

APPENDICE ⁽¹⁾I. — RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'OPIUM
ET SES ALCALOÏDES ⁽²⁾.

Dans mon cours de Médecine expérimentale au Collège de France, j'ai examiné cette année les divers moyens contentifs physiologiques que l'expérimentateur est appelé à mettre en usage, dans le but de faciliter l'exécution des expériences sur les animaux vivants. C'est ainsi que j'ai été conduit à examiner les propriétés stupéfiantes de l'opium et de ses alcaloïdes. Mais j'ai rencontré dans cette étude des divergences et des particularités inattendues que je me suis proposé d'examiner de plus près, à cause de l'importance thérapeutique et médicale de l'opium.

L'opium est un mélange d'une grande quantité de substances dont plusieurs diffèrent essentiellement les unes des autres par la nature de leur action sur l'économie animale. Depuis que la chimie est parvenue à séparer

(1) Nous réunissons dans cet appendice un certain nombre de pièces justificatives, et les résumés de quelques travaux récents sur des questions qui ont fait l'objet des leçons contenues dans ce volume.

(2) *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, t. LIX, p. 406, 29 août 1864. — Voyez les leçons VI et VII, consacrées à l'opium et à ses alcaloïdes.

les alcaloïdes actifs de l'opium, un grand nombre de médecins les emploient de préférence à l'opium lui-même. C'est une tendance qu'on ne saurait trop encourager dans l'intérêt des progrès de la thérapeutique, ainsi qu'on le verra par les résultats contenus dans ce travail.

L'étude physiologique de l'opium et de ses alcaloïdes que j'ai entreprise demanderait plusieurs années d'expérimentation pour être poussée aussi loin que le permettent les moyens actuels de la physiologie expérimentale. Ce n'est donc point un travail achevé que j'ai l'honneur de présenter à l'Académie, mais seulement une sorte d'introduction dans laquelle je traiterai d'une manière générale et comparative des propriétés *soporifiques* et *toxiques* de six des principes les plus actifs de l'opium, savoir : la morphine, la narcéine, la codéine, la narcotine, la papavérine et la thébaïne (1).

I. — *Propriétés soporifiques des alcaloïdes de l'opium.*

— Les expériences sur les animaux m'ont appris que, parmi les six principes de l'opium que j'ai cités plus haut, trois seulement possèdent la propriété de faire dormir : ce sont la morphine, la narcéine et la codéine. Les trois autres, la narcotine, la papavérine et la thébaïne, sont dépourvus de vertu soporifique, de sorte qu'à ce point de vue ce sont non-seulement des substances étrangères dans l'opium, mais encore des matières dont l'activité

(1) J'ai expérimenté avec des substances aussi pures que possible, que j'ai demandées d'une manière spéciale aux maisons Ménier, de Paris, et Meck, de Darmstadt. Je dois également à l'obligeance de M. Guillemette, pharmacien distingué de Paris, des produits, et particulièrement de la narcéine, qu'il a préparés et purifiés lui-même avec le plus grand soin.

propre peut contrarier ou modifier l'effet dormitif des premières.

De ce que la morphine, la narcéine et la codéine sont soporifiques, il ne faudrait pas en conclure que ces trois substances sont identiques dans leurs propriétés physiologiques et thérapeutiques. L'expérience montre au contraire que ces substances ont des vertus spécifiques, car chacune d'elles fait dormir à sa manière et en procurant un sommeil caractéristique. J'ai employé la morphine et la codéine à l'état de chlorhydrate, dans des solutions de 5 grammes de sel sur 100 grammes d'eau distillée. La narcéine étant plus soluble, je l'ai souvent employée directement dans des solutions à la même dose.

J'ai donné les substances soporifiques tantôt dans l'estomac ou dans le rectum, tantôt je les ai injectées dans les veines, dans la plèvre, dans la trachée ou dans le tissu cellulaire sous-cutané.

J'examinerai ailleurs les différences qui peuvent résulter de ces divers modes d'administration ; mais pour les résultats généraux que je vais mentionner aujourd'hui, je ferai surtout allusion aux injections dans le tissu cellulaire sous-cutané. Cette manière d'agir donne une absorption plus régulière de la substance active et fournit, par suite, des résultats plus sûrs et plus comparables. Je pense même, à raison de ces circonstances, que l'absorption sous-cutanée, qui n'a été employée jusqu'ici sur l'homme que par exception, devra devenir une méthode générale pour l'administration de tous les médicaments énergiques et à l'état de pureté.

L'injection dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un

centimètre cube d'une dissolution de chlorhydrate de morphine à 5 pour 100, contenant par conséquent 5 centigrammes de sel, suffit très-bien pour endormir profondément un jeune chien de moyenne taille.

Quand les chiens sont adultes ou plus grands, il faut une dose plus forte. D'ailleurs, on peut, ainsi qu'on le verra plus loin en parlant des effets toxiques de la morphine, doubler, tripler et même décupler la dose, et produire ainsi un sommeil de plus en plus profond, sans autres inconvénients que quelques accidents insignifiants pour la vie de l'animal.

Quand les chiens sont ainsi profondément stupéfiés par la morphine, ils sont comme des machines vivantes devenues inertes, très-commodes pour l'observation et l'expérimentation physiologique. Quand on place les chiens sur le dos, dans un appareil contentif en gouttière, ils y restent pendant des heures entières profondément endormis et sans faire aucun mouvement ; on peut les maintenir dans toutes les positions et même la gueule ouverte sans qu'ils montrent aucune résistance, ce qui permet de pratiquer avec la plus grande facilité les opérations physiologiques longues et délicates.

Les animaux ne sont pas insensibles ; cependant, si le sommeil causé par la morphine est très-profond, la sensibilité se trouve considérablement émoussée, en même temps que les nerfs de la sensibilité sont devenus très-paresseux. En effet, quand on pince les extrémités, même avec force, l'animal ne manifeste d'abord aucune sensation douloureuse, de sorte qu'on le croirait insensible ; mais après l'épreuve répétée deux ou trois fois, l'animal

éprouve de la douleur et s'agite. Dans ces conditions, et surtout quand le sommeil tend à diminuer, les animaux se montrent surtout sensibles aux bruits soudains. Quand on frappe sur la table ou qu'on détermine tout à coup le bruit d'une chute d'eau en ouvrant un robinet non loin de là, le chien tressaille et se réveille en sursaut; souvent même il se lève et s'enfuit comme effaré, mais pour s'arrêter bientôt et retomber dans le narcotisme. Quand on reproduit souvent ces bruits, l'animal finit par s'y habituer et ne plus s'en émouvoir, ce qui est le contraire pour le pincement, ainsi que nous l'avons dit plus haut.

La durée et l'intensité du sommeil morphéique sont naturellement en rapport avec la dose de la substance absorbée; mais ce qu'il importe d'examiner ici, c'est la nature du réveil, qui est caractéristique. Les chiens, en se réveillant, ont constamment le même aspect; ils sont souvent effarés, les yeux hagards, le train postérieur surbaissé et à demi paralysé, ce qui leur donne la démarche tout à fait analogue à celle d'une hyène. Quand on appelle les chiens dans cet état, ils se sauvent comme effrayés; ils ne reconnaissent pas leur maître et cherchent à se cacher dans les endroits obscurs. Ces troubles intellectuels des animaux ne durent quelquefois pas moins de douze heures, et ce n'est qu'après ce temps que l'animal est revenu à son humeur normale.

Si nous comparons maintenant le sommeil de la codéine à celui de la morphine, nous verrons qu'ils diffèrent essentiellement l'un de l'autre. 5 centigrammes de chlorhydrate de codéine injectés sous la peau peuvent également suffire pour endormir un jeune chien de taille

moyenne. Si les chiens sont adultes ou plus grands, il faut également augmenter la dose pour obtenir le même effet. Mais quelle que soit la dose, on ne parvient jamais à endormir les chiens aussi profondément par la codéine que par la morphine. L'animal peut toujours être réveillé facilement, soit par le pincement des extrémités, soit par un bruit qui se fait autour de lui. Quand on met le chien sur le dos dans la gouttière à expérience, il y reste tranquille, mais cependant l'animal a plutôt l'air d'être calmé que d'être vraiment endormi. Il est très-excitabile, au moindre bruit il tressaille des quatre membres, et si l'on frappe fortement et subitement sur la table où il se trouve couché, il ressaute et s'enfuit. Cette excitabilité n'est que l'exagération d'un semblable état que nous avons déjà vu dans la morphine; comme elle, on la voit disparaître par les excitations répétées.

La codéine émousse beaucoup moins la sensibilité que la morphine et elle ne rend pas les nerfs paresseux comme elle, d'où il résulte que pour les opérations physiologiques la morphine est de beaucoup préférable à la codéine. Mais c'est surtout au réveil que les effets de la codéine se distinguent de ceux de la morphine. Les animaux codéinés à dose égale se réveillent sans effarement, sans paralysie du train postérieur et avec leur humeur naturelle; ils ne présentent pas ces troubles intellectuels qui succèdent à l'emploi de la morphine. Parmi les expériences très-nombreuses que j'ai faites à ce sujet, je me bornerai à rapporter un exemple qui met bien en évidence la différence que je signale.

Deux jeunes chiens habitués à jouer ensemble, et tous

deux d'une taille un peu au-dessous de la moyenne, reçurent dans le tissu cellulaire sous-cutané de l'aisselle, et à l'aide d'une petite seringue à tube piquant, l'un 5 centigrammes de chlorhydrate de morphine dissous dans 1 centimètre cube d'eau, et l'autre 5 centigrammes de chlorhydrate de codéine administrés de la même manière. Au bout d'un quart d'heure environ, les deux chiens éprouvèrent des effets soporifiques. On les mit tous deux sur le dos dans la gouttière à expérience et ils dormirent tranquilles à peu près trois ou quatre heures. Alors les deux animaux réveillés présentaient le contraste le plus frappant. Le chien morphiné courait avec une démarche hyénoïde et l'œil effaré, ne reconnaissant plus personne et pas même son camarade codéiné qui en vain l'agaçait et lui sautait sur le dos pour jouer avec lui. Ce n'est que le lendemain que le chien à la morphine reprit sa gaieté et son humeur ordinaire. Deux jours après, les deux chiens étant très-bien portants, je répétai exactement la même expérience, mais en sens inverse, c'est-à-dire que je donnai la codéine à celui qui avait eu la morphine, et *vice versa*. Les deux chiens dormirent à peu près aussi longtemps que la première fois, mais au réveil les rôles des deux animaux furent complètement intervertis comme l'avait été l'administration des substances. Le chien qui, deux jours auparavant, étant codéiné, s'était réveillé alerte et gai, était aujourd'hui ahuri et à demi paralysé à la suite du sommeil morphéique, tandis que l'autre s'était réveillé vif et joyeux.

Le sommeil produit par la narcéine participe à la fois de la nature du sommeil de la morphine et de la codéine,

en même temps qu'il en diffère. La narcéine est la substance la plus somnifère de l'opium : à doses égales, avec la narcéine les animaux sont beaucoup plus profondément endormis qu'avec la codéine, mais ils ne sont pourtant pas abrutis par un sommeil de plomb comme avec la morphine. Leurs nerfs de sensibilité, quoique émoussés, ne sont point frappés d'une paresse très-appreciable, et les animaux manifestent assez vite les sensations douloureuses à la suite du pincement des extrémités. Mais ce qui caractérise plus particulièrement le sommeil narcéique, c'est le calme profond et l'absence de l'excitabilité au bruit que nous avons remarqués dans la morphine et trouvés au *summum* d'intensité dans la codéine. Au réveil, les animaux endormis par la narcéine reviennent très-vite à leur état naturel. Ils ne présentent qu'à un beaucoup moindre degré la faiblesse du train postérieur et l'effarement, et en cela le réveil de la narcéine se rapproche de celui de la codéine.

J'ajouterai que le sommeil de la narcéine est très-convenable pour les opérations physiologiques ; les chiens affaissés dans un sommeil profond de plusieurs heures ne font aucune résistance, et s'ils se plaignent, ils ne cherchent pas à s'enfuir ni à mordre.

Les animaux sont alors dans un état tel, qu'on ne croirait pas qu'ils puissent en revenir. A la Société de biologie, dans une séance du mois de juillet dernier, j'ai injecté sous la peau de l'aisselle d'un jeune chien 7 à 8 centigrammes de narcéine en dissolution dans 2 centimètres cubes d'eau. Au bout d'un quart d'heure environ, l'animal fut pris d'un sommeil qui devint si profond, que,

pour convaincre le président ainsi que plusieurs membres de cette laborieuse Société, si utile par la nature de ses travaux à l'avancement des sciences médicales, je fus obligé de renvoyer le chien dans la séance suivante pour montrer qu'il n'était pas mort.

En résumé, les trois substances soporifiques contenues dans l'opium présentent chacune un sommeil jusqu'à un certain point caractéristique. J'ai constaté ce résultat non-seulement sur des chiens, mais encore sur des chats, des lapins, des cochons d'Inde, des rats, des pigeons, des moineaux et des grenouilles. Chez tous, les effets des trois substances offrent les mêmes caractères et les mêmes différences, sauf la susceptibilité spéciale des animaux. Les rats blancs albinos, qui sont très-faciles à narcotiser, sont également très-propres à manifester les différences que nous avons signalées entre les sommeils de la morphine, de la codéine et de la narcéine. En mettant dans une même cage trois rats endormis par ces trois substances, quand on fait vibrer, même très-légèrement, les barreaux de la cage, le rat codéiné et le rat morphiné tressaillent, mais le premier beaucoup plus que le second, tandis que le rat narcéiné ne bouge pas et reste endormi. Au réveil, le rat à la codéine reprend ses allures le premier, ensuite celui à la narcéine, et enfin le rat à la morphine reste abruti pendant longtemps.

Les différences que j'ai signalées entre la morphine et la codéine étaient déjà connues des médecins; ils avaient observé chez l'homme que la morphine procure un sommeil lourd avec des maux de tête consécutifs, tandis que la codéine donne au contraire un sommeil beaucoup

plus léger sans maux de tête au réveil. Mais la narcéine n'avait pas été encore essayée sur l'homme. D'après les résultats très-nets de mes expériences, deux médecins de Paris, bien connus par leurs travaux scientifiques, M. le docteur Debout, directeur du *Bulletin général de thérapeutique*, et M. le docteur Béhier, médecin de l'hôpital de la Pitié, ont fait des essais sur l'homme qui concordent complètement avec les effets de la narcéine que j'ai observés sur les animaux. Je me borne à signaler ces résultats, parce qu'ils sont en voie de publication; mais je ferai seulement remarquer que, dès aujourd'hui, on peut considérer que la narcéine est entrée définitivement dans la thérapeutique de l'homme à l'égal des deux autres substances soporifiques de l'opium.

Je ferai remarquer que les animaux, de même que l'homme, sont beaucoup plus sensibles aux effets de la morphine, de la codéine et de la narcéine quand ils sont jeunes que quand ils sont adultes. Ils présentent en outre une même accoutumance rapide aux effets soporifiques des trois substances, de sorte que, pour obtenir les résultats dont nous avons parlé, il convient de prendre des animaux neufs, car j'ai constaté que ces phénomènes d'accoutumance sont quelquefois de longue durée.

II. — *Propriétés toxiques des alcaloïdes de l'opium.*

— Les six principes de l'opium que j'ai étudiés sont tous des poisons, mais il n'y aucune relation à établir entre leurs propriétés toxiques et leur action soporifique. J'ai été amené à faire des recherches sur l'action toxique de ces substances, parce que j'avais observé, en stupéfiant les animaux pour des opérations physiologiques, que

L'extrait gommeux d'opium était relativement plus dangereux que la morphine. En effet, les expériences me montrèrent bientôt que la morphine était un des alcaloïdes les moins toxiques de l'opium, et que la thébaïne en était le principe le plus actif comme poison. Pour donner une idée de la différence qui existe entre les deux alcaloïdes, je dirai que 1 décigramme de chlorhydrate de thébaïne dissous dans 2 centimètres cubes d'eau distillée et injecté dans les veines d'un chien du poids de 7 à 8 kilogrammes, le tue en cinq minutes, tandis que j'ai pu injecter jusqu'à 2 grammes de chlorhydrate de morphine dans les veines d'un animal de même taille sans amener la mort. Après la thébaïne arrive, pour la toxicité, la codéine, qui est également beaucoup plus dangereuse que la morphine. L'opinion contraire existe parmi les médecins qui prescrivent chez l'homme la codéine à plus haute dose que la morphine. La cause d'erreur est venue de ce que, dans l'usage, la morphine produit très-vite et bien longtemps avant qu'on ait atteint une dose toxique, des accidents tels que céphalalgie et vomissements; tandis que la codéine, qui endort peu, ne produit point ces accidents au même degré, quoique beaucoup plus toxique. La dose de chlorhydrate de codéine qui, injectée dans les veines, tue un chien, est bien inférieure à la dose de chlorhydrate de morphine qui peut être injectée de même sans amener la mort.

Mais les principes de l'opium sont à la fois toxiques et convulsivants, c'est-à-dire qu'ils amènent la mort avec des convulsions tétaniques violentes. Ces convulsions sont suivies pour quelques-uns d'entre eux, et particu-

lièrement pour la thébaïne, de l'arrêt du cœur et d'une rigidité cadavérique rapide, comme cela se voit pour les poisons musculaires. La narcéine fait seule exception: elle n'est point excitante ni convulsivante; portée à dose toxique, les animaux meurent dans le relâchement.

Je me borne pour le moment à ces indications sommaires, l'action toxique des alcaloïdes de l'opium devant être reprise analytiquement pour chacun d'eux en particulier avec le plus grand soin; car c'est seulement au moyen d'études de ce genre que l'on trouvera l'explication de l'action soporifique et des actions médicamenteuses diverses de ces substances.

L'opium a déjà été l'objet d'un grand nombre d'expériences isolées; mais, comme on le voit, ces études sont insuffisantes. Il faut reprendre méthodiquement et analytiquement l'étude de chaque alcaloïde de l'opium avec les moyens que la physiologie expérimentale met à notre disposition. C'est à ce propos que je donnerai l'historique des recherches qui m'ont précédé, et que j'ai négligées dans l'aperçu général que je donne aujourd'hui.

III. — *Conclusions et réflexions.* — Il y a trois propriétés principales dans les alcaloïdes de l'opium: 1° action soporifique; 2° action excitante ou convulsivante; 3° action toxique.

Voici l'ordre dans lequel on peut ranger les six principes que j'ai étudiés, relativement à ces trois propriétés. Dans l'ordre soporifique nous avons au premier rang la narcéine, au second la morphine et au troisième la codéine. Les trois autres principes sont dépourvus de propriété soporifique. Dans l'ordre convulsivant, nous trouvons: 1° la

thébaïne ; 2° la papavérine ; 3° la narcotine ; 4° la codéine ; 5° la morphine ; 6° la narcéine. Dans l'ordre de l'action toxique, nous avons : 1° la thébaïne ; 2° la codéine ; 3° la papavérine ; 4° la narcéine ; 5° la morphine ; 6° la narcotine.

Pour obtenir les classifications qui précèdent, il faut nécessairement expérimenter sur des animaux extrêmement comparables, parce qu'il y a des nuances que l'on ne saisisait pas sans cela. Telle est la différence de toxicité entre la morphine et la narcéine, qui est très-faible. Il serait impossible d'obtenir ces résultats comparatifs sur des chiens ou sur des lapins, par exemple, parce que ces animaux varient de taille, d'âge, de race, etc. Il faudrait également bien se garder de conclure d'après des expériences faites sur des animaux qui auraient déjà été soumis à l'action des préparations de l'opium, car l'accoutumance pour toutes les actions est si rapide et si grande, que jamais, dans ce cas, une seconde expérience ne ressemble exactement à la première.

On voit donc qu'en physiologie plus que partout ailleurs, et cela à cause de la complexité des sujets, il est plus facile de faire de mauvaises expériences que d'en réaliser qui soient bonnes, c'est-à-dire comparables. C'est là la cause des contradictions si fréquentes qu'on rencontre parmi les expérimentateurs, et c'est un des principaux obstacles à l'avancement de la médecine et de la physiologie expérimentales. Les grenouilles sont des animaux qui sont plus comparables entre eux que les chiens, mais elles n'étaient pas assez sensibles pour nos expériences. Nous avons choisi, à cause de cela, des

jeunes moineaux qu'on trouve en très-grande quantité à Paris au printemps. Ces animaux, sortant tous du nid, par conséquent de même âge et de même taille, sont aussi comparables que possible et en outre très-sensibles aux actions toxiques, soporifiques et convulsivantes. Pour administrer les solutions actives, je me servais de la petite seringue à vis de Pravaz, munie d'un tube fin et piquant. Par ce moyen je portais dans le tissu cellulaire sous-cutané, goutte à goutte, la substance active et avec une précision en quelque sorte mathématique.

Comme je le disais en commençant, tout ceci n'est encore qu'une ébauche, et quoique les résultats que j'ai signalés dans cette Note soient établis sur plus de deux cents expériences, on voit cependant que l'étude n'est qu'à son début, quand on pense qu'il faut même, avant d'aborder le mécanisme de l'action intime de chacune de ces substances, déterminer leurs effets sur la digestion, la circulation, les sécrétions, les excrétions, et expliquer encore les phénomènes si singuliers d'accoutumance des organes aux effets des opiacés, etc.

J'ai désiré seulement, pour aujourd'hui, attirer l'attention des physiologistes et des médecins sur des études que je considère comme la base de la thérapeutique scientifique. Ces recherches sont si longues et ces questions si difficiles, qu'il n'est pas trop des efforts de tous pour les résoudre, et chacun doit le désirer ardemment. La thérapeutique offre déjà assez de difficultés par elle-même sans qu'on vienne encore les augmenter en continuant d'employer des médicaments complexes comme

l'opium, qui n'agissent que par une résultante souvent variable. Il faut analyser les actions complexes et les réduire à des actions plus simples et exactement déterminées, sauf à les employer seules ou à les associer ensuite si cela est nécessaire. Ainsi, avec l'opium, on n'obtiendra jamais l'effet de la narcéine, qui procure le sommeil sans excitabilité; mais on pourra au contraire trouver des effets très-variables qui dépendront d'une susceptibilité individuelle plus grande pour tel ou tel des principes actifs qui le composent. Les expériences sur les animaux permettent seules de faire convenablement des analyses physiologiques qui éclaireront et expliqueront les effets médicamenteux qu'on observe chez l'homme. Nous voyons, en effet, que tout ce que nous constatons chez l'homme se retrouve chez les animaux, et *vice versa*, seulement avec des particularités que la diversité des organismes explique; mais, au fond, la nature des actions physiologiques est la même. Il ne saurait en être autrement, car sans cela il n'y aurait jamais de science physiologique ni de science médicale.

Enfin, je terminerai par une remarque qui ressort naturellement de notre sujet. On voit, par l'exemple de l'opium, que le même végétal forme des principes dont l'action sur l'économie animale est fort différente et en quelque sorte opposée. On peut donc retirer plusieurs médicaments très-distincts de la même plante, et pour l'opium en particulier je pense que chacun de ses principes est destiné à devenir un médicament particulier, d'autant plus qu'il est de ces principes qui possèdent une influence très-marquée sur l'organisme sans être toxiques.

en raison de l'énergie de cette action. C'est ainsi que le chlorhydrate de narcotine, par exemple, possède une propriété convulsivante très-grande, quoiqu'il soit le principe de l'opium le moins toxique parmi ceux que nous avons examinés. Il n'est donc plus nécessaire de croire que les plantes de la même famille doivent avoir toujours les mêmes propriétés médicinales, quand nous voyons le même végétal fournir des produits actifs si variés dans leurs propriétés physiologiques.

II. — NOTE SUR L'APOMORPHINE (1).

Dans ces dernières années, et plus spécialement dans le courant de l'année 1874, l'attention des physiologistes et des médecins a été attirée sur une substance dérivée de la morphine et à laquelle on a reconnu les propriétés émétiques les plus énergiques. Comme d'autre part cette substance produit quelques phénomènes de vomissement et d'excitabilité analogues à ceux que nous a offerts l'étude de l'alkaloïde de l'opium, nous avons pensé qu'il serait intéressant de résumer ici les résultats obtenus dans les expériences faites avec cette substance. Nous voulons parler de l'*apomorphine*.

L'*apomorphine* est un dérivé de la morphine obtenu par l'action des acides sur cette substance. Arppe, élève de Wohler, la produisit pour la première fois en 1845 en faisant agir l'acide sulfurique sur la morphine (2). Deux

(1) Voy., leçons VII et VIII, les *effets excitants de la morphine*.

(2) Voy., pour la question historique, V. Bourgeois, *De l'apomorphine*. (Thèse de Paris, 1874, n° 19.)