

des chevaux bretons et sur des chevaux anglais; les chevaux anglais étaient beaucoup plus excitables que les autres. Ces différences de races chevalines sont du reste bien connues, et on les explique vulgairement en les rattachant au sang. C'est là une sorte d'expression métaphorique qui est synonyme de race; car, prise à la lettre, elle n'exprimerait pas la vérité. Ces variations d'excitabilité ne tiennent pas au sang, elles dérivent du système nerveux.

Chez l'homme, les différences de cet ordre sont aussi fort grandes, et l'on sait à quel point les gens nerveux sont plus excitables que les autres; c'est ce que les médecins appellent les *idiosyncrasies* individuelles. Il en est de même chez le chien, et ce sont des différences d'excitabilité nerveuse de cet ordre qui se traduisent sur les deux chiens que vous voyez devant vous.

Nous arrêterons ici l'étude de l'action de la morphine: celle des effets de sa combinaison avec le chloroforme va nous permettre d'exposer des faits nouveaux, qui jetteront un jour plus complet sur la théorie physiologique de cet alcaloïde.

## HUITIÈME LEÇON

SOMMAIRE : Effets combinés du chloroforme et de la morphine. — Circonstances de la découverte — Expériences sur les animaux. — On administre d'abord l'opium (ou ses alcaloïdes), puis le chloroforme : expériences. — Nouvelles applications à la chirurgie et à l'obstétrique : observations cliniques. — Conclusion pratique. — Particularités présentées par les oiseaux et les grenouilles. — Nature de l'excitabilité exagérée que provoque la morphine.

MESSIEURS,

Nous nous occuperons aujourd'hui des effets combinés du chloroforme et de la morphine. On obtient dans ce cas une anesthésie qui présente des phénomènes particuliers, et qui donnera lieu à des considérations intéressantes sur la physiologie générale des anesthésiques. Nous verrons enfin que cette combinaison présente de précieux avantages pour la pratique de la physiologie expérimentale, comme pour celle de la chirurgie.

Voici comment je fus amené à découvrir cet ordre de faits.

Il y a cinq ans, en 1864, je faisais ici même des expériences sur les propriétés des alcaloïdes de l'opium. Un chien qui avait subi l'action du chloroforme, revenant à lui, et la cornée ayant déjà recouvré sa sensibilité, on lui injecta sous la peau des aisselles 5 centigrammes de chlorhydrate de morphine. L'animal tomba bientôt en narcotisation, ce qui était naturel, puisqu'on lui avait

donné la dose de morphine nécessaire pour obtenir cet effet; mais, chose curieuse, l'insensibilité chloroformique revint en même temps. Il n'était pas étonnant que les deux effets coexistassent, puisqu'on avait donné les deux substances; mais il était fort singulier que l'insensibilité chloroformique se manifestât de nouveau après avoir disparu, puisqu'on n'avait pas donné de nouvelle dose de chloroforme qui pût expliquer ce retour de l'anesthésie.

La même semaine où j'étais conduit fortuitement à faire cette expérience, le phénomène était également constaté sur l'homme, par M. Nusbaum, de Munich (1). Ce chirurgien extirpait une tumeur du cou chez une femme. L'anesthésie chloroformique avait été maintenue déjà pendant une heure environ sans que l'opération fût terminée. N'osant pas prolonger plus longtemps l'action du chloroforme, dans la crainte de provoquer un accident mortel, M. Nusbaum eut l'idée de lui substituer la morphine, qui avait d'ailleurs été employée dans les opérations chirurgicales avant la découverte des propriétés anesthésiques du chloroforme. Mais au lieu d'obtenir simplement les effets de la morphine, il vit l'anesthésie chloroformique ne pas se dissiper et persister pendant fort longtemps encore.

Ces expériences furent ensuite répétées sur les hommes et sur les animaux (2). En ce qui concerne la physiologie, je poursuivis ces expériences, et je vais les reprendre

(1) Nusbaum, *Prolongation de l'anesthésie chloroformique pendant plusieurs heures* (*Intelligenzblatt für bayer. Aerzte et Gaz. méd. de Strasbourg*).

(2) Voy. Rabot, *Rapport à la Société de médecine de Versailles* (*Bulletin de thérapeutique*, année 1864, t. LXVI, p. 233).

maintenant afin de les expliquer et de chercher à en comprendre le mécanisme physiologique.

Il faut d'abord savoir que l'expérience que nous avons primitivement faite, venant à être renversée, les résultats ne sont plus les mêmes. En effet, en donnant du chloroforme à un animal déjà placé sous l'influence de la morphine, vous allez voir que l'opération ne sera plus la même; mais il se manifestera toutefois d'autres faits très-intéressants.

Voici un chien qui a reçu de la morphine il y a quelque temps; il présente l'état ordinaire que provoque l'influence de cet alcaloïde à son début: sa sensibilité ou plutôt son excitabilité est fort exagérée. Nous lui faisons inhaler du chloroforme à dose beaucoup plus faible que celle qui serait nécessaire pour l'anesthésier à l'état normal, et quoique cette sensibilité ou excitabilité soit plus grande qu'à l'état normal, elle disparaît fort rapidement: l'animal se trouve à la fois soumis à l'action de la morphine et du chloroforme. Il suffit d'entretenir l'inhalation chloroformique à très-faible dose pour que l'animal reste sous cette double influence de la manière la plus complète.

Vous voyez quel est l'effet admirable de cette action du chloroforme ajoutée à celle de la morphine. Je ne connais aucun autre moyen d'immobiliser les animaux d'une manière aussi complète. Cela permet de supprimer tout à fait une des grandes difficultés de la physiologie, lorsqu'elle opère sur des êtres vivants: on a ainsi le moyen de les rendre inertes, sans que les phénomènes de la vie cessent pour cela. Les animaux, comme vous le voyez, tombent dans une résolution absolue, leurs membres de-

viennent flasques, et l'on peut les placer dans toutes les positions : ils sont comme des cadavres chauds, et l'on peut les conserver dans cet état pendant longtemps, une demi-journée si l'on veut, ce qui suffit largement aux plus longues opérations.

Dans les expériences physiologiques, nous combinerons donc le chloroforme à la morphine, mais au lieu de faire ce qui s'est d'abord offert à notre observation, de faire succéder la morphine au chloroforme, nous procéderons d'une manière inverse : nous administrerons d'abord la morphine, et en second lieu le chloroforme, comme nous venons de le faire devant vous. Lorsqu'on commence par le chloroforme, l'insensibilité produite se prolonge fort longtemps par suite de l'influence de la morphine, tandis qu'en donnant d'abord la morphine, comme nous venons de le faire, à peine l'inhalation du chloroforme est-elle interrompue, que la sensibilité reparait très-vite. On a ainsi le moyen de supprimer et de rétablir alternativement la sensibilité d'une manière rapide, ce qui est très-important dans certains cas. C'est ainsi qu'après avoir immobilisé un animal à l'aide de ce moyen, on peut faire immédiatement des expériences sur l'état de la sensibilité en la laissant reparaitre. Par exemple, on peut profiter de la combinaison du chloroforme et de la morphine pour ouvrir le canal rachidien, puis écarter l'action du chloroforme de manière à étudier la sensibilité des racines, et notamment la sensibilité récurrente.

Nous allons d'abord vous signaler un certain nombre d'expériences faites dans diverses conditions sur des animaux, par la combinaison des effets du chloroforme avec

l'opium et ses alcaloïdes, et ensuite nous vous parlerons des applications qu'on en a faites à la médecine ou à la chirurgie.

1<sup>o</sup> *Expér.* — Sur un chien levrier de forte taille on fait l'inhalation chloroformique, et quand l'animal est anesthésié, on lui fait une injection sous-cutanée de 10 centigrammes de chloroforme. Alors on enlève le masque à chloroformisation, et l'animal redevient sensible en trois ou quatre minutes. Ce fait prouve que l'injection de chloroforme sous la peau ne prolonge pas l'anesthésie. — L'animal étant redevenu complètement sensible, on lui fait une injection d'opium dans la veine jugulaire et l'on s'arrête au premier cri. L'animal se débat, puis se calme et devient insensible et non excitable. L'injection d'opium dans la veine a fait réapparaitre les phénomènes dus au chloroforme ; d'ailleurs, l'opium a produit ses effets ordinaires, défécation et rougeur de la peau. Toutefois cette sorte d'insensibilité de retour ne dure pas bien longtemps ; après quinze minutes, l'animal paraît être redevenu excitable, et sensible après vingt-six minutes. Toutefois il faut noter que l'animal n'avait été à aucun moment insensible de l'œil (cornée.) Le pouls était resté à 150.

2<sup>o</sup> *Expér.* — Sur un chien terrier pesant 7 kilos, on injecte dans la veine jugulaire une solution d'opium et l'on continue l'injection jusqu'à ce que l'animal crie et fasse de grandes inspirations. L'animal est bientôt stupéfié, mais il reste excitable. — On injecte alors du chloroforme sous la peau, mais l'animal ne devient pas pour cela insensible ni inexcitable, ce qui prouve encore que l'in-

jection sous-cutanée du chloroforme n'agit pas sensiblement. — Au bout de quelques instants, on lui fait respirer du chloroforme et alors seulement il devient insensible et inexcitable. Le masque à chloroforme étant enlevé, l'animal reste insensible plus que d'ordinaire (environ une demi-heure).

3° *Expér.* — Un chien de petite taille est chloroformisé, et au moment où arrive l'insensibilité de la cornée, on injecte dans la jugulaire 1 centim. cube de la solution saturée de chlorhydrate de morphine (5 centigr.). Il n'y a pas d'agitation ni de rougeur à la peau. L'insensibilité est profonde, complète et menaçante pour la vie; on enlève la muselière chloroformique et la sensibilité revient bientôt: puis de nouveau et à plusieurs reprises on réapplique la muselière contenant très-peu de chloroforme, car il n'en avait pas été ajouté depuis le commencement de l'expérience. Chaque fois on observe que l'insensibilité est produite très-facilement et après quelques inspirations à travers la muselière.

4° *Expér.* — Sur un chien on injecte dans la plèvre 2 centim. cube de la solution normale de morphine (1 décigr.). Après dix-huit minutes, l'animal ayant poussé des plaintes et n'étant pas encore tout à fait stupéfié, on veut l'anesthésier avec l'éther. D'abord il s'agite et ne devient nullement insensible. On continue et l'on prolonge l'éthérisation et l'animal s'agite toujours: cependant les pattes postérieures finissent par devenir insensibles, mais les pattes de devant et les yeux gardent toujours leur sensibilité. — (L'éther ne paraît donc pas mieux agir sur les chiens qui ont reçu de la morphine que sur les chiens

normaux.) — Alors on chloroformise l'animal, et presque aussitôt il devient calme et insensible.

5° *Expér.* — Sur un chien de taille moyenne ayant déjà subi plusieurs injections de morphine, on injecte dans la veine jugulaire 15 centim. cubes de la solution saturée de chlorhydrate de morphine (0<sup>gr</sup>,75). Il y a cris, agitation, puis l'animal étant détaché, il s'éloigne, se couche et reste comme stupéfié dans un coin. Une heure après, l'animal étant placé sur le dos dans la gouttière à contention ne veut pas s'y tenir et saute au bas de la table. — Deux jours après, on injecte dans la trachée de ce chien réfractaire 2 centim. cubes de la même solution (0<sup>gr</sup>,40), pour voir si la morphine ainsi administrée aura une action locale particulière et produira un sommeil plus marqué que lorsqu'elle est introduite dans les veines. On n'obtient cette fois encore qu'un narcotisme peu prononcé, ce qui tenait indubitablement à ce que l'animal était accoutumé à la morphine. (Je ferai à ce propos une remarque. On dit parfois qu'il faut agir sur le même animal pour avoir dans deux expériences des effets comparables: ce précepte serait très-faux pour les expériences sur l'opium et ses alcaloïdes; avec la morphine, jamais la seconde expérience ne ressemble à la première, à cause de l'accoutumance rapide qui se produit). — On chloroformise ensuite l'animal pour voir si sa résistance à la morphine modifiera les effets de l'anesthésie. Il n'en est rien: l'animal se chloroformise très-bien et peut-être encore plus vite qu'à l'ordinaire, car on poussa l'effet trop loin et l'animal mourut par le chloroforme. La respiration cessa d'abord, le cœur se ralentit et s'arrêta. On éloigna aussitôt

la muselière à chloroforme. Le cœur battait toujours, mais faiblement et irrégulièrement; puis le pouls devint presque imperceptible. La respiration était arrêtée depuis trois à cinq minutes, et le cœur ne battait plus que très-faiblement, lorsque l'animal parut se ranimer et fit une quinzaine d'inspirations précipitées et bruyantes, puis il retomba, et resta insensible : le cœur s'arrêta presque immédiatement. On chercha si, une fois le cœur arrêté, on pourrait faire revenir l'animal à l'aide de douches d'eau froide dans le nez et les oreilles, l'animal ne revint pas, il était trop tard. On voit par cette expérience que si le chloroforme agit à plus faible dose après en le combinant à la morphine, il n'en peut pas moins devenir mortel si l'on n'agit avec des précautions suffisantes.

6° *Expér.* — Nous savons déjà que les lapins sont moins sensibles que les chiens à l'action de la morphine : ils dorment les yeux ouverts et saillants hors de l'orbite. Ils sont au contraire beaucoup plus sensibles à l'action du chloroforme, et il est assez difficile de les chloroformiser sans les tuer. L'éther suffit en général pour les endormir : il est donc intéressant d'étudier ici l'anesthésie mixte.

Sur deux lapins adultes, on injecte sous la peau 2 ou 3 cent. cubes environ de la solution normale de morphine (10 à 15 centigrammes). Les animaux finissent par rester calmes, c'est-à-dire qu'ils restent tranquilles sur la table, les yeux ouverts; mais si on les couche sur le dos, ils s'agitent et ne restent pas dans cette position. — Les lapins étant ainsi sous l'influence très-peu marquée de l'opium sont soumis l'un à l'action de l'éther, l'autre

à l'action du chloroforme. Tous deux s'agitent quand on applique ces anesthésiques, ils deviennent tous deux insensibles, mais le lapin traité par le chloroforme meurt tandis que le lapin traité par l'éther revient de l'anesthésie qu'on a produite.

Ainsi, tandis que les chiens ne peuvent pas être anesthésiés par l'éther, même quand ils sont préalablement opiacés, les lapins peuvent l'être parfaitement dans les mêmes conditions.

7° *Expér.* — On chloroformise un chien jusqu'à ce que la cornée devienne insensible, puis on injecte sous la peau 1 centim. cube de la solution normale de morphine (0<sup>sr</sup>,05). La muselière à chloroforme ayant été retirée, la sensibilité revient à peu près aussi vite que si l'on n'avait pas fait d'injection de morphine. Mais trois quarts d'heure après on chloroformise de nouveau l'animal et l'on injecte en même temps 1 centim. cube de la solution de morphine. On ôte la muselière, l'animal étant insensible. Il continue cette fois, à cause d'une saturation plus grande, à être insensible pendant un temps relativement considérable (vingt minutes environ). Cependant il n'y a pas anesthésie complète : si l'on pince l'animal à plusieurs reprises, il finit par crier. La brûlure aux aines, au museau ne lui est pas sensible, mais le chatouillement des flancs produit des mouvements réflexes dans les membres postérieurs. L'animal est dans un relâchement complet des mâchoires : le fond de la gueule est insensible. On voit par ces exemples que les conditions de l'anesthésie mixte peuvent être aussi variées que celles de l'anesthésie ordinaire, quand on ne les fixe pas par un procédé bien exact,

dans des circonstances physiologiques bien déterminées. Nous verrons plus loin que cette exactitude peut être atteinte dans le manuel opératoire anesthésique réglant le phénomène respiratoire et la déperdition de l'agent anesthésique. En effet, pour avoir une anesthésie prolongée sans danger, il faut faire que la quantité de l'anesthésique reste fixe dans le sang.

Il était à supposer que cette combinaison des effets du chloroforme surajoutés à ceux de la morphine pourrait rendre des services en chirurgie, surtout en l'employant comme nous avons été conduit à le faire, en donnant d'abord la morphine en injection sous-cutanée, ou autrement, puis en administrant du chloroforme, qui agit alors en quantité beaucoup plus faible. On obtient ainsi l'anesthésie sans avoir à traverser une période d'agitation aussi intense, et surtout sans courir autant les risques d'accidents que peuvent produire les doses élevées et répétées de chloroforme.

Aujourd'hui, nous n'en sommes plus aux suppositions : les tentatives ont été faites par divers médecins ou chirurgiens et couronnées de succès. Le résultat obtenu une première fois par Nusbaum engagea ce chirurgien à répéter ses essais sur trois opérés et il obtint chaque fois le même succès. Dans un cas de résection du maxillaire supérieur, le malade dormit huit heures (1).

Depuis les premières publications (2) dans lesquelles nous fîmes connaître les avantages que présentait l'anesthésie mixte au point de vue des manœuvres opératoires

(1) Nusbaum, *Aerztl. Intelligenzbl.*, 10 octobre 1863.

(2) Cl. Bernard, *Revue des Cours scientifiques*, mars, avril et mai 1869.

à accomplir sur les animaux, des chirurgiens français, dont quelques-uns avaient été témoins de nos expériences au cours de médecine expérimentale du Collège de France, ont appliqué notre méthode, soit pour des opérations, soit dans des accouchements. Cependant ces tentatives sont assez rares et encore assez peu connues, c'est pourquoi nous rapporterons ici les principaux documents que la science possède à ce sujet.

M. Guibert, de Saint-Brieuc, qui m'avait communiqué ses premiers essais dès 1869, faisait connaître en 1872, à l'Académie des sciences (1), le résultat de ses tentatives : «..... J'ai entrepris, dit-il, depuis deux ans d'utiliser chez l'homme cette association de la morphine et du chloroforme.

» J'en ai obtenu deux états bien distincts, qui ne sont que deux degrés d'action du chloroforme chez le sujet préalablement soumis à l'influence de la morphine : 1° l'analgésie ; 2° l'anesthésie.

» 1° *Analgésie*. — Le sujet ayant subi une injection hypodermique de 1 à 2 centigr. de chlorhydrate de morphine, le premier effet des inhalations de chloroforme, employé suivant la méthode ordinaire, est de produire un état d'analgésie avec conservation de l'intelligence, des sens et du mouvement volontaire. Cet état suffit dans la pratique des accouchements et des opérations de petite chirurgie pour émousser très-notablement la sensibilité à la douleur.

» 2° *Anesthésie*. — Quand on prolonge suffisamment et

(1) Guibert, *Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, séance du 18 mars 1872.

sans interruption les inhalations du chloroforme, on obtient le sommeil avec anesthésie et résolution des muscles, état si précieux pour les grandes opérations (anesthésie mixte).

» La plupart des faits que j'ai recueillis concernent le premier de ces états, l'analgésie, état qui n'a pas encore été décrit, et n'a point été l'objet d'applications thérapeutiques. Mes observations, au nombre d'une trentaine au moins, dont quinze relatives à des accouchements, me paraissent démontrer que cet état d'analgésie pourra rendre de grands services dans la pratique des accouchements laborieux, dans celle des opérations sans lésion des troncs nerveux, et dans le traitement d'affections très-douloureuses, telles que les coliques de plomb, les coliques hépatiques et néphrétiques. La dose de morphine a varié de 1 à 2 centigr. Il est plus difficile de préciser la dose de chloroforme employé, à cause de l'évaporation. Ce qui prouve qu'elle est relativement faible, c'est qu'il a suffi à un malade atteint de violentes coliques de plomb, pour maintenir l'état analgésique pendant plusieurs heures, de respirer le chloroforme au-dessus d'un flacon débouché et seulement par intervalles.

» C'est surtout pour les accouchements laborieux que l'analgésie paraît destinée à entrer dans la pratique usuelle. Elle atténue très-notablement la douleur et peut être continuée plusieurs heures sans faire courir à la mère aucun danger, sans nuire à la santé de l'enfant, sans modifier notablement les contractions régulières de l'utérus, sans prédisposer aux hémorrhagies, suites de couches.

» Voici comment je procède dans les accouchements : je

pratique à l'avant-bras l'injection sous-cutanée d'environ 1 centigr. de chlorhydrate de morphine, au moment où la femme commence à supporter difficilement les douleurs des contractions utérines, et où je vois survenir de l'agitation avec anxiété et découragement. Un quart d'heure environ après l'injection, je commence l'inhalation de chloroforme, par la méthode ordinaire, au moment même où la femme m'annonce l'arrivée d'une contraction utérine. Dès que la femme a fait une dizaine d'inspirations d'air chargé de vapeurs de chloroforme, elle sent que la douleur de la contraction, au lieu d'aller en augmentant, se calme, bien que la contraction continue. Je suspend l'inhalation dès que la contraction s'arrête, et je continue ainsi pendant toute la durée du travail en ne faisant respirer le chloroforme que pendant le temps des contractions.

» On voit alors succéder à l'agitation, à l'anxiété, au découragement un état de calme, de bien-être, de quiétude qui contraste avec le précédent et dont la femme vous témoigne la plus vive reconnaissance. Quand la tête est sur le périnée, que l'on prévoit l'arrivée prochaine des grandes douleurs, et que l'analgésie devient moins prononcée, il ne faut pas craindre de recourir à une nouvelle injection hypodermique d'un demi-centigr. de morphine, qui suffira, en s'ajoutant à la première dose, pour rendre supportables, parfois même presque nulles, les atroces douleurs du passage de la tête.

» L'analgésie atténuée sensiblement l'état de fatigue extrême qui suit les accouchements laborieux.

» J'ai recueilli une observation de version pelvienne pra-