

* *Strophantus*.

Il en existe une vingtaine d'espèces dont les plus connues sont : le *Strophantus hispidus*, le *Strophantus kombé* et le *Strophantus glabre du Japon*. Le *Strophantus glabre* qui a servi aux premières expériences n'arrive plus en France ; on ne trouve actuellement dans le commerce que le *Strophandus hispidus* et le *kombé* qui, suivant Blondel¹, ne formeraient au point de vue botanique qu'une seule espèce, le *Strophantus hispidus* (Apocynées) ayant plusieurs variétés, dont l'une serait le *kombé*.

Les graines de *Strophantus kombé* du Codex ont environ 15 millimètres de long sur 4 à 5 de large; elles sont oblongues, lancéolées, varient d'un gris verdâtre à un gris brun clair, et sont couvertes d'un certain nombre de poils appliqués.

La partie employée est la *semence* du strophantus. La poudre en est brune, inodore, d'une saveur d'abord douce, puis très amère. Elle contient 0,5 à 5 pour 100 d'un glucoside nommé *strophantine*.

C'est du strophantus *kombé* que Catillon, Wurtz, Arnaud, etc., ont extrait la strophantine cristallisée, dont la formule est un peu variable suivant le procédé de préparation. La strophantine d'Arnaud², C³¹H⁴⁸O¹², serait chimiquement pure ; elle ne diffère que par CH² de l'ouabaïne que le même chimiste a extraite de l'*Acocanthera Ouabaïo*. C'est une substance blanche, très amère, cristallisée en paillettes groupées autour d'un centre, peu soluble dans l'eau froide³ (1 p. 43 à 18°), soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther. Si l'on touche un cristal de strophantine avec de l'acide sulfurique, on obtient une coloration vert émeraude qui passe au rouge brun, puis au noir. L'HCl détermine à chaud une coloration verte.

Quant au *Strophantus hispidus*, on n'a pas encore pu en extraire de corps cristallisé.

Le strophantus, étudié dès 1865 par Pélikan, puis par Vulpian, Ch. Legros, Polaillon et Carville (1872) et par Hardy et Gallois⁴ (1877) qui avaient isolé la strophantine et comparé son action à celle de la digitale, n'a été introduit dans la thérapeutique qu'en 1885 par Fraser.

Action physiologique. — Des expériences ont été faites avec le strophantus et avec les strophantines de Würtz, de Catillon et d'Arnaud ; cette dernière est la plus toxi-

1. Blondel, *Soc. therap.*, 1887, *Bull. therap.*, 30 juin et 15 février 1888, *Soc. therap.*, mars 1889.

2. Arnaud, *Acad. sciences*, 26 juillet 1888, p. 179.

3. Le soluté mousse par l'agitation.

4. Hardy et Gallois, *Gaz. méd.* de Paris, 1877, p. 113.

que, ce qui tient à son absolue pureté chimique. La dose mortelle moyenne pour un chien de 11 kilogrammes est de 3 milligrammes à 0^{gr},0035 de strophantine de Würtz (G. Sée).

Cœur et circulation. — A. *Strophantus*. — L'injection, dans les veines d'un chien, d'une forte dose de *Strophantus hispidus*, détermine : 1° une augmentation d'amplitude de la systole coïncidant avec une *diminution du nombre des battements* ; — 2° peu après, une phase d'accélération pendant laquelle les systoles deviennent très brèves, la pression artérielle restant élevée ; — 3° de grandes irrégularités, un ralentissement progressif du cœur, l'abaissement de la pression artérielle qui, après avoir diminué peu à peu, tombe brusquement à zéro, et l'arrêt du cœur qui aurait lieu en systole (Gley et Lapicque¹). Lépine², au contraire, a obtenu l'arrêt du cœur en diastole (cobayes). G. Lemoine (de Lille) et Mayeur³ ont noté l'arrêt du cœur en diastole chez le cobaye, en systole chez la grenouille. Laborde⁴ a remarqué de son côté qu'il suffit d'une légère excitation pour ranimer pendant un certain temps le cœur arrêté en systole ; ce qui tendrait à prouver que le myocarde n'est pas lésé en tant que muscle, et que ce n'est pas sur lui que le strophantus agit. Quant à la tension artérielle, Lépine n'a obtenu son augmentation qu'avec de fortes doses ; les faibles doses seraient sans influence.

Bucquoy⁵ a présenté une série de tracés sphygmographiques recueillis chez les *cardiaques* traités par le strophantus. Quelle que soit la lésion, le pouls se modifie rapidement, la ligne ascendante verticale est plus élevée, la ligne de descente plus rapide ; le sommet qui les réunit plus aigu, c'est-à-dire que le tracé ressemble à celui de l'insuffisance aortique (pouls strophantique). Cela

1. *Soc. biologie*, 2 juillet 1887.

2. Lépine, *Sem. méd.*, 1887, p. 469.

3. Mayeur, Thèse de Lille, 1888.

4. Laborde, *Soc. biologie*, 5 novembre 1887.

5. Bucquoy, *Congrès international therap.*, 1889.

tient à ce que le strophanthus augmente dans des proportions considérables l'énergie contractile du cœur, en même temps que la fréquence est diminuée et le rythme régularisé. Rosenbach, dans les mêmes circonstances, affirme le ralentissement du cœur, l'augmentation de pression artérielle et le renforcement des systoles qui deviennent plus longues.

Le ralentissement du cœur par le strophanthus résulte d'une excitation des pneumogastriques, car la section de ce nerf l'empêche ou au moins l'atténue beaucoup. Cette excitation est suivie d'épuisement et de paralysie si l'action du médicament dépasse le premier effet (Popper).

L'élévation de pression est plus tardive qu'avec la digitale (Popper); l'action sur les petits vaisseaux est infiniment moindre (Fraser).

Le strophanthus produirait en outre une augmentation de la tension veineuse (Peiper).

B. Strophantine. — G. Sée et Gley¹ ont expérimenté la strophantine de Würtz à la dose de 0st,0015 à 4 milligrammes (lapins et chiens), et ont noté les faits suivants :

1^o *Élévation de pression et ralentissement du cœur.* — Deux périodes :

Première période. — Ralentissement du cœur, élévation considérable de pression, puis le cœur s'accélère souvent pendant quelques instants.

Deuxième période. — Irrégularités, courtes phases d'accélération, ralentissement plus persistant, systoles avortées. Pendant ce temps la pression reste très élevée ; à la fin, elle s'abaisse un peu, quelquefois même une élévation considérable de la pression précède une chute soudaine qui coïncide avec l'arrêt du cœur.

2^o *Vaso-constriction.* — Elle est générale ; elle peut même se démontrer sur le rein qui diminue de volume ainsi que les auteurs l'ont observé avec le néphrographe de Roy. La section du bulbe diminue ces phénomènes

1. G. Sée et Gley. *Acad. méd.*, 13 novembre 1888, p. 689.

sans les empêcher ; le strophanthus agit donc, mais non uniquement, sur les centres vasomoteurs bulbo-médullaires. L'énervation d'un membre n'abolit pas complètement dans ce membre les phénomènes de vaso-constriction, mais elle les diminue beaucoup ; d'où l'on peut conclure que les ganglions nerveux propres des tuniques artérielles, ou leurs fibres lisses elles-mêmes, sont impressionnées par le strophanthus.

3^o Les nerfs moteurs du cœur, au moins dans la première période de l'intoxication, n'ont pas été modifiés.

Reins et urines. — Le désaccord est complet entre les observateurs ; il provient vraisemblablement de ce que les diverses préparations de strophanthus agissent différemment sur les reins. G. Sée affirme que la strophantine n'est jamais diurétique, et que le strophanthus ne l'est que « par caprice » ; c'est alors en déterminant une véritable néphrite¹. De fait, Dujardin-Beaumetz a vu se produire une hématurie chez un malade auquel il administrait le strophanthus, et G. Lemoine a constaté que l'albumine augmentait dans l'urine des brightiques à la suite de l'administration de ce médicament. Pour Fraser, C. Paul, Dujardin-Beaumetz, Bucquoy et la plupart des auteurs, le strophanthus est diurétique sans pour cela déterminer de néphrite ni surtout de lésions durables. Toutefois, d'après Huchard, son action est moins sûre, beaucoup moins importante, quoique *plus soutenue* que celle de la digitale.

Système nerveux. — Lépine a noté que les cobayes en expérience tombaient sur le flanc après avoir présenté une faiblesse générale, puis étaient pris de convulsions. Suivant Langgaard², une grenouille à qui on a injecté de fortes doses « reste renversée sur le dos ; ses mouvements deviennent lents, les réflexes diminuent et même disparaissent ; finalement, l'animal est tout à fait paralysé. L'excitation directe de la moelle reste sans résultat à un moment où celle des nerfs provoque encore des con-

1. G. Sée, *Acad. méd.*, 14 et 22 janvier 1889.

2. Cité par Lépine, *loc. cit.*

tractions musculaires; plus tard, les terminaisons nerveuses intra-musculaires se paralysent également. » Langgaard et Lépine concluent que le strophantus agit sur le système nerveux central; la faiblesse générale, observée sur les cobayes et les lapins, ne tient certainement pas à un trouble cardiaque, car, au moment où elle se produit, la circulation est très active.

Gley a signalé que le strophantus, comme l'ouabaïne, est un anesthésique de la cornée.

Tolérance. — On n'aurait rien à craindre de l'accumulation du médicament (Fraser, Rosenbach, Dresche); Bucquoy l'a administré pendant plusieurs mois sans observer d'intolérance et sans que le cœur ait faibli. Cependant, G. Lemoine (de Lille) a vu la diarrhée se produire quand il dépassait quinze gouttes de teinture. G. Sée et Gley signalent quelques vertiges avec de fortes doses de strophantine. Fürbringer cite trois cas et Huchard un autre cas (1888) de *mort subite* chez des cardiaques soumis depuis quelque temps à l'action du strophantus, et dont rien ne faisait prévoir la mort imminente. Lépine a vu mourir subitement plusieurs chiens en expérience.

En résumé, le strophantus est un succédané important de la digitale. Son action sur le cœur est vive et profonde; la variabilité des préparations explique celle des résultats obtenus. La question de tolérance est à étudier de nouveau. Les accidents observés imposent une grande attention dans l'administration du médicament. La valeur respective des strophantines est également à déterminer, puisque le principe actif n'est pas toujours semblable à lui-même (strophantine de E. Hardy et Gallois, de Fraser, de Catillon, de Würtz, d'Arnaud). Néanmoins les résultats cliniques, notamment ceux de Bucquoy avec le strophantus, et ceux de G. Sée avec la strophantine, sont de nature à encourager de nouvelles recherches, surtout avec la strophantine.

Indications. — Bien que difficiles à préciser, en raison des divergences dans les effets constatés, on s'accorde généralement à reconnaître les suivantes: 1° après la

digitale. dans les crises asystoliques graves, pour maintenir la tonicité du cœur; 2° dans le rétrécissement mitral (Bucquoy), avec ou sans insuffisance (G. Sée); 3° pour ralentir les battements du cœur dans le goitre exophtalmique (un succès d'Eichhorst); 4° pour exercer une action sédative sur les phénomènes de dyspnée, d'oppression et d'angoisse précordiale qui accompagnent les maladies du cœur (Lépine, Potain¹); 5° dans les cas où l'hypertension constitue un danger (Huchard); — 6° comme anesthésique de la cornée (beaucoup moins sûr que la cocaïne).

Contre-indications. — 1° Son action irritante sur le rein doit faire rejeter le strophantus dans le mal de Bright; 2° il est contre-indiqué aussi dans l'angine de poitrine vraie (G. Sée).

Modes d'administration et doses. — 1° *Teinture* à 1/5° (nécessité de préciser) V à XII gouttes, ou à 1/20° V à XXX gouttes; — 2° *Extrait*: 1 à 4 milligrammes sous forme de granules; c'est la préparation la plus usitée; — 3° *Strophantine*: de 1/10° à 5/10° de milligramme; 1 milligramme d'extrait ou cinq gouttes de teinture correspondent à 1/10 de milligramme de strophantine (Catillon); — 4° *Injections hypodermiques*: Solution renfermant 1 milligramme d'extrait par gramme d'eau².

Potain conseille de suspendre le médicament dès qu'il a produit ses effets utiles (régularisation du pouls, disparition des œdèmes, etc.).

Suivant G. Sée la régularisation et le ralentissement du pouls sont inconstants avec le strophantus; il faut donner la préférence à la *strophantine*, beaucoup plus efficace.

* Caféine.

La caféine, $C_8H_{10}Az_4O_2 + H_2O$, se présente sous l'aspect de belles aiguilles fines, blanches, légères et soyeuses, de saveur très amère, solubles

1. Contrairement à cette assertion, il ne faudrait pas compter sur le strophantus pour combattre la dyspnée, suivant G. Sée, Cazeaux, Dujardin-Beaumetz, etc. Voir *Soc. thérap.*, 23 nov. 1887.

2. Les injections de strophantine sont douloureuses et irritantes.

dans 72 parties seulement d'eau à 15° et 45 d'alcool à 85°, facilement solubles, au contraire, dans ces liquides bouillants; c'est un alcaloïde très faible, ou même une substance à peu près indifférente, ne donnant de combinaisons stables ni avec les acides ni avec les bases en présence de l'eau.

La caféine existe dans le thé, les semences du *Paullinia sorbilis* ou *Guarana paullinia*, la noix de kola et surtout dans les feuilles et les graines du caféier, d'où on la retire.

Le supplément du Codex a inscrit le *chlorhydrate* et le *bromhydrate* de caféine, tous les deux altérables à l'air et décomposables par l'eau et par l'alcool surtout à chaud.

Action physiologique. — Absorption et élimination. — La caféine est absorbée facilement par les muqueuses digestives et par la voie hypodermique; elle s'élimine rapidement avec l'urine et la bile sans avoir subi de modifications (Strauch); on admet qu'elle ne produit pas de phénomènes d'accumulation.

Toxicité. — L'équivalent toxique pour les chiens est de 0^{gr},05, et pour les lapins et les chats de 0^{gr},08 à 0^{gr},10. La dose toxique pour l'homme n'est pas établie; on a observé des accidents avec 0^{gr},90 (Liell¹) (voir intolérance, p. 46).

Cœur et circulation. — Si l'on consulte les auteurs, on est frappé des contradictions qui règnent relativement à l'action physiologique de la caféine. Les assertions les plus opposées sont affirmées avec la même conviction. Cela nous paraît tenir: 1° à ce que l'on a comparé les effets obtenus sur des animaux d'espèces variées à ceux obtenus sur l'homme sain et sur l'homme malade; 2° à la différence des doses employées: les uns ont jugé sur 0^{gr},15, les autres sur 2 grammes et plus; 3° à la différence des préparations; plusieurs ont expérimenté le citrate de caféine qui n'est en réalité qu'un mélange de caféine et d'acide citrique (Tanret); or, ce mélange ne représente pas les proportions que ferait présumer la constitution des citrates qui sont tribasiques. Bien au contraire, il faut pour obtenir la dissolution d'un équivalent de caféine dans l'eau, une quantité d'acide représentée en poids par trois équivalents. On conçoit dès lors qu'un résultat obtenu avec ce mélange

1. Liell, *Revue des sciences méd.*, 1886, t. XXVII, p. 61.

diffère de celui obtenu avec une dose égale de caféine pure.

A. Action sur les animaux. — Huchard et Eloy¹ ont remarqué que, à doses modérées, l'action de la caféine sur le cœur est presque nulle; qu'au contraire à fortes doses, toxiques ou non toxiques, elle se compose de deux périodes, précédées d'une action sur les systèmes nerveux et musculaire que nous étudierons plus loin. La première période consiste dans un *ralentissement* et une *augmentation d'énergie* des contractions cardiaques, en même temps que la pression artérielle s'élève. Dans la deuxième période, les battements du cœur se précipitent, s'affaiblissent et deviennent irréguliers, la tension artérielle s'abaisse, la mort survient par asphyxie, et à l'autopsie on trouve généralement le cœur en diastole.

Les résultats obtenus par Binz, et admis par Nothnagel et Rossbach, diffèrent peu des précédents. Pour ces auteurs, chez les animaux à sang chaud, les battements du cœur, sous l'influence de doses petites ou moyennes de caféine, sont d'abord accélérés; la pression sanguine s'élève. Si la dose a été très considérable, la fréquence du pouls descend au-dessous de la normale, les pulsations deviennent arythmiques, la pression sanguine diminue de plus en plus jusqu'à ce que le cœur s'arrête en diastole, gorgé de sang. Leven a noté que le ralentissement du cœur est précédé d'une accélération.

B. Action sur l'homme. — F. Leblond², expérimentant sur lui-même, a toujours observé une diminution du nombre des battements du cœur sous l'influence de 0^{gr},10 à 0^{gr},50 de caféine en injection hypodermique. Il s'agit, suivant cet auteur, d'une action musculaire et non d'une action nerveuse. Eustratiadès a aussi observé sur lui-même que le pouls devient plus régulier et plus lent sous l'influence d'une dose de 0^{gr},30 par jour³; même observation de Carron avec 0^{gr},50.

1. Huchard, *Soc. thérap.*, 1889, p. 145. — Huchard et Eloy, *Semaine méd.*, 1889, p. 397.

2. Leblond, *Étude physiol. et thérap. de la caféine*, thèse de Paris, 1883.

3. Eustratiadès, thèse de Paris, 1870.

Jaccoud, qui a introduit la caféine dans la pratique médicale en France, a observé sur des cardiaques qu'avec une dose de 0^{gr},25 à 1 gramme par jour « l'impulsion du cœur prend de la force, les battements se régularisent »; Lépine et Huchard arrivent aux mêmes conclusions.

A l'inverse de ces auteurs pour qui la caféine *ralentit* le pouls, quelques autres ont observé, sous l'influence de ce médicament, une accélération (Schmiedeberg). Suivant Nothnagel et Rossbach une dose de 0^{gr},50 augmente la fréquence du pouls, mais très légèrement (de quatre pulsations seulement) et d'une manière tout à fait passagère. De même Lehmann a obtenu sur lui-même un pouls fréquent et irrégulier, souvent intermittent, avec 0^{gr},30 à 0^{gr},60. Frerichs présentait une heure après l'ingestion de 1^{gr},50 de caféine, un pouls plein, dur, et plus rapide de dix pulsations.

Mais voici une troisième opinion, c'est celle de Gentilhomme pour qui la caféine est sans action sur le cœur, sur la tunique musculaire des artères et sur les nerfs vaso-moteurs, et celle de C. Paul pour qui la caféine n'est qu'un stimulant du cœur.

Enfin Soulier semble admettre que, si la caféine peut accélérer le pouls chez les sujets sains, il n'en est plus de même chez ceux dont la circulation est troublée, parce que chez eux cette fonction est régularisée; mais nous verrons plus loin qu'il n'en est pas toujours ainsi. Dujardin-Beaumez explique ces assertions contradictoires par la différence des effets toxiques et des effets thérapeutiques. Pour cet auteur, tandis que la caféine à dose moyenne diminue les pulsations en augmentant la tension vasculaire, c'est-à-dire en agissant comme un tonique du cœur, à doses plus élevées elle produit des effets toxiques, les battements du cœur s'accélèrent et deviennent irréguliers; telle est en effet la règle. Mais à l'inverse de cette appréciation, Huchard et Lépine affirment que la caféine n'est un tonique du cœur qu'à haute dose.

Il résulte de ces divergences que l'action de la caféine sur le cœur mérite d'être étudiée de nouveau, en tenant

compte, non seulement du produit en expérience et de la *dose*, mais encore de l'état des sujets et de l'état des organes de la circulation. Je trouve la nécessité de se préoccuper de cette dernière condition dans la thèse de Giraud¹, d'après laquelle la caféine augmente l'énergie des contractions cardiaques, *ralentit, quelquefois accélère* les battements du cœur. Or, en parcourant les observations de Giraud, on voit que les cas dans lesquels la caféine a peu modifié le nombre des battements du cœur sont précisément ceux dans lesquels cet organe était le plus malade.

La *conclusion* qui se dégage de la majorité des observations, est que la caféine à la dose moyenne de 0^{gr},25 à 0^{gr},50 : 1° *ralentit* le pouls et peut le régulariser; 2° *augmente la pression artérielle*; Leblond ajoute : 3° le pouls est plus ample; 4° le retard du pouls sur le cœur est moindre. En résumé, l'*énergie* des battements du cœur est considérablement *augmentée*.

Il est probable qu'il en est de même chez l'homme malade dont le cœur n'est pas trop altéré. Je n'oserais pas affirmer la même proposition à l'égard des malades dont le cœur est très affaibli. J'ai vu, chez deux convalescents de fièvre typhoïde dont j'avais espéré relever le cœur à l'aide de la caféine, survenir chez l'un après trois jours, chez l'autre après quatre jours d'une dose quotidienne de 0^{gr},50, une arythmie extrêmement prononcée qui disparut trois jours après que la caféine eut été suspendue.

G. Sée et Lapique² ont ajouté à ces données les observations suivantes qui paraissent confirmer l'importance tonique des doses moyennes. Sous l'influence de 0^{gr},30 de caféine, l'effort ne provoque ni les palpitations ni l'accélération du cœur qui se produiraient sans cet agent; mais il faut que l'effort ait lieu deux heures après l'absorption du médicament; car dans les deux premières heures, les phénomènes de régularisation n'apparais-

1. Giraud, thèse de Lyon, 1881.

2. G. Sée et Lapique, *Acad. de méd.*, 11 mars 1890 et *méd. moderne* 1890.

sent pas; on noterait plutôt une tendance exagérée aux palpitations.

Suivant Coppola, la section du pneumogastrique ni l'atropinisation n'empêchent l'action de la caféine; ce médicament agit donc surtout sur le muscle cardiaque.

La contractilité des *capillaires* n'est que peu ou pas mise en jeu par la caféine; aussi l'élévation de pression artérielle (niée par Schmiedeberg) paraît-elle subordonnée à l'énergie des battements du cœur.

Respiration. — La caféine est un excitant respiratoire. Sous son influence, la respiration, accélérée au début, se ralentit ensuite. La caféine empêche en outre l'esoufflement consécutif à l'effort. Deux heures après l'ingestion de 0^{gr},30 de cette substance, la course ne modifie pas le rythme respiratoire, alors que, sans elle, le nombre des respirations est ordinairement triplé (G. Sée et Lapique).

Systèmes nerveux et musculaire. — L'action du café sur l'activité musculaire a été signalée depuis longtemps; « cette substance rend les contractions musculaires plus faciles » (Richard); « le café produit la défatigue » (Fonsagrives); mais son action n'a été étudiée avec rigueur que dans ces dernières années.

Mise en contact avec un muscle strié, la caféine détermine dans ce muscle une contracture énergique et le rend inexcitable.

Dans leurs expériences sur les animaux, Huchard et Eloy ont noté que l'action de la caféine sur les systèmes nerveux et musculaire précède les modifications de l'appareil cardio-vasculaire. Cette action consiste dans le développement de contractions toniques, sous forme de trémulations convulsives des membres, qui sont souvent accompagnées d'une paralysie complète ou incomplète du train postérieur. Les contractions tétaniques des muscles inspireurs entraînent ordinairement l'asphyxie.

On peut conclure de ces expériences que la caféine augmente l'activité du système moteur, mais l'augmente-t-elle par excitation nerveuse centrale ou par excitation

musculaire? La réponse à cette question ressort des expériences de G. Sée et Lapique. Sans nier que la caféine soit un poison musculaire, ces auteurs ont montré que, chez l'homme, l'excitation porte à la fois sur la moelle et sur les appareils moteurs cérébraux; « *l'influx nerveux moteur volontaire part du cerveau avec une plus grande énergie, et il vient agir sur des centres moteurs médullaires plus excitable*s. La conséquence de cette action double est de diminuer la sensation de l'effort et d'écarter la *fatigue* qui est un phénomène nerveux et en même temps chimique. » Il est bon de noter que l'influence motrice exagérée de la moelle ne paraît pas être le résultat d'une excitabilité réflexe plus grande, puisque la sensibilité disparaît dans la période où les convulsions sont à leur maximum. Suivant Nothnagel et Rossbach l'excitabilité réflexe est pourtant modérément exaltée chez l'homme.

D'une façon générale, chez l'homme la caféine excite d'abord, puis déprime l'activité cérébrale; à l'inverse de ce qui se passe chez les animaux, le cerveau est plus vivement affecté que la moelle. Une dose de 0^{gr},50 de caféine, prise d'emblée, peut occasionner de la lourdeur de tête, du tremblement des mains, mais ces phénomènes sont passagers. Dans l'expérience de Frerichs que nous avons citée, à la suite de l'ingestion de 1^{gr},50 de caféine, la tête devint lourde et embarrassée; il y eut des vertiges, des bourdonnements d'oreilles, de l'excitation, et un état d'inquiétude tel, qu'il était impossible à l'expérimentateur de fixer une idée. Les accidents disparurent au bout d'une heure à la suite de vomissements (Nothnagel et Rossbach). D'autres fois la caféine produit des vertiges, de l'angoisse, des palpitations, du tremblement (voir Intolérance).

Quant aux *nerfs périphériques*, ils sont paralysés au contact d'une solution de caféine (Eulenburg).

L'action sur les fibres lisses consiste en une excitabilité exagérée suivie de fatigue (Leven).

Température. — Les observations sur le chien prouvent que la caféine qui, à faibles doses, reste sans influence

sur la température, l'augmente d'environ 0°,6 à doses moyennes, même sans phénomènes spasmodiques; l'élévation peut atteindre 1° à 1°,5 (température rectale) avec des doses élevées (Binz, G. Sée et Lapicque). Chez l'homme, on a obtenu des résultats opposés (Marvaud); mais il faut tenir compte que dans ce dernier cas on a étudié la température axillaire qui se rapproche de la température périphérique. Or, d'après les recherches de Leblond, la température périphérique s'abaisse relativement à la température centrale.

Action diurétique. — Ici, mêmes contradictions que sur les points précédents; l'action diurétique a été niée avec autant d'énergie par les uns qu'elle a été affirmée par les autres.

Signalée en 1839, dans le *Bulletin de thérapeutique*, sous la signature d'un inconnu, M. S..., elle a été étudiée depuis par Koschlakoff, assistant de Botkin (1869), par Bouchardat, par Trousseau, par Gubler pour qui la caféine est l'*idéal des diurétiques*, par Huchard et par Hayem. Elle est admise par Schröder, G. Sée¹ suivant lesquels la caféine agit sur le rein au moyen d'une excitation directe; elle n'est pas sous la dépendance du système nerveux, car le rein énervé n'en continue pas moins à excréter; elle n'est pas non plus sous la dépendance d'un excès de pression dans les vaisseaux, car elle s'établit même dans le cas où, par l'injection préalable d'une forte dose de chloral, on a annulé cet excès (Schröder). Il s'agit donc d'une *action élective* sur l'épithélium rénal. Du reste, les lésions de cet épithélium paraissent s'opposer à l'action diurétique de la caféine.

A l'inverse des auteurs précédents, Méplain, Nothnagel et Rossbach considèrent l'action diurétique de la caféine comme douteuse. Eustratiadès l'a trouvée nulle après l'ingestion de 0^{gr},15 à 0^{gr},30; mais il a noté un besoin plus fréquent d'uriner, que Rabuteau rapporte à l'excitabilité plus grande des fibres lisses de la vessie.

Peut-être la caféine à faible dose n'est-elle pas toujours

1. G. Sée, *Acad. de méd.*, 15 et 27 janvier 1889.

diurétique chez l'homme sain, tandis qu'elle le devient quand la circulation est gênée (Leblond). De fait, c'est dans les hydropisies cardiaques et quelques rénales que l'action diurétique est le plus manifeste. Néanmoins elle peut se produire même à l'état normal, si la dose est suffisante. Elle est favorisée par l'action du chloral et de la paraldéhyde (Schröder).

La diurèse caféinique n'est généralement pas aussi marquée que la diurèse digitalique; la quantité d'urine ne dépasse pas deux litres à deux litres et demi. En outre, la diurèse se fait d'une façon régulière, par progression croissante, comme la diurèse strophantique, et non sous forme de débâcle urinaire comme avec la digitale (Huchard).

Nutrition. — L'excrétion de l'urée diminue suivant les uns (Marvaud, Rabuteau, Monnet, Doublet); elle augmente suivant d'autres (Roux, Brakenridge, Fubini et Ottolenghi); pour d'autres enfin (Voit, Girard, J.-A. Fort, Francotte, G. Sée et Lapicque), la caféine est sans action sur l'excrétion de l'azote, qui peut être tantôt augmentée, tantôt diminuée. D'où la conclusion de G. Sée: « la caféine n'a pas une action spécifique sur l'excrétion de l'urée; elle la modifie dans des sens divers sous l'influence de conditions inconnues ». Nous ferons observer, en outre, que, prise isolément, l'excrétion de l'urée ne prouve rien, si elle n'est pas accompagnée de l'évaluation des matériaux solides de l'urine et de l'azote total, attendu que l'azote peut s'éliminer sous forme d'un produit d'oxydation autre que l'urée.

L'excrétion de l'acide carbonique est augmentée (Hoppe-Seyler).

On a doté pendant longtemps la caféine d'une action d'épargne, diversement expliquée par les auteurs. Nous avons insisté sur ce point à propos des modificateurs de la nutrition. Pour l'instant, nous rappellerons seulement que, loin d'être un agent d'épargne au sens habituel du mot, la caféine augmente les pertes de carbone et ne restreint pas les autres. Si l'on obtient avec la caféine un travail plus intense qu'en dehors de son influence, ce n'est qu'au

prix de l'usure de l'organisme, « la loi de la conservation de l'énergie s'applique ici comme partout. La machine animale ne fonctionnera qu'en consommant du combustible, et c'est précisément en activant cette combustion que la caféine permet le travail musculaire pendant le jeûne. » (G. Sée et Lapique.) Ce médicament est donc plutôt un agent d'usure qu'un agent d'épargne.

Tube digestif. — L'action de la caféine sur le tube digestif est peu connue; cette substance exciterait les sécrétions salivaire et intestinale (Hannon, Perelti); elle accélérerait les mouvements de l'intestin suivant Leven; elle ne les modifierait pas d'après Nasse. On a observé, après des doses élevées, que les veines du bas-ventre sont gorgées de sang, fait à rapprocher de l'apparition d'hémorroïdes, signalée par Aubert, et de la dilatation des veines du mésentère qu'on observe chez le chien.

Intolérance. — La caféine produit assez souvent de l'insomnie. Quelquefois aussi elle détermine des phénomènes d'excitation cérébrale, très rares suivant Huchard et Lépine (une fois sur vingt, Lépine), mais qui le seraient peut-être moins s'ils étaient toujours rapportés à leur véritable cause. Cette excitation peut aller jusqu'au délire. Le *délire caféinique* est bruyant et loquace; parfois il s'accompagne d'hallucinations visuelles (Faisans¹). Il a pu se déclarer avec des doses peu élevées; 0^{gr},30 (Vergely); 0^{gr},50 (Siredey); 0^{gr},60 (Czarkowski); 0^{gr},80 (Vergely); 1 gramme (Faisans, Rendu, Juhel-Rénoy). Les vieillards (Siredey), les alcooliques (Czarkowski), les convalescents de maladies adynamiques (fièvre typhoïde) et les neurasthéniques, y sont particulièrement prédisposés.

Des doses élevées provoquent parfois de l'anorexie, des vomissements (Nothnagel et Rossbach), et des douleurs gastralgiques (Huchard) qui cèdent facilement à l'extrait thébaïque.

Indications. — *Cardiopathies.* — La caféine est prescrite dans le but d'augmenter l'énergie du myocarde chez

1. Faisans, *Soc. méd. des hôp.*, 5 mai 1893; — Rendu, *id.*, 12 mai; — Vergely, Juhel-Rénoy, Siredey, *id.*, 9 juin.

les cardiaques avancés dont le cœur résiste à l'action de la digitale; en même temps elle le régularise et souvent le ralentit. Elle trouve encore son indication dans les intervalles d'administration de la digitale dont elle continue l'action diurétique.

Elle peut être utile contre l'adynamie cardiaque qui se présente dans certains cas graves d'angine de poitrine avec tendance à la cardiectasie.

Embryocardie. — Huchard donne le nom d'embryocardie à un phénomène déjà signalé par Stokes sous la désignation de « caractère fœtal des bruits du cœur » et caractérisé par: 1° l'accélération des battements du cœur, ou tachycardie; 2° l'égalisation ou la tendance à l'égalisation en durée des deux silences; 3° la similitude de timbre et d'intensité des deux bruits.

L'embryocardie diffère de la tachycardie simple par ces deux derniers caractères; elle répond à deux états matériels: 1° un état de dégénérescence plus ou moins avancé du myocarde, car la faiblesse du premier bruit répond à la faiblesse de la contractilité cardiaque; 2° un affaiblissement extrême de la tension artérielle, décelé par l'affaiblissement du deuxième bruit du cœur.

On rencontre l'embryocardie dans la *fièvre typhoïde* et la plupart des maladies infectieuses (scarlatine, pneumonie, diphtérie), dans les cachexies, la période ultime de l'asystolie, etc. A l'état matériel qu'elle indique on doit opposer:

1° Le relèvement de la force contractile du cœur; 2° le relèvement de la force contractile des vaisseaux.

La caféine est préférable à la digitale pour remplir la première de ces indications, parce que le myocarde est profondément altéré. Aussi Huchard conseille-t-il de pratiquer quatre à six injections par jour de 0^{gr},20 à 0^{gr},25 de caféine chacune.

Pour remplir la deuxième indication, le meilleur médicament est l'ergot de seigle¹; nous verrons ultérieurement comment il agit dans les cas de ce genre.

1. Huchard, *Soc. méd. des hôp.*, 12 avril 1889.

Pneumonie des vieillards. — La gravité de cette pneumonie est due souvent à l'insuffisance de la fibre cardiaque. « La maladie est au poumon, le danger est au cœur. » (Huchard). La caféine remplit la triple indication d'exciter le myocarde, de combattre la tendance à l'adynamie et de favoriser les fonctions rénales¹; elle est préférable à la digitale en raison de la rapidité plus grande de son action.

La caféine trouve encore son indication dans tous les cas où l'on peut craindre une *dilatation suraiguë du cœur* (congestion pulmonaire du début de la rougeole, artério-sclérose, coma diabétique dans lequel la fibre cardiaque est défaillante, la force nerveuse amoindrie et le rein insuffisant) (Huchard).

Dans les *maladies des reins dont l'évolution est peu avancée*, la caféine peut encore provoquer la diurèse.

En règle générale, *la caféine est indiquée quand il y a hypotension vasculaire, contre-indiquée quand il y a hypertension artérielle* (Huchard).

Modes d'administration et doses. — Huchard et Lépine recommandent les hautes doses (1 gramme au moins). En présence des effets bien constatés chez les sujets sains de doses relativement faibles (0^{gr},30 à 0^{gr},60), en raison des phénomènes observés par Frérichs sous l'influence d'une haute dose (1^{gr},50), en raison enfin des deux cas signalés plus haut dans lesquels des troubles cardiaques se produisirent avec des doses peu élevées, mais répétées, je crois qu'il ne faut pas administrer ce médicament sans une certaine prudence. Mais il semble que, si de faibles doses sont suffisantes pour augmenter l'énergie du cœur, des doses plus élevées sont nécessaires pour entraîner des effets diurétiques.

Nous avons déjà dit pourquoi il faut prescrire non des sels de caféine, mais la caféine pure, additionnée de benzoate ou de salicylate de soude, avec lesquels elle forme des

1. Huchard, La caféine et son emploi en thérapeutique (*Sem. méd.*, 1889, p. 398).

sels doubles solubles, pour les injections hypodermiques.

Pour les *potions*, l'addition de ces sels est inutile, la solubilité de la caféine étant suffisante. Pour les *injections hypodermiques* le Codex donne les formules suivantes :

N° 1. Caféine.	gr.
	2,50
Benzoate de soude.	3
Eau distillée.	q. s. p. 10 cc. (env. 8 gr.).

Filtrez et stérilisez en portant le flacon dans un bain-marie porté à l'ébullition et maintenu à cette température pendant un quart d'heure.

Un centimètre cube de ce soluté renferme vingt-cinq centigrammes de caféine.

N° 2. Caféine.	4 grammes.
Salicylate de soude.	3
Eau distillée bouillie et refroidie.	q. s. p. 10 cc. (env. 6 gr.).

Filtrez et stérilisez.

Un centimètre cube de ce soluté renferme quarante centigrammes de caféine.

* Spartéine.

La spartéine, isolée par Stenhouse en 1851, est l'alcaloïde du *Sarothamnus scoparius* ou genêt à balais (Légumineuses papilionacées); c'est une substance oléagineuse, incolore, peu fluide, plus dense que l'eau. Son odeur, assez pénétrante, rappelle celle de la pyridine. Sa saveur est très amère. La spartéine est peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool et dans l'éther, elle brunit et s'épaissit à l'air.

Le *sulfate de spartéine*, $C^{15}H^{26}Az^2.H^2SO^4 + 5H^2O$, le plus soluble et le plus stable de tous les sels de spartéine est le seul employé en médecine. Il cristallise en gros rhomboédres incolores, très solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther.

Le soluté aqueux est très amer.

Action physiologique. — Le sulfate de spartéine n'exerce d'action irritante, ni sur la muqueuse du tube digestif, ni sur le tissu cellulaire sous-cutané (Garaud)¹.

Cœur et circulation. — Fick (1873) avait noté sous l'influence de la spartéine une élévation de fréquence du pouls et de la respiration, plus ou moins marquée suivant la dose, chez les animaux à sang chaud. Garaud a obtenu des résultats semblables et admet que ce poison agit principa-

1. Garaud, *ibid.* de Lyon, 1886.

FACULTAD DE MEDICINA
BIBLIOTECA