

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.)

ans après Laurent et Gerhardt étudièrent cette substance au point de vue chimique (1). Mais ses effets physiologiques ne furent bien étudiés pour la première fois que par deux Anglais, Mathiessen et Wright, qui donnèrent à cette substance le nom d'*apomorphine* (2).

L'*apomorphine* dont on s'est servi le plus généralement pour les expériences entreprises dans ces derniers temps, résulte de l'action de l'acide chlorhydrique sur la morphine : c'est le procédé de Mathiessen et Wright qui est mis en usage à cet effet. Ce procédé assez compliqué consiste à placer dans un tube, que l'on ferme à la lampe, une partie de morphine pure pour dix parties d'acide chlorhydrique à 35 degrés : on chauffe ce tube au bain de sable, pendant deux ou trois heures à une température de 145 degrés. On a alors dans le tube un mélange complexe, formé de chlorhydrate de morphine, d'acide chlorhydrique et enfin de *chlorhydrate d'apomorphine*. Pour isoler ce dernier on dissout le tout dans l'eau, et neutralisant la liqueur par un grand excès de bicarbonate de soude, on précipite la morphine et l'*apomorphine*. Pour éliminer la morphine on traite par l'éther ou le chloroforme qui ne dissolvent que l'*apomorphine*. Enfin par l'addition d'un peu d'acide chlorhydrique dans la solution éthérée, on obtient des cristaux de chlorhydrate d'*apomorphine*.

Ces cristaux sont solubles dans l'eau, et en ajoutant à cette dissolution du bicarbonate de soude, on isole l'alca-

(1) Journ. de chimie et de physique, 2<sup>e</sup> série, t. 24, p. 112.

(2) Voy. Vulpian, in Journal : l'École de médecine, 1874, p. 65.

loïde, sous forme d'une substance d'une blancheur éclatante, dont la formule est  $C^{17}H^{17}AzO^2$ .

Mais on ne se sert en physiologie, comme en thérapeutique, que du *chlorhydrate d'apomorphine*, vu sa solubilité ( $C^{17}H^{17}AzO^2HCl$ ) (1).

*Mode d'emploi.* — Le chlorhydrate d'*apomorphine* peut être ingéré dans l'estomac ou injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané; nous ne nous occuperons que de ce dernier mode d'administration.

On se sert le plus avantageusement, pour l'injection sous-cutanée, d'une solution au centième. Cette solution n'amène jamais d'accidents locaux dans les points où a été faite l'injection.

Pour le chien, il faut injecter au moins 3 milligrammes d'*apomorphine* pour obtenir les résultats que nous allons indiquer. Chez l'homme, cette dose est le plus souvent insuffisante, et les effets ne commencent en général à se manifester qu'après l'injection de 6 milligrammes.

Cependant, avec de l'*apomorphine* provenant de chez Duvernoy (de Stuttgart), M. C. David a obtenu des vomissements chez le chien à partir de 1/2 ou 2 milligrammes (2). Avec la même *apomorphine*, l'homme a éprouvé l'effet émétique déjà à la dose de 3 ou 4 milligrammes.

*Effet physiologique.* — D'après les expériences de M. Bourgeois, l'*apomorphine* est à peine toxique à des

(1) Voy., page 171 (VI<sup>e</sup> leçon), la formule de la morphine.

(2) C. David, Note sur l'action physiologique de l'*apomorphine* (Compt. rend. de l'Acad. des sciences, 24 août 1874).

doses même considérables : il serait même difficile d'empoisonner un chien avec de l'apomorphine.

Au bout de cinq ou six minutes après l'injection d'apomorphine, les vomissements se produisent, précédés d'une période nauséuse très-courte ou même tout à fait nulle. Du reste, sous le rapport des nausées, il y a des différences individuelles très-grandes. M. Bourgeois, dans les expériences qu'il a faites sur lui-même, n'a constaté aucune nausée ; au contraire, M. Vulpian, chez un malade qui vomissait très-difficilement, a observé après l'injection de chlorhydrate d'apomorphine (1 centigramme dans 1 gramme d'eau) des nausées très-fortes avec pâleur de la face et tendance à la syncope (1).

Le vomissement arrive en somme très-brusquement, se renouvelle trois ou quatre fois, puis le malade est très-rapidement remis. L'apomorphine n'a pas d'action déprimante comme les autres vomitifs, et en particulier le tartre stibié. Les animaux que l'on fait vomir par l'apomorphine, se mettent à courir aussitôt après l'expérience avec autant de vivacité qu'avant.

Il était intéressant de connaître comment l'action de l'apomorphine peut être modifiée par divers agents. Nous trouvons à ce sujet de nombreux résultats dans la note déjà citée de M. C. David (2).

« Le chloroforme donné à dose résolutive retarde l'action de l'apomorphine, chez le chien, jusqu'à la période

(1) Voy., pour les applications de l'apomorphine, A. Mærz, *Beiträge für praktische Anwendung des salzsauren Apomorphins* (Prager Vierteljahrsch. f. prakt. Heilk., 1872, t. XXIX, p. 77). — Jurasz, *Apomorphin als expectorans* (Centralblatt, 1874, n° 32, p. 499).

(2) Acad. des sciences, 24 août 1874.

de réveil. Les vomissements sont produits alors par les mêmes doses que chez l'animal normal.

» Le chlorhydrate d'apomorphine, administré pendant la période de réveil, agit aux mêmes doses et dans le même temps que sur l'animal non chloroformé.

» Le chloral, injecté dans les veines, suspend absolument l'action de l'apomorphine (1).

» La morphine, déjà à la dose de 3 centigrammes, chez des chiens de taille moyenne, empêche l'action de l'apomorphine de se produire. L'usage de l'apomorphine serait donc inutile dans le cas d'empoisonnement aigu par la morphine.

» Nous avons obtenu des vomissements avec la dose de 4 milligrammes chez un homme qui, habitué à la morphine, en prenait quotidiennement environ 16 centigrammes en injection sous-cutanée.

» La section des nerfs vagues, pratiquée chez le chien avec ou sans le secours du chloroforme, ne modifie en rien l'action de l'apomorphine (2). »

*Action excitante de l'apomorphine* (3). — « Le chlorhydrate d'apomorphine produit chez certains animaux, tels que le chat, le pigeon, le lapin, le rat et le cochon d'Inde, une excitation particulière, que l'on doit attribuer à une action spécifique de l'apomorphine sur les centres nerveux (4).

(1) Voy. aussi Harnack, *Archiv für experim. Pathol. und Pharmak.*, vol. II, p. 254.

(2) Voy. aussi Choupe, *Société de biologie*, 18 juillet 1874.

(3) C. David, *loc. cit.*, p. 539.

(4) Mêmes observations faites par MM. Siebert et Harnack, mais seulement sur le lapin et le chat (*Archiv der Heilkunde*, 1874, p. 522).

» Les chats, après l'injection de 2 à 35 milligrammes d'apomorphine, présentent presque immédiatement tous les signes de la frayeur. Quelques minutes plus tard ils se réfugient dans un coin obscur de la chambre, font alternativement quelques pas en avant et quelques pas en arrière et flairent le sol en portant brusquement la tête en avant et sur le côté. Ce phénomène est accompagné d'une salivation assez abondante. Cette agitation avait été attribuée par M. Siebert à un état nauséux, précédant le vomissement. M. Harnack rejette cette interprétation, et nous nous rangeons à son opinion. Il résulte de nos expériences, en effet, que l'agitation se présente aussi lorsque la dose d'apomorphine n'est pas suffisante pour donner lieu au vomissement. De plus elle n'est pas toujours interrompue par l'arrivée de la période vomitive; une fois même, nous l'avons vue ne se présenter qu'après le vomissement.

» D'autres vomitifs (tartre stibié et ipéca) donnent lieu à des vomissements précédés de nausées manifestes, sans qu'il se présente aucun symptôme semblable à ceux que produit l'apomorphine. Cette agitation est bien plutôt analogue à celle que nous allons retrouver chez le lapin, le rat, le cochon d'Inde.

» Les lapins, quelques minutes après l'injection sous-cutanée de 6 à 8 milligrammes d'apomorphine, se précipitent d'un coin à l'autre de leur cage, se heurtent contre ses parois, frappent à tout moment des pieds de derrière en poussant de petits cris. Ils s'effrayent au moindre mouvement fait autour d'eux. Pendant ce temps la respiration est rapide et bruyante.

» Le pigeon, immédiatement après l'injection de 1/2 à 4 milligrammes d'apomorphine, s'agite, sautille, crie, picote avec fureur indifféremment les taches du sol ou les graines qu'on lui offre, becquette ses plumes comme s'il était atteint de vives démangeaisons. Il pique aussi de son bec les autres pigeons placés à côté de lui, et dont les allures sont très-différentes. Cet état peut durer plus d'une heure et demie, et n'est pas modifié par les régurgitations qui surviennent lorsque la dose est suffisante pour produire le vomissement (4 milligrammes). Chez deux pigeons auxquels nous avons enlevé le cerveau, l'agitation ne s'est pas reproduite.

» Le rat, à la dose de 2 à 4 milligrammes, entre dans une agitation continuelle. Il est dans un état analogue à l'ivresse, se dresse sur ses pattes, se laisse tomber en arrière, fait des efforts incessants pour s'échapper. Cette agitation cesse au bout d'une heure ou deux.

» Le cochon d'Inde, trois ou quatre minutes après l'injection de 1/2 à 12 milligrammes d'apomorphine, devient très-craintif. Peu après, il se met à ronger sans interruption tout ce qui se présente devant lui, les dalles du sol, les pieds de la table, etc. Ce symptôme est quelquefois accompagné d'une salivation assez abondante. L'agitation peut durer deux heures et plus. »

### III. — SUR UN CAS DE DÉCOMPOSITION DE L'HYDRATE DE CHLORAL (1).

« Si dans un mélange de deux solutions, l'une d'hydrate de chloral, l'autre de permanganate de potasse, on

(1) Note de M. Tarnet (*Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, 14 sept.