

également sur les quatre pattes. On introduit alors de nouveau 5 centim. cubes de la même solution sous la peau; cette nouvelle dose ne donne pas de résultat bien net; l'animal reste à peu près dans le même état. On chloroformise alors l'animal jusqu'à insensibilité; puis laissant la sensibilité revenir, on voit l'animal présenter le même état que précédemment. Il marche sans surbaissement du train postérieur.

Le lendemain on injecte sous la peau 5 centim. cubes de la solution de morphine; pas de narcotisation.

Après vingt-quatre heures, on injecte sous la peau de l'abdomen 30 centim. cubes de la même solution de morphine. Malgré cette forte dose, il y a très-peu de soporification, mais vomissements.

Quelques jours après, l'animal est tué par l'injection, dans la jugulaire, de 3 centim. cubes d'une solution de bromure de potassium (25 grammes p. 100 d'eau).

*Expérience.* — Sur un chien n'ayant encore été soumis à aucune expérience, on injecte dans la trachée 5 centim. cubes de la solution titrée de morphine (1 cent. cube = 5 centigr.). Il y a une narcotisation complète; les pulsations descendent et tombent à 50 par minute; pas de défécation. Le chien reste narcotisé pendant trois heures; ce n'est qu'au bout de ce temps qu'il commence à se réveiller.

Après vingt-quatre heures, on injecte de nouveau dans la trachée 5 centim. cubes de la même solution: l'animal présente de la narcotisation, mais bien moins intense que la veille; pas de défécation.

Le lendemain l'animal reçoit dans la trachée 5 cent.

cubes de la même solution; narcotisation à peu près comme la veille, c'est-à-dire très-faible.

Le lendemain injection sous la peau de 5 centim. cubes de la même solution; pas de narcotisation; seulement un peu d'effarement. Du reste, l'injection sous la peau devait naturellement produire une narcotisation moins forte que par le poumon.

Deux jours après on donne du chloroforme à l'animal; il présente de l'agitation; on lui injecte alors 5 centim. cubes de la solution de morphine sous la peau; il y a narcotisation, mais non insensibilité. On continue alors à chloroformiser l'animal; il s'agite et reste assez longtemps avant de devenir insensible, mais l'insensibilité devient ensuite si profonde que l'animal semble près de mourir.

Nous voyons donc que pour la morphine, ce phénomène de tolérance est très-marqué. On peut, par un usage progressivement croissant, arriver à supporter des doses énormes qui auraient empoisonné certainement au début. Je suppose, bien entendu, qu'on expérimente sur un individu à l'état normal. Dans certains états pathologiques, la tolérance se manifeste du premier coup, et avec des proportions tout à fait étonnantes. Mais alors il s'agit de cas très-différents, puisque les conditions physiques sont changées. Magendie a observé ce fait dans la rage; on l'a également constaté dans le tétanos, je crois, et aussi chez des aliénés, c'est-à-dire dans des circonstances où le système nerveux est atteint par des conditions morbides qui ont modifié ses propriétés.

Nous supposons donc que l'individu observé reste à

l'état normal. Comment s'expliquer alors les effets quelquefois si surprenants de l'habitude ? Il est clair que nous voulons parler ici d'une explication physiologique. Faut-il penser qu'après le réveil du sommeil narcotique, il reste encore dans les nerfs une petite quantité de morphine ? ou bien faut-il admettre que les nerfs se sont engourdis, et sont en quelque sorte abaissés dans l'organisme au point de vue de leurs propriétés physiologiques, ce qui expliquerait pourquoi il faut pour les narcotiser une dose plus forte de morphine ?

On sait en effet, et l'on peut rappeler dans le sens de cette dernière hypothèse, que, pour empoisonner un nerf engourdi et dégradé dans ses propriétés physiologiques, il faut une quantité de substance toxique bien plus grande que pour un nerf placé dans des conditions ordinaires ou exalté par la chaleur de l'été. C'est ce qui s'observe par l'effet des poisons sur les animaux à sang froid (grenouilles) pendant l'hiver et pendant l'été. Ce que je viens de dire de la morphine, je l'ai constaté avec de la strychnine.

Mais maintenant, comment faudrait-il expliquer cet abaissement organique des nerfs, qui deviendrait la cause de l'assuétude à la substance toxique. Cet effet dépendrait-il de ce qu'il resterait pendant longtemps une certaine quantité de morphine qui entretiendrait les nerfs dans cet état de moindre excitabilité ?

A ce propos, je vous rappellerai des expériences que j'ai faites autrefois sur l'absorption et l'élimination des substances toxiques et médicamenteuses.

On croit généralement que les substances étrangères

s'éliminent très-vite de l'organisme. Mais cette opinion, assez généralement répandue, n'est pas toujours fondée, car des substances faciles à éliminer peuvent rester dans l'organisme des semaines et même des mois entiers. J'ai constaté ce fait d'une manière certaine dans des expériences faites avec de l'iodure de potassium, substance très-employée en médecine.

L'iodure de potassium s'élimine surtout par les reins, c'est-à-dire avec les urines. Or il arrive un moment où le rein n'en élimine plus et où il en reste cependant encore dans l'économie. Il ne faut pas s'étonner de ce fait. Le pouvoir éliminatoire des organes n'est jamais absolu, et il arrive toujours un moment où la proportion d'une substance quelconque contenue dans l'organisme devient trop minime pour continuer à être éliminée ; on pourrait facilement le pressentir quand même on ne l'aurait pas constaté directement : en effet, s'il en était autrement, le sang ne pourrait jamais conserver sa composition normale.

Mais, de plus, les divers organes éliminatoires ne sont pas également sensibles à l'élimination de chaque substance. Ainsi, pour l'élimination de l'iodure de potassium, les glandes salivaires et intestinales sont plus sensibles que les reins, de sorte qu'elles continuent encore à éliminer cette substance, quand la proportion contenue dans le sang n'est plus suffisante pour mettre en jeu la fonction éliminatoire des reins. Il est facile de le constater en recueillant directement la salive à sa sortie des glandes ; on voit alors qu'elle contient toujours de l'iodure de potassium alors que les urines n'en accusent plus la moindre trace.

Seulement, les sécrétions salivaires et intestinales tombent dans le tube digestif, où elles sont de nouveau absorbées, de sorte que les glandes salivaires n'éliminent l'iodure de potassium que pour le rendre aussitôt à l'organisme; et l'iodure de potassium peut suivre indéfiniment ce circuit, sans que la proportion contenue dans l'économie diminue très-sensiblement. J'ai constaté en effet qu'au bout de six semaines, on y trouvait encore de l'iodure de potassium. Mais il y a un moyen de l'éliminer très-vite, c'est d'administrer à l'animal un violent purgatif qui entraîne les liquides du canal intestinal, sans leur laisser le temps d'être absorbés de nouveau.

Quoi qu'il en soit, on ne peut guère, dans l'état actuel de nos connaissances, expliquer la tolérance à la morphine que par l'une ou l'autre des deux hypothèses que nous avons indiquées.

En résumé, quelle que soit la théorie qu'on puisse proposer du phénomène, arrêtons-nous à ce fait : toutes les fois que nous avons donné à un chien, sur lequel la morphine ne produisait plus que peu ou pas d'effet, un purgatif énergique, nous avons constaté qu'après ce traitement l'animal était aussi sensible à l'action du narcotique que s'il n'y avait jamais été soumis; en un mot nous nous trouvions en présence d'un chien neuf.

Toutefois je ne veux point dire par ce qui précède qu'il faille se borner à constater les faits; il faut encore les comprendre et les expliquer. La science expérimentale est essentiellement explicative, et toute science ne consiste même, à vrai dire, que dans les explications des faits. Ici

nous poursuivons, ainsi que vous le savez, un double but, et je me résumerai en vous disant que ce que nous avons dit de la morphine suffit à la pratique des moyens contentifs, et, quant aux questions théoriques, nous avons suffisamment indiqué qu'elles pouvaient donner lieu encore à bien des recherches intéressantes pour encourager les médecins et les physiologistes à les entreprendre.