

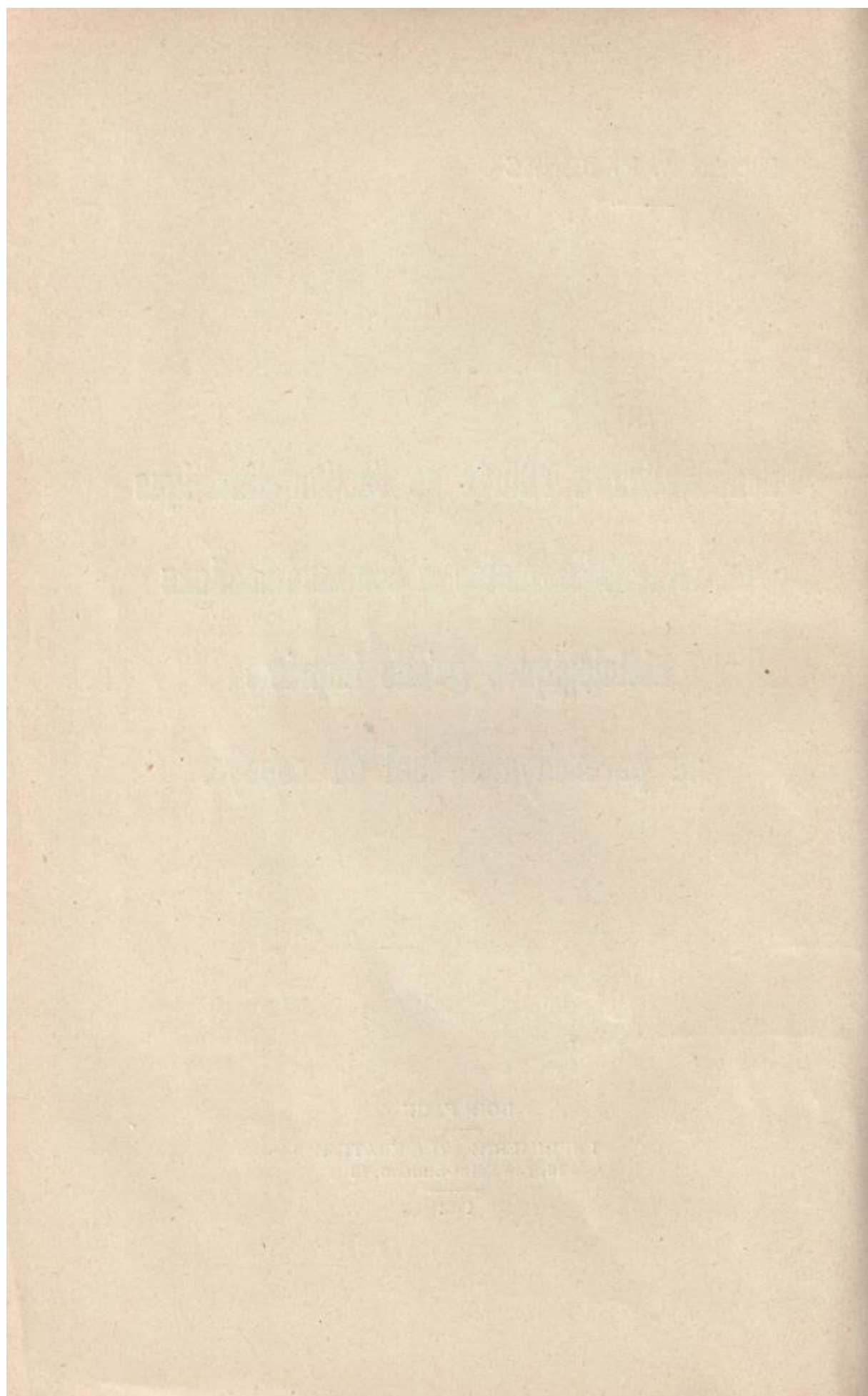
Docteur A. RADENAC

**Contribution à l'Étude de l'action diurétique
de l'Allylthéobromine et des modifications
histologiques qu'elle imprime
au parenchyme rénal du cobaye.**



BORDEAUX
IMPRIMERIE COOPÉRATIVE
16, rue Saint-Siméon, 16

1922



PREFACE

C'est à M. le professeur Sabrazes que nous devons l'idée originale de ce travail : « Action de l'allylthéobromine sur le rein. » C'est sous sa direction et grâce à ses conseils éclairés que nous avons pu mener à bien nos expériences. Qu'il me soit permis de lui exprimer ici, toute ma reconnaissance.

Je ne peux passer sous silence le précieux concours de notre sympathique ami le docteur Pauzat qui a contribué à mettre au point avec nous les conditions d'expérience.

Je ne saurais oublier aussi tous mes maîtres des Hôpitaux qui m'ont ouvert toutes grandes les portes de leur service. Qu'ils trouvent ici l'expression de tous mes remerciements.

INTRODUCTION

En voyant la liste déjà trop longue des divers diurétiques, on pourrait croire superflu d'en étudier de nouveaux. Il n'en est rien cependant. En effet, si on regarde d'un peu près on s'aperçoit que la thérapeutique, si riche cependant en médicaments actifs, n'a à sa disposition qu'un nombre très restreint de diurétiques efficaces. Les uns, en effet, sont des diurétiques surtout par action indirecte pour ainsi dire, comme la digitale et ne peuvent être continués longtemps. D'autres, comme la caféine, ne sont que des diurétiques faibles et par action secondaire, d'autres enfin comme l'eau, le lait, n'agissent que par excès de liquide et par l'hypertension qu'ils peuvent provoquer, et ne peuvent être employés que chez les sujets dont le rein est suffisamment perméable et dont les tissus ne sont pas infiltrés d'œdème. Bref, il existe très peu de diurétiques à la fois constants et peu toxiques.

La théobromine seule est un médicament de cette classe. Quand elle apparut, elle fut d'ailleurs favorablement accueillie : son succès n'a pas été éphémère et son usage s'est rapidement généralisé.

Malheureusement la théobromine a un défaut, c'est d'être peu soluble dans l'eau. Elle ne peut donc se donner qu'en cachets, l'action en est par suite très retardée. Donnée par la bouche, elle n'est pas toujours bien tolérée et donne lieu à des nausées, de l'agitation de la céphalée, des vomissements. D'autre part si rapide que soit l'action de la théobromine, il est des cas où il est nécessaire d'avoir un médicament dont l'action

soit plus rapide et en quelque sorte immédiate. C'est alors qu'apparut nécessaire l'application d'un remède par une autre voie, mieux tolérée et plus rapide, c'est-à-dire par injection.

Depuis que Pravaz inventa sa seringue pour traiter les anévrysmes de l'aorte, l'application des remèdes par injection a fait des progrès considérables. Il y a à cette voie de multiples avantages : Dosage rigoureux, action immédiate, telles sont les principales qualités de cette méthode qui reste la méthode idéale. Malheureusement la théobromine est peu soluble dans l'eau. Aussi a-t-on cherché à réaliser une substance chimique de la série xanthique à laquelle appartient déjà la théobromine et qui ne le cède en rien à ce que Huchard appelle « le plus constant et le plus inoffensif des diurétiques ». Je veux parler de l'Allylthéobromine qui fera l'objet de cette thèse.

HISTORIQUE

Notre but étant d'étudier un diurétique, il nous a semblé indispensable de retracer préalablement en quelques mots l'histoire des diurétiques.

L'origine de l'emploi des diurétiques remonte aux temps les plus reculés de la médecine. Hippocrate, Gallien, en administrant divers médicaments, avaient déjà cherché à provoquer la diurèse pour débarrasser l'organisme d'humeurs malfaisantes. Ils avaient constaté, en effet, l'influence que prennent dans les maladies l'apparition d'un flux d'urine abondant, l'absence ou la diminution de la sécrétion urinaire.

Les écrits de ces auteurs renferment avec des indications sur le choix des diurétiques, des considérations théoriques sur leur façon d'agir. Les ouvrages de l'école arabe, ceux de Van Helmont, de Paracelse donnent plus tard une énumération complète des médicaments diurétiques. Ils émettent sur leur mode d'action des idées singulières et des théories fantaisistes. N'ayant pas l'intention de faire une histoire complète de la médication diurétique, nous nous bornerons à signaler le nom de Murray qui donna un des premiers, les indications diurétiques de la digitale, celui de Schwilgué, dont le traité parut en 1818, fournit des notions assez précises sur les diurétiques, celui d'Alibert, qui au début du XIX^e siècle guérissait les dermatoses rebelles par la diurèse, appliquant ainsi à la thérapeutique le résultat de ses constatations sur les sympathies du rein et de la peau.

La découverte de la théobromine qui nous intéresse davantage, est de date relativement récente. Ce corps fut retiré de la

semence de cacao par Woskressenski (1842) et employé pour la première fois l'année suivante par un français Boutigny, d'Evreux qui le considéra comme un médicament tonique, probablement à cause de sa parenté avec la caféine. C'est seulement en 1857 que commencent les premières tentatives expérimentales sur la théobromine. Schmidt, Pressler, Dragendorff, Trajanowsky, Stroecker établissent la parenté chimique de la caféine et de la théobromine.

En 1886, Filchne étudie les dérivés de la Xanthine : la caféine et la théobromine surtout au point de vue de leur action musculaire, action directe, indépendante du système nerveux.

Un peu plus tard, Paschkis, Pal et Stroecker à Strasbourg, étudient l'action médicamenteuse de la théobromine et mettent en valeur son action diurétique. En 1893, G. Sée donne lecture à l'Académie de Médecine d'un assez long et très intéressant travail sur le traitement des Hydropisies cardiaques graves par la théobromine. Il préconise l'emploi de la théobromine de préférence à la diurétine, qui est un salicylate double de soude et de théobromine. En 1896, Huchard communiqua à la société de thérapeutique, un travail très documenté sur « l'action diurétique de la théobromine dans les maladies cardiaques et rénales. »

C'est aussi vers cette époque que l'on peut placer les tentatives les plus heureuses pour la classification des diurétiques.

Il est vrai que depuis longtemps déjà on avait essayé de faire cette classification; le nombre de ces essais nous en prouve la difficulté. La sécrétion urinaire, en effet, est subordonnée à tant de facteurs, que ce n'est que grâce aux progrès de la physiologie et aux expériences de laboratoire que l'on a pu isoler pour ainsi dire les actions diverses des médicaments diurétiques. Manquat dans son traité de thérapeutique, se place sur un terrain physiologique. Il ne voit que 2 sortes de diurétiques :

1^{re} les diurétiques mécaniques, qui ont une action sur la circulation et se subdivisent en diurétiques cardiovasculaires et en diurétiques aqueux ;

2° les diurétiques stimulants de l'épithélium rénal. Les uns n'agiraient en somme que sur le filtre en augmentant la pression dans le glomérule, les autres produiraient un effet diurétique en agissant sur la glande elle-même qui éliminerait tel ou tel élément de l'urine, selon les diurétiques. Il en est, en outre, comme la caféine qui posséderaient pour ainsi dire deux actions, une action excitante sur l'épithélium rénal, et une action vasculaire qui agirait sur la circulation en renforçant les contractions cardiaques et en élevant la pression artérielle.

A l'heure actuelle, la classification qu'adoptent les professeurs Pic et Castaigne satisfait les données physiologiques et cliniques. Ces auteurs basent la classification des diurétiques « suivant leur action globale ou élective, sur l'élimination de tel ou tel des éléments constitutants de l'urine normale » et les répartissent en conséquence en trois groupes principaux.

Nous adoptons cette classification parce qu'elle est très commode et très pratique.

1° *Les diurétiques hydruriques.* Ces médicaments augmentent surtout l'excrétion de l'eau, ce sont des diurétiques de lavage.

Ils sont représentés par l'eau et les cures hydriatiques, les tisanes de stigmates de maïs, de chiendent, des cinq racines, les vins blancs et jus de raisins, les vins diurétiques divers, les sucres comme la lactose, le glucose.

2. *Les diurétiques déchlorurants.* Ce sont ceux qui tout en déterminant l'augmentation de la masse des urines, augmentent l'élimination du chlorure de sodium proportionnellement plus que celle des autres éléments.

Dans cette classe, on peut ranger les diurétiques xanthiques : caféine, théobromine.

3° *Les diurétiques azoturiques.* Ce sont des diurétiques qui déterminent une élimination de produits azotés proportionnellement très supérieure à celle des autres éléments de l'urine. Ce groupe est surtout représenté par la scille, par l'acide formique et ses dérivés, les sucres. La théobromine facilite du reste aussi l'élimination uréique.

Enfin, il existe des variétés de diurétiques mixtes : comme l'urée, comme le calomel, qui agit par l'intermédiaire du foie.

Parmi tous ces diurétiques, nous n'aurons à nous occuper que de ceux de la série Xanthique, qui contiennent d'ailleurs les diurétiques les plus constants, et ceux auxquels le médecin a le plus souvent recours. L'allylthéobromine appartient à cette série. Nous allons étudier maintenant la place qu'elle y tient.

L'ALLYLTHÉOBROMINE

ETUDE CHIMIQUE, PHARMACODYNAMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE.

Les réels avantages de la théobromine devaient amener les chimistes à rechercher dans la même série xanthique un corps possédant les mêmes avantages, mais d'une solubilité plus grande et par conséquent permettant son emploi en injection.

La substitution dans la molécule de la théobromine d'un reste alcoyle à un atome d'hydrogène de la chaîne Az H encore libre, c'est-à-dire qui n'a pas été encore substitué, augmente cette solubilisation qui se montre d'autant plus accentuée que la substitution s'effectue au moyen d'un reste moins élevé dans l'échelle de la série grasse.

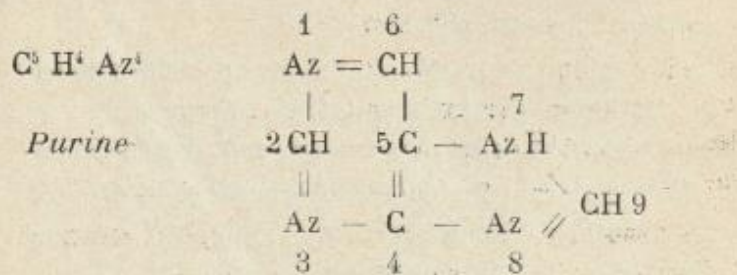
Ainsi la caféine, qui n'est autre chose que la méthylthéobromine soluble dans 75 parties d'eau froide, est plus soluble que la théobromine qui exige 1600 parties d'eau pour se dissoudre; donc, pratiquement insoluble.

G. Pouchet, professeur de pharmacologie à la Faculté de Médecine de Paris, a fourni un travail très documenté dans la «Gazette des hôpitaux de novembre 1920). C'est dans ce travail que nous avons puisé la plupart des indications concernant l'allylthéobromine au point de vue chimique. Nous y renvoyons le lecteur pour plus de renseignements, ne voulant donner ici que les indications essentielles.

Les formules de constitution ci-après, montrent le passage de la théobromine à la caféine et à l'allylthéobromine.

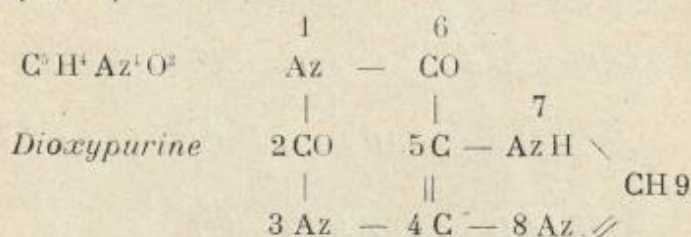
Le noyau commun à tous ces composés est constitué par la

purine, dont le schéma suivant représente la constitution moléculaire.

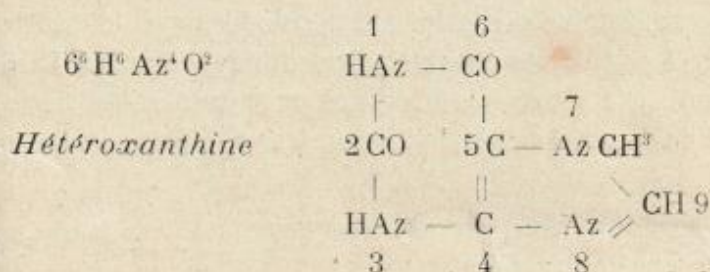


Les conventions admises partout, en ce qui concerne la nomenclature et le graphisme des produits chimiques font désigner par les chiffres 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, la position respective des chaînes constituant la molécule.

En saturant les atomes d'Az situés en 1 et 3 par un reste monovalent, tel que H ou CH³, et en remplaçant l'H des chaînons 2 et 6 par l'oxygène, on arrive à la formule de la Xanthine ou dioxy 2, 6 purine.



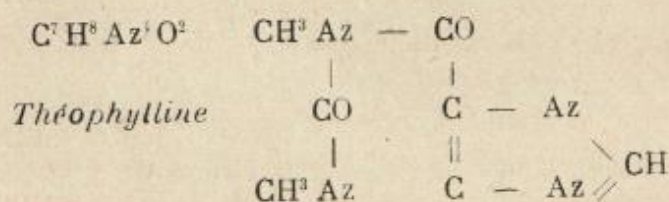
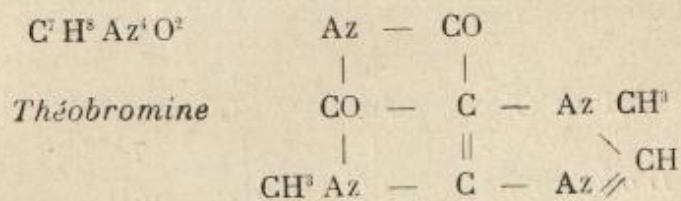
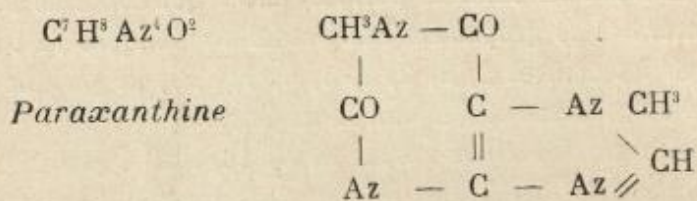
Dans ce composé, l'atome d'hydrogène de chacun des chaînons 1, 3, 7 peut être remplacé par un groupe CH³ monovalent pour donner une monométhylxanthine. On en connaît bien une, c'est l'hétéroxanthine qui est la méthyl 7, dioxy 2, 6 purine.



On la trouve en petite quantité dans l'urine de l'homme et de quelques animaux ainsi que dans certains tissus : foie, rate, pancréas, thymus, muscles.

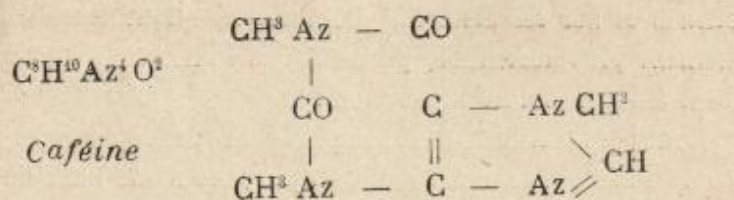
La Xanthine se trouve aussi dans un certain nombre de plantes, les lupins par exemple, et les embryons de l'orge germée, mais surtout dans les plantes du groupe des caféiques.

En remplaçant 2 atomes d'hydrogène par CH^3 , on a trois diméthylxanthines isomériques qui diffèrent seulement par la place où se fait la substitution.



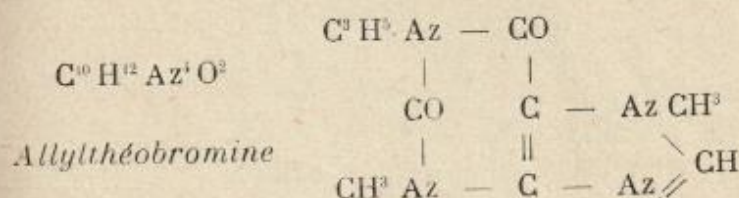
La paraxanthine existe dans l'urine de l'homme, la théobromine dans les caféiques et principalement dans le cacao. La théobromine a été retirée au début des expérimentations de la semence de cacao. La théophylline se trouve principalement dans le thé.

En suivant la série, on voit sans peine, qu'il ne peut exister qu'une triméthylxanthine.



C'est la caféine ou triméthylxanthine que l'on rencontre dans tous les représentants du groupe des caféiques, principalement dans les fruits et les feuilles du caféier, dans le thé, le guarana, le maté, la noix de kola.

Si on remplace le groupe méthyl CH^3 dans le chaînon 1 par le groupe allyl C^3H^5 , on a le composé suivant :



c'est l'allylthéobromine qui est une trialcoyldioxypurine comme la caféine.

Cette troisième substitution augmente la solubilité dans l'eau, elle modifie aussi dans une large mesure les propriétés pharmacodynamiques de la substance médicamenteuse, et par conséquent ses propriétés diurétiques.

La caféine ou méthylthéobromine est soluble dans 75 parties d'eau à la température de 15° , tandis que la théobromine exige pour se dissoudre 1.600 parties d'eau à la température de 17° .

L'allylthéobromine n'a besoin que de 200 parties d'eau pour se dissoudre à la température de 15° . La solubilité est d'ailleurs accrue fortement par la présence de divers sels, tels que benzoates, salicylates et acétates. La substitution du radical CH^3 à l'hydrogène du chaînon 1 pour donner naissance à la caféine avait entraîné des modifications profondes dans les qualités thérapeutiques. L'influence sur le système nerveux

central et sur les éléments musculaires est devenue considérablement plus accentuée, pendant que l'influence sur la diurèse s'est trouvée notablement atténuée.

Dans ces conditions, la caféine ne peut pas être utilisée pour exercer une action diurétique. On avait bien cherché à solubiliser la théobromine en la combinant aux alcalis, sodium, lithium, calcium, mais alors on s'aperçut qu'on modifiait complètement la réaction. Les solutions devenaient fortement alcalines et par suite ne pouvaient être employées sous forme d'injections.

On a cherché aussi à employer les benzoates ou les salicylates, principalement, de soude, pour augmenter la solubilisation de la théobromine; mais on s'aperçut bien vite que ces corps n'arrivent pas à augmenter cette solubilisation dans de fortes proportions, qu'on obtenait une solution acide et qu'elle pouvait présenter beaucoup d'inconvénients.

Bref, le problème restait entier. Il s'agissait de trouver une théobromine dont la solubilité soit réalisée par l'intermédiaire d'une modification n'entraînant aucun des inconvénients signalés plus haut.

Cette substance, c'est l'allylthéobromine. Il reste à envisager comment l'organisme réagit vis-à-vis de cette théobromine modifiée. Les premières expérimentations sur les animaux ont été faites par le Docteur Ritz à l'Institut pharmacologique de Zurich, sous la direction du professeur Cloetta. Les expériences ont été faites surtout sur des cobayes. Elles ont été complétées dans un travail très intéressant du Docteur Richard Saint-Yves qui a fait l'objet de sa thèse inaugurale à la Faculté de Médecine de Lyon. La première question qui se pose est celle relativement à la toxicité de l'allylthéobromine. Elle est fonction naturellement de la vitesse d'absorption, c'est-à-dire plus toxique par voie d'injection endoveineuse que par voie d'injection musculaire ou hypodermique. Richard Saint-Yves a déterminé la dose toxique par voie endoveineuse et par injection hypodermique.

Par voie endoveineuse, pour un lapin de 2 k. 700, les mouve-

ments de défense et les convulsions commencent à apparaître vers 0 gr. 06; à 0 gr. 15 survient la tétanisation, l'animal succombe pour une dose totale de 0 gr. 16.

Par voie hypodermique, Richard Saint-Yves a pu injecter à un lapin de 3 k., 0 gr. 40 en une seule fois : l'animal résiste et le seul trouble constaté est la diminution de l'appétit pendant 24 heures.

D'après ces résultats, la dose toxique par kilog d'animal serait donc de 0 gr. 059, ce qui donne pour un homme de 65 kilogs, 3 gr. 835 d'allylthéobromine.

Par voie hypodermique on peut injecter plus du double que par voie endoveineuse. En faisant entrer en jeu le pouvoir pluri-*in*olytique du foie qui n'est que de 50 0/0 chez l'homme, alors qu'il est de 80 0/0 chez le lapin, on arrive à une dose toxique chez l'homme de 7 gr. 67. Il y a donc une latitude très grande entre la dose active et la dose toxique.

En ce qui concerne l'effet sur le centre respiratoire, on pouvait penser que le radical allyl exercerait une action heureuse dont la thérapeutique pourrait tirer partie dans le traitement de certaines maladies. En effet, l'expérimentation faite à l'Institut pharmacologique de Zurich par le Docteur H. Ritz montra que le nombre des mouvements respiratoires était légèrement augmenté, mais que surtout l'amplitude des mouvements respiratoires était accrue, alors que le centre respiratoire était plus ou moins paralysé par l'intervention d'un narcotique.

Ainsi chez un lapin dont le nombre des mouvements respiratoires est fortement ralenti par la morphine, on fait une injection d'allylthéobromine. On voit alors les mouvements respiratoires reprendre le rythme normal en même temps que l'on voit augmenter sensiblement l'amplitude des inspirations. Or, ni la caféine, ni la théobromine ne peuvent supprimer cette paralysie du centre respiratoire.

En ce qui concerne l'appareil circulatoire, l'influence exercée par l'allylthéobromine rappelle beaucoup la caféine. Cette action a été étudiée par Richard Saint-Yves en France. On

constate une forte baisse de pression quand l'animal a été anesthésié au chloralose.

Cette baisse de pression ne se produit que très légèrement quand on expérimente sur un animal non anesthésié, ce qui fait supposer que la chloralose n'est pas étrangère au résultat ; néanmoins on peut conclure que l'allylthéobromine est un vasodilatateur puissant. Dans tous les cas, on note une accélération du pouls sans diminution de l'amplitude des contractions. On peut donc conclure à l'augmentation de contractilité du myocarde. Comme pour la caféine, la mort du cœur, sous l'influence de doses élevées se produit en systole tétanique et d'une façon brusque comme avec la caféine.

L'allylthéobromine exerce aussi une action sur le système musculaire. M. le professeur Pouchet a réalisé des expériences à ce sujet. Il injecte dans les sacs lymphatiques dorsaux de la grenouille un cc. d'une solution aqueuse saturée d'allylthéobromine, (ce qui correspond à 5 milligrammes environ de produit cristallisé). Il constate une tendance à la tétanisation lors de l'excitation du nerf moteur et une tendance à la contraction lors de l'excitation directe du muscle.

L'effet diurétique a été particulièrement bien étudié. Les expériences du Docteur Ritx sont absolument décisives : il a montré dans une nombreuse série d'expériences, que la diurèse était encore plus marquée que par la théobromine et la caféine. Il croit pouvoir déduire de ses expériences que 2^{es} d'allylthéobromine correspondent, comme effet diurétique, à 3^{es} de caféine et 10^{es} de théobromine.

Une autre expérimentation au point de vue diurétique a été faite récemment par G. Heymans, assistant à l'Institut de pharmacodynamie et de thérapie de Gand.

Je ne peux passer sous silence ces expériences qui sont absolument probantes. (Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie). Voici d'ailleurs la technique employée :

« Le lapin est fixé sur la table d'opération : une canule est introduite dans la veine jugulaire, une sonde dans la vessie et un thermomètre dans le rectum ; la burette-Mariotte, renfer-

« mant le liquide à infuser, est reliée à un serpentin (cuivre
« rouge) plongé dans un récipient rempli d'eau qu'on chauffe
« à la température voulue ; le serpentin est relié d'autre part
« à un petit cylindre renfermant un thermomètre destiné à me-
« surer la température du liquide infusé ; le tube d'écoule-
« ment de ce cylindre est relié par un tube de caoutchouc,
« muni d'une pince-à-vis, à la canule de la veine jugulaire. Ce
« dispositif permet d'infuser le liquide de la burette, en ré-
« glant la pince-à-vis, à la vitesse voulue, soit de 1-4 cc. par
« l' et par kilogr., et aussi à la température nécessaire soit de
« 40°-45°, pour conserver au lapin fixé la température nor-
« male et constante d'environ 38°. Après expression de la ves-
« sie, l'urine qui s'écoule par la sonde dans un cylindre est
« mesurée de 5 à 5 minutes. »

D'après cette technique, G. Heymans a déterminé d'une part la diurèse après infusion de Ringer seul, à raison de 1-4 cc. par l'K, et d'autre part la diurèse du lapin après infusion, aux mêmes vitesses, de Ringer additionné d'allylthéobromine, ou bien de Ringer seul, mais en administrant séparément, soit une dose massive unique d'allylthéobromine, soit des doses fractionnées.

Les données fondamentales des expériences ont été consi- gnées dans le tableau ci-après.

Comme on le voit, le pouvoir diurétique du Ringer + allyl- théobromine est de 2 à 3 fois celui du Ringer seul. Celui-ci ad- ditionné de 1/4000 ou 1/5000 d'allylthéobromine peut être in- fusé à raison de 1.5-2.5 cc. par l'K pendant 85'-110', sans produire aucune pléthore ; à 3 cc. par l'K, la rétention ou la pléthore débute.

On voit par ce qui précède que l'allylthéobromine en solu- tion est un diurétique dont l'action se manifeste déjà très inten- se à assez petite dose.

D'autre part, P. Carnot, F. Rathery, et P. Gérard ont étudié l'action de l'allylthéobromine dans de nombreuses expériences dont ils ont rendu compte à la société de biologie de juillet 1921.

La technique qu'ils emploient, celle de la perfusion qu'il;

ont décrite à la société de biologie un mois auparavant, leur a permis de dissocier l'action directe du médicament sur le

Expé- rience	Durée de l'infu- sion et de la diurèse	cc. de liquide infusé	cc. de liquide infusé par 1°K	cc. de liquide retenu	cc. d'urine totale	cc. d'urine par 1°K
I	80	206 Ringer seul	1.5	181	115	0.68
II	110	390 Ringer + 1/4000 d'allyl- téobr.	1.5	20	370	1.499
III	85	459 Ringer + 1/5000 d'allyl- téobr.	3	109	350	2.39
IV	55	440 Ringer seul	4	272	168	1.52
V	55	418 Ringer seul	4	245	173	1.50
VI	65	481 Ringer 2.3 ctg. d'allyl- téobr. en 10 doses	4	218	263	2.23

rein de son action indirecte par voie nerveuse (nerfs vaso-moteurs et sécrétoires).

Cette technique que nous ne décrivons pas ici, permet d'isoler circulatoirement un rein du reste de l'organisme, auquel il n'est plus relié que par le système nerveux. On peut de cette façon, faire agir le médicament soit directement sur le rein, soit sur son système nerveux par l'intermédiaire de la circulation générale.

Or, il résulte de ces expériences que le médicament agit par voie nerveuse et par action directe sur le rein.

Par voie nerveuse, dans une des expériences de ces auteurs, l'introduction d'allylthéobromine (1.5 centigramme par kg), dans la circulation générale, provoque une vasoconstriction des vaisseaux du rein et de ce fait une diminution du débit sanguin (la vitesse du sang par minute tombe en effet de 22 cc. à 15 cc.) Et cependant, on constate une augmentation très nette du débit urinaire qui s'élève de 0.12 à 0.23 par minute. Le rendement augmente donc, et passe de 5,4/1000 à 15,3/1000.

Dans un autre type d'expérience, le débit sanguin reste stationnaire (36 cc. par minute et 38 cc. 8) et le débit urinaire augmente de 0.59 cc. à 0.88 cc. Le rendement est ici encore augmenté : il passe de 16,4 à 23,9.

Dans un troisième type d'expérience, le débit sanguin s'abaisse aussi de 55,1 cc. à 29,8 cc., le débit urinaire s'abaisse aussi de 0.75 cc. à 0.55 cc., mais ici encore le rendement est augmenté et passe de 13,6 cc. à 18,4 cc. Le rendement des chlorures passe notamment de 11,3 à 16,03.

On peut donc conclure que généralement l'action de l'allylthéobromine par voie nerveuse est ordinairement vasoconstrictive, mais qu'il n'en est pas toujours ainsi. Néanmoins, dans tous les cas, l'action diurétique par voie indirecte est réelle.

Par voie directe sur le rein, l'allylthéobromine paraît influencer directement l'épithélium rénal et les vaisseaux.

Si on additionne l'allylthéobromine dans la proportion de 0 gr. 20 par l. au liquide de perfusion, on voit alors le débit sanguin augmenter dans de fortes proportions en même temps que

le débit urinaire. Le rendement, bien que moins net que dans les cas précédents, est cependant encore très sensible.

Dans une expérience, le débit sanguin passe de 22 cc. (expérience témoin) à 45 cc. 4 (allylthéobromine par voie nerveuse) à 63 cc. (allylthéobromine par voie directe sur le rein).

Le débit urinaire passe de 0.12 à 0.23 et à 0.62. Le rendement passe de 5,4 à 15,3 et à 9,8.

Dans une autre expérience, le débit sanguin passe de 66,4 cc. à 48 cc. et à 140 cc., le débit urinaire passe de 0,21 à 0,22 et à 0.67 cc. le rendement passe alors de 3,3 à 4,5 et à 4,3.

Le débit du chlorure de sodium passe de 0.0013 par minute à 0.0014 et à 0.0038; le débit de N uréique passe de 0.0005 à 0.00052 et à 0.0014.

On voit donc qu'en même temps que l'effet diurétique propre se fait sentir, l'excrétion du chlorure de sodium et de l'urée subit une augmentation proportionnelle.

Nous arrêterons là l'étude pharmacologique et physiologique de l'allylthéobromine; les expériences qui précèdent permettent en effet de se faire aisément une opinion. L'allylthéobromine est un diurétique qui paraît agir d'une façon constante par voie d'injection; son action sur le rein est à rapprocher de celle de la théobromine; son action sur le système nerveux est à rapprocher de celle de la caféine. Ces deux actions combinées pouvaient être d'ailleurs prévues par l'étude chimique.

EXPERIMENTATION PERSONNELLE

Abordons maintenant nos expériences personnelles. Nous avons eu en vue dans ces expériences l'étude du rein au point de vue anatomopathologique comparativement avec la théobromine.

Nous avons choisi comme animaux les cobayes, ces animaux étant faciles à trouver. Nous n'avons pas cherché dans ces expériences l'étude de la sécrétion urinaire par l'allylthéobromine, celle-ci ayant été étudiée d'une façon complète par des auteurs plus qualifiés et dotés d'une instrumentation plus rigoureuse.

Nous avons tenu cependant à recueillir les urines aussi rigoureusement que possible, tout en nous rendant compte du manque de précision absolue de ces dosages.

Pour cela, nous avons mis chaque cobaye séparément dans une cage. Le pied de cette cage est formé de deux treillages métalliques très fins, situés à deux centimètres environ l'un de l'autre ; le premier treillage est destiné à retenir les débris alimentaires et les excréments les plus gros ; le deuxième à retenir les particules plus fines. Les parois de cette cage se continuent par un entonnoir en métal non oxydable destiné à canaliser les urines qui tombent dans un récipient gradué. Nous avons pu de cette façon, après quelques tâtonnements, recueillir la totalité des urines. Les cobayes ont été soumis pendant les huit jours qui ont précédé les expériences à un régime alimentaire toujours le même, 150 grammes de choux et de son. Après avoir obtenu un certain état d'équilibre alimentaire, nous avons noté chaque jour le taux des urines. Nous avons donné à nos animaux non pas une dose toxique, mais une dose

qui correspond, par rapport au poids, à la dose ordinairement efficace chez l'homme. A un cobaye, nous avons donné 0 gr. 012 de théobromine en suspension dans un centimètre cube d'eau distillée ; à l'autre cobaye, nous avons donné 0 gr. 00024 d'allylthéobromine dilué dans un centimètre cube d'eau distillée. La théobromine a été donnée par la bouche, l'allylthéobromine a été injectée dans les muscles de la cuisse, ces doses correspondent à 1 gr. 50 de théobromine et 0 gr. 60 d'allylthéobromine.

Voici la courbe des urines qui ont été recueillies. (Voir graphiques).

Les cobayes ont été sacrifiés le lendemain d'une administration d'une dose, l'un d'allylthéobromine, l'autre d'une dose de théobromine. Nous avons sacrifié en même temps un cobaye témoin à peu près de même poids et ayant eu la même nourriture. (Les cobayes pesaient 362 gr., 337 gr., et 340 gr.)

Pour le sacrifice et pour le prélèvement des organes, fixation, inclusion et coloration des pièces, nous avons suivi de point en point la technique que préconise Rathery dans sa thèse. Je n'en donnerai ici que les grandes lignes renvoyant le lecteur au travail de l'auteur lui-même.

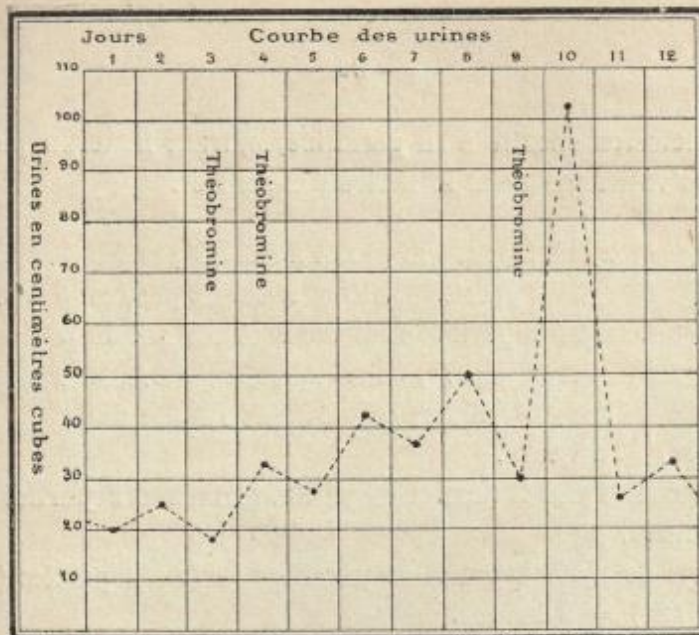
« Les cobayes sont tués par décapitation. Après ouverture
« de la paroi abdominale, on prélève le rein en sectionnant le
« pédicule. Les morceaux à fixer doivent être prélevés avec
« un rasoir coupant parfaitement, et doivent être très petits.
« Après les avoir laissé séjourner à l'étuve à 37° une demi-
« heure dans une solution de chlorure de sodium à Δ (delta,
« lettre grecque) = 0.75, les morceaux seront laissés 3 heu-
« res dans le mélange suivant :

Alcool absolu 60 gr.

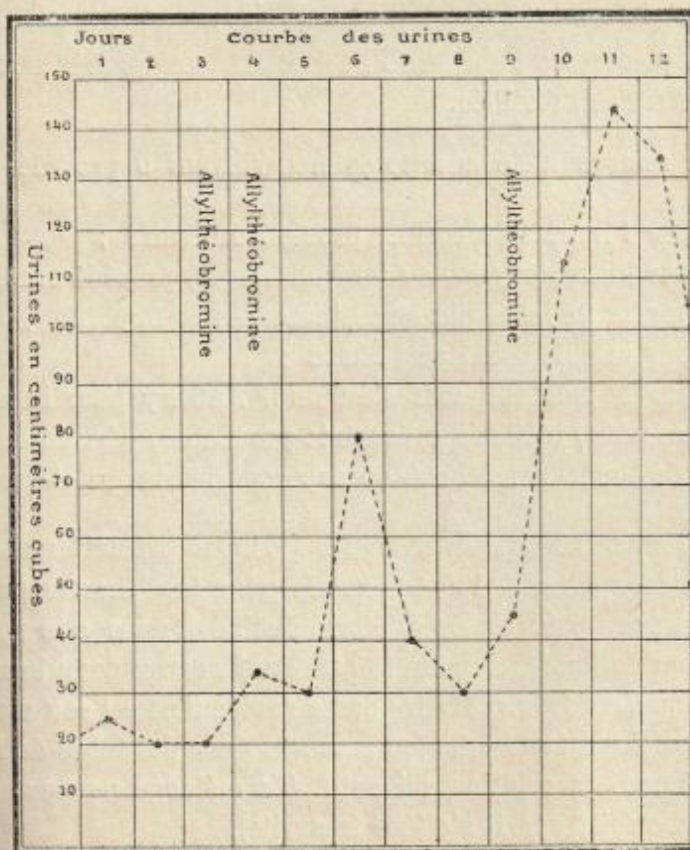
Chloroforme 30 gr.

Acide acétique glacial 10 gr.

« On les laissera ensuite 32 heures environ dans l'alcool ab-
« solu.



Cobaye ayant ingéré de la theobromine.



Cobaye ayant subi des injections d'allyltheobromine.

« Inclusion ensuite à la paraffine, suivant la technique que
« nous résumons dans le tableau ci-contre :

Mélange de xylol 1 partie et alcool absolu 3 parties = 1 heure.
Mélange de xylol 2 parties et alcool absolu 2 parties = 1^{re} heure.
Mélange de xylol 3 parties et alcool absolu 1 partie = 1 heure.
Xylol pur (à l'étuve à 37°) = 3/4 h. à 1 heure.
Mélange de xylol 3 parties et paraffine fusible à 40° (étuve à
37°) = 1 heure.
Mélange de xylol 2 parties et paraffine fusible 2 parties = 2
heures.
Mélange de xylol 1 partie et paraffine fusible 3 parties (étuve
à 42°) = 2 heures.
Paraffine fusible à 40° (étuve à 45°-46°) — 5 heures.
Paraffine fusible à 54° (étuve à 56-58°) — 2 heures.

Les pièces ont été ensuite débitées en coupes très minces et
collées à l'eau distillée.

Les reins ont été ensuite colorés suivant 5 procédés :

- 1) par l'hématéine éosine, procédé ordinaire ;
- 2) par l'hématoxyline au fer Van Giesen, procédé ordinaire ;
- 3) par la thionine picriquée (Sabrazès et Dupérié) ;
- 4) par la coloration au Giemsa ;
- 5) par la méthode dont s'est servi Rathery pour la coloration des reins, méthode préconisée par Sauer, dérivée des procédés de Heidenhain. Nous en exposons les temps ci-dessous :

« *Premier temps.* On plonge les coupes préalablement passées au xylol et à l'alcool absolu pour les débarrasser de la paraffine, puis lavées à l'eau distillée, dans une solution d'alun de fer à 1,5 pour 100 pendant une ou deux heures.

« *Deuxième temps.* On les passe rapidement à l'eau distillée.

« *Troisième temps.* On les immerge dans des tubes de Borrel contenant la solution suivante. (Ce mélange ne peut servir qu'une fois, car il s'altère très vite).

« Solution aqueuse d'hématoxyline à 0,5 p. 100 = 100 cc.

« Solution aqueuse de permanganate de potasse à 1 p. 100
« = 5 cc.

« On laisse les préparations au minimum 3 heures.

« *Quatrième temps.* Lavage très prolongé dans l'eau distillée courante (de 12 h. à 24 heures).

« *Cinquième temps.* On décolore les coupes dans une solution d'alun de fer à 0.50 p. 100, il faut suivre la décoloration, sous le microscope. Lorsque le protoplasma cellulaire se présente avec une coloration bleue, variant du bleu pâle au bleu foncé et lorsque la bordure en brosse apparaît comme une bande claire incolore on arrête la décoloration.

« *Sixième temps.* On plonge les préparations dans l'eau distillée.

« *Septième temps.* Passage rapide à l'alcool à 90°.

« *Huitième temps.* On met sur la préparation une goutte du mélange suivant :

« Alcool absolu, 15 cc.

« Solution saturée de Fuchsine acide dans eau distillée,
« 2 à 3 gouttes.

« La coloration se fait très vite et doit être surveillée sous le microscope. Lorsque la bordure en brosse et la membrane basale des cellules se colorent en rouge franc, tandis que le protoplasme est violet, on arrête la décoloration par un lavage à l'alcool absolu.

« Puis on passe au xylol et on monte au Baume. »

Nous avons prélevé en même temps d'autres organes, foie, surrénales, rate et muscles au niveau de l'injection. Ces organes ont été colorés par les 4 premières colorations. Seule la 5^{me} a été réservée pour les reins.

Tous les examens ont été faits sous la direction et avec la collaboration de M. le professeur Sabrazès. Nous ne mentionnerons que les principaux.

Examen d'un rein normal (Coloration Giemsa). — Les glomérules font presque corps avec la capsule de Bowman. Même, à l'état normal, on peut trouver chez le cobaye, sur le revête-

ment glomérulaire des noyaux en karyokinèse. Ce qui frappe le plus, c'est l'absence, ou presque, de lumière centrale des tubes contournés. La bordure en brosse ne laisse entre les deux moitiés du tube qu'une sorte d'espace virtuel, ou tout au plus une mince cavité sinueuse. Des figures de karyokinèse se retrouvent aussi dans les tubes contournés. Dans les points de moindre régularité de la bordure en brosse les cellules sont parfois légèrement vacuolisées. Les parois de soutènement des tubes sont grêles. Ça et là, des fibroblastes côtoient cette paroi. Dans les autres segments de l'appareil glomérulo-tubulé, la lumière centrale est plus marquée. Pas de cylindres. Pas d'éosinophiles. Pas de granulo-basocytes. La coloration à l'hématoxyline — perchlorure de fer — Van Giesen, montre en rouge la paroi des tubes et révèle nettement la disposition en bâtonnets du cytoplasme des tubes contournés dans leur région infranucléaire surtout.

Rein après ingestion de théobromine. — En comparant un rein d'un animal ayant ingéré de la théobromine à un rein normal, on est frappé par la distension des tubes contournés et des anses ascendantes de Henlé. Beaucoup de tubes contournés ont une lumière centrale très appréciable. Les cellules sont moins hautes qu'à l'état normal. Le revêtement épithélial montre des phénomènes d'œdème cytoplasmique jusqu'au pourtour des noyaux. De plus on voit des capsules de Bowman plus distendues. L'intervalle qui sépare le bouquet glomérulaire de la capsule apparaît plus accusé qu'à l'état normal. Pas de cylindres. On note une sorte de gigantisme et d'hyperchromatose de quelques noyaux dans les tubes droits. Le tissu conjonctif intertubulaire est plus apparent comme si les éléments du rein qui sont normalement au contact s'étaient éloignés les uns des autres.

Il y a aussi, ça et là, une exagération de la striation basale. Un bon nombre de tubes contournés sont très distendus, la bordure en brosse persistante en bien des points, est désagrégée en d'autres. Dans certains, la lumière centrale est très accusée. Les espaces intertubulaires sont également plus marqués.

La thionine picriquée montre bien l'aspect strié du cytoplasme basal. Il semble même un peu plus accentué dans les tubes contournés et dans les anses ascendantes de Henlé qu'à l'état normal.

La coloration par l'hématoxyline au perchlorure de fer et au Van Giesen montre également la base des cellules nettement striée; par contre, la bordure en brosse est souvent discontinue.

Après injections intramusculaires d'*allylthéobromine*, on voit du côté des glomérules, le même phénomène de rétraction du bouquet glomérulaire; l'espace inter-capsulo-glomérulaire est plus marqué. Du côté des tubes contournés, dont la lumière est distendue, on note sensiblement les mêmes particularités, qu'après la théobromine. Pas de cylindres. Dans l'un comme dans l'autre cas, l'appareil glomérulo-tubulé est moins tassé qu'à l'état normal comme si le tissu interstitiel était un peu relâché.

Rein normal. — (L'explication des planches donnera quelques détails histologiques complémentaires, voir figure 1).
Examen à l'immersion. — Voici ce que nous ont donné la technique à l'hématoxyline au fer et à la fuchsine acide. On voit moins bien les bâtonnets en stries de la base des cellules des tubes contournés. Il y a, dans les glomérules, des anses vasculaires comme distendues. On voit à peine le revêtement de l'épithélium de la capsule. Il est plat, sauf en un point où il forme parfois un croissant très visible (ceci est observable dans un ou deux glomérules çà et là). Beaucoup de glomérules sont absolument au contact de la capsule. Il y a cependant des différences individuelles de glomérule à glomérule. Les tubes n'ont qu'une lumière centrale très réduite. Les vaisseaux inter-tubulaires sont très effacés dans un rein normal et apparaissent comme des fentes aux points de contact des tubes. Il y a çà et là dans l'épithélium des tubes, un noyau hyperchromique et parfois même un hyperchromisme du cytoplasme. Le bord dentelé formé par les cellules est moins bien dessiné à l'état normal. On peut voir dans la lumière de certains tubes un grand nombre de petits grumeaux. Après ingestion de *théobromine* (voir figure 2), ici on note une lumière centrale des tubes

très agrandie. Dans les tubes contournés on remarque une sorte de désorientation cellulaire. La bordure en brosse, si nette à l'état normal, existe, mais onduleuse; elle s'effrite, comme momiforme en bien des points. De plus, les cellules sont lacunaires. La couche des batonnets intra-nucléaires n'est plus aussi dense. Il y a des sortes de granulations dans la lumière des tubes. L'espace qui sépare le glomérule de la capsule est plus marqué que normalement. On voit des tubes dont la lumière centrale est considérable. On en trouve toutefois qui sont d'apparence normale : ce qui montre, fait déjà connu, que le rein n'est pas modifié dans tous ses éléments à la fois. Il y a des différences fondamentales suivant les territoires. Les bâtonnets striés basaux se voient mieux qu'à l'état normal. La basale est bien mise en évidence par ces préparations.

Les espaces intercellulaires sont plus marqués; de même les espaces interfibrillaires. Il y a une sorte de discontinuité de la bordure en brosse. Les vaisseaux sont plus apparents que normalement, plus distendus mais souvent presque vides.

Rein après injection d'allylthéobromine, même coloration par l'hématoxyline au fer et à la fuchsine acide. (Voir fig. n° 3).

On note du côté des glomérules et des tubes contournés les particularités que nous avons signalées à propos de la théobromine. Les tubes contournés ont une lumière centrale très agrandie. Les bordures en brosse sont bien conservées, encore que non toujours absolument continues. L'aspect en créneaux de la bordure épithétiale des tubes contournés apparaît nettement. Chaque cellule avec son noyau ressort, plus individualisée qu'à l'état normal, d'où l'aspect dentelé, crénelé de la bordure. On note les particularités suivantes :

- 1) L'épithélium de revêtement des tubes est plus bas que normalement ;
- 2) On note la présence de fines vacuoles cytoplasmiques infra et sus-nucléaires, donnant parfois aux cellules un aspect spongiocytaire ;
- 3) Les noyaux sont plaqués contre la basale, tandis qu'ils en

sont plus éloignés normalement ; cette basale est dessinée d'un trait net.

4) La cavité des tubes est très accentuée et accuse une irrégularité très grande suivant les tubes.

Il semble au premier abord que ce soit l'aspect crénelé vaguement dendritique qui domine. Il y a du reste des tubes presque normaux. Il n'y a pas d'exsudats dans la capsule. L'épithélium de revêtement de la capsule de Bowman est un peu plus marqué qu'à l'état normal. Il est comme soulevé par place.

Les vaisseaux intertubulaires semblent plus distendus, mais sans être gorgés de sang, au contraire, comme si le débit y était plus marqué.

ETUDE CLINIQUE

Nous basant sur les propriétés chimiques et pharmacodynamiques et sur les résultats de nos expériences personnelles, nous avons expérimenté l'allylthéobromine dans les Hôpitaux de Bordeaux.

Nous avons employé soit les injections intra-veineuses, soit les injections intra-musculaires. Nous devons dire que les injections intra-musculaires nous ont paru préférables. L'injection intra-musculaire est en effet d'une action aussi sûre et presque aussi rapide que l'injection intra-veineuse, sans en avoir les inconvénients. Les injections ont été faites profondément avec une aiguille de 5 à 6 cm. dans la région fessière au tiers supérieur et externe. Je ne m'étendrai pas sur la technique employée, elle ne diffère pas de celle des injections intra-musculaires en général. A part la douleur peu marquée inhérente à la piqûre, les malades n'ont pas accusé de gêne spéciale. Nous nous sommes servis d'une solution d'allylthéobromine, dosée à raison de dix centigrammes par centimètre cube et par ampoule de 2 cc.

Par la bouche nous avons administré une solution dont 1 cc. = xxx gouttes. Nous avons donné cette dose de xxx gouttes 2 et 3 fois par jour dans de l'eau très sucrée; ce mode d'administration permet d'administrer le médicament très longtemps et sans surveillance médicale journalière.

Nous devons insister aussi sur le mode d'administration du début. Que ce soit par injection ou par la bouche, commencer toujours par une petite dose de un ou de deux centimètres cube et attendre l'élévation du taux des urines qui doit arriver au

bout de quelques heures. Lorsque le déclanchement de la sécrétion urinaire se sera fait, on pourra continuer sans aucun inconvénient l'administration du médicament.

Par ce mode d'emploi, nous avons obtenu des résultats très satisfaisants dans tous les cas où la théobromine est indiquée, c'est-à-dire dans des cas d'oligurie, voire même d'anurie. Bien plus, dans des cas où les cachets de théobromine, comme tout autre remède suscitaient des vomissements, nous avons pu utiliser l'allylthéobromine par gouttes et par injection.

Voyons maintenant en détail les principaux cas dans lesquels l'allylthéobromine doit être prescrite.

1) Chez les cardiaques, soit avant pour préparer l'action de la digitale, soit après pour la continuer.

2) Dans les épanchements liquides, ascite, hydrothorax, hydropéricarde, suites d'insuffisance cardiaque, hyposystolie ou asystolie.

3) Dans les maladies de la nutrition, goutte, rhumatisme chronique, obésité, partout où il faut un diurétique d'une action sûre et continue, nous avons obtenu surtout chez les hypertendus plus ou moins arythmiques des résultats avec l'allylthéobromine. C'est ici que les gouttes par la bouche sont indiquées pour en permettre une administration qui a souvent besoin d'être longue.

4) Dans les néphrites, et particulièrement dans les néphrites hydropigènes, avec oligurie, œdème des jambes et de la paroi abdominale ; on peut voir fondre en peu de temps, les œdèmes en même temps que se rétablit le cours normal des urines.

5) Enfin dans les oliguries et anuries des intoxications, des maladies infectieuses (voir observation d'érysipèle grave) ; on pourra obtenir des résultats par l'allylthéobromine en injection intra-veineuse ou intra-musculaire.

Nous faisons suivre cet exposé de quelques observations typiques (nous aurions pu en multiplier le nombre), que nous avons pu recueillir dans des travaux antérieurs et aussi dans les Hôpitaux de Bordeaux ou dans la pratique de nos confrères du Sud-Ouest.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

Docteur Richard Saint-Yves (Hôpitaux de Lyon)

Ascite symptomatique d'une tumeur adénomine.

Mme S... Eléonore, 68 ans, cuisinière, entre à l'hôpital, le 23 janvier 1920; elle vient à cause de l'augmentation de volume de son ventre.

Antécédents héréditaires. — Père mort de pleurésie. Elle a eu cinq frères et sœurs qui sont morts d'affections diverses, non bacillaires.

Antécédents personnels. — Mariée, son mari est mort de pneumonie; elle a eu deux enfants se portant bien.

Mme S... nie l'éthylisme; elle signale une crise de rhumatisme aigu à l'âge de 9 ans.

Il y a trente ans, elle a eu un érysipèle de la jambe gauche qui, depuis, serait restée oedématisée. La malade a des varices depuis longtemps.

L'affection actuelle a débuté fin octobre 1919 par une augmentation progressive du ventre, de l'amaigrissement, de l'inappétence, sans dégoût électif pour la viande.

A l'examen, on trouve une ascite abondante et en même temps un épanchement pleural assez considérable à gauche, que la ponction a révélé hémorragique.

Le 4 mai, après une ponction d'ascite, on découvre par la palpation, puis par le toucher vaginal, une masse dure, bosselée, douloureuse à la pression, appliquée contre la colonne, au-dessous de l'ombilic et un peu à gauche.

Plusieurs ponctions abdominales et une thoracentèse ont été pratiquées depuis l'entrée de Mme S... à l'hôpital.

Le 26 mai, le périmètre abdominal est de 118 cm. On trouve une ascite libre, non cloisonnée ; le foie ne paraît pas gros, autant que la distension de la paroi permet de s'en rendre compte ; la rate n'est pas perçue.

A l'examen des poumons, on trouve de la matité à la base gauche, remontant jusqu'à la pointe de l'omoplate ; à l'auscultation, abolition du murmure vésiculaire et des vibrations.

Au cœur, bruits normaux ; le pouls est à 88 ; la tension est T. = 13/7.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine ; le volume moyen est actuellement de 1,200 cm. cubes par jour.

La malade, qui a déjà pris de la théobromine plusieurs fois depuis qu'elle est dans le service, nous dit que ce médicament, bien toléré au début, l'incommode maintenant ; l'action thérapeutique semble avoir baissé parallèlement.

Nous pratiquons une injection sous-cutanée de 0 gr. 20 d'allylthéobromine.

Le lendemain 27, la quantité d'urine est passée à 1,800 cc. ; nous injectons 0 gr. 40.

Le 28, la diurèse est à 2,200 cc. Nous injectons 0 gr. 50 et nous continuons cette dose les 29 et 30 mai. Puis, nous suspendons le traitement.

DATES	QUANTITÉS	ANNOTATIONS
23 mai	1,200 cc.	
24 »	1,200 »	
25 »	1,100 »	
26 »	1,150 »	Allylthéobromine 0 gr. 20
27 »	1,800 »	— 0 gr. 40
28 »	2,200 »	— 0 gr. 50
29 »	2,200 »	— 0 gr. 50
30 »	2,500 »	— 0 gr. 50
31 »	2,200 »	
1 ^{er} Juin	1,700 »	
2 »	1,600 »	
3 »	1,300 »	
3 »	1,700 »	

Après l'arrêt des injections, la diurèse redescend un peu, mais se maintient spontanément aux environs de 1.600cc.

DATES	VOLUMES	URÉE		Na Cl		P ² O ⁵	
		par litre	par 24 heures	par litre	par 24 heures	par litre	par 24 heures
	litres	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
26 mai	1.750	7,74	8,78	6,66	7,65	0,98	1,05
1 ^{er} juin	1.700	6,16	10,47	7,25	12,32	1,04	1,76

Dans cette observation, nous voyons que la théobromine par la bouche semblait avoir, pour ainsi dire, usé son activité ; de plus, la malade supportait moins bien ce médicament qu'au début. L'allylthéobromine nous a permis de relever la diurèse de façon durable, puisque, après suppression des piqûres, le taux urinaire est resté bon ; en outre, les troubles d'inappétence et la céphalée provoqués par la théobromine ne se sont pas reproduits pendant les injections.

OBSERVATION II.

(Docteur Jouisse).

Sciaticque gauche. — Obésité.

S... Arménien, 36 ans, entre à l'Hôpital pour une sciaticque rhumatismale gauche.

Cet homme, gros mangeur, n'a jamais été malade, mais il est atteint d'une grande obésité. A son arrivée, il pèse 104 kilogrammes. L'affection dont il se plaint remonte au 15 septembre, date à laquelle il est resté assis sur un banc de pierre pendant toute une soirée. On ne trouve pas chez lui trace de syphilis et le Wassermann d'ailleurs est négatif. Il souffre en plus d'une constipation opiniâtre provoquant de violentes douleurs dans l'abdomen quand il fait des efforts.

Le cœur est faible. Le malade est atteint de tachycardie, son

pouls bat à 110-120. Les urines sont assez peu abondantes entre 700 et 1.000 grammes durant les premiers jours.

Nous essayons en plus du traitement habituel (aspirine, siphonage au chlorure de méthyle, air chaud), les injections d'allylthéobromine afin d'augmenter la quantité des urines et de remonter le cœur.

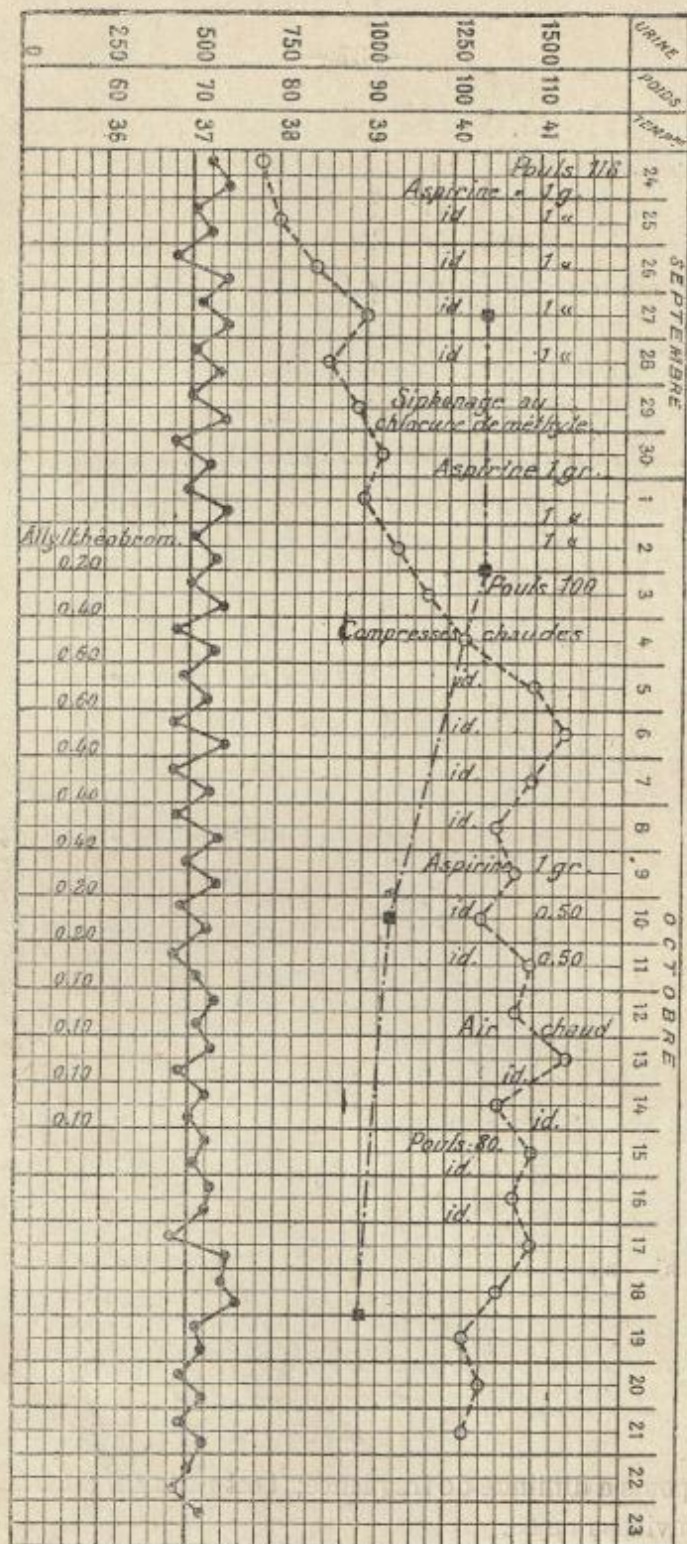
Nous employons l'allylthéobromine en injections intramusculaires dont voici les résultats :

DATES	QUANTITÉS	ANNOTATIONS
24 sept. 1920	700 cc.	
25 " "	750 "	
26 " "	850 "	
27 " "	1.000 "	Aspirine 1 gramme.
28 " "	900 "	
29 " "	1.000 "	
30 " "	1.050 "	
1 ^{er} oct. "	1.000 "	
2 " "	1.150 "	Allylthéobromine 0 gr. 20
3 " "	1.200 "	— 0 gr. 40
4 " "	1.300 "	— 0 gr. 60
5 " "	1.500 "	— 0 gr. 60
6 " "	1.600 "	— 0 gr. 40
7 " "	1.500 "	— 0 gr. 40
8 " "	1.400 "	— 0 gr. 40
9 " "	1.450 "	— 0 gr. 20
10 " "	1.350 "	— 0 gr. 20
11 " "	1.500 "	— 0 gr. 10
12 " "	1.450 "	— 0 gr. 10
13 " "	1.600 "	— 0 gr. 10
14 " "	1.400 "	— 0 gr. 20
15 " "	1.500 "	
16 " "	1.450 "	

Nous voyons donc que, sous l'influence de l'allylthéobromine, la diurèse a été portée aux environs de 1.500 grammes alors qu'elle se tenait auparavant au-dessous de 1.000.

Le poids du malade est descendu de 104 à 90 kilogrammes.

Le pouls a diminué de fréquence; il est à la fin du traitement aux environs de 80.



OBSERVATION II

Cette observation nous montre que la diurèse produite par l'allylthéobromine est utile pour le cœur fatigué des malades obèses qui voient leur poids diminuer sensiblement, tandis que le muscle cardiaque soulagé retrouve sa contraction normale.

OBSERVATION III.

Service du Professeur Arnozan.

(Observation inédite communiquée par M. le Professeur agrégé Creyx).

Néphrite mixte.

M. B..., 58 ans, profession : débardeur.

Le malade entre à l'Hôpital le 6 septembre 1921, parce qu'il ne peut plus travailler, est oppressé au moindre effort et albuminurique, dit-il.

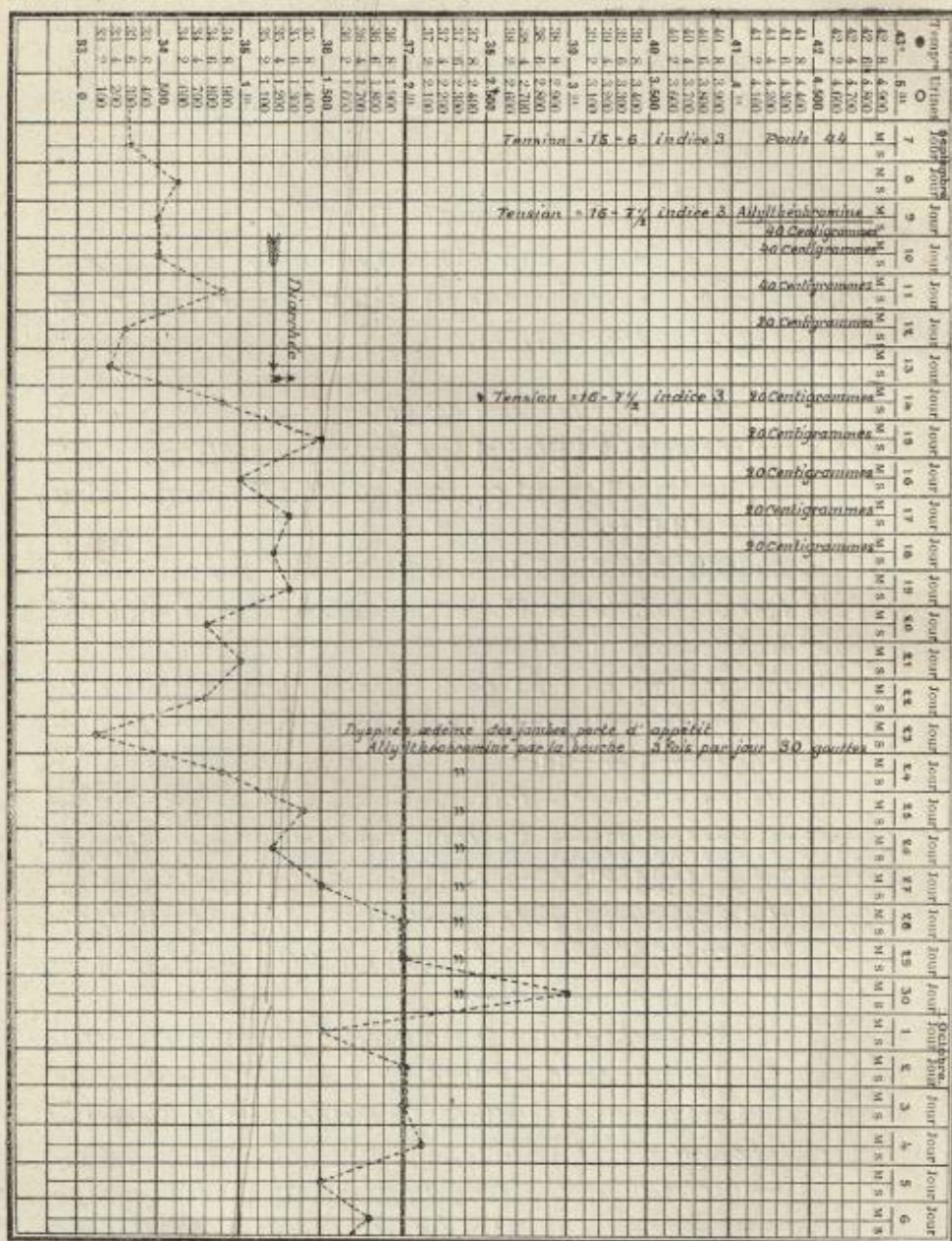
La maladie remonte à 1885, à l'âge de 21 ans : il a été à cette époque soigné par M. le professeur Pitres à l'Hôpital Saint-André, pour une néphrite aiguë semblant primitive.

Il sort amélioré au bout de 3 mois et demi, mais il a été obligé de rester au lit pendant deux ans, avec de courtes alternatives de travail possible.

Depuis lors et jusqu'en 1918, il n'a plus rien ressenti de bien anormal pendant 33 ans. En 1918, il est pris d'oppressions, de sensation de froid, d'œdème de la face et d'œdème bien moins marqué des jambes. Il reste une vingtaine de jours à l'Hôpital et sort amélioré, reprend son travail aussitôt (débardeur) sans être incommodé d'aucune façon.

Le samedi 27 août 1921, à la suite d'une purgation au sulfate de soude, il a pris froid. Le lendemain, les œdèmes apparaissent, ainsi qu'un peu de lassitude. Le malade, qui était constipé d'habitude, présente, à la suite, une diarrhée rebelle, aqueuse, va à la selle 30 fois par jour. On note, dès le début de la semaine, une anurie presque complète. Actuellement, le malade urine encore très peu.

Antécédents personnels. — Jamais d'autres maladies, pas de scarlatine, quelques douleurs rhumatismales depuis trois ans.



Blennorrhagie au régiment. Pas de chancres. Célibataire.

Antécédents héréditaires. — Cet homme n'a pas connu son père. Sa mère est morte des suites de couches. Frères et sœurs bien portants.

Examen, le 8 septembre 1921.

Actuellement, on note des œdèmes malléolaires et pré-tibiaux assez prononcés. Légère bouffissure des paupières, œdème du prépuce.

Il se plaint de maux de tête, surtout la nuit, et aussi d'oppression et de constriction thoracique gênant la respiration. Douleur dans les régions rénales. Crampes des mollets, des cuisses. La nuit, réveil par des sortes de secousses électriques. Sensations de doigt mort, quelquefois de toute la main au lever. Pas de mouches volantes, pas de bourdonnement d'oreilles, perte complète de l'appétit depuis le 27.

Langue un peu saburrale.

Urines rares, foncées; quelques cc. seulement par jour; forte proportion d'albumine. Pas de sucre.

Pressions artérielles au Pachon, 15-6; indice 3.

Pouls but, 44, avec extrasystoles.

La pointe est difficilement sentie dans le cinquième espace intercostal. Bruits sourds; pas de souffle, ni de galop.

Urée sanguine 2 gr. 46 0/00 le 6 septembre 1921.

Le 7 septembre, nous administrons par voie inter-musculaire 40 centigrammes d'allylthéobromine en deux fois. On note l'augmentation des urines; toutefois le malade ayant de la diarrhée, les urines n'ont pu être recueillies en totalité; le 12, la diarrhée cesse et aussitôt le taux des urines arrive à 1.500 cc. Il se maintient aux environs de 1.000 jusqu'au 18, époque à laquelle on cesse le médicament; le malade se trouvant parfaitement bien.

Le 23, au matin, le malade qui se levait d'habitude, reste au lit et se plaint d'être essoufflé. On note une dyspnée intense. Pas d'appétit; à l'examen on trouve les jambes très enflées, les urines sont à 400 cc. Nous administrons alors l'allylthéobromine par la bouche, à raison de 30 gouttes 3 fois par jour dans

une tasse d'infusion de queues de cerises. Le lendemain, les urines étaient à 900 cc. et n'ont cessé de croître jusqu'au 30, où le malade urine 3.000 cc. En même temps que cette débâcle urinaire, nous assistons à la fonte des œdèmes et la disparition complète des phénomènes généraux.

Le malade, quelques jours après, peut quitter l'Hôpital très amélioré.

Cette observation nous montre l'action remarquable de l'allylthéobromine pour le traitement des œdèmes.

OBSERVATION IV.

Service du Professeur Arnozan.

(Observation personnelle).

Hyposystolie. — Foie cardiaque. — Tuberculose pulmonaire.

F..., 47 ans, cultivateur, entre à l'hôpital Saint-André parce qu'il souffre de la jambe gauche. Il y a 15 jours, le malade ressentit des douleurs et des démangeaisons au creux poplité droit. Il souffrait beaucoup des jambes, et celles-ci se mettent à enfler. Sur les téguments apparaissent alors des placards de coloration rougeâtre. La jambe droite guérit à peu près. La gauche résiste. Il y a quatre ou cinq jours apparut chez lui, en même temps que l'œdème, des bourses, de l'intertrigo du pli génito-crural gauche.

Antécédents personnels. — Le malade accuse un chancre qu'il eut à la verge en 1918 et pour lequel il fut soigné pendant près d'un mois. Il subit un certain nombre de piqûres, et à sa sortie, on lui ordonna de prendre des pilules, traitement qu'il subit d'ailleurs pendant peu de temps.

Antécédents héréditaires. — Père mort il y a trois ans d'un épithélioma de la face. Mère vivante, assez âgée. Il n'est pas marié.

Examen du malade. — La jambe gauche montre, en même temps qu'un œdème assez considérable, une série de petits pla-



cards disséminés, de coloration rougeâtre avec une induration des téguments. Le tout est accompagné de lésions de grattage.

La jambe droite, à peu près guérie, présente des traces brunâtres de lésions semblables guéries. Il subsiste encore à cette jambe un léger œdème. Le pli génito-crural nous présente un vaste placard d'intertrigo suintant. Œdème assez considérable des bourses.

Appareil pulmonaire. — Thorax amaigri, omoplates saillantes, vibrations vocales augmentées, submatité au sommet gauche. A ce sommet, inspiration rude et soufflante. Expiration prolongée, quelques râles. Le malade tousse et crache, surtout le matin.

Appareil circulatoire. — On note quelques extrasystoles.

Rien à l'aorte.

Tension 8-13, indice 2 1/2.

Appareil digestif. — Le malade a à peu près complètement perdu l'appétit. Très gros foie douloureux, dont on note le rebord inférieur à quatre travers de doigt au-dessous de la dernière côte.

Léger reflux hépatojugulaire.

Rate non perceptible.

Système nerveux. — Inégalité pupillaire. Pas d'Argyll-Robertson, reflexes rotuliens assez vifs des deux côtés.

Appareil urinaire. — Présence d'albumine, pas de sucre.

Au moment où nous donnons l'allylthéobromine, le malade est œdématié, surtout de la jambe gauche et urine seulement 200 cc. d'urines foncées. Nous donnons le médicament à raison de deux piqûres par jour de 2 cc. chacune, soit 40 centigr. Dès le lendemain, nous notons 800 cc. d'urines. Le lendemain, 1.400 cc., volume qui s'est maintenu à peu près tous les jours suivants. Le 2, le malade a quelques nausées. Nous cessons à ce moment le médicament. L'action a continué à se manifester et pendant la semaine qui suivit, nous avons constaté un volume d'urines variant entre 2.000 cc. et 1.500 cc. Le malade, que nous avons suivi pendant deux longs mois, urinait aux environs de 1.500 cc pendant le mois qui suivit ses injections.

En résumé, dans cette observation, nous voyons que l'allylthéochromine chez un homme profondément intoxiqué a réussi en quelques piqûres à débloquer les reins. Nous voyons en outre que l'action de ce médicament fut durable puisque dans le mois qui suivit, la diurèse s'était maintenue aux environs de 1.500 cc.

OBSERVATION V.

(Observation du Docteur Darigade et de nous-même).

Néphrite urémigène. — Mal de Bright.

A..., Joseph, 47 ans. Le malade entre dans le service de M. le docteur Bousquet parce qu'il est très fatigué et très essoufflé. La maladie remonte au commencement de janvier 1922. A cette époque : fatigue, asthénie, inappétence, parfois vomissements douleurs gastriques. Ni coliques, ni diarrhée.

Depuis lors, on note une exagération progressive de ces symptômes. Le 19 janvier, il est obligé d'interrompre complètement son service. Depuis quatre semaines, il remarque qu'il a de plus en plus de l'essoufflement. Il va consulter un médecin, qui le met au demi-régime : purée sans sel, pas de pain, pas de sauces, lait, tapioca, pâtes alimentaires.

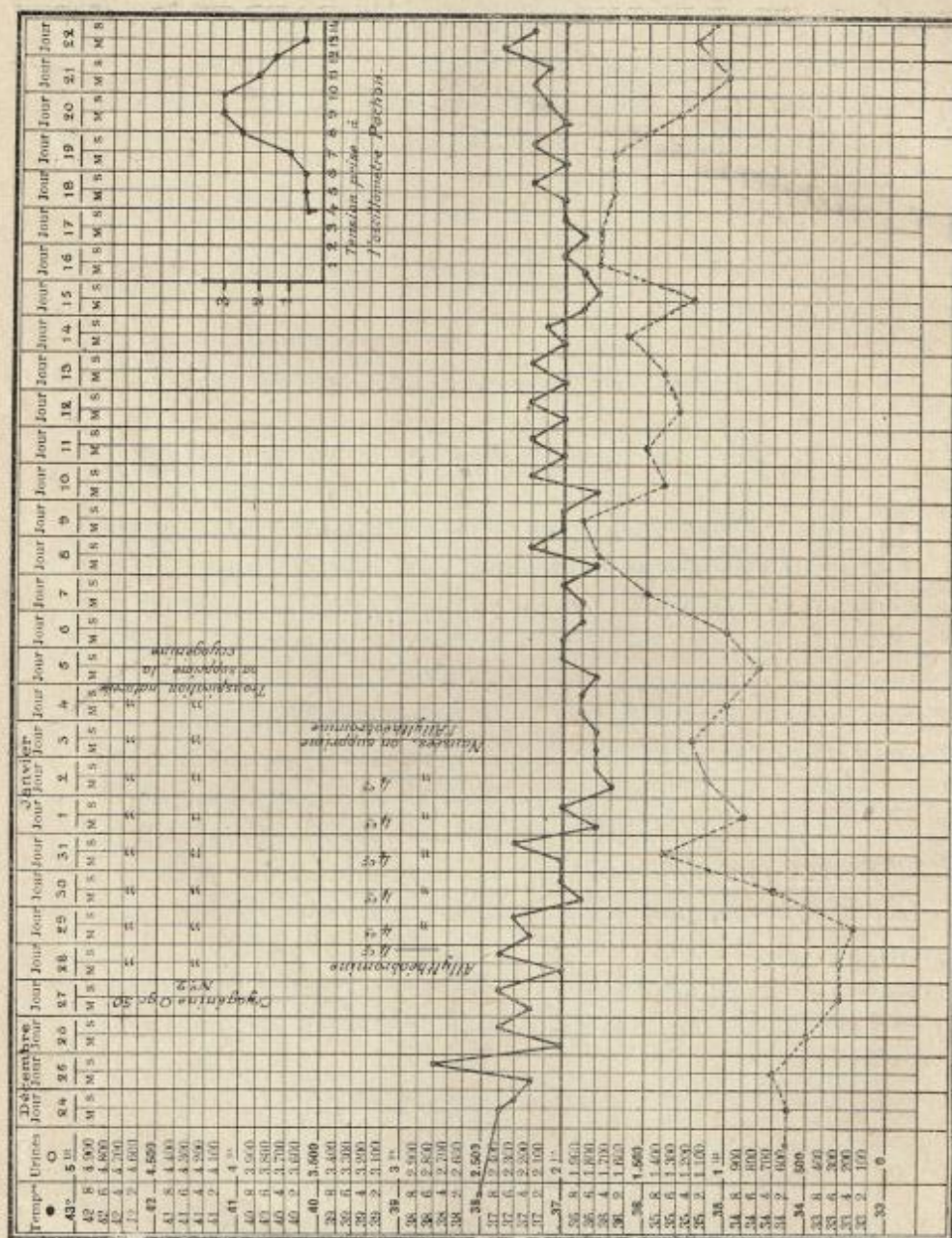
Durant une après-midi, le malade, qui était levé, est pris d'une syncope, puis d'étouffements. Il devient excessivement dyspnéique, revient chez lui et est obligé de s'aliter.

Depuis, l'étouffement n'a fait qu'empirer jusqu'à son entrée à l'Hôpital où on lui pratique une saignée de 400 gr. qui le soulage peu.

Antécédents personnels. — Pas de scarlatine. Erysipèle. A été au Sénégal sans avoir eu, dit-il, de paludisme ; chancre à l'âge de 20 ans, peu soigné. Coliques de plomb une seule fois, il y a une vingtaine d'années.

Examen du sang. — Urée par litre : 3 gr. 20.

Appareil cardiovasculaire ; au foyer mitral, bruit de galop. Tension artérielle 23-12, indice 1 1/2.



OBSERVATION V

Appareil pulmonaire. — Râles disséminés sur toute l'étendue du poumon.

Appareil digestif. — Pas d'appétit, langue légèrement saburrale. Gros foie débordant les fausses côtes. Pas d'œdème.

Lorsque nous l'avons vu à son entrée à l'Hôpital, le malade présentait une dyspnée très intense : dyspnée qui a été un peu soulagée par la saignée de 400 gr.

Le malade à ce moment, urine très peu, 300 cc. d'urines très foncées. Nous instituons la médication par l'allylthéobromine à raison de 30 gouttes, trois fois par jour. Le médicament est très bien supporté et nous assistons, en même temps que le taux des urines augmente, à l'atténuation progressive de la dyspnée, ce qui permet au malade de dormir. Les urines passent en trois jours de 300 cc. à 1.700 cc.; la tension artérielle qui était de 23-12, indice 1 1/2, passe à 17 1/2-10, indice 4. L'urée par litre de sang de 3 gr. 15 qu'elle était le 28 février, passe à 2 gr. 35 le 13 mars.

En somme, dans cette observation, nous voyons que l'allylthéobromine peut être donnée partout où il y a oligurie et où il est indiqué de désintoxiquer le malade.

OBSERVATION VI.

(Observation prise en collaboration de M. le docteur Pauzat.)

Service de M. le Professeur Sabrazès.

Erysipèle grave.

M^{me} X..., 70 ans.

Erysipèle du membre supérieur droit, consécutif à une petite plaie du médius, à évolution progressive, étendu au 15^e jour au thorax et au membre supérieur opposé. Etat général grave. Au vingtième jour de la maladie, apparition d'albumine dans les urines qui deviennent très rares. La malade n'urine à ce moment que 100 grammes d'urines pendant deux jours. La

malade reçoit à ce moment de la théobromine à raison de 1 gr. 50 pendant deux jours. L'oligurie persiste au même degré. Des œdèmes apparaissent, notamment au niveau de l'extrémité des deux membres supérieurs et de la région lombaire. Alternative de torpeur et d'agitation avec délire.

Le 22^e jour, la malade reçoit une injection de deux centimètres cubes d'allylthéobromine. Le lendemain, la quantité des urines s'élève à un litre. L'injection est renouvelée les six jours suivants. La quantité d'urines se maintient aux environs d'un litre. Les œdèmes ont presque complètement disparu. Au 28^e jour de la maladie, l'érysipèle semble arrêté dans son évolution. La fièvre est tombée. L'état général est meilleur.

Malheureusement, au trentième jour de la maladie, sans que de nouvelles poussées d'érysipèle se produisent sur la peau, la fièvre se rallume et l'état général s'aggrave. Les œdèmes reparaissent en même temps que de petites pétéchies sont visibles sur les membres inférieurs. L'oligurie devient extrême. Nous n'avons pas essayé l'allylthéobromine à ce moment, car l'état général de la malade ne laisse aucun espoir, la malade meurt d'infection générale au 33^e jour.

Ce qu'il faut retenir de cette courte observation, c'est que l'allylthéobromine a agi rapidement là où la théobromine était restée impuissante à débloquer le rein. Les œdèmes ont en effet disparu rapidement et l'état général s'est amélioré de même.

OBSERVATION VII.

(Docteur Fassy, de Bordeaux).

Bronchite chronique, Arythmie, Défaillance cardiaque.

M^{me} D..., 71 ans.

Malade depuis très longtemps. En juin 1921, insuffisance mitrale fonctionnelle. Brusquement asystolie, avec œdème des jambes, gros foie, congestion des bases, polypnée.

En même temps qu'une saignée, et des ventouses scarifiées aux bases, on pratique une injection intramusculaire de deux centimètres cubes d'allylthéobromine dans la soirée.

Dans la nuit et dans la journée du lendemain, la malade émet trois litres d'urines claires. A partir de ce moment, sans nouvelles doses d'allylthéobromine, on note une amélioration manifeste. On donne à ce moment de la digitale qui a achevé de remonter le cœur de la malade.

On voit ici que l'allylthéobromine en injection a eu un effet rapide et qu'une seule injection a débloqué le rein facilitant l'emploi de la digitale et en préparant l'action.

OBSERVATION VIII.

(Observation du Dr Joseph Molinier, de Bordeaux).

Pleurésie purulente. — Anurie.

M^{me} C..., 77 ans.

Congestion pulmonaire aiguë en décembre 1920. Huit jours après le début de la maladie, aggravation brusque de l'état général de la malade. On note une dyspnée intense (40 respirations à la minute). A l'auscultation du cœur, rythme embryocardiaque; vomissements de tous les liquides quels qu'ils soient. A ce moment la malade profondément intoxiquée fait une anurie complète pendant 36 heures. Le 8 janvier 1921, on pratique une injection intra-veineuse d'une ampoule d'allylthéobromine vers 4 heures et demie du soir, puis une autre à 9 heures et demie du soir. Dans la nuit, on peut voir le rein se débloquer peu à peu. La malade rend des urines très foncées. Le lendemain on renouvelle les injections intra-veineuses d'allylthéobromine en deux fois. Les urines continuent à être un peu plus abondantes (environ 300 cc.). Puis, peu à peu les urines augmentent et l'état très grave de la malade s'amende rapidement.

Le 16 janvier, après l'apparition d'un point de côté douloureux, une ponction permet de retirer du pus.

Après une opération d'empyème, la malade guérit complètement dans un délai de trois mois.

On voit dans cette observation que l'allylthéobromine en injection intraveineuse, a permis d'agir très rapidement, alors qu'il était impossible d'administrer aucun diurétique. Cela a permis à la malade de franchir le point critique. On peut dire que sans ce diurétique, la malade aurait succombé à l'intoxication et à l'urémie.

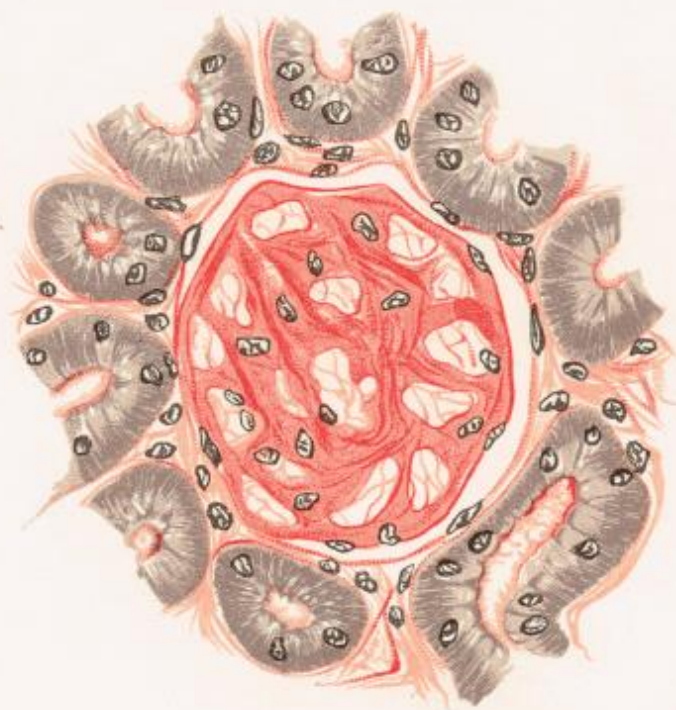
CONCLUSIONS

DE L'ETUDE MICROSCOPIQUE DES REINS DU COBAYE SOUMIS A
L'ACTION PROLONGÉE DE L'ALLYLTHÉOBROMINE.

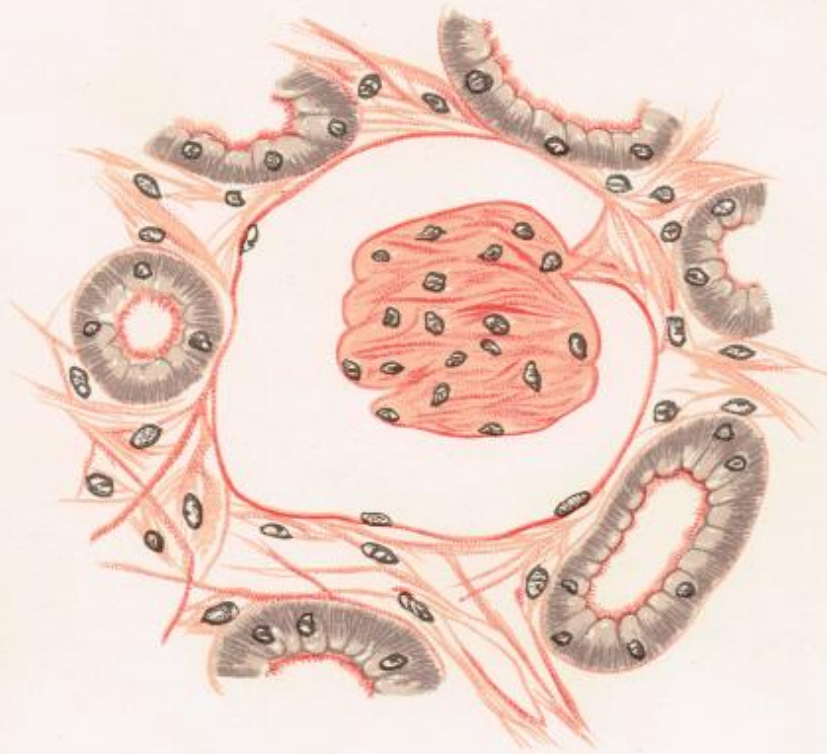
Les constatations faites par le professeur Sabrazès et par nous conduisent aux conclusions suivantes :

Un rein en état de diurèse exaltée par la théobromine ou l'allylthéobromine se différencie de l'organe en diurèse purement physiologique par les particularités suivantes : dans la diurèse artificiellement provoquée, l'espace interglomérulo-capsulaire est plus marqué, l'épithélium de revêtement de la capsule plus saillant, l'appareil vasculo-glomérulaire rétracté, la lumière des tubes contournés agrandie, leur épithélium plus bas. Dans cet épithélium, une sorte de fine vacuolisation cytoplasmique s'accuse respectant le pôle basal, dont la striation ressort nettement. La bordure en brosse, très apparente, n'a pas toujours la continuité qu'on observe dans le rein normal. Elle est bien respectée par l'allylthéobromine. Dans la lumière de ces tubes contournés bordée par les crénelures d'un revêtement cellulaire plus individualisé que normalement, il existe de nombreuses granulations légèrement acidophiles qui n'ont aucune tendance à se mouler en cylindres. Au lieu de former de simples fentes au point de contact des tubes et des capsules, les vaisseaux intertubulaires ont une lumière vraiment plus marquée, mais non considérable comme dans un rein congestif; mais la réplétion sanguine est moindre qu'à l'état normal. L'espace qui sépare les divers segments des tubes du rein est comme relâché après l'action de l'allylthéobromine, comme aussi après celle

de la théobromine. Quant aux tubes droits, leur épithélium accuse une hyperchromie et parfois des phénomènes de gigantisme nucléaire. Notons que si on trouve à l'état normal facilement des noyaux en mitose sur le revêtement plasmodial des glomérules et dans l'épithélium des tubes, nous n'avons pu en constater dans les reins en état de diurèse artificiellement provoquée par l'allylthéobromine ou par la théobromine. Dans ces reins, pas plus qu'à l'état normal, on ne trouve de cylindres. On ne relève pas non plus de phénomènes diapédétiques, ni d'hyperplasie des cellules du tissu interstitiel ni de sclérose quelconque.



EXAMEN A L'IMMERSION
REIN DE COBAYE NORMAL.



EXAMEN A L'IMMERSION
 REIN DE COBAYE APRÈS INJECTIONS
 D'ALLYLTHÉOBROMINE



EXAMEN A L'IMMERSION
 REIN DE COBAYE APRÈS INGESTION
 DE THÉOBROMINE

CONCLUSIONS D'ORDRE CLINIQUE

1) L'allylthéobromine est un diurétique déchlorurant et, dans une certaine mesure éliminateur de l'urine retenue, appartenant à la série xanthique.

2) Elle est très soluble dans l'eau, ce qui permet de l'administrer par voie endoveineuse, *intramusculaire* ou même sous-cutanée.

3) L'allylthéobromine agit par voie d'injection dans des cas où la théobromine ne donne pas de résultat.

4) Si son action sur le système nerveux se rapproche de celle de la caféine, l'influence qu'elle exerce sur le rein semble être analogue à celle de la théobromine.

5) L'allylthéobromine agit comme la théobromine à dose moindre. On donnera en moyenne de 30 à 60 centigrammes par jour.

6) L'allylthéobromine en raison de sa sûreté d'action et de sa facilité d'administration, mérite de prendre une place dans l'arsenal thérapeutique.

En résumé, l'allylthéobromine présente sur la théobromine la supériorité d'un produit bien toléré en ingestion et de plus injectable dans les veines ou dans les muscles. Elle n'a pas pour le parenchyme rénal une agressivité plus marquée que celle de la théobromine. L'image histologique du rein chez l'animal soumis pendant huit jours à une dose d'allylthéobro-

mine correspondant à celle de cette médication chez l'homme est sensiblement superposable au tableau fourni par les autres diurétiques du type théobromine.

BIBLIOGRAPHIE

- SERR. — Etude expérimentale et clinique sur la diurèse provoquée et contribution à l'étude de la théobromine. *Thèse Toulouse* 1906-07.
- BARRIER. — Contribution à l'étude de la théobromine. *Toulouse, thèse médicale*, 1898-99.
- LEMOINE DE VERNON. — Théobromine et digitale. *Lyon, thèse médicale* 1898-99.
- KOUINDJY POMERAETZ. — Valeur diurétique de la théobromine. *Thèse médicale, Paris* 1889-90.
- MARGOULIS. — De l'action diurétique de la théobromine. *Paris, thèse médicale* 1895-96.
- BELLON. — Contribution à l'étude des médicaments diurétiques et spécialement des diurétiques déchlorurants. *Thèse de Lyon* 1911.
- DENIGÈS. — Précis de chimie analytique, 1913.
- HUCHARD. — Accidents toxiques produits par la théobromine. *Journal des Praticiens*, 1899.
- HUCHARD ET FIESSINGER. — La thérapeutique en vingt médicaments.
- LAMY ET MAYER. — Etude sur la diurèse. *Journal de physiologie et de pathologie générale* 1903.
- MARTINET. — Les diurétiques de la série xanthique. *Presse médicale*, 1906.
- Les médicaments usuels, 1920.
- Thérapeutique clinique, 1921.
- PIC. — Les médicaments diurétiques. *Rapport au 12^me Congrès de Médecine*, 1911.

- RICHAUD. — Précis de thérapeutique et de pharmacologie.
- LAMY, MAYER ET RATHERY. — Modifications histologiques du rein au cours de l'élimination de l'eau des cristalloïdes. *Journal de pathologie et de physiologie générale*, 1906.
- ARNOZAN ET CARLES. — *Précis de thérapeutique*, 1921.
- RATHERY FR. — Le tube contourné du rein. Etude histologique, anatomopathologique et expérimentale. *Thèse médicale*, Paris, 1904-05.
- SABRAZÈS ET DION. — Valeur thérapeutique de l'urée dans le traitement de l'ascite au cours de la cirrhose atrophique. *Revue de médecine*, Paris, 1898.
- AUGUSTE (Ch.) — L'Allylthéobromine en injections intramusculaires. *Gazette des Praticiens*, Paris, 15 Mars 1921.
- AUSSET. — La médication diurétique chez l'enfant. *Pédiatrie Pratique*, Lille, 23 juin 1921.
- BÈNECH (Jean). — Quelques essais d'une théobromine injectable « l'allylthéobromine », *Communication à la Société de Médecine de Nancy*, 24 Novembre 1920; Modifications de l'élimination chlorurée par l'allylthéobromine, *Société de Biologie*, Paris, 15 Janvier 1921; l'allylthéobromine, (théobromine injectable), *Revue Médicale de l'Est*, 1^{er} Février 1921, Insuffisance cardiaque aiguë et son traitement, *Revue Médicale de l'Est*, Nancy, 1^{er} Janvier 1922.
- CARNOT (P.), RATHERY (F.) ET GÉRARD (P.) — La technique de la perfusion rénale appliquée à l'étude des diurétiques, *Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie*, Paris, 23 Juillet 1921.
- CHEINISSE (L.) — La médication diurétique, *Presse Médicale*, Paris 12 Février 1921 ; Insuffisance cardiaque, Allylthéobromine comme diurétique, *l'Année Thérapeutique*, Paris, Masson, 1920, p. 83 ; Néphrites, Allylthéobromine, *l'Année Thérapeutique*, Paris, Masson, 1920, p. 89.
- DUHOT ET CRAMPON. — Premiers résultats obtenus avec l'allylthéobromine en injections intramusculaires, *Echo Médical du Nord*, Lille, 15 Janvier 1921.

- DUNOYER. — De l'allylthéobromine. Etude clinique. *Thèse Toulouse*, Décembre 1921.
- HEYMANS (C.) — Sur l'action diurétique de l'allylthéobromine, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, Paris et Bruxelles XXV, fasc. V-VI, 1921 et *Scalpel*, Liège, 11 Juin 1921.
- HUERRE. — Les injections intraveineuses, *Revue des Spécialités*, Paris, Novembre 1921.
- JOUISSE (André). — Contribution à l'étude clinique et thérapeutique de l'allylthéobromine, *Thèse de Paris*, 23 Décembre 1920.
- LYON (G.) — Mouvement thérapeutique, *Bulletin Médical*, Paris, 13-16 Avril 1921.
- MANQUAT (M. A.) — Les faibles doses de digitaline dans le traitement synergique de l'asystolie complète, *Bulletin de l'Académie de Médecine*, Paris 7 Juin 1921 et *Revue Internationale de Médecine et de Chirurgie*, Paris, Août 1921.
- MAYET (L.) — Empoisonnements, Intervention médicale d'urgence, *Carnet Médical Français*, Paris, Poinat, 1921, p. p. 2, 7, 13.
- MINVIELLE. — Traitement de l'obésité infantile, « *La Médecine* », Paris, Août 1921.
- MOUGEOT. — Formulaire de l'hypertension artérielle, « *Le Médecin Français* », Paris, 15 avril 1921.
- MUT (Antonio). — Tratamiento general de las enfermedades del corazón. *Revista Ibero-Americana de Ciencias Médicas*, Novembre 1921.
- PLICQUE (A. F.) — L'allylthéobromine, *Journal de Médecine et de Chirurgie Pratiques*, Paris, 25 juin 1921.
- POUCHET (G.) — Etude Pharmacodynamique et Physiologique de l'allylthéobromine, *Gazette des Hôpitaux de Paris*, 23-25 novembre 1920.
- REMOND (A) ET COLOMIÈS (H). — Recherches sur l'allylthéobromine, *Comptes-rendus des Séances de la Société de Biologie*, Paris, 12 Mars 1921 ; *Bulletin de l'Académie de Médecine*, Paris, 17 Mai 1921 ; *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 16 Juin 1921.

- RATHERY (F.) — La thérapeutique en 1921, *Paris Médical*, 3 décembre 1921.
- RITZ. — Recherches expérimentales sur l'action de l'allylthéobromine, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, Paris et Bruxelles, XV, f. III, 1920.
- ROCH (M.) ET KATZENELBOGEN (S.) — Du Théobryl (allylthéobromine) et de son action diurétique et déchlorurante comparée à celle de la théobromine, *Schw. Med. Woch.*, Bâle, 3 Novembre 1921.
- ROHRER (Fritz). — Wirkung lahmender und erregender Stoffe auf das Atenzentrum, *Schw. Med. Woch.*, Bâle 1921, n° 36.
- ROSENTHAL (G.) — La théobromine injectable (allylthéobromine) par voie hypodermique ou intraveineuse, *Bulletin de la Société de Thérapeutique*, Paris, 9 Février 1921, et *Journal de Médecine de Paris*, 30 Mars 1921.
- ROUX (E.) — Un nouveau diurétique « l'allylthéobromine », *Sud Médical*, Marseille, 15 Juin 1921.
- SAINT-YVES (Richard). — De l'allylthéobromine. Etude pharmacodynamique, physiologique et clinique. *Thèse Lyon*, 1920.
Le Théobryl, médicament toni-cardiaque, *Sciences Médicales*, Paris, 31 Janvier 1922.
- SÉGARD. — Les Médicaments que l'on peut injecter dans les veines, *L'Hôpital*, Paris, Décembre 1920, p. 686.
- SIGURET (G.) — Récentes acquisitions concernant le traitement des néphrites, *Concours Médical*, Paris, 6 Mars 1921.
- VICOURROUX. — Sur une théobromine injectable, l'allylthéobromine, *Languedoc Médical*, Montpellier, 10 Décembre 1920.
-

