 1823, cristallise en octaèdres ou en prismes quadratiques qui n'exigent, pour se dissoudre, que 80 parties d'eau froide et 17 parties d'eau bouillante. Elle est donc la plus soluble des bases de l'opium; elle se dissout d'ailleurs facilement dans l'alcool ordinaire, dans l'alcool amylique, l'éther, le chloroforme, la benzine. Elle précipite par l'acide phospho-molybdique par l'iodure de potassium ioduré, par le tannin. L'acide sulfo-molybdique développe, dans les solutions de cette base, une coloration verte qui passe ensuite au bleu, puis au jaune au bout de vingt-quatre heures. Cet alcaloïde, ainsi que ses sels, ont une saveur amère, légèrement acerbe et nullement nauséuse.

Effets de la codéine. — Ingérée, en une fois, à la dose de 5 centigrammes dissous dans l'acide chlorhydrique, la codéine détermine, au bout d'une demi-heure à une heure, quelques symptômes, tels que pesanteur de tête, obscurcissement des idées, ainsi qu'une certaine faiblesse dans les membres inférieurs. Ces accidents cessent bientôt, mais leur apparition indique que la codéine est plus active que les alcaloïdes précédents. Les pupilles sont très-légèrement contractées. Le pouls ne change pas. L'appétit demeure intact; la bouche reste humide comme d'ordinaire. On n'observe ni diarrhée ni constipation.

En effet, la codéine n'est pas anexasmotique. Ayant mis 5 grammes de sulfate de soude pour 15 grammes d'eau, dans une anse intestinale de 25 centimètres de longueur, chez un chien qui avait reçu, sous la peau, 5 à 6 centigrammes de codéine, cette anse contenait, au bout de trois heures et demie, 70 centimètres cubes de liquide.

Une observation rapportée par Brard (de Jonzac) (1) semblerait prouver que la codéine fût toxique à haute dose, par exemple, à celle de 10 à 15 centigrammes. Mais il n'en est rien. D'ailleurs, voici le fait : Un homme, âgé de quarante-cinq ans, avait pris, en vingt-quatre heures, un flacon de sirop de codéine renfermant, au dire du pharmacien, 12 centig., 5 de cet alcaloïde. Quatorze heures après, cet homme mourut dans le coma. Toutefois, pour que cette observation fût rigoureuse, il faudrait posséder des données précises sur la qualité et la quantité du principe actif contenu dans la liqueur ingérée. Je ne puis admettre, pour ma part, que la codéine soit toxique chez l'homme à cette dose, car j'ai eu la preuve du contraire. Il est indubitable que ce sirop, dit de codéine, devait renfermer de la morphine qui coûte moins cher. Défions-nous donc des produits dont nous ne sommes pas sûrs et qui sont souvent la cause de désaccords, sinon entre les physiologistes, du moins entre les médecins qui ont cru administrer de la codéine, tandis qu'ils administraient en réalité de la morphine.

Prise en une fois, à la dose de 15 centigrammes dissous dans un verre d'eau très-faiblement acidulée par l'acide chlorhydrique, elle a produit chez moi, au bout d'une demi-heure, une certaine fatigue musculaire accompagnée de démangeaisons, notamment dans les extrémités des membres, et une contraction de la pupille qui a duré plus d'un jour. Elle n'a pas provoqué le sommeil, à peine un commencement de somnolence. Cette substance est donc loin de posséder les propriétés soporifiques dont elle a été gratifiée par Bouchut. Schroff a signalé les nausées et les vomissements comme pouvant être provoqués par la codéine à la dose de 10 centigrammes. Je n'ai rien observé de semblable chez moi après avoir pris 15 centigrammes de cet alcaloïde à l'état de pureté absolue. Enfin ce même auteur a signalé le ralentissement du pouls.

La codéine n'est pas soporifique chez l'homme aux doses de 5 à 15 centigrammes; peut-être l'est-elle à des doses supérieures. Celles de 5 à 10 centigrammes font dormir les chiens; toutefois, d'après les expériences de Cl. Bernard, le sommeil n'est jamais aussi complet que celui qui est produit chez eux par la morphine et surtout par la narcéine. L'animal a plutôt l'air d'être calmé que d'être vraiment endormi; il peut toujours être réveillé facilement, soit par le pincement des extrémités,

(1) Société médicale de Jonzac, 1868-69.

soit par le moindre bruit qui se fait autour de lui. Si le bruit est fort, il tressaille des quatre membres et cherche à s'enfuir. Enfin, lorsque le réveil a lieu, les animaux sont dans leur humeur naturelle; ils ne présentent ni cet effarement, ni cette paralysie du train postérieur qui succèdent à l'emploi de la morphine.

La codéine émousse beaucoup moins la sensibilité que ne le fait la morphine; elle ne rend pas, comme celle-ci, les nerfs paresseux, de sorte que, pour les opérations physiologiques, la morphine, et surtout la narcéine, lui sont de beaucoup préférables. Il en est de même chez l'homme d'après mes recherches : l'inoculation de 1 centigramme de chlorhydrate de codéine, dans les cas de névralgies, de sciatique, par exemple, ne produit presque aucun apaisement de la douleur.

La quantité des urines ne m'a pas paru modifiée sous l'influence de la codéine.

En résumé : *La codéine paraît devoir être dangereuse chez l'homme à de hautes doses, qui doivent être, dans tous les cas, supérieures à celles de 15 centigrammes chez l'adulte; elle est très-peu soporifique, très-peu analgésique. Elle n'empêche pas les courants exosmotiques, c'est-à-dire qu'elle n'arrête pas la diarrhée.* Elle ne mérite donc pas d'être employée.

Narcéine.

La narcéine, $C^{23}H^{29}AzO^9$, a été découverte par Pelletier, en 1832. Elle cristallise en petits prismes allongés et d'un éclat soyeux, peu solubles dans l'eau froide, plus solubles dans l'eau bouillante, peu solubles dans l'alcool ordinaire, solubles dans l'alcool amylique et dans le chloroforme, insolubles dans l'éther et dans la benzine.

Les solutions de narcéine, même très-étendues (1/10000), donnent un précipité jaune avec l'acide phospho-molybdique et avec l'iode de potassium ioduré. L'acide sulfo-molybdique y produit une coloration brune qui devient ensuite verte, puis rouge, puis bleue. La saveur des sels de narcéine est franchement amère.

Effets de la narcéine. — D'après Cl. Bernard, la narcéine est, du moins chez les animaux, la plus soporifique des bases de l'opium; elle est moins toxique que la thébaine, la codéine et la papavérine. Le sommeil produit chez les animaux, par exemple chez un jeune chien qui a reçu 7 à 8 centigrammes de chlorhydrate de narcéine sous la peau, est profond et très-convenable pour les opérations physiologiques douloureuses. Les chiens, affaiblis dans un sommeil de plusieurs heures, ne font aucune résistance. Ce sommeil avait été déjà observé par Leconte, après