

Appareil digestif. — A faible dose la morphine provoque une augmentation passagère de la sécrétion salivaire ; à haute dose, au contraire, une sécheresse de la bouche (Nothnagel et Rossbach).

A dose un peu élevée, la morphine occasionne des nausées et des vomissements ; ces accidents sont plus fréquents chez les femmes, et surtout chez les femmes nerveuses que chez les hommes (Trousseau). A cette excitation des nerfs sensitifs de l'estomac, succède une paralysie d'où résulte la perte de l'appétit et la cessation des douleurs ; un vomitif reste alors sans action.

La morphine *constipe*. L'interprétation de ce fait paraît complexe. *a)* Suivant Moreau, Rabuteau, la morphine agit comme un *anexosmotique*, c'est-à-dire en empêchant les sécrétions intestinales. Tandis que 20 centimètres cubes d'une solution de sulfate de magnésie au 1/5, introduits dans l'anse intestinale d'un chien, déterminent au bout de dix-huit heures une exsudation telle, que l'anse contient 500 centimètres cubes de liquide, au contraire, si l'animal est morphinisé, l'anse intestinale ne renfermera plus que 10 centimètres cubes environ d'un liquide purulent, ou même restera absolument vide (Moreau). — *b)* Pour Nothnagel et Rossbach l'apaisement produit par la morphine sur les coliques qui résultent d'un spasme intestinal, sur les diarrhées douloureuses, sur le ténésme rectal, démontre que la morphine provoque, secondairement à petites doses, primitivement à hautes doses, un *apaisement des mouvements péristaltiques* anormalement excités, et un état complet de calme dans l'intestin.

Ainsi l'action de la morphine sur l'intestin paraît double ; elle s'exerce : 1° sur les nerfs sécréteurs ; 2° sur les mouvements péristaltiques.

Peau. — La morphine provoque souvent des sueurs (Trousseau) qui s'accompagnent quelquefois d'une sensation de chaleur, de démangeaisons, ou même d'éruptions (Nothnagel et Rossbach).

Urines et nutrition. — On admet que la morphine diminue la sécrétion urinaire, du moins avec des doses

élevées. D'autre part, Bailly a noté que les malades éprouvent parfois de la difficulté à uriner, sans modification de la quantité d'urine. Ce phénomène de rétention, qui résulte d'une action paralysante sur la vessie, ne se manifeste qu'avec de hautes doses. Il est précédé d'une excitation qui se traduit par des envies fréquentes d'uriner.

Une injection intra-veineuse (jugulaire) de 0^{gr},03 à 0^{gr},06 de sulfate de morphine chez le lapin, détermine un diabète qui se manifeste au bout d'une ou deux heures (C. Eckhard).

La morphine paraît ralentir les échanges organiques chez l'homme.

Température. — Elle est peu modifiée par la morphine (Bailly). Nulle dans les maladies fébriles (Nothnagel et Rossbach) l'influence de ce médicament se traduirait dans l'apyrexie : 1° par une élévation de la température, avec de faibles doses et quand la pression sanguine s'élève ; 2° par un abaissement, avec de fortes doses et quand la pression s'abaisse (Mendel, Manassein).

A. — *Intoxication aiguë.* — Sous l'influence de doses toxiques à partir de (0^{gr},05), il peut y avoir d'abord une excitation psychique agréable en même temps qu'une augmentation de l'activité physique et une accélération des battements du cœur ; mais très peu de temps après cette phase, qui peut manquer, on observe de la sécheresse de la bouche, une soif vive, de la céphalalgie, de la courbature dans les membres, une incapacité de se mouvoir, de la somnolence et une diminution de la sensibilité.

Puis le sommeil s'établit, devient de plus en plus profond, et aboutit à un état comateux pendant lequel les réflexes sont abolis, *les pupilles sont fortement rétrécies* (plus rarement dilatées) ; la peau est froide et visqueuse ; la vie ne se manifeste plus que par les contractions du cœur qui sont devenues lentes (30 à 40 par minute), faibles et arythmiques, et par la respiration qui est très lente, pénible, irrégulière et stertoreuse. Puis, de deux choses l'une : ou la respiration et la circulation s'améliorent, le sommeil devient plus naturel, et le malade revient peu à peu à la vie, ou le pouls et la respiration cessent et la mort survient, soit dans un colapsus subit, soit au milieu de convulsions cloniques et toniques attribuables à l'asphyxie.

B. — *Intoxication chronique. Morphinisme chronique. Morphinomanie.* — Le morphinisme est l'ensemble des symptômes produits par l'usage abusif et prolongé de la morphine.

Quelques auteurs différencient le *morphinisme* de la *morphinomanie*.

Suivant Ball, le *morphinisme* est l'ensemble des accidents produits par l'abus de la morphine, tandis que la *morphinomanie* est caractérisée par le besoin irrésistible de la morphine. La morphinomanie serait ainsi au morphinisme ce que la dipsomanie est à l'alcoolisme; d'où il suit que la morphinomanie mène au morphinisme. Pour d'autres, le *morphinisme* serait « l'intoxication caractérisée par des troubles physiques compliqués ou non d'affaiblissement intellectuel », tandis que dans la *morphinomanie*, aux troubles physiques s'ajoutent des « troubles psycho-sensoriels » (Pichon). Cette dernière forme est très rare et exige sans doute pour se produire une prédisposition vésanique ou névropathique ou une autre intoxication concomitante. On confond volontiers dans le langage usuel les deux termes, bien que les deux modalités existent en réalité.

Le morphinisme pathologique se manifeste généralement au bout de quatre à six mois d'usage abusif de la morphine, mais on le voit survenir parfois *beaucoup plus tôt*. Il se traduit dans l'ordre chronologique : 1° par le besoin impérieux de la morphine; 2° par des troubles digestifs; 3° par des désordres nerveux; 4° par des troubles de la nutrition; 5° par des modifications dans les fonctions génitales (Lancereaux¹).

I. Le *besoin impérieux* de la morphine engendre le morphinisme et en est un symptôme. Il est le résultat d'une des propriétés de la morphine; après avoir produit une période d'*excitation* très agréable, la morphine engendre un état de dépression plus ou moins profond suivant l'ancienneté de la maladie, d'où une nouvelle dose de morphine, à peu près seule, peut tirer le malade. Aussi, pendant la cure du morphinisme, la suppression du poison provoque-t-elle des *phénomènes* dits d'*abstinence*.

Ces phénomènes sont constitués par : 1° des *troubles circulatoires* qui consistent en une faiblesse du cœur, laquelle se traduit : *a*) par un ralentissement des battements, entrecoupé par des phases d'accélération; *b*) par la diminution de force des contractions cardiaques; *c*) par des irrégularités et des intermittences (Sollier²) que j'ai vu très précoces dans un cas; 2° des *troubles digestifs* (dyspepsie atonique, nausées, vomissements, diarrhée constante, parfois sanguinolente), 3° des *troubles urinaires* (albuminurie); 4° des *troubles nerveux* qui se traduisent par de l'*insomnie constante*, un état de faiblesse extrême et souvent des phases d'abattement, de découragement, de prostration, des moments où « le sujet ne se lèverait pas de son fauteuil de tout le jour, où il a les bras et les jambes cassés » (Grasset³). Ces accidents ne se trouvent pas toujours tous réunis et sont d'une inégale gravité. Le seul à redouter est l'insuffisance cardiaque, d'autant plus à craindre que souvent le cœur a subi la dégénérescence graisseuse.

II. Les *troubles digestifs* consistent en une inappétence parfois absolue

1. Lancereaux, *Semaine médicale*, p. 233, 1884.

2. Sollier, *Semaine médicale*, 31 mars 1894.

3. Grasset, *Semaine médicale*, p. 75, 1885.

de la sécheresse de la bouche et de la constipation qui fait place à de la diarrhée dans la période de cachexie; plus rarement on observe des vomissements.

III. Les *désordres nerveux* consistent en *insomnie pénible*, rêves, cauchemars, perte de mémoire, affaiblissement des sentiments affectifs et quelquefois du sens moral (*tendance au mensonge*); mais l'intelligence semble intacte ou n'est atteinte que tardivement. Puis, surviennent des sensations subjectives (picotements, fourmillements, douleurs profondes dans les membres), des troubles de sensibilité (hyperesthésie ou anesthésie), diminution des réflexes tendineux, tremblements, marche difficile).

Les conceptions délirantes proprement dites n'existent guère que chez les sujets prédisposés (dégénérés héréditaires, hystériques, épileptiques, alcooliques, etc.). De même, les hallucinations vraies, diurnes, indiquent une intoxication concomitante, ou un état vésanique ou névropathique compliquant le morphinisme (Pichon, Chambard¹).

Les sens ne sont pas atteints ou ne le sont que très tardivement. Ce qu'on observe le plus souvent, c'est la décoloration de la papille, qui peut aller jusqu'à l'atrophie progressive (Pichon).

IV. Au bout d'un certain temps, il se produit un *amaigrissement* considérable. Le visage prend une teinte jaunâtre, terreuse. La peau est sèche. Le système musculaire s'atrophie et l'on produit facilement le phénomène du myoïdème (Lancereaux). Ces troubles nutritifs s'accompagnent de dyspnée et de palpitations, parfois d'œdème des extrémités inférieures. Les sueurs sont augmentées.

On observe des *éruptions* cutanées (pustules, urticaire, etc.), parfois même des abcès multiples et des plaques gangréneuses, la périostite alvéolo-dentaire (Combes et Gehrler).

V. Du côté des fonctions génitales, on note souvent la perte des désirs vénériens et, chez les femmes, la cessation absolue de la menstruation, la stérilité ou l'avortement.

VI. On peut observer deux sortes d'albuminurie (Huchard) : *a*) une albuminurie transitoire, peu abondante, bénigne, sans lésions rénales; c'est une albuminurie toxique, due vraisemblablement à l'action de la morphine sur les centres bulbaires; *b*) une albuminurie, ordinairement peu abondante, ayant une tendance à se prolonger, pouvant même devenir permanente, parce qu'elle s'accompagne de lésions rénales (congestion passive), et qu'elle peut aboutir aux lésions du mal de Bright (gros rein blanc); elle résulterait de l'hypotension artérielle (Huchard²).

Pour les indications et les doses, voir indications et doses de l'opium.

1. Chambard, Les morphinomanes, coll. Charcot-Debove.

2. Huchard, *Soc. méd. des hôp.*, 9 mai 1890.

* Narcéine.

La narcéine ($C^{23}H^{29}AzO^9 + 2H^2O$) cristallise en petits prismes allongés, soyeux, amers, solubles dans 1285 parties d'eau et 945 d'alcool à 80°, insolubles dans l'éther, très solubles dans les alcalis caustiques. L'opium en contient environ 0,02 pour 100.

Les solutions de narcéine donnent un précipité jaune avec l'acide phospho-molybdique et avec l'iodure de potassium ioduré; l'acide sulfo-molybdique y produit une coloration brune qui devient ensuite verte, puis rouge, puis bleue (Rabuteau).

Action soporifique. — Suivant Cl. Bernard, la narcéine est la plus soporifique des bases de l'opium; elle amène un sommeil profond sans provoquer de phénomènes d'excitation. Rabuteau admet cette conclusion pour le chien, mais, suivant lui, la narcéine est beaucoup moins soporifique pour l'homme que la morphine. A la dose de 10 à 20 centigrammes, elle ne détermine guère le besoin de dormir; cependant chez les malades qui sont dans le décubitus dorsal, on voit survenir un sommeil prolongé. Ce sommeil est calme et réparateur, le réveil « éminemment physiologique » ne s'accompagne d'aucun trouble (Rabuteau).

Laborde a obtenu le même sommeil physiologique chez l'homme, avec de faibles doses de narcéine pure. Ces résultats seraient surtout remarquables chez les enfants qui s'endorment facilement avec une dose de 1 centigramme à 15 milligrammes. Brown-Sequard a également obtenu de bons résultats; mais peut-être l'accoutumance épuise-t-elle rapidement cette action (Dumontpallier).

Action analgésique. — La narcéine est *analgésique*; Rabuteau a réussi à faire disparaître pendant trente-six heures les douleurs atroces d'un épithélioma du col de l'utérus, au moyen d'une injection vaginale de 50 centimètres cubes d'une solution de chlorhydrate de narcéine au 5/100. Chaque fois que les douleurs reparaissaient, la narcéine les faisait disparaître de nouveau. Cette propriété analgésique a été confirmée par Béhier qui l'utilisait en pratiquant des injections sous-cutanées de narcéine.

La narcéine à dose suffisante (10 à 20 centigrammes) diminue les sécrétions des muqueuses buccale, pituitaire, et conjonctivale; elle augmente la soif. Comme la morphine, elle *constipe*, mais moins que cette dernière; elle ne provoque ni nausées, ni vomissements. C'est un « diminutif de la morphine » (Rabuteau) dont elle ne présenterait pas les inconvénients.

Circulation et température. — Les injections sous-cutanées de narcéine (même à faible dose, 5 milligrammes) déterminent passagèrement une élévation de température, un accroissement de fréquence du pouls et un abaissement de la tension artérielle (Petrini). Ces effets ne se produisent pas après l'absorption de cette substance par la voie gastro-intestinale (Rabuteau). A cette première action, succèdent, moins d'une heure après, les effets généraux de la narcéine.

On n'est pas fixé sur la question de savoir si cette substance diminue la sécrétion urinaire (Leconte) ou ne la modifie pas.

* Codéine.

La codéine, $C^{18}H^{21}AzO^3 + 2H^2O$, cristallise en octaèdres volumineux, quand elle est anhydre, en prismes rhombiques, quand elle contient une molécule d'eau. Elle a l'aspect d'une poudre blanche, inodore, de saveur amère. Elle est soluble dans 60 parties d'eau à 15° et 17 d'eau bouillante; très soluble dans l'éther, l'alcool et le chloroforme. Elle précipite par l'acide phospho-molybdique, par l'iodure de potassium ioduré et par le tanin; elle prend, sous l'influence de l'acide sulfo-molybdique, une coloration verte qui passe ensuite au bleu, puis au jaune après vingt-quatre heures.

La morphine peut être transformée en codéine (Grimaud).

L'opium contient 0,6 pour 100 de codéine.

La codéine est très mal connue, ce qui tient à la difficulté de l'obtenir pure; le plus souvent elle est mélangée avec de la morphine, ou au moins de la narcéine. Aussi les assertions à son sujet diffèrent-elles notablement.

Toxicité. — Suivant Rabuteau, la codéine pure ne peut être dangereuse chez l'homme qu'à de hautes doses, qui doivent être dans tous les cas supérieures à 15 centi-

grammes chez l'adulte. Le même auteur rappelle que G. Bardet a pris 40 centigrammes et fait prendre jusqu'à 80 centigrammes de codéine, sans observer aucun accident toxique. Pour les animaux, au contraire, la codéine est plus toxique que la morphine et surtout la narcéine (Barnay).

Action soporifique. — Rabuteau ayant pris 15 centigrammes de codéine absolument pure sentit, au bout d'une demi-heure, une certaine fatigue musculaire, accompagnée de démangeaisons, notamment dans les extrémités des membres, et présenta une contraction de la pupille qui dura plus d'un jour ; le médicament ne provoqua pas le sommeil, à peine un commencement de somnolence. Contrairement à Schroff, Rabuteau n'a constaté ni nausées, ni vomissements ; cependant Frommüller aurait obtenu le sommeil avec 10 centigrammes ; mais, au bout de quatre heures, à l'engourdissement des fonctions cérébrales, on voit succéder une exaltation de l'excitabilité réflexe de la moelle épinière, se traduisant par des tremblements intenses et persistants (Schroff et Heinrich).

De toute façon, il est acquis que *la codéine pure est très peu soporifique*. Un second point, celui de *l'hyperexcitabilité réflexe* se retrouve dans toutes les expériences. Avant la période de sommeil, la codéine provoque, chez les chiens, des convulsions accompagnées de dilatation pupillaire. De même, la codéine provoque des spasmes tétaniques chez les animaux à sang froid (Barnay).

L'action analgésique est très faible ; l'injection sous-cutanée de 1 centigramme de chlorhydrate de codéine ne produit presque aucun apaisement de la douleur dans la névralgie sciatique (Rabuteau).

La codéine n'est pas anexosmotique (Rabuteau) ; loin de tarir les sécrétions, elle les exagère (Barnay). Elle ne paraît pas modifier les urines.

L'*apocodéine* en injection hypodermique (25 à 35 milligrammes par kilogramme) détermine chez le chien un sommeil calme, léger, sans excitation préliminaire trop vive et sans troubles consécutifs pénibles (Guinard). Ce médicament n'a pas été essayé chez l'homme.

II. — Alcaloïdes convulsivants.

Thébaïne. — La thébaïne, $C^{19}H^{21}AzO^3$, cristallise en paillettes ou en tablettes nacrées, incolores, insolubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool et dans l'éther. La thébaïne donne une coloration rouge avec l'acide sulfurique concentré, et une coloration orangée, qui disparaît après vingt-quatre heures, avec l'acide sulfo-molybdique.

L'opium en contient 0^r,3 pour 100.

Dans une expérience de Rabuteau sur lui-même, l'ingestion de 5 à 10 centigrammes de thébaïne ne produit qu'un certain trouble de la tête, comme une ébriété sans céphalalgie, sans action sur la pupille ni sur le pouls ; l'appétit a été accru. La thébaïne est donc *peu toxique* pour l'homme ; par contre, c'est l'alcaloïde de l'opium, le plus toxique pour les animaux (Cl. Bernard).

Il est, en outre, *convulsivant*, mais à dose plus élevée que la strychnine (Magendie, Cl. Bernard, Rabuteau, Vulpian, etc.) : 5 centigrammes de thébaïne en injection intra-veineuse font périr un chien au milieu de phénomènes analogues à ceux que produit la strychnine (Magendie) ; il faut 15 à 20 centigrammes en injection sous-cutanée (Rabuteau). Les pupilles sont légèrement contractées.

La thébaïne *n'empêche pas les effets purgatifs*, ainsi que Rabuteau s'en est assuré par une expérience directe sur un chien par le procédé de Moreau.

Elle *n'est pas soporifique* (Cl. Bernard, Rabuteau), mais elle semble favoriser l'action du chloroforme.

Elle est *analgésique*, plus même que la morphine chez l'homme (Rabuteau, Mihran, Arzerouny).

Dans l'expérience de Rabuteau sur lui-même, l'excrétion de l'urine n'a pas été modifiée.

Papavérine. — La papavérine, $C^{20}H^{21}AzO^4$, cristallise en prismes blancs, amers, à peu près complètement insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool et dans l'éther, solubles dans le chloroforme ; elle est en très faible proportion dans l'opium. Elle n'est pas colorée par l'acide sulfurique à froid ; à chaud, elle se colore légèrement en violet. L'acide sulfo-molybdique communiqué à ses solutions une coloration verte qui passe au bleu, puis au violet, puis au rouge.

La papavérine est peu active ; 25 centigrammes chez un chien, 15 centigrammes chez un lapin, en injections sous-cutanées, ne produisent aucun phénomène ; 2 à 5 centigrammes de cette substance produisent des convulsions chez les grenouilles (Rabuteau) et amènent la mort. La papavérine est donc *convulsivante et toxique à haute dose*. Elle n'empêche pas les effets purgatifs (expérience directe de Rabuteau par le procédé de Moreau et observations sur des malades). Enfin, elle n'est pas soporifique (Cl. Bernard), mais paraît favoriser l'action anesthésique du chloroforme (Rabuteau).

Narcotine.

La narcotine, $C^{22}H^{23}AzO^7$, cristallise en prismes droits rhomboïdaux, brillants, insipides, à peu près insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, l'éther, et surtout le chloroforme. L'acide sulfurique concentré la colore en rouge, l'acide sulfo-molybdique communique à ses solutions une coloration verte qui passe au violet, puis au rouge cerise. C'est une base faible. Ses sels, difficilement cristallisables, ont une saveur fortement amère. L'opium en contient 1 à 6 pour 100, c'est-à-dire que c'est l'alcaloïde de l'opium le plus important par la quantité, après la morphine.

Sous l'influence des agents d'oxydation, la narcotine se dédouble en acide opianique et en une base, la *cotartine* (Wöhler), très voisine de l'hydrastinine, dont le chlorhydrate a été expérimenté sous le nom de *stypticine* (Freund).

La stypticine se présente sous l'aspect d'une poudre amorphe, jaunâtre, facilement soluble dans l'eau. La solution est jaune ; elle brunit par l'exposition à la lumière.

Cette substance a été étudiée par Gottschalk¹ et par M. Freund.

Toxicité. — La narcotine est la moins toxique des bases de l'opium (Cl. Bernard) ; Rabuteau en a pris une fois 40 centigrammes ; il n'a observé d'autres troubles qu'une faible contraction de la pupille et une légère congestion oculaire ; l'appétit est demeuré parfait, les urines n'ont pas été modifiées ; il n'y a eu ni diarrhée, ni constipation (Rabuteau). Cette substance est donc peu active chez l'homme.

1. Gottschalk, *Therap. monatshefte*, décembre 1895, p. 646.

A très haute dose, la narcotine est *convulsivante*, mais moins que la thébaïne et que la papavérine ; 2 à 3 centigrammes de cet alcaloïde provoquent quelques rares convulsions chez les grenouilles ; ces animaux ne meurent pas et reviennent à leur état normal en vingt-quatre heures environ.

La narcotine n'est pas soporifique (Cl. Bernard), ou du moins ne l'est qu'à très haute dose.

Fronmüller a dû en donner jusqu'à 1 gramme et 1^{er},50 pour provoquer le sommeil. Cet alcaloïde n'est pas analgésique ; il n'accroît pas l'action du chloroforme et ne constipe pas, ainsi que Rabuteau s'en est assuré directement sur les animaux par le procédé de Moreau.

La stypticine est inoffensive à moins d'être employée à doses excessives. Exceptionnellement elle a provoqué un certain état d'excitation et des nausées.

Dans la grande majorité des cas, elle a montré plutôt une action *sédative*, calmante et légèrement hypnotique. On a pu l'employer pendant longtemps sans provoquer aucun phénomène fâcheux.

La stypticine a été employée dans 47 cas de *métrorragies* de nature diverse ; elle a paru un hémostatique de premier ordre. L'action hémostatique s'exerce parallèlement à l'action sédative.

La stypticine a donné de bons résultats : 1° dans les métrorragies liées à l'involution défectueuse de l'utérus puerpéral sans rétention des membranes ; 2° dans les métrorragies tenant à une *endométrite fongueuse* et dans celles d'origine ovarique ; 3° dans les métrorragies de la ménopause ; 4° dans les métrorragies tenant à la présence d'un *fibro-myome* ; 5° dans les ménorragies purement congestives et dans les *hémorragies menstruelles* exagérées.

La stypticine a échoué dans les métrorragies liées à la présence de tumeurs polypeuses dans la cavité utérine.

Elle est *contre-indiquée* dans l'hémorragie qui précède l'avortement et d'une façon générale dans toutes celles qui se produisent dans le cours de la grossesse, car elle excite les contractions utérines.