

## LE CHLOROFORME.

(En collaboration avec le professeur Regnaud.)

Nous avons pensé qu'il ne serait pas sans profit de réviser, au point de vue de la pharmacologie et de la thérapeutique, quelques médicaments consacrés par l'usage. Le mérite des traditions est d'assurer la pérennité; leur défaut est d'éterniser des notions souvent conçues à la hâte, admises sans un suffisant examen, puis indéfiniment transmises sans plus de contrôle.

L'étude que nous publions sera la première de cette sorte.

Les propriétés anesthésiques du chloroforme ont une telle importance, que son rôle secondaire d'agent antispasmodique et paralgique reste à peu près effacé. Un de nous a exposé, au seul point de vue pharmacologique, les procédés par lesquels on pouvait constater et assurer la pureté du remède (1). Nous n'avons rien à ajouter, sous ce rapport, aux connaissances acquises, et nous bornons notre recherche aux préparations destinées à utiliser le chloroforme par voie d'ingestion et d'application directe sur la peau et sur les membranes muqueuses. L'emploi de cet agent sous forme d'injection nous a paru trop récent, nous pourrions dire trop jeune, pour ne pas réclamer, avant d'être codifié, la maturation de nouvelles expériences.

Ce travail se divise en deux parties : la pharmacologie et la thérapeutique, solidaires l'une de l'autre, et entre lesquelles

(1) *Archives générales de médecine* (mars 1875).

nous n'avons pas jugé à propos d'établir une ligne précise de démarcation.

*Préparations destinées à l'ingestion.* — Le chloroforme, si pur qu'il soit, ne doit jamais, en raison de son action locale, être introduit à l'état de liberté dans l'appareil digestif. Cette prohibition s'adresse non seulement au chloroforme liquide, mais elle est encore plus impérieuse pour le chloroforme renfermé dans des capsules hermétiquement closes. Il faut absolument rejeter cette préparation, qui évite au malade l'impression pénible du médicament sur la bouche, mais laisse subsister l'influence irritante, bien autrement redoutable, qu'il exerce sur l'estomac.

*Eau chloroformée.* — La meilleure, nous pourrions presque dire la seule façon d'administrer le chloroforme par la voie gastro-intestinale, est la solution aqueuse imaginée par Natalis Guillot (1844), deux années avant la découverte de l'éthérisation, trois ans avant celle de la chloroformisation.

Le chloroforme (1) était, à cette époque, un de ces composés précieux qui ne se trouvent qu'à l'état d'échantillons minuscules dans les collections. Le produit essayé par N. Guillot avait été préparé par un savant belge, M. Melsens, dans le laboratoire de notre illustre chimiste M. J.-B. Dumas.

N. Guillot constata de suite que le chloroforme pur n'est pas toléré par l'estomac. Ayant reconnu d'autre part que l'eau, agitée avec le chloroforme, en dissout assez pour présenter l'odeur caractéristique de ce composé, aussi bien que sa saveur sucrée et piquante, il s'arrêta à cette solution pour faire quelques essais cliniques. La liqueur dont il se servit pour ces expériences était obtenue en agitant 4 grammes de chloroforme avec 400 grammes d'eau distillée.

C'est justice de restituer à Natalis Guillot le mérite de la première application et même du dosage 1/100 de l'eau chloroformée. Ceux qui, plus tard, ont cru ou prétendu régler la préparation et

(1) *Annuaire de thérapeutique*, Bouchardat, 1844, p. 35.

le dosage de ce médicament n'ont eu que la peine de commenter la courte note publiée sans bruit en 1844.

Il convient d'établir, par des analyses exactes, le titre le plus convenable pour cette solution médicamenteuse. On admet généralement que, vers  $+ 15^{\circ}$ , un litre d'eau dissout 10 grammes de chloroforme, en un mot, que la solubilité du chloroforme est représentée par 10/1000; en réalité, elle est un peu moindre. Nos récentes expériences prouvent qu'elle ne dépasse pas 9/1000. Un litre d'eau agité pendant longtemps avec un excès de chloroforme pur, et abandonné au repos entre  $+ 10^{\circ}$  et  $+ 20^{\circ}$ , donne une solution saturée contenant, à une fraction insignifiante près, 90 centigrammes de chloroforme pour 100 grammes de liqueur. Ajoutons qu'elle est douée d'une action locale assez irritante pour qu'il soit le plus souvent opportun, sinon indispensable, de l'étendre de la moitié ou même de son poids d'eau.

L'eau chloroformée, et non chloroformisée, ainsi que disent à tort beaucoup d'auteurs, est stable, et peut être préparée à l'avance dans les officines. Il suffit, pour l'obtenir, de verser dans un flacon, aux trois quarts plein d'eau distillée, un excès de chloroforme, d'agiter à plusieurs reprises le mélange et de laisser déposer le chloroforme jusqu'à complet éclaircissement.

Ce détail est indispensable; nous avons maintes fois constaté que, si l'eau présente la moindre opalescence, indice de quelques traces de chloroforme divisé et suspendu dans le liquide, son action sur les muqueuses de la bouche et de la langue devient insupportable, presque caustique. L'eau chloroformée, saturée et absolument transparente, est séparée de l'excès de chloroforme par décantation ou à l'aide d'un siphon.

Ce simple mode opératoire, fondé sur la solubilité du chloroforme dans l'eau, nous semble préférable à l'addition d'un certain nombre de gouttes de chloroforme, à un poids d'eau supposé susceptible de le dissoudre. Dans ces conditions la saturation ne se fait qu'avec lenteur, et, si l'agitation du mélange n'a pas

été suffisamment répétée, du chloroforme peut rester libre en présence d'un excès d'eau.

On verra, dans la partie clinique de ce mémoire, que l'eau chloroformée saturée n'est pas supportée à l'intérieur, et qu'elle doit être préalablement diluée. Elle suffit donc, elle dépasse même, au point de vue du dosage, les besoins et les possibilités de l'ingestion du chloroforme. Cet obstacle physiologique à l'emploi interne du chloroforme non dilué ne semble pas avoir assez préoccupé les médecins et les pharmacologistes, qui ont cherché des procédés pour condenser de hautes doses de chloroforme dans des volumes de véhicule relativement petits.

*Alcool chloroformé.* — La plupart ont utilisé la propriété que possède l'alcool de dissoudre de grandes quantités de chloroforme, et d'être un des rares véhicules qui, à dose moyenne, est supporté et même agréable.

Le D<sup>r</sup> Bouchut (1) a particulièrement insisté sur la facilité que donne l'alcool d'introduire dans divers médicaments liquides de fortes proportions de chloroforme. Pour arriver à faire prendre par la bouche ou en lavement 2, 3, et 4 grammes de chloroforme complètement dissous, il prescrit une solution alcoolique normale contenant 1 partie en poids de chloroforme pour 8 fois son poids d'alcool.

A l'aide de cette liqueur titrée au huitième, il formule un *Sirop chloroformé*: chlorof., 2 à 4 gr.; alcool, 16 à 32 gr.; sirop de sucre, 500 gr.; un *Vin chloroformé*: chlorof., 2 à 4 gr.; alcool, 16 à 32 gr.; vin rouge ou vin blanc, 500 gr.; une *Eau chloroformée*: chlorof., 2 gr.; alcool, 16 gr.; eau, 300 gr.

Le D<sup>r</sup> Bouchut a bien voulu nous donner un exemplaire de son mémoire, dont la partie expérimentale et clinique est fort intéressante, mais où la question pharmacologique nous paraît manquer de précision. Ainsi, la richesse de l'alcool servant à obtenir la solution normale est omise. Or, suivant les prescriptions du Codex, l'alcool faisant fonction de véhicule pharma-

(1) *Effets thérapeutiques du chloroforme à l'intérieur.* Paris, 1864.

ceutique marque trois titres différents : 90, 80, 60 cent. : quel est celui qu'il convient de choisir? Cela n'est pas dépourvu d'intérêt, car nous avons reconnu par des expériences précises que le pouvoir dissolvant des trois alcools est fort différent.

1 gr. de chloroforme se dissout dans :		
0 gr. 59.....	Alcool à 90 cent.	
1 15.....	— à 80 —	
6 10.....	— à 60 —	
62 00.....	— à 20 —	
105 00.....	— à 10 —	
111 00.....	Eau distillée.	

L'alcool à 20 cent. correspondant au titre des vins les plus riches, et celui à 10 cent. aux vins rouges et blancs ordinaires, sont hors de cause, puisqu'il faut 62 gr. du premier, et 105 gr. du second pour dissoudre 1 gr. de chloroforme.

Or, si la solution au huitième est obtenue à l'aide d'un des trois premiers, elle ne peut en aucune façon servir à préparer la liqueur normale. En effet, dès qu'on ajoute au liquide son poids d'eau, et *a fortiori* des doses supérieures, le mélange se trouble instantanément et devient opalescent, comme lorsqu'on verse de l'eau de Cologne dans l'eau. La plus grande partie du chloroforme se sépare en globules, et ne tarde pas à se réunir en couche au fond du vase.

Par conséquent, l'intervention de l'alcool dans ces conditions (1/8) est illusoire. La proportion d'alcool absolu qu'il faudrait ajouter à une potion de 150 à 200 gr., pour y maintenir vraiment dissous 3 à 4 gr. de chloroforme, rend au point de vue thérapeutique ce moyen inadmissible.

*Chloroforme émulsionné.* — Le chloroforme, divisé en fins globules au sein d'un liquide visqueux; agit avec moins de violence que lorsqu'il est mis sous la forme de gouttes massives au contact des parois digestives; son action, pour être moins brutale, n'est guère moins offensive. Le temps nécessaire pour la produire est plus long, mais c'est le seul bénéfice que l'on tire de cet artifice introduit dans plusieurs formules auxquelles la sanction clinique a toujours fait défaut. Que 2, 4, et jusqu'à

6 grammes de chloroforme soient incorporés dans 150 gr. d'eau et qu'ils y soient émulsionnés, c'est-à-dire divisés et flottants en petits globules, à l'aide d'un simple mucilage de gomme arabique, le médicament sera défectueux.

Le chloroforme libre conservera son pouvoir irritant, en dépit de la facilité relative que présente sa déglutition. L'influence fâcheuse ne se produit pas dans la bouche, que la boisson franchit rapidement, mais elle se fait sentir dans l'estomac et se manifeste par des douleurs plus ou moins vives.

Thérapeutiquement, nous n'hésitons pas à considérer comme inadmissibles les formules de potion adoptées par Gubler : chloroforme, 2 gr., sirop de gomme et gomme adragante, 30 gr.; eau, 100 gr.; et par la Société de pharmacie : chloroforme, 2 à 4 gr.; sucre, 12 gr., gomme arabique, 5 à 10 gr.; eau, 100 gr.

Il n'en est pas de même pour la *Potion huileuse émulsionnée au chloroforme* dont la formule a été imaginée par M. Danecy (1854). Mettant à profit la propriété que possède le chloroforme de se dissoudre dans l'huile d'amandes, cet ingénieur praticien prépare une potion émulsive à l'aide de l'huile d'amandes contenant, à l'état de dissolution parfaite, un quart de son poids de chloroforme. Les globules oléagineux suspendus dans ce looch huileux sont bien du chloroforme atténué par la force qui le soude aux particules du corps gras, et mitigé par la nature spéciale des contacts qui se produisent entre l'huile chloroformée et les parois du tube digestif.

Admettre ce mode d'union intime du chloroforme au corps gras n'est pas une simple hypothèse. Nous avons démontré expérimentalement : 1° que l'on enlève à l'eau chloroformée tout le chloroforme dissous en l'agitant fortement avec une petite quantité d'huile d'amandes; 2° que si l'on fait passer une potion huileuse chloroformée sur un filtre préalablement mouillé, le liquide aqueux qui s'écoule ne manifeste pas l'odeur et la saveur caractéristique du chloroforme.

Autant la potion mucilagineuse nous a semblé inutile, autant cette potion émulsive nous paraît rationnelle.

Donc si de hautes doses de chloroforme sont jugées nécessaires, nous ne voyons pas de moyen préférable à l'eau chloroformée saturée à 9/1000, étendue de son poids d'eau. Cela force à faire prendre au malade 1 litre de boisson pour ingérer 4 gr. de chloroforme; mais, par un fractionnement convenable, on atteint le but d'une façon sûre et inoffensive.

Il est bon de noter que, dans le cas où cette grande quantité de boisson soulèverait de sérieuses difficultés, la potion huileuse chloroformée offre une ressource qu'il ne faut pas dédaigner.

Ajoutons que l'observation nous a démontré que divers sels dissous dans l'eau (chlorate de potasse, bicarbonate, borate, salicylate de soude) ne modifient pas d'une façon appréciable la solubilité du chloroforme. On peut donc, l'indication échéante, préparer des solutions de ces sels dans l'eau chloroformée, en se tenant, bien entendu, quant aux doses, au-dessous des limites extrêmes de la solubilité à + 15° de ces sels : chlorate de potasse, 5/100; bicarbonate de soude, 10/100; borate de soude, 6/100; salicylate de soude, 60/100.

La saveur de l'eau chloroformée étendue est assez douce pour qu'il soit peu nécessaire de prescrire un *sirop de chloroforme*. Pourtant si cette forme était jugée utile, nous recommandons un sirop officinal obtenu en dissolvant à froid, dans un flacon fermé, 190 parties de sucre dans 100 parties d'eau chloroformée à saturation. Nous avons préparé et essayé ce médicament dont la saveur est des plus agréables.

Des potions variées, où l'on veut associer les effets antispasmodiques du chloroforme à l'action d'une base médicamenteuse dominante, peuvent s'obtenir en prenant pour excipient liquide l'eau chloroformée, saturée ou mitigée à 1/2, 1/3, 1/4, etc.

Enfin, dans les cas où l'état des malades exigerait l'ingestion simultanée de petites doses de chloroforme et d'une boisson alcoolisée, vin ordinaire ou vin riche (madère, xérès), on devrait se rappeler, l'expérience nous l'a montré, que la solubilité du chloroforme dans ces liquides alcoolisés à 1/20 ou 1/10 diffère à

peine de la solubilité de l'eau (9/1000). On peut donc les faire préparer par l'addition de 4 gr. 5 de chloroforme à 1 litre de vin, ou mieux par le partage en deux parties égales du vin, dont une moitié est saturée de chloroforme par agitation et repos, puis mélangée, après décantation, à la seconde moitié.

En résumé : l'eau chloroformée, pure ou atténuée, suffit à toutes les nécessités de la médication interne par le chloroforme.

Si nous avons dit quelques mots des potions, sirops, etc., c'est bien plus pour obéir à certaines exigences pratiques, que par conviction sur le parti que la thérapeutique peut en tirer.

Nous ne croyons pas non plus qu'il y ait rien de sérieux dans les observations relatives à la disparition de l'amertume d'un certain nombre de substances médicamenteuses, *assaisonnées*, en quelque sorte, au chloroforme (1). Si l'on goûte du sulfate de quinine, de la teinture de gentiane, ou d'autres matières très sapides, en les associant à de l'eau chloroformée, l'impression d'amertume qu'elles produisent, au moment de leur déglutition, est incontestablement diminuée. Mais leur rapidité reparaît presque instantanément avec toutes ses qualités offensives. La saveur n'a donc pas réellement disparu; elle a été dissimulée pour un instant. Il importe peu de savoir si cette espèce d'escamotage tient à l'impression irritante (picotements) que développe le chloroforme même dilué, ou si elle dépend de l'anesthésie rapide et de courte durée produite sur les épanouissements terminaux des filets nerveux dégustatifs. D'ailleurs, nous mentionnons ces faits uniquement pour être complets, car, jusqu'ici, ils sont restés stériles au point de vue thérapeutique.

Nous aurions volontiers passé sous silence le rôle attribué à la glycérine dans la dissolution du chloroforme, si nous ne l'avions vu figurer dans un formulaire tout récemment publié.

L'intervention de la glycérine comme moyen d'ingestion du chloroforme a été proposée par M. Bonnet, et adoptée par

(1) Grave et Lamon, *Journal de ph. et chim.*, 3<sup>e</sup> série, t. XLII, p. 338.

Debout (1). Il ne nous a pas été difficile de reconnaître que ces auteurs, et ceux qui ont suivi leurs prescriptions, ont été dupes d'une illusion singulière. En effet, lorsqu'on triture, conformément à leurs indications, un certain poids de chloroforme avec un poids égal de glycérine, pendant un temps suffisant pour que le mélange additionné d'eau n'abandonne plus le chloroforme libre, c'est que, durant cette trituration, la proportion de chloroforme dépassant celle que l'eau seule peut dissoudre (9/1000) s'est volatilisée. Nos expériences, faites à l'aide de la balance, le démontrent : que l'on triture 10 grammes de chloroforme avec 10 grammes de glycérine, jusqu'au moment où 100 grammes d'eau ne précipitent plus de chloroforme, on trouvera que le mélange pèse de 110 à 111 grammes, c'est-à-dire que, suivant la durée de la trituration, les 9 ou 10 grammes de chloroforme se sont transformés en vapeur et répandus dans l'atmosphère.

Si, par un artifice de laboratoire presque impraticable en pharmacie, on exécute absolument en vase clos la trituration de la glycérine et du chloroforme, puis l'addition de l'eau, rien ne se perd ; mais alors tout le chloroforme excédant les 9/1000 que l'eau peut dissoudre se réunit en couche au fond du vase, exactement comme si la glycérine n'existait pas.

Concluons que l'intermédiaire de la glycérine, autrefois préconisé et encore recommandé, ne peut rendre aucun service, que cette pratique a même le grave inconvénient de laisser croire aux médecins qui l'ont adoptée qu'ils faisaient prendre à leurs malades de hautes doses de chloroforme, alors qu'ils ne leur donnaient que de l'eau chloroformée très atténuée. C'était d'ailleurs une recette infailible pour perdre beaucoup de chloroforme.

En résumé, l'eau chloroformée, dont nous venons d'indiquer la préparation et la composition, est, pour le traitement interne, l'agent fondamental. En supposant qu'on juge utile de rempla-

(1) *Bulletin de thérap.*, t. LX, p. 321.

cer l'eau pure par d'autres liquides, tels que le vin, les liqueurs sucrées, on doit toujours se référer à elle comme au type. Sa saveur est particulièrement agréable ; la sensation de fraîcheur qu'elle procure à la bouche rappelle, sauf l'arome, celle de la menthe ; elle se prolonge quelques minutes après l'ingestion, et disparaît sans laisser un goût persistant, à l'inverse des solutions éthérées.

C'est donc tout au moins, et sans aller au delà, un excipient qu'on ne saurait trop recommander, et peut-être aujourd'hui le plus recommandable de tous.

Chaque préparation officinale se compose d'éléments multiples. Si on se contente de les associer au hasard, on constitue des formules dépourvues de sanction ; si, au contraire, on détermine la valeur de chacun des composants, on fournit au médecin la possibilité d'une sélection réfléchie.

Chaque époque a, sous le rapport des sapidités acceptées par le public, une sorte de mode contre laquelle on essaierait vainement de lutter. Les potions fades ont eu leur temps, le sirop de gomme, l'eau de laitue, les juleps anodins goûtés par nos devanciers ont vécu, et on ne continue de les prescrire qu'en vertu de la force acquise, sans consulter autrement les appétits contemporains. Peu à peu nous avons vu les tisanes presque insipides disparaître sinon des formulaires où rien ne se perd, au moins des habitudes médicales. Elles sont, ou plutôt elles doivent être remplacées par d'autres agents sapides. Il est impossible d'admettre que la génération qui, au temps de Broussais, s'accommodait des panades, des boissons gommeuses et de l'eau panée, ait persévéré dans ses goûts. Si le remède n'a pas à varier tant que la maladie se maintient avec ses caractères identiques, l'accessoire qui rend le remède acceptable n'a aucune raison de subir la même uniformité.

L'eau chloroformée s'adapte à tous les médicaments avec une facilité exceptionnelle. Une cuillerée de sirop de morphine, dans 100 grammes d'eau chloroformée, constitue une boisson particulièrement agréable ; la même cuillerée, dans le julep tradi-

tionnel, dont on a peine à comprendre la monotone ténacité, est presque écœurante.

L'excipient du remède fondamental, quel qu'il soit, n'est indifférent ni au point de vue de la saveur buccale, ni à celui des propriétés qu'il peut ajouter ou non au médicament. Dans certaines formules bien conçues, il arrive à doubler la valeur de la substance foncièrement active ; dans d'autres, moins réussies, il l'atténue ou même il l'annule ; enfin dans certains cas, il facilite seulement l'ingestion du remède, qui sans lui serait repoussé moralement ou rejeté physiquement par le malade.

En traitant ici de l'eau chloroformée comme simple excipient, nous n'avons à envisager que les facilités qu'il apporte à l'administration des médicaments ; nous aurons ensuite à traiter de sa valeur non plus comme véhicule, mais comme substance agissant pour ainsi dire personnellement.

Nous l'avons dit, la saveur de l'eau chloroformée se soutient dans la bouche pendant une ou deux minutes, à peu près au même degré. C'est un fait reconnu depuis longtemps par les dégustateurs d'eau-de-vie, que le produit a d'autant plus de qualités sapides que le goût s'en conserve pendant un plus long espace de temps. La différence des eaux-de-vie d'Armagnac et de Cognac est fondée principalement sur la durée de la perception gustative, la première impression étant à peu près la même pour les deux.

L'eau chloroformée a de commun avec les eaux-de-vie des Charentes que sa saveur ne s'efface pas instantanément. Tant qu'elle persiste, il devient possible d'introduire dans la bouche une substance dont elle masque momentanément le goût. Tel est le cas de l'huile de ricin ingérée à la suite de quelques gorgées d'eau chloroformée.

Cette propriété, très réelle, est de peu d'intérêt ; on a mieux pour obtenir le même résultat. Dans tous les cas, elle n'interviendra utilement que s'il s'agit de médicaments fades, huileux, et dont la sapidité est couverte par un produit excitant,

donnant des effets analogues à ceux du vinaigre mélangé avec l'huile dans les salades. Lorsque, au contraire, le médicament à administrer est âcre, plutôt irritant, comme par exemple les teintures de jalap ou de scammonée, l'eau chloroformée n'a pas d'emploi.

Nous l'avons par contre associée, avec un grand profit, aux émulsions de gomme-gutte, d'abord indifférentes, et plus tard si mal tolérées, à cause de leur saveur de plus en plus nauséuse. Or, lorsqu'il importe d'obtenir d'un purgatif drastique le maximum de ses effets, aucune substance ne peut soutenir la comparaison avec la gomme-gutte. Le premier jour, elle est acceptée par le malade sans objection ; le second, elle est déjà moins agréée ; si on en continue l'usage, force est de combattre une répugnance de plus en plus insurmontable. L'addition de l'eau chloroformée permet de prolonger la cure, et c'est un bénéfice capital quand on songe que les drastiques, dans les affections durables, ne donnent des résultats efficaces qu'à la condition d'être répétés au gré du médecin.

L'eau chloroformée, en limitant l'étude de ses effets à la cavité buccale, n'agit pas seulement sur le sens du goût, elle exerce son action sur la bouche, les gencives, les dents, le voile du palais et le pharynx. A titre de simple collutoire ou de gargarisme, elle devient un remède topique applicable à la large membrane muqueuse qui sert de transition entre la peau et les organes dont la bouche est le vestibule, centre ou plutôt carrefour dont on ne saurait nier ou discuter la souveraine importance.

Arrêtons-nous à cette première phase de son introduction dans l'économie, avant qu'elle n'ait pénétré jusqu'à l'estomac.

L'alcool est l'agent préféré des solutions dites dentifrices, eaux de toilette sans appropriation médicale, mais destinées, suivant l'opinion des gens du monde, à raffermir les parties molles qui circonscrivent les dents. Il n'est pas un de nous qui n'emploie chaque jour une solution de ce genre. Toute cette thérapie hygiénique accommodée aux convenances du dentiste