

Les phénomènes vasculaires

dans le

typhus exanthématique

(Vasodilatation. — Tension artérielle. — Insuffisance surrénale. —
Réaction à l'adrénaline).

par

D. DANIELOPOLU

Medecin de l'hôpital Brancovan. Docent universitaire



JASSY

INSTITUT D'ARTS GRAPHIQUES «RASARITUL»

Nicolae Joanițiu & Co

6, Strada Ștefan cel Mare, 6

1918



* 4 4 0 0 0 3 8 3 6 *

Biblioteca UMFST

616.9
217

Glău Profesor Bacalaglu

*Omaj respectuos
din partea*

Les phénomènes vasculaires

Stefan
dans le

typhus exanthématique

(Vasodilatation. — Tension artérielle. — Insuffisance surrénale. —
Réaction à l'adrénaline).

par

D. DANIELOPOLU

Médecin de l'hôpital Brancovan. Docent universitaire

et

D. SIMICI

Docent universitaire.

BIBLIOTECA

Institutului pt. Perfectionarea și Special.
Medicilor și Farmacistilor



5181
INS. MED.
53.163

01 JUN 2004

JASSY

INSTITUT D'ARTS GRAFIQUES «RASARITUL»

Nicolae Jeanțiu & Co

6, Strada Ștefan cel Mare, 6

1918

2564



Les phénomènes vasculaires dans le typhus exanthématique.

Vasodilatation.—Tension artérielle.—Insuffisance surrénale.—Réaction à l'adrénaline.

Un des symptômes les plus frappants du typhus exanthématique est la *vasodilatation* prononcée de la figure. Tous les médecins qui ont soigné cette infection ont été frappés de l'aspect vultueux de la face; elle est congestionnée, d'un rouge intense et le malade se plaint d'avoir le sang à la tête, il sent la tête éclater. Un de nos malades nous racontait que depuis les premiers jours de sa maladie il lui fut impossible de reposer la tête sur l'oreiller, tant la congestion de la tête était forte. Il était forcé de rester jour et nuit assis au bord du lit. La vasodilatation de la figure s'accompagne presque toujours d'une *injection* plus ou moins intense des *conjonctives*. Elles sont d'un rouge prononcé et légèrement tuméfiées. Quand ce phénomène est très intense il s'accompagne quelquefois de suffusions sanguines; ces dernières se rencontrent surtout dans les formes graves.

Mais la vasodilatation ne reste pas cantonnée à la face. Dans la majorité des cas nous avons noté, en dehors de l'aspect vultueux de la figure et de l'injection des conjonctives, une vasodilatation nette de la peau du cou, s'étendant aussi sur la peau de la partie antérieure et supérieure du thorax. Mais c'est toujours la figure et les conjonctives qui sont les plus congestionnées; la vasodilatation diminue progressivement d'intensité à mesure qu'elle descend plus bas.

Souvent la vasodilatation est encore plus étendue. Nous avons constaté dans beaucoup de cas un degré quelquefois intense de *vasodilatation au niveau des extrémités*, et surtout des mains, qui deviennent rouges et chaudes. Dans d'autres cas plus rares, elle se *généralise*; nous avons eu des malades qui présentaient sur la peau une rougeur diffuse généralisée assez prononcée, sur laquelle se détachaient les éléments de l'exanthème. Mais même dans ces cas, c'est la tête et ensuite les extrémités qui sont les plus congestionnées.

Si on frotte légèrement la peau d'une de ces régions avec la pulpe du doigt il se produit une *tâche blanche*, disparaissant plus ou moins vite et faisant place à une raie rouge d'une couleur plus intense que les parties avoisinantes.

Elle est suivie souvent d'un *dermographisme* des plus évidents. Nous avons constaté le dermographisme aussi sur les régions qui ne présentaient aucune vasodilatation. Ce dernier phénomène disparaît complètement dans la convalescence.

Le degré et l'évolution de la vasodilatation dépendent de la forme du typhus. On peut dire qu'en général le phénomène est d'autant plus prononcé que la forme est plus toxique; mais cette règle n'est pas absolue, car nous avons vu des formes hypertoxiques ne présentant pas une vasodilatation très exagérée. Cela arrive surtout chez les gens âgés.

La vasodilatation commence dès les premiers jours fébriles, mais elle n'est très nette que vers le milieu ou la fin de la première semaine. Elle commence toujours par la face et les conjonctives. Dans les *formes légères* la vasodilatation est peu prononcée et disparaît déjà avant la défervescence. Nous avons eu des cas où la congestion de la figure et des conjonctives n'étaient pas plus accusée que chez tout malade fébrile.

Dans les *formes graves* la vasodilatation est beaucoup plus prononcée et a une durée plus longue. Elle commence toujours par la face, qui arrive à être vers la fin de

la première semaine d'une congestion excessivement violente. Elle s'étend ensuite à la peau du cou, de la partie antérieure et supérieure du thorax, aux extrémités, quelquefois elle se généralise. Dans ces formes la vasodilatation s'accroît à la fin de la période fébrile et peut se prolonger au-delà de la défervescence. Il est quelquefois curieux de voir un malade apyretique, présentant une congestion violente de la face et des conjonctives, nous donnant l'impression d'une forte fièvre, et étant complètement apyretique. Le phénomène est en général accompagné d'autres signes de profonde intoxication: troubles nerveux graves, modifications dans le liquide céphalo-rachidien, marche ascendante de la courbe leucocytaire, insuffisance myocardique.

Nous tenons à insister encore sur un fait. Nous avons vu que la vasodilatation est toujours plus prononcée à la tête. Elle correspond à une forte vasodilatation du cerveau et des méninges. On peut s'en rendre compte déjà pendant la vie en examinant le liquide céphalo-rachidien. Comme l'on nous l'a démontré dans une communication antérieure (1), ce produit contient dans les cas graves un grand nombre d'hématies et devient quelque fois xanthochromatique, modifications qui sont le résultat de la vasodilatation cérébrale.

L'étude de la *tension artérielle* (2) dans le typhus exan-

(1) D. Daniélopou: Le liquide céphalo-rachidien dans le typhus exanthématique, Soc. du Front. Russo-Roumain, 1917 et Annales de Médecine, Paris, 1917.

(2) D. Daniélopou: Nouvelles recherches sur le liquide céph.-rach dans le typhus exanthém., Soc. du Front Russo-Roumain, 1917, et Annales de Médecine, Paris 1917.

Les recherches contenues dans ces deux travaux ont été pleinement confirmées par M.M. Devaux, Paulian et Tupa (Bull. de la Soc. du Front Russo-Roumain) et par M. Paulian, Société des médecins et des naturalistes de Jassy, 1918.

(2) L'un de nous a signalé pour la première fois l'hypotension dans le typhus et les lésions des capsules surrénales qu'on trouve à l'autopsie faite immédiatement, après la mort (D. Daniélopou: *Traitement du typhus exanthématique à l'Hôpital Brancovan*, Bulletin de la Soc. Méd.-Chir. du

thématique nous a fourni de très intéressantes constatations.

Nos recherches portent sur 84 exanthématiques, de différentes formes, de différents âges. La plus grande partie d'entre eux ont été suivis tous les jours pendant toute la période fébrile et quelque temps après la défervescence.

Nous avons noté en même temps chaque jour l'état du malade, les différents phénomènes nerveux, le rythme, l'état général. Dans de nombreux cas nous avons suivi en même temps la courbe de la leucocytose sanguine et les modifications du liquide céphalo-rachidien. Nous verrons, en effet, que ces courbes marchent la plupart du temps de pair avec celle de la tension artérielle.

Au point de vue de la *technique*, nous sommes d'accord avec la grande majorité des cardiologues, pour considérer la méthode de Riva-Roci comme la meilleure pour mesurer la tension maxima et la méthode oscillométrique de Pachon comme une des plus précises pour la tension minima.

Nous nous sommes servis de l'appareil de Pachon, pour la maxima comme pour la minima. Mais pour la tension maxima nous avons suivi une technique différente de celle de l'auteur de cette méthode: nous appliquons le brassard sur l'humérale au bras et nous lisons sur le manomètre le chiffre de tension au moment où la compression est suffisante pour que le pouls disparaisse à l'humérale au pli du coude. Nous avons appliqué par conséquent pour la maxima avec l'appareil de Pachon les principes de la méthode de Riva-Roci. Pour la minima nous nous sommes servis du procédé oscillométrique.

Voici les résultats que nous avons obtenus.

La tension artérielle oscille pendant la période fébrile autour de 9 cm. (moyenne de 14 au Riva Roci à l'état normal). Elle dépasse plus rarement ce chiffre pour arriver à 10, 11 et même 12. Mais nous l'avons trouvée aussi plus basse à 8 et même à 7 cm., phénomène qui, disons-le

Front Russo-Roumain, 19 Avril 1917), Le fait fut ensuite confirmé au point de vue anatomo-pathologique par M. M. Daniel et Scriban (même Société, Juin 1917) et au point de vue clinique par M. D. Ionescu (même Société, 1917).

tout de suite, est d'un pronostic très sombre. Si nous prenons la plus petite tension maxima que le malade a présentée pendant la fièvre nous arrivons à la statistique suivante.

Dans la majorité de nos cas (63,6%) la tension est tombée pendant la maladie à un minimum de 8 à 9. Dans 26,9% seulement ce minimum a été de 10 et il n'y a que 7,9% des cas qui ont présenté un chiffre minimum de 11 ou de 12 (1). Il est bien entendu que pour pouvoir se faire une opinion exacte sur le degré d'hypotension dans le typhus il est nécessaire de prendre la tension tous les jours pendant toute la période fébrile.

L'hypotension est en général d'autant plus prononcée que la forme du typhus est plus grave. Il suffit des quelques chiffres suivants pour nous rendre compte de la différence qu'il ya à ce point de vue entre les formes légères et les formes hypertoxiques. La mortalité est beaucoup plus forte parmi les malades qui ont présenté un degré intense d'hypotension. En prenant toujours le plus petit chiffre de tension maxima que le malade a présenté pendant la fièvre, nous avons eu une mortalité de 35,8% dans les cas où ce chiffre a été au dessous de 9 cm., et de 6, 1% seulement chez les malades dont le minimum de tension a été de 9 cm. ou au-dessus (2).

(1) *Statistique détaillée.* des 63 cas où nous avons pu suivre la tension maxima tous les jours pendant toute la période fébrile.

Le chiffre le plus bas que cette tension a atteint pendant la fièvre a été de:

7	dans	1 cas (1,6 pour cent)
8	»	13 cas (20,9 »
9	»	27 cas (42,7 »
10	»	17 cas (26,9 »
11	»	4 cas (6,3 »
12	»	1 cas (1,6 »

(2) *Statistique détaillée.*

	<u>Malades</u>	<u>Morts</u>	<u>p. 100</u>
Minimum de tension 9 ou au-dessus. . .	49 . .	3 . .	6,1 p. c.
„ „ „ au-dessous de 9. . .	14 . .	5 . .	35,8 p. c.

La tension minima est aussi diminuée dans la grande majorité des cas. Elle varie chez la plupart des malades autour du chiffre 6, plus rarement 7-7½. Mais nous avons vu aussi des cas, — les formes hypertoxiques surtout — où la tension minima descendait pendant la fièvre à 5 et même 4. Il y a certainement une relation entre l'hypotension minima et la toxicité de la maladie : le phénomène est d'autant plus accentué que la forme est plus grave. Mais cette relation est moins constante pour la tension minima que pour la maxima, et sa valeur pronostique est moindre.

Beaucoup plus instructive est l'étude de l'évolution de la pression artérielle pendant la période fébrile et l'apyrexie.

La courbe de la tension est différente dans les formes légères, les formes moyennes et les formes hypertoxiques. Dans les formes légères le début de l'hypotension se place en général dans le courant de la première semaine. La tension diminue légèrement déjà les premiers jours fébriles mais c'est vers la milieu ou à la fin de la première semaine, quelquefois même au commencement de la seconde, qu'on constate une baisse importante de la tension.

L'hypotension est en général plus précoce dans les formes hypertoxiques. Mais nous avons vus aussi des formes hypertoxiques dans lesquelles pendant tout le courant de la première semaine l'hypotension n'était pas très forte, pas plus intense que dans une forme légère, et où c'est dans le courant de la seconde semaine qu'elle s'est beaucoup accentuée.

Dans les formes foudroyantes, par contre, celles qui finissent par la mort en pleine période fébrile, l'hypotension est toujours plus précoce que dans les autres formes.

L'évolution ultérieure de la courbe de tension est différente dans les formes légères et graves.

Il est intéressant de comparer la mortalité dans ces cas non traités par l'eau physiologique chlorée avec ceux traités par cette dernière méthode. Aucun des malades qui ont eu la tension au-dessous de 9 et traités par le chlore n'est mort, tandis que 35,8 pour cent des cas non traités se sont terminés par la mort.

Dans les formes légères l'hypotension s'accroît dans le courant de la seconde semaine. Vers la fin de la période fébrile la tension commence à augmenter légèrement et déjà les premiers jours d'apyrexie on note une hausse très manifeste.

Dans les tracés du malade I. C. représentés dans la fig. 1 la tension maxima part de 13 c. le 6-ème jour, arrive à 10 cm.

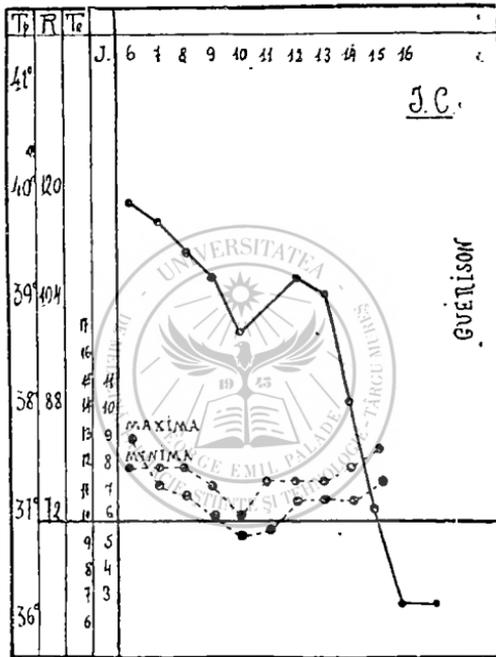


Fig 1. — Forme légère. — Courbe de tension remontant vite après la défervescence.

le 9ème, à 9½ le 10ème, commence à augmenter à la fin de la seconde semaine et remonte à 11½ les premiers jours d'apyrexie.

Dans le courant de la première semaine d'apyrexie la tension continue à monter, arrive à 12½—13, mais on note encore pendant quelque temps une certaine hypotension vis-à-vis de la normale. La tension minima suit les mêmes oscillations descendantes et ascendantes pendant la période fébrile et l'apyrexie.

Dans ce que l'un de nous a appelé *forme moyenne*, c'est à dire celle qui est accompagnée de certains phénomènes toxiques se continuant après la défervescence, cas qui finissent par guérir, mais après une convalescence plus longue, la courbe de la tension artérielle suit une autre marche. Le maximum d'hypotension est à peu près le même que dans les formes légères : la tension ne baisse pas en général au dessous de 9 cm. Mais nous n'observons pas dans la forme moyenne une hausse nette de la tension au moment de la défervescence et l'hypotension est plus accusée et d'une durée plus longue pendant l'apyrexie dans ces cas que dans la forme légère.

Dans le tracés de la figure 2, par exemple, du malade T. la tension est à 9 le 12-ème jour, monte jusqu'à 9½ le 15-ème,

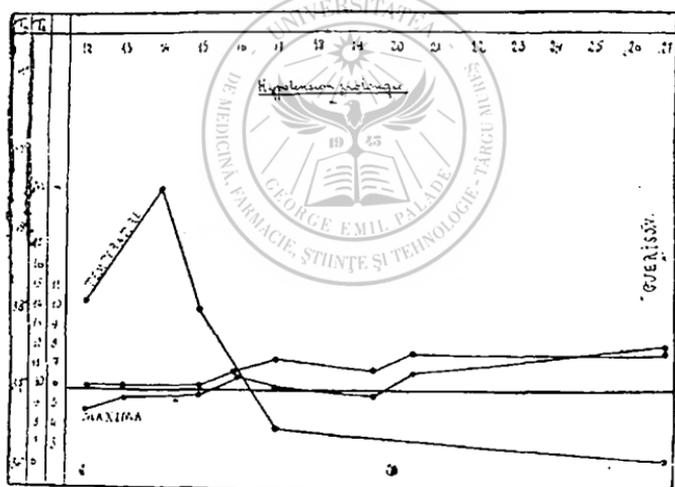


Fig. 2. — *Forme moyenne*. — Courbe de tension remontant très lentement après la défervescence.

mais reste autour de 10 pendant à peu près une semaine d'apyrexie.

La différence est encore plus grande dans les *formes hypertoxiques*. Que l'hypotension ait commencée d'une manière précoce ou non, elle s'accroît beaucoup pendant la seconde semaine, tombe au-dessous de 9 cm. et reste

lasse, ou continue même à diminuer malgré la défervescence, pendant l'apyrexie et jusqu'à la mort.

Les tracés du malade N. M. représentés dans la figure 3 sont un exemple de courbe d'hypotension dans la forme hypertoxique.

On voit que la courbe de la maxima descend à $8-8\frac{1}{2}$, ne

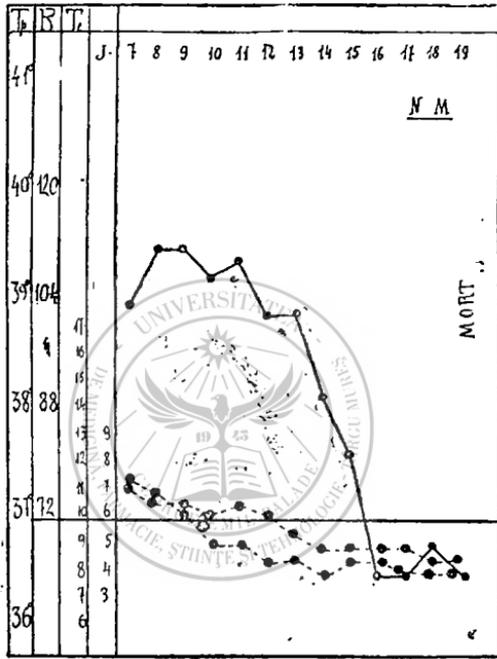


Fig. 3. — Forme hypertoxique. Courbe de tension ne se relevant pas après la défervescence; l'hypotension se maintient ou même s'accuse jusqu'au jour de la mort.

se relève pas au moment de la défervescence comme dans la forme légère. Elle continue au contraire à osciller autour de 8 jusqu'au jour de la mort.

La *tension minima* suit à peu près la même marche. Mais au sujet de l'hypotension minima, nous devons remarquer que ses oscillations ne sont pas toujours parallèles à celles de la *tension maxima*. Nous n'avons pas

encore pu établir les raisons des variations que présente le rapport entre la maxima et la minima dans les différents cas

Dans les formes qui guérissent il persiste pendant longtemps, des semaines et des mois, un certain degré d'hypotension. Cette persistance existe dans les formes légères et dans les formes plus sérieuses, mais c'est surtout dans ces derniers cas que l'hypotension est plus intense et plus prolongé.

Nous avons suivi une série de malades pendant une période plus longue après leur défervescence. Dans plusieurs formes sérieuses, nous avons trouvé 10 et 10½ de tension, encore 15, 20 et même 25 jours après la défervescence. Dans un cas la tension maxima était encore à 9 le 6-ème jour d'apyrexie. Par contre, dans les formes légères on trouve en général à la fin de la première semaine d'apyrexie une tension autour de 13 cm.

Nous avons trouvé dans plusieurs cas une tension au-dessous de 13 encore six semaines et plus de deux mois après le typhus. Le cas s'est présenté chez quelques malades de notre service et chez plusieurs médecins qui sont venus nous consulter pour une asthénie très prononcée et des douleurs des lombes et des jambes qui ont apparues après le typhus. Ces phénomènes sont très fréquents chez les convalescents de formes sérieuses; nous reviendrons d'ailleurs plus bas sur cette question.

Il est intéressant de suivre la marche des autres symptômes cliniques parallèlement à celle de la tension artérielle. Dans les formes légères on constate au moment de la défervescence un grand changement en bien dans l'état général du malade; dans les formes moyennes cette amélioration est beaucoup moins accusée au moment de la chute de la température et elle se fait petit à petit dans le courant de la première semaine d'apyrexie; les formes hypertoxiques, enfin, se caractérisent entre autres par le manque de toute amélioration, même par une aggravation de l'état général du malade au moment de la défervescence. Il est intéressant de comparer cette évolution de l'état général dans

les différentes formes avec la hausse brusque de la tension au moment de la défervescence dans les formes légères, l'élevation lente de cette courbe pendant l'apyrexie dans les formes moyennes, et l'état stationnaire ou même la baisse progressive de la tension dans les formes hypertoxiques après la défervescence. Si on ajoute que c'est dans le courant et surtout vers la fin de la seconde semaine que la courbe de l'hypotension atteint son maximum et que c'est précisément en ce moment que les phénomènes cliniques d'intoxication sont plus graves dans les formes hypertoxiques, on voit quel *parellélisme étroit il y a entre l'intoxication de l'organisme et la courbe de l'hypotension.*

Nous retrouvons ce parallélisme en comparant les modifications du sang et du liquide céphalo-rachidien avec la courbe de la tension dans les différentes formes.

Dans la forme légère, tant la courbe leucocytaire que celle de la tension artérielle tendent à s'approcher de la normale à la fin de la période fébrile. Les deux courbes restent au contraire éloignées de la normale dans la forme moyenne tant que les phénomènes toxiques persistent pendant l'apyrexie. Dans les formes hypertoxiques enfin, les deux courbes, celle de la leucocytose, comme celle de l'hypotension, ne font que s'éloigner de la normale pendant l'apyrexie et jusqu'à la mort.

Les modifications du liquide céphalo-rachidien suivent en général une marche parallèle à celle de l'état général du malade et de la tension artérielle. Elles tendent à disparaître après la défervescence dans les formes légères, se continuent longtemps pendant l'apyrexie dans les formes moyennes, et augmentent progressivement pendant l'apyrexie dans les formes mortelles. Pour ne parler que de ces dernières, le liquide devient jaune, la quantité du sang qu'il contient augmente, la réaction des albumines est de plus en plus prononcée, etc. Quant au rapport de la courbe du rythme et de la tension artérielle, nous en parlerons en détail plus bas à propos du mécanisme de production de l'hypotension.

Pathogénie. Le parallélisme de toutes les courbes dont nous avons parlé plus haut démontre que l'hypotension n'est que le résultat de l'intoxication de l'organisme. L'intensité de l'hypotension dans les formes hypertoxiques, son accentuation à la fin de la seconde semaine, le manque de relèvement de la courbe au mo-

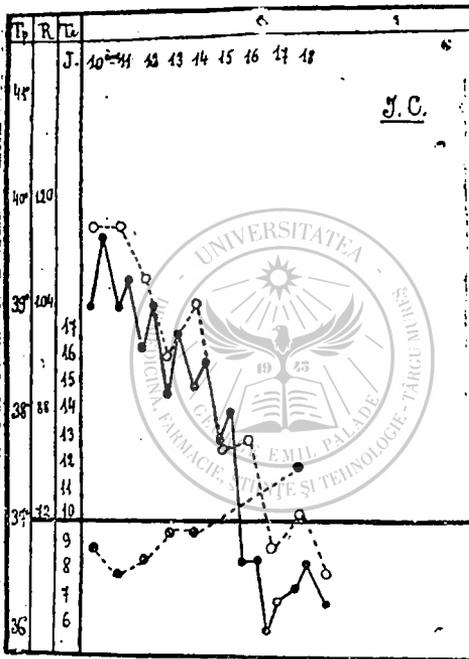


Fig. 4. — Hypotension prononcée sans phénomènes d'insuffisance myocardique.

ment de la défervescence, la persistance d'une hypotension prononcée, ou même son accentuation pendant la pyrexie, sa coïncidence dans toutes ces phases de la maladie avec les autres phénomènes toxiques, démontrent le rôle de l'intoxication de l'organisme dans la baisse de la tension artérielle chez les exanthématiques.

La première question qui se pose est si l'hypotension est subordonnée à l'insuffisance myocardique.

Nous insisterons plus longuement sur cette question, car on a trop la tendance dans la pratique courante d'attribuer la petitesse du pouls à la faiblesse du myocarde.

Nos recherches sur l'insuffisance myocardique et sur l'hypotension dans le typhus nous permettent d'affirmer que, si la tension artérielle peut être légèrement in-

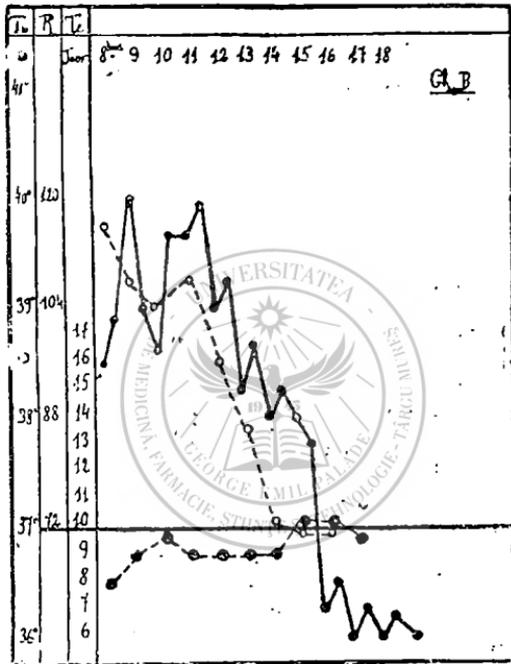


Fig. 5. — Hypotension très prononcée sans phénomènes d'insuffisance myocardique.

fluencée par l'état du myocarde, c'est surtout l'état vasculaire périphérique, la résistance périphérique, qui commande ses variations.

Nous possédons de nombreuses observations qui nous démontrent cette indépendance presque complète des deux phénomènes.

1. Il est vrai que la grande majorité des malades qui présentent de l'insuffisance myocardique sont aussi très hypo-

tendus, mais le contraire n'est pas toujours vrai. Nombreux sont les cas où nous avons constaté une hypotension marquée sans que le malade présente à aucun moment de sa maladie des phénomènes d'insuffisance du myocarde.

En voici quelques exemples :

Le malade C. I., de 25 ans, atteint d'une forme légère de typhus présentait entre le 10-ème et le 11-ème jour une hy-

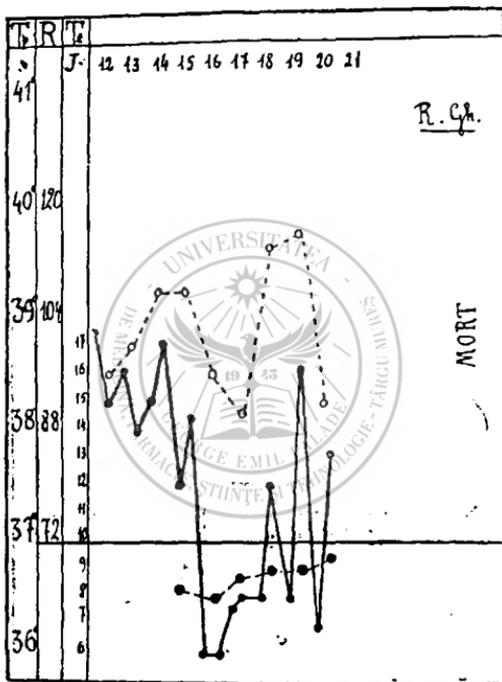


Fig. 6. — Forme hypotoxique.
Hypotension très prononcée sans phénomènes
d'insuffisance myocardique.

potension nette, arrivant certains jours à $8\frac{1}{2}$. Pendant tout ce temps le pouls s'est maintenu au-dessous de 120, quelquefois même au-dessous de 100. Pas d'extrasystoles. Le troisième jour d'apyrexie la tension montait à 12. (Fig. 4).

Le malade C. B. atteint d'une forme plus sérieuse de typhus exanthématique présentait un pouls autour de 100 et souvent au-dessous, avec une tension de 9 et même de 8. Elle ne se relève pas vite pendant l'apyrexie: les phénot

mènes toxiques ont, en effet continué, quelques jours après la déservescence. (Fig. 5).

Le malade C. R. de 46 ans, atteint d'une forme hypertoxique de typhus présentait pendant tout le courant de la maladie un pouls autour de 100; la tension prise à la fin de la période fébrile et pendant l'apyrexie, fût basse: $8-8\frac{1}{4}-9$. Elle resta basse jusqu'au jour de sa mort. (Fig. 6).

Ces cas, et de nombreux autres que nous croyons inutile de décrire, nous démontrent que *l'hypotension peut exister sans insuffisance du myocarde*. La coexistence d'une hypotension avec des phénomènes d'insuffisance myocardique provient en grande partie du fait que les deux phénomènes sont tributaires du même facteur de production, l'intoxication de l'organisme. Il suffit d'ailleurs de dire que presque tous les exanthématiques ont de l'hypotension et que seulement une partie d'entre eux présentent des phénomènes d'insuffisance myocardique, pour démontrer que les deux phénomènes sont, du moins en grande partie, indépendants l'un de l'autre.

2. L'évolution des courbes du rythme et de la tension pendant la période fébrile et l'apyrexie nous démontre d'une manière encore plus manifeste que l'hypotension est presque complètement indépendante de l'état du myocarde. *La diminution de la tension artérielle commence, en effet, plus tôt et finit plus tard que l'insuffisance du myocarde*. Le phénomène qu'on constate en première ligne, avant une accélération notable du rythme, est la petitesse du pouls, qui précède quelquefois de 2 et 3 jours l'insuffisance myocardique; de même, les phénomènes myocardiques peuvent disparaître pendant l'apyrexie, tandis que l'hypotension continue. Si d'un autre côté on suit chaque jour les courbes du rythme et de la tension nous voyons que dans beaucoup de cas elles ne sont pas parallèles.

Les exemples suivants sont très démonstratifs.

Le malade M. I. atteint d'une forme légère de typhus exanthématique a 152 pulsations le 11-ème jour et une tension à $11\frac{1}{2}$. Malgré que le rythme tombe à 128 et 120, l'hypotension s'accroît, jusqu'à 10 et $9\frac{1}{4}$. Ce n'est que plus tard à l'ap-

proche de la défervescence que la tension recommence à monter (Fig. 7).

Le malade S. N. atteint d'une forme moyenne présente un rythme à 132 et 136 le 11-ème—12-ème jour avec une tension de $9\frac{1}{2}$ — $10\frac{1}{4}$. Malgré que le rythme tombe les jours suivants à 112, 96 et 72, la tension se maintient aux même chiffres et quelquefois même à des taux plus bas ($8\frac{1}{2}$) (Fig. 8).

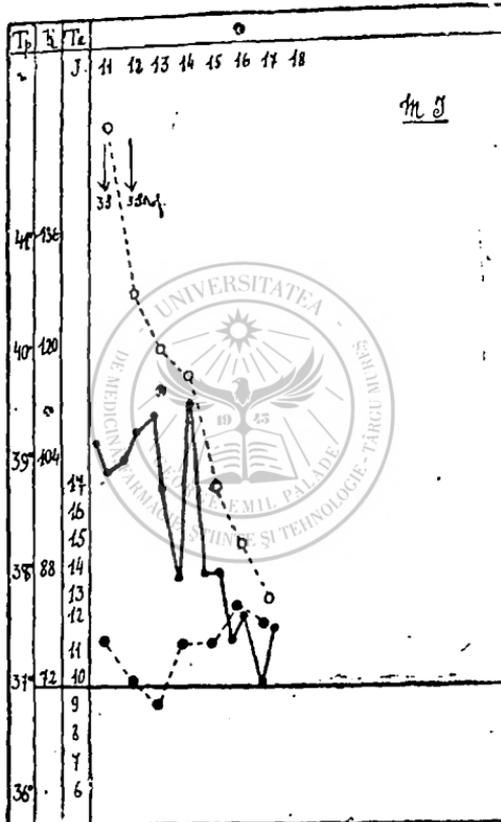


Fig. 7. — Discordance entre les phénomènes d'insuffisance myocardique et l'hypotension

Le malade D. M. de 46 ans, atteint d'une forme hypertensive, présente au moment de la défervescence des phénomènes d'insuffisance myocardique grave (rythme à 146) et une tension de 11. Malgré que le rythme tombe autour de 100, la tension diminue à 10, 9, et même 8. (Fig. 9).

: Ces observations démontrent que chez le même malade il n'y a souvent aucun parallélisme entre l'insuffisance du myocarde et la tension artérielle. Nous trouvons, en effet, chez le même sujet une tension de 11—11½, à un moment où le coeur est très faible et des chiffres de 8—8½, à un moment où le myocarde est revenu à un rythme presque normal.

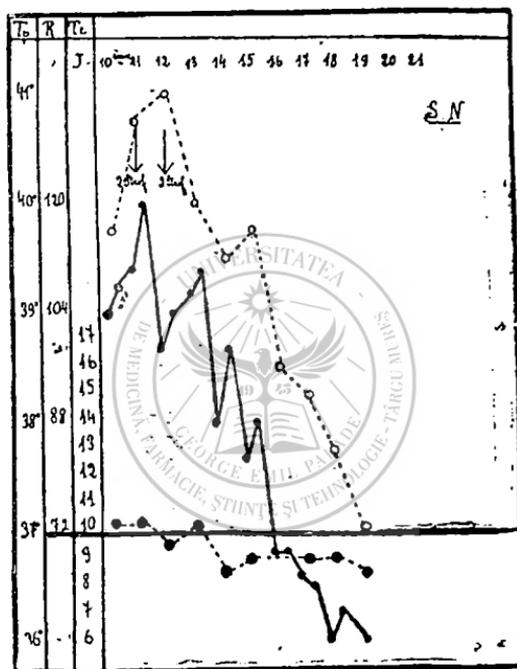


Fig. 8. — Discordance entre la courbe du rythme et celle de la tension artérielle

Nous avons, il est vrai, des observations où l'hypotension marche pendant quelque temps de pair avec l'insuffisance myocardique, et où on peut incriminer la faiblesse du myocarde d'avoir produit en partie l'hypotension. Mais dès qu'on s'approche de la défervescence les deux courbes se dissocient: l'hypotension persiste encore pendant quelque temps, tandis que le rythme tombe près

de la normale; ce dernier fait prouve une fois de plus le peu d'importance du facteur myocardique dans la production de l'hypotension.

3. Ajoutons enfin que la strophantine, qui agit d'une manière si manifeste sur l'insuffisance myocardique, n'a la plupart du temps aucune action sur la tension dans le

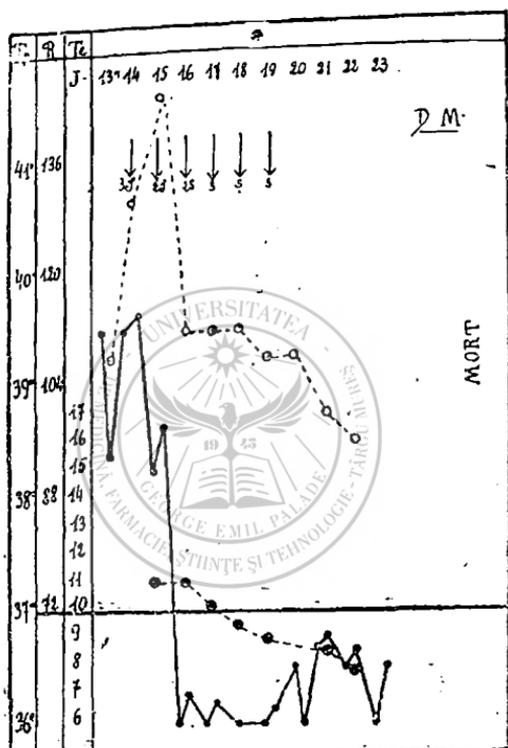


Fig. 9. — Discordance entre la courbe du rythme et celle de la tension artérielle

typhus. Comme cette question présente pour nous un intérêt tout spécial, nous avons entrepris la-dessus une série de recherches qui ont pleinement confirmé notre manière de voir.

Nous avons constaté que les petites doses de strophantine (1 à 3 fois par jour 2 dixièmes de mgr.) ne provoquent aucune élévation de la tension artérielle.

Nous voyons quelquefois après plusieurs injections à la file une hausse de la courbe artérielle, mais la courbe n'est nullement différente de celle que suit la tension chez les exanthématiques, sans aucun traitement cardiotonique. Nos recherches, nous permettent d'affirmer que la strophantine à petites doses n'agit pas beaucoup sur la tension artérielle.

Les figures 7, 8 et 9 sont très démonstratives à cet égard. Nous voyons dans la figure 7 un pouls à 152 tomber à 120 sous l'influence de la strophantine, sans que ce phénomène soit accompagné d'une élévation de la tension artérielle. La tension maxima baisse au contraire de $11\frac{1}{2}$ à $9\frac{1}{2}$. Dans les figures 8 et 9 nous trouvons la même action énergique de la strophantine sur le rythme sans aucun effet sur la tension artérielle.

Nous possédons de nombreuses observations analogues (1).

(1) M. D. Ionescu, répondant à une des communications faites par l'un de nous devant la Société du front Russo-Roumain (Danielopolu-Traitement du typhus exanthématique à l'hôpital Brancovan, 18 Avril 1917) confirme le phénomène d'hypotension signalé par nous dans le typhus mais attribue le symptôme à l'insuffisance myocardique.

A l'occasion d'une seconde communication (Danielopolu et Simici, Tension artérielle dans le typhus exanthématique. Juin, 1917), le même confrère ne se rallie pas à notre opinion d'après laquelle la strophantine à petite dose n'aurait pas la propriété d'élever la pression artérielle et soutient que les cardiotoniques du groupe de la digitale font toujours monter la tension, même si ces substances sont employées à petite dose. Or, les affirmations de M. D. Ionescu sont contraires à toutes les recherches modernes sur les cardiotoniques.

Gottlieb et Mayer (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1901, vol. XLVII), Kasztan, (Ibid, 1910, vol. XLVIII) Fahrncampff (Ibid, 1911 vol. LXV), Joseph (Ibid 1910, LXXIII) ont démontré, en effet, que les fortes doses, de digitale provoquent une vasoconstriction généralisée et une hypertension consécutive, tandis qu'avec les petites quantités, qui correspondent aux doses thérapeutiques, la vasoconstriction n'est que partielle et la tension ne change presque pas. Avec la strophantine Thoms (qui paraît être identique à la stroph. crist. Merck que nous employons) à grande dose Kasz

Sans exclure complètement toute influence de l'insuffisance myocardique sur la tension artérielle dans le typhus, nous pouvons affirmer à la suite de nos recherches, qu'elle n'en est pas le facteur principal. C'est de l'état des vaisseaux périphériques que l'hypotension dépend, en première ligne. Nous savons d'ailleurs que la tension artérielle en général dépend beaucoup moins de la force de la contraction cardiaque que de la résistance périphérique.

Le premier facteur qui détermine l'hypotension dans le typhus est la *vasodilatation* si constante et la plupart du temps si prononcée. Nous avons décrit plus haut en détail les différents symptômes dus à la vasodilatation: l'aspect vultueux de la face, l'injection des conjonctives, la vasodilatation de la peau du cou et de la partie antérieure et supérieure du thorax, quelquefois la vasodilatation des extrémités. Nous avons vu que dans les cas plus

n'a obtenu chez l'animal une vasoconstriction généralisée, tandis que les petites doses provoquaient une vasoconstriction limitée à l'intestin, et par contre une vasodilatation rénale. De très petites doses du médicament produisent même une vasodilatation intestinale. Joseph démontra que l'action cardiaque des médicaments du groupe de la digitale est complètement indépendante de l'action vasculaire: cette dernière est une action purement locale sur les appareils terminaux intra-vasculaires.

Des recherches faites sur l'homme normal ou malade par Otto Vagt (Med. Klinik), il ressort de même que la strophantine à dose thérapeutique n'a aucune action vasoconstrictive qui influe sur la pression générale.

Toutes ces recherches démontrent en résumé que les petites doses de digitale ou de strophantine, qui correspondent aux doses thérapeutiques, ne modifient pas la tension artérielle. D'ailleurs les recherches de G o t t l i e b et M a y e r, furent répétées et confirmées par M. D. I o n e s c o, lui-même, en collaboration avec le prof. L o e w i (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, vol. LIX). Son opinion est donc en contradiction avec ses propres recherches antérieures.

M. I o n e s c o se base d'ailleurs pour soutenir l'action hypertensive de la strophantine dans ses cas de typhus que sur l'impression produite à la palpation radiale; il n'a jamais fait, en effet, de mensurations sphygmométriques. Nos affirmations sont au contraire soutenues par des chiffres précis, résultant des recherches sphygmométriques exécutées quotidiennement pendant tout le courant de la maladie, chez de nombreux exanthématiques traités par la strophantine.

sérieux ce phénomène peut se généraliser sur toute la peau, restant pourtant plus intense à la tête. Nous avons rapproché ce dernier phénomène de l'état de vasodilatation excessive des méninges et du cerveau qu'on trouve à l'autopsie.

L'hypotension est en général plus intense dans les cas où la vasodilatation est plus prononcée, c'est à dire dans les formes plus toxiques. Si on suit le malade pendant tout le courant de la maladie, en notant chaque jour le degré des phénomènes de vasodilatation et les chiffres de pression artérielle, nous constatons en général une coïncidence parfaite entre la courbe de la tension et l'évolution des phénomènes de vasodilatation. C'est dans le courant de la seconde semaine que ce dernier symptôme est plus prononcé, c'est aussi en ce moment que l'hypotension s'accroît. Dans les formes hypertoxiques mortelles tant la vasodilatation que l'hypotension persistent pendant l'apyrexie jusqu'à la mort.

Nous avons dit plus haut que nous faisons entrer la vasodilatation dans le groupe des phénomènes toxiques. Sa persistance dans les formes graves pendant l'apyrexie en est une preuve. Elle est le résultat d'une propriété spéciale du virus, plus précisément l'effet d'un poison exanthématique, qui aurait une action élective sur les vaisseaux en provoquant leur dilatation. Il est possible que la vasodilatation soit due exclusivement à une action directe de la toxine vasodilatatrice sur les vaisseaux périphériques, mais il n'est pas exclu qu'elle agisse aussi sur les centres vasomoteurs.

Mais en dehors de la vasodilatation, il faut faire intervenir dans le mécanisme de production de l'hypotension un certain degré d'*insuffisance surrénale*. Dès nos premières autopsies, nous avons été frappés de l'intensité et la fréquence des lésions capsulaires dans le typhus exanthématique (1). Il faut dire dès le commencement qu'il ne s'agissait pas d'altérations dues à la pu-

(1) Danielopolu. Traitement du typhus exanthématique à l'hôpital Brancovan, Société du Front Russo-Roumain, 19 Avril 1917.

tréfaction, car nous faisons la plupart du temps l'autopsie un quart d'heure à une heure après la mort. La capsule surrénale peut être atteinte à différents degrés dans le typhus exanthématique. Quand la lésion n'est pas très prononcée nous constatons un certain degré d'hypertrophie de la glande; l'organe présente à la coupe une congestion plus ou moins intense des différentes zones, plus marquée dans la substance médullaire. Cette congestion est accompagnée ou non de petites hémorragies siégeant principalement dans la substance médullaire ou dans la zone réticulée de la substance corticale, région que est, comme on le sait, particulièrement riche en vaisseaux. Ces hémorragies sont souvent visibles à l'œil nu, quelquefois décelables seulement à l'examen histologique.

Mais les lésions ne se limitent pas là dans d'autres cas. Les hémorragies sont quelquefois beaucoup plus étendues et arrivent à détruire une partie de la glande. Dans plusieurs cas nous avons trouvé une *destruction complète de la substance médullaire*. L'organe se présente sous la forme d'une poche, dont les parois sont formées par la substance corticale, et contenant une bouillie rouge noire composée de sang et de débris de substance médullaire. Nous avons trouvé cette lésion dans 12% des cas autopsiés par nous. Il s'agissait toujours de sujets atteints des formes hypertoxiques, qui sont morts au milieu d'un complexe de phénomènes toxiques très intenses et qui ont présenté pendant toute la période fébrile et l'apyrexie une hypotension très marquée, la plupart du temps autour de 8. Chez tous ceux qui ont été étudiés de plus près à l'aide de la sphygmomanométrie nous avons trouvé la courbe classique décrite plus haut dans les formes hypertoxiques. En voici un exemple :

Le malade O. G. de 47 ans, présente une forme hypertoxique de typhus: phénomènes nerveux très intenses, extrémités cyanosées et froides, courbe leucocytaire ascendante pendant l'apyrexie et dépassant 30.000 leucocytes par m.m. c. liquide céphalo-rachidien jaune, etc. Les phénomènes toxiques

se sont accentués surtout à la fin de la seconde semaine et pendant l'apyrexie. La tension artérielle maxima est de $10\frac{1}{2}$ le 7-ème jour, tombe à 9 et ensuite à 8 pendant la seconde semaine. Malgré la défervescence, la courbe de la tension se maintient basse pendant l'apyrexie. Nous trouvons à l'autopsie faite une demie-heure après la mort une capsule surrénale flasque, réduite de volume. A la coupe, la substance corticale paraît normale, mais à la place de la substance médullaire nous trouvons une cavité remplie d'une substance demi-liquide, rouge-noirâtre, composée en grande partie de sang.

Nous possédons plusieurs observations de ce genre. On trouve les mêmes lésions intenses des capsules, la destruction de la substance médullaire, dans les cas de typhus exanthématique terminés à la fin de la période fébrile ou en pleine apyrexie par la *mort subite*. Nous savons que la mort subite par insuffisance surrénale est connue en médecine légale; les lésions des capsules trouvées à l'autopsie des exanthématiques morts de cette manière nous permettent d'attribuer avec beaucoup de probabilité la mort subite dans ces cas à l'insuffisance surrénale.

Nous dirons quelques mots sur l'observation du malade I. I., de 42 ans, qui a fait une forme hypertoxique de typhus. Vers le 14-ème jour fébrile le malade était dans un état de prostration intense, présentait de la cyanose intense des extrémités, une très petite tension artérielle (7 maxima, 3—4 minima). La leucocytose était arrivée à 38.000, l'exanthème avait une tendance nette hémorragique. La température tomba le 15-ème jour, mais le malade est mort subitement le 16-ème, en pleine apyrexie. A l'autopsie faite un quart d'heure après la mort nous avons trouvé les capsules normales comme volume. A la coupe elles étaient transformées en une cavité dont les parois étaient formées par la substance corticale et qui contenait une bouillie demi-liquide composée de caillots sanguins et de débris de substance glandulaire.

Les lésions capsulaires signalés par l'un de nous à la Société du Front Russo-Roumain (*Traitement du typhus exanthématique* 19 Avril 1917) furent confirmées par M. D. Ionescu (séance suivante) et par M. M. Daniel et Scri-

ban qui en ont fait une très intéressante étude microscopique. D'autres confrères n'ont pas trouvé les mêmes lésions et cela n'a à notre avis rien d'étonnant. L'intoxication exanthématique se porte inégalement sur les différents organes et il est possible que le malade meure avant que les lésions capsulaires aient le temps de se produire. Mais il est difficile de croire qu'en faisant un plus grand nombre d'autopsies on ne constate pas les lésions des surrénales décrites par nous.

Nous ne pouvons pas encore donner les résultats de nos recherches microscopiques sur la capsule surrénale; il est certain que ces recherches nous déceleront beaucoup plus souvent que le simple examen macroscopique des lésions importantes de ces organes. Nous pouvons considérer le typhus exanthématique comme une des infections qui touchent le plus souvent et de la manière la plus intense la capsule surrénale. Notons encore dans les phénomènes d'insuffisance surrénale signalés plus haut leur persistance et même leur accentuation après la défervescence. Nous trouvons là une preuve importante pour appuyer notre théorie du rôle de l'intoxication dans le typhus exanthématique. Nous ne nions pas, il est certain, le rôle de l'agent infectieux, mais nous croyons pouvoir affirmer que le virus inconnu du typhus agit dans l'économie par une toxine, produisant des altérations dans le parenchyme de organes, pour au moins une grande partie par l'intermédiaire des lésions vasculaires. Le rôle antitoxique des capsules surrénales et des produits de sécrétion qui en résultent est suffisamment connu depuis les recherches d'Abelous et Langlois, A. Marie (toxine tétanique), etc.; on connaît de même la fréquence des lésions capsulaires dans les infections expérimentales comme la diphtérie, le tétanos, le charbon, les intoxications expérimentales par la toxine diphtérique, l'arsenic, le phosphore, dans les infections chez l'homme, comme la scarlatine, la diphtérie, la variole, la fièvre typhoïde, les streptococcies etc.

En dehors des constatations nécropsiques, qui ont cer-

tainement le plus de valeur, nous trouvons cliniquement des symptômes qui paident pour l'existence d'une insuffisance surrénale. En dehors de l'hypotension, qui est en partie due à la vasodilatation spéciale du typhus, il faut noter l'adynamie, l'asthénie profonde dans laquelle sont plongés les malades, la cyanose des extrémités et cet état de collapsus profond que nous observons dans les formes hypertoxiques à la fin de la seconde semaine et pendant l'apyrexie et qu'on a attribué dans d'autres infections à l'insuffisance surrénale. Il est incontestable que tous ces symptômes sont tributaires de plusieurs facteurs qui agissent en même temps, mais il est certain que l'insuffisance capsulaire a sa part d'action.

Il faut ajouter ici certains phénomènes d'insuffisance surrénale, naturellement beaucoup moins accentués, qui persistent longtemps pendant la convalescence. Nous avons signalé plus haut l'hypotension artérielle qui persiste des semaines et même des mois après le typhus; il faut y ajouter un état d'asthénie très prononcée, durant que quefois plusieurs mois après le typhus, et que nous avons souvent constaté surtout chez les convalescents de formes sérieuses (1). C'est avec les modifications du liquide céphalo-rachidien et l'hypersensibilité myocardique, le phénomène qui persiste le plus après le typhus exanthémat que.

C'est par un état d'*hypoadrénalinémie* que peut s'expliquer en partie l'hypotension dans le typhus. Nous savons que la tension artérielle est fonction surtout de résistance périphérique qui dépend du tonus vasculaire. Or ce tonus est entrenu normalement, au moins en partie, par les produits hypertensifs de la sécrétion surrénale. L'hypoadrénalinémie résultant de l'insuffisance capsulaire provoque un état d'hypotonus vasculaire périphérique qui commande la diminution de la tension artérielle.

(1) L'asthénie fut attribuée dans la maladie d'adison à un trouble dans la formation du glycogène du à l'hypoadrénalinémie. L'insuffisance du glycogène nuit au fonctionnement normal du muscle.

La vasodilatation d'une part, l'insuffisance surrénale de l'autre, donnent naissance à l'état d'hypotension qui est si accusée dans le typhus exanthématique. Il est probable d'ailleurs que le premier facteur dépende en partie du second. C'est dans tous les cas à la périphérie que les deux portent leur action.

Pour démontrer encore plus l'importance de ce facteur périphérique nous avons cru intéressant de rechercher la réaction vasculaire à l'adrénaline chez les exanthématiques. C'est ce que nous appelons l'épreuve à l'adrénaline. Elle nous a permis de trouver un signe de très grande importance pronostique et nous a fait comprendre le mécanisme de production de l'hypotension dans le typhus exanthématique. C'est une épreuve qui décide entre autres l'état du tonus vasculaire périphérique entretenu à l'état normal par l'adrénaline.

Voici en quoi consiste notre épreuve. Si on injecte sous la peau d'un homme normal une dose d'un milligramme et demi à deux milligrammes d'adrénaline, c'est à dire 1 cmc. $\frac{1}{2}$ à 2 cmc. de la solution au millième (telle quelle, non diluée), on observe trois séries de phénomènes: *des troubles subjectifs, des phénomènes cardiaques et des phénomènes vasculaires.*

1. *Phénomènes subjectifs.* Une à plusieurs minutes après l'injection le sujet se plaint de palpitations et d'une sensation particulière d'angoisse. Il est quelquefois pris d'un petit frisson, d'un tremblement généralisé ou seulement des extrémités. Le sujet sent aussi quelquefois des douleurs de tête, ou a une sensation de constriction dans la région frontale. L'intensité des phénomènes subjectifs est variable et dépend de l'état pour ainsi dire constitutionnel de l'individu. Mais ils sont constants: si on examine attentivement le sujet et si on l'interroge il est impossible de ne pas constater avec les doses d'un milligramme et demi et surtout avec celle de deux milligrammes des phénomènes subjectifs manifestes.

Ces phénomènes ne durent pas en général beaucoup, ils disparaissent souvent après quelques minutes.

2. *Les phénomènes cardiaques* consistent en un *renforcement de la contraction cardiaque* et en *troubles du rythme*. Le coeur se contracte avec plus de force et ce phénomène coïncide avec les palpitations que ressent le malade : si en ce moment on palpe la région précordiale on constate très nettement un renforcement de la contraction cardiaque. Le malade attire en général l'attention sur le fait que son coeur bat plus fort qu'avant injection.

Le rythme se modifie sensiblement après l'injection : en général, après une période de ralentissement du rythme, qui dure une à plusieurs minutes, il se produit un degré plus ou moins prononcé d'accélération. Le rythme tombe d'abord de 72 à 60 ou même au-dessous, et passe ensuite à une tachycardie de 100 ou même plus. D'autres fois des phases de ralentissement alternent avec l'accélération ; c'est en général par ce dernier phénomène que se termine les modifications du rythme. Les troubles du rythme, sont très variables d'un individu normal à l'autre, mais si on examine consciencieusement toutes les minutes après l'injection le rythme, on constate toujours des modifications importantes.

L'accélération du rythme est facilement explicable par l'excitation des appareils terminaux nerveux dans le myocarde, plus précisément au niveau du centre normotrope, ou noeud sino-auriculaire. Le ralentissement ne peut s'expliquer que par un reflexe déresseur. Le reflexe a comme voie centripète les fibres nerveuses qui correspondent chez l'homme au nerf de Cyon du lapin, comme centre le noyau du pneumogastrique. Ce reflexe a pour rôle d'en retenir un certain équilibre de la tension artérielle, de la diminuer quand pour une cause ou pour une autre elle tend à augmenter. Or, le ralentissement correspond en général à un moment où la pression artérielle s'élève à cause de l'adrénaline. L'hypertension adrénalinique provoque au niveau de la paroi cardiaque et aortique le reflexe déresseur, qui tend à abaisser la tension artérielle, mais qui en même temps, par la voie centrifuge

du pneumogastrique ralentit le cœur. Selon que l'excitation du sympathique ou le réflexe dépressur prend le dessus, il s'ensuit une accélération ou un ralentissement du rythme: c'est à cela que nous attribuons ces phases alternatives de rythme tachycardique et de rythme ralenti après l'adrénaline.

On observe encore très rarement des extrasystoles à la suite de l'injection d'adrénaline chez l'homme normal. Elles sont le résultat de l'excitation des centres cardiaques situés au dessous du nœud sino-auriculaire, centres hétérotopes, qui donnent naissance aux contractions anormales. L'adrénaline possède la propriété de stimuler les centres.

3. *Phénomènes vasculaires.* Il faut prendre la tension artérielle très souvent, surtout les premières 20 minutes après l'injection, à chaque minute ou à chaque 2 minutes. On observe chez l'homme normal dans les premières 20 minutes après l'injection une élévation notable de la tension artérielle maxima. Le degré d'hypertension est variable d'après les cas: elle varie de 2 à 6 cm. La tension minima reste souvent sur place; dans d'autres cas elle s'élève d'une manière manifeste et cela surtout quand l'hypertension maxima est prononcée.

Le mécanisme de production de l'hypertension adrénalinique est le suivant: l'adrénaline est une substance qui agit d'une manière élective sur le système sympathique et son action sur les vaisseaux est la même que celle de l'excitation des filets vasculaires sympathiques. Or, l'excitation du sympathique provoque une vasoconstriction à la suite d'une exagération de la contractilité des fibres lisses de la paroi vasculaire. Il s'ensuit une augmentation de la résistance périphérique qui a pour conséquence l'hypertension. Il est certain que le renforcement de la contraction cardiaque a sa part d'action dans la hausse de la tension artérielle, mais le facteur cardiaque est moins important que le facteur vasculaire. D'ailleurs l'hypertension persiste après que l'action cardiaque a passé.

Au point de vue du point précis où agit l'adrénaline, il est certain actuellement, après les recherches de Lewandovsky et Langley, de Brodie et Dixon que cette substance porte son action sur le point d'union des fibres nerveuses sympathiques et de la fibre musculaire lisse. Les recherches de ces auteurs ont démontré, en effet, qu'après la section et la dégénérescence complète consécutive d'un nerf, l'adrénaline continue à agir sur la paroi vasculaire. Or le centre trophique de ce point d'union, dénommé *jonction neuro-musculaire (neuromuscular junctional tissue)*, réside dans la cellule musculaire et non pas dans la cellule nerveuse. C'est ce point d'union neuro-musculaire qui entretient le tonus vasculaire, dont le degré plus ou moins grand d'excitabilité fait varier le calibre des vaisseaux périphériques et par suite la tension artérielle.

Nous devons attirer l'attention sur plusieurs faits importants. Nous faisons notre épreuve avec la dose d'un milligramme et demi ou de deux milligrammes d'adrénaline. Avec ces doses la réaction est constante chez le sujet normal. Avec un milligramme, ou moins, la réaction est inconstante chez le sujet normal: chez les uns les phénomènes sympathiques sont manifestes, mais chez d'autres ils sont inappréciables. La dose d'un milligramme sert pour diagnostiquer l'état de sympathicotomie du sujet. Pour ce diagnostic il ne faut pas dépasser un milligramme, car avec 1 milligr. et demi et 2 milligrammes n'importe quel individu normal réagit, tandis que pour notre épreuve il faut faire d'emblée au moins 1 milligr. et demi. Nous essayons en général avec un milligr. $\frac{1}{2}$ et si nous n'obtenons pas de réaction suffisante nous poussons jusqu'à 2 milligrammes. Si même avec ces doses la réaction est nulle, nous arrivons à 2 milligr. $\frac{1}{2}$ —3 et même 4 milligrammes. Nous apprécions de cette manière le degré de réaction vasculaire à l'adrénaline.

Nous attirons encore l'attention sur le fait que pour obtenir la réaction il faut injecter sous la peau la solu-

tion au millième telle quelle, non diluée : l'adrénaline diluée dans du sérum ne provoque presque aucune réaction.

Pour apprécier les effets de l'injection à l'adrénaline il faut procéder de la manière suivante. On fait coucher le sujet et on pose le brassard du sphygmomanomètre sur le bras ; on prend plusieurs fois, à quelques minutes de distance, la tension. On note les chiffres de la maxima et de la minima, ainsi que les oscillations de l'aiguille oscillométrique, obtenus la dernière fois. On compte aussi plusieurs fois le rythme et on note le dernier chiffre trouvé. On fait une injection sous-cutanée d'adrénaline et immédiatement après on procède à la constatation de ses effets. On compte le rythme, on prend tout de suite après la tension. Une fois cette opération finie, on recompte immédiatement le rythme, et ainsi de suite pendant une vingtaine de minutes. Après ce laps de temps on peut prendre la tension et compter le pouls à des intervalles plus long, toutes les 3, 5 ou même 10 minutes. Mais on garde le malade sous observations et le brassard sur le bras, en notant aussi tous les phénomènes subjectifs, pendant une heure et demie à deux heures. Il est très important de travailler rapidement les premières vingt minutes car les modifications dues à l'adrénaline, et surtout celles du rythme sont très fugaces ; nous risquons de les méconnaître si nous faisons les examens du rythme et de la tension à des intervalles trop longs.

Nous voyons de tout ce qui précède que l'adrénaline à forte dose, dans la solution au millième, provoque constamment chez l'homme normal une réaction. Mais le degré de cette réaction est variable d'un sujet à l'autre ; le facteur important qui détermine cette variabilité est le degré plus ou moins élevé du tonus du sympathique, de sympathicotomie, que possède chaque individu. Mais ce fait n'a plus la même importance quand il s'agit d'étudier la réaction à l'adrénaline, chez le même sujet, d'une phase à l'autre de sa maladie. Or c'est surtout cette étude qui est intéressante et très démonstrative chez les exanthématiques. Les malades atteints de cette infection réagissent en gé-

néral différemment pendant l'infection, et dans l'apyrexie, et cette différence dépend d'une manière très évidente de l'intensité de l'intoxication de l'organisme, du degré de gravité de l'infection.

Les exanthématiques, les formes légères comme les formes graves, ne réagissent pas ou réagissent moins que normalement à 1 milligr. $\frac{1}{2}$ et même 2 milligr. d'adrénaline pendant la période fébrile. Mais le manque complet de réaction se constate surtout dans les formes hypertoxiques.

La tension maxima n'augmente pas ou s'élève très peu, la tension minima reste sur place. Le malade ne présente pas les phénomènes subjectifs que le sujet normal présente après l'adrénaline : pas de palpitations, pas d'angoisse, pas de frisson, ni de tremblements. Par contre les modifications du rythme peuvent se produire (1).

Le manque de phénomènes subjectifs ne peut pas être attribué à l'état de prostration du malade, car nous l'avons trouvé aussi chez les sujets dont l'état intellectuel était parfaitement intact. D'ailleurs, la sensation de palpitations et d'angoisse s'accompagne à l'état normal d'un signe objectif, le renforcement très net à la palpation de la contraction cardiaque. Or ce dernier signe manque complètement, ou est très léger après l'adrénaline chez nos exanthématiques. Nous devons ajouter que la réaction manque dans les formes hypertoxiques, non seulement à 1 milligr. $\frac{1}{2}$ et à 2 milligrammes mais même à 3 et 4 milligrammes, injectés à la fois. Ces derniers cas se terminent par la mort, mais le phénomène adrénalinique se constate déjà plusieurs jours avant la mort du malade. La différence considérable qui existe dans la réaction à l'adrénaline entre les formes légères et graves, résulte sur-

(1) Il faut ajouter que les malades sur lesquels nous avons fait ces recherches n'avaient pas de phénomènes d'insuffisance myocardique. Une publication ultérieure démontrera la manière dont les sujets, insuffisants myocardiques, réagissent à l'adrénaline au point de vue du rythme, dans le typhus ou autres maladies infectieuses.

tout de l'étude de la réaction à l'adrénaline, dans le courant de la période fébrile et pendant l'apyrexie.

Dans les formes légères la faculté de réagir à l'adrénaline reparait vite après la défervescence, en général dans le courant de la première semaine d'apyrexie. (Fig. 10).

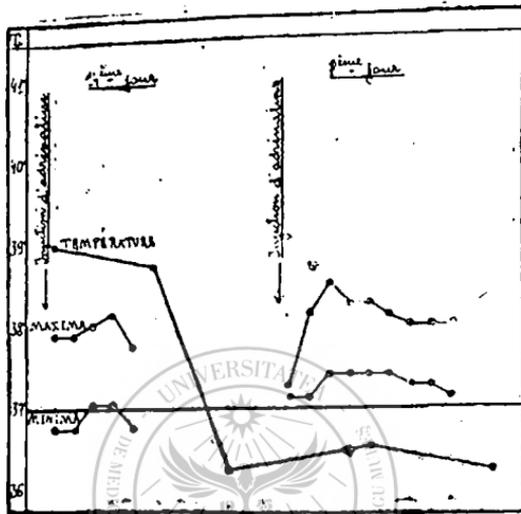


Fig. 10. — Forme légère dans laquelle la réaction à l'adrénaline apparaît vite après la défervescence.

●—●—● Réaction à l'adrénaline.

Elle reparait quelquefois les premiers jours après la défervescence comme dans l'observation du malade C. I., atteint d'une forme légère (Fig. 11). Ce malade présentait une hypotension moyenne et une courbe de tension commençant à se relever déjà à la fin de la période fébrile, caractère appartenant aux formes peu toxiques de typhus. La réaction à l'adrénaline fut faible pendant la fièvre, mais déjà le 14-ème jour elle commence à s'intensifier et devient très nette le premier jour d'apyrexie. Si nous mesurons le degré de réaction d'après la plus grande différence de tension maxima, en comparant le chiffre obtenu avant et après l'injection, nous voyons que l'hypotension maxima adrénalinique fût d'un cm. le 11-ème jour, d'un cm. $\frac{1}{2}$ le 12-ème, de 2 cm.— $\frac{1}{2}$ le 14-ème et 15-ème, de $4\frac{3}{4}$ cm. le 16-ème jour.

Mais la plupart du temps pour obtenir le maximum

de réaction à l'adrénaline après la défervescence il faut attendre plus longtemps, 5 à 6 jours d'apyrexie.

Pour se rendre compte de la différence énorme de réaction pendant la période fébrile et après la défervescence, on n'a qu'à considérer les tracés de la Fig. 12. Le malade M. C. de 30 ans, atteint d'une forme légère de typhus présente une hypotension peu marquée pendant la période fébrile et une courbe de tension de forme légère (élévation de

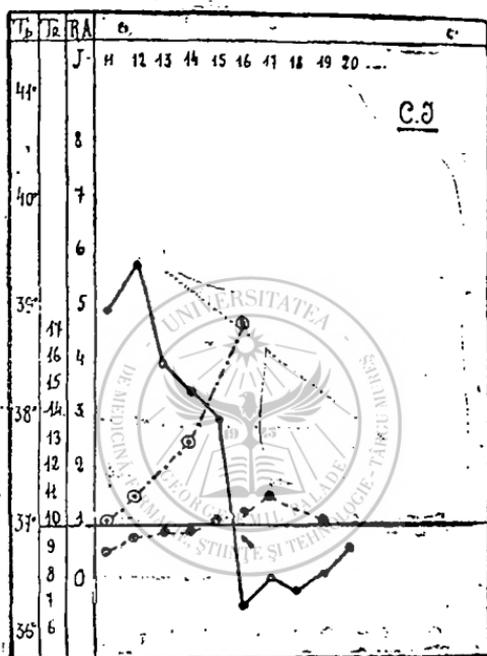


Fig. 11. — Forme légère dans laquelle la réaction à l'adrénaline apparaît vite après la défervescence,

- Courbe la tension artérielle.
- Courbe de la réaction à l'adrénaline.

la tension les premiers jours d'apyrexie). La réaction à l'adrénaline fut nulle le 11-ème jour, d'un cm. le 12-ème jour, de 6 cm. $\frac{1}{2}$ dix jours après la défervescence. Il faut ajouter que dans les deux cas, tandis que les phénomènes subjectifs provoqués par l'adrénaline étaient presque nuls, ou nuls, quand l'épreuve était faite pendant la période fébrile, ils étaient très accusés pendant l'apyrexie.

Dans les formes moyennes, où les phénomènes toxiques se poursuivent encore pendant quelque temps, la faculté de réagir à l'adrénaline reste longtemps diminuée pendant l'apyrexie, et ne s'élève à la normale que beaucoup plus tard.

Nous voyons par exemple dans la figures 13 que chez le malade A. I. atteint d'une forme moyenne, la réaction fut faible (1 cm.) le 14-ème jour, elle fut encore assez faible (2 cm.) le 7-ème jour d'apyrexie, beaucoup plus forte le

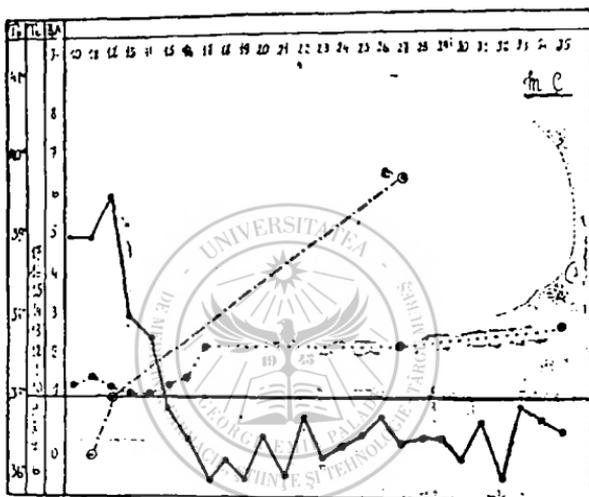


Fig. 12. — ●—●—● Courbe de la tension artérielle.
●—●—●—● Courbe de la réaction à l'adrénaline.

15-ème jour d'apyrexie (6 cm). Nous trouvons aussi à cette date une élévation notable (2 cm) de la tension minima, qui manquait presque complètement à la fin de la période fébrile et le 7-ème jour d'apyrexie.

Chez le malade H. P. aussi (Fig. 14), atteint d'une forme moyenne, la réaction à l'adrénaline fût d'un cm. le 12-ème et 13-ème jour, d'un cm. $\frac{1}{2}$ le 15-ème, de 2 cm $\frac{1}{2}$ le 2-ème jour d'apyrexie; elle fut encore faible jusqu'au 16-ème jour d'apyrexie. Ce malade présentait d'ailleurs une courbe de tension se relevant très lentement pendant l'apyrexie, courbe caractéristique de la forme moyenne.

Dans les formes hypertoxiques mortelles, enfin, la ré-

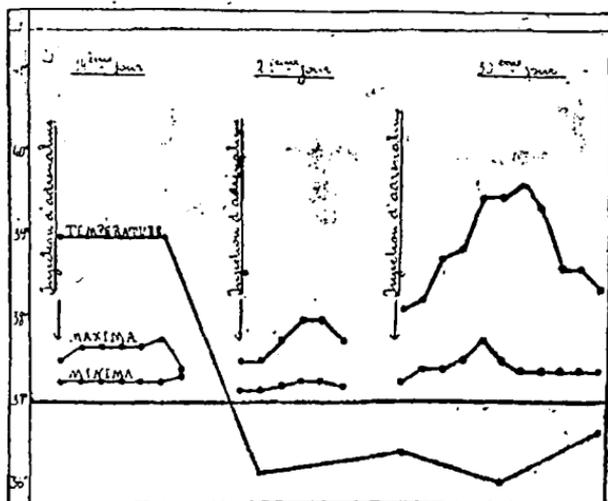


Fig. 13. — Forme moyenne. La réaction à l'adrénaline apparaît plus tard.

action à l'adrénaline ne réparaît jamais pendant l'apyrexie, quelquefois même elle diminue; souvent des doses

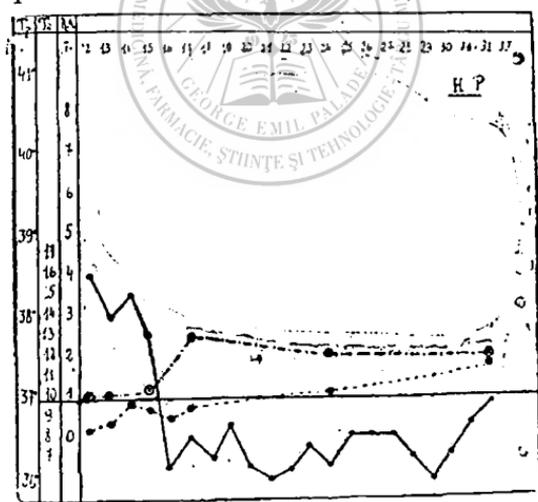


Fig. 14. — Forme moyenne. La réaction faible à l'adrénaline persiste longtemps après la défervescence.

plus fortes, comme celle de 3 et 4 milligrammes ne produisent plus aucun effet.

Chez le malade O., par exemple, atteint d'une forme hypertoxique mortelle, la réaction était d'un cm. le 10-ème jour, d'un cm $\frac{1}{2}$ le 13-ème; à partir du premier jour d'apyrexie elle fut nulle (Fig. 15) ou presque nulle, malgré que la dose employée a été de 2 cmc. d'adrénaline à $\frac{1}{1000}$. Le malade présentait d'ailleurs une courbe de tension classique de forme grave, c'est à dire un manque complet de l'élévation de la tension artérielle après la défervescence. La tension n'a fait

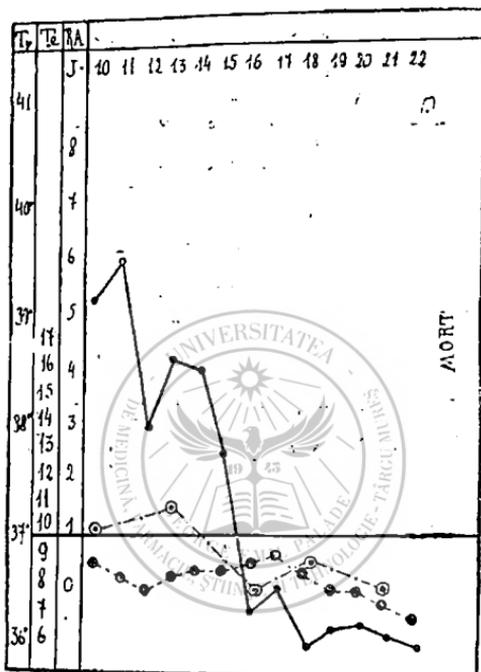


Fig. 15. — Forme hypertoxique. La courbe de tension ainsi que celle de la réaction à l'adrénaline vont en descendant après la défervescence.

au contraire que diminuer pendant l'apyrexie et jusqu'à la mort.

Si on suit attentivement les courbes de la réaction à l'adrénaline, nous constatons le rôle de l'intoxication de l'organisme dans la production de ses variations. Dans les formes légères, où l'intoxication ne se prolonge pas après la défervescence, la réaction reparait vite pendant l'apyrexie. Elle reparait beaucoup plus tard dans les

formes moyennes, qui continuent à présenter certains phénomènes toxiques après la défervescence. Elle ne reparait plus dans les formes hypertoxiques ; elle diminue au contraire pendant l'apyrexie et jusqu'à la mort. On peut dire que, tout comme la courbe de la tension artérielle, la courbe de la réaction à l'adrénaline suit celle de l'intoxication de l'organisme. Elle coïncide du reste avec les autres phénomènes toxiques, qui présentent des courbes évoluant de la même manière.

Quand au *mécanisme intime* du manque de réaction à l'adrénaline, on ne peut l'expliquer que de la manière suivante. Le facteur principal qui produit et maintient la tension artérielle à l'état normal est la résistance périphérique due au tonus vasculaire. Le tonus des vaisseaux périphériques est entretenu par les produits de sécrétion interne, du groupe de l'adrénaline, substance qui agit comme nous l'avons vu plus haut sur le point d'union neuro-musculaire. Quant on injecte chez le sujet normal une certaine dose d'adrénaline, nous provoquons un état passager d'hyperadrénalinémie qui exagérant l'état de contraction des vaisseaux périphérique, donne naissance à une vasoconstriction et une hypertension consécutive. Le fait que la réaction vasculaire à l'adrénaline ne se produit pas chez les exanthématiques prouve un degré plus ou moins intense d'hypotonus vasculaire, qui a pour effet l'hypotension artérielle, et l'excitabilité moindre des parois vasculaires. Plus précisément, il faut admettre que le sujet se trouve en état d'*hypoadrénalinémie* : la sécrétion des produits surréniaux hypertensifs sont en moindre quantité qu'à l'état normal, et ce fait concorde avec les lésions si fréquentes des capsules surrénales dans le typhus exanthématique.

Mais ce n'est pas là le seul facteur de production de ce phénomène. Un grand rôle dans le manque de réaction à l'adrénaline doit jouer la *vasodilatation*. Les poisons vasodilatateurs si évidents du typhus exanthématique produisent une paralysie vasculaire, une diminution du tonus

vasculaire périphérique. Ils rendent moins excitables les parois vasculaires.

Que ce soit la vasodilatation ou l'hypoadrénalinémie qui agissent le plus dans cet état d'hypotonie vasculaire, les vaisseaux périphériques d'un exanthématique qui ne réagit plus à l'adrénaline se trouvent dans les mêmes conditions que ceux d'un animal auxquels on a provoqué une paralysie vasculaire. Nous savons depuis les recherches de Brodie et Dixon qu'on peut empêcher complètement la vasoconstriction et l'hypertension provoquées par l'adrénaline si on lui injecte préalablement une certaine dose d'apocodéine, qui paralyse les appareils terminaux nerveux sympathiques dans les vaisseaux, ou plus précisément le point d'union neuro-musculaire. C'est un état d'inexcitabilité de ce tissu d'union entre les filets sympathiques et la fibre musculaire des vaisseaux, qui s'oppose à la vasoconstriction adréalinique dans les cas où la réaction à l'adrénaline est négative.

Peut-on affirmer que ce signe de la réaction à l'adrénaline est spécial au typhus exanthématique? Non, mais à priori on doit s'attendre que dans cette infection, où la vasodilatation et l'insuffisance surrénale sont si intenses, le signe décrit par nous soit plus caractéristique. Il est très probable que dans beaucoup d'infections aiguës ce signe existe, car il y a, dans ces maladies, pendant la période fébrile du moins, un certain degré d'hypotonie vasculaire. Nous n'avons pas des recherches très nombreuses sur la réaction à l'adrénaline dans d'autres infections. Mais des quelques investigations que nous avons pu faire dans plusieurs cas de dysenterie et d'entérite aiguë de forme grave, type cholériforme, il résulte que le signe décrit par nous (manque de réaction à l'adrénaline) peut exister aussi dans ces infections. Il est probable aussi que dans beaucoup d'états toxiques ou chez les cachectiques on trouve le même signe. Dans tous ces cas le mécanisme intime est le même: l'hypotonie vasculaire, résultat du manque d'excitabilité de la paroi des vaisseaux. Mais les facteurs qui la produisent

doivent être, du moins en partie, différents dans chaque maladie. Il faut ajouter que les exanthématiques qui ne réagissent pas à l'adrénaline, présentent aussi un manque de réaction à d'autres substances, la tuberculine ou l'essence de thérébentine, substances qui engendrent une réaction nette une fois que le malade est sorti de la période toxique.

Des recherches entreprises dans notre service de l'hôpital Brancovan, par notre médecin adjoint, Mr. Dumitrescu-Mante, il résulte que, tant l'intradermoreaction à la tuberculine que la réaction locale à l'essence de thérébentine, sont négatives tant que le malade présente des phénomènes graves d'intoxication générale. Une fois que le malade s'est remis, il réagit normalement. Il y a là par conséquent un manque de réaction générale de l'organisme, mais si la cause générale est la même pour toutes ces réactions, le mécanisme intime de production doit être tout autre pour la réaction à l'adrénaline, à la tuberculine ou pour l'abcès de fixation (1).

Parallèlement à ces recherches sur la tension artérielle nous avons entrepris une série d'investigations dans le but de contrôler l'action des différents médicaments cardiovasculaires (digitale, strophanthine, camphre, adrénaline) sur la tension artérielle. Nous nous réservons de décrire dans un autre travail nos recherches dans cette question.

(1) Une partie des recherches contenues dans cette brochure ont été publiées dans deux travaux antérieurs:

D. Daniélopou et Simici. Pression artérielle dans le typhus exanthématique. Bull. de la Soc. du Front Russo-Roumain de Jassy, Mai, 1917.

D. Daniélopou et D. Simici. Pression artérielle et insuffisance surrénale dans le typhus exanthématique, Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang, Janvier 1918.

Nous donnons ici l'ensemble de toutes nos investigations sur la tension artérielle et le rôle des glandes surrénales dans le typhus exanthématique, en y ajoutant une description clinique générale des phénomènes vasculaires.