

L'un reçoit sous les aisselles 10 centigrammes d'opium en injection hypodermique; l'autre reçoit de la même manière 10 centigrammes de morphine. L'opération se fait à deux heures cinquante-cinq minutes. Au bout de six minutes, à trois heures une minute, vous voyez le pigeon qui a reçu de l'opium pris de convulsions violentes, qui ne vont pas tarder à se terminer par sa mort, tandis que le pigeon opéré avec de la morphine ne manifeste aucun trouble et se trouvera encore de même à la fin de la leçon. Ainsi, un pigeon peut être tué par une dose de 10 centigrammes d'opium, tandis que la même dose de morphine produit à peine sur lui un effet sensible.

Les effets toxiques de l'opium total doivent être produits surtout par la thébaïne, et aussi par la papavérine, qui est également assez toxique. Cependant ces deux substances n'existent qu'en très-petite quantité dans l'opium, et cela montre combien est grande leur énergie toxique, particulièrement celle de la thébaïne.

Voici encore un moineau que j'empoisonne avec de la thébaïne, 5 milligrammes en injection sous-cutanée. Au bout de cinq à six minutes, cet oiseau est pris de convulsions violentes, et meurt bientôt.

Les expériences sur l'intensité d'action des substances étant fort délicates, pour les faire d'une manière démonstrative, il faut choisir des animaux très-comparables entre eux. Lorsque j'instituai ces recherches ici même, il y a cinq ans, je faisais prendre des petits moineaux dans le même nid; j'étais donc sûr de les avoir du même âge; avant d'expérimenter comparativement sur les individus

d'une même couvée, j'avais soin en outre de les placer dans des conditions identiques au point de vue de la digestion et à tous les autres. C'est ainsi seulement qu'on peut atteindre une rigueur scientifique suffisante pour servir de base à une induction solide.

Comme il est généralement très-difficile ou quelquefois même impossible de se placer dans des conditions véritablement comparables, on a souvent essayé de doser les médicaments par kilogramme d'animal, de manière à rendre toutes les expériences comparables à l'aide d'un simple calcul. Mais ce n'est pas là un moyen suffisant dans tous les cas, car il s'en faut de beaucoup que le kilogramme d'animal puisse être considéré comme une unité constante au point de vue des actions toxiques ou médicamenteuses. Ainsi, un kilogramme de chien et un kilogramme de moineau, c'est très-différent quand il s'agit de mesurer l'énergie toxique d'une substance donnée, et la différence deviendrait bien plus grande encore si l'on prenait comme terme de comparaison un kilogramme d'animal à sang froid ou d'animal inférieur.

Les tissus vivants ont, il est vrai, partout les mêmes propriétés, chez quelque animal qu'on les considère. Mais, si la nature de ces propriétés reste invariable, leur intensité est susceptible de varier dans des limites fort étendues, par suite des différences de conditions physico-chimiques dans lesquelles se trouve placé l'animal en bloc (milieu général ou cosmique), et chaque tissu en particulier (milieu intérieur). On comprend que la taille, à elle seule, est souvent capable de modifier ces conditions, et il en est de même de toute les particularités

de structure organique qui peuvent agir sur la vitesse ou le mode de l'absorption. A ce propos, je ne saurais trop insister sur les phénomènes d'absorption dont je vous ai bien souvent entretenus, et qui ont une si grande influence sur les manifestations de l'activité des substances toxiques ou médicamenteuses. La thérapeutique ne pourra devenir vraiment scientifique que lorsqu'on aura le moyen de régler exactement l'absorption des médicaments. La méthode sous-cutanée, qu'on emploie aujourd'hui de plus en plus, présente encore de grandes imperfections et de grandes variations, soit à l'état physiologique, soit à l'état pathologique. Il y a cinq ans, lorsque je traitais ici des mêmes sujets, j'ai fait des expériences nombreuses pour déterminer les surfaces d'absorption les plus efficaces et les plus exactes.

Vous voyez donc qu'il faut toujours en arriver à des procédés tout à fait précis, et à des substances complètement pures, pour obtenir des effets bien observés et comparables, les seuls qui puissent servir de base à la science.

Enfin l'opium, mieux qu'aucun autre exemple, montre encore qu'il ne faut point prendre comme vérité absolue la maxime de Jussieu, d'après laquelle les plantes d'une même famille produiraient toujours des substances douées de propriétés analogues. L'opium, en effet, qui provient d'une seule plante, le pavot, contient à la fois un assez grand nombre d'alcaloïdes doués de propriétés physiologiques les plus diverses, ou même les plus opposées, puisque les uns sont très-soporifiques, tandis que d'autres sont étergiquement convulsivants.

Pour compléter l'étude que nous devons faire de la morphine, il nous reste à revenir sur son *influence sur les sécrétions*. Nous en avons déjà dit un mot à propos de *l'arrêt de la digestion*; c'est en effet à ce sujet que se pose tout d'abord la question de l'action de la morphine sur les glandes, annexées presque toutes au tube digestif.

Nous avons montré antérieurement, par une expérience comparative, que l'injection de 40 centigrammes de morphine dans le jabot d'un pigeon arrête la digestion pour un temps assez long (voy. p. 217).

Reprenons aujourd'hui cette expérience en la disposant d'une manière un peu différente.

Voici trois pigeons choisis dans des conditions comparables et qui venaient tous de manger, au commencement de l'expérience, une quantité égale d'aliments. Le premier n'a pas reçu de morphine; il doit nous servir de point de comparaison. Vous voyez que la digestion a suivi chez lui son cours régulier, et qu'en ce moment-ci le jabot est vide.

Le second a reçu 4 centigrammes de morphine en injection sous la peau. Chez celui-ci, la digestion n'a pas eu lieu, et le jabot est encore complètement plein.

Le troisième a reçu, également sous la peau et dans les mêmes conditions, 2 centigrammes seulement de morphine. La digestion ne s'est pas faite non plus chez lui, et le jabot est resté plein à peu près comme chez le second.

Dans ces expériences vous constatez d'abord que l'effet perturbateur de la morphine sur la digestion se produit avec des doses bien inférieures à celles que nous avons employées, et vous voyez ensuite qu'il n'est pas néces-

saire que la substance soit injectée directement dans l'estomac. On obtient également le même effet avec une injection poussée dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Nous aurions pu reproduire les mêmes expériences sur des chiens en pratiquant une fistule stomacale pour constater à volonté l'état de plénitude ou de vacuité de l'estomac. Mais, ainsi que je vous l'ai déjà dit, il est beaucoup plus commode d'opérer sur des pigeons, parce qu'il suffit de tâter le jabot à l'extérieur pour sentir s'il est plein ou vide.

Cette action de la morphine sur la digestion est très-importante à connaître au point de vue de la pratique physiologique. Si l'on voulait, par exemple, faire des expériences sur les liquides digestifs, et qu'on recourût à la morphine comme moyen contentif des animaux à expérimenter, on emploierait une très-mauvaise méthode, qui empêcherait d'obtenir de bons résultats; en effet, les sécrétions des sucs gastriques et intestinaux, de même que les mouvements du tube digestif, sont profondément modifiées par l'influence de la morphine. Il y a donc là une contre-indication pratique absolue, dont le physiologiste devra prendre soin de tenir compte.

Mais nous avons aussi posé la question d'une manière théorique, en nous demandant s'il y avait là une action générale ou une action locale et spéciale sur les organes de la digestion. On peut trouver des arguments divers dans les deux sens.

L'action de la morphine, comme celle du chloroforme, porte d'abord sur le cerveau, et finit, quand l'action est complète, par mettre l'animal dans le même état que si on

lui avait supprimé le cerveau. Or, il faut avoir soin de distinguer entre la suppression brusque d'un organe et sa suppression lente: les effets sont loin d'être identiques dans les deux cas.

En elle-même, la suppression du cerveau n'empêche pas la digestion de s'accomplir. Ce point est démontré depuis longtemps, notamment par les expériences de Flourens. L'animal privé de cerveau peut vivre indéfiniment, pourvu qu'on lui ingurgite les aliments, qu'il ne sait plus aller chercher, mais qu'il digère très-bien une fois qu'ils sont dans son estomac. D'après des expériences de M. Voit, il semble même que le cerveau, complètement extirpé, est capable de se régénérer au bout de quelques mois; ce qui suppose avant tout une nutrition, et par suite une digestion active.

Mais quand on supprime brusquement le cerveau, par exemple en l'extirpant avec un bistouri ou par un autre moyen, il n'en est plus du tout de même. La digestion s'arrête alors pendant un certain temps, sauf à reprendre plus tard, si rien ne s'y oppose et si l'animal survit.

Eh bien, on pourrait supposer que la morphine agit sur le cerveau de manière à interrompre momentanément ses fonctions comme le ferait une soustraction subite de l'organe. Sous le coup de cette action, le cerveau réagirait à son tour sur les intestins et arrêterait la digestion.

Malheureusement, les expériences propres à justifier ce point de vue sont fort difficiles à faire d'une manière concluante.

Dans les expériences que nous avons instituées précé-

demment, soit par injection de la morphine dans l'intestin (Jabot), soit par injection dans le tissu cellulaire sous-cutané, on peut dire sans doute, en faveur de cette explication, que la morphine, emportée dans la circulation, a touché le cerveau, et qu'elle a pu ainsi arrêter ses fonctions de manière que le contre-coup de cet arrêt retentisse dans les intestins sur la digestion. Mais il est facile de répondre en sens contraire que si la morphine a touché le cerveau, elle a touché aussi les intestins eux-mêmes, et qu'elle a bien pu y produire soit directement, soit indirectement par le sang, le phénomène observé, sans que le cerveau soit pour rien dans cet arrêt de la digestion.

Pour soutenir l'opinion de l'action cérébrale exclusive, on pourrait ajouter encore que la suspension de l'action cérébrale pendant le sommeil ordinaire, pendant le sommeil chloroformique et pendant le sommeil asphyxique, a le même privilège d'arrêter les phénomènes de la digestion. Mais, pour écarter directement l'action cérébrale, il faudrait pouvoir lier les vaisseaux de l'intestin de manière à en interdire l'accès à la morphine et à ne lui laisser toucher que le cerveau; il faudrait bien alors expliquer par l'influence positive ou négative de cet organe tout ce qui arriverait. Mais cette opération n'est pas possible, car, en liant les vaisseaux de l'intestin, on troublerait tous les phénomènes digestifs, et il ne serait plus possible d'y démêler l'influence de la morphine.

Ainsi, d'un côté on peut très-bien comprendre que l'action vienne du cerveau, car cet organe exerce une influence analogue dans d'autres cas; mais, d'un autre côté, on s'expliquerait tout aussi bien qu'elle porte direc-

tement sur les intestins, car on produit le phénomène en injectant de très-petites doses de morphine dans le tube intestinal ou dans son voisinage, et de plus diverses observations médicales semblent conduire aussi à cette conclusion.

Cependant on pourrait encore répondre que le cerveau du pigeon ne paraît guère atteint, puisqu'on n'observe pas de sommeil, tandis que l'action sur la digestion est très-énergique. Mais tout cela n'est ni assez précis, ni suffisamment concluant. Il faut donc rester dans le doute, car tant qu'on n'a pas d'expérience décisive, on doit savoir se maintenir dans cette situation expectative afin de s'exciter à chercher, au lieu de s'endormir dans une opinion non justifiée.

On doit seulement faire des hypothèses pour chercher à comprendre quelles sont les diverses solutions possibles. C'est à ce titre que nous allons encore essayer de montrer qu'une action directe sur l'intestin s'expliquerait par un mécanisme fort simple, résultant des propriétés indépendantes des ganglions sympathiques.

Bichat avait avancé que les ganglions du système nerveux grand sympathique constituaient des centres nerveux indépendants comme le cerveau lui-même. Cette opinion avait été assez généralement regardée comme fautive, parce qu'on avait trouvé de nombreuses connexions entre le système nerveux grand sympathique et le système nerveux cérébro-spinal; or, ces connexions semblaient naturellement avoir pour but de soumettre le grand sympathique à l'influence des centres cérébro-spinaux. Les faits anatomiques paraissent donc contraires à l'opinion de

Bichat ; mais on ne pouvait pas dire qu'elle était fautive absolument : c'était une question d'expériences, et là les expériences négatives ne pouvaient pas infirmer les expériences positives qui viendraient à se produire.

C'est ainsi que je comprenais la question, et j'ai institué une expérience qui a été en partie la justification de l'hypothèse de Bichat, puisqu'elle a fourni le premier fait à l'appui de cette hypothèse. Ce fait est relatif au ganglion nerveux de la glande salivaire sous-maxillaire.

Cette glande *a* (fig. 4) reçoit du sang par des rameaux artériels *h, i* ; des veines correspondantes emportent le sang qui a baigné son tissu, et elle est pourvue d'un conduit excréteur *c*, par lequel la salive sous-maxillaire se déverse dans la bouche (fig. 4).

Mais ce qui nous intéresse surtout, ce sont les rapports de cette glande avec le système nerveux. Elle reçoit du nerf lingual 1, un rameau spécial 2, qu'on appelle la corde du tympan. Avant de pénétrer dans la glande sous-maxillaire, la corde du tympan, rameau facial, s'accrole pendant quelque temps avec le nerf lingual. Le nerf lingual provient de la branche maxillaire inférieure de la cinquième paire nerveuse cérébrale, le trijumeau, et, après avoir distribué quelques rameaux 3 à la muqueuse buccale, il aboutit à la langue, pour servir d'organe spécial au sens du goût.

Enfin, près du point où la corde du tympan 2 se sépare du nerf lingual après s'y être accolée quelque temps, on trouve un petit ganglion du système nerveux grand sympathique : c'est le ganglion sous-maxillaire.

Lorsqu'on irrite la langue, c'est-à-dire le nerf lingual,

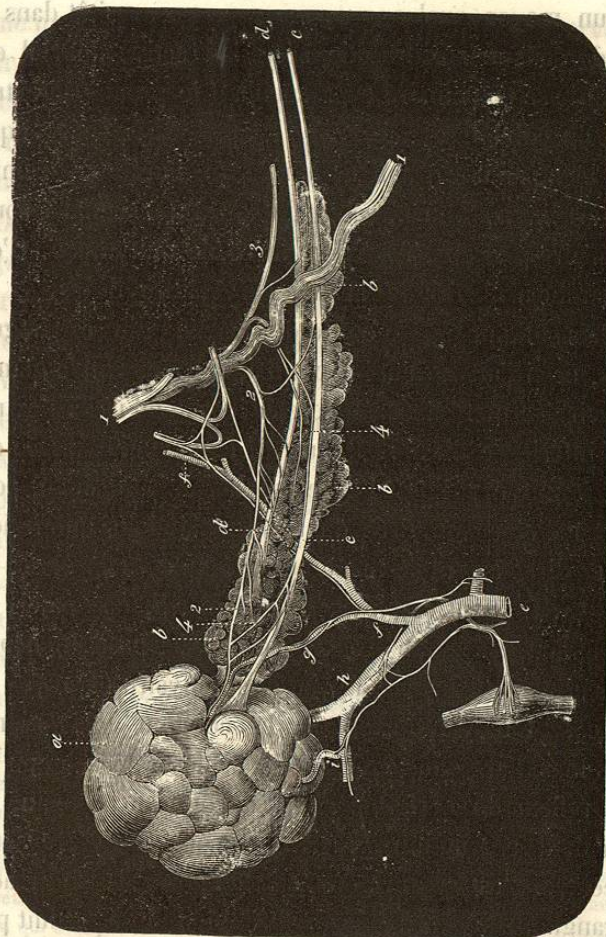


Fig. 4. — La glande salivaire sous-maxillaire du chien et les nerfs en rapport avec elle, pour montrer que cette glande peut entrer en sécrétion sous l'influence d'une action réflexe dont le centre est dans le ganglion sympathique sous-maxillaire.

*a*. Glande salivaire sous-maxillaire. — *b*. Glande salivaire sublinguale. — *c*. Conduit excréteur de la glande sous-maxillaire. — *d*. Conduit excréteur de la glande sublinguale. — 1. Nerf lingual provenant de la branche maxillaire inférieure de la cinquième paire nerveuse cérébrale (le trijumeau). — 2. Corde du tympan, rameau du nerf facial se distribuant dans la glande sous-maxillaire après s'être accolé quelque temps au nerf lingual.

par un moyen quelconque, on provoque aussitôt dans la glande sous-maxillaire une sécrétion active dont il est facile de se convaincre en recueillant le produit à l'extrémité du conduit excréteur *c*. Le phénomène s'explique très-bien par une transmission de l'action de l'extrémité du nerf lingual au cerveau et du cerveau à la glande sous-maxillaire par le nerf facial et la corde du tympan. C'est la marche ordinaire des actions nerveuses réflexes.

Mais si l'on coupe la corde du tympan et le nerf lingual en *1*, ce circuit devient impossible, et cependant la glande salivaire se met encore à sécréter lorsqu'on irrite l'extrémité inférieure du nerf lingual. Il faut éviter dans ce cas d'exciter le nerf lingual avec un courant électrique, pour écarter l'objection tirée de courants induits qui iraient irriter directement le tronc périphérique de la corde du tympan. On peut employer du sel marin, de l'éther, un pincement, et l'action de ces corps sapides produit encore, dans ces circonstances, la sécrétion salivaire (1).

Le seul moyen d'expliquer la sécrétion de la glande sous-maxillaire dans ce cas, c'était de supposer une action réflexe du nerf lingual sur la corde du tympan, action dont le ganglion sympathique sous-maxillaire serait le centre. C'est ce qui a lieu en effet ; car, si l'on arrache le ganglion sous-maxillaire, la sécrétion ne se produit plus lorsqu'on irrite le nerf lingual, comme il a été dit précédemment.

Ce ganglion sympathique joue donc le rôle d'un petit centre indépendant ; mais il ne jouit pas de cette autonomie

(1) *Compt. rendus de l'Acad. des sciences,*

d'une manière indéfinie, et il semble dépendre du cerveau pour sa propre nutrition. En effet, au bout de trois, quatre ou cinq jours après la section du nerf lingual, l'irritation du nerf lingual ne produit plus aucune sécrétion dans la glande sous-maxillaire.

On sait que les nerfs une fois séparés du cerveau dégénèrent : est-ce là ce qui empêche l'action de se produire, ou cela tient-il à la dégénérescence du ganglion lui-même ? C'est là une question que je me réserve de suivre plus tard. Mais ce qui est parfaitement certain dès maintenant, c'est que le ganglion sympathique sous-maxillaire peut, au moins pendant un certain temps, agir et par conséquent être affecté comme un centre indépendant (1).

Ce point de départ une fois démontré, quoi de plus naturel que d'admettre l'existence dans les intestins de ganglions sympathiques jouant aussi, dans des limites analogues, le rôle de centres, et que la morphine attein-

(1) Nous sommes parvenus, par des recherches toutes récentes, à résoudre cette question. On sait que le trijumeau a son centre trophique dans le ganglion de Gasser. Il s'agissait de savoir si en conservant l'influence trophique de ce centre, c'est-à-dire en s'opposant à la dégénérescence du nerf lingual, nous obtiendrions encore, et pendant un temps considérable, le phénomène nerveux réflexe qui se produit dans le ganglion sous-maxillaire. Or, chez un chien qui avait la corde du tympan intacte, et le trijumeau coupé avant le ganglion de Gasser, on pouvait, huit jours après, amener par action réflexe un écoulement énorme de salive. Nous avons dit précédemment que dans l'expérience pratiquée par l'ancien procédé, on ne pouvait plus observer ce phénomène déjà deux ou trois jours après la section du nerf lingual et de la corde du tympan. L'action du ganglion sous-maxillaire est donc conservée quand le nerf lingual, branche de la cinquième paire, n'est pas dégénéré. (*Voy. Bull. de la Soc. de biologie*, 14 mars 1874.) Toutefois il faut ajouter une autre différence, c'est que la corde du tympan tient encore au centre nerveux et pourrait peut-être être le siège d'action réflexe elle-même.

draît comme elle atteint le cerveau? Il semble en effet que la morphine agisse sur les ganglions sympathiques, car j'ai constaté des faits qui paraissent démontrer son action sur le nerf lingual qui est en connexion avec le ganglion sympathique sous-maxillaire.

Ainsi, lorsqu'on soumet un chien à l'influence de la morphine ou du chloroforme, et qu'on essaye ensuite de répéter immédiatement sur lui l'expérience que je viens de vous exposer, cette expérience ne réussit plus. Cela n'indique-t-il point que la morphine a engourdi le nerf sensitif et peut-être le ganglion sous-maxillaire, et lui a enlevé sa propriété relative à la sécrétion de la glande? Si cela se vérifiait expérimentalement, ce serait un point de contact de plus entre les deux systèmes nerveux.

La morphine, comme le chloroforme, avons-nous dit, étoufferait les propriétés des nerfs sensitifs. Il est facile de le démontrer en reprenant l'expérience sur la glande sous-maxillaire dont nous avons parlé précédemment.

Dans l'état normal, on provoque la sécrétion de la salive par cette glande en irritant la langue, c'est-à-dire le nerf lingual sensitif, par exemple avec du vinaigre ou un courant électrique. Lorsqu'on agit sur un animal morphiné, on n'obtient plus rien en irritant directement la langue avec ces mêmes excitants; en général, on ne réussit guère mieux en coupant le nerf lingual et en irritant son tronçon centripète. Mais la sécrétion se produit aussitôt, quand on irrite directement la corde du tympan. Le nerf sensitif semble donc éteint, et le nerf moteur conservé; il est vraisemblable qu'il se produit une action sur la cellule sensitive centrale d'où part le

nerf lingual, puisque c'est toujours ainsi que cela se passe quand les nerfs sensitifs sont frappés.

Nous terminerons enfin par quelques considérations sur les phénomènes de tolérance à la morphine que présentent les animaux soumis à plusieurs reprises successives à la narcotisation. Considérés d'une manière générale, ces faits d'accoutumance ne sont pas nouveaux. On connaît l'histoire de Mithridate qui en était arrivé, dit-on, à prendre impunément tous les poisons. Cela est vrai dans certaines limites. On s'habitue en effet aux poisons, ou du moins à la plupart des poisons, car on ne s'habitue pas à tous, et surtout on ne s'habitue pas dans la même mesure à chacun d'eux.

Ainsi, on ne s'habitue jamais au curare; on conserve toujours le même degré de susceptibilité pour ce poison. Au contraire, on semble s'habituer aux anesthésiques.

Un grand nombre d'expériences citées dans les leçons précédentes nous ont montré comment variait, avec l'habitude, la susceptibilité pour la morphine. Nous citerons encore les deux expériences suivantes:

*Expérience.* — Sur une chienne de moyenne taille, n'ayant subi aucune narcotisation antérieure, on injecte dans la trachée 5 centim. cubes de la solution normale de morphine. Il y a narcotisation profonde, défécation, rougeur de la peau (teinte hortensia très-prononcée).

Le lendemain on injecte dans la trachée 5 centim. cubes de la même solution; il n'y a pas de narcotisation, mais de l'agitation, rougeur de la peau (teinte hortensia semblable à celle de la veille). Il n'y a pas de surbaissement du train postérieur: l'animal court en se tenant