

grande sensibilité, et cependant vous voyez que le chloroforme ou l'éther (c'est l'éther qu'on emploie, parce que c'est plus commode pour les grenouilles), la font disparaître comme la sensibilité ordinaire. Il y a là un phénomène que nous ne comprenons pas encore, mais que nous chercherons à élucider dans les leçons suivantes.

NEUVIÈME LEÇON

SOMMAIRE : Théorie de la combinaison de la morphine et du chloroforme.

— Cas dans lesquels cette association est sans effet. — Comment les tissus vivants et les nerfs en particulier perdent leurs propriétés. — Effets de la suppression du sang : Digression sur le procédé d'Esmarch. — Le chloroforme, agissant après la morphine, ajoute son action à celle de cet alcaloïde.

— Effets de la thébaïne. — Influence de la morphine sur les sécrétions. — Sur la digestion en particulier. — Sur la glande sous-maxillaire. — Autonomie temporaire des ganglions nerveux faisant fonction de centre. — Nouvelles expériences à ce sujet. — Section du trijumeau avant le ganglion de Gasser. — Tolérance à la morphine : expériences. — Théorie de cette tolérance.

MESSIEURS,

Nous allons continuer l'étude de la morphine et de sa combinaison avec le chloroforme, en nous plaçant surtout au point de vue théorique. Tout d'abord, rappelons nettement les faits qui ont été découverts, afin d'en chercher maintenant l'explication.

1° Nous avons constaté que, si l'on injecte une solution de chlorhydrate de morphine chez un animal qui vient d'éprouver les effets du chloroforme, cet animal est repris de ces derniers effets, c'est-à-dire qu'il redevient insensible.

2° Nous avons également observé que si l'on fait inhaler du chloroforme à un animal narcotisé par la morphine, il faut beaucoup moins de chloroforme qu'à l'état normal pour produire l'insensibilité, ce qui veut dire que cette

insensibilité arrive beaucoup plus vite que dans les conditions ordinaires.

Répétons maintenant l'expérience. Voici un chien que nous avons narcotisé tout à l'heure avec 10 centigrammes de chlorhydrate de morphine, et qui a manifesté parfaitement l'excitabilité due à la morphine. Nous lui faisons inhaler du chloroforme, et cette excitabilité disparaît presque immédiatement, ainsi que la sensibilité.

Comment pouvons-nous expliquer la combinaison de ces deux séries d'effets ?

Il y a d'abord une première chose à constater, c'est qu'il y a simple superposition des deux effets, sans qu'il y ait ni combinaison proprement dite ni antagonisme. Les deux effets, en se superposant, restent distincts et ne se modifient ni l'un ni l'autre. Du reste, je n'ai jamais vu les choses se passer autrement dans tous les cas d'antagonisme entre médicaments, ou poisons qu'on a prétendu exister, par exemple, pour le curare opposé à la strychnine, pour l'atropine opposée à la morphine, etc.

Voyons maintenant de quelle manière les choses se passent dans l'organisme. Le chloroforme pénètre dans l'économie par la voie de l'inhalation pulmonaire, et s'introduit ainsi dans le sang pour aller atteindre l'élément central nerveux sensitif sur lequel porte son action élective. Nous avons montré que ce contact est absolument nécessaire.

Pour que l'anesthésie se produise, il faut donc, en premier lieu, que le chloroforme soit arrivé dans le sang. Mais rappelons ici ce que nous avons déjà dit : il faut en outre que la substance s'y trouve en quantité suffisante.

Nous savons déjà que si l'on fait pénétrer trop peu de chloroforme à la fois, l'élimination, conservant son activité normale, enlève ce chloroforme à peu près complètement au fur et à mesure de son entrée, de telle sorte qu'à aucun moment il ne s'en trouve dans le sang une quantité suffisante pour entraîner l'anesthésie. C'est ce qui se voit d'ailleurs, ainsi que je vous l'ai encore expliqué, pour toute substance active employée dans les mêmes conditions. On pourrait faire passer des quantités considérables de strychnine, par exemple, à travers l'organisme sans produire aucun phénomène toxique, pourvu que le poison introduit avec assez de lenteur ne s'accumulât jamais dans le sang en quantité assez grande pour être actif.

Ceci posé, dans quelles conditions se trouve l'organisme au moment où l'animal ressent les effets du chloroforme ? Le sang contient alors une quantité suffisante de chloroforme pour manifester l'anesthésie, et si l'on maintient d'une manière constante cette même dose, il est clair que l'anesthésie restera toujours au même degré et pourra durer indéfiniment si l'air ne se vicie pas d'ailleurs par le fait de la respiration. Si l'animal anesthésié respire dans un milieu extérieur saturé de vapeur de chloroforme dans les mêmes proportions que le sang, son milieu intérieur, il ne se fera plus aucune diffusion entre ces deux milieux, et l'anesthésie restera continue, ne pouvant plus ni augmenter, ni diminuer. On peut réaliser ces conditions quand on désire obtenir une anesthésie prolongée chez un animal soumis ou non préalablement à la morphine. Quand l'anesthésie est de courte durée et qu'elle cesse par soustraction du chloroforme, la sensibilité reparait

parce que le chloroforme s'est en partie éliminé. Toutefois, au moment où la sensibilité revient, il reste encore du chloroforme dans le sang; seulement il n'y en a plus une proportion suffisante pour que le sang conserve son influence anesthésique. Voilà pourquoi l'anesthésie prend fin. Mais si l'on donne encore à l'animal un peu de chloroforme, la proportion nécessaire pour rendre le sang anesthésique sera bientôt atteinte de nouveau; et l'animal sera repris d'insensibilité. Ici tout est facile à comprendre.

Mais si, au lieu de faire inhaler une seconde fois du chloroforme, on injecte de la morphine, les effets anesthésiques du chloroforme reparaissent encore. A quoi peut tenir cette identité de résultats? Voici une première explication qui se présente à l'esprit: La morphine a pour effet d'émousser les nerfs, de les rendre moins sensibles; or la proportion de chloroforme restée dans le sang insuffisante à rendre les nerfs insensibles est maintenant devenue suffisante avec l'influence de la morphine; autrement dit, la même proportion de chloroforme, tout à l'heure impuissante, est devenue assez forte pour déterminer l'insensibilité. Les deux actions s'ajoutent, et leur somme est capable de produire un effet manifeste. Cette explication se trouve du reste d'accord avec les nuances que peuvent présenter les phénomènes.

Dans divers cas, j'ai vu que l'anesthésie chloroformique ne se reproduisait pas sous l'influence de la morphine lorsqu'on administrait la substance chez un animal chloroformisé d'une manière insuffisante, ou dans un moment trop éloigné de celui où l'animal avait été soumis au chlo-

roforme. Voici comment on peut se rendre compte de ces résultats et comment on peut les prévoir.

1° Lorsqu'on attend trop longtemps après le retour de la sensibilité pour administrer la morphine, la quantité de chloroforme qui restait dans le sang à la fin de l'anesthésie s'est peu à peu éliminée, et, au moment où l'on injecte la morphine, il ne s'en trouve plus assez pour anesthésier même des nerfs morphinés, bien qu'ils puissent être émoussés par l'action narcotique.

2° Lorsque l'administration primitive du chloroforme n'a pas duré assez longtemps. L'anesthésie a bien pu se manifester, mais elle n'a pas persisté assez longtemps pour permettre l'accumulation dans le sang d'une quantité de chloroforme suffisamment considérable. Aussi l'élimination a-t-elle bientôt épuisé cette faible provision de substance anesthésique dès que l'inhalation ne vient plus l'entretenir et l'accroître; c'est pourquoi l'action déprimante de la morphine sur la sensibilité n'est plus susceptible de faire reparaître les effets du chloroforme.

Il faut donc, pour réussir, opérer sur des sujets qui ont subi longtemps l'action du chloroforme. C'est en effet dans cet état que se trouvait le malade de M. Nussbaum, et c'était aussi le cas des animaux sur lesquels nous avons observé pour la première fois ce retour de l'insensibilité chloroformique à la suite d'injections morphinées. Enfin, c'était aussi le cas qui s'est présenté dans une intéressante observation recueillie sur un blessé, à Metz, par M. Grosjean (voy. plus haut, XIX^e et dernière observation).

On se souvient que nous avons proposé de combiner la morphine et le chloroforme dans un ordre inverse,

c'est-à-dire en donnant d'abord la morphine et ensuite le chloroforme.

La même théorie explique pourquoi un animal déjà morphiné peut être anesthésié avec une quantité de chloroforme beaucoup moindre qu'il n'en faut pour un animal à l'état normal. En effet, l'action de la morphine a eu pour résultat d'émousser les nerfs de telle sorte que la sensibilité a diminué d'intensité. Ces nerfs, déjà émoussés, sont anesthésiés par du sang contenant une proportion de chloroforme qui serait insuffisante pour détruire la sensibilité des mêmes nerfs à l'état normal. La morphine doit donc rendre les animaux plus sensibles à l'action du chloroforme.

Quant à la manifestation de l'insensibilité, elle suit la même marche que sous l'influence du chloroforme seul; nous l'avons indiquée ailleurs, nous n'y reviendrons pas.

Je remets encore ici sous vos yeux une de ces expériences de combinaison de morphine et de chloroforme. Vous voyez sur ce chien combien est complet l'état de relâchement, de résolution musculaire qu'on obtient par cette addition des effets du chloroforme à ceux de la morphine. A l'aide de ce moyen contentif, comme je vous l'ai déjà dit, on peut exécuter facilement les expériences les plus difficiles. Ainsi, sur le chien qui est devant vous, nous avons pu pénétrer jusqu'au fond de la gueule et du pharynx pour aller couper le nerf lingual à son émergence, ce qu'un chien à l'état normal, ou même, soit simplement chloroformisé, soit seulement morphiné, ne laisserait jamais faire.

Nous avons vu que la morphine exerce plusieurs

actions sur l'organisme, l'une endormante ou engourdissante et l'autre excitante; cette dernière est secondaire chez la plupart des animaux supérieurs, comme les mammifères, tandis qu'elle est plus caractéristique chez beaucoup d'animaux inférieurs, tels que les grenouilles par exemple.

Le chloroforme éteint complètement et avec rapidité l'excitabilité et la sensibilité des nerfs influencés par la morphine. Tout cela est bien établi par nos expériences antérieures. On voit donc que le chloroforme et la morphine (en faisant abstraction de leur action excitante, qui se comporterait diversement, pour considérer seulement leur effet final et total ordinaire) agissent dans le même sens, s'ajoutent pour ainsi dire quant à leurs effets anesthésiques et soporifiques, comme le feraient deux quantités de même nature.

On a beaucoup parlé dans ces derniers temps de l'antagonisme des médicaments ou de leurs alliances d'effets. Faut-il conclure, lorsqu'on parle d'antagonisme entre les effets de deux substances, que ces substances exercent des actions contraires, ou que, lorsqu'on dit que leurs effets s'ajoutent, cela suppose que leur action est absolument identique? Ce serait là une erreur, car les effets de la morphine et du chloroforme peuvent s'ajouter, et cependant ils appartiennent à des substances distinctes, car nous les avons étudiées à part, et nous avons reconnu à chacune d'elles des caractères différents.

Toutefois, pour arriver à concevoir ces associations de deux substances dans leur effet final, il faut que nous démontrions que les différences d'action ne se produisent

que dans leur mode de manifestation et non en réalité dans leur mode d'action.

Si le chloroforme amène très-rapidement et à petite dose l'anesthésie des nerfs sensitifs sur un animal soumis à l'influence de la morphine, est-ce à dire pour cela qu'il faut admettre que la morphine est aussi un anesthésique, et qu'elle commence une véritable anesthésie du nerf sensitif comme le ferait une petite dose de chloroforme? Évidemment non : car, s'il en était ainsi, on ne verrait pas pourquoi elle ne pourrait pas achever, avec une dose suffisamment considérable, cette anesthésie qu'elle aurait pu commencer avec une dose relativement faible : et c'est ce qui n'a pas lieu.

La morphine n'est donc pas un anesthésique comme le chloroforme ; mais elle a cela de commun avec lui, qu'elle agit sur le même élément organique, l'élément sensitif, et elle tend à détruire ses propriétés physiologiques.

Rappelons cependant que l'action de la morphine paraît contraire au premier abord, car elle augmente l'excitabilité nerveuse que le chloroforme éteint. Cette apparente contradiction va disparaître devant une étude plus approfondie des phénomènes.

En effet, quand on étudie les lois de l'action physiologique, pathologique ou thérapeutique des médicaments ou des poisons, qui est au fond la même, il ne faut jamais perdre de vue la manière dont meurt chaque élément organique.

Les poisons constituent un moyen d'analyse des propriétés nerveuses, des sortes de scalpels physiologiques beaucoup plus délicats et plus subtils que les scalpels ana-

tomiques; leur action consiste en effet à détruire telle propriété ou tel élément, et un élément meurt toujours de la même manière. De sorte que lorsque deux substances agissent sur le même élément, elles finissent par s'ajouter dans une action commune, quoique chacune, prise isolément, puisse avoir des traits spéciaux qui caractérisent les périodes de ses effets.

Voyons donc comment les tissus vivants en général, et les éléments nerveux en particulier, perdent leurs propriétés. Des divers éléments de l'organisme, c'est le nerf sensitif qui meurt sans doute le premier. Ainsi, quand on supprime le sang d'un organisme, par exemple en faisant périr l'animal par hémorrhagie, la sensibilité disparaît d'abord, à un moment où la motricité, la contractilité, les propriétés du sang, etc., persistent encore (1).

Maintenant comment meurt le nerf sensitif? Il perd son excitabilité et ses propriétés vitales sans doute; mais les perd-il graduellement, de façon que, par exemple, l'excitabilité nerveuse normale étant représentée par 20,

(1) Si nous examinons le cas où l'on supprime le sang non dans un organisme, mais dans une partie, dans un membre, par exemple, nous savons que les choses ne se passent pas de même. Quand on empêche l'arrivée du sang dans un membre, alors les nerfs moteurs sont atteints les premiers.

Nous avons eu occasion d'étudier les effets de l'anémie locale dans un membre en reproduisant sur des chiens les manœuvres opératoires, qui, dans ces derniers temps, ont été mises en pratique par les chirurgiens pour faire des amputations sans hémorrhagies. Nous voulons parler du procédé indiqué par Esmarch au Congrès chirurgical de Vienne (avril 1873) (voy. Billroth, *Wiener Medizinische Wochenschr.*, n° 29, 1873. — Esmarch, *Sammlung Klinischen Vortraege* de Volkmann, 1873, n° 58. — Voy. encore Krishaber, *Revue scientifique*, n° 2, juillet 1874). Ce procédé consiste à enrouler fortement autour du membre, à partir de son extrémité (depuis les doigts), une bande élastique qui refoule complètement le sang des parties ainsi comprimées. En faisant ensuite, avec un fort tube de caoutchouc, une ligature serrée

elle descende progressivement de 20 à 19, puis à 18, puis à 17, et ainsi de suite, jusqu'à devenir nulle? Non, ce n'est pas ainsi que se passent les choses; et ce que nous allons dire de l'élément sensitif s'appliquera également à tous les autres éléments histologiques, élément musculaire, élément nerveux moteur, etc.

Quand un élément histologique meurt ou tend à mourir, son irritabilité, avant de diminuer, commence toujours par augmenter; et ce n'est qu'après cette exaltation primitive, qu'elle redescend et s'éteint progressivement.

autour de la partie supérieure de l'appareil, le membre, débarrassé de la bande roulée, demeure exsangue. Dans ces conditions on peut opérer complètement à sec, comme sur le cadavre, et l'on trouve même moins de sang que sur le cadavre; l'anémie est complète, presque effrayante. On devine facilement les avantages que peut tirer la chirurgie de ce procédé.

Mais, au point de vue de la théorie, la répétition de ce procédé nous a donné des résultats non moins intéressants. Nous avons constaté d'abord, comme il était facile de le prévoir, que la contractilité du muscle est bientôt perdue; mais comment se comportent les nerfs? Il a été facile, à maintes reprises, de se convaincre que la sensibilité persiste, tandis que les fonctions des nerfs moteurs sont abolies avant celles du muscle (au bout d'une minute pour le nerf, de trois minutes pour le muscle).

Nous voyons donc d'abord que le procédé d'Esmarch n'est nullement un moyen anesthésique; aussi donne-t-on du chloroforme aux opérés, car sans l'anesthésique, l'opération serait plus douloureuse que dans les circonstances ordinaires.

Quant à l'explication de la différence que nous observons alors entre les nerfs moteurs et les nerfs sensitifs, nous l'avons déjà donnée précédemment (voyez notre Rapport sur la physiologie générale); nous savons en effet que ces deux ordres de nerfs puisent leurs propriétés à des extrémités différentes, et, si nous pouvons ainsi nous exprimer, dans des systèmes capillaires différents. Le nerf moteur puise son excitabilité dans le système capillaire du muscle: c'est là qu'il faut amener les poisons, c'est là qu'il faut supprimer le sang pour éteindre cette excitabilité (curare). — Le nerf sensitif puise ses propriétés dans la moelle, dans les centres nerveux, et ce n'est que par les capillaires de ces centres que, soit les poisons, soit l'anémie, peuvent agir sur la sensibilité.

J'ai institué autrefois des expériences pour démontrer cette proposition; il est facile de les répéter, soit en faisant mourir un animal (à sang froid préférablement, à cause de la durée possible de l'observation), soit en administrant des substances toxiques. Relativement au chloroforme, qui éteint les propriétés du nerf sensitif, nous savons que cette substance exerce une action primitivement excitante. L'influence du chloroforme provoque donc d'abord une période d'exaltation de la sensibilité, suivie d'une période d'affaissement. Puis, lorsque le chloroforme s'exhale et que le sang redevient normal, la sensibilité reparait progressivement, comme cela aurait lieu dans le cas de la mort naturelle, si l'on rendait du sang artériel à l'organisme.

Ceci posé, revenons maintenant aux effets combinés du chloroforme et de la morphine, et cherchons à bien comprendre le mécanisme de leur action superposée ou simultanée.

Indépendamment de son effet somnifère, nous rappellerons que la morphine a aussi pour caractère d'augmenter l'excitabilité du nerf sensitif. Cette action se traduit par l'impressionnabilité toute naturelle que nous avons constatée chez les animaux narcotisés. Cette impressionnabilité des nerfs serait peut-être due à l'action de la morphine sur les centres nerveux, qui agissent comme modérateurs de l'excitabilité nerveuse, ainsi que je l'ai constaté, avec d'autres physiologistes, dans des expériences déjà anciennes. Si nous administrons du chloroforme à l'animal rendu excitable sous l'influence de la morphine, il en résulte que la substance agit sur

des nerfs sensitifs dont l'excitabilité est exagérée; et c'est précisément cette circonstance qui permet de l'étouffer avec une dose de chloroforme notablement inférieure à celle qu'il faudrait employer pour un nerf à l'état normal.

En effet, l'excitabilité même de l'élément nerveux par l'action de la morphine prouve que cet élément marche vers sa perte. On pourrait même poser en principe général que, plus un élément histologique est excitable, plus il est facile à empoisonner, c'est-à-dire à faire mourir. C'est là un fait général qu'on peut vérifier dans une foule de circonstances différentes. Toutes les fois qu'une substance aura déjà agi sur un élément pour le modifier, une autre substance, agissant ensuite sur le même élément, agira toujours plus énergiquement. C'est parce que l'élément était déjà sous une influence qui tendait à le faire mourir, quelle que soit d'ailleurs la période de cette tendance. C'est ce qui arrive dans le cas de la morphine et du chloroforme. Le nerf, rendu plus excitable par la morphine, est plus vite atteint par le chloroforme que s'il était à l'état normal. Telle est l'explication de ce phénomène, suivant l'état actuel de nos connaissances dans l'étude de ces actions médicamenteuses complexes, qui sont encore, on le conçoit, entourées d'épaisses ténèbres.

Nous le voyons, cette seconde explication des effets combinés du chloroforme et de la morphine n'est nullement en contradiction avec celle que nous avons donnée plus haut; elle repose comme elle sur l'idée que les effets s'ajoutent, mais elle pénètre plus avant dans la théorie de cette addition d'actions. Il nous est impossible, dans l'état actuel de la science, de pousser plus loin l'analyse.

C'est pourquoi nous ne nous arrêterons pas davantage sur ces questions, qui sont cependant si intéressantes, qu'on y est pour ainsi dire retenu malgré soi. C'est ici qu'on pourrait dire, avec Priestley, que chaque fait qu'on découvre en indique vingt autres à découvrir. Car cette explication, que nous essayons de donner ici, nous conduirait à examiner successivement l'explication d'une foule d'autres actions médicamenteuses ou toxiques.

Nous avons insisté surtout sur la morphine, qui est de beaucoup le plus abondant ou le plus usuel des alcaloïdes de l'opium; c'est à lui que s'appliquent surtout les explications dans lesquelles nous sommes entrés, mais elles conviennent aussi bien aux autres éléments actifs de l'opium; il y a en effet encore d'autres alcaloïdes de l'opium. Nous en avons indiqué six, dont trois sont principalement soporifiques, et les trois autres presque exclusivement excitants.

Les différences de propriétés, et surtout d'intensité de chaque propriété chez ces alcaloïdes, expliquent leurs différences d'énergie toxique. Nous avons déjà vu qu'une même dose d'opium est sensiblement plus toxique qu'une dose égale de morphine, quoique la morphine soit une substance pure où tout est actif, tandis que l'opium, comme tous les extraits, contient beaucoup de matières inertes qu'il faudrait défalquer pour avoir la masse qui agit réellement. Je vous donnerai encore ici un exemple de cette différence remarquable et intéressante pour la thérapeutique.

Voici deux pigeons choisis dans des conditions comparables :