

chine. Il y a narcotisation avec faible excitabilité ; la sensibilité de la cornée a beaucoup diminué. — Le lendemain l'animal semblait être encore sous l'influence de la morphine.

Sous la peau d'un autre rat on injecte 2 cent. cubes $\frac{1}{2}$ de la solution titrée de chlorhydrate de morphine (5 centigr. par cent. cube). La narcotisation a été rapide et parfaite, mais de peu de durée. Après une heure environ l'animal était revenu à lui.

Les expériences suivantes démontrent que pour le rat la morphine devient toxique à la dose de 25 centigrammes :

On introduit sous la peau d'un rat blanc 5 cent. cubes de la solution normale de morphine (1 cent. cube = 0^{er} 05). Il y a d'abord narcotisation, puis convulsions après deux heures, et mort après quatre heures.

Sous la peau d'un autre rat blanc, on injecte 2 cent. cubes de la même solution. Il y a d'abord narcotisme, puis convulsions ; pupilles très-dilatées ; l'animal revient à lui dans la nuit.

Enfin, les grenouilles sont extrêmement réfractaires à la morphine. Il faut très-longtemps pour que l'action se produise : en général, c'est seulement au bout de plusieurs heures que l'effet soporifique commence. De plus, il faut donner environ 2 centigrammes, ce qui est une dose énorme, relativement à la petite taille de l'animal. Dans ces conditions, il se produit d'abord chez les grenouilles le phénomène tout particulier dont nous avons parlé et qui avait été déjà signalé par Jean Müller : c'est une exagération considérable de l'excitabilité. Cependant la

prostration narcotique finit par se produire, et elle dure alors fort longtemps, d'ordinaire plusieurs jours ; mais elle n'est jamais aussi complète que chez le chien.

En résumé, au point de vue de l'emploi physiologique, c'est surtout pour les chiens que la morphine est commode. Chez le lapin, on n'arrive que très-lentement à la stupéfaction, et on ne l'atteint jamais d'une manière aussi complète que chez le chien. Le lapin présente cette particularité de conserver toujours les yeux ouverts, même pendant la narcotisation, tandis que le chien ferme les yeux comme s'il dormait du sommeil naturel.

Sur les grenouilles, la morphine ne présente aucune utilité pratique, si ce n'est quand on veut étudier cette excitabilité spéciale qui se produit sous son influence. Dans les expériences qu'on fait avec ces animaux, il vaut mieux employer le chloroforme, l'éther, l'eau chaude, et surtout le curare, que nous signalerons bientôt à ce point de vue.

L'action de la morphine diffère tout à fait de l'anesthésie ; elle produit la stupéfaction de l'animal, et par suite son immobilité, mais laisse subsister sa sensibilité : au commencement de l'expérience, l'animal crie quand on le pince ; plus tard il crie moins, mais il retire encore les pattes ; les nerfs sont seulement émoussés et devenus de plus en plus paresseux.

Nous verrons plus loin qu'au lieu d'opérer ainsi, on peut, avec des doses plus faibles de morphine, obtenir une stupéfaction modérée, et supprimer ensuite l'excitabilité ou la sensibilité par le moyen d'un autre agent qui ait spécialement cet effet, comme le chloroforme. C'est une combinaison qui peut être très-utile, et qu'il faut étudier,

parce qu'il se produit là des phénomènes curieux dont il sera fort intéressant de chercher l'explication. Mais nous devons encore aujourd'hui nous occuper de quelques propriétés de la morphine et chercher à en dégager celles qui sont le plus propres à nous donner la théorie physiologique de son action.

Sur quels éléments organiques agit la morphine ? Vous savez que c'est toujours ainsi qu'on doit se poser aujourd'hui un problème physiologique. Quand il s'agit d'une fonction ou de phénomènes organiques, il faut toujours les ramener à leurs conditions élémentaires ; quand il s'agit d'un agent toxique, il faut se demander sur quel élément porte son action élective.

On prévoit bien, par le seul aspect extérieur des faits, que la morphine agit sur le système nerveux ; mais cela ne suffit pas. Il faut encore savoir précisément sur quelle partie du système nerveux elle agit.

Tout d'abord elle n'agit pas sur le système sensitif ; ou, du moins, ce n'est pas à la manière du chloroforme, car vous voyez que les nerfs, devenus seulement engourdis ou paresseux, ont conservé leur sensibilité ; ils présentent même à un certain moment une excitabilité sensitive particulière très-notable.

On soupçonne depuis longtemps, et l'on a déjà dit bien des fois, que la morphine agissait sur le cerveau. Mais il ne suffit pas d'avancer une opinion, même fort vraisemblable, il faut la prouver par des faits. C'est là le but de toute science expérimentale, et celui de la médecine expérimentale pour le cas particulier qui nous occupe.

Malheureusement, il se présente ici une difficulté pra-

tique extrêmement grave. En effet, les actions propres de la morphine devront manifester une intensité qui sera en rapport avec le développement de certaines propriétés cérébrales. Mais vous savez qu'on ne peut guère opérer des analyses physiologiques complètes que sur les animaux à sang froid, parce que les phénomènes vitaux disparaissent trop vite chez les animaux à sang chaud (1). Les grenouilles sont réfractaires à l'action narcotique de la morphine, de telle sorte qu'il est fort peu aisé d'étudier chez elles les manifestations et surtout les variations de cette action. Nous allons toutefois étudier l'action d'excitabilité, qui est au contraire très-intense chez ces animaux.

(1) Nous avons tenté, dans quelques expériences, de faire agir directement la morphine sur le centre nerveux céphalo-rachidien d'animaux à sang chaud ; mais sans obtenir des résultats concluants, si ce n'est une manifestation d'irritabilité successive. En voici plusieurs exemples :

26 mai 1864. — Sur un chien neuf, on met à nu la dure-mère crânienne, puis on injecte au-dessous de cette membrane 5 centigr. de la solution titrée de chlorhydrate de morphine (2 centigr. 1/2 de chaque côté de la faux du cerveau). Aussitôt agitation extrême, chute, crises épileptiques, cris, salivation abondante, pupilles dilatées ; mort au bout de deux heures environ.

Cette action très-énergique est-elle due à la morphine ou plutôt à l'irritation produite par la présence d'une substance saline ?

Mai 1864. — Un chien avait déjà subi à plusieurs reprises des injections de morphine sous la peau ; le lendemain on lui injecte de nouveau dans le tissu cellulaire 10 centigr. de la solution titrée de chlorhydrate de morphine. La narcotisation n'est pas très-marquée, par suite de l'accoutumance. Alors on met à découvert l'extrémité de la moelle lombaire. L'animal s'agite comme s'il n'était pas sous l'influence de la morphine. On injecte sous la dure-mère environ 2 centigrammes de la solution titrée de morphine. Il se manifeste une agitation effrayante, des cris terribles ; les membres postérieurs sont agités de mouvements convulsifs avec roideurs. L'animal paraît rapporter les horribles douleurs qu'il éprouve presque autant à toute la superficie des membres postérieurs qu'à la plaie qu'il s'efforce de lécher et de mordre.

Sur un autre chien ayant déjà subi des injections sous-cutanées de morphine dans lesquelles la soporification allait toujours en diminuant par l'ac-

Voici trois expériences entreprises dans le but de nous éclairer sur le lieu de l'action de la morphine :

1° Une grenouille est décapitée ; puis on lui injecte une dose convenable de morphine. L'excitabilité particulière que nous prenons comme signe de l'action de cette substance ne s'est pas manifestée.

2° On prend une autre grenouille déjà morphinée et on lui coupe la moelle épinière à sa sortie de la boîte céphalique. L'excitabilité de la morphine disparaît aussitôt dans tout le corps.

3° On prend une grenouille morphinée, et on lui coupe la moelle épinière, non plus à son origine, mais seulement au-dessous des bras. Les bras seuls conservent leur excitabilité morphinique, et les pattes postérieures la perdent aussitôt.

Ces expériences sembleraient donc démontrer que la morphine agit bien sur des éléments cérébraux, mais sur lesquels de ces éléments ? Nous ne le savons pas ; et le point serait très-important à connaître, car il y a certainement dans le cerveau des éléments fort divers par leurs fonctions. Mais cette action porte à coup sûr sur des éléments élevés, de sorte que ce n'est que chez l'homme et les animaux supérieurs qu'on pourrait en faire l'étude. On sait du reste que l'abus de l'opium, —

coutumance, on met à découvert la membrane occipito-atloïdienne ; on fait écouler du liquide céphalo-rachidien, puis j'injecte 5 centim. cubes de la solution de morphine en dirigeant le jet du côté de l'encéphale.

Remis à terre, l'animal reste d'abord à peu près immobile, en essayant de se gratter vers la plaie. Après quinze minutes environ, le chien commence à s'agiter et à pousser des cris ; son agitation devient épileptiforme ; à plusieurs reprises, il se roidit, semble mort, puis des cris violents reprennent ; il meurt en une heure environ au milieu de ces phénomènes d'agitation convulsive.

où la morphine domine par sa proportion relativement considérable, — entraîne des troubles intellectuels fort intenses et très-persistants.

En résumé, comme conclusion de nos expériences sur les animaux, nous pouvons dire que la morphine a pour effet de modifier profondément l'action cérébrale, non-seulement comme manifestation intellectuelle, mais encore comme influence modératrice sur le reste du système nerveux ; et c'est sans doute ainsi qu'il faut expliquer l'excitabilité nerveuse qui se produit toujours en même temps que l'action soporifique quand on administre la morphine.

Maintenant, la morphine agit-elle sur les nerfs moteurs ou sur les nerfs sensitifs ? Les propriétés motrices ou sensitives ne sont certainement point perdues ; mais sont-elles augmentées ou modifiées ? C'est un point qu'il faudrait examiner, mais qui n'est résolu jusqu'ici par aucune expérience directe. Relativement aux nerfs sensitifs, nous savons déjà que leur excitation centripète est devenue extrêmement obtuse et ralentie, quoique l'animal soit cependant plus excitable qu'à l'ordinaire ; ce qui semblerait prouver que l'excitabilité morphinique est distincte de l'impressionnabilité à la douleur et de l'action réflexe proprement dite.

Quant aux nerfs moteurs, non-seulement ceux des membres ont conservé leur action sur les muscles, mais ceux des glandes présentent encore leur excitabilité, quoiqu'elle semble ralentie.

Expérience (3 juin 1864). — Sous la peau d'un chien, on injecte 5 cent. cubes d'une solution de chlorhydrate

de morphine à 5 pour 100, soit 5 centigrammes de la substance. Il y eut une narcotisation complète. Sur cet animal on mit l'uretère à nu et la sécrétion urinaire continua d'une manière non interrompue. Un tube ayant été placé dans le conduit salivaire de la glande sous-maxillaire, il n'y avait aucune sécrétion au repos, mais quand on excitait par le galvanisme la corde du tympan, l'écoulement salivaire se manifestait bientôt.

L'action locale de la morphine est un de ses effets les plus remarquables et les plus connus, qu'elle partage d'ailleurs avec beaucoup d'autres substances. Il y a un grand intérêt à étudier ces actions locales afin de démêler l'élément sur lequel se porte l'action médicamenteuse ou toxique. Voici un exemple de l'action locale de la morphine : Hier deux pigeons ont été gavés avec les mêmes grains et tous deux avaient le gésier bien rempli. Sur l'un d'eux seulement on injecta 10 centigrammes de morphine dans le gésier avec les aliments. Cette dose, quoique forte relativement, n'a pas produit d'effet hypnotique bien sensible chez le pigeon : nous savons déjà que cet animal est réfractaire à l'action soporifique de la morphine. Mais la digestion a été complètement arrêtée, et l'on peut facilement constater aujourd'hui que le gésier est encore complètement plein, tandis que chez le pigeon non morphiné le gésier est entièrement vide, parce que la digestion a suivi son cours normal.

Est-ce là une action locale ou une action générale ?

On doit penser que c'est une action locale, et ce qui porte à le croire, c'est que les autres fonctions continuent à s'accomplir, sauf celles des parties touchées par la mor-

phine. Les sécrétions digestives normales ou morbides sont interrompues par l'effet de la morphine. Mais il n'est cependant pas impossible non plus que ce soit une action générale dérivant du cerveau. J'ai, en effet, observé que le même résultat se produit quand on injecte la morphine sous la peau, au lieu de l'introduire directement dans le gésier. C'est une question sur laquelle nous nous arrêtons dans la suite. Car, je le répète, rien n'est plus intéressant que l'étude comparative des actions locales et générales des substances.

Nous nous bornerons à dire que beaucoup de phénomènes cérébraux influencent la digestion ; à côté du sommeil de l'opium, on peut citer le sommeil naturel et même le sommeil chloroformique.

Ce n'est cependant pas la somnolence qui doit agir par elle-même, car, dans le cas où la digestion est suspendue par injection sous-cutanée de morphine, le pigeon ne dort pas du tout. Il y a donc là une action propre sur l'appareil digestif, qu'il serait intéressant de poursuivre afin de savoir si cette action dérive réellement de l'influence cérébrale ; en effet, si l'on ne peut la rapporter à cette origine, il faudrait l'expliquer par une modification du système nerveux grand sympathique, et alors on devrait peut-être s'en référer à une action sur les centres nerveux inférieurs ganglionnaires périphériques ou autres.

Vous voyez donc que nous sommes loin de considérer l'action de la morphine comme expliquée ; seulement nous pouvons voir qu'elle est l'une des questions les plus dignes de l'étude des physiologistes et des médecins.

Toutefois nous allons reproduire avec la morphine

quelques-unes des expériences analytiques que nous avons instituées avec le chloroforme, pour établir le mode de propagation de l'action de cette substance.

Voici d'abord une grenouille qui a subi, il y a environ une heure, une ligature placée derrière les bras et embrassant la totalité du corps, sauf la moelle épinière. Elle n'a du reste reçu aucune injection de matière toxique. Nous la prenons comme point de comparaison. Vous voyez que la peau présente une teinte de paleur anémique, résultant de l'interruption de la circulation du sang; mais l'effet se borne là.

Voici maintenant une deuxième grenouille qui a subi en arrière des bras une ligature exactement semblable à celle-ci. Nous injectons de la morphine dans le train antérieur, et nous voyons que l'action de cette substance (c'est-à-dire l'excitation, puisque c'est le seul effet de la morphine que nous puissions observer sur les grenouilles) se propage dans le train postérieur, quoique la ligature ait été pratiquée derrière les bras pour empêcher le sang de transporter la morphine dans cette région du corps. Il y a donc là un effet d'influence du cerveau sur la moelle épinière que nous avons déjà constaté pour le chloroforme.

Enfin, prenons une troisième grenouille, toujours opérée de la même manière, par une ligature faite en arrière des bras. On lui injecte de la morphine, non plus dans le train antérieur, mais dans le train postérieur, sous la peau du ventre. L'action excitante se produit dans le train postérieur où la morphine peut encore se répandre par des oscillations capillaires, mais elle ne

se propage pas au train antérieur, à la tête et aux pattes de devant; en un mot, elle ne remonte pas. C'est encore un résultat semblable à celui que nous avons constaté pour le chloroforme dans une expérience analogue. Ces expériences confirment celles que nous avons déjà exposées et dont elles sont comme la contre-partie.

On voit donc que sous le rapport du mode de propagation de leur action, le chloroforme et la morphine paraissent se comporter de la même manière.

La sensibilité n'appartiendrait pas en réalité aux nerfs sensitifs : elle ne se produit qu'en un point du bulbe rachidien. Pour mettre en jeu la sensibilité proprement dite, il faut atteindre directement ou indirectement le *sensorium commune*. Mais, outre cette sensibilité, il y a l'irritabilité particulière ou le pouvoir excito-moteur du nerf sensitif, qui provoque des actions réflexes.

La morphine, avons-nous dit, possède une action multiple : elle endort la douleur, qui a son siège dans le *sensorium commune*; mais elle exalte l'irritabilité sensitive, bien qu'elle diminue les actions réflexes. Toutefois cette diminution des actions réflexes sur les mouvements volontaires des membres ne paraît pas avoir lieu pour les mouvements réflexes du cœur et de la pupille, ainsi que le prouve l'expérience suivante :

Expérience (28 mai 1864). — Sur un chien jeune et neuf, c'est-à-dire n'ayant pas encore subi l'influence de l'opium, on fait l'injection de 5 cent. cubes de la solution de chlorhydrate de morphine (0^{gr},25) dans le tissu cellulaire des aisselles. Il en résulte une narcotisation complète et très-longue; pas de défécation.