

Cardiaques.

Les *toni-cardiaques* peuvent agir sur le myocarde, sur son innervation ou sa vascularisation. Si l'on était rigoureusement fixé sur le mode d'action de chacun d'eux, il serait facile d'en déduire une classification utile, d'après le mécanisme musculaire, nerveux, ou circulatoire de leurs effets. L'absence de données suffisantes à cet égard rend impossible tout essai de classification physiologique.

Parmi les effets les plus importants en pratique, les diurétiques sont les seuls qui pourraient servir à diviser les cardiaques, mais la valeur de cette notion est diminuée par cette considération que tous les *toni-cardiaques*, moins la spartéine, sont employés comme diurétiques. Force nous est donc d'étudier les cardiaques d'après l'ordre approximatif de leur efficacité : digitale, strophantus, caféine, spartéine, convallarine, etc.

* Digitale.

La digitale est une plante herbacée, bisannuelle ou vivace, de la famille des Scrofulariniées. Il en existe plusieurs variétés ; la seule usitée en médecine est la digitale pourprée (*Digitalis purpurea*). La tige atteint 0^m,50 à 1 mètre de hauteur. Les *fleurs*, d'un rose pourpre, tachetées de noir à l'intérieur, sont pendantes, pédonculées et disposées en grappes analogues à un épi. Leur corolle a quatre ou cinq lobes inégaux ; elle ressemble à un doigt de gant ou à un dé à coudre, d'où le nom de digitale. La floraison se fait de mai en août. Les *fruits* forment des capsules biloculaires, bivalves, contenant un grand nombre de graines brunes.

Les *feuilles*, alternes, oblongues, lancéolées, crénelées sur les bords, sont d'un brun-verdâtre en dessus, blanchâtres, tomenteuses, avec forte saillie des nervures au-dessous. Elles ont une odeur fort analogue à celle du thé et une saveur amère.

Les plantes qui poussent spontanément dans les terrains élevés, secs et rocailleux, sont de beaucoup préférables à celles que l'on cultive dans les jardins. Bien que toutes les parties de la plante soient actives, ce sont les *feuilles qu'on emploie* presque exclusivement, en raison de leur composition. Elles doivent avoir été recueillies sur des pieds de deux ans et pendant la floraison, être employées peu de temps après la récolte (dans tous les cas moins de deux ans après), et être conservées dans des flacons bien bouchés, car elles s'altèrent à la longue et sous l'influence de l'humidité. On ne doit les pulvériser qu'au moment de s'en servir, en ayant soin d'enlever les nervures. Sans ces précautions, les propriétés de la plante s'éloignent plus ou moins du type ainsi défini. Cette sorte de susceptibilité explique en partie les résultats divergents obtenus par les divers observateurs.

Composition. — On n'est pas fixé d'une façon rigoureuse sur la composition de la digitale qui contient un très grand nombre de substances.

Schmiedeberg divise les principes actifs de la digitale en deux sortes : a) *digitalines solubles dans l'eau*, comprenant la *digitonine* C³¹H⁵³O¹⁷ dont les propriétés sont très analogues à celles de la saponine, et la *digitaléine* ; b) *digitalines insolubles* comprenant la *digitaline* C³H⁸O² et la *digitoxine* C²¹H³²O⁷. A ces quatre substances fondamentales viennent s'ajouter divers produits de décomposition, tels que *digitonéine*, *paradigitogénine*, *digitalrésine*, *toxirésine*¹, etc. La digitonine, la digitaline et la digitaléine sont des glucosides. On ignore si toutes ces substances représentent des espèces chimiques distinctes.

D'après les recherches plus récentes de Kiliani on doit ramener les principes actifs de la digitale à trois glycosides : la *digitonine*, la *digitaline* de Schmiedeberg et la *digitoxine*. La digitonine n'est autre que la *digitaléine* de Houdas.

Nous ne nous occuperons que des digitalines commerciales.

Il en existe un très grand nombre d'une inégale importance : 1^o la *digitaline amorphe de Homolle et Quévenne* ; 2^o la *digitaline amorphe chloroformique* ; 3^o la *digitaline cristallisée de Nativelle* ; 4^o la *digitaline du Codex français* ; 5^o la *digitaline allemande* ; 6^o la *digitoxine allemande* ; 7^o la *digitaline de Walz* ; 8^o les *digitalines cristallisées de Petit, de Blacquart, de Duquesnel, d'Adrian, de Merck*, etc.

Nous avons dû nous limiter à l'étude des digitalines usuelles.

On voit tout d'abord que, par une confusion regrettable, le même nom de digitaline a été donné à des produits différents.

La *digitaline d'Homolle et Quévenne* est une poudre amorphe, blanchâtre, très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, incomplètement soluble dans le chloroforme. C'est un mélange complexe contenant surtout de la digitaléine (Bardet) ; elle développe une couleur vert émeraude au contact de l'acide chlorhydrique.

La *digitaline amorphe* a remplacé dans le Codex actuel la digitaline d'Homolle et Quévenne de l'ancien Codex. On considère généralement ces deux digitalines comme identiques, erreur regrettable suivant Bardet, car si la digitaline amorphe d'Homolle et Quévenne est dix fois moins active que la digitaline cristallisée de Nativelle, la digitaline amorphe, au contraire, fabriquée d'après le mode de préparation du Codex, qui fournit un produit entièrement soluble dans le chloroforme, comme le produit cristallisé, jouit d'une activité aussi grande que ce dernier. Elle est d'ailleurs cristallisable (Bardet)². A défaut d'indication spéciale, c'est cette digitaline amorphe qui est délivrée dans les pharmacies. Il est regrettable que la présence de deux digitalines soit susceptible de créer une confusion. Il serait rationnel de rayer la digitaline amorphe du Codex.

La *digitaline cristallisée de Nativelle* se présente sous forme d'une

1. Schmiedeberg, Recherches sur les principes pharmacologiques et actifs de la digitale pourprée, juillet 1874.

2. Bardet, *Soc. de thérap.*, 11 décembre 1889.

poudre blanche, composée de petits cristaux microscopiques, lamellaires et prismatiques, insolubles dans l'eau. On l'obtient en ajoutant à la teinture alcoolique de digitale une certaine quantité d'eau. La substance poisseuse qui se précipite, reprise par l'alcool bouillant, cristallise par le repos et le refroidissement. C'est un mélange de digitaline et de digitine qu'on sépare en le traitant par le chloroforme. Celui-ci ne dissout que la digitaline et la laisse ensuite déposer par évaporation. La digitaline de Nativelle possède les mêmes réactions que celle de Homolle et Quévenne ; comme celle-ci, elle développe une *couleur vert-émeraude au contact de l'acide chlorhydrique*. Schmiedeberg (de Strasbourg) considère ce produit comme complexe ; il contiendrait 2 à 3 pour 100 de digitaline pure, le reste étant constitué par de la digitoxine, de la digitaléine et de la digitonine. De nouvelles recherches d'Arnaud ont montré au contraire que la digitaline de Nativelle renferme *près de 98 pour 100 de digitaline cristallisée* et présente tous les caractères d'un principe immédiat ayant pour formule exacte $C_{31}H_{50}O_{10}$. C'est donc un produit qui, préparé suivant la méthode de Nativelle, doit être considéré *comme pur* pour l'usage thérapeutique et ne mérite pas le discrédit dans lequel les analyses critiquables de Schmiedeberg ont cherché à le faire tomber (Villejean¹).

La *digitaline du Codex* correspond au type de *Nativelle*.

La *digitaline allemande* est, suivant Bardet, le corps que nous nommons digitaléine, mais impur. C'est un produit amorphe incomplètement soluble dans l'eau ou le chloroforme, analogue à la digitaline d'Homolle et Quévenne de l'ancien Codex, d'une saveur à peine amère, ne se colorant qu'en jaune-vert fauve par l'acide chlorhydrique.

La *digitaline cristallisée allemande* est représentée par notre digitaléine pure, entièrement et facilement soluble dans l'eau. Elle représente le principe actif de la macération aqueuse de feuilles de digitale ; elle possède une activité 15 à 20 fois plus faible que la digitaline chloroformique.

La *digitoxine allemande* est la digitaline cristallisée de Nativelle impure, tantôt plus, tantôt moins active que notre digitaline cristallisée ; on peut en extraire 35 à 55 pour 100 d'un produit cristallisé, soluble dans le chloroforme, et dont les effets sont les mêmes que ceux de la digitaline de Nativelle (Bardet). Suivant Houdas, la digitoxine est un mélange de digitaline cristallisée de Nativelle et d'un principe non encore isolé, analogue ou identique à la strophantine, à l'ouabaine ou à la tanghinine.

Il résulte d'une étude relatée dans un rapport à la Société de thérapeutique¹ que la *digitaline cristallisée*, dite *chloroformique*, est la seule qui représente un produit *défini* et d'*action constante*. C'est la seule physiologiquement bien connue.

Action physiologique. — Nous aurons en vue, dans cet article, l'action de la poudre de feuille de digitale et

1. Villejean, *Médecine moderne*, 1890, p. 344.

2. *Société de thérap.*, 1895, p. 11, Bardet rapporteur.

des digitalines françaises (chloroformique du Codex, Nativelle, Adrian, etc.).

Absorption et élimination. — La digitale s'absorbe assez facilement par les voies digestives, et s'élimine lentement. Il en résulte que les doses successives s'ajoutent les unes aux autres ; elles *s'accumulent*. Il peut y avoir accumulation d'action et de doses, c'est-à-dire emmagasinement dans tout l'organisme ou seulement dans un organe qui livre ou élimine avec lenteur. Cette élimination s'étendrait à un septénaire. La digitale n'est pas éliminée en nature par les reins ; on n'a jamais constaté la présence de ses principes dans les urines.

L'absorption par la peau, admise par Trousseau et Wood, est généralement considérée comme nulle. La voie hypodermique est rarement employée, parce que les injections sous-cutanées sont irritantes, douloureuses et souvent suivies d'abcès.

Toxicité. — La dose mortelle des *digitalines cristallisées chloroformiques françaises* varie de 7 à 8 dixièmes de milligramme par kilogramme d'animal (François-Franck).

Action locale. — La digitale exerce une action locale irritante. La poudre appliquée sur une muqueuse ou sur le derme dénudé, y provoque de l'irritation, de la cuisson, puis une inflammation qui peut aller jusqu'à l'ulcération. La digitaline produit les mêmes effets. Faible sur la peau saine, l'irritation qu'elle détermine est très vive sur le derme dénudé et peut même aboutir à un phlegmon (Homolle). Elle est très manifeste sur les muqueuses, en particulier sur celle de l'estomac. Telle est du moins l'opinion classique. Contrairement à ces assertions, Rabuteau affirme que la digitale et la digitaline, appliquées sur une muqueuse ou sur le derme dénudé, ne produisent rien ou presque rien.

Circulation. — A) *Circulation périphérique.* — 1° *Pouls.* — Les modifications du pouls doivent être étudiées au point de vue de la *fréquence*, du *rythme* et des *qualités*.

Fréquence. — Le pouls n'est pas modifié immédiatement ; ce n'est qu'à une assez longue échéance qu'il subit

l'action de la digitale. Dix à vingt-quatre heures après l'administration de 0^{gr},25 à 0^{gr},50 de poudre de feuille, on observe un *ralentissement* très marqué du pouls qui peut descendre à cinquante, quarante et même trente pulsations par minute, si l'on continue quelques jours de faibles doses (10 à 20 centigr.). Le ralentissement du pouls persiste au delà du moment où l'on a cessé la digitale. L'influence du médicament peut s'étendre jusqu'à huit, quinze et même trente jours (Durosiez, Huchard); mais dans les maladies fébriles, elle s'épuise beaucoup plus tôt. Après cette période de ralentissement, si l'on continue pendant quelque temps des doses moyennes ou même faibles, ou simplement si la dose initiale a été trop élevée, il se produit secondairement une *accélération* considérable du pouls, qu'on attribue généralement à la paralysie des appareils modérateurs du cœur (en particulier à l'épuisement du pneumogastrique) consécutive à la surexcitation de la première période, et peut-être à une excitation des nerfs accélérateurs (voir p. 12).

Si la dose est toxique, on remarque très rapidement une *irrégularité* marquée et le ralentissement progressif des contractions cardiaques.

L'intoxication expérimentale réalise ces trois phases : *ralentissement, accélération, irrégularité et ralentissement*, mais la période de ralentissement initial peut manquer si la dose est très élevée.

Rythme. — Le rythme était-il régulier, la digitale peut ne pas le modifier; mais souvent aussi on observe, même avec des doses moyennes, une arythmie spéciale qui affecte plusieurs formes. Les systoles peuvent se rapprocher en groupes de 2, 3, 4, ou davantage, associées. Le pouls devient ainsi *bi* ou *trigémisé*, etc. (Traube, Lorain, Durosiez). Le pouls *bigémisé* ou *rythme couplé du cœur* est le plus fréquent en clinique. Les deux éléments du pouls sont séparés par un très court repos, tandis que chaque couple est séparé du suivant par une assez longue pause. Le premier élément du couple est généralement plus fort que le second. Ce dernier peut même faire défaut

alors que l'auscultation du cœur démontre que la systole s'est produite; d'où la règle de ne pas s'en tenir à l'examen du pouls, et d'ausculter le cœur, lorsqu'on veut se rendre compte de l'effet exact de la digitale. Le second élément absent peut devenir perceptible sous l'influence de la marche ou d'une émotion.

L'analyse expérimentale a permis de constater en outre dans l'intoxication chez les animaux : des systoles redoublées, plus ou moins avortées au point de vue artériel, se reproduisant à intervalles plus ou moins prolongées, suivant la période de l'empoisonnement; des groupes de systoles demi-tétaniques, fréquents à une phase avancée de l'intoxication; des intermittences du cœur se produisant aussi par groupes réguliers ou associés à des systoles avortées et s'intercalant entre deux périodes de tachycardie (François Franck¹).

La *variabilité* et l'*instabilité* du pouls digitalique sont remarquables. Une émotion, un effort, la toux, le changement d'attitude, notamment la station debout, peuvent précipiter les pulsations, puis le repos et la situation horizontale rétablissent la lenteur habituelle.

Si le pouls était arythmique, la digitale le *régularise*; cependant cette règle n'est pas absolue : il y a, suivant Huchard, des arythmies pour lesquelles l'emploi de la digitale, non seulement n'est pas régulateur, mais encore peut être suivi de mort rapide avec accidents de cardiectasie et de cyanose; ce sont certaines allorhythmies que la digitale est capable de produire elle-même (rythme couplé et tricouplé alternant²), lorsqu'on les observe dans le cours de cardiopathies artérielles (voir p. 8).

Qualités. — Pendant la période où le pouls est ralenti, les pulsations augmentent de force et se traduisent par une secousse vigoureuse. Pendant la période d'accélération au contraire, les pulsations sont faibles, parfois à peine perceptibles. Le tracé sphygmographique de la

1. François Franck, *Clinique méd. de Potain*, Paris, 1894, p. 562.

2. Huchard, *Soc. méd. des hôpitaux*, 8 juillet 1892.

période de ralentissement accuse un sommet plus arrondi et une ligne descendante plus oblique, ce qui indique que l'écoulement du sang est difficile à la périphérie par suite de la contraction des capillaires (Kaufmann¹).

b) *Tension*. — La digitale, à dose thérapeutique, élève la tension artérielle ; la tension reste élevée pendant toute la période de ralentissement ; mais elle s'abaisse quand l'accélération consécutive est arrivée à son maximum, et tombe même beaucoup au-dessous de la normale.

Suivant Kaufmann, les doses rapidement toxiques élèvent toujours considérablement la tension artérielle ; celle-ci se maintient généralement très élevée jusqu'au moment de l'arrêt du cœur ; alors elle tombe immédiatement à zéro.

Les modifications de tension, sous l'influence de la digitale, sont indépendantes du nombre des battements du cœur (Kaufmann).

c) *Vitesse du sang dans les artères*. — La vitesse du sang diminue pendant que la tension s'élève dans les artères (Kaufmann).

d) *Capillaires*. — La digitale resserre les capillaires ; elle a donc une action vaso-constrictive, par suite de son influence sur les éléments contractiles des vaisseaux.

B) *Cœur*. — On prévoit, d'après ce qui vient d'être dit, que la digitale ralentit les battements du cœur, puis, qu'elle les accélère secondairement si l'emploi en est continué, ou si la dose a été très élevée.

En même temps que le cœur se ralentit, ses battements augmentent de force. Le choc précordial est plus énergique, plus limité, plus fort « en coup de marteau » (Lauder-Brunton). Si le cœur est dilaté, la digitale en réduit le volume (Potain).

La digitale renforce l'énergie ventriculaire, quelle que soit la modification subie dans la fréquence du cœur (François-Franck).

L'action de la digitale est essentiellement cardio-

1. Kaufmann, *Revue de médecine*, 1884, p. 381.

tonique. Il en résulte que lorsqu'un cœur traduit son état d'atonie par des systoles affaiblies entrecoupant des systoles normales, la digitale, en réveillant l'activité cardiaque, régularise les contractions. Il va sans dire que si le myocarde est trop dégénéré (sclérose, dégénérescence graisseuse) les effets de la digitale sont peu ou pas appréciables. D'après François-Franck, la digitale exerce son action myo-tonique à toutes les phases de son action ; et cela, même pendant la période d'intoxication, ainsi qu'en témoignent des accès demi-tétaniques, et, même au moment de la mort, la tétanisation brusque, qui est le signal de la mort du cœur. Cette tétanisation cardiaque finale paraît être l'expression maxima de l'action toni-ventriculaire de la digitale. Le renforcement de l'énergie ventriculaire ne fait défaut que dans le cas de doses toxiques d'emblée. Ici le cœur faiblit très rapidement après avoir ou non passé par une phase fugitive d'augmentation d'énergie.

François-Franck a démontré que, dans ces diverses modifications, les deux ventricules se contractent simultanément et que les systoles restent synchrones dans les deux cœurs ; mais si le synchronisme est absolu, la synergie n'est que relative. Le ventricule gauche, ayant à lutter contre une pression beaucoup plus rapidement croissante et beaucoup plus haute que le ventricule droit, proportionne son effort à la résistance à surmonter.

On a dit que chez les animaux à sang froid la digitale, à dose toxique, arrête le cœur en systole, tandis qu'il l'arrêterait en diastole chez les mammifères. Suivant François-Franck, le cœur s'arrête toujours en *tétanos* ; mais chez les animaux supérieurs la tétanisation est dissociée et de très courte durée au lieu de se prolonger indéfiniment ; bientôt le cœur se relâche, d'abord en trémulation, puis en diastole définitive.

L'énergie des contractions auriculaires augmente parallèlement à celle des ventricules au début de l'action de la digitale, puis, quand apparaissent les troubles de rythme, l'accord disparaît et on voit les ventricules subir

encore un renforcement d'énergie alors que l'inhibition auriculaire se produit et s'accroît (François-Franck).

Quelques auteurs ont émis l'hypothèse que la digitale exercerait une influence relâchante sur le myocarde pendant la diastole (*augmentation de l'extensibilité ou de l'élasticité diastolique ventriculaire*) et que, par suite, l'apport sanguin ventriculaire étant plus considérable, l'action systolique consécutive aurait pour effet de mettre en mouvement une masse plus grande de sang, d'où accroissement de l'effet utile. Cette *action diastolique ventriculaire* n'est nullement démontrée. François-Franck pense que, au contraire, le phénomène de relâchement brusque et profond des ventricules au moment de la diastole est subordonné à celui de la contraction énergique qui le précède.

Suivant François-Franck¹ la digitale augmente à la fois la *puissance systolique* et la *résistance diastolique* du cœur, et ces deux actions évoluent parallèlement dans *les deux moitiés* de l'organe.

En résumé, à dose thérapeutique, la digitale produit : 1° le ralentissement du cœur ; 2° le renforcement de ses contractions ; 3° l'élévation de la tension artérielle ; 4° éventuellement, sa régularisation ou l'arythmie digitale.

On distingue ordinairement trois périodes dans les effets de la digitale à dose toxique : 1^{re} période ou de ralentissement ; 2^e période ou d'accélération ; 3^e période ou d'irrégularité.

Par quel mécanisme la digitale agit-elle sur la circulation ? — On a imaginé un grand nombre de théories que nous rappellerons en peu de mots. L'ancienne théorie de la paralysie est complètement abandonnée. On est d'accord pour faire de la digitale un tonique du cœur ; mais là les divergences commencent.

1° Pour Briquet, Beau, etc., l'action tonique s'exercerait sur le centre moteur de circulation ;

1. François Franck, *Acad. de méd.*, 2 juillet 1895.

2° D'après Gubler, il y aurait dans les pneumogastriques une accumulation de force, d'où résulterait une sorte d'action galvanisante ;

3° Pour d'autres (Hutchinson, Lœderich, Legroux, Marey), l'action de la digitale s'exercerait primitivement sur les capillaires dont la contraction, augmentant la résistance au cours du sang, obligerait le cœur à renforcer l'énergie de ses contractions et à en diminuer le nombre ;

4° D'après G. Sée, la digitale aurait une action élective sur les ganglions auto-moteurs du cœur ; mais l'auteur est moins affirmatif dans ses dernières publications et semble admettre une double action¹. Plus récemment il s'est rallié à la théorie de l'augmentation de l'élasticité diastolique du cœur².

5° Vulpian, s'appuyant sur les effets directs de la digitaline sur le myocarde, admet que l'action élective du médicament se porte sur le muscle cardiaque lui-même ;

6° Openchowsky (de Dorpat) ayant constaté qu'une injection de digitale à des chiens dilate l'artère coronaire de gauche sans modifier celle de droite ; que d'autre part, chez un lapin intoxiqué par la digitaline, les contractions du cœur gauche ont une durée trois ou quatre fois plus longue que celle du cœur droit, pense que la digitale porte toute son action sur le ventricule gauche par l'intermédiaire de l'artère coronaire gauche ;

7° Voir page 10 la théorie de l'augmentation de l'extensibilité diastolique ;

8° Nul mieux que François-Franck n'a étudié le mécanisme de l'action de la digitale ; c'est ce mécanisme complexe, à la fois *nerveux* et *musculaire*, que nous allons exposer d'après les travaux de cet auteur³.

François-Franck est amené par une longue série d'expériences à localiser dans le tissu *neuro-myocardique* lui-même la raison des variations de fréquence, de

1. Des médicaments cardiaques, *Acad. de méd.*, 15 et 22 janvier 1889.

2. G. Sée, *Acad. de méd.*, 1^{er} août 1893.

3. François Franck, *loc. cit.*, p. 49 à 750.

rythme et d'énergie du cœur, sous l'influence de la digitale. On peut, en effet, éliminer l'action nerveuse *centrale*, soit modératrice, soit accélératrice, car tous les troubles cardiaques provoqués par la digitale se retrouvent quand le cœur a été séparé des centres par la section des nerfs extra-cardiaques. De plus, le ralentissement digitalique et le ralentissement produit par une excitation modérée des nerfs d'arrêt du cœur, diffèrent en ce que le premier est *cardio-tonique*, tandis que le second est *cardio-atonique*; autrement dit, l'énergie du myocarde est affectée en sens inverse dans les deux cas. On ne saurait donc invoquer une action exclusive sur les centres modérateurs, ni sur le pneumo-gastrique.

Cela ne veut pas dire que la digitale n'impressionne pas les nerfs du cœur dans leurs terminaisons périphériques. La tachycardie digitalinique et celle que produit la section des deux nerfs vagues ont au contraire les plus grandes analogies. Dans les deux cas, l'énergie ventriculaire s'exagère comme la fréquence. Il en est de même si l'on excite les nerfs accélérateurs. On peut en conclure que « *la digitaline agit à certaines doses, comme un excitant puissant des organes toni-accélérateurs ventriculaires et comme un poison paralysant des appareils cardio-modérateurs périphériques* », autrement dit « la digitaline, produit la tachycardie, d'une part en diminuant (et plus tard en supprimant) l'action modératrice des nerfs vagues, d'autre part en stimulant l'activité toni-accélératrice des nerfs accélérateurs qui résistent beaucoup plus que les modérateurs à l'effet paralysant des doses toxiques. Ceci n'exclut pas, du reste, une action stimulante directe sur le myocarde ».

De plus, sous l'influence de la digitale à faibles doses, le cœur se comporte comme s'il subissait à la fois l'action de puissances ralentissantes, et celle de puissances toni-ventriculaires; et de fait, on peut réaliser une action *simultanément ralentissante et renforçante*, semblable à celle que provoque la digitale par la combinaison d'excitations simultanées, de valeurs appropriées,

du bout périphérique du nerf vague (modérateur) et d'un nerf accélérateur (toni-cardiaque).

L'influence nerveuse périphérique ainsi démontrée, l'action musculaire directe devient évidente par la considération de la tétanisation finale du myocarde dans l'empoisonnement digitalique et surtout par les expériences « de séparation physiologique de la pointe du cœur », dans lesquelles une constriction linéaire énergétique appliquée transversalement au niveau du quart inférieur du ventricule, isolant ainsi la région apexienne de toute influence nerveuse, n'empêche pas la pointe du cœur de se contracter dès que l'on fait pénétrer dans sa cavité du sang digitaliné.

La digitaline se comporte donc, même à la période de ralentissement initial (phase thérapeutique) comme un « *agent de renforcement de l'énergie du myocarde, tant par son influence sur les appareils nerveux toni-cardiaques, que par son action sur le myocarde lui-même* ».

Respiration. — Les doses thérapeutiques n'augmenteraient pas la tension de l'artère pulmonaire; les doses toxiques l'augmentent. Dans le premier cas, les volumes d'air inspiré croissent plus que l'effort respiratoire, tandis que dans le second, l'inverse se produit (Zerner). Les tracés de François-Franck démontrent que les deux pressions aortique et pulmonaire s'élèvent simultanément dans l'intoxication expérimentale; mais elles n'augmentent pas de quantités égales; en raison de la musculature moins puissante du ventricule droit et de la résistance beaucoup plus grande apportée à l'évacuation du ventricule gauche.

Température. — Au commencement de ce siècle, les contro-stimulistes (Rasori, Bréra, etc.), avaient déjà observé les effets de la digitale sur la température sans les préciser. Mégevand, expérimentant sur lui-même, a remarqué un abaissement de température très appréciable après ingestion de digitaline cristallisée. Mais si la température *centrale* s'abaisse, la température *périphérique* s'élève (Binz). Le premier de ces effets serait dû, suivant Ackermann, à ce que le rayonnement du calorique

serait rendu plus rapide et plus intense par la réplétion plus grande que produit dans les artères périphériques l'augmentation de pression sanguine; le second, au renouvellement plus rapide du sang à la périphérie. L'explication est fort contestable puisque la digitale est vaso-constrictive.

Hayem fait remarquer que, pour produire un abaissement de température, des doses de 0^{sr},50 à 1 gramme sont nécessaires; qu'en outre l'effet n'est pas constant et ne se produit pas dans les cas de température excessive. Peut-être alors l'absorption est-elle insuffisante par suite du mauvais état des voies digestives. Toujours est-il que la digitale est un mauvais antipyrétique.

Système nerveux. — La digitale excite le *grand sympathique*. En effet, après la section de ce nerf à la région cervicale droite d'un lapin et la production des phénomènes de vascularisation habituelle, si l'on fait une injection de digitaline, on observe au bout de vingt-quatre heures qu'aucune modification ne s'est produite du côté droit, mais qu'à gauche l'artère auriculaire centrale est diminuée de volume; l'oreille est devenue pâle et la pupille s'est dilatée (expérience de Gourvat).

Le cerveau n'est impressionné que si l'emploi de la digitale a été de longue durée ou si la dose a été considérable. On observe alors des vertiges, de la céphalalgie, de la pesanteur de tête, des bourdonnements d'oreille, de l'obscurcissement de la vue, de la diplopie, parfois de l'anxiété précordiale. Durosiez et Cloeta ont noté que la digitale produit à la longue un véritable *délire digitale*. La sédation qu'on observe parfois du côté du système nerveux après l'usage de la digitale, chez les cardiaques, est un phénomène secondaire dû à la régularisation de la circulation.

Muscles. — 1^o Myocarde. — La digitale est un poison pour le cœur: en effet, une dose toxique de digitaline *tétanise* le cœur et l'arrête; mais chez les mammifères, les ventricules, incapables de soutenir une tétanisation prolongée, se relâchent consécutivement, tandis que, chez les batraciens, la contracture est indéfinie (François-

Franck), ce qui a fait croire pendant longtemps que le cœur s'arrête en diastole chez les animaux à sang chaud, et en systole chez les animaux à sang froid. De même une solution concentrée de digitaline, en contact avec le cœur, en arrête les contractions.

Enfin Mégevand a trouvé sur le cœur d'un chien soumis pendant 32 jours à une dose quotidienne de 0^{sr},10 de poudre de digitale l'aspect de la *dégénérescence granulo-graisseuse du myocarde*;

2^o Muscles volontaires. — Ils sont peu influencés par de faibles doses; leur contractibilité est abolie par de fortes doses;

3^o Muscles lisses. — Des doses moyennes excitent la contractilité des fibres lisses. Trousseau et Gubler ont observé des contractions utérines sous son influence; Bouley et Raynal, de la pollakiurie; mais de fortes doses finissent par abolir cette contractilité.

Appareil digestif. — Les petites doses n'ont primitivement aucune influence sur les muqueuses digestives; mais ces mêmes doses trop longtemps continuées, ou des doses trop élevées, deviennent éméto-cathartiques. Les doses moyennes ne sont pas irritantes pour l'estomac; elles occasionnent seulement parfois des nausées et des vomissements. Les vomissements que la digitale provoque sont de deux sortes: les uns, précoces, résultent d'une action locale sur la muqueuse de l'estomac; les autres, d'origine toxique, s'accompagnent de douleurs épigastriques violentes. On observe en même temps de l'inappétence, de la sécheresse de la gorge, des nausées, des coliques et de la diarrhée. Ces accidents peuvent débiter vers le dix-huitième et même vers le douzième jour avec des doses quotidiennes de 10 à 30 centigrammes (voir intolérance, p. 16).

Urines et nutrition. — Les effets sont variables suivant qu'on expérimente sur l'homme sain, ou sur un malade dont le cœur est affaibli.

1^o Les auteurs ne sont pas d'accord sur ce qui se passe chez l'homme *sain*. Pour quelques-uns, l'excrétion de

l'urine serait activée et la quantité d'urée diminuée (Mégévard); mais, pour la plupart, dans les mêmes conditions, l'usage même prolongé de doses faibles ou élevées de digitale n'exerce aucune modification ni sur la quantité d'urine excrétée, ni sur la composition de ce liquide (Nohnagel et Rossbach);

2° Chez les *cardiaques*, et surtout chez les *hydro-piques*, on sait que la digitale est un diurétique puissant, cet effet paraît dû, d'une part, à l'augmentation de pression dans les artères, d'autre part à la résorption des exsudats séreux par suite de la régularisation de la distribution du sang. J'ajouterai que la stase dans les veinules du rein favorisant la diminution de la sécrétion urinaire, par suite de la compression des canalicules, toute cause qui atténue cette stase doit favoriser la diurèse; c'est le cas de la digitale. La diurèse peut faire défaut (voir p. 18).

En même temps que la circulation se régularise, les *échanges organiques sont accrus*, et les *combustions sont augmentées*; aussi l'urée s'élimine-t-elle en plus grande abondance. D'après v. Bœck les modifications de l'urée et de l'acide carbonique sont en rapport avec celles de la pression artérielle. L'élimination de l'urée et de l'acide carbonique augmente tant que cette pression reste élevée; elle diminue quand la pression sanguine baisse.

Divers observateurs (Jærg, Hutchinson) ont noté une inflammation du rein sous l'influence de doses excessives.

L'élimination de l'acide carbonique par la respiration est parallèle à celle de l'urée.

Intolérance. — Elle se manifeste surtout après l'administration prolongée de petites doses et consiste en : 1° *Troubles gastro-intestinaux* qui sont par ordre de production : saveur amère désagréable, nausées, inappétence, constipation, sécheresse de la gorge, vomissements, éructations, coliques, diarrhée; — 2° *Troubles cardiaques* : arythmie digitalique (rythme couplé, bigémination du pouls); — 3° *Troubles nerveux* : faiblesse, céphalalgie, pesanteur de tête, vision indistincte, dilatation pupillaire, délire digitalique, hallucinations, accidents

syncopaux ou épileptiformes (R. Tripier), douleurs rhumatismales dans les membres; — *pâleur* du visage et *hypothermie*.

Indications. — 1° *Maladies du cœur et des vaisseaux, lésions valvulaires.* — On a cru longtemps que la principale indication de la digitale dans les maladies du cœur devait se tirer du siège de la lésion. Mais on était loin d'être d'accord sur l'importance de ce siège. Tandis que Grisolle considérait la digitale comme nuisible dans les rétrécissements cardiaques, pour Gubler le rétrécissement aortique est « le triomphe de la digitale ». Pour Niemeyer ce médicament est très efficace dans le rétrécissement mitral; mais depuis, Potain a démontré que c'est dans cette lésion qu'il est le plus longtemps contre-indiqué. La notion de siège a donné lieu à bien d'autres contradictions. Huchard a particulièrement mis en lumière ce précepte, déjà soutenu par B. Teissier, que les indications tirées de l'orifice atteint sont nulles. Ce n'est pas le siège de la lésion, mais la période de la maladie et sa manière d'évoluer qui dictent l'indication. Si le myocarde est intact, ou hypertrophié, sans rupture de la compensation, si la tension artérielle est forte, *pas de digitale*; si au contraire le cœur est affaibli et la tension artérielle menacée, *digitale*.

Pour préciser davantage l'opportunité de la digitale, il importe de rappeler la marche des affections du cœur en quatre périodes (Fernet et Huchard). Première période, *eusystolique*, l'affection n'entraîne aucune altération du myocarde; deuxième période, *hypersystolique* ou de compensation par hypertrophie; troisième période, *hyposystolique*; l'équilibre est rompu parce que la compensation est insuffisante, quatrième période, *asystolique*, le cœur est atteint de dégénérescence scléreuse ou scléro-graisseuse¹.

Tant que la compensation existe, la digitale ne doit pas

1. D'une façon peu différente, Potain (*Clinique médicale*) distingue trois périodes dans l'évolution d'une maladie de cœur : 1° période initiale ou *phase des accidents primitifs*; 2° période de tolérance ou *phase latente*; 3° période ou des *perturbations secondaires*.