



Thèse

1898

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Quelques observations sur l'action de la théobromine

Levenson, Sophie

How to cite

LEVENSON, Sophie. Quelques observations sur l'action de la théobromine. Doctoral Thesis, 1898. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:27289

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:27289>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:27289](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:27289)

CLINIQUE MÉDICALE DE GENÈVE

QUELQUES OBSERVATIONS

SUR L'ACTION

DE LA

THÉOBROMINE

PAR

Sophie LEVENSON

de Russie

THÈSE INAUGURALE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GENÈVE POUR OBTENIR LE GRADE
DE DOCTEUR EN MÉDECINE



GENÈVE

IMPRIMERIE REY & MALAVALLON

18, rue de la Pélisserie

1898

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON REVILLIOD

Médecin en chef de l'Hôpital cantonal

A MONSIEUR LE DOCTEUR ÉMILE THOMAS

Médecin-adjoint de l'Hôpital cantonal

*Hommage d'estime
et de sincère reconnaissance.*

La Faculté de Médecine autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, 12 juillet 1898.

LE DOYEN,
A.-H. VAUCHER.

PRÉFACE

La théobromine est connue depuis longtemps, elle a été décrite par des nombreux auteurs allemands et français, particulièrement par Huchard et G. Sée, fervents adeptes de cette médication ; cependant son emploi thérapeutique est de date récente, peu répandu et souvent accompagné d'une certaine méfiance que l'on éprouve toujours à l'application d'un nouveau remède ; pourtant la théobromine, par son innocuité et les réels services qu'elle rend dans certaines maladies hydropigènes, a mérité d'être rangée parmi les diurétiques les plus connus et les plus anciens de la pratique clinique.

Qu'il me soit permis d'exprimer ma profonde gratitude à M. le professeur Revilliod pour ses précieux conseils et la bonté d'avoir mis à ma disposition les malades de sa clinique, ainsi qu'à M. le docteur Thomas pour m'avoir suggéré l'idée de ce modeste travail, et à MM. les professeurs D'Espine et Prevost.

I. HISTORIQUE.

La théobromine a été découverte par Woskressensky qui, en 1842, l'a pour la première fois isolée des semences de cacao, lui a donné son nom actuel (aliment des dieux) a défini sa formule chimique et insisté surtout sur sa valeur nutritive, vu sa richesse en azoté.

Comme tel, c'est-à-dire comme médicament d'épargne, la théobromine a été employée l'année suivante par Boutigny (d'Evreux) sans succès appréciable.

Gubler l'a conseillée comme médicament tonique, en disant qu'elle est un de « ces principes, dont la puissance dynamophore est incomparablement supérieure à sa masse et qui entretient les forces sans altérer les tissus. »

Les essais sur l'action anesthésiante de la théobromine, que l'on croyait pouvoir rapprocher de celle de la cocaïne ont également donné des résultats négatifs.

Depuis cette date (1843) jusqu'à 1857, la littérature présente une lacune complète et ce n'est que depuis cette époque qu'on commence à s'en occuper sérieusement.

Toute une série de travaux, principalement des auteurs allemands, apparaît dans les *Annalen für Chemie und Pharmakologie*, traitant la théobromine au point de vue de sa formule, de ses propriétés chimiques, de ses combinaisons, etc. En même temps (1857) apparaît une monographie d'Albers de Bonne qui, le premier, s'occupe de l'action physiologique de la théobromine en la

considérant toujours comme un médicament d'épargne.

Tuchen (1857) et Mitscherlich (1859) traitent les différentes propriétés du théobroma cacao, la richesse en substances organiques de la semence des différentes espèces ; le dernier s'occupe dans un second travail de l'action physiologique de la théobromine chez les animaux, dont les résultats furent complétés par Schneider en 1884.

1878. Dragendorf écrit « Einige Notizen über Theobromin. »

Un travail très important qui a dirigé les auteurs suivants sur la voie de l'expérimentation clinique fut celui de von Schröder qui, en 1888, est le premier à différencier l'action diurétique de la caféine excitant le système nerveux central, en même temps que l'épithélium rénal de celle de la théobromine, dont l'action se limite à l'épithélium rénal seul ; pour annihiler l'excitation du centre vasomoteur et faire valoir l'action diurétique seule de la caféine, Schröder est obligé d'ajouter un narcotique (paraldéhyde) à dose massive, ce qui n'est pas du tout nécessaire pour la théobromine. Se guidant sur les conclusions de v. Schröder, Gram, de Copenhague, essaie en 1890 le premier l'action diurétique de la théobromine sur les malades, mais à cause de son prix élevé à ce moment ainsi que de sa résorption longue et difficile, lui substitue son sel double, actuellement connu sous le nom de diurétine et, comme nous le verrons plus loin, il est important de différencier l'action de ces deux diurétiques.

Lazzaro, de Milan, en 1890, et Cohnstein de Berlin, en 1892, traitent une question sur laquelle les auteurs ne

sont pas encore actuellement d'accord, à savoir si la théobromine a une action réelle sur la pression sanguine ; les uns, comme Geisler, Bardet et Margouliss, insistant sur l'augmentation de pression sanguine (ce dernier ajoute encore le ralentissement consécutif du pouls), après administration de la théobromine, les autres, Schröder, Cohnstein et Huchard, au contraire, ayant observé un abaissement de tension après cette médication. D'après Lazzaro, la théobromine augmenterait la systole ventriculaire en prolongeant les battements cardiaques chez les animaux à sang froid et diminuerait la fréquence du pouls en augmentant la tension artérielle chez les animaux à sang chaud.

M^{me} Kouindjy-Pomerantz (Thèse 1890), quoique ayant intitulé son travail « Valeur diurétique de la théobromine » a expérimenté presque exclusivement avec la diurétine à laquelle se rapportent toutes ses conclusions.

1893. Hallopeau relate un cas de guérison d'un fort œdème d'origine mitrale par l'administration de 6 gr. de théobromine dans les 24 heures.

1890-1893. Le prof. Sée s'occupa beaucoup de toutes les propriétés de la théobromine, en la considérant comme un remède supérieur aux autres diurétiques, surtout dans les hydropisies graves d'origine cardiaque.

1895, 1896, 1897. Huchard écrit trois articles sur les grands avantages de la médication en question, ainsi que sur ses inconvénients. Il la conseille d'abord dans les hydropisies d'origine rénale ; il utilise les propriétés toniques de la théobromine en l'administrant à faible dose d'une façon continue et en l'associant au phosphate de soude ; ensuite il l'essaie sur des malades atteints

d'hydropisie d'origine cardiaque, dont les résultats favorables communiqués à la Société de thérapeutique ont soulevé une opposition de la part de Bardet qui attribuait à l'épithélium rénal un rôle passif de sorte que, selon lui, l'action de la théobromine ne peut se faire qu'à l'aide de l'augmentation de tension artérielle.

1896. Margouliss soutient cette opinion en insistant en outre sur la diminution de la fréquence du pouls et augmentation de la quantité d'urée par la médication théobromique.

1897. Baronaki (Thèse) émet l'opinion que la théobromine est le seul remède actif dans l'asystolie chronique des vieillards.

Voilà à peu près tous les documents relatifs au sujet qui nous occupe.

Considérations générales sur la diurèse et les diurétiques.

On comprend sous la dénomination de *diurèse* un ensemble de phénomènes physiologiques conduisant à l'augmentation de la quantité d'urine émise, relativement à son taux normal ou actuel.

Le rôle important de la diurèse dans les maladies hydropigènes était connu depuis la haute antiquité : déjà Hippocrate cherchait à faire le diagnostic et le pronostic d'après la quantité et la qualité des urines, Galien vantait le vinaigre et le vin scillitiques dans certaines maladies cardiaques.

Au moyen âge il existait même des médecins spécialistes des urines ou « urologues » qui en se guidant par

l'analyse des urines seule instituait le traitement des maladies. Depuis ce temps jusqu'au siècle dernier, on ne s'occupe plus de diurèse ni des diurétiques et ce n'est qu'après les travaux si importants de Cl. Bernard et de Frerichs, qui ont soulevé la question de la toxicité de l'urine humaine, de Pouchet qui trouve dans l'urine des alcaloïdes chimiquement semblables aux alcaloïdes toxiques, de Felz et Ritter, qui ont expérimentalement prouvé la toxicité de l'urine humaine chez les animaux, mais surtout de Lépine et de Bouchard (Maladies par auto-intoxication) que le rôle du rein comme émonctoire principal reprend sa juste valeur et Bouchard admet avec Huchard que « la perméabilité du rein est la sauvegarde de l'organisme sain ou malade par l'élimination des toxines élaborées dans l'organisme ou reçues de dehors. »

Pour que la fonction physiologique du rein puisse s'accomplir, l'intégrité des trois facteurs est nécessaire : celle du système nerveux (centre vasomoteur), celle de la pression sanguine et celle de l'épithélium rénal (prof. Schiff). Tout agent médicamenteux ou moyen thérapeutique appliqué à l'extérieur ou introduit dans l'organisme qui est capable d'augmenter la sécrétion rénale, de stimuler sa fonction, est un *diurétique*.

C'est d'après l'action élective du médicament sur l'un ou l'autre de ces trois facteurs physiologiques qu'on divise les diurétiques en trois grandes classes :

I. *Les diurétiques directs* qui agissent sur l'épithélium rénal ou les cellules en bâtonnet par l'augmentation de leur pouvoir sécrétoire et en modifiant secondairement la circulation. Ici se rangent les sels neutres et alcalins

à base de potasse ou de soude, les végétaux irritants comme la scille, le raifort, mucilagineux et aromatiques comme l'asperge ; les alcooliques, enfin la caféine et la théobromine.

II. La classe des substances augmentant la quantité de sang en le rendant plus aqueux et en élevant ainsi la pression sanguine d'une manière passive ; à cette classe appartiennent l'eau froide, certaines infusions végétales, l'acétate d'ammoniaque, etc.

III. La classe des substances déterminant des changements dans les actes circulatoires par irritation directe ou réflexe des vasomoteurs. Dans ce groupe rentrent tous les toniques du cœur, le froid, l'hydrothérapie, les émotions morales vives, la piqûre du IV^{me} ventricule de Bernard. La saignée, la thoracentèse, la paracentèse, les mouchetures des membres œdématisés sont encore des agents diurétiques en ce sens qu'ils relèvent l'énergie cardiaque chez les hydropiques (Prof. Revilliod).

Le premier groupe des diurétiques, qui présente pour nous un intérêt particulier, est divisé par Sobieranski en trois sous-classes :

a) Les sels concentrés qui augmentent le pouvoir osmotique et celui de la filtration dans le glomérule, en diminuant en même temps le pouvoir résorbant dans les tubuli contorti, après avoir réalisé dans le sang les conditions nécessaires pour l'augmentation du coefficient d'osmose et de filtration dans le glomérule.

b) *La caféine et la théobromine* dont l'action se localise à l'épithélium des tubuli contorti, sans que les glomérules soient intéressés. Ces substances produisent une dépression, une sorte de torpeur (Betäubung), pendant

laquelle le pouvoir résorbant de l'épithélium étant anéanti, l'activité diurétique augmente au point de pouvoir priver l'organisme d'une grande partie de son eau.

L'action de ces deux substances est plus lente à apparaître, mais elle se maintient plus longtemps que celle du premier groupe, à condition toutefois que les substances urinogènes ne manquent pas dans l'organisme.

c) La troisième sous-classe occupe le milieu des deux premières agissant à la fois sur le glomérule et sur les tubuli contorti, mais d'une manière assez faible. Son représentant est l'urée.

Les conclusions de Sobieranski présentent un intérêt particulier par la clarté du rôle physiologique, dévolu à chaque partie constituante du rein ; pour lui, le rôle de l'épithélium n'est pas passif comme le croit Bardet, et l'action des diurétiques n'est pas irritante, à l'exclusion des substances fortes comme le copahu, la cantharide, qui produisent en même temps une desquamation de la cellule en bâtonnet ; ici c'est une sorte de torpeur favorisant l'activité normale et ne nécessitant pas d'élévation préalable de la pression sanguine.

Le rein est donc, selon Sobieranski, un organe régulateur pour les sels et l'eau de l'organisme dont l'augmentation produit une suractivité rénale. Cette activité excrétoire commence dans le glomérule, où s'éliminent les sels urinogènes, les substances colorantes et albuminoïdes circulant librement dans le sang ; dans des conditions pathologiques les tubuli contorti et les canaux droits peuvent aussi se charger de l'élimination de l'albumine.

Aux tubuli contorti est dévolu le rôle de *résorption* : c'est un appareil d'épaississement (Eindickungsapparat) tandis que le glomérule est un filtre à surface variable grâce à la contraction ou au relâchement des vaisseaux sanguins.

Le sang, par la perte constante en eau et sels change continuellement de composition, d'où changement de vitesse circulatoire, par conséquent changement d'émission de l'urine, ce qui concorde avec l'opinion du regretté prof. Schiff que pour la fonction rénale, la vitesse du courant joue un rôle bien supérieur à la pression sanguine.

Un vrai diurétique doit augmenter non seulement la proportion d'eau dans l'urine, mais aussi celle de toutes les parties constituantes, de tous les déchets organiques et, dans les cas pathologiques, de tous les principes anormaux (Prof. Manasseïne).

L'indication des diurétiques est assez étendue dans les maladies hydropigènes. Dans la lithiase rénale, dans la goutte, dans les auto-intoxications, dans les cas d'empoisonnement par des substances étrangères à l'organisme, les diurétiques ont une importance d'autant plus considérable que certains d'entre eux appartiennent à la grande classe des hypercriniques, lesquels stimulent, en même temps, la fonction des autres glandes à conduit excréteur, telles que les glandes sudoripares, sébacées, etc.

D'après Wood (de Philadelphie) et Laure (de Paris), la médication diurétique a pour but : 1° De maintenir l'activité du rein ; 2° d'évacuer les liquides épanchés ; 3° de diminuer l'irritation des organes génito-urinaires ;

4° de modifier l'excrétion rénale, en s'opposant à la production exagérée de l'acide urique et des phosphates, et de prévenir ainsi la formation des calculs ; 5° de déterminer une dérivation sur les voies rénales ; 6° de hâter l'élimination des substances toxiques, étrangères à l'organisme ; 7° de dépurifier le sang des éléments morbides élaborés dans l'organisme et susceptibles de s'éliminer par le rein.

En résumé, la théobromine appartient à la classe des diurétiques directs agissant, tout d'abord, sur l'épithélium rénal. Nous allons analyser plus loin ses propriétés et son rôle thérapeutique.

LA THÉOBROMINE.

Pharmacologie et chimie.

Le théobroma cacao de la famille des Malvacées, tribu des Buettneriacées, est un grand arbre de dix mètres de hauteur, à feuilles alternes, simples, entières et penninerves, originaire de la zone tropicale de l'Amérique centrale (Mexique, Guyane, etc.). Le fruit est de la grosseur d'un grand citron ovoïde, allongé, mamelonné à sa surface, portant cinq côtes saillantes longitudinales et équidistantes, dans l'intervalle desquelles se trouvent cinq autres côtes à peine visibles ; le fruit frais est charnu, à couches externes épaisses, de couleur jaune ou orangé suivant l'espèce ; desséché, le fruit présente une seule coque foncée et dure ; il se rétrécit en bas et au sommet où il forme un cône court comme le citron. L'endocarpe

est indéhiscant et uniloculaire ; le fruit mûr et frais présente une pulpe aqueuse unissant les graines entre elles, placées dans le sens transversal du fruit. Ces graines, au nombre de trente à quarante dans chaque fruit, sont de grandeur d'une amande sans coque, comprimées, lisses et brunâtres à l'extérieur, ont un embryon de même couleur, odorant et de goût amer, qui s'accroît encore par la torréfaction et dû à la théobromine, c'est la *fève de cacao* qui sert à la préparation du chocolat, à l'extraction du beurre de cacao et de la théobromine. L'enveloppe en est blanche, malléable, à l'état frais, brune papyracée et cassante à l'état desséché et contient également de la théobromine, mais en petite quantité.

D'après l'analyse de Mitscherlich, le cacao contient :

Beurre	45	%	—	49	%
Fécule	14		—	18	
Matière albuminoïde. .	13		—	18	
» colorante.	3,5		—	5	
Cellulose.	5		—	8	
<i>Théobromine</i>	1,5		—	1,6	
Eau	5,6		—	6,3	
Glycose.	0,36				
Sucre de canne	0,26				

Pour l'extraction de l'alcaloïde unique (théobromine) du cacao, on a trois procédés, dont celui de Waskrestensky me paraît le plus simple : après l'avoir débarrassé de la matière grasse, on épuise le cacao par l'eau bouillante ; les malates, l'acide malique et les matières colorantes se dissolvent alors, on filtre ensuite et on ajoute de l'acétate de plomb dont l'excès après seconde filtration

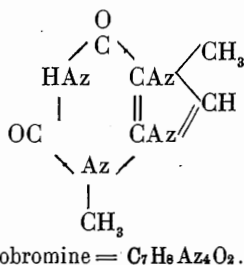
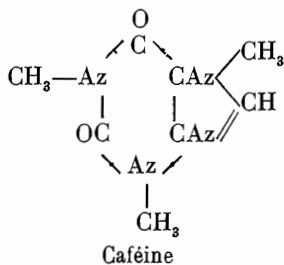
est enlevé par l'hydrogène sulfuré ; on évapore jusqu'à siccité, on reprend la masse par l'alcool bouillant, on laisse refroidir, le dépôt est formé par une poudre blanche cristalline à cristaux en aiguilles microscopiques rhomboïdes et anhydres. C'est la théobromine. Son goût légèrement amer ne se développe que lentement grâce à sa faible solubilité ; elle n'est pas altérable à l'air ; à 100° perd seulement 0,18 % de son poids ; à 200° devient brune ; à 290° se volatilise formant un sublimat cristallin et laissant un résidu de charbon. En la chauffant dans des tubes scellés on peut observer son point de fusion à 329-330° (Pictet).

La théobromine est insoluble dans l'eau froide et l'alcool ainsi que l'éther, un peu soluble dans l'eau chaude.

C'est une base faible, monoacide (d'après Pictet la théobromine est liée à l'acide malique dans le cacao), à réaction neutre, formant seulement avec des acides supérieurs des sels stables, qui se laissent dissocier par l'eau ; seul l'acide tannique forme un sel soluble dans l'alcool, dans un excès d'acide et même dans l'eau chaude. La théobromine ne se combine pas aux iodures alcooliques et possède des propriétés acides qui manquent à la caféine ; ses sels d'argent et de potasse chauffés à 100° avec l'iodure de méthyle donnent la caféine (Strecker).

La théobromine est la caféine dont un groupe méthyle est remplacé par un atome d'hydrogène (Fischer) et c'est un noyau alloxanique de la caféine qui est substitué par l'hydrogène, car la caféine chauffée avec du chlorate de potasse et de l'acide chlorhydrique se trans-

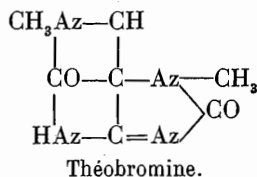
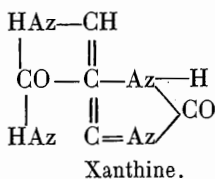
forme en diméthylallaxone et monométhylurée tandis que la théobromine dans des conditions analogues se transforme en monométhylalloxane et monométhylurée (Pictet).

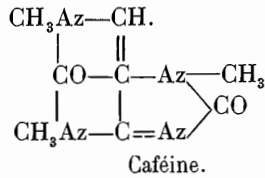


Emile Fischer en 1882, a le premier obtenu la théobromine synthétiquement en traitant un sel plombique de la xanthine par la chaleur et le iodure de méthyle; la masse est reprise ensuite par l'eau chaude et l'acide sulfurique, qui enlève les restes de plomb, évaporée après par l'ammoniaque, et la poudre jaunâtre cristalline, qui en résulte a toutes les propriétés de la théobromine.

Dans son récent travail sur la synthèse du groupe des caféiques (*Berliner Berichte*, 1897, Nov. Déc.), Fischer maintient l'opinion émise en 1882 sur la formation relativement facile de la théobromine par synthèse, ainsi que sa transformation en caféine, vu qu'uu groupe méthyle dans la théobromine se laisse facilement enlever et remplacer par d'autres groupes.

Formules de Fischer.





D'après Brissemoret (élève de Huchard), l'introduction d'un groupe méthyle dans une molécule de la série xanthique augmente le pouvoir dissolvant de l'eau sur cette molécule; la xanthine, premier terme de ce groupe exige 14,000 parties d'eau froide pour se dissoudre, la diméthylxanthine (théobromine) 16,000 parties, la triméthylxanthine (caféine) 93 parties d'eau froide.

La théobromine se dissout dans des lessives alcalines, propriété qui manque à la caféine et qui a servi pour base à la préparation de la diurétine.

Action physiologique.

Au point de vue physiologique, l'introduction d'un groupe méthyle dans la xanthine augmente son pouvoir convulsivant (Brissemoret)¹ ce qui concorde parfaitement avec les conclusions de Schröder, qui insiste sur le fait que la perte d'un groupe méthyle doit nécessairement changer les propriétés qualitatives de la caféine: celle-ci en effet a une action convulsivante manifeste,

¹ P. Binet dans ses recherches sur l'action physiologique de quelques anilides a émis l'opinion que l'action convulsivante de la méthylacétanilide pourrait être due à l'introduction du radical méthyle (CH₃) dans la molécule de l'acétanilide, mais l'introduction du même radical méthyle dans la formanylde ne lui ayant pas donné des résultats pareils il ne se prononce pas aussi catégoriquement que Brissemoret sur le pouvoir convulsivant du radical méthyle.

de sorte qu'il est obligé d'ajouter un narcotique pour affaiblir l'excitation du système nerveux central. L'administration de la théobromine à une grenouille, produit une forte contracture de la fibre musculaire, sans exciter les centres nerveux, ce qui se confirme aussi par l'expérience sur le lapin; même à dose mortelle 4 ou 6 fois plus considérable que celle de la caféine, les convulsions n'apparaissent qu'en cas de résorption très rapide par irritation réflexe de la moelle épinière, habituellement les animaux succombent avec tous les symptômes de la paralysie du système nerveux.

Von Schröder combat vivement l'opinion de Mitscherlich, que l'effet toxique de la théobromine est un peu plus faible que celui de la caféine, c'est-à-dire qu'il y a des convulsions après absorption rapide d'une grande dose de théobromine et affaiblissement musculaire, courbature et ralentissement de l'activité cardiaque à faible dose; il définit la dose mortelle pour la grenouille à 0,05, tandis que Albers de Bonn dit qu'une dose de 2 gr. n'est pas toxique pour le même animal.

L'opinion de Schröder se trouve soutenue par des nombreuses expériences de Bennet de Londres qui conclut, que le groupe des caféiques produit à haute dose une anesthésie totale, des contractures tétaniques, paralysie des cordons postérieurs seuls de la moelle ainsi que celle des nerfs périphériques sensitifs, mais est sans action sur les cordons antérieurs ni sur les nerfs moteurs; ne produit donc pas de paralysie musculaire.

Il ajoute entre autres symptômes, dont l'énumération me paraît longue et inutile, que ce groupe augmente

d'abord l'énergie et la fréquence des pulsations cardiaques et excite le centre vasomoteur et cela nous conduit vers une question sur la solution de laquelle les auteurs ne sont et ne seront probablement jamais d'accord.

Vu l'absence des nerfs sécrétoires proprement dits dans le système rénal, autrement dit, grâce à l'impossibilité d'avoir démontré l'existence de ces nerfs, il ne reste que deux voies par lesquelles l'action d'un diurétique pourrait se faire : l'irritation du centre vasomoteur ou celle de l'épithélium rénal. Où donc se manifeste l'influence prépondérante de la théobromine? Produit-elle une augmentation de pression par tonification directe du muscle cardiaque et l'excitation centre vasomoteur, comme l'affirme Pawinski et la théobromine pourrait alors être rangée parmi les diurétiques cardiaques comme le croit Geisler? Ou bien est-elle un diurétique direct, agissant exclusivement sur l'épithélium rénal?

Les auteurs allemands: Gram, Schröder, Cohnstein et Hoffmann nient absolument toute action de la théobromine sur la pression sanguine, l'activité cardiaque et la régularité du pouls et cette opinion est énergiquement soutenue par les auteurs français comme le prof. Sée et Huchard qui a trouvé, au contraire, une diminution de pression sanguine après l'administration de la théobromine à ses malades.

Bardet, dans son rapport à la Société de Thérapeutique (12 février 1896), n'admet pas cette manière de voir. Il insiste sur le fait que si la théobromine était un diurétique rénal, elle devrait nécessairement altérer l'épithélium d'une façon dangereuse; or, comme cet

épithélium joue un rôle passif dans l'activité fonctionnelle du rein, la diurèse ne pourrait s'établir qu'après irritation des vasomoteurs.

A cela on pourrait objecter que, si l'influence de la théobromine était néfaste pour l'intégrité du parenchyme rénal, les nombreux essais sur son action qui dureraient parfois des semaines entières, pourraient nécessairement aboutir à une néphrite, ce qui n'est soutenu par aucun fait clinique ; à deux de nos malades ((obs. II et IV) on administra de la théobromine, chez la première pendant trois semaines, chez la deuxième pendant 16 jours sans discontinuer, à dose faible c'est vrai (1.50) mais sans qu'aucun symptôme de néphrite soit venu confirmer l'opinion de Bardet.

Il m'était malheureusement impossible de vérifier à l'aide d'un sphygmomanomètre l'augmentation de pression après l'administration de la théobromine, comme l'a fait Margoulliss et tant d'autres ; mais l'examen ordinaire et quotidien du pouls a montré, qu'à mesure que les œdèmes disparaissaient, l'activité du cœur se régularisait, le pouls devenait moins fréquent et plus ample. Chez une de mes malades (obs. I), à son entrée à l'hôpital l'arythmie et la fréquence des battements cardiaques étaient extrêmes, les pulsations radiales étaient incomptables par le fait de leur irrégularité, et au bout d'un mois de traitement théobromique l'arythmie avait disparu, le pouls est devenu moins fréquent et plus régulier. Le même fait a pu être noté chez une autre malade (obs. III) chez laquelle l'arythmie céda à la médication un peu plus lentement que dans le premier cas, mais a disparu vers la fin du traitement et le pouls

se régularisa ensuite. La conclusion de Cohnstein paraît donc très plausible, à savoir que chez l'homme bien portant (suivant les résultats de ses expériences) il n'y a pas trace d'augmentation de pression sanguine avec la médication en question, et que dans les cas d'hydropisie cardiaque grave, le cœur et les vaisseaux se trouvent dans des conditions trop anormales pour qu'on puisse contrôler si c'est à la médication seule ou à la circulation améliorée par elle qu'est due l'augmentation de tension.

C'est évidemment à cette dernière cause qu'il faut attribuer cette augmentation de pression, car, en provoquant une forte diurèse la théobromine fait diminuer les œdèmes, les hydropisies et les obstacles qui s'opposaient au fonctionnement du cœur ayant disparu, il en résulte son activité plus normale et plus énergique.

S'il en était autrement, c'est-à-dire si la théobromine avait une influence directe sur le cœur, son administration continue devrait invariablement amener de l'affaiblissement, de la fatigue du cœur. Qu'est ce que nous dit à ce propos la clinique ? Dans les premières trois observations, le cœur redevient arythmique non pendant la médication, mais après sa cessation, quand les œdèmes sont revenus indiquant le retour de l'obstacle au fonctionnement normal du cœur ; en outre pendant l'administration soutenue, les battements cardiaques ne faiblissent pas, ne deviennent pas plus espacés comme ce serait le cas avec la digitale, mais ils deviennent plus énergiques, plus distinctes et plus réguliers, à mesure que l'organisme se débarrasse de son excès d'eau (obs. I et III). Cela s'est observé chez presque tous les malades soumis au traitement en question. Mais il y a un organe qui se

fatigue par la médication prolongée de la théobromine, c'est le rein; encore une preuve que l'action du remède se limite au rein.

Quand le malade arrive dyspneïque, œdématié et arythmique et qu'il est soumis à la médication en question pour la première fois, l'action de la théobromine, dans la plupart des cas est prompte et manifeste : la diurèse monte à trois ou quatre litres, l'œdème et l'oppression diminuent, le cœur se régularise, l'état général s'améliore, mais aussitôt l'administration interrompue, on voit revenir les mêmes phénomènes : œdème, anasarque, etc. ; à la seconde administration la courbe de l'urine remonte encore, mais à une hauteur un peu moindre que la première fois, ensuite elle baisse encore, et lorsqu'on administre la théobromine d'une façon continue on observe souvent que la courbe d'urine ne s'élève plus au-dessus du taux normal. A quoi pourra-t-on attribuer ce fait si ce n'est pas à la fatigue de la cellule épithéliale, incapable de réagir contre le stimulant aussi énergiquement qu'au début ?

D'autre part la raison de cette diminution progressive de l'urine pourrait résider dans le fait que l'organisme s'étant préalablement débarrassé de son trop-plein n'a plus grand'chose à fournir, mais alors pourquoi dans les observations II et V l'ascite et la pleurésie persistent-elles malgré la médication continue de la théobromine ?

C'est en partie grâce à l'inactivité du parenchyme épuisé par le long travail, en partie, comme croient quelques auteurs, sans en expliquer la raison, par ce que la théobromine reste inactive dans les épanchements survenus par suite d'inflammation des séreuses.

Il y a encore un fait qui démontre, que l'action de la théobromine n'est pas aussi inoffensive pour le rein et surtout pour le rein malade que le croyait G. Sée.

Quelques auteurs particulièrement Huchard, ont noté des cas d'augmentation de la quantité d'albumine dans l'urine par la médication théobromique. Huchard cite trois cas de malades cardiaques et albuminuriques arrivés à la période d'asystolie, chez lesquels l'administration de la théobromine a provoqué une augmentation de la quantité d'albumine de trois, deux, un gr., au moment même de résorption des œdèmes et des anasarques, c'est-à-dire quand l'action du diurétique était à son maximum.

L'auteur fait à ce propos deux suppositions : 1° ou bien la théobromine à elle seule est capable d'augmenter l'albuminurie, 2° ou bien elle le fait indirectement par suite de résorption des liquides ascitiques s'éliminant par le rein.

Si on admettait la première supposition, toute la théorie, si soigneusement bâtie sur l'inocuité de la théobromine pour le parenchyme rénal s'écroulerait nécessairement, et il faudrait la classer parmi les diurétiques altérant la structure du rein comme le croit Bardet ; pourtant la clinique ne confirme pas cette opinion. Dans trois cas (obs. I, III, V), l'albumine qui était au début de 2,50 ‰, monte dans le premier cas jusqu'à 3,50 gr. pendant la forte diurèse, subit ensuite des oscillations faibles, et descend à 0,50 et 0,25 ‰ ou traces et cette diminution graduelle marche de pair avec l'amélioration de l'état général.

Mais le résultat sera autre si on prescrit de la théobro-

mine à des personnes atteintes de néphrite parenchymateuse, surtout chronique et même mixte (obs. VII).

En règle générale, l'action complète de ce diurétique ne se manifeste qu'à condition, que l'épithélium rénal soit intact, car si la cellule est préalablement malade, elle n'est plus apte à réagir contre ce stimulant, et dans bien des cas le malade meurt avec tous les symptômes d'intoxication urémique, comme c'est arrivé avec une malade (obs. VII), à laquelle on avait administré successivement tous les diurétiques sans aucun résultat.

Dans les cas où l'on constate l'augmentation de l'albumine en même temps que celle de la quantité d'urine on pourrait admettre que l'action du médicament porte à la fois sur les parties saines et les parties quoique altérées, mais encore capables de réagir, en excitant ainsi la fonction physiologique et la fonction pathologique de l'appareil rénal.

Ainsi pourrait s'expliquer l'influence nuisible de la théobromine dans les trois cas de Huchard et dont nous n'avons pas eu l'occasion d'observer un seul exemple à l'Hôpital cantonal de Genève.

La seconde hypothèse que l'augmentation de l'albumine peut être due à la résorption des liquides hydropiques s'éliminant par le rein, est très plausible, mais dans la littérature on ne trouve pas des cas d'apparition d'albuminurie chez les cardiaques sans lésion rénale, comme cela devrait avoir lieu; chez notre malade (obs. IV) l'augmentation d'albumine pendant la disparition des œdèmes était trop minime pour qu'on puisse se prononcer sur ce sujet (de 0,50 ‰ elle allait jusqu'à 0,80 ‰).

Un autre fait observé par Margouliss (Thèse 1896)

c'est l'augmentation de la quantité d'urée par la médication théobromique ; en effet, chez deux malades (obs. I et II) l'urée, qui chez la première était de 12 gr. au début et chez la deuxième de 2.50 ‰, monta dans les intervalles de la médication théobromique à 18 ‰ dans le premier cas et à 32 ‰ dans le deuxième cas, ce qui s'explique en partie par la résorption des albuminoïdes hydriques dans l'organisme, en partie par l'amélioration de la nutrition générale, en partie aussi par la suractivité du foie, hypertrophié dans les deux cas.

L'action physiologique prédominante et sans contre-dit la plus importante de la théobromine par rapport à la caféine est la diurèse précoce, diurèse qui s'établit au bout de trois et quatre heures après l'administration de la première dose, quelquefois le lendemain, diurèse qui dure tout le temps du traitement et se prolonge même 24-36 heures après cessation de l'administration. Cette diurèse peut atteindre 10 ‰ du poids total du corps, tandis que celle de la caféine n'arrive qu'à 5-6 ‰ et encore faut-il mettre 1 ‰ au compte du narcotique associé (Schröder).

La théobromine peut être administrée pendant des semaines entières sans produire de phénomènes d'accumulation ou d'intoxication, ni d'excitation nerveuse ; dans un cas (obs. III), la malade l'exigeait même en insistant sur le fait que la respiration et le sommeil s'amélioreraient notablement avec cette médication. Cette absence d'inconvénient a permis à Huchard de l'administrer d'une façon continue associée au phosphate de soude (« Quelques mots sur la médication diurétique et la théobromine. » Huchard.)

L'opinion des auteurs que l'accoutumance de l'organisme est nulle pour la théobromine, ne se confirme pas par les données cliniques, car non seulement l'affaiblissement graduel de l'action diurétique du médicament observé dans presque tous les cas (Courbes) peut être en partie mis au compte de l'accoutumance, mais en outre l'inconvénient prédominant de cette médication, soit la céphalée, accusée par trois malades (obs. I, III et VI) disparaissait à mesure que l'organisme s'habituaît au médicament. A ce propos l'observation III est particulièrement intéressante : la malade souffrait à plusieurs reprises des maux de tête caractéristiques, qui par leur persistance causèrent de l'insomnie si bien que la malade prenait le remède à contre cœur. Mais au bout de quelques jours de traitement, la céphalalgie diminuait de plus en plus et disparaissait au moment où la médication théobromique était la plus soutenue.

C'est donc à l'accoutumance progressive de l'organisme pour le médicament qu'il faut attribuer la disparition de la céphalée dans ce cas, ainsi que dans les deux autres, où elle était d'ailleurs assez faible.

Un autre inconvénient observé chez deux malades (obs. I et III), était une ardeur à la gorge, une sorte d'irritation allant parfois jusqu'à produire des vomissements aqueux (obs. I).

Sauf ces inconvénients qui, comme on le voit, n'ont jamais été aussi invincibles comme chez quelques malades de Huchard qui a dû interrompre la médication, la théobromine ne produit aucun effet toxique ce qui était relevé déjà par Schröder. Cet auteur insiste beaucoup sur l'absence de phénomènes d'empoisonnement par la

théobromine même à dose maximale 66 gr. pro die, en ajoutant que s'il en était autrement, l'emploi si répandu du cacao et du chocolat devrait nécessairement produire des accidents.

Il se base en outre sur ses expériences sur des lapins, chez lesquels l'effet diurétique de la théobromine est double en comparaison avec celui de la caféine et pourtant ils n'ont jamais montré des symptômes d'intoxication. Quant à l'élimination de la théobromine, quelques auteurs (comme Villejean) croyaient d'abord, qu'elle s'éliminait entièrement par les urines, tandis que d'autres, comme Boudzynski et Gottlieb (Deutsche chem. Geschichte 1895 et XXVIII) admettaient qu'elle se transformait dans l'organisme animal particulièrement chez le chien en une sorte de méthylxanthine. Leurs recherches ont été continuées par Brissemoret (interne en pharmacologie de Huchard) sans résultats appréciables et ce n'est que Albanesé (« Ueber das Verhalten des Coffeins und Theobromins im Organismus) qui a définitivement tranché la question en trouvant que la théobromine est éliminée en nature par les urines dans la proportion de 80 %, se transforme dans l'organisme en monométhylxanthine stade de transition de l'urée.

Cette transformation de la théobromine qui chez le chien est totale avant d'arriver au rein explique le fait que l'action diurétique est nulle chez cet animal. Pour nous c'est une preuve de plus que l'action de la théobromine se limite exclusivement au rein.

La théobromine ne s'élimine pas par l'intestin (Albanesé).

Applications thérapeutiques.

Au point de vue clinique le traitement des anasarques, quelle qu'en soit la cause, présente parfois des difficultés insurmontables : tantôt c'est un cardiaque chez lequel la digitale ne produit plus d'action, tantôt c'est un brigh-tique chez lequel les toniques sont inutiles, parfois même dangereux par l'irritation consécutive du parenchyme rénal préalablement altéré ; dans ces cas difficiles, il faut avoir recours à la théobromine, comme à un « médicament bon et fidèle » (Robin, *Thérapeutique*). En effet, pour ne citer qu'un exemple, quand la malade de la salle 32 (obs. IV) s'est présentée, son organisme était absolument réfractaire à l'action de la digitale, employée depuis longtemps et ce n'est qu'à l'aide de la théobromine que l'équilibre s'est graduellement rétabli ; les exemples de ce genre abondent dans la littérature.

En même temps nous avons remarqué chez la même malade que quand par suite de sa longue administration, l'action de la théobromine était épuisée, il suffisait de donner pendant 2 ou 3 jours de la digitale pour que la théobromine récupère son action. La digitale, tout en restant impuissante au point de vue de la diurèse, avait facilité, avait pour ainsi dire préparé la voie pour l'action subséquente de la théobromine.

Ce fait curieux a été relevé par Baronaki (Thèse 1898) dont les conclusions sont particulièrement intéressantes : selon lui, le traitement idéal de l'asystolie chronique des vieillards, asystolie accompagnée d'œdème et d'hydropisie serait de donner 30 gouttes de teinture de digi-

tale avec le régime lacté et de continuer avec la théobromine aussi longtemps que possible ; aussitôt les phénomènes de fatigue rénale survenus, cesser la théobromine et donner de l'iodure.

Avec ce mode de traitement de l'asystolie chronique, habituellement rebelle à toute autre médication, Baronaki a pu assister à des cas de véritable résurrection.

Il conseille en outre, si l'action de la digitale est nulle, de faire une saignée ou des mouchetures avant d'administrer la théobromine, qui, à elle seule, n'était pas apte à donner au cœur l'impulsion nécessaire dans certains cas.

La médication théobromique nous a donné de très bons résultats dans presque tous les cas d'hydropisie cardiaque d'origine valvulaire avec arythmie, le cœur ayant sous son influence peu à peu recouvré son énergie et sa régularité (obs. I, II, III, IV), surtout lorsqu'il n'y avait pas de complication sérieuse des autres organes (obs. I). Dans l'observation II, où il y avait une hypertrophie considérable du foie avec ascite, la médication n'a rien changé, ni le volume du foie, ni l'ascite ; seules les parois abdominales atteintes d'œdème dur sont devenues plus souples vers la fin du traitement.

La plupart des auteurs sont d'accord sur le fait que les épanchements dus à l'inflammation des séreuses ne cèdent que rarement à cette médication et seulement lorsque les phénomènes inflammatoires ont disparu (Hoffmann). Dans les hydropisies d'origine cardiaque dues à l'altération du myocarde, l'effet favorable ne se manifeste qu'au début de cette altération, quand le muscle n'étant pas encore très épuisé, est capable de récu-

pérer la fonction ; mais il en est autrement quand la musculature a déjà subi la dégénérescence graisseuse ou scléreuse, là, l'action de la théobromine est nulle car tout effort de la part de cette musculature ne fait qu'augmenter son impuissance.

Quand notre malade (obs. VII) s'est présentée avec tous les signes de la dilatation et sclérose du cœur droit et du système veineux entier, avec congestion viscérale et néphrite mixtē, on a essayé tous les moyens thérapeutiques, tous les diurétiques y compris la théobromine sans succès : l'impuissance cardiaque jointe à l'impuissance rénale étaient trop avancées pour céder à la médication et la malade est morte avec tous les symptômes de l'intoxication urémique.

La même conclusion peut être appliquée aux affections rénales. Au début du Brightisme l'action de la théobromine peut être très favorable (obs. VI) ; dans la néphrite chronique ou parenchymateuse elle est nulle pour les causes énumérées. La néphrite interstitielle suite d'artériosclérose se prête très bien à cette médication par la régularisation de circulation.

Quant à la *dose* de théobromine, son action ne se manifeste pas au-dessous de 1,50 gr. et atteint son maximum à 6 gr. par jour d'après Huchard, à 5 gr. d'après Sée, à 3 d'après Baronaki, à la Clinique médicale de Genève on n'a jamais dépassé la dose de 3, rarement 4 gr. pro die, voilà pourquoi on n'a aussi jamais pu noter une diurèse de 5-6 litres comme tant d'auteurs l'ont observé. En tout cas il est prudent de ne pas la donner d'une façon prolongée par crainte de fatiguer le rein, mais on peut aller jusqu'à la dose massive pendant

4-6 jours et cesser ensuite. On commence d'habitude par un gr. en l'associant au régime lacté en cas d'albuminurie prononcée, autrement le régime n'a aucune influence sur la médication.

La théobromine pure est à préférer à son sel double la diurétine dont les nombreux inconvénients vont être exposés plus loin.

La diurétine et ses inconvénients.

Au point de vue chimique, la diurétine est un sel double de théobromine et de salicylate de soude, dont la solubilité est le seul avantage, aussi l'usage de ce sel est-il bien plus répandu que celui de la théobromine pure et nous verrons toutefois qu'elle ne mérite pas cette préférence.

Pour préparer la diurétine on doit dissoudre une molécule de théobromine dans de la soude caustique et à la théobromine sodique ainsi obtenue ajouter une molécule de salicylate de soude, c'est la « diurétine vraie, » la diurétine de Knoll qui, pour être active, doit contenir de la théobromine en proportion de 50 %.

Il en existe encore une autre, la « diurétine fausse » (G. Sée), dans laquelle la théobromine à 18 % est dissoute dans de la soude caustique à 4 % et associée au salicylate de soude à 16 %. En tout cas ces produits ne sont pas des combinaisons chimiques stables, mais de simples dissolutions fortement alcalines, très altérables à l'air et se laissant facilement décomposer par tout acide, même par CO_2 , de façon que les potions de diurétine s'altèrent au bout de 24 heures et ont en outre une saveur assez désagréable, vu qu'elles ne se laissent

pas associer aux sirops de fruits. D'après Brissemoret la diurétine serait un produit mal défini dont l'application présente bien des incompatibilités.

Au point de vue de son action physiologique, les nombreuses expériences de Gley, de M^{me} Kouindjy-Pomerantz et de Sabachnikoff ont prouvé la toxicité parfaite de la diurétine chez le chien ; par des doses successives de 1 gr. par jour, M^{me} Pomerantz a observé tous les symptômes de l'asphyxie ; il y avait d'abord une agitation extrême suivie de rigidité des membres, de tremblement, des convulsions et la mort par arrêt du cœur et de la respiration le 6^{me} jour.

Elle évalue la dose toxique à 1 gr. par kilogramme d'animal. A l'autopsie le cœur était en systole, les poumons rouges-briques, les vaisseaux rénaux périphériques fortement injectés.

Sabachnikoff (Thèse inaug. 1893) estime à 0,07 le coefficient minimum de toxicité de la diurétine et remarque en outre que l'action diurétique de la diurétine chez le chien est nulle ; au contraire il paraît y avoir diminution d'excrétion rénale de sorte que, pour la faire augmenter il ajoute à la diurétine un narcotique, chloral ou morphine, ou bien il fait la section du vague, du splanchnique, voire même des hémisphères cérébraux pour provoquer la diurèse. La diurétine, d'après cet auteur, est un toxique du système nerveux ; à dose minimale elle excite le cerveau, en injection sous-cutanée elle produit une accélération de battements cardiaques avec abaissement consécutif de la tension artérielle.

A petite dose, elle active la respiration, à dose élevée

elle produit de la dyspnée, il y a en outre augmentation de la température de 1° dans le premier cas et de 3-4° dans le second cas.

En injection sous-cutanée la diurétine produit une réaction locale défavorable; il s'y forme un abcès, malgré toutes les précautions antiseptiques (M^{me} Kouindjy).

Au point de vue de son application clinique, l'action diurétique étant en raison directe de sa richesse en théobromine, il est évident que pour avoir des résultats favorables, la dose de diurétine doit être doublée et même triplée, allant jusqu'à 6 gr. par jour, ce qui ne fait qu'augmenter son action nuisible sur les fonctions digestives et circulatoires.

En effet, les auteurs tout en vantant l'innocuité et la force diurétique de la théobromine natrio-salicylée, sont d'accord quant aux complications et effets secondaires.

Drosdowsky, tout en ayant observé chez quelques malades une amélioration de l'état général, de la dyspnée et de la toux sous l'influence de la diurétine, a noté comme effets secondaires des vertiges avec bourdonnement d'oreilles, de la céphalalgie et dans un cas un étourdissement si fort qu'on a dû interrompre le traitement. Il en conclut que la diurétine est un moyen thérapeutique assez incertain, nullement capable de remplacer l'adonis vernalis ou la digitaline comme le croyaient beaucoup d'auteurs, mais au contraire n'agissant que dans les intervalles de la médication par la digitaline par l'amélioration de l'état général et l'augmentation de la diurèse.

Gcisler a observé dans le service de Tschoudnowsky à Pétersbourg, chez les malades traités pendant huit

jours par la diurétine, une accélération considérable du pouls, atteignant parfois 188 pulsations par minute, de la cyanose, de la dyspnée, de la diarrhée profuse, de la soif et de la céphalalgie; tous ces symptômes se sont montrés dans un tiers des cas sur 31 malades; en outre, il a noté de l'hyperpression (tandis que Drosdowsky observe un abaissement de pression et de la fréquence du pouls) de l'arythmie et de la tachycardie.

Höhn relate le cas d'un malade atteint d'emphysème pulmonaire et de dilatation du cœur traité par la diurétine en solution aqueuse à 5 % par cuillerée toutes les heures. Quand la dose eut atteint 25 gr., le malade accusa des douleurs de tête insupportables, des nausées, des vomissements avec berlue, énervement et angoisse, telles que tout l'entourage en fut effrayé, on cessa alors le remède pendant 2 jours et l'ayant prescrit de nouveau, les mêmes phénomènes alarmants se sont reproduits.

Le prof. Demme, de Berne, a beaucoup employé la diurétine chez les enfants atteints de néphrite postscarlatineuse, de péritonite chronique ou de pleurésie et conseille de ne jamais l'employer chez des enfants âgés moins de deux ans, par suite des troubles digestifs et de forte irritation de la muqueuse intestinale qui en résultent. Chez les enfants plus âgés, il a observé une augmentation de fréquence du pouls, de la diarrhée, des vomissements et une fois même un exanthème rubéoliforme généralisé.

Hare (*Thérap. Gaz.* 11 Mars 1892) s'oppose énergiquement à tout emploi de la diurétine, en se basant sur les résultats négatifs qu'elle lui avait donnés dans quatre cas d'oligurie.

D'après Frank, la diurétine provoque toujours des diarrhées profuses favorisant parfois son action antihydropique et des vomissements intenses, de sorte qu'il se trouve obligé de l'associer à la digitaline pour affaiblir l'effet secondaire du médicament.

Nickstædt (Erlanger Klinik) trouve que l'administration de la diurétine à la dose de 4 gr. à des personnes bien portantes ou malades provoque invariablement de la céphalalgie, du malaise et de la faiblesse générale, l'expulsion de glaires ou des vomissements abondants de façon qu'il ne s'en servait que dans les rares cas où les autres diurétiques restaient sans action.

Schneider a observé l'accélération du pouls allant jusqu'à l'arythmie et imposant aussitôt un changement de la médication.

Sievers et Tallqvist ont observé des phénomènes fâcheux immédiatement après l'administration du remède, soit céphalalgie, nausée, vomissement, etc.

On voit par ce court aperçu des opinions des différents auteurs que la médication par la diurétine présente de réels dangers grâce à ces complications bien plus sérieuses que celles de la théobromine qui n'a à son passif que la céphalée en casque et l'ardeur à la gorge.

L'action prédominante étant la diurèse, exclusivement due à la présence de la théobromine dans la diurétine, il est évident que l'adjonction de soude caustique et de salicylate de soude capables de produire tous les inconvénients sus-mentionnés, paraît absolument inutile et dans certains cas même dangereuse; par conséquent il serait plus prudent de la bannir complètement de la thérapeutique au profit de la théobromine.

Conclusions.

1° La théobromine a une action diurétique qui trouve la principale indication dans les hydropisies.

2° Elle fait disparaître les œdèmes, que leur pathogénie soit cardiaque ou rénale.

3° La diurèse provoquée par la théobromine peut agir favorablement sur le cœur et le rein en diminuant la tension sanguine et en régularisant la circulation.

4° Mais cette action sera nulle si ces organes sont profondément altérés, ainsi dans la dégénérescence graisseuse ou scléreuse du myocarde et dans les néphrites chroniques parenchymateuses ou interstitielles.

5° Dans ces cas, l'action de la théobromine peut même être nuisible par la fatigue consécutive de ces organes.

6° La théobromine ne doit être prescrite que pendant quelques jours consécutifs pour être reprise après quelques jours de repos.

7° Son administration à forte dose peut donner lieu à une céphalalgie en casque, à une ardeur à la gorge parfois accompagnées de vomissements. Son administration prolongée produit de l'accoutumance, pendant laquelle les phénomènes théobromiques : céphalée, ardeur à la gorge ainsi que la diurèse ne se produisent plus.

8° La théobromine est en tout cas préférable à la diurétine dont l'usage doit être abandonné.

OBSERVATION I (personnelle).

(Service du prof. Revilliod. Interne D^r Wiki.)

M^{me} Susanne Sch., 58 ans, entre le 10 novembre 1897, salle 36.

Diagnostic. Cardiopathie, arythmie, hypertrophie du foie.

La malade entre pour la 5^{me} fois à l'Hôpital, où elle a été traitée : 1^o en 1881 pour les suites d'une péritonite puerpérale ayant amené de l'anémie et de la myocardite; 2^o pour une pleurésie gauche, infarctus du rein et de la rate, thrombus fémoral. Revient pour la 5^{me} fois à l'Hôpital avec œdème des membres inférieurs et des parois abdominales, forte oppression et anurie.

Status actuel. Facies hémaphéiques, forte dyspnée.

Cœur excessivement arythmique, bruits faibles, éloignés, pas de souffle net; par moments on entend mais pas bien distinctement un bruit de roulement présystolique. Pouls irrégulier rapide, incomptable. Fort œdème des membres inférieurs et des parois abdominales.

Poumon. Matité cardiaque normale; râles d'œdème aux bases, toux faible le matin suivie d'expulsion des glaires. La dyspnée est très prononcée, surtout la nuit; orthopnée.

Urine rare 100-500 gr. neutre, trouble, pâle, avec cylindres hyalins, albumine 2 ‰.

17	novembre	on administre	de la théobromine	1 gr.
18	»	»	»	2 »
19	»	»	»	3 »
20	»	»	»	3 »
21	»	»	»	2 »
22	»	»	»	1 »

L'urine monte jusqu'à 3000 gr. sans compter l'urine perdue par les selles; l'albumine de 2 gr. monte à 3,50‰. La malade se plaint de maux de tête.

Après un intervalle de 2 jours, on recommence la théobromine pendant 5 jours sans dépasser la dose de 3 gr. pro die. La respiration s'améliore, les maux de tête disparaissent, l'albumine baisse un peu. Après une constipation opiniâtre survient une diarrhée profuse qui rend difficile le compte de l'urine. Après un repos de 4 jours la théobromine est prescrite de nouveau, l'œdème des jambes disparaît, mais le cœur est encore arythmique et rapide, il y a encore des accès de dyspnée pendant la nuit, mais la malade sent un soulagement considérable, surtout depuis que la diarrhée s'est arrêtée. La quantité d'urine dépasse 3500 gr., la quantité d'albumine diminue tandis que celle de l'urée augmente, allant jusqu'à 18‰.

1^{er} décembre. La dyspnée devient de plus en plus rare, l'arythmie est peu prononcée, les bruits du cœur s'entendent mieux, l'appétit est bon, mais la malade refuse le régime lacté. Les selles sont fréquentes mais pas diarrhéiques, en faisant perdre en même temps beaucoup d'urine.

17 décembre. L'urine diminue de nouveau et on pres-

crit la théobromine pendant 5 jours à dose maximale de 2 gr. L'état général s'améliore; malgré la faiblesse, la malade peut se lever et marcher, bien que sa jambe gauche soit encore œdématiée.

22 décembre. La dyspnée augmente ainsi que l'œdème. On donne de la digitale (1 gr. pour 3 jours) qui provoque une assez bonne diurèse.

8 janvier 1898. On prescrit la théobromine pendant 5 jours à dose maximale de 3 gr.; l'urine monte à 3800 gr.

La malade accuse une sensation de chatouillement, de l'ardeur à la gorge qui provoque des vomissements glaireux. Il y a un peu de toux. La quantité d'albumine baisse jusqu'à 0,80 ‰ et va en diminuant pendant toute la durée du traitement.

L'urine, sans augmenter notablement par la théobromine qui est administrée à des intervalles de plus en plus éloignés, reste stationnaire en quantité normale de 1500 gr. Pas d'œdème ni de dyspnée, état général satisfaisant.

10 février. Le cœur étant redevenu irrégulier, la dyspnée et l'œdème ayant réapparu, on prescrit un gramme de digitale. La diurèse atteint 2800 gr.; l'état général, malgré quelques points au niveau de la base droite et un léger obscurcissement du murmure vésiculaire au même endroit, se maintient si bien que la malade peut s'occuper des quelques travaux manuels, peut sortir et faire des promenades. L'œdème a complètement disparu, l'arythmie a diminué, les râles d'œdème aux bases pulmonaires sont imperceptibles, la respiration n'est gênée que pendant les temps humides quand

la malade reste longtemps dehors ; enfin, elle demande son exeat pour entrer dans l'Hospice des convalescents le 1^{er} juin 1898.

Cette observation nous fournit une preuve du service réel que peut rendre la théobromine, administrée à des intervalles éloignés et chez des personnes sans lésion avancée du cœur.

OBSERVATION II (personnelle).

(Service du prof. Revilliod ; interne D^r Wiki).

Eugénie B..., 16 ans, entre le 10 octobre 1897 dans la salle 36.

Diagnostic : insuffisance et rétrécissement mitral, ascite chyloforme, foie hypertrophié, cyanose, asphyxie, albuminurie. N'a jamais fait de maladie sérieuse jusqu'en février 1895, où, après avoir été dans l'humidité, elle a eu une attaque de rhumatisme généralisé dont elle a souffert tout l'hiver. L'été suivant, son état s'améliora, puis sont survenues des palpitations accompagnées d'essoufflement sans œdème. En hiver 1896-1897, les douleurs dans les genoux l'ont forcée de garder le lit pendant trois mois ; après une légère amélioration survient l'œdème des jambes avec ascite, cyanose. C'est alors qu'on la fait entrer à l'Hôpital, le 10 octobre 1897.

Status actuel. Jeune fille maigre, haletante, dyspnéique, pommettes et lèvres fortement cyanosées, yeux cernés et enfoncés, extrémités inférieures froides et

œdématisées, ventre énorme par ascite et œdème des parois.

Le cœur est hypertrophié, la pointe abaissée et déviée à gauche ; on constate un souffle systolique et prédiastolique. Les veines thoraciques sous-cutanées sont très développées indiquant une pression anormale dans le tronc brachio-céphalique gauche surtout. Le pouls est petit, dépressible et rapide.

Les poumons sont congestionnés vers les bases, il existe une légère toux et forte dyspnée.

La langue est rouge, sèche ; il y a de l'anorexie.

A l'arrivée de la jeune malade on fait une paracentèse qui donne 5.000 gr. d'un liquide jaunâtre, trouble, homogène, ne filant pas par l'ammoniaque et se couvrant d'une pellicule crémeuse au repos, l'orifice de la ponction donne issue à une quantité considérable de ce liquide pendant la nuit. Après administration d'une potion d'infusion de digitale et d'oxymel, l'état général s'améliore, la cyanose disparaît, la dyspnée diminue ; mais au bout de quelques jours le ventre se remplit de nouveau, l'œdème des membres inférieurs persiste, il survient même l'œdème du bras gauche, la quantité d'urine descend à 300 gr., contient 0,7^o/₁₀₀ d'albumine et 11,4^o/₁₀₀ d'urée ; la langue devient sèche, le pouls mou et inégal, on note des faux pas du cœur, l'œdème pulmonaire se manifeste à gauche, la congestion est forte aux bases. On prescrit de la théobromine :

22	octobre,	1 gr.
23	»	2 »
24	»	3 »
25	»	3 »
26	»	2 »
28	»	1 »

La quantité d'urine monte immédiatement à 2800 gr., les jambes désenflent, le ventre diminue, l'état général s'améliore. On cesse la théobromine et on donne la digitaline d'Homole et Quevenne, 0,001 par jour pendant 15 jours ; la diurèse diminue, 750 gr. ; l'œdème augmente, la dyspnée réapparaît bien que le pouls se régularise. On recommence la théobromine :

20 novembre,	2 gr.
21 »	3 »
22 »	4 »
23 »	3 »
24 »	2 »
25 »	1 »

L'urine monte d'abord à 2900, l'œdème diminue, mais déjà, le 28 novembre, l'urine commence à baisser ; la dyspnée, la cyanose réapparaissent ainsi que l'œdème des bases pulmonaires ; bouffissure de la face et des paupières. Submatité et diminution de murmure vésiculaire à la base droite.

2 décembre. Administration de théobromine pendant une semaine, intervalle de trois jours, reprise du remède pendant 6 jours.

L'urine ne monte pas considérablement, mais l'état général s'améliore sensiblement par la diminution graduelle des œdèmes et de la cyanose ; pendant le dernier intervalle qui dura 10 jours, l'albumine préalablement disparue des urines, reparait et atteint le chiffre de 3 ‰.

27 décembre. Reprise de la théobromine, diminution graduelle de l'albumine, urine in comptable par le fait de la diarrhée (28 décembre). Dans les intervalles de

la médication théobromique, on constate une augmentation de la quantité d'urée qui ne dépassait pas le chiffre de 3-4 ‰, la dyspnée et l'insomnie cèdent à la médication qui est continuée à des intervalles de plus en plus courts, ensuite d'une manière continue jusqu'au mois de mars 1898 avec les mêmes résultats, c'est-à-dire la quantité d'urine se maintient entre 1500 et 2200 gr., la quantité d'albumine allant en diminuant. Enfin, l'état général s'améliorant, la malade se lève, se promène et demande sa sortie le 31 mars 1898.

Ici, la théobromine tout en faisant disparaître les causes de la tachycardie, n'a eu aucune action sur le volume du foie, qui atteint l'ombilic, ni sur l'ascite produite par la stase de la veine porte et qui reste telle quelle.

OBSERVATION III (personnelle).

Madame Emilie Sch., 48 ans, entre pour la troisième fois le 6 décembre 1897.

Diagnostic. Affection mitrale, hypertrophie du foie, ascite, anasarque, asystolie, rupture spontanée de la paroi abdominale.

Le début des accidents remonte à 1892, où elle entre pour la première fois à l'Hôpital cantonal pour une affection mitrale accompagnée d'hydropisie généralisée, d'anasarque, d'albuminurie; le foie hypertrophié descend jusqu'à la fosse iliaque. Sort notablement soulagée le 18 septembre, mais retourne déjà le 30 du même mois avec ascite modérée, foie débordant de quatre travers de doigt les fausses côtes, arythmie, légère albumi-

nurie et dyspnée. Rentrée chez elle, elle y reste une année, prenant chaque mois un gramme de digitale pour 3 jours, traitement qui lui permet de combattre le retour d'asystolie. Cependant, en novembre 1896, elle dut rentrer à l'Hôpital, le traitement susdit étant insuffisant. L'ascite avait même pris des proportions telles, qu'une rupture spontanée s'était faite au niveau de l'ombilic, laissant écouler plus de quinze litres de liquide. L'orifice s'est cicatrisé de lui-même, mais il est resté à la suite de cet incident une grosse hernie ombilicale qui nécessite le port d'une sangle (Elle était soignée alors à domicile par le D^r Maillart.).

Status praesens. Grande femme, brune, bien conformationnée, marchant lourdement et avec peine. Région sous-maxillaire gauche présente des cicatrices des anciens ganglions suppurés; la même région droite porte des ganglions engorgés, durs, rouges et indolores. Le cou long montre des veines turgescents, le ventre énorme avec éventration médiane et cicatrice à l'ombilic. L'ascite actuelle est assez prononcée sans cependant remplir la capacité de l'abdomen qui est flasque.

Cœur. Matité fortement augmentée dans le sens transversal s'étendant à deux travers de doigt du bord droit du sternum et de deux travers de doigt en dehors de la ligne axillaire gauche; en sens vertical, elle s'étend depuis le bord inférieur de la troisième côte jusqu'au septième espace intercostal gauche. On perçoit sur cette surface un choc sensible, peu net, même une sorte de thrill. L'arythmie est extrême; à l'auscultation, on entend des bruits et des souffles tumultueux sans pouvoir les différencier, mais plus prononcés à la pointe

du cœur. Le pouls est rapide, irrégulier et filiforme ; la cyanose est prononcée aux oreilles et lèvres ; œdème considérable des membres inférieurs.

Poumons. Quelques râles fins augmentant de haut en bas ; quelques gros râles disséminés. Orthopnée, toux et crachats spumeux.

Le foie déborde les fausses côtes de trois travers de doigts.

L'urine présente des traces d'albumine (0,50 ‰) un peu de mucus.

On prescrit à la malade le régime lacté, le repos au lit, enveloppement des membres inférieurs et de la théobromine le 8 décembre jusqu'au 12 à dose maximale de 3 gr.

L'urine augmente le lendemain déjà, atteignant 4 litres, mais il survient une douleur de tête forte surtout la nuit et provoquant de l'insomnie. C'était ma seule malade qui accusait de la céphalalgie théobromique en casque, comme l'a si bien décrite Huchard.

L'insomnie est combattue par le sulfonal (0,50) la céphalée fait place à une lourdeur de tête, il y a de la faiblesse, de l'anorexie, de la dyspnée. Le ventre est ballonné et douloureux surtout à l'épigastre. Epistaxis pendant la toux.

8 janvier. La courbe d'urine baisse, l'albumine augmente.

On donne la théobromine pendant une semaine à dose ne dépassant pas 3 gr., la diurèse = 3200 gr., l'albumine disparaît.

17 janvier. Le cœur est affaibli, il y a de l'oppression, urine rare.

25 janvier. On donne de la digitale à la dose habituelle à la clinique médicale de 1 gr. pour 3 jour. Le cœur se calme, l'état général s'améliore quoique la quantité d'urine ne soit pas augmentée. L'albumine reparaît.

31 janvier. L'urine restant rare on recommence la théobromine, qui sans provoquer notablement la diurèse la maintient au taux normal, produit une diminution du ventre et une sensation de bien-être. L'albumine disparaît définitivement, la respiration est facile, la malade peut se lever et se promener. Depuis ce temps l'amélioration continue, l'œdème et l'ascite disparaissent.

La digitale, la digitaline de Mialhe et la caféine qu'on administrait successivement n'ont pas donné de soulagement notable, la dernière ayant encore provoqué des vomissements incoercibles; seule, la théobromine maintient sa supériorité; elle ne donne sauf la sensation d'ardeur à la gorge plus de céphalée.

Le cœur se régularise, l'urine reste stationnaire et la malade se sentant soulagée, demande son exeat, 7 avril 1898.

OBSERVATION IV (du D^r Thomas).

Service du D^r Thomas, adjoint.

Félix C., 42 ans, manœuvre, entre pour la quatrième fois le 20 août 1897.

Diagnostic. Insuffisance et retrécissement mitral.

Le début de la maladie remonte à 1891; il vint alors se faire traiter pour un herpès zôna et une affection mitrale avec dyspnée, cyanose et palpitations. Il quitte

l'Hôpital rétabli, mais revient le 12 juin 1892 avec les mêmes symptômes précédents et énervement extrême alcoolique; en 1897 il fait son troisième séjour à l'Hôpital pour une hémiplegie gauche; sort à peu près guéri le 10 juillet, mais revient pour la quatrième fois le 10 août 1897.

Status actuel. Homme grand, grêlé, cyanosé.

Cœur. Présente à l'auscultation un fort souffle systolique, se propageant sur toute la surface du cœur et couvrant le deuxième temps. Pouls petit, inégal, dépressible, irrégulier, membres inférieurs froids et cyanosés sans œdème. Il se plaint de palpitations et de dyspnée au moindre effort.

Il a de l'énervement et de l'insomnie.

20 août. Survient de l'oppression, de l'œdème des membres inférieurs, une poussée de bronchite qui passe bientôt.

1 octobre. On donne de l'infusion de digitale sans amélioration. L'urine contient 0,75 ‰ d'albumine et des traces d'urobiline.

On administre de la théobromine à la dose de 1 gr. pendant 2 jours sans effet; l'agitation est forte la nuit, l'urine est rare, l'albumine augmente = 0,80 ‰.

19 octobre. L'oligurie et l'œdème augmentent ainsi que la dyspnée.

On administre la théobromine d'une façon continue pendant 1 semaine à 1 gr. 50 par jour et la diurèse monte immédiatement de 800 gr. à 1400 gr., la respiration devient plus facile, l'état général s'améliore sensiblement.

L'arythmie, qui était très forte au début du traitement

commence à diminuer graduellement, les battements du cœur deviennent plus forts et plus réguliers.

Le malade se lève, marche, mange bien et se considère comme guéri ; mais le 23 octobre, survient la mort subite, probablement par embolie capillaire (l'autopsie n'étant pas faite pour confirmer cette supposition).

OBSERVATION V.

Service du D^r Thomas, adjoint.

Jean-Pierre T., 60 ans, marchand de vin, vient pour la troisième fois, 12 janvier 1898.

Diagnostic. Néphrite interstitielle (artériosclérose) chronique.

Le début remonte à 1897 ; la maladie s'est manifestée alors par une sensation de fatigue et de dyspnée au moindre mouvement, par des crampes aux mollets, par des palpitations, de la toux et de l'œdème des jambes le soir. Pendant son deuxième séjour à l'Hôpital on avait constaté un hydrothorax gauche.

Status praesens. Homme assez robuste, voûté, face terreuse, conjonctives jaunâtres, marche lente et difficile.

Cœur. La pointe est abaissée dans le sixième espace intercostal gauche, un peu en dehors du mamelon les bruits sont assez forts et rapides, le pouls est tendu, fort, régulier. Le deuxième bruit aortique et pulmonaire est renforcé. Fort œdème et anasarque, les artères sont très dures.

Poumons. Signe d'emphysème et quelques râles aux bases surtout à gauche.

13 janvier. On administre de la théobromine pendant 2 semaines à 1 gr. 50 par jour et déjà le lendemain la diurèse devient abondante et au bout de 3 jours le malade perd 4 kilogs de son poids. L'œdème diminue rapidement, la respiration est moins gênée, il y a seulement des maux de tête le soir.

L'albumine qui était au début de 1,50 ‰, disparaît pour reparaître ensuite et rester stationnaire en proportion de 1 ‰. L'urée augmente — 13 ‰. L'appétit est bon.

14 février. L'état commence à s'aggraver : dyspnée, pouls fréquent et dépressible, face pâle, urine basse malgré la théobromine, l'albumine augmente. On prescrit le régime lacté qui provoque une légère amélioration.

9 mars. Signe d'œdème pleural et pulmonaire surtout à gauche, bruit de galop prononcé, facies Brightique, pas d'œdème des membres inférieurs. La théobromine est prescrite pendant quatre jours à la dose de deux gr. On fait d'abord une ponction exploratrice (qui donne du sérum) de la plèvre gauche, ensuite une thoracentèse qui fournit 1600 gr. de ce liquide. L'urine oscille entre 1300 et 1600 gr. et ne contient plus d'albumine. On cesse la théobromine et l'urine diminue 1100 gr.

22 mars. L'albumine reparaît en quantité variable de un gr. à 0,1 ‰. La malade pâlit et s'affaiblit progressivement, il y a des crachats sanglants, l'anasarque augmente malgré la théobromine prescrite à 1,50 gr. pro die pendant six jours.

18 avril. Le pouls faiblit, la cyanose augmente et la malade meurt le 27 avril 1898.

L'autopsie a montré une embolie capillaire du poumon droit, dilatation et hypertrophie du cœur, néphrite interstitielle, ancienne pleurésie gauche et une récente à droite.

OBSERVATION VI (personnelle).

(Service du prof. Revilliod. Interne D^r Wiki).

M^{me} Marie M., 30 ans entre le 10 septembre 1897.

Diagnostic. Maladie de Bright, cardiopathie.

La malade a eu dans son enfance du rhumatisme et de la chlorose (1885) se manifestant par des forts points de côté dans la région cardiaque avec oppression et céphalalgie ; vers le mois de juin survient une dyspnée, œdème des jambes, douleurs épigastriques, point de côté gauche, toux quinteuse, crachats sanglants, épistaxis le matin ; cryesthésie, crampes aux mollets, grossesse ; après accouchement de deux jumeaux elle entre à l'Hôpital.

Status praesens. Femme pâle, dyspnéique, bouffie.

Cœur hypertrophié, les battements sont rapides et forts. Bruit de galop. Œdème des jambes, des parois thoraciques et abdominales.

Poumons congestionnés vers les bases, toux, forte dyspnée. Anorexie, nausée, constipation.

Urine rare très chargée, albumineuse — 0,80 ‰.

Céphalée, bourdonnement d'oreilles, berlué, brouillard, crampes. Mise au régime lacté et application de ventouses.

15 septembre. On lui prescrit de la théobromine d'une

manière continue pendant une semaine à dose maximale de 3 gr.

16 septembre. L'urine de 550 gr. arrive à 3100 gr., l'albumine diminue, mais la malade se plaint de céphalalgie. On constate un léger œdème broncho-pulmonaire, un peu de bronchite avec recrudescence de dyspnée pendant la nuit; crachats spumeux.

18 septembre. L'urine monte à 3300 gr. l'œdème diminue un peu, l'albumine disparaît, il n'y a que des traces.

21 septembre. On cesse la théobromine pour deux jours, l'état général est amélioré, l'appétit revient.

20 octobre. La patiente a eu un accès d'étouffement très fort pendant la nuit, des accès pareils mais plus faibles se sont manifestés les deux nuits précédentes. Les palpitations augmentent, l'urine devient rare et contient 0,50 ‰ d'albumine.

4 novembre. On prescrit la théobromine, la diurèse atteint trois litres sans que l'albumine change de quantité (0,50 ‰). Signe de congestion pulmonaire surtout à la base gauche.

Puis la dyspnée diminue, l'appétit revient, l'état général s'améliore considérablement.

17 novembre. La malade demande sa sortie.

OBSERVATION VII (personnelle).

(Service du prof. Revilliod. Interne Dr Wiki.)

M^{me} Susanne B., 73 ans, entre pour la deuxième fois, 20 septembre 1897..

Diagnostic. Cardiosclérose droite, sclérose du système veineux, bronchite chronique, foie cardiaque.

La malade souffre depuis longtemps de bronchites à répétition; elle a eu en 1887 une gastrite et en 1891 une fluxion de poitrine et une attaque de rhumatisme; depuis cette date elle souffrait d'accès d'oppression, de faiblesse générale et d'inappétence. L'œdème des membres inférieurs étant survenu elle se décide à entrer à l'Hôpital le 20 septembre 1897.

Status actuel. Femme grande, forte, à face bouffie et cyanosée, fortement dyspnéique. L'œdème malléolaire disparaît pendant la position horizontale.

Cœur fortement agrandi et dévié à gauche, la pointe bat dans le huitième espace intercostal gauche dans la ligne axillaire. Par moments on perçoit de l'intermittence dans le rythme cardiaque, dédoublement du deuxième bruit mitral. Le pouls est petit, intermittent, les veines sont turgescentes, nombreuses varices aux jambes.

Poumons. Submatité dans toute la hauteur du poumon droit; légère bronchophonie, râles de congestion desséminés partout.

Estomac dilaté, en ptose. Foie hypertrophié.

21 septembre. Application de ventouses sèches aux bases, potion au chlorhydrate d'ammoniaque et teinture de digitale.

27 septembre. Autre potion à l'acétate d'ammoniaque et digitale; la diurèse est assez rapide, l'urine légèrement albumineuse.

29 septembre. On donne 0,50 gr. de théobromine sans que la quantité d'urine augmente (1200) l'arythmie est très prononcée, le pouls irrégulier et rapide.

1 ^{er}	octobre,	0,50 gr.	de théobromine.	
2	»	1,—	»	»
2	»	1,50	»	»
4	»	1,—	»	»
5	»	0,50	»	»

Effet diurétique nul. Respiration soufflante au sommet droit.

17 octobre. Reprise de théobromine avec le même résultat négatif. L'œdème des jambes persiste; il y a de l'anorexie, quelques vomiturations sanguinolentes, la langue est chargée, l'oppression augmente surtout le soir, le lait et la caféine en injection sous-cutanée restent sans effet.

5 novembre. On recommence la théobromine à dose maximale de 3 gr. pendant 6 jours sans que l'état général s'améliore, au contraire, l'œdème gagne les cuisses et les parois abdominales et durcit; il y a de l'angoisse, des envies fréquentes de vomir. L'urine reste toujours rare: 550 au maximum.

8 novembre. On donne de la théobromine pendant 6 jours, l'arythmie et l'oligurie sont prononcées, le pouls est tendu.

21 novembre. On donne de la digitaline (0,001) qui ne produit point d'action.

23 novembre. Reprise de théobromine pendant 6 jours à dose maximale de 4 gr. pro die sans succès; l'œdème pulmonaire s'accroît ainsi que la cyanose et la dyspnée; il y a de l'agitation.

26 novembre. Survient une diarrhée pénible pendant 5 jours, l'urine est incomptable. Les râles humides sont

plus prononcés à la base droite. Forte tachycardie et dyspnée.

29 novembre. On essaie la digitale à 0,30, en deux fois sans aucun résultat.

1^{er} décembre. Escarre sacrée; la dyspnée augmente ainsi que l'anasarque.

4 décembre. Théobromine pendant 4 jours, sans succès, le cœur est faible, arythmique; il y a de l'ascite et l'hydrothorax droit; la malade accuse des maux de tête.

6 décembre. Trois sangsues à l'épigastre sans effet diurétique.

7 décembre. L'ascite augmente ainsi que l'hydrothorax, on fait une thoracentèse dans l'aisselle droite qui donne 1100 c. cubes de liquide sanguinolent, la respiration s'améliore, la cyanose diminue, l'urine augmente un peu.

9 décembre. L'urine est incomptable par le fait de la diarrhée involontaire; il y a du subdélirium par moments.

10 décembre. La cyanose, anasarque et arythmie augmentent ainsi que l'escarre sacrée. Délire pendant la nuit (Digitale 0,35).

11 décembre. Cyanose extrême, refroidissement des extrémités, sueurs, coma urémique et exitus lethalis à 1 h. 30 du matin le 12 décembre 1897.

L'autopsie a donné les résultats suivants : dilatation, hypertrophie et dégénérescence graisseuse du cœur (surtout droit), thrombus à la pointe du cœur; endartérite chronique, néphrite mixte, ascite, hydrothorax, anasarque, œdème sous-arachnoïdien et cérébral. Atélectase des bases et fort œdème pulmonaire. Atrophie rouge du foie.

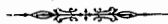
Nous nous trouvons donc en présence d'un cas malheureusement encore assez fréquent en clinique, où le malade arrive avec un cœur usé, dégénéré et dilaté et dont l'impuissance fonctionnelle est augmentée d'un côté par le manque d'élasticité des artères scléreuses qui ne se contractent plus suffisamment, de l'autre côté, par l'infection des poumons, qui se trouvaient en état de moindre résistance par suite des bronchites répétées, par la stase veineuse qui en est la conséquence, enfin principalement par l'impuissance éliminatrice du rein altéré, sclérosé et incapable de réagir aux stimulants.

Tous les toniques cardiaques, tous les diurétiques, y compris la théobromine, ont été incapables d'enrayer les phénomènes d'intoxication urémique avec lesquels est venue la malade en question.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

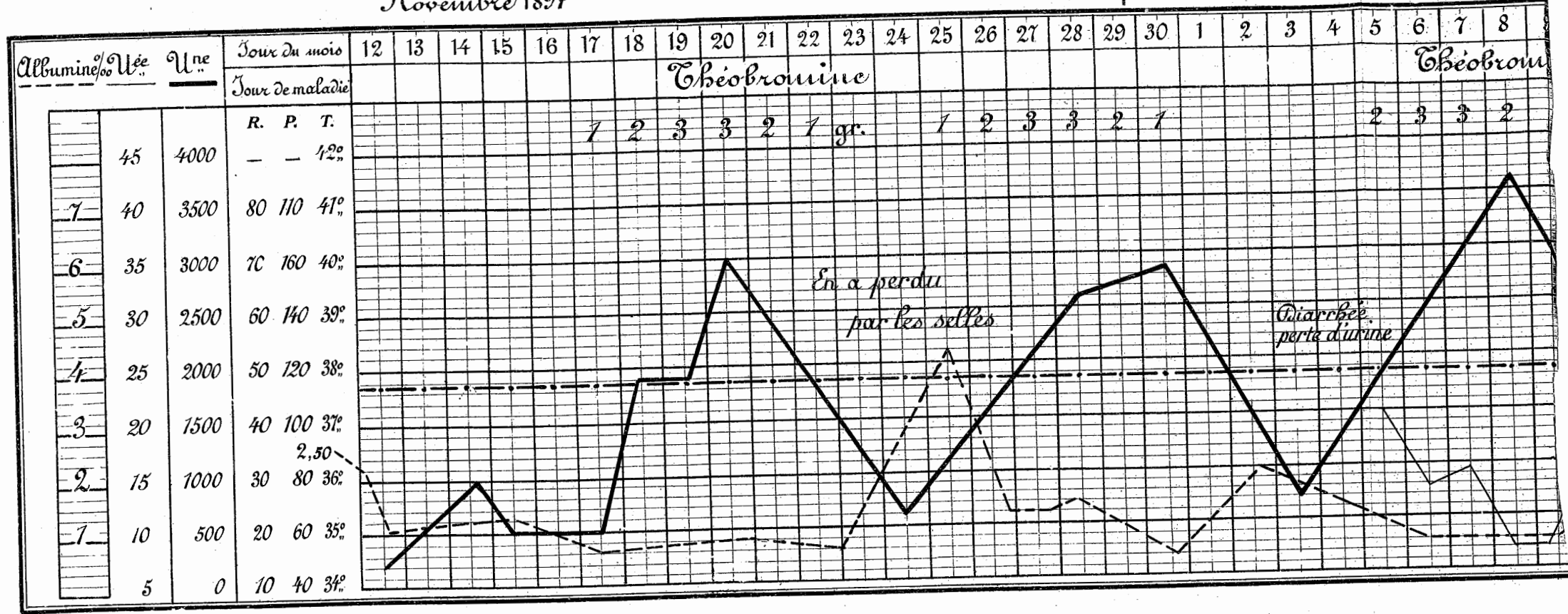
- TUCHEN. — Ueber die organischen Bestandtheile des Cacao. Göttingen 1857.
- MITSCHERLICH. — Cacao u. Chocolate Monographie. Bonn 1857.
- Prof. PICTET. — Constitution chimique des alcaloïdes végétaux. Genève 1897, 2^{me} éd.
- WOSKRESSENSKY. — Annalen der Chemie und Pharmakologie. 1842, 41-42.
- SCHMIDT und PRESSLER. — Zur Kenntniss des Theobromins. *Annalen* 1883, 217-218.
- EMIL FISCHER. — Ueber Coffein, Theobromin und Xanthin. *Annalen* 1882, 215-216.
- Id. — Synthese des Theobromins. *Berliner Berichte* 1897, 30.
- STRECKER. — Ueber die Beziehungen zwischen Guanin, Coffein und Theobromin. *Annalen für Chemie und Pharmakologie*. 1880, 118-170.
- COHNSTEIN. — Ueber die diuretische Wirkung des Theobromins. *Berliner klinische Wochenschrift* 1893.
- LAZZARO. — Parallelo farmacologico fra teobromina e cafeina. Milan 1890.
- DROSDOWSKY. — Observations sur l'action de la théobromine natrio-salicylée dans les maladies cardiaques et néphritiques. *Bolnitchnaja Gazeta Botkina* (russe) 1891. 24, 25, 26 et 27.
- GEISLER. — L'action thérapeutique de la diurétine. *Wratch* 1890, 46, 47, 48.
- GRAM. — Klinische Versuche über die diuretische Wirkung des Theobromin's. *Therapeutische Monatshefte*. Berlin 1890, IV.
- VON SCHRÖDER. — Ueber die Wirkung des Coffeins als Diureticum. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 1887, 22.
- Id. — Ueber die diuretische Wirkung der zu Coffeingruppe gehörenden Substanzen. *Ibid.* 1887, 24.
- SOBIERANSKI. — Ueber die Nierenfunktion und die Wirkungsweise der Diuretica. *Archiv für experim. Pathologie und Pharm.* 1895, 35.
- HOFFMANN. — Ueber die therapeutische Anwendung des Diuretins. *Archiv für exper. Path. und Pharm.* 1891, 28.
- HÖHN. — Ueber unangenehme Nebenwirkungen des Diurétins. *Wiener klinische Wochenschrift* 1893, 34.
- FRANK. — Therapeutische Wirkung des Diuretins. *Prager Wochensch.* 1893, 12, 13.

- DEMME. — Diuretinwirkung im Kindesalter. *Klinische Mittheilungen*. Berne 1893, 62.
- SCHNEIDER. — Wirkung und Nebenwirkung des Diuretin's. *Centralblatt f. klin. Medizin* 1893, 30.
- KOHLER (de Lausanne). — Recherches sur quelques diurétiques. *Thèse de Genève*, 1878.
- LAURE. — Sur l'application des diurétiques. *Thèse d'agrég.* Paris, 1873.
- Prof. MANASSEINE. — Sur le rôle des diurétiques. *Wratch* 1886, 26.
- BRISSEMORET. — Sur les sels doubles de théobromine. *Journal des Praticiens*, 1895.
- Prof. SÉE. — Traitement des hydropisies graves par la théobromine. *Académie de médecine*, 1^{er} août 1893.
- HUCHARD. — Action diurétique de la théobromine dans les maladies cardiaques et rénales. *Revue de thérapeutique*. 1^{er} février 1896.
- Id. — Quelques mots sur la médication diurétique et la théobromine. *Société de thérapeutique*. 1896, janvier.
- Id. — Intoxication par la théobromine. *Société de therap.* 23 octobre 1897.
- BARDET. — Sur l'action diurétique de la théobromine. *Société therap.* Février 1896.
- SABACHNIKOFF. — Sur la diurétine. *Thèse inaug.* St-Petersbourg 1893.
- M^{me} KOUNDJY-POMERANTZ. — Valeur diurétique de la théobromine. *Thèse inaug.* Paris 1890.
- ROBIN. — Traité de thérapeutique appliquée, fascic. X, 1897, Paris.
- BOUCHARD. — Leçons sur les maladies par auto-intoxication. 1886, Paris.
- HALLOPEAU. — Rapport à la société de thérapeutique. Novembre 1893.
- SIEVERS et TALLQVIST. — Observations cliniques sur l'action thérapeutique de la théobromine. Helsingfors 1896. *Bulletin therap.* 1897, 134.
- PAWINSKI. — Ueber die harntreibende Wirkung des Diuretins. *Zeitschr. für klin. Medizin*. 1894, Bd. XXIV, Heft 3-4, Berlin.
- MARGOULISS. — De l'action diurétique de la théobromine. *Thèse* 1896, Paris.
- BARONAKI. — De l'emploi de la théobromine dans l'asystolie des vieillards. *Thèse inaug.* 1897, Paris.
- ALBANESE. — Ueber das Verhalten des Coffein's und Theobromin's im Organismus. *Archiv f. exper. Pathol. und Pharm.* 1895, 35.
- PREVOST et BINET. — Mélanges pharmacologiques. *Revue médicale de la Suisse romande*, 1888. Article de Binet. Recherches physiologiques sur quelques anilides.
- BENNET. — *Edimburgh Méd. Journal*, 1873, août.



Novembre 1897

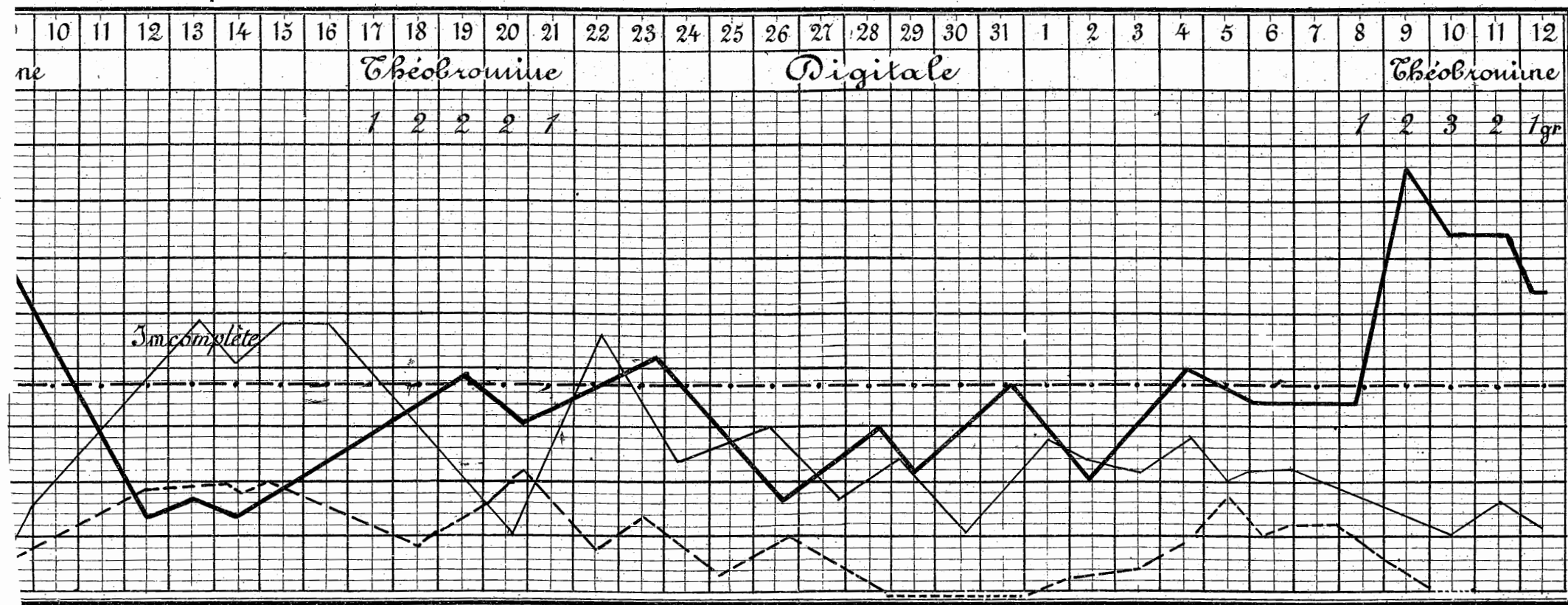
Hôpital cantonal de Genève



R. I

Clinique médicale. Décembre

Janvier 1898



OBSER. V

— Janvier 1898. —

Hôpital cantonal de Genève — Clinique médicale.

— Février. —

