

pour le moment il nous suffit de dire qu'un courant électrique qui suit la colonne vertébrale réveille l'excitabilité de la moelle et du bulbe, et ramène ainsi, par réaction sur les nerfs moteurs, le jeu des mouvements respiratoires, des battements du cœur, la vie en un mot.

SIXIÈME LEÇON

SOMMAIRE : De l'opium. — Ses alcaloïdes. — Effets de l'extrait d'opium. — Effets de ses alcaloïdes. — L'opium arrête la digestion. — L'opium est plus toxique que la morphine à doses égales. — Expériences démonstratives sur les oiseaux. — Mode d'administration des alcaloïdes de l'opium. — Action convulsivante de la thébaine. — La narcéine est l'agent narcotique par excellence. — En second lieu vient la morphine. — Puis la codéine. — Difficulté de se procurer de la narcéine. — Distinction des propriétés hypnotiques, toxiques et convulsivantes des alcaloïdes de l'opium. — Classification des alcaloïdes selon l'énergie de ces propriétés.

MESSIEURS,

Dans l'ordre des substances que nous devons examiner au point de vue de leur action anesthésique ou hypnotique sur le système nerveux, nous arrivons maintenant à l'opium. Nous étudierons cet agent au point de vue pratique, c'est-à-dire comme moyen contentif des animaux en expérience, mais ici, encore, nous devons surtout nous attacher à examiner l'action physiologique de la substance active que nous employons.

L'opium est un principe extrait du pavot, mais dont la composition est fort complexe, et assez variable. Nous allons donc caractériser immédiatement les différentes substances qu'il contient, car, dans nos études de médecine expérimentale, nous devons nous efforcer avant tout d'opérer avec des corps purs et parfaitement définis, de manière à pouvoir déterminer rigoureusement,

et d'une manière précise, les effets qu'ils produisent sur l'organisme.

Aujourd'hui, du reste, la médecine pratique cherche également à remplacer, dans son manuel thérapeutique, les extraits par des substances définies ; et, quoique ce progrès soit encore loin d'être accompli d'une manière universelle, nous avons déjà insisté sur cette heureuse tendance, parce que la première condition de tout progrès pour la médecine, c'est l'emploi de substances bien définies, qu'on puisse doser exactement, et dont il soit ainsi possible de mesurer les effets. Les extraits aqueux ou alcooliques sont toujours très-variables au point de vue de leur composition qualitative et quantitative, et par suite très-souvent infidèles dans leur action physiologique ou thérapeutique. Cela est vrai, même des extraits les mieux connus, et qu'on croit les plus constants, par exemple l'extrait de noix vomique.

Nous devrions donc laisser de côté l'opium pour n'opérer qu'avec les alcaloïdes qu'il renferme ; mais nous expérimenterons cependant avec l'extrait d'opium, tel que le fournit le commerce, afin de montrer que cet agent, outre les inconvénients qui résultent de son énergie, variable selon sa provenance, présente encore bien d'autres désavantages résultant de ce que, parmi les principes qu'il renferme, il en est qui ont une action très-toxique.

Tout le monde connaît l'action qu'exerce l'opium ingéré à dose médicamenteuse : 20 à 25 centigrammes produisent de la *somnolence*, mais non un véritable sommeil. Ce n'est qu'au bout de quelques heures que le sommeil

qui survient est modifié par l'opium en ce sens qu'il peut être profond et persistant. Il émousse la sensibilité et produit une sorte d'engourdissement sous l'influence duquel les sujets montrent une grande paresse à mouvoir leurs membres.

Lorsque l'opium est pris par l'homme à haute dose, comme dans un empoisonnement criminel ou un suicide, il produit un sommeil comateux irrésistible, mais plus souvent encore des symptômes d'excitation cérébrale, des vertiges, des étourdissements ; mais l'assoupissement et le coma viennent toujours terminer la scène ; le pouls devient imperceptible, la respiration stertoreuse, et le sujet s'éteint, passant insensiblement du coma à la mort.

On voit que les effets de l'opium ne sont pas purement soporifiques : les symptômes d'excitation cérébrale auxquels nous venons de faire allusion présentent parfois un caractère bien plus accentué ; il y a du délire et des hallucinations. Chez les animaux nous observons des troubles encore plus considérables, tels que des convulsions, des roideurs musculaires. C'est ce que nous allons montrer par quelques expériences.

Expérience. — Un gros chien (de 17 kilos) qui avait reçu trois jours auparavant une injection de codéine dans les veines jugulaires, étant à jeun, et paraissant un peu malade de cette injection antérieure, on lui injecte dans la veine jugulaire une dissolution concentrée d'extrait d'opium : on injecte jusqu'à 4 centimètres cubes et demi de cette dissolution, sans que l'animal se plaigne. Mais bientôt après l'animal se débat et pousse des cris ; il tombe dans une stupeur profonde, dans une sorte de coma ; après

trois quarts d'heure il raidit ses membres postérieurs, puis il meurt.

Il semblerait, en comparant cette expérience à celles que nous indiquerons plus loin, que les chiens malades ou affaiblis sont plus sensibles à l'action de l'opium que les animaux bien portants. Nous avons souvent donné à d'autres chiens la même dissolution concentrée d'opium à la même dose que dans le cas actuel, sans amener la mort. En est-il de même chez l'homme ?

Les médecins ont en effet signalé l'état morbide comme modifiant la tolérance des individus à l'opium. Si dans la maladie de Bright les doses ordinaires sont difficilement supportées, on peut invoquer pour expliquer cette particularité l'état des reins qui empêche l'élimination de l'agent toxique ; mais un fait plus remarquable est la grande sensibilité des enfants à l'action de l'opium : on sait que tandis que l'adulte peut prendre sans le moindre danger et même sans la moindre manifestation pénible cinq centigr. d'extrait d'opium, on a vu des enfants, des nourrissons succomber après l'ingestion d'une ou deux gouttes de laudanum de Sydenham.

Nous verrons bientôt que le même fait a été expérimentalement observé sur de jeunes chiens.

Expérience. — Un lapin reçoit dans la veine jugulaire un peu de la solution d'opium : il est narcotisé ; sa respiration s'accélère, puis se calme.

Deux jours après on injecte sur le même lapin, dans le tissu cellulaire, une quantité bien plus considérable de la solution concentrée d'opium. Après 15 minutes l'animal tombe avec convulsions et roideur dans les muscles. Il

meurt au bout de 10 minutes, c'est-à-dire 25 minutes après avoir reçu l'injection.

Expérience. — Sur un chien de forte taille, on injecte avec lenteur dans la veine jugulaire de la solution concentrée d'opium (environ 5 gr. d'opium pour 100 d'eau), jusqu'à ce que mort s'ensuive. On observe que l'animal crie, que la peau et les membranes muqueuses sont fortement congestionnées ; il y a défécation, convulsions violentes, roideur tétanique et mort.

On fait immédiatement l'autopsie, et on constate l'irritabilité musculaire très-manifeste au scalpel et à l'électricité, de même que l'excitabilité nerveuse. Ces propriétés se conservent pendant plus d'une demi-heure après la mort. Les intestins offrent des contractions ; le cœur bat.

On recueille le sang qui est *noir et non coagulable* ; mis dans un tube, on le trouve le lendemain séparé en 3 portions : l'inférieure, qui comprend plus des $19/20^e$, est noire et sirupeuse ; au-dessus on observe une couche d'une couleur écarlate ; plus superficiellement est une couche plus épaisse d'un liquide transparent jaunâtre.

Sur deux chiens de taille moyenne on injecte de même de la solution concentrée d'opium, jusqu'à ce que mort s'ensuive. Les animaux meurent avec des convulsions, comme le précédent, mais sans crier. Il faut dire que ces animaux avaient été déjà soumis à des injections de préparations d'opium, et nous avons toujours observé que dans ces circonstances non-seulement les animaux présentaient une tolérance relative, c'est-à-dire qu'ils supportaient une plus forte dose de poison, mais encore qu'ils ne criaient pas lors de l'injection.

Sur un autre chien, on injecte moins de cette même solution : l'animal est narcotisé ; mais il n'est pas complètement calme ; il présente des tremblements incessants dans les quatre membres.

Expérience. — Un chien braque de forte taille (18 kilogrammes) reçoit dans la veine jugulaire deux centigrammes d'extrait gommeux d'opium dissous dans deux grammes d'eau. L'animal n'éprouve aucun accident et ne manifeste qu'une somnolence extrêmement légère.

Le lendemain, l'animal étant en digestion, on lui injecte de nouveau dans la veine jugulaire, lentement et goutte à goutte, une solution très-concentrée d'extrait gommeux d'opium. Après l'injection d'une certaine quantité, le chien crie et s'agite ; on pousse encore quelques gouttes avant de cesser l'injection, et on lit, sur le corps gradué de la seringue en verre, qu'il y avait eu 2 centimètres cubes de la solution injectés dans la veine. A la suite de cette injection l'animal fut stupéfié et endormi ; il ne remuait plus spontanément et restait couché sur le dos dans la gouttière à expérience. Mais cependant l'animal était resté sensible. Quand on lui pinçait fortement l'extrémité des pattes il manifestait de la douleur par l'accélération de la respiration et de faibles gémissements.

Dans ces circonstances nous avons pu toutefois ouvrir la gueule de l'animal, la maintenir ouverte, découvrir et couper le nerf lingual sur les côtés de la base de la langue, sans que le chien parut le sentir et sans qu'il fit le moindre mouvement. On constata en outre que chez cet animal soumis à l'influence de l'opium la membrane muqueuse bucco-linguale était rougeâtre et congestionnée.

L'animal revint parfaitement de l'injection soporifique qu'il avait subie, et je pensai que l'on pourrait désormais employer comme injection soporifique une solution d'une concentration quelconque, à la condition de s'arrêter dans l'injection au moment où l'animal commence à pousser des cris. Je pensais pouvoir trouver ainsi un caractère physiologique qui permit de s'arrêter à temps pour avoir toujours un assoupissement opiacé sans amener la mort.

Onze jours après, l'animal se portant très-bien, on lui injecta lentement dans la veine fémorale une solution concentrée d'extrait aqueux d'opium. L'animal ne cria pas, mais les inspirations, d'abord normales, deviennent après un certain temps profondes et plus répétées. On arrête l'injection dans la veine un peu après le moment où les inspirations profondes se sont manifestées. — A la suite de cette injection, l'animal fut complètement stupéfié. Trois heures après, il était assoupi, couché sur le dos dans la gouttière à vivisection. Il n'était ni anesthésié ni paralysé, il tressaillait vivement quand on frappait sur la table. L'animal mis à terre refusa de marcher. — Il y a eu défécation : la peau, la membrane muqueuse buccale, et surtout la langue, sont très-rouges.

En résumé, l'action de l'opium ne se traduit pas par l'effet hypnotique seul, mais aussi par une action convulsivante qui se manifeste surtout quand on administre la substance jusqu'à dose toxique.

L'opium brut arrête la digestion ; nous verrons plus tard que la morphine agit de même ; que d'autres principes de l'opium produisent aussi le même effet, mais

à des degrés divers. Contentons-nous d'indiquer pour le moment les expériences qui mettent ce fait en évidence pour l'extrait gommeux d'opium. Nous avons constaté le fait sur des chiens munis ou non d'une fistule à l'estomac ; mais les pigeons sont préférables pour ces expériences. Chez les oiseaux, en effet, le fait est facile à démontrer, car on constate sans peine, par le toucher, si le jabot est plein ou vide.

Expérience. — Un premier pigeon (n° 1) vient de prendre son repas, il a le jabot plein.

Sur un second pigeon (n° 2), venant également de manger et ayant le jabot plein, on injecte dans l'œsophage 6 centimètres cubes d'une solution d'extrait gommeux d'opium.

Le lendemain, après 24 heures, le n° 1 avait le jabot tout à fait vide ; le n° 2 l'avait encore tout plein.

Mais il ne faut pas croire qu'en rendant la digestion plus lente, l'opium permette à l'animal de supporter plus longtemps l'abstinence et de résister à l'inanition. Cela ressortira de l'expérience comparative qui suit :

Expérience. — On prend deux jeunes pigeons du même âge et bien gavés : l'un d'eux ne reçoit aucune injection d'opium, mais à partir du moment où commence l'expérience il ne reçoit plus aucune nourriture. Il avait alors une température rectale de 42°

Le lendemain, 7 juin (jabot vide) 42°

Le 8 juin 42°,6

Le 9 juin 43°,4

Le 10 juin 43°,3

Le 15 juin, il était agonisant, on le tue.

L'autre pigeon, en tout comparable au précédent, reçoit, le 6 juin, dans l'estomac, deux centimètres cubes de la solution normale d'opium, la température rectale était de 43°

Le 7 juin (jabot plein) ; température 42°

Le 8 juin le jabot renferme encore quelques graines ; on fait une nouvelle injection de 2 centimètres cubes, 5 d'opium, la température rectale est de 42°

Le 9 juin 42°,2

Le 10 juin 42°,2

Le 13 juin le pigeon meurt spontanément ; il meurt d'inanition ; l'opium, loin de faire vivre l'animal plus longtemps, semble donc avoir produit un effet inverse puisque ce pigeon a vécu deux jours de moins.

Passons maintenant à l'analyse physiologique des différents principes actifs de l'extrait d'opium. On trouve dans l'opium un assez grand nombre de corps divers, généralement alcalins ou alcaloïdes ; six sont très-bien déterminés, mais il y en a, en outre, quelques autres encore mal définis, et dont, pour cette raison, les propriétés physiologiques n'ont pas été caractérisées jusqu'ici. Voici la liste des six alcaloïdes principaux de l'opium avec leur composition chimique :

Morphine $C^{34}H^{19}AzO^6 + 2aq$

Codéine $C^{36}H^{21}AzO^6 + 2aq$

Thébaïne $C^{38}H^{21}AzO^6$

Papavérine $C^{40}H^{21}AzO^8$

Narcotine $C^{46}H^{25}AzO^{14}$

Narcéine $C^{46}H^{29}AzO^{18}$

Dans ce tableau nous rangeons ces six alcaloïdes de l'opium suivant l'ordre qui met en évidence les rapports

de leur composition chimique, sans avoir aucun égard à leurs propriétés physiologiques.

Nous avons vu précédemment que l'opium en masse a une action physiologique narcotique, c'est-à-dire qu'il amène un engourdissement analogue à celui du sommeil. Cependant parmi les six alcaloïdes, qui sont ses principaux éléments actifs, trois seulement sont narcotiques, la morphine, la codéine et la narcéine. Les trois autres ne manifestent jamais aucune propriété narcotique, à quelque dose qu'on les administre.

Parmi ces trois dernières substances, la thébaïne est toxique et donne lieu à de véritables convulsions. C'est surtout à la présence de ce corps que sont dues les propriétés spécialement toxiques de l'opium. En effet, l'opium brut n'est point particulièrement toxique par les substances narcotiques qu'il renferme. On peut déterminer la dose d'opium qui est toxique pour un animal ; et, si l'on donne ensuite à un animal semblable une dose égale de morphine, de codéine ou de narcéine, on constate que cette dose ne le tue pas, bien qu'on opère ici avec des substances pures, tandis que l'opium contient beaucoup d'impuretés tout à fait inertes. Voici quelques expériences démonstratives à ce sujet.

Expérience. — Sur un chien de moyenne taille, on injecte dans la trachée 2 centimètres cubes de solution concentrée de chlorhydrate de morphine (1 décigramme de sel). Il en résulte au bout de 10 à 15 secondes une stupéfaction complète. Cependant l'animal pousse un petit cri plaintif à chaque expiration. (On lui donne du chloroforme par inhalation, le cri cesse et ne reparait plus

lorsque l'effet du chloroforme se dissipe et que l'animal redevient sensible.)

Le lendemain, le chien étant à jeun, on lui injecte dans la trachée 2 centimètres cubes de la même solution concentrée de chlorhydrate de morphine. Il n'y a cette fois qu'un narcotisme léger. Une demi-heure après cette injection, on en fait une autre de 2 centigrammes, encore dans la trachée : on obtient un narcotisme plus prononcé, mais bien moins complet que le premier jour. — Un peu plus tard on injecte dans la veine jugulaire de cet animal 15 centimètres cubes d'une solution d'extrait d'opium au 10^m. Cris, mouvements violents, roideur des membres, mort subite.

Ces effets comparatifs sont surtout visibles chez les oiseaux, et il semble que l'opium est un poison plus actif pour les pigeons que pour les autres animaux.

Expérience. — 5 centim. cubes d'une solution d'opium sont injectés sous la peau d'un pigeon en divers points. L'animal meurt en quelques minutes après avoir manifesté de l'engourdissement et des convulsions tétaniques.

Un pigeon jeune reçoit sous la peau, dans les aines, un décigramme d'extrait gommeux d'opium dans un centimètre cube d'eau ; après 5 minutes il commence à en ressentir les effets, et en moins de 10 minutes, à dater de l'injection sous la peau, la mort arrive avec des convulsions.

Un autre pigeon, du même âge et de la même force, reçoit comparativement un décigramme de chlorhydrate de morphine sous la peau, dans les aines ; l'animal n'éprouve aucun effet toxique, pas même un effet soporifique.

Il nous faudra donc déterminer avec soin, dans les ac-

tions toxiques, convulsivantes et soporifiques de l'opium, quelle part revient à chacun de ces éléments. Nous pourrions alors obtenir isolément chacun de ces effets, et produire plus spécialement l'action soporifique que nous devons utiliser en physiologie comme moyen de contention. Pour faire ces recherches, de même que pour obtenir ensuite l'effet connu d'avance, comment faudra-t-il employer ces substances ? Chez les animaux comme chez l'homme, il faut les administrer à l'état de sel soluble, généralement de chlorhydrate. Nous nous servons le plus souvent d'une dissolution de 5 grammes de chlorhydrate de morphine ou de narcéine dans 100 grammes d'eau. Lorsqu'il fait froid, le sel ne se dissout pas à cette dose et la liqueur reste trouble ; mais elle devient très-claire à 15 degrés, et, au besoin, on peut toujours la rendre limpide en la chauffant, si la température ne s'élève pas jusque-là.

Un centimètre cube de cette solution suffit ordinairement pour endormir un jeune chien. Nous disons un jeune chien, parce qu'il y a de grandes différences sous ce rapport entre les animaux jeunes et vieux ; les jeunes sont beaucoup plus sensibles à l'action de la narcéine ou de la morphine, et nous avons vu qu'il en est de même, dans l'espèce humaine. On ne doit donner que des doses très-légères quand on opère sur de jeunes animaux. Nous verrons d'ailleurs que les espèces animales présentent aussi de grandes différences relativement à leur impressionnabilité aux actions soporifiques des alcaloïdes de l'opium.

Nous administrons d'ordinaire les solutions de ces substances en injections sous-cutanées, avec une seringue

à vis, qui permet de les doser exactement et dont la canule piquante pénètre avec une grande facilité dans les tissus.

Quant au point qu'il faut choisir pour administrer la morphine ou la narcéine, nous n'avons pas à désigner un lieu d'élection aussi précis que pour le chloroforme, qu'on ne peut introduire utilement que par les poumons. Cependant il n'est pas indifférent d'introduire les substances soporifiques à un endroit quelconque. Dans tous les cas, nous pouvons dire que l'estomac, qui est la voie la plus usitée, est cependant la plus mauvaise de toutes.

Chez les chiens, quand on a fait prendre un narcotique par l'estomac, on manque le plus souvent l'effet qu'on voulait obtenir : en effet, lorsque la dose est forte, l'animal vomit presque toujours et l'expulse avant qu'elle ait été absorbée ; lorsqu'elle est faible et peut être tolérée, elle ne suffit pas à produire un état convenable pour les expériences qu'on voulait tenter.

On peut administrer la morphine par le rectum, en lavement ; l'absorption se produit alors assez vite et l'on obtient le sommeil de l'animal. Mais ce n'est pas encore un très-bon moyen : d'abord il est assez incommode et d'une exécution peu rapide ; puis il se trouve souvent dans le rectum des matières fécales au milieu desquelles la morphine se répand en les imprégnant, ce qui ralentit beaucoup son absorption, et l'empêche même pour la plus grande partie, parce qu'elle se trouve bientôt expulsée dans la défécation avec les matières qu'elle imprègne.

La véritable méthode, c'est l'injection sous-cutanée. Cette voie est excellente pour administrer les médica-