FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1921 THÈSE N° :

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Travail du Service de M. le Docteur LAUBRY, Hôpital La Rochefoucauld

PRÉSENTÉE PAR GUSTAVE PERRION

né à Nantes le 2 Août 1891

LE BENZOATE DE BENZYLE ET SON EMPLOI DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Soc. An. des Établissements d'Imprimerie
A. HERBELIN
46, RUE JACOB, 46
PARIS

LE DOYEN : M. ROGER

PROFESSEURS : MM.

Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	RÉNON
Pathologie chirurgicale	LECÈNE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD, WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBÈCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphiliques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, LEJARS, HARTMANN, GOSSET
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, COUVELAIRE, BRINDEAU
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	BROCA Auguste
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.	MM.	MM.
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LE LORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GREGOIRE	LEREBOULLET	ROUSSY
BRANCA	GUÉNIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE (Henri)	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANG LOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE
LE DOCTEUR A. PERRION

Hommage de ma profonde reconnaissance.

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MON FILS

A MON FRÈRE
LE DOCTEUR CH.-F. PERRION

A MES PARENTS — A MES AMIS

A MES MAITRES

à l'Ecole de Médecine et dans les Hôpitaux
de Nantes

A MES MAITRES

dans les Hôpitaux de Paris

AUX MÉDECINS ET AUX CHIRURGIENS

de l'Hôpital Saint-Jacques

A Mr LE DOCTEUR LAUBRY

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'honneur

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Mr LE PROFESSEUR ACHARD

Officier de la Légion d'honneur

Membre de l'Académie de Médecine

A Mr LE DOCTEUR LAUBRY

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'honneur

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Mr LE PROFESSEUR ACHARD

Officier de la Légion d'honneur

Membre de l'Académie de Médecine

INTRODUCTION

Dans les revues scientifiques américaines de ces dernières années, on a pu remarquer un grand nombre d'études consacrées à un médicament jusqu'alors inconnu, le benzoate de benzyle.

En France, ces travaux furent signalés il y a quelques mois par le Dr Cheinisse à l'attention du monde médical, et plusieurs revues de Chimie reproduisirent les articles des journaux américains. Mais il semble qu'on n'ait accordé jusqu'ici que peu d'attention au benzoate de benzyle, et, en tous cas, si quelques médecins l'ont expérimenté, personne encore n'a publié de résultats.

Et pourtant le benzoate de benzyle serait doué de propriétés à première vue intéressantes. En effet, d'après Macht de Baltimore, à qui l'on est redevable de ce nouveau médicament, il possèderait un pouvoir antispasmodique remarquable et exercerait une action hypotensive marquée sur la pression artérielle. Or nos ressources médicamenteuses dans la therapeutique de l'hypertension ne sont pas si riches, que nous ayions le droit de négliger une donnée nouvelle, d'où qu'elle vienne.

Aussi M. le Dr Laubry, Médecin de l'Hôpital La Rochefoucauld, a-t-il pensé que le benzoate de benzyle méritait mieux que de l'indifférence, et qu'il était légitime d'en faire l'étude. C'est donc sur ses indications, et sur celles aussi de M. le Dr Mougeot de Royat, que nous avons entrepris ce travail.

Nous n'avons pas étudié le benzoate de benzyle dans toutes ses applications thérapeutiques. Elles sont nombreuses, car ce médicament trouve son emploi dans tous les états spasmodiques, et il aurait donné notam-

ment d'excellents résultats dans la coqueluche, dans l'asthme, dans la dysmenorrhée. Laissant à d'autres le soin de ces études, nous n'avons envisagé le benzoate de benzyle que dans son action sur la pression artérielle ; nous ne le considérons dans ce travail que comme un médicament vasculaire.

Evidemment notre expérimentation, qui date de trois mois, n'est pas encore assez longue pour que nous puissions ériger nos constatations en règles pharmacologiques. Cependant les résultats que nous avons obtenus paraissent probants et nous croyons que ce premier travail sur le benzoate de benzyle pourra servir de base solide à des recherches ultérieures.

Les hypotenseurs véritablement actifs sont en bien petit nombre. Et si, par ce travail, nous sommes parvenus à légitimer l'emploi du benzoate de benzyle comme médicament vasculaire, nous croyons avoir fait œuvre utile, car c'est là un nouveau moyen d'action qui sera précieux en thérapeutique.

C'est ici le moment traditionnel, où, regardant en arrière, au terme des études, on rend hommage à ses maîtres. Nous ne voudrions pas manquer à cet usage. Les hommes éminents, dont nous suivîmes les enseignements, nous ont inspiré souvent de la reconnaissance et toujours du respect. Qu'ils reçoivent aujourd'hui l'expression de nos remerciements, ainsi que tous ceux qui voulurent bien s'intéresser à nos études et contribuer à notre éducation professionnelle.

Que M. le Dr Laubry nous permette de le remercier tout particulièrement pour la rare bienveillance avec laquelle il nous a accueilli dans son service, pour les précieux conseils qu'il nous a prodigués, pour les facilités de travail qu'il nous a procurées. Nous sommes heureux, pour l'avenir, d'avoir pu profiter des leçons d'un pareil clinicien et d'un tel maître. Qu'il nous laisse lui apporter ici l'hommage de notre admiration. Il est de ceux devant qui l'on doit s'incliner.

M. le Dr Mougeot, de Royat, a bien voulu nous apporter dans ce travail l'aide précieuse de ses conseils et le secours inespéré de sa haute compétence en sphygmomanométrie. Nous n'avons jamais fait appel en vain à son obligeance. Qu'il reçoive ici l'expression de notre bien vive reconnaissance.

M. Philippe, ancien interne des hôpitaux, nous a aidé très aimablement pour la partie chimique de ce travail. Il a bien voulu préparer à notre intention le benzoate de benzyle pur que nous avons utilisé et qui a fait la sûreté de notre expérimentation. Nous lui adressons nos plus vifs remerciements.

Enfin nous prions M. le Professeur Achard, qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, d'agréer l'hommage de notre profonde gratitude.

HISTORIQUE

Le benzoate de benzyle fut découvert en 1853 par le chimiste italien Cannizzaro, qui en fit la synthèse au cours de ses recherches sur l'alcool benzylique et le toluène.

Mais pendant longtemps, semble-t-il, on ne songea pas à l'employer en thérapeutique C'est grâce aux travaux de Kopp, de Sharling, de Fremy sur le baume du Pérou, que le benzoate de benzyle fut introduit dans la Matière Médicale ; il y entra, il est vrai, d'une manière occulte.

Quand on sut en effet que ce corps constituait la plus grande partie du baume du Pérou, on songea, en Allemagne surtout, à le substituer à ce dernier. Et la guerre de 1914-1918 vint rendre nécessaire cette substitution. On sait en effet comment les médecins allemands emploient « larga manu » le baume du Pérou. Ce produit manqua rapidement et ils utilisèrent pendant toute la guerre un «ersatz » constitué par du benzoate de benzyle incorporé à diverses graisses.

Ce produit ne tarda pas à franchir leurs frontières, puisque nous lisons en effet dans le Traité de Pharmacie Galénique de Astruc, qui vient de paraître récemment : « On nous offre depuis quelques années un baume du Pérou artificiel. On le reconnait du baume naturel à ce qu'il est optiquement inactif. C'est, d'après Jensen, du benzoate de benzyle ».

Entre temps, avec les travaux de Gildermester, d'Hoffmann et de Cohn qui l'avaient découvert dans plusieurs huiles aromatiques, le benzoate de benzyle trouva son emploi en parfumerie où ses applications sont nombreuses.

Mais c'est au Docteur David J. Macht, Lecteur de Pharmacologie à la Section Médicale du « John Hop-

kins Hospital » de Baltimore, que revient l'honneur d'avoir donné au benzoate de benzyle une place importante dans la thérapeutique.

C'est seulement en 1918 que Macht commença d'expérimenter le benzoate de benzyle, mais il y fut amené par toute une série de recherches que nous croyons nécessaire de résumer ici. Ces recherches avaient pour objet l'étude des alcaloïdes de l'opium.

L'opium et ses alcaloïdes n'agissent pas seulement, comme on peut le croire, sur le système nerveux central, mais ils exercent aussi une action périphérique, et cela non seulement sur les terminaisons nerveuses sensitives, mais aussi directement sur certains organes, et principalement sur les organes à muscles lisses.

Sur les muscles lisses, les alcaloïdes de l'opium ont une action élective.

On peut à ce point de vue diviser ces alcaloïdes en deux groupes bien distincts :

1° Le groupe *pyridine-phénanthrène*, dont le principal représentant est la *morphine*.

2° Le groupe *benzyle-isoquinoleine*, dont le principal représentant est la *papavérine*.

Les alcaloïdes du groupe de la morphine augmentent les contractions des organes à muscles lisses et ils en exagèrent le tonus. Au contraire les alcaloïdes du groupe de la papavérine arrêtent les contractions des organes à muscles lisses et ils en abaissent le tonus. De plus, en cas de combinaison d'alcaloïdes des deux groupes, il suffit de quantités minimes d'éléments du groupe de la papavérine pour vaincre les effets stimulants des alcaloïdes du groupe de la morphine. Et ainsi s'explique ce fait que, dans beaucoup d'affections douloureuses, l'opium agit mieux que ne le fait la morphine administrée seule.

Macht arriva à ces conclusions après avoir expérimenté les différents alcaloïdes et notamment la papavérine sur tous les organes à muscles lisses : l'intestin, l'utérus, les voies biliaires, la vessie, l'uretère, les bronches et enfin les artères.

Il est juste de dire que ces propriétés de la papavérine étaient déjà connues, et Macht n'a fait que reprendre les recherches qui avaient été faites antérieurement dans les pays de langue allemande et notamment en Autriche. Pal, de Vienne, avait en 1913, publié les résultats de ses recherches sur la papavérine ; il concluait que cet alcaloïde possède la propriété d'amener un relachement des muscles lisses ; cette action s'exerçant sur l'ensemble des viscères et notamment sur les vaisseaux. Il préconisait la papavérine, sous la forme de chlorhydrate de papavérine, comme médicament hypotenseur.

Remarquons qu'on connaissait aussi cette action de l'opium sur la pression artérielle. M. le Professeur Pouchet écrit dans son traité de Pharmacologie : « On observe que l'opium donne d'abord une augmentation de la tension artérielle, qui fait bientôt place à une diminution de cette tension, par suite de la dilatation paralytique des vaso-moteurs. » Mais les faits sont singulièrement éclairés quand on connaît la prépondérance de l'action de la papavérine.

Mais ce qui appartient en propre à Macht, c'est qu'il a recherché quel était dans la papavérine le noyau chimique qui possédait cette action sur les muscles lisses. Il a constaté que tous les alcaloïdes qui contiennent les deux noyaux *isoquinoléine* et *benzyle*, savoir la papavérine, la narcotine, l'hydrastine, l'hydrastinine, la cotarnine, produisent l'arrêt des contractions et l'abaissement du tonus. Au contraire les alcaloïdes contenant seulement le noyau isoquinoléine ne peuvent arrêter les contractions. De même le chlorhydrate d'isoquinoléine ne produit aucune action inhibitrice sur les contractions et sur le tonus. Par conséquent l'action inhibitrice et sedative de la papavérine, de la narcotine et des autres alcaloïdes est due à la présence du noyau benzyle dans leur molécule.

Cette action n'est pas due à la présence d'un radical acide : en effet le benzoate de soude et le méconate de soude, qui contiennent un radical aromatique monoacide, ne possèdent pas de propriété inhibitrice ; pas plus que

le phtalate de soude qui contient un radical aromatique diacide. Au contraire la benzamide qui contient deux noyaux benzyle produit rapidement une inhibition sur les contractions et sur le tonus.

Ayant ainsi mis en évidence le rôle du radical *benzyle*, Macht, prévoyant des applications thérapeutiques intéressantes, pensa qu'il serait important de trouver un corps qui renfermât ce radical et qui ne fût pas, comme la papavérine, un alcaloïde ou un narcotique.

Or le radical benzyle :

$$C^7 H^7 = C^6 H^5, CH^2$$

se rencontre principalement dans le *toluène* ou hydrure de benzyle, dans l'*alcool benzylique* ou hydrate de benzyle et enfin dans les *éthers de l'alcool benzylique*. C'est à ces derniers corps que Macht s'arrêta.

Deux de ces éthers surtout étaient bien connus : le *benzoate de benzyle* et *l'acetate de benzyle*. Ils sont contenus dans nombre de produits naturels et peu suspects de toxicité. Macht les expérimenta, et il put constater que ses prévisions étaient justifiées. Le benzoate de benzyle et l'acétate de benzyle produisaient sur les muscles lisses exactement les mêmes effets que la papavérine, c'est-à-dire qu'ils exerçaient une action inhibitrice marquée sur le péristaltisme et sur les spasmes. L'acétate de benzyle dût être écarté du fait de son odeur désagréable et de sa toxicité plus grande.

En Juin 1919, Macht signale à la 70e Session de l'Association Médicale Américaine à Atlantic City les résultats qu'il a obtenus de l'emploi du benzoate de benzyle dans les divers états de spasmes : spasmes intestinaux, spasmes du pylore, coliques hépatiques et néphrétiques, asthme. Il signale également qu'il étudie l'action du médicament sur la pression artérielle. A son exemple, de nombreux médecins américains expérimentent le benzoate de benzyle dans la dysmenorrhée, la coqueluche, le hoquet, en même temps qu'ils étudient sa toxicité et ses diverses propriétés physiologiques.

En Août 1920, Macht publie dans le New-York Médical Journal le résultat de ses expérimentations du médicament dans l'hypertension artérielle et dans l'angine de poitrine, et il déclare ce nouvel hypotenseur supérieur aux nitrites. Le benzoate de benzyle était définitivement entré dans la thérapeutique.

Les travaux de Macht sont une belle application de la méthode chimique moderne : par l'analyse il a découvert la constitution intime d'un corps actif, il en a pénétré le mode d'action, il en a décélé le noyau agissant ; par la synthèse il a reconstruit un médicament nouveau autour du noyau thérapeutique reconnu. Et il est intéressant de constater que c'est encore de l'opium, prototype de l'ancienne médication, que nous vient aujourd'hui un des antispasmodiques les plus jeunes, et peut être un des plus puissants de la pharmacopée.

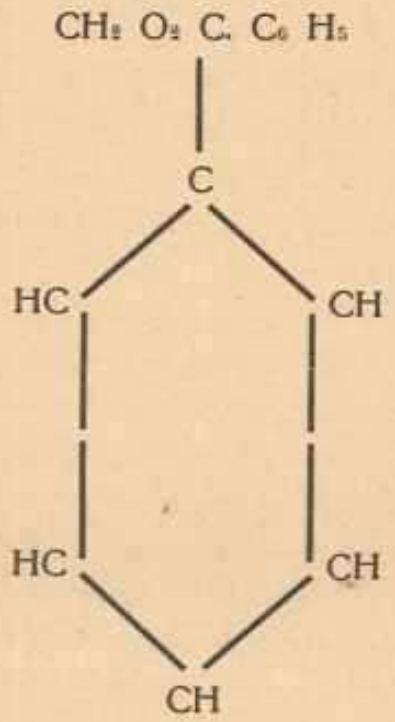
Il est juste de dire que, comme il est de règle en pareil cas, Macht a trouvé immédiatement des détracteurs. C'est ainsi que, dans le New-York Médical Journal d'Octobre 1920, le Dr Musser de Philadelphie écrit : « J'ai religieusement administré pendant des semaines le benzoate de benzyle à un certain nombre de malades, et en aucun cas je n'ai pu constater le moindre effet sur la pression artérielle. J'en ai parlé à quelques uns de mes collègues, et ils se sont accordés à dire que ce médicament avait bien peu d'effet sur la pression sanguine ». C'était là une raison de plus pour chercher à vérifier les résultats de Macht.

En France, c'est par un article du Dr Cheinisse dans la Presse Médicale du 9 Octobre 1920 que furent signalées les recherches de Macht. On a parlé un peu partout du benzoate de benzyle, on l'a beaucoup préconisé, mais sans publier le moindre résultat. M. le Professeur Vaquez, dans son traité des Maladies du Cœur, le signale simplement parmi les hypotenseurs, en ajoutant qu'il n'a pas eu le temps de l'expérimenter. Notre travail est donc le premier qui soit publié en France sur le benzoate de benzyle.

ETUDE CHIMIQUE

Le benzoate de benzyle est un éther de l'alcool benzylique.

Sa formule développée est d'après Macht :



Le benzoate de benzyle se trouve à l'état naturel dans certaines essences : l'essence de jacinthe et l'essence de jasmin (Cohn 1904), l'essence de fleurs d'orangers, l'essence de ylang-ylang (Gildermester et Hoffmann 1899) qui eut tant de vogue il y a quarante ans. Il est de ce fait largement utilisé en parfumerie.

Le benzoate de benzyle existe également dans le baume du Pérou, le baume de Tolu et le styrax. C'est Fremy et Scharling qui montrèrent que le baume du Pérou renferme un corps appelé *cinnaméine*, qui est un éther benzylcinnamique et qui, par oxydation, donne de

l'acide cinnamique et de l'alcool benzylique. Sainte Claire Deville obtint les mêmes corps par la distillation du baume de Tolu. On sait d'ailleurs que le baume du Pérou et le baume de Tolu ne sont qu'une seule et même substance qui est retirée d'arbres appartenant au genre myrospermum. Le baume styrax renferme également un corps la *styracine*, qui donne par oxydation les mêmes produits que la cinnaméine.

Préparations

I.— On peut préparer le benzoate de benzyle en partant du *baume du Pérou*.

Le baume du Pérou renferme :

1° Des matières résineuses ;

2° Une huile, dite huile de Baume du Pérou (oleum balsami Péruviani) ;

3° Des acides libres : acide benzoïque, acide cinnamique.

L'huile de baume du Pérou s'obtient en lavant le Baume du commerce à l'eau distillée, pour dissoudre les acides libres, et en l'épuisant par l'éther de pétrole léger. Le rendement varie suivant la qualité du produit traité entre 50% et 70%.

L'huile de baume du Pérou est un liquide brun jaunâtre, huileux, d'odeur très agréable, de densité 1,11. En Allemagne ce produit est vendu sous le nom de *pervol*. L'huile de baume du Pérou est un mélange de benzoate de benzyle et de cinnamate de benzyle. Le cinnamate de benzyle n'entre dans le mélange que dans une faible proportion.

Mais cette préparation est coûteuse du fait du prix élevé du Baume du Pérou, et nous avons vu plus haut que le benzoate de benzyle servait au contraire à fabriquer un Baume du Pérou artificiel.

II. — Industriellement, le benzoate de benzyle se prépare par synthèse.

Cannizzaro l'avait préparé en distillant l'alcool benzylique avec de l'anhydride benzoïque.

Les procédés utilisés actuellement, et qui ont été bien étudiés par Beilstein, sont nombreux :

A) *Préparations en partant du chlorure de benzyle.*

Réaction de Scheffer-Baumann :

$$C^6 H^5 CO Cl + HO-OH^2C^6H^5$$

1° En faisant réagir le *chlorure de benzyle* sur *l'alcool benzylique.*

On chauffe au bain marie dans un appareil à reflux l'alcool benzylique en présence d'une base, destinée à neutraliser l'acide chlorhydrique prenant naissance au cours de la réaction ; et, dans le mélange obtenu, on verse goutte à goutte le chlorure de benzyle.

2° En faisant réagir le *chlorure de benzyle* sur *l'acide benzoïque* en présence *d'oxychlorure de phosphore.*

3° En traitant par la *soude* un mélange de *chlorure de benzyle* et de *benzoate de soude.*

B) *Préparation en partant de la Benzaldehyde.*

On dissout 1 gramme 50 de sodium métallique dans une quantité suffisante d'alcool benzylique ; on ajoute au mélange 200 grammes de Benzaldehyde et on chauffe au bain marie pendant quatre jours dans un appareil à reflux. Au bout de ce temps, le mélange est acidifié avec 10 centimètres cubes d'acide acétique cristallisé, puis additionné de dix fois son volume d'eau qui sépare l'éther formé.

L'éther obtenu est rectifié par deux distillations successives.

C) On peut aussi préparer le benzoate de benzyle en traitant la *nitrosobenzoylbenzylamine par l'alcool.*

Les procédés les plus couramment employés sont ceux qui utilisent le chlorure de benzyle. C'est également à partir du chlorure de benzyle qu'on prépare tous les autres éthers de l'alcool benzylique et aussi l'acide benzoïque. C'est qu'en effet le chlorure de benzyle s'obtient très facilement à partir du toluène : c'est le toluène chloré.

Propriétés physiques

Le benzoate de benzyle est un liquide huileux, sans odeur ou d'une odeur très faiblement aromatique, d'une saveur acide et brûlante.

Il est neutre au tournesol sec et légèrement acide au tournesol humide.

Il est insoluble dans l'eau, insoluble dans la glycérine. Il est soluble dans l'alcool, dans le chloroforme, dans l'éther, dans les huiles végétales et dans l'huile de vaseline. Le benzoate de benzyle est soluble : dans 10 volumes d'alcool à 80° et dans 1 volume 1/2 d'alcool à 90°.

Il bout à 320°-323° en se décomposant partiellement. Il brûle avec une flamme fuligineuse.

Sa densité est 1.121 à 1.125 à 15°, et 1.114 à 18°5.

Son indice de refraction à 20° est de 1.569 à 1.570.

Le benzoate de benzyle cristallise à basse température en formant un magma de cristaux en forme de paillettes qui fondent à 20°.

Le benzoate de benzyle est saponifiable par une solution alcoolique de potasse. Si l'on neutralise l'émulsion ainsi obtenue et qu'on la traite par le chlorure de fer on obtient un précipité couleur chair ; si on l'acidifie, on obtient un précipité blanc, cristallin, d'acide benzoïque.

Dix centimètres cubes de benzoate de benzyle ne doivent pas laisser de résidu pondérable par évaporation ou par calcination.

Le benzoate de benzyle doit être exempt de chlore et renfermer 95% de benzoate de benzyle pur pour être propre aux usages thérapeutiques.

L'essai de pureté s'effectue en recherchant son pouvoir de saponification : 1 gramme de benzoate de benzyle doit être saponifié par 8 cc,9 à 9 cc,4 de solution alcoolique demi-normale de potasse ;

2 grammes de benzoate de benzyle sont chauffés pendant une heure au bain marie dans un appareil à reflux avec 25 centimètres cubes de solution demi-nor-

male de potasse. On laisse refroidir, et on titre dans la solution l'excès de potasse. Ce titrage s'effectue à l'aide d'une solution demi-normale d'acide chlorhydrique en présence de phénol, phtaléine comme indicateur.

Le benzoate de benzyle s'emploie sous la forme d'une solution alcoolique à 20 pour 100, préconisée par Macht. Voici la formule que nous prescrivons :

Benzoate de benzyle	5 grammes
Alcool à 90°	20 grammes
Teinture de badiane	XXX gouttes

Cette solution s'administre généralement à la dose de 20 gouttes répétée 3 ou 4 fois par jour.

Il était intéressant d'évaluer en poids la quantité de benzoate de benzyle contenue dans cette dose de 20 gouttes.

La solution alcoolique se prépare selon la formule suivante :

Benzoate de benzyle	20 grammes	100 gr.
Alcool à 90°	80 grammes	

1 gramme de cette solution renferme donc 0 g. 20 de benzoate de benzyle.

Au compte-gouttes normal (donnant XX gouttes d'eau distillée au gramme) la solution alcoolique de benzoate de benzyle donne : 52 *gouttes au gramme*. 20 gouttes renferment donc en poids :

$$0.20 : 52 \times 20 = 0 \text{ gr. } 0769$$

ou, en chiffres ronds : 77 *milligrammes* de benzoate de benzyle pur.

Dans le cas de trois doses de 20 gouttes, le malade absorbe :

$$0 \text{ gr. } 0769 \times 3 = 0 \text{ gr. } 230$$

Dans le cas de quatre doses de 20 gouttes, ce qu'on prescrit le plus habituellement, le malade absorbe :

$$0 \text{ gr. } 0769 \times 4 = 0 \text{ gr. } 307$$

soit 30 *centigrammes* de benzoate de benzyle pur.

ETUDE PHYSIOLOGIQUE

I

Les effets physiologiques du benzoate de benzyle ont été bien étudiés sur l'animal par nombre de médecins américains.

Toxicité. — Chez le chien, le benzoate de benzyle peut être administré par la bouche presque ad libitum sans effets toxiques. On a pu introduire en une seule fois dans l'estomac d'un chien de 10 kilogs, 70 centimètres cubes de benzoate de benzyle sans produire le moindre effet nocif. En injections sous-cutanées, intramusculaires et intrapéritonéales, les doses de 2 centimètres cubes par kilog ne sont pas toxiques. La dose mortelle en injection intra-veineuse chez le chien est aux environs de 1 cc,5 par kilog, ce qui équivaut en poids à 1 gr. 68.

Certains animaux sont plus sensibles que d'autres au médicament. C'est ainsi, que pour le cobaye, la dose mortelle en injection sous cutanée est au-dessous de 1 cc par kilog, tandis que le rat résiste à des doses de 2 à 3 cc par kilog.

Action sur le sang. — Etant donnée sa parenté chimique avec le benzol, on pouvait se demander si le benzoate de benzyle n'exercerait pas, comme ce dernier corps, une action nocive sur les globules blancs. Heller et Steinfield de Philadelphie ont recherché cette action dans une série d'expériences sur le lapin. Des injections intraveineuses furent faites aux animaux et la numération de leurs globules fut effectuée avec le plus grand soin. Quelque fut la dose de benzoate de benzyle injectée, les expérimentateurs ne purent jamais constater une diminution du nombre des globules blancs, et même chez les animaux qui reçurent des doses mortelles, on ne put constater de leucopénie.

Le Dr Jacobson a étudié tout dernièrement l'action de l'alcool benzylique et de ses éthers sur les globules rouges. Il a constaté que le mélange de ces corps avec le sang ne produisait pas d'hémolyse. Au contraire, les hématies mises au contact du benzoate de benzyle prennent une couleur rouge vif qui semble devoir être attribuée à des phénomènes d'oxydation de l'hémoglobine. On verra plus loin que les nitrites ont sur les globules rouges un effet tout opposé.

Action sur le cœur. — Les doses thérapeutiques ordinaires ne produisent aucun effet sur le cœur. Macht a recherché si à doses toxiques le médicament produisait quelque effet sur le muscle cardiaque. Il a constaté que les doses mortelles tuaient les animaux par paralysie de la moëlle et non par paralysie du cœur : le cœur continue à battre longtemps après que la respiration a cessé. Si l'on établit dans un cœur de mammifère isolé une circulation artificielle avec du sang défibriné auquel on mélange de petites quantités de benzoate de benzyle, on constate qu'il se produit une augmentation du tonus du cœur.

Action sur la respiration. — De très fortes doses administrées par la bouche ne produisent aucun effet appréciable sur la respiration. Mais les hautes doses intraveineuses tendent à déprimer la respiration et les doses mortelles tuent par paralysie du centre respiratoire.

Action sur le système nerveux central. — Le benzoate de benzyle donné aux animaux par la bouche ne produit aucune action sur les centres. Mais en injections à fortes doses il produit des convulsions et l'animal meurt dans ces convulsions qui suivent la paralysie de la respiration.

Le benzoate de benzyle semble aussi à très fortes doses exercer une action sur les muscles striés, car on observe un relâchement de la musculature générale.

Elimination. — Le benzoate de benzyle s'élimine sous la forme d'acide hippurique et il est excrété ainsi

dans l'urine, la salive, la bile et le suc pancréatique. Il est probable qu'avant de se transformer en acide hippurique, il passe par le stade d'acide benzoïque : en effet par oxydation in vitro, le benzoate de benzyle se transforme en aldehyde benzoïque, puis en acide benzoïque. Et pour cette cause il ne doit pas être nocif pour les reins. Macht a constaté que son absorption prolongée n'apportait aucun changement au fonctionnement urinaire.

II

Tout ceci étant connu, il reste la propriété physiologique principale du benzoate de benzyle, celle grâce à laquelle il est entré dans la thérapeutique, nous voulons parler de son action sur la musculature lisse.

Nous nous sommes déjà étendus plus haut sur cette question, et nous n'envisagerons ici que le point qui nous intéresse particulièrement, l'action sur la pression artérielle.

Cette action sur la pression n'est, comme on l'a vu, qu'un cas particulier de l'action générale sur les muscles lisses. Le benzoate de benzyle agit sur la musculature des artères dont il inhibe les contractions et les spasmes et dont il abaisse le tonus. Il en résulte une vaso dilatation, et c'est cette vaso dilatation qui détermine l'abaissement de la pression sanguine.

Or, parmi les théories pathogéniques de l'hypertension artérielle, il en est une qui fut soutenue par Huchard, et d'après laquelle le facteur le premier en date dans l'hypertension serait un spasme artériolaire généralisé. « L'hypertension artérielle, a dit Huchard, est la cause, non l'effet de l'artériosclerose ». Johnson, Senhouse Kirkes, Traube, avaient défendu anciennement cette théorie. Russel en 1907 l'adopta et incrimina un hypertonus artériel généralisé dont le point de départ serait dans une excitation des centres vaso-constricteurs médullaires. Actuellement cette théorie est soutenue en France par MM. Vaquez, Laubry, Josué et à l'étranger notamment par Clifford Allbutt. « Nous croyons, écrit

M. le Professeur Vaquez, que l'hypertension est primitive, indépendante, au moins à son début de toute lésion organique et qu'elle est due à un trouble fonctionnel des organes régulateurs de la pression artérielle ».

Puisque la pression sanguine baisse sous l'action du benzoate de benzyle, c'est que ce spasme artériel est une réalité, et l'action du médicament est une preuve qui vient s'ajouter à l'appui de la théorie que nous venons d'exposer.

III

Mais nous voudrions étudier de plus près, s'il est possible, le mécanisme de l'action physiologique du benzoate de benzyle.

Il s'agit, comme on l'a vu, d'un phénomène de vaso dilatation. Il faut donc invoquer l'action des nerfs vaso-dilatateurs. C'est en tout cas la théorie classique en physiologie. On sait que les vaisseaux sanguins, de par l'absence dans leur musculature de fibres longitudinales, ne peuvent se dilater d'une façon active ; leur dilatation ne peut être produite que par l'inhibition qu'exercent les nerfs vaso-dilatateurs sur les nerfs vaso constricteurs ; en un mot dans le phénomène de la vaso dilatation, le nerf seul est actif.

Voilà qui ne concorde pas du tout avec les conclusions de Macht. Qu'on relise ses travaux, qu'on relise les conclusions de ses expériences, qu'on relise aussi les études sur la papavérine. Il n'est question nulle part d'une action sur les nerfs vaso dilatateurs, il est question d'une action directe sur les muscles lisses. C'est cette contradiction curieuse avec les théories classiques qui nous a engagé à serrer cette question de plus près.

Le dispositif ordinaire des expériences de Macht est intéressant à décrire : il utilisait par exemple des segments de carotide de bœuf fraîchement tué, immergés dans le liquide de Ringer, maintenus à la température constante de 37°-38°, et reliés à des leviers inscripteurs. Tantôt les fragments d'organes avaient encore des connexions nerveuses, tantôt ils étaient complète-

ment isolés ; et dans l'un et l'autre cas, les résultats constatés furent semblables.

Deux autres physiologistes américains, Snyder et Cowles Andrus ont réalisé des expériences analogues en faisant agir le benzoate de benzyle sur le cœur de la tortue, qui comme on sait, contient une forte proportion de fibres lisses. Ces expérimentateurs ont prouvé, en paralysant par l'atropine les éléments nerveux, que le benzoate de benzyle avait une action directe sur les fibres musculaires.

Nous avons cherché des confirmations à cette hypothèse d'une action vaso-motrice se produisant sans le secours des nerfs.

Weber en 1852 avait bien constaté, dans une expérience célèbre, qu'après la section de tous les nerfs qui se rendent à la membrane interdigitale de la grenouille, des excitations de cette membrane peuvent amener de la vaso-dilatation. Mais il est juste de dire qu'il n'envisagea pas dans ce cas une action propre des parois des vaisseaux, mais qu'il mit en cause les nerfs centripètes de la peau, éléments périphériques se comportant d'après lui comme des centres.

Ludwig avait lui aussi signalé en 1869 que les artérioles peuvent se contracter en dehors de toute influence du système nerveux. Lister avait fait les mêmes constatations.

Lauder Brunton écrit dans son Traité de la Thérapeutique de la Circulation : « Il est difficile d'expliquer les différentes modifications locales de la circulation si nous n'admettons que l'influence du système nerveux pour les expliquer. L'interprétation en est au contraire facile, si l'on reconnaît aux vaisseaux la propriété de se contracter ou de se dilater par suite des modifications de leur élément contractile en dehors du système nerveux. De même qu'on a reconnu qu'il était erroné d'admettre l'effet des nerfs sur le cœur, à l'exclusion de l'irritabilité musculaire, de même il est probable que les propriétés des éléments musculaires des artérioles, com-

me de ceux du cœur, seront peu à peu considérées avec plus d'importance qu'elles ne l'ont été jusqu'ici. »

Le Dr Pierre Mathieu, de Nancy, en communiquant à la Société de Biologie en Janvier 1920 le résultat de ses recherches, arrive à cette conclusion que certaines substances ont une action directe sur les éléments vasculaires, sans intervention du système nerveux : ce serait le cas des extraits hypophysaires.

Enfin en Décembre 1920, le physiologiste Krogh, de Copenhague, signale à la Réunion Danoise de Biologie que, reprenant les expériences de Weber sur la membrane interdigitale de la grenouille, il a mis en évidence ce fait que les réactions des vaisseaux à certaines irritations ne sont pas des phénomènes réfléxes, car elles ne sont pas modifiées par la résection des nerfs ; elles sont de nature purement musculaire.

Il est juste de dire que les physiologistes, partisans de l'action absolue du système nerveux, expliquent ces faits par l'hypothèse des nerfs sensitifs des vaisseaux. En cas de section des nerfs, les excitations seraient transmises aux éléments nerveux périphériques, dont les ganglions fonctionnent comme des centres.

C'est le physiologiste belge Heger, en 1887, et plus tard Delezenne qui soutinrent l'existence des nerfs sensitifs des vaisseaux. Mais Ludwig et Schweiger Seidel ont signalé qu'ils n'ont jamais pu découvrir de filets nerveux pénétrant dans les cellules musculaires des artérioles. Tout ce qu'ils purent décéler, c'est un réseau régulier de fines fibrilles nerveuses parcourant la surface de la couche musculaire avec, à leurs points d'entrecroisement, des épaisissements, mais rien qui pût ressembler à des cellules ganglionnaires. Heymans et Demoor ont fait les mêmes constatations sur les artères coronaires du cœur du lapin. Les recherches de Stefani infirmèrent aussi cette hypothèse de l'existence des nerfs sensitifs des vaisseaux.

Il n'est donc pas illégitime d'admettre la réalité de l'action directe du benzoate de benzyle sur les vaisseaux sanguins.

Pour que la réalité de cette action fut tout à fait démontrée, il ne restait plus maintenant qu'un point à confirmer : celui de savoir si les vaisseaux sanguins peuvent se dilater sous l'action directe d'une substance chimique.

Or l'observation directe des vaisseaux soumis à des actions chimiques a été en réalité peu pratiquée.

Cependant les expériences de Weber, en 1852, et ses recherches sur l'inflammation partaient de ce fait, qu'il mentionne d'ailleurs presque incidemment, qu'une solution de potasse et d'ammoniaque provoque directement la contraction des artères.

Gaskell, en 1880-82, observa aussi l'influence de certaines substances chimiques sur les vaisseaux du mesentère de la grenouille. Reconnaissant une grande similitude entre les propriétés physiologiques du muscle du cœur et des muscles lisses des artères et des veines, il soutint cette théorie : que c'est à une action chimique qu'il faut attribuer la part prédominante dans la tonicité du système cardio-vasculaire.

Natus, en 1910, publia des études très complètes des effets des excitations chimiques sur les vaisseaux sanguins du mesentère et du pancréas du lapin.

Tout récemment Adler, de l'Université de Colombie vient de publier une remarquable étude de l'action des principales substances chimiques sur la contractilité des vaisseaux. De cette étude, qui mériterait d'être exposée tout au long, nous ne retiendrons ici que les conclusions :

1° Tous les alcalis tendent à contracter les vaisseaux sanguins et à produire la stase (on sait d'ailleurs que c'est une propriété générale des alcalis d'être spasmogènes) ;

2° Les acides ont une action inverse, ils dilatent les vaisseaux et stimulent le courant sanguin, cette action étant d'ailleurs beaucoup plus transitoire que celle produite par les alcalis.

Toutes ces études jettent une vive clarté sur le mécanisme d'action des médicaments vasculaires, et aussi, à notre avis, sur la cause probable des modifications de la pression artérielle.

Quand Huchard énonça sa théorie du spasme artériel cause de l'hypertension, il l'expliqua par l'action de poisons alimentaires ou de toxines élaborées par l'organisme ou en circulation dans le sang.

Les différents tissus et organes déversent bien les produits de leur métabolisme dans le sang, mais ils les déversent aussi certainement dans le tissu interstitiel et les espaces lymphatiques. Les vaisseaux sanguins sont donc nécessairement plongés dans un milieu plus ou moins instable quant à sa composition et variant évidemment suivant les différentes régions du corps. Il est légitime de supposer que le système vasculaire, étant données les propriétés que nous lui connaissons maintenant, réagit d'une façon définie suivant les changements chimiques du milieu où il est plongé. De là les contractions et les dilatations des vaisseaux, de là, les abaissements et les élévations de la pression artérielle.

Comme l'a dit Bayliss : « Il existe une régulation chimique complète du système cardio-vasculaire qui doit être tout à fait indépendante du système nerveux ».

Dans le milieu chimique réagissant de cette façon sur les vaisseaux existent évidemment dans une grande proportion les produits des secrétions internes et il serait superflu d'insister ici sur ce point.

Mais il est certain qu'on doit y trouver également des substances chimiques, et il n'est pas illégitime de supposer que des quantités anormales de certaines substances chimiques habituelles puissent être la cause de certains troubles de la pression sanguine. Parmi ces substances on peut citer :

1° Le *sucre* ; on connait depuis Potain les relations entre le diabète et l'hypertension ;

2° Le *chlorure de sodium* ; Ambard et Beaujard ont établi des relations étroites entre les rétentions chlorurées et les processus hypertensifs ;

3° Les *bases du groupe aminé* ; qu'Abelous et William Bain ont mis en évidence dans l'urine normale, et dont la rétention serait une des multiples causes de l'hypertension dans les néphrites.

On doit y trouver encore des substances toxiques, exogènes ou endogènes : on connaît les spasmes vasculaires de l'intoxication par l'ergot de seigle, et la part évidente que prend l'alcoolisme dans l'étiologie de certaines hypertensions. Et toujours, dans cet ordre d'idées, ne peut-on pas expliquer ainsi, les « *crises vasculaires hypertensives* » qui constituent, d'après M. le Professeur Vaquez, l'essence même de certains accidents du saturnisme, de l'urémie et de l'éclampsie ?

Enfin dans ce milieu chimique il y a les toxines microbiennes, et aussi sans doute toutes les substances que nous devons ignorer encore, produits de secrétions inconnues, produits du métabolisme des cellules et des tissus.

Le véritable traitement de l'hypertension artérielle sera évidemment celui qui permettra de s'attaquer directement aux causes inconnues de ces troubles humoraux. Nous n'en sommes pas encore là en thérapeutique, et pour l'instant, nous devons nous contenter de médicaments qui, comme le benzoate de benzyle, s'ils n'agissent pas sur la cause des troubles profonds, en atténuent tout au moins les effets.

Etude de l'action immédiate du benzoate de benzyle

Avant d'étudier l'action thérapeutique du benzoate de benzyle, il était nécessaire de nous rendre compte de ses effets immédiats et de vérifier en même temps son action physiologique.

Dans des expériences que nous allons relater ici, nous avons mis en évidence :

1° L'action vaso-dilatatrice du médicament ;

2° Son action sur la pression artérielle, chez le sujet sain et chez le sujet hypertendu.

I

Notre première expérience est une application de l'oscillométrie. On sait quel parti on a pu tirer de cette méthode, depuis les travaux de Cavadias et de Pagniez dans l'étude des oblitérations artérielles et des troubles de la vaso-motricité. Nous possédons en effet dans l'oscillomètre de Pachon non seulement un sphygmomanomètre à sensibilité extrême et constante, mais aussi un explorateur parfait et ultra-sensible de l'amplitude de l'ondée pulsatile artérielle, laquelle varie, toutes choses égales d'ailleurs, proportionnellement au calibre des vaisseaux. Nous avions une malade qui présentait de l'asphyxie des extrémités ; nous avons songé à rechercher sur elle, à l'aide de l'oscillomètre, une action possible du benzoate de benzyle sur le spasme de ses vaisseaux périphériques.

Il s'agissait d'une jeune femme, âgée de 29 ans, sans aucun signe de lésion cardiaque, sans aucun autre symptôme fonctionnel que la cyanose et le refroidissement des extrémités.

La tension artérielle au bras était : 11-8. Mais les indices oscillomètriques différaient nettement au bras et au poignet.

Au bras I O = 4 ;

Au poignet I O = ½.

Cette diminution de l'amplitude de l'ondée sanguine au poignet traduisait évidemment une diminution du calibre des vaisseaux, un spasme artériel.

Nous avons fait prendre à cette femme 30 gouttes de solution alcoolique à 20% de benzoate de benzyle, et au bout de 30 minutes, nous avons mesuré à nouveau la tension et les indices oscillomètriques. Nous avons trouvé les chiffres suivants :

Tension artérielle au bras : 10-6.

Au bras I O = 4 ;

Au poignet I O = 1 ½.

De l'examen de ces chiffres on peut conclure :

1° Que la tension artérielle a baissé ;

2° Que le calibre des vaisseaux au poignet a triplé.

3° Qu'il ne s'agit pas d'une action sur l'énergie contractile du cœur, puisque l'indice oscillomètrique n'a pas varié au bras ;

4° Qu'il s'agit, pour la même raison d'une action vaso-dilatatrice localisée au spasme.

II

Notre 2e expérience est une application de la capillaroscopie. Nous la devons à l'obligeance de M. Meyer, interne de l'Hôpital La Rochefoucauld, qui s'est adonné à ces recherches et qui a bien voulu nous faire profiter de son expérience en cette matière.

C'est le physiologiste américain Lombard, qui a montré le premier, en 1912, qu'avec un éclairage latéral on pouvait voir au microscope les capillaires du derme.

Les élèves d'Otfried Müller en Allemagne et Policard en France ont publié de nombreux travaux sur la « micro-angioscopie ».

Le procédé de Lombard que nous avons employé est le suivant : C'est la face dorsale de la dernière phalange qui est la région du tégument la plus propice à l'examen des capillaires. Le doigt du sujet est posé à plat sur la platine du microscope. A l'aide d'une lampe électrique à foyer punctiforme et d'une lentille servant de condensateur, on éclaire vivement la surface cutanée voisine de la racine de l'ongle, sur laquelle on a déposé une goutte d'huile de cèdre. On aperçoit alors assez facilement les anses capillaires des papilles du derme .Disposées avec régularité sur plusieurs rangées parallèles, ces anses capillaires apparaissent en rouge sombre sur le fond rose pâle du champ visuel ; elles sont sensiblement égales entre elles ; la rangée la plus voisine de l'ongle, la dernière, se détache surtout avec une remarquable netteté. Et au bout de quelques instants d'un examen attentif, on arrive à distinguer fort nettement le courant sanguin.

Cette vue directe dès vaisseaux sanguins était toute indiquée pour mettre en évidence une action vaso-dilatatrice possible du benzoate de benzyle.

Nous avons eu affaire, dans cette expérience, à un malade, âgé de 59 ans, hypertendu, et chez qui on percevait à l'examen du cœur un bruit de galop et un clangor aortique.

Tension artérielle : 21-11.

Un premier examen montra des capillaires fins. On fit alors absorber au malade 30 gouttes de la solution alcoolique à 20% de benzoate de benzyle.

Au bout de vingt minutes, on examina à nouveau les capillaires, et on constata très nettement une grosse dilatation de ces capillaires. La tension artérielle n'avait pas varié : 21.11.

Un autre examen fut pratiqué vingt minutes plus tard : la dilatation des capillaires n'était plus visible, les anses avaient repris leur calibre primitif. La tension artérielle était inchangée : 21-11.

Le résultat constaté, s'il a été fugace, n'en paraît pas moins convaincant. Nous n'avons pas eu l'occasion de vérifier l'action vaso-dilatatrice du benzoate de benzyle par l'observation directe des vaisseaux rétiniens, comme l'ont fait MM. Vaquez, Rist et Pagniez à propos du nitrite d'amyle. Mais nous croyons notre méthode de l'observation directe des capillaires absolument comparable et ses résultats également indiscutables.

III

L'action vaso-dilatatrice étant prouvée par ces 2 expériences, il fallait maintenant mettre en évidence l'action hypotensive.

Nous l'avons d'abord cherchée chez le sujet sain.

Voici à ce sujet un des résultats les plus probants que nous ayons pu constater.

Il s'agit de notre ami le Dr Chauvet qui a bien voulu se prêter à maintes reprises à nos expériences.

Sujet sain, âgé de 27 ans.

Tension artérielle au Pachon : 16-10.

Pouls : 78.

Nous faisons prendre au sujet 25 gouttes de la solution alcoolique à 20% de benzoate de benzyle. Aucune sensation subjective n'est notée après l'absorption du médicament, pas de sensation de brûlure à l'estomac, pas d'étourdissement. Nous insistons sur ce point, car on verra plus loin que quelques malades ont éprouvé ces sensations.

10 minutes après : *Tension artérielle* : 16-10.

Pouls : 78.

25 minutes après : *Tension artérielle* : 13-8.

Pouls : 78.

1 heure après : *Tension artérielle* : 13-8.

L'effet hypotensif est là d'une évidence flagrante. Mais il ne faudrait pas croire que chez le sujet sain les résultats soient toujours aussi probants. C'est ainsi que nous avons expérimenté le benzoate de benzyle sur nous

mêmes à plusieurs reprises, et nous devons avouer que nous n'avons jamais pu constater un abaissement de la tension bien appréciable. Nous avons expérimenté sur un certain nombre d'autres sujets sains, et les cas où nous avons pu obtenir un abaissement de la tension aussi accentué que celui qu'on vient de voir sont très rares.

D'une façon générale, on peut dire que l'action hypotensive sur le sujet sain existe, mais qu'elle est loin d'être la règle.

Ceci confirme les résultats qu'avait donné antérieurement l'étude de la papavérine. D'après Pal en effet, la papavérine n'agissait que sur l'excès de tension artérielle. Dans ce cas des doses même faibles avaient une action considérable, tandis qu'elles n'agissaient pas ou très peu sur la pression normale.

Pour ce qui est du benzoate de benzyle nous comprenons très bien qu'il n'agisse vraiment que sur l'excès de tension. Qu'on relise en effet notre première expérience citée un peu plus haut : n'y avons nous pas constaté que l'action vaso-dilatatrice du médicament paraissait s'être localisée à la seule région où siègeait le spasme ? Que maintenant le benzoate de benzyle puisse, dans certains cas, agir mieux que la papavérine, rien d'étonnant à cela, car le radical benzile, élément actif, existe chez lui à l'état beaucoup plus pur que dans la papavérine.

D'une façon générale, c'est entre 20 et 30 minutes que l'action hypotensive se manifeste chez le sujet sain. Nous n'avons jamais constaté qu'elle s'accompagnât de phénomènes subjectifs quelconques, ni d'accélération des battements cardiaques.

La durée de l'action hypotensive est des plus variables, et à ce point de vue, on ne peut fixer aucune règle. Chez le sujet dont nous venons de parler, l'abaissement du chiffre de la tension a été sensiblement le même dans les différentes expériences, mais le temps pendant lequel cet abaissement s'est maintenu a varié

chaque fois. Au bout d'une heure à une heure et demie la pression pouvait être revenue à son chiffre primitif. Mais nous avons constaté chez un autre sujet que la pression était encore le lendemain matin au chiffre où le médicament l'avait abaissée la veille, c'est-à-dire 12 heures auparavant

IV

Chez le sujet hypertendu, et probablement pour les raisons que nous avons dites, l'action immédiate du benzoate de benzye est beaucoup plus considérable.

Voici un des cas où les effets du médicament se sont manifestés au maximum.

Il s'agissait d'un homme de 47 ans, présentant à l'examen du cœur un double souffle aortique et un bruit de galop.

Tension artérielle : 22 -4.

Nous lui fîmes prendre 30 gouttes de la solution alcoolique à 20% de benzoate de benzyle.

Tension 1 heure après : 18-5 ;
Tension 2 heures après : 16-5 ;
Tension le lendemain matin : 18-5.

Mais l'action sur les sujets porteurs de lésions cardiaques ou aortiques n'est pas toujours aussi nette.

Qu'on se reporte à notre expérience de capillaroscopie : on y voit que le sujet était un aortique ; or, malgré que le médicament ait exercé son action vaso-dilatatrice sur les capillaires, la pression artérielle n'a pas varié.

C'est là un point que nous reverrons plus loin avec plus de détails, mais nous pouvons le dire dès maintenant, car l'étude de l'action immédiate du médicament nous l'a montré avant l'étude de l'action thérapeutique : le benzoate de benzyle n'exerce ses effets que dans les cas d'hypertension pure, c'est-à-dire quand le seul fait pathologique est le spasme des vaisseaux.

Quand l'hypertension est pure l'action du médicament est toujours certaine.

Dans les cas qui nous occupent nous n'avons jamais noté non plus de troubles subjectifs, ni d'accélération du pouls. Il est à remarquer que l'abaissement de la pression est obtenu la plupart du temps dès la première dose, et il est rare qu'il faille répéter cette dose pour obtenir l'effet hypotensif. Cela se produit cependant et nous verrons tout cela en détail dans l'étude qui va suivre. Quant à la durée de l'action immédiate du médicament, elle semble être aussi variable pour le sujet hypertendu que pour le sujet sain.

Etude de l'action thérapeutique du benzoate de benzyle chez les hypertendus

Ayant ainsi mis en évidence l'action immédiate du benzoate de benzyle sur le système vasculaire et sur la pression artérielle, le moment était venu d'en faire l'expérimentation thérapeutique. Nous avons donc administré le médicament à un certain nombre de malades présentant de l'hypertension artérielle, et nous en avons consigné les résultats dans les observations qui vont suivre.

Mais qu'on nous permette auparavant un mot sur notre conception de l'hypertension artérielle et des hypertendus. Dans un chapitre précédent, nous avons énoncé la théorie de l'hypertension pure et de son origine vaso-spasmodique. Nous admettons la réalité de cette hypertension essentielle, maladie primitive, apanage de la quarantaine, indépendante, au moins à son début, de toute lésion organique.

Mais les malades atteints de cette hypertension pure sont sujets à des complications qu'il est important de noter. Sans parler des ruptures vasculaires, dont la médication hypotensive constitue le meilleur des préventifs, nous avons surtout à citer parmi ces complications : la sclérose et l'imperméabilité rénales, l'athérome aortique et l'insuffisance ventriculaire gauche. Les accidents de cette insuffisance ventriculaire gauche ont été bien étudiés par M. le Professeur Vaquez et d'autre part par M. Lian. Elle est généralement progressive, elle présente comme symptômes objectifs précoces : le bruit de galop, les extrasystoles et la tachycardie : c'est la « *tachycardie paradoxale des hypertendus* » de Mougeot

(Progrès Médical Décembre 1913). Elle présente comme troubles fonctionnels l'insuffisance mitrale par dilatation du ventricule gauche, la dyspnée nocturne paroxystique et les crises d'œdême aigu du poumon.

En dehors de cette hypertension essentielle avec ses complications, il existe évidemment des hypertensions secondaires : l'hypertension symptômatique d'une aortite généralement syphilitique, l'hypertension secondaire aux lésions rénales, et enfin l'hypertension chez les sujets âgés, uniquement due à la sclérose vasculaire et à la disparition de l'élasticité des petits vaisseaux.

Ainsi qu'il ressort de l'enseignement clinique de M. le Dr Laubry, nous n'avons retenu comme malades réellement atteints d'hypertension que ceux chez lesquels la tension diastolique était manifestement supérieure à la normale. Nous exceptons bien entendu les malades atteints d'insuffisance aortique.

Il existe des sujets chez lesquels seule la tension maxima est supérieure à la normale, la tension minima restant au chiffre habituel. Ces malades doivent être considérés comme des *hypersystoliques*, non comme des hypertendus.

Par contre, nous retenons comme véritables hypertendus des malades dont la tension diastolique est supérieure à la normale, la tension systolique étant apparemment satisfaisante. Chez de tels malades, on doit considérer qu'il s'agit d'un hypertension décompensée et grave, car il y a chez eux une diminution de la pression différentielle, ce qui est, comme on le sait, l'indice d'une défaillance du ventricule gauche.

Les observations qui vont suivre ont trait presque toutes à des malades de la Consultation de Cardiologie de l'Hospice La Rochefoucauld. Ce sont donc des malades qui n'ont pas été hospitalisés ; aucun changement n'a été apporté à leur genre de vie pendant le traitement ; ils ont continué leurs travaux journaliers et, à

dessein, nous ne leur avons prescrit aucun régime ni aucune alimentation spéciale. Par conséquent, dans l'explication des résultats, on ne peut invoquer ni le repos ni toute autre cause qui peuvent fausser les faits chez les malades hospitalisés.

Les mensurations sphygmomanomètriques ont été faites avec le plus grand soin soit par le Dr Mougeot soit par nous-même. Nous avons utilisé tantôt l'appareil de Vaquez et Laubry, tantôt l'oscillomètre de Pachon ; mais, pour un même malade, la tension a toujours été mesurée avec le même appareil et par le même observateur.

Les tensions ont toujours été prises au bras, le segment du membre exploré étant toujours rigoureusement sur le même plan horizontal que la base du cœur. D'ailleurs le renom de M. le Dr Mougeot en sphygmomanomètrie nous est un sûr garant de l'exactitude de nos mesures.

Nous avons utilisé pour nos expérimentations la solution alcoolique de benzoate de benzyle è 20% qui avait été recommandée par Macht. Nous en avons prescrit des doses diverses, mais en général 60 à 80 gouttes par jour, en quatre prises.

On nous a objecté qu'il était peut être imprudent d'administrer ainsi d'une façon continue deux grammes d'alcool par jour à des malades scléreux ou en passe de le devenir. Il ne faut rien exagérer, cette quantité de deux grammes est tout de même bien minime, à côté de ce que ces mêmes malades peuvent absorber d'alcool sous toute autre forme, ne serait-ce que celui que leur organisme fabrique avec le sucre ingéré quotidiennement, et qu'on n'a jamais songé à leur interdire.

La solution alcoolique présente un autre inconvénient plus sérieux : au contact de l'eau le benzoate de benzyle qui, comme on l'a vu est un éther insoluble, surnage sous forme de gouttelettes huileuses qui adhèrent aux parois du verre. Il faut alors émulsionner soi-

gneusement le mélange avant de l'absorber, mais nous nous sommes rendus compte que, malgré tout, une quantité assez notable de la dose était ainsi perdue. Aussi avons nous pensé avec M. Philippe qu'il serait préférable, comme on a coutume de le faire pour les médicaments insolubles, d'administrer le benzoate de benzyle sous forme de capsules.

Au début de notre expérimentation, nous employions le benzoate de benzyle tel qu'il est vendu dans le commerce. Mais des irrégularités dans les résultats nous firent penser tout de suite à des différences dans la qualité du médicament. Nous nous sommes alors procuré tous les échantillons qu'il a été possible de trouver et nous avons constaté qu'en effet ils étaient presque tous différents. Certains étaient huileux, d'autres de consistance aqueuse, d'autres cristallisés ; les uns sans odeur, les autres dégageant une forte odeur d'acide cyanhydrique (ce qui ne doit pas surprendre d'ailleurs, étant donnée la parenté chimique de l'alcool benzylique et de l'huile d'amandes amères).

Devant ces constatations une nécessité s'imposait : pour la sûreté de l'expérimentation, il nous fallait un produit pur. Grâce à l'obligeance de M .Philippe, dont l'aide dans ces recherches nous a été précieuse ,nous avons eu un benzoate de benzyle chimiquement pur. Et de ce jour nous avons constaté que les résultats étaient plus constants, que l'action thérapeutique était plus rapide et plus forte.

Tous les malades dont il va être question ont pris le benzoate de benzyle sous la forme de la solution alcoolique dont nous avons parlé. Mais il ne nous semble pas que ce soit là la forme de choix. La solution dans l'huile paraît présenter des avantages parce que moins irritante et d'absorption plus facile en capsules. Depuis quelques jours nous administrons le benzoate de benzyle sous la forme de capsules contenant une solution soit dans l'huile d'olive, soit dans l'huile de paraffine. Chaque capsule contient 20 gouttes d'une solution à

20%, c'est à dire correspond à une dose de la solution alcoolique de Macht. On prescrit de 3 à 4 capsules par jour. Nous nous proposons de continuer notre expérimentation avec cette nouvelle forme médicamenteuse.

Parmi les malades qui ont été traités par le benzoate de benzyle, nous avons choisi, pour en publier ici les observations, ceux que nous avons pu suivre le plus longtemps, que les résultats aient été favorables on non.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Mlle H..., 58 ans, Institutrice.

Antécédents héréditaires. — La mère de la malade et sa sœur furent toutes deux atteintes d'affections cardiaques. Toutes deux ont eu une hémiplégie.

Antécédents personnels. — La malade a eu dans l'enfance des hémoptysies et on aurait diagnostiqué des lésions pulmonaires que plusieurs années de séjour à la campagne auraient cicatrisées.

En 1906 la malade a éprouvé de grandes fatigues coïncidant avec la ménopause. A ce moment sont apparus de la dyspnée d'effort, des palpitations, des vertiges. Et depuis un an surtout ces symptômes fonctionnels se sont notablement accentués.

La malade accuse des étourdissements très fréquents et de la céphalée nocturne. Elle ressent fréquemment des palpitations qui prennent la forme de crises. Ces crises débutent par une bouffée de chaleur à la face, puis le rythme du cœur s'accélère brusquement, et cela pendant un quart d'heure environ.

La dyspnée apparaît au moindre effort : marche rapide, ascension d'un escalier.

De plus la malade souffre depuis un an de douleurs rhumatoïdes dans les deux mains.

Examen du cœur : Le 1er bruit est légèrement assourdi à la pointe. Le 2e bruit a un timbre métallique à la base.

Tension artérielle : 22 - 13.

Urines : Pas de traces d'albumine.

En Juillet 1921 la malade avait pris de la trinitrine. Ce médicament aurait abaissé le chiffre de sa tension artérielle, mais sans améliorer les troubles dont elle souffre. Et la tension artérielle serait revenue à son chiffre primitif aussitôt après la cessation du traitement.

15 *Février.* — Nous prescrivons à la malade 20 gouttes de la solution alcoolique à 20% de benzoate de benzyle, quatre fois par jour, pendant 10 jours.

1er *Mars.* Pendant les premiers jours du traitement, la malade a remarqué que ses urines étaient moins abondantes, qu'elles étaient très rouges avec des dépôts uratiques. Les douleurs rhumatoïdes des mains disparurent à ce moment. Puis la quantité d'urine redevint normale.

Peu à peu la malade a ressenti une amélioration notable. Ses étourdissements sont devenus moins fréquents, sa céphalée moins vive, sa dyspnée d'effort moins accusée. Les crises de palpitations se sont espacées, puis ont disparu.

Tension artérielle : 17,5 - 11.

Devant ce résultat nous croyons pouvoir prescrire à la malade une dose d'entretien : 5 gouttes de la solution alcoolique à 20%, 3 fois par jour pendant 10 jours.

15 *Mars.* — La malade n'a pas éprouvé le même bien-être que précédemment. Cependant elle n'a pas eu de crises de palpitations, ni d'étourdissements et pourtant elle a dû fournir un gros travail pendant cette quinzaine.

Tension artérielle : 19 - 11.

Nous prescrivons alors à la malade de cesser la médication pendant 10 à 12 jours et de venir nous revoir au bout de ce temps.

26 *Mars.* — La malade nous signale qu'elle a ressenti à nouveau de la céphalée, légère cependant, pendant la nuit. Les douleurs rhumatoïdes dans les mains ont réapparu.

Tension artérielle : 21 - 12.

Nous prescrivons à nouveau 20 gouttes de la solution quatre fois par jour pendant 10 jours.

2 *Avril.* — La céphalée a disparu dès la reprise du traitement. La malade dort bien. Aucun changement nouveau n'est survenu dans la diurèse ; pas de diminution des urines.

Tension artérielle . 20 - 10.

Nous décidons alors de continuer la médication et nous installons le traitement définitif suivant :

80 gouttes de la solution pendant 10 jours ;

30 gouttes pendant 10 jours ;

10 jours de repos.

26 *Avril.* — La malade qui a suivi à la lettre nos prescriptions se sent tout à fait améliorée. Ses troubles ont disparu.

Tension artérielle : 17 - 10.

OBSERVATION II

Mme R..., 52 ans.

Pas d'antécédents personnels notables. Son mari est mort d'hémorragie cérébrale à 56 ans.

Il y a trois mois, à la suite du décès de son mari, la malade a ressenti subitement un après-midi une sensation de constriction de toute la tête avec une contraction des doigts. Depuis ce moment s'est installée une céphalée tenace qui n'a fait qu'augmenter.

Ayant consulté un médecin, la malade a suivi un traitement au nitrite de soude pendant 2 mois ; ce traitement n'a amené aucune amélioration des symptômes.

Actuellement la malade ressent des vertiges fréquents, la céphalée est permanente, en casque, avec des exacerbations nocturnes. Elle est réveillée subitement la nuit par des palpitations violentes. Elle accuse en outre des crampes dans les mollets, de la raideur des

doigts. A signaler en outre des bourdonnements d'oreilles avec sensation continue de bruits musicaux et surdité de l'oreille droite (un examen otologique a révélé une sclérose de cette oreille).

Examen du cœur : Aucun symptôme de lésion cardiaque ;

Tension artérielle : 24 - 15.

Urines : Pas de traces d'albumine.

Réaction de Wassermann : Négative à deux reprises.

25 *Janvier*. — Nous prescrivons à la malade 20 gouttes quatre fois par jour pendant 10 jours de la solution alcoolique à 20% de benzoate de benzyle.

5 *Février*. — La malade se sent améliorée, mais elle éprouve toujours des éblouissements et elle se réveille toujours la nuit avec des palpitations. Le céphalée n'a pas diminué.

Tension artérielle : 20-12.

Nous prescrivons de cesser la médication pendant 5 jours, puis de la reprendre à la même dose de 80 gouttes pendant 15 jours.

26 *Février*. — L'amélioration des symptômes fonctionnels s'est accrue. La céphalée a diminué et la sensation de constriction de la tête a disparu. Les éblouissements sont moins fréquents. Seuls les bourdonnements d'oreilles subsistent avec la même intensité. La diurèse n'a pas diminué.

Tension artérielle : 20-12.

Nous prescrivons encore à la malade 10 jours de repos et au bout de ce temps 15 gouttes de solution de benzoate de benzyle 4 fois par jour pendant 10 jours.

22 *Mars*. — La malade nous dit que sa céphalée a complètement disparu, ainsi que tous les autres malaises. Elle se sent très bien et a repris courage. Seuls subsistent les bourdonnements d'oreilles

Tension artérielle : 19-11.

OBSERVATION III

Mme V..., 50 ans. lingère.

Aucun antécédent héréditaire ou personnel notable. La malade est mal réglée depuis deux mois et est certainement au début de sa ménopause.

Depuis un an la malade souffre de palpitations fréquentes et pénibles. Elle éprouve en outre de la dyspnée d'effort et des crises d'étouffements survenant à l'occasion des émotions et souvent sans cause apparente. Elle souffre aussi de céphalée violente le matin au réveil et dans le milieu de l'après-midi. Elle éprouve également une sensation de pesanteur dans la région du cœur.

Examen du cœur : Aucun signe de lésion cardiaque.

Tension artérielle : 21-13.

Urines : Pas de traces d'albumine.

15 *Février*. — Nous prescrivons à la malade 20 gouttes quatre fois par jour pendant 10 jours de la solution alcoolique à 20% de benzoate de benzyle.

26 *Février*. — La malade nous annonce qu'elle n'a pris par jour que 40 gouttes de la solution au lieu des 80 gouttes prescrites, parce que ce chiffre de 80 gouttes lui paraissait élevé !

Elle dit qu'après chaque prise du médicament elle a ressenti un certain malaise vite dissipé, en même temps qu'une légère céphalée.

Ses palpitations ont diminué et sa dyspnée d'effort a presque disparu.

Tension artérielle : 16-11.

Nous prescrivons alors le médicament à une dose d'entretien : 5 gouttes par jour de la solution à 20% pendant 15 jours.

26 *Mars*. — La malade revient à la consultation après un mois. Elle a pris 5 gouttes par jour pendant 15 jours et a cessé le médicament pendant les 15 jours suivants.

Tension artérielle : 15-10.

Elle se dit très améliorée. Elle ne souffre plus de céphalée, ni de sensation de pesanteur dans la région du cœur, ni de dyspnée d'effort.

Nous prescrivons alors le traitement suivant : 20 gouttes de la solution pendant 10 jours ; 5 gouttes pendant 10 jours. 10 jours de repos.

26 *Avril.* — L'amélioration des symptômes s'est maintenue. La malade ne signale aucun trouble fâcheux. Elle n'a cessé de travailler pendant ce mois.

Tension artérielle : 15-9.

OBSERVATION IV

Mme C..., 60 ans, cartonnière.

La malade n'a jamais eu de maladies graves. Mais elle souffre de dyspepsie depuis de longues années.

Menopause à 57 ans.

Depuis les raids des Gothas, la malade ressent des palpitations qui surviennent souvent après les émotions, mais parfois aussi sans causes.

Dyspnée d'effort, sensation d'étouffement en montant les escaliers. Points douloureux fugaces dans la région du cœur. Brouillard devant les yeux ; bourdonnements d'oreilles.

Et ce dont la malade souffre particulièrement, c'est d'une insomnie absolue.

Ces différents symptômes, augmentant de jour en jour, ont obligé la malade à cesser tout travail depuis deux ans.

Il y a un an la malade a été traitée au nitrite de soude sans amélioration de ces smptômes fonctionnels.

Examen du cœur : Ne révèle aucune lésion.

Tension artérielle : 25-12.

Urines : Pas d'albumine. La malade urine plusieurs fois la nuit.

22 *Février*. — Nous prescrivons 20 gouttes quatre fois par jour pendant 10 jours de la solution alcoolique à 20% de benzoate de benzyle.

5 *Mars*. — La malade accuse un mieux notable. Ses essoufflements ont diminué et surtout elle dort maintenant très bien, ce qui ne lui était pas arrivé depuis longtemps.

Elle nous signale qu'après chaque prise du médicament, elle éprouve une sensation de chaleur à l'estomac, puis une sensation d'étourdissement « comme si elle avait un peu bu ». Cet état dure cinq minutes environ. Mais ses troubles dyspeptiques n'ont pas augmenté depuis qu'elle prend du benzoate de benzyle.

Tension artérielle : 21-11.

Nous prescrivons alors à la malade une dose d'entretien : 5 gouttes de la solution 4 fois par jour pendant 15 jours.

19 *Mars*. — La malade se dit encore améliorée. Elle continue à bien dormir la nuit. Ses palpitations ont diminué ainsi que les bourdonnements d'oreilles et le brouillard devant les yeux. La dyspnée d'effort subsiste.

Tension artérielle : 21-11.

Nous prescrivons alors le traitement suivant :

60 gouttes de la solution pendant 10 jours ;

20 gouttes pendant 10 jours ;

Repos pendant 10 jours.

19 *Avril*. — L'amélioration s'est maintenue. L'insomnie n'a jamais réapparu.

Tension artérielle : 21-11.

OBSERVATION V

Mme L...., 45 ans.

La malade a subi l'opération de l'hysterectomie il y a 20 ans. Depuis cette époque elle dit avoir toujours

été souffrante. Mais depuis 2 ans particulièrement, elle ressent des palpitations, et des crises d'étouffements au moindre effort et à la moindre émotion. Elle éprouve également de la dyspnée d'effort, surtout en montant les escaliers. Sensation de pesanteur dans la région du cœur. Bourdonnements d'oreilles. Céphalée très vive le matin. Insomnie fréquente.

Examen du cœur : Ne révèle aucune lésion.

Tension artérielle : 20-12.

Urines : Pas de traces d'albumine.

22 *Février*. — Nous prescrivons à la malade 20 gouttes 4 fois par jour pendant 10 jours de la solution de benzoate de benzyle.

5 *Mars*. — La malade se sent améliorée. Ses crises d'étouffements ont été moins fréquentes, elle a ressenti moins de bourdonnements d'oreilles. La quantité des urines n'a pas diminué

Tension artérielle : 18-11.

Nous prescrivons alors de continuer le médicament à la même dose de 80 gouttes pendant 10 jours.

15 *Mars*. — La malade monte maintenant les escaliers sans presque être essoufflée. La céphalée matinale et les bourdonnements d'oreilles on disparu. Mais les palpitations subsistent comme avant le traitement.

Tension artérielle : 16-9.

Nous prescrivons alors 5 jours de repos, puis au bout de ce temps 20 gouttes par jour de la solution pendant 10 jours.

2 *Avril*. — La malade se dit très améliorée, et à part ses palpitations, elle ne ressent plus de symptômes fonctionnels gênants.

Tension artérielle : 16-9.

OBSERVATION VI

Mme D..., 62 ans, brocheuse.

Aucun antécédent héréditaire notable.

La malade, très nerveuse, dit être sujette à de fréquentes syncopes : elle est prise d'étourdissements et de sueurs froides, elle étouffe et perd connaissance.

En 1917, elle a contracté une pleurésie qui a duré deux mois.

Il y a deux ans la malade a commencé à ressentir une dyspnée qui n'a fait que s'accentuer depuis. Elle peut difficilement monter même un étage. Elle souffre aussi de palpitations, d'étouffements et de céphalée.

Examen du cœur : Ne révèle aucune lésion.

Tension artérielle : 31-16.

Urines : Pas d'albumine.

29 *Janvier*. — Nous prescrivons à la malade 20 gouttes de solution à 20%, quatre fois par jour pendant 10 jours.

8 *Février*. — La malade a noté une légère amélioration des palpitations et de la céphalée. Mais sa dyspnée ne s'est pas améliorée. Pas de diminution de la diurèse.

Tension artérielle : 29-15.

Nous conseillons de continuer le traitement pendant 20 jours aux mêmes doses de 80 gouttes par jour.

5 *Mars*. — La malade accuse une amélioration notable. Sa dyspnée d'effort a diminué. La céphalée et les autres symptômes ont disparu.

Tension artérielle : 23-13.

Nous prescrivons 10 jours de repos et au bout de ce temps, 15 gouttes 4 fois par jour de la solution à 20% pendant 15 jours.

29 *Mars*. — La malade signale que l'amélioration a continué. Elle ne ressent pour ainsi dire plus de dyspnée quand elle monte un escalier, elle marche avec beaucoup plus de facilité.

Tension artérielle : 23-12.

Nous prescrivons encore 60 gouttes de solution de benzoate de benzyle pendant 10 jours, puis 10 jours de repos.

19 *Avril.* — L'amélioration s'est maintenue malgré la cessation du traitement depuis 10 jours.

Tension artérielle : 23-12.

OBSERVATION VII

M. D..., 58 ans.

Le malade éprouve de la dyspnée d'effort très vive avec une sensation de gonflement du cœur. Au repos surviennent de la douleur et de l'engourdissement persistant de la région interne du bras, de l'avant bras et des deux derniers doigts, du côté gauche seulement.

Le malade a fait la cure de Royat en 1919 et 1920 avec une réelle amélioration des troubles fonctionnels, amélioration qui a duré plusieurs mois.

Examen du cœur : On perçoit un 1er bruit roulé avec redoublement dans toute la région aortique, c'est-à-dire les 2 premiers espaces intercostaux droits, et au niveau du sternum à la hauteur du 3e espace intercostal.

On perçoit de plus un léger souffle diastolique. Le cœur est gros.

Orthodiagrammes : Prélevés en 1919 et 1920 à l'Etablissement Thermal de Royat : gros ventricule gauche ; aorte presque normale.

Réaction de Wassermann : Négative.

Aucun stigmate de syphilis.

Urines : Glycosurie, sans polydipsie ni polyphagie.

Légère obésité.

Tension artérielle : 19-6,5.

8 *Mars.* — Le malade vient consulter parce que, après une très bonne période de 4 mois, à partir de la cure thermale, il éprouve à nouveau de la gêne fonction nelle et surtout il se plaint de battements de cœur réguliers et forts survenant particulièrement le soir.

Le malade urine un plein vase chaque nuit.

On prescrit au malade 60 gouttes de solution à 20% de benzoate de benzyle, à raison de quatre fois 15 gouttes par jour, et la réduction des liquides.

17 *Mars.* — Le malade a suivi le traitement pendant cinq jours pleins. La polyurie nocturne a disparu complètement, mais la diurèse des 24 heures est descendue à 750 cm. c. Le malade a alors suspendu de lui même le benzoate de benzyle il y a 3 jours.

Tension artérielle : 17-6.

Le cœur est bien plus calme, le 1er bruit à la pointe n'est plus vibrant. Mais les sensations subjectives du bras gauche ne sont qu'à peine amendées.

On considère que la diminution de la diurèse des 24 heures est due plutôt à la restriction des liquides qu'au benzoate de benzyle.

On conseille au malade la reprise du médicament à plus faible dose : 6 gouttes de la solution à 20% quatre fois par jour.

4 *Avril.* — L'amélioration des symptômes a persisté.

Tension artérielle : 16-5.

OBSERVATION VIII

M. de G..., 46 ans, Maître d'Hôtel.

Se présente à la consultation pour des palpitations et des douleurs dans la région cardiaque. Il présente de la dyspnée d'effort et de la dyspnée nocturne. A la moindre émotion le malade pâlit et ressent une douleur dans la moitié gauche du thorax avec irradiations dans le bras gauche. Il a présenté des crises d'oédème pulmonaire.

Pas de spécificité avouée.

Examen du cœur : Bruit de galop.

Souffle diastolique doux.

On prescrit à nouveau au malade du nitrite de soude.

22 *Mars.* — Les troubles fonctionnels se sont encore améliorés.

Tension artérielle : 29-15.

OBSERVATION IX

Mme B..., 54 ans.

Souffre du cœur depuis 4 mois environ.

Se plaint de palpitations, de vertiges, d'essoufflements et d'insomnie.

La malade ressent parfois des douleurs à la pointe du cœur et en arrière sous l'omoplate gauche.

Troubles circulatoires des extrémités.

Examen du cœur : Claquement diastolique aortique.

Bruit de galop.

Tension artérielle : 24-12.

Urines : Albumine en quantité notable.

13 *Février.* — Nous prescrivons à la malade 80 gouttes de la solution à 20% de benzoate de benzyle pendant 10 jours.

22 *Février.* — La malade a éprouvé pendant ces 10 jours un certain bien être. Les essoufflements ont diminué.

Tension artérielle : 22-12.

Nous prescrivons à nouveau 80 gouttes de la solution pendant 10 jours.

15 *Mars.* — L'amélioration n'a pas continué. Les symptômes fonctionnels persistent avec la même intensité.

Tension artérielle : 25-14.

La diurèse n'a pas diminué.

Nous prescrivons 5 jours de repos, puis au bout de ce temps à nouveau 80 gouttes de la solution de benzoate de benzyle pendant 10 jours.

2 *Avril.* — Aucun changement notable n'est survenu dans l'état de la malade.

Tension artérielle : 24-13.

OBSERVATION X

Mme D..., 45 ans.

La malade a eu un enfant atteint de méningoencéphalocèle ; un autre est mort à un mois ; en plus une fausse couche. Deux enfants sont encore vivants.

Elle souffre depuis très longtemps de dyspepsie et d'entérite.

Elle vient à la consultation pour de la dyspnée d'effort.

Examen du cœur : Claquement clangoreux du 2e bruit aortique.

Souffle diastolique aortique se propageant vers l'appendice xyphoïde.

Tension artérielle : 24-15.

Réflexes : Les pupilles ne réagissent pas à la lumière

Réaction de Wassermann : Négative.

Urines : Pas d'albumine.

13 *Janvier.* — On prescrit à la malade un traitement au nitrite de soude.

13 *Février.* — Le traitement au nitrite de soude suivi pendant 3 semaines n'a amené aucune amélioration de la dyspnée d'effort.

Tension artérielle : 24-15.

Nous prescrivons alors 80 gouttes de la solution de benzoate de benzyle pendant 10 jours.

22 *Février.* — La malade ne signale aucune amélioration.

Tension artérielle : 24-15.

La malade a par erreur absorbé les 80 gouttes prescrites en une seule fois. Elle n'a ressenti chaque fois

qu'une légère brûlure et un léger étourdissement ne durant pas plus de une à deux secondes. Les troubles dyspeptiques n'ont pas augmenté. Nous prescrivons à nouveau 80 gouttes de la solution de benzoate de benzyle pendant 10 jours.

5 *Mars.* — La malade n'accuse aucune amélioration de sa dyspnée d'effort.

Tension artérielle : 24-15.

Pas de diminution de la diurèse.

On prescrit alors à nouveau à la malade un traitement au nitrite de soude.

22 *Mars.* — Aucune amélioration n'est constatée.

Tension artérielle : 24-15.

OBSERVATION XI

Mme F..., 58 ans.

Depuis le début de la guerre la malade ressent des douleurs rétrosternales et des douleurs dans le rachis à la partie dorsale. Ces douleurs viennent souvent après les repas et après un effort. Elles sont précédées de battements de cœur violents et irréguliers. Ces crises s'accompagnent d'angoisse et sont annoncées par une certaine appréhension.

En dehors de ces crises, la malade ressent une douleur sourde, continue, vers les vertèbres dorsales à la partie moyenne.

Depuis de nombreuses années la malade souffre en outre de crampes d'estomac.

Examen du cœur : Pas de lésion orificielle. Impulsion violente, choc étalé ; impression d'hypertrophie

Clangor aortique.

Battements aortiques visibles à la fourchette sternale.

Tension artérielle : 22-14.

Aorte abdominale perceptible.

Urines : Pas de traces d'albumine.

Pollakiurie nocturne depuis 20 ans (la malade doit se lever 3 fois chaque nuit).

En juillet la malade a été soumise à un traitement au nitrite de soude. A la suite de ce traitement la tension artérielle s'était abaissée à 21-13, pour remonter ensuite au chiffre primitif.

22 *Janvier.* — On prescrit à la malade 80 gouttes par jour de la solution alcoolique à 20% de benzoate de benzyle.

2 *Février.* — La malade n'a ressenti aucune amélioration de ses symptômes fonctionnels.

La polyurie nocturne subsiste.

Tension artérielle : 21-12.

On prescrit 5 jours de repos, puis à nouveau 80 gouttes de la solution pendant 10 jours.

19 *Février.* — La malade signale que ses palpitations sont moins fréquentes et moins pénibles.

Tension artérielle : 23-13.

Les crampes d'estomac dont la malade souffrait depuis des années ont complètement disparu.

On prescrit alors un traitement au nitrite de soude pendant 10 jours.

1er *Mars.* — Aucune amélioration notable.

Tension artérielle : 23-13.

On prescrit à nouveau le benzoate de benzyle pendant 10 jours.

12 *Mars.* — Aucune modification des symptômes fonctionnels ni de la tension.

Tension artérielle : 23-13.

OBSERVATION XII

M. H..., 65 ans, ajusteur.

Le malade a dans ses antécédents une crise de rhumatisme articulaire aigu et à l'âge de 23 ans un

chancre qui fut bien traité par des injections de sels de mercure.

Le malade a commencé il y a 4 ans à présenter des crises de dyspnée nocturne avec sensation d'angoisse, sans douleur précordiale.

Peu à peu ces crises sont devenues de plus en plus rapprochées et de plus en plus intenses.

Examen du cœur : Arythmie complète.

Souffle systolique mitral.

Dédoublement inconstant, mais fréquent du 2e bruit à la base.

Tension artérielle : 21-15.

Urines : Pas de traces d'albumine.

29 *Janvier*. — On prescrit au malade :

1° Pendant 5 jours 2 granules de 1/10 de milligramme de stophantine du Codex ;

2° Pendant les 10 jours suivants 80 gouttes de solution à 20% de benzoate de benzyle.

15 *Février*. — Le malade prétend que depuis qu'il prend le benzoate de benzyle, il ressent une grande faiblesse dans les jambes, avec perte complète des forces, et en plus des troubles gastriques avec état nauséeux.

Tension artérielle : 21-15.

On supprime alors le benzoate de benzyle et on prescrit :

1° 2 granules de Strophantine pendant 5 jours ;

2° 1 granule pendant 5 jours ;

3° Repos pendant 5 jours.

19 *Mars*. — Le malade a suivi le traitement prescrit pendant deux périodes de 15 jours. Il va mieux. Il n'a pas de crises d'oppression pendant la nuit, et il peut dormir.

Tension artérielle : 21-15.

On prescrit alors à nouveau 80 gouttes de solution de benzoate de benzyle pendant 10 jours.

2 *Avril*. — Le malade a éprouvé à nouveau cette asthénie qu'il avait signalée la première fois. Il ne veut plus de ce traitement qui le fatigue.

Tension artérielle : 21-15.

OBSERVATION XIII

M. J..., 69 ans, menuisier.

Aucun antécédent héréditaire ou personnel notable. Le sujet, père de cinq enfants vivants, a toujours été bien portant.

Il y a quatre ans, il a été pris subitement un jour d'une douleur très vive dans la région précordiale. Puis des douleurs analogues ont réapparu sous forme de crises de plus en plus fréquentes.

Le malade éprouve une sensation de compression dans la région du cœur, irradiant dans les épaules et dans les bras, surtout dans le bras gauche. Il a l'impression que ses bras sont pris dans des tenailles. En même temps la dyspnée est vive, le malade, anxieux, est obligé de s'arrêter, de s'asseoir. La crise dure de 2 à 3 minutes et se termine avec des éructations qui soulagent le malade.

Les crises se produisent chaque jour, leur nombre varie avec les fatigues de la journée ; elles apparaissent au moindre mouvement violent. Le malade est obligé chaque soir de s'étendre lentement dans son lit pour éviter une crise.

En dehors des crises, le malade éprouve une sensation permanente de constriction dans la région précordiale.

A part ces troubles, rien d'autre à signaler ; l'état général est bon, l'appétit conservé.

Examen du cœur : Souffle diastolique à la pointe. Les bruits sont sourds à la base.

Tension artérielle : 20-11.

Urines : Quantité notable d'albumine.

Réflexes : Normaux.

19 *Février*. — On prescrit au malade 80 gouttes de solution à 20% de benzoate de benzyle pendant 10 jours.

1er *Mars*. — Le malade signale que la sensation de constriction pendant la marche s'est atténuée et que les crises du soir au coucher sont beaucoup moins fortes.

Tension artérielle : 20-11.

On prescrit 5 jours de repos, puis à nouveau 80 gouttes de solution de benzoate de benzyle pendant 10 jours.

19 *Mars*. — Pendant les 5 jours de repos les symptômes ont réapparu, aussi accentués qu'avant. Puis avec le traitement l'amélioration est revenue, l'angor a beaucoup diminué ; le malade a même pu monter des escaliers sans avoir de crises. Mais sitôt la cessation, au bout des 10 jours, les symptômes douloureux se sont à nouveau manifestés.

Tension artérielle : 20-11.

On prescrit alors 60 gouttes de solution de benzoate de benzyle par jour.

12 *Avril*. — Le malade a suivi le traitement sans interruption pendant près d'un mois. Les symptômes douloureux sont très atténués, le malade peut maintenant sortir sans appréhension, il ne vit plus dans l'attente continuelle des crises ; mais il ne peut plus se passer du médicament, car dès qu'il arrête le traitement, tous les symptômes réapparaissent.

OBSERVATION XIV

M. T..., 47 ans, peintre en bâtiment.

Salle Lecerf. Lit N° 10.

Le malade a présenté de la chorée à 14 ans. A 18 ans il a contracté la syphilis.

Il a eu des coliques de plomb depuis l'âge de 25 ans. A 41 ans, il a éprouvé pour la première fois une douleur précordiale subite, violente, qui a duré 10 minutes et dont la disparition a été accompagnée d'éructations.

Dans la suite d'autres crises semblables sont apparues et le malade a été réformé pour angine de poitrine en Novembre 1914.

Depuis ce temps les crises n'ont fait qu'augmenter en fréquence et en intensité et actuellement le malade présente presque un état de mal angineux avec de temps en temps des paroxysmes violents, d'allure inquiétante.

Le paroxysme apparaît brusquement à l'occasion d'un effort parfois minime ; la douleur siège au creux épigastrique et sous le mamelon droit ; c'est une sensation de déchirement, de brûlure qui s'irradie dans le bras et la main gauche et aussi dans le bras droit.

Le malade éprouve de la dyspnée au moindre effort ; il doit s'arrêter à chaque pas dans la rue ; il éprouve des vertiges et des palpitations constantes.

Examen du cœur : Double souffle aortique.

Bruit de galop à la base.

Tension artérielle : 23-4.

Urines : Pas de traces d'albumine.

Réflexes : Normaux.

Depuis le 3 Mars, jour de son entrée à l'Hôpital, le malade a été soumis au traitement spécifique : cyanure de Mercure et arsenobenzol. Les premiers jours, il a présenté une amélioration évidente des symptômes ; mais cette amélioration n'a pas été de longue durée.

Le 21 Mars, nous prescrivons 80 gouttes par jour de solution de benzoate de benzyle en quatre prises.

Le malade a dans la journée 2 ou 3 paroxysmes angineux, mais qui tournent court. La nuit il ne ressent pas d'étouffements et dort bien.

Le 22 Mars au matin le malade a une crise excessivement violente qui se prolonge une demi-heure.

Mais depuis cette crise le malade n'en a pas ressenti d'autre. De temps en temps, il sent venir des crises, mais elles avortent.

Tension artérielle : 18-5.

La dyspnée et les vertiges persistent. Mais le malade se lève et marche facilement ; il n'est plus immobile dans son lit comme auparavant.

Nous continuons le traitement aux mêmes doses jusqu'au 31 Mars. L'amélioration s'est maintenue, le malade n'a pour ainsi dire pas souffert, chose qui ne lui était pas arrivée depuis le début de sa maladie.

Tension artérielle : 22-5.

Après la cessation du médicament, l'amélioration se maintient pendant cinq jours.

Le 5 Avril les crises réapparaissent.

Nous donnons à nouveau du benzoate de benzyle à la dose de 60 gouttes, et nous obtenons à nouveau la disparition des symptômes angineux.

La lecture de ces observations montre que le traitement par le benzoate de benzyle a été suivi pendant assez de temps pour qu'on puisse en tirer des conclusions sérieuses.

On constate tout d'abord que dans les huit premières observations, le résultat thérapeutique a été nettement positif : la tension artérielle a été abaissée ; tandis qu'au contraire, dans les observations IX, X, XI, et XII le résultat a été absolument négatif. Quant aux observations XIII et XIV qui sont relatives à des cas *d'angor*, nous nous réservons d'en parler plus loin.

Or les malades qui ont fait l'objet des observations IX, X, XI et XII, présentaient tous, en plus de l'hypertension des signes de complications diverses :

1° Complications cardiaques et notamment insuffisance ventriculaire gauche : bruit de galop (Obs. IX), tachycardie et arythmie (Obs. XII), insuffisance mitrale fonctionnelle (Obs. XII).

2° Complications aortiques (Obs. X et XI).

3° Complications rénales (Obs. IX).

Parmi les huit premiers malades, au contraire, la plupart présentaient de l'hypertension pure, sans aucune complication.

Par conséquent, nous vérifions ainsi les constatations que nous avions déjà faites, quand nous avions étudié l'action immédiate du benzoate de benzyle, à savoir, que ce médicament n'agit bien que dans les cas d'hypertension pure. Evidemment ceci n'est pas absolu et nos observations VII et VIII montrent qu'il peut agir parfois sur des hypertensions accompagnées de lésions cardiaques.

Mais il faut reconnaître que dans l'observation VII la tension a peu baissé et que dans l'observation VIII, elle n'a baissé qu'après que l'insuffisance cardiaque du malade eût été secourue par la strophantine. On peut donc conclure, croyons-nous, que chaque fois que l'hypertension n'est pas pure, l'action du médicament est faible et incertaine, qu'il s'agisse d'hypertension compliquée ou d'hypertension secondaire.

Voyons maintenant plus en détail ces observations pour en tirer, si possible, des données sur les modalités de l'action thérapeutique.

Tout d'abord ,pour ce qui est des symptômes subjectifs, certains malades accusent aussitôt l'absorption du médicament, une sensation de brûlure à l'estomac. C'est là évidemment un des défauts de la solution alcoolique. Mais cette sensation de brûlure est très fugace, et il semble bien que l'usage du médicament ne produise aucune action irritante. Nous n'en voulons pour preuve que la malade de l'observation IV, qui, souffrant de dyspepsie depuis de longues années, n'a ressenti par le traitement aucune douleur gastrique ; et bien mieux encore la malade de l'observation XI qui a noté une amélioration de ses douleurs d'estomac pendant le traitement, résultat intéressant que nous croyons pouvoir attribuer à l'action antispasmodique et sedative du benzoate de benzyle sur la musculature lisse de l'estomac. Dans l'observation X, il s'agit également d'une dyspeptique ; elle n'a pas accusé la moindre douleur et pour-

tant elle a absorbé par erreur chaque jour les 80 gouttes de la solution alcoolique en une fois, et cela pendant 10 jours. Le médicament n'est donc pas bien irritant. C'est pour réduire au minimum cette action irritante que nous avons songé à utiliser des solutions dans l'huile.

Un autre symptôme subjectif signalé par les malades, c'est la sensation d'étourdissement, d'état ébrieux fugace qui, chez certains, suivrait immédiatement l'absorption du médicament. Nous avons pensé que ce symptôme pourrait être la manifestation d'une vaso-dilatation brusque des artères du cerveau. Mais ceci est bien étonnant, étant donné que nous savons que l'action physiologique du médicament n'est pas immédiate. De plus les sujets qui ont absorbé le médicament devant nous n'ont jamais rien signalé de semblable : nous avons pris nous-même des doses bien supérieures sans avoir rien ressenti. Aussi mettons-nous en doute ce symptôme jusqu'à nouvel ordre, car les malades qui l'ont ressenti sont des femmes nerveuses et qui n'ignoraient pas qu'il s'agissait d'un nouveau médicament qu'on expérimentait.

Il faut signaler encore dans cet ordre de faits la sensation d'asthénie avec faiblesse des jambes et état nauséeux, éprouvée par le malade de l'observation XII pendant toute la durée du traitement. Citons encore l'insomnie tenace signalée par le malade de l'observation VIII, insomnie débutant avec le traitement, et disparaissant aussitôt la cessation. Nous ne savons à quoi l'attribuer. Ce même malade a d'ailleurs ressenti en plus des symptômes d'irritation vesicale : douleurs avec fausses envies d'uriner, symptômes qui n'ont jamais été signalés par les expérimentateurs américains.

Quoiqu'il en soit, ces différents inconvénients semblent négligeables, étant donnée leur faible intensité. En aucun cas ils n'ont empêché de continuer l'expérimentation et jamais un malade n'a été amené par eux à cesser de lui-même la médication.

Nous n'avons pas observé la moindre apparence d'action nocive sur le fonctionnement du cœur. Nous avions déjà constaté dans l'étude de l'action immédiate

que le nombre des pulsations ne variait pas. Ici, nous avons observé la *tension différentielle*. Connaissant l'intérêt considérable qu'elle présente, nous nous sommes basés sur cette tension différentielle pour dépister la moindre action nocive possible du traitement sur l'énergie contractile du cœur. Or on peut constater que dans chaque cas favorable les chiffres des deux tensions systolique et diastolique ont baissé simultanément et que la tension différentielle n'a jamais varié dans des proportions notables.

Précisément parce que le médicament n'agit pas sur le cœur pour diminuer sa capacité fonctionnelle, nous ne voyons pas la diurèse diminuer dans des proportions notables. La malade de l'observation I a bien signalé une diminution de la quantité de ses urines avec décharges uratiques, mais c'est une goutteuse et nous ne voyons pas de rapport entre cette crise uricemique et le benzoate de benzyle. Pour le malade de l'observation VII, nous attribuons la diminution de la diurèse à la cure de réduction des liquides qui avait été prescrite concurremment. Dans l'observation VIII on pouvait s'attendre à une diminution de la diurèse chez un cœur insuffisant ; il n'en a rien été.

Nous n'avons eu qu'un seul cas de néphrite (Obs. IX) ; le traitement n'a paru produire aucun effet fâcheux. D'ailleurs Macht a signalé qu'il avait pu administrer sans dommage pendant plusieurs mois du benzoate de benzyle à des malades ateints de néphrite.

La rapidité d'action du médicament est très variable, et le rythme de cette action l'est encore davantage.

La plupart du temps, l'abaissement du chiffre de la pression se produit dès le début du traitement, et au bout des 10 premiers jours, quand le médicament doit agir, il a agi. Cet abaissement est parfois invariable ; ainsi dans l'observation IV la tension qui était primitivement de 25-12 descend au bout des 10 premiers jours à 21-11 et ne varie plus malgré la continuation du traitement. Nous avions déjà constaté, en étudiant l'action

immédiate du médicament, que l'effet hypotenseur obtenu dès les premières doses est parfois stable, et que les doses suivantes ne font que prolonger l'action des premières.

Parfois au contraire la pression ne baisse que graduellement : ainsi dans l'observation V la tension qui était de 20-12, s'abaisse d'abord au bout de 10 jours à 18-11, puis au bout des 10 jours suivants à 16-9. Arrivée à un certain chiffre, la tension ne change plus malgré la continuation du traitement.

Tous les malades n'ont pas besoin des mêmes doses pour que l'effet hypotenseur soit obtenu chez eux. La plupart ont pris 80 gouttes par jour de la solution alcoolique à 20%. Mais la malade de l'observation III n'a pris que 40 gouttes et au bout de 10 jours avec cette dose sa tension s'était abaissée de 21-13 à 16-11.

Une fois l'effet hypotenseur obtenu, on peut le maintenir chez certains malades avec des doses minimes d'entretien : c'est ainsi que chez cette même malade de l'observation III 5 gouttes par jour pendant 15 jours ont suffi pour prolonger l'effet hypotensif, et 15 jours après la cessation de cette médication d'entretien, l'abaissement de pression subsistait encore.

Il n'en n'est malheureusement pas toujours de même et à ce sujet l'observation I est des plus instructives. La tension de 22-13 tombe à 17,5-11 après 10 jours avec 80 gouttes par jour. Après 10 autres jours avec seulement 15 gouttes par jour, la tension remonte à 19-11. On cesse tout traitement, la tension revient au chiffre primitif avec retour de tous les symptômes. On reprend le traitement, le chiffre de la tension s'abaisse de nouveau.

Une telle observation suffirait d'ailleurs à elle seule, à défaut d'autre preuve, à démontrer la réalité de l'action du médicament. On nous a en effet objecté que ces différences dans les chiffres des tensions à 10 jours d'intervalle, n'étaient pas des preuves suffisantes. En effet on a signalé que des variations appréciables pouvaient survenir d'un jour à l'autre dans la tension d'un même

sujet, et M. Laubry a bien mis en évidence le rôle de l'instabilité vaso-motrice dans la production de ces variations physiologiques de la tension sanguine. Mais, tout de même, quand on voit, comme dans cette observation, la tension baisser dès la prise du médicament, remonter quend les doses diminuent, revenir au chiffre primitif à la cessation complète, baisser à nouveau docilement dès que la médication est reprise, est-il possible de ne pas voir là un effet et une cause et de nier l'action thérapeutique ?

Quoiqu'il en soit, il ressort nettement de ce qui précède, que chaque malade répond d'une manière spéciale au médicament, et qu'il est nécessaire, avant d'instituer une traitement définitif, d'étudier chaque réaction individuelle.

Mais ce qui est commun à tous les malades traités, ainsi qu'on peut le voir, même quand la tension n'a pas baissé, c'est l'amélioration des symptômes fonctionnels. Toutes les observations le montrent. Les palpitations s'atténuent, la dyspnée d'effort est moins accentuée, les vertiges, la céphalée disparaissent ainsi que l'insomnie. Tous les malades sans exception disent qu'ils se sentent mieux.

Et nous voici amené à parler des observations XIII et XIV qui sont précisément caractérisées par la prédominance de l'action du médicament sur les symptômes douloureux. Il s'agit de 2 cas d'hypertension compliquée de phénomènes angineux.

Nous admettons avec MM. Vaquez, Laubry, et les auteurs anglais et américains que les crises angineuses sont l'expression subjective de paroxysmes vaso-spasmodiques (crises vasculaires de Pal de Vienne). Il s'agit de douleurs, à point de départ aortique ou périaortique, éclatant sous l'influence d'une élévation brusque de la pression artérielle, que celle-ci soit provoquée par un effort ou survienne spontanément par vaso-spasme. C'est parce qu'il arrête la transmission de ces douleurs en sectionnant le sympathique cervical que Jonnesco a

réussi par sa méthode à guérir un cas d'angine de poitrine.

Le benzoate de benzyle devait agir sur ces spasmes vasculaires, causes des douleurs angineuses, puisque, comme nous l'avons prouvé, il agit sur les vaso-spasmes de l'acro-asphyxie. Et il est intéressant de rappeler à ce sujet les idées de Duroziez sur les rapports de l'angine de poitrine avec l'asphyxie locale des extrémités, idées reprises tout récemment par Bard de Strasbourg.

La lecture de nos deux observations montre la netteté de l'action du benzoate de benzyle sur les douleurs angineuses. Ces douleurs cessent dès le début du traitement et pendant toute la durée, elles ne se reproduisent plus. L'observation XIV est à ce sujet caractéristique. Le malade dont il s'agit avait subi tous les traitements et n'avait jamais été amélioré que par le nitrite d'amyle avec lequel il arrêtait ses crises. Tant que ce malade a pris du benzoate de benzyle, il n'a pas eu de crises, et nous l'avons constaté nous-même en le visitant chaque jour.

Remarquons que sur ces 2 malades un seul (XIV) a eu un abaissement de sa tension artérielle. Chez l'autre le chiffre de la tension n'a pas baissé. Comment expliquer cependant chez ce dernier la sedation des douleurs angineuses ? Le même phénomène se produit avec la trinitrine et comme l'a écrit M. le Professeur Vaquez : « La cause de cette discordance apparente peut provenir de ce fait que nos instruments, tout perfectionnés qu'ils soient, ne nous renseignent cependant que d'une façon imparfaite sur ce qui se passe dans le système vasculaire, tandis que la physiologie et la clinique nous ont appris que des modifications transitoires et à peine perceptibles de la tension sanguine et de l'élasticité des parois artérielles sont capables de provoquer l'apparition ou la cessation des accidents les plus pénibles et les plus graves. »

Nous ne pouvons apporter d'observations d'angineux non hypertendus, car notre expérimentation ne

portait primitivement que sur l'hypertension, et ce n'est qu'accessoirement que nous avons été à même de constater les bons effets du médicament sur les symptômes angineux. Mais nous estimons que ces 2 observations sont suffisantes pour conclure à l'excellence de l'action préventive du benzoate de benzyle sur les crises d'angine de poitrine.

Il faut dire que cette action a été constatée par tous ceux qui ont expérimenté le médicament qui nous occupe. Macht l'avait signalé, Spach de Chicago en a réuni de nombreux cas, et Musser de Philadelphie que nous avons cité plus haut, et qui dénie au benzoate de benzyle toute action sur la pression sanguine, reconnaît que dans l'angine de poitrine, ce médicament a une action tout à fait remarquable.

Il est bien évident d'ailleurs qu'il ne faut pas chercher autre chose qu'une action préventive. Il ne faut pas essayer d'agir avec le benzoate de benzyle sur la crise d'angine de poitrine elle même ; ce serait sans résultat, et sur ce point rien ne saurait remplacer le nitrite d'amyle. De même qu'il ne faut pas non plus penser guérir la cause du mal ; et le traitement des angineux par le benzoate de benzyle ne doit en aucun cas dispenser du traitement étiologique, chaque fois notamment qu'il peut s'agir d'une aortite à spirochètes.

En résumé, l'analyse de nos observations nous conduit aux conclusions suivantes :

1° Le benzoate de benzyle n'agit bien que dans les cas d'hypertension pure.

2° Les symptômes subjectifs déterminés par son absorption sont minimes et négligeables.

3° Il n'exerce pas d'action nocive sur le fonctionnement du cœur ; il ne diminue pas la diurèse .

4° Son action hypotensive est variable suivant les sujets quant à sa rapidité, son intensité et sa durée ; mais son action sur les symptômes fonctionnels est constante.

5° Le benzoate de benzyle a une action remarquable comme préventif des phénomènes angineux.

Le benzoate de benzyle et les Nitrites

A la fin de cette étude, une question se posait, celle de la valeur comparative du benzoate de benzyle et des autres médicaments hypotenseurs.

Nous n'envisagerons ici que les nitrites, parce que ce sont les seuls dont l'action thérapeutique soit incontestée, et parce que aussi le mécanisme de leur action physiologique semble très analogue à celui de l'action physiologique du benzoate de benzyle.

En effet les nitrites ont, comme le benzoate de benzyle, une action élective sur les muscles lisses dont ils arrêtent les contractions. C'est ainsi qu'ils agissent sur les parois artérielles, qu'ils déterminent une vaso dilatation périphérique, d'où résulte un abaissement de la tension sanguine. Macht, dont l'œuvre thérapeutique est vraiment considérable, avait étudié bien antérieurement cette action physiologique des nitrites en employant les mêmes méthodes que pour le benzoate de benzyle. Et si l'on compare les résultats de ces études, on constate d'une façon générale que, les deux mécanismes ne sont pas de même ordre : tandis que le radical benzyle a une action très particulièrement antispasmodique, l'ion nitrite a plutôt une action toxique et paralytique. Et ceci peut peut-être expliquer les différences que nous allons voir en étudiant de plus près l'action des nitrites.

Il convient de séparer les nitrites en deux groupes : les nitrites organiques et les nitrites alcalins.

Les nitrites organiques se caractérisent par leurs effets brusques, on peut dire brutaux, sur l'organisme. M. le Professeur Vaquez a bien montré que ces substances, pour agir utilement sur la pression vasculaire doivent agir par surprise. C'est ainsi qu'avec le nitrite

d'amyle, quand l'abaissement de pression a été provoqué une première fois par une dose un peu forte, il n'est plus possible de l'obtenir dans la suite en continuant l'inhalation avec des doses faibles.

Les nitrites organiques ne peuvent ainsi constituer qu'une médication occasionnelle contre un accident fortuit : un accès angineux, une crise d'œdème pulmonaire. Mais ils ne peuvent en aucun cas être utilisés comme des agents spécifiques, capables d'être employés préventivement pour empêcher le retour de ces accidents contre lesquels ils sont immédiatement efficaces. La trinitrine pourtant, d'après certains auteurs et notamment Von Noorden, aurait la propriété d'exercer une action continue sur le système vasculaire. Mais M. Vaquez n'a pu obtenir avec ce médicament, ni modifications persistantes ni effets thérapeutiques durables.

Cette rapidité et cette intensité d'action des nitrites organiques ont des résultats fâcheux.

C'est d'abord la production de phénomènes subjectifs : battements céphaliques, chaleur à la tête, etc..., qui peuvent être très intenses et qui sont toujours fâcheux.

C'est ensuite la tachycardie, qui est particulièrement l'apanage du nitrite d'amyle. M. le Professeur Vaquez fait de cette tachycardie la conséquence simple de la chute de la pression. Mais ceci n'est pas universellement admis. François Franck attribuait cette tachycardie à une action directe du médicament sur le cœur. Frédéric de Liège et après lui Josué et Godlewski l'expliquent par une paralysie des centres cardio-modérateurs du bulbe. Il semble bien en fin de compte qu'elle soit la manifestation d'une action toxique.

Mais l'inconvénient le plus fâcheux des nitrites organiques, c'est la *phase réactionnelle* de leur action pharmacodynamique. C'est Leech qui soutint le premier que le nitrite d'amyle, à la fin de sa période d'action spécifique, peut provoquer un relèvement de la pression artérielle au-dessus du chiffre antérieurement noté. On peut

alors redouter le retour d'accidents que l'on a voulu justement combattre, et M. le Professeur Vaquez a cité le cas typique d'un malade angineux qui après une inhalation de nitrite d'amyle fit un accès d'œdème aigu du poumon.

L'action pharmacodynamique du benzoate de benzyle ne présente rien de comparable à tout cela. Nous avons vu que dans les crises angineuses, le médicament, s'il ne produit pas l'effet abortif du nitrite d'amyle, possède au contraire des propriétés préventives, et qu'il empêche incontestablement le retour des accidents. L'action du benzoate de benzyle est continue et semble durable ; on peut la prolonger pendant longtemps.

De plus, les phénomènes subjectifs qu'il détermine sont réduits au minimum et ne peuvent en aucun cas devenir gênants. Nous avons constaté qu'il ne déterminait pas de tachycardie et Macht a signalé que, même à doses toxiques, il n'exerçait aucune action sur le muscle cardiaque. Enfin, par ce fait même que son action n'est pas brutale, il ne peut pas présenter de phase réactionnelle et il présente ainsi moins de danger que les nitrites organiques.

C'est aux nitrites alcalins que le benzoate de benzyle est le plus directement comparable, et notamment au nitrite de sodium. Ce dernier médicament ne produit pas les mêmes effets violents que les nitrites des alcools ; il ne produit pas d'accélération notable du pouls ; les phénomènes subjectifs qu'il détermine sont très modérés ; son action, si elle est moins puissante, serait plus prolongée.

Mais le nitrite de soude est très irritant pour la muqueuse gastrique, à cause de l'acide azoteux qui se forme dans l'estomac. Nous avons vu que le benzoate de benzyle n'était pas irritant pour l'estomac.

La toxicité du nitrite de soude est assez forte. Mansoin et Couderc donnent comme dose toxique chez le lapin : 2 *centigrammes* par kilog. par voie veineuse. Nous

avons vu que pour le benzoate de benzyle la dose toxique par voie veineuse chez le lapin est aux environs de 50 *centigrammes* par kilog.

Le benzoate de benzyle agit à doses faibles, puisqu'on peut obtenir des résultats avec 20 gouttes de la solution à 20%, ce qui représente en poids 77 milligrammes.

Pour le nitrite de soude, les doses inférieures à 100 milligrammes ont toujours été inefficaces. La dose optima est de 15 à 25 centigrammes, mais à 30 centigrammes les troubles apparaissent (vertiges, nausées, vomissements). Le faible écart qui sépare la dose supposée efficace de la dose dangereuse, ou, autrement dit, *l'étroitesse de la zone maniable*, est un inconvénient sérieux de l'emploi du nitrite de soude.

Quant au benzoate de benzyle, nous avons vu que presque tous nos malades ont absorbé par jour plus de 30 centigrammes, ce que représentent les 80 gouttes de la solution à 20%. Une malade a même pris pendant 10 jours cette dose de 30 centigrammes en une seule fois sans être incommodée. Et encore est-on loin à cette dose de la dose toxique, puisque chez le chien il faut 15 cc., c'est-à-dire 16 gr. 8 en injection intra-veineuse pour tuer un animal de 10 kilogs. Donc la zone maniable est suffisamment large pour donner toute sécurité dans l'emploi thérapeutique du médicament.

De plus le nitrite de soude exerce sur le sang une action nocive : il produit la formation rapide de méthémoglobine, c'est-à-dire que l'hémoglobine ne peut plus fixer suffisamment d'oxygène. On sait que le benzoate de benzyle n'exerce pas d'action fâcheuse sur les globules rouges.

Le nitrite de soude agit sur le cœur. On a constaté en effet que dans les cas de mort chez l'animal, le cœur s'arrêtait en systole sous l'action irritante de l'acide nitreux. Nous avons vu que, dans le cas du benzoate de benzyle on n'avait pu constater la moindre action nocive sur le cœur.

Enfin un sérieux inconvénient du nitrite de soude, c'est l'inconstance de ses effets, sur laquelle a bien insisté M. le Professeur Vaquez. Nous croyons, pour notre part, qu'il n'est pas illégitime d'attribuer cette irrégularité d'action à l'altération rapide des solutions de nitrite de soude. Le nitrite se transforme en nitrate. Or Macht a montré que l'ion nitrate avait une action toute inverse de celle de l'ion nitrite, qu'il augmentait les contractions et exagérait le tonus. Il n'y a donc rien d'étonnant à ce qu'on ait des résultats négatifs avec des solutions altérées.

Dans notre expérimentation nous n'avons pas remarque que l'action du médicament ait varié avec l'ancienneté des solutions ; nous croyons donc pouvoir dire que les solutions de benzoate de benzyle ne sont pas notablement altérables et qu'il n'y a pas à craindre de ce fait une diminution du pouvoir thérapeutique,

Il reste enfin un point important : c'est l'accoutumance des malades au nitrite de soude, comme d'ailleurs à tous les traitements hypotenseurs. Et ici nous devons avouer que notre expérimentation n'est pas encore d'assez longue durée pour que nous puissions discuter ce point à propos du benzoate de benzyle. Macht qui lui, a fait une expérimentation de plus de deux ans, affirme que le benzoate de benzyle conserve son action bien plus longtemps que les nitrites. C'est là ce que le temps permettra de vérifier. Mais il est légitime de prévoir qu'à la longue l'action du médicament qui nous occupe s'émoussera.

Mais alors, puisque le benzoate de benzyle agait sur des malades déjà habitués à la trinitrine et au nitrite de soude, ne sera-t-il pas logique de donner à nouveau ces derniers médicaments aux malades qui se seront accoutumés au benzoate de benzyle. On sait l'utilité si grande de ces alternances en thérapeutique.

Et pour cette seule raison on devrait se féliciter de la découverte des propriétés du benzoate de benzyle. Au

cours de nos expérimentations on nous a souvent objecté que le médicament qui nous occupait n'apportait rien de nouveau, qu'il n'agissait ni mieux, ni plus mal que les autres hypotenseurs. Et quand cela aurait été ? Tout moyen thérapeutique nouveau, quelque soit sa valeur, ne doit-il pas être accueilli avec espoir.

En réalité nous estimons que le benzoate de benzyle apporte au contraire quelque chose de nouveau. Il agit comme les autres hypotenseurs, soit, mais il agit aussi dans des cas où les autres n'agissent pas ou n'agissent plus. La lecture de nos observations le montre nettement.

Il paraît supérieur aux nitrites sur bien des points et tout particulièrement du fait de sa toxicité beaucoup moins grande.

Nous ne prétendons pas évidemment qu'il doive dans tous les cas se substituer aux nitrites. Les nitrites organiques ont leur indications particulières qu'aucun autre médicament ne saurait remplir.

M. le Professeur Vaquez écrivait dans son étude pharmacologique des nitrites : « Il serait infiniment utile d'avoir, en plus des nitrites organiques, d'autres substances ayant une action de même sens, mais à la fois plus lente et plus prolongée : nous doutons beaucoup que le nitrite de soude nous offre cette ressource. »

Le rôle pour lequel le nitrite de soude s'est montré insuffisant ,nous croyons que le benzoate de benzyle est indiqué pour le remplir en thérapeutique. Il semble que, dans l'état actuel des connaissances en pharmacologie, le benzoate de benzyle soit le médicament le plus propre au traitement prolongé de l'hypertension artérielle et au traitement préventif de ses complications et des phénomènes angineux. L'expérimentation et le temps montreront si nos prévisions sont justes.

CONCLUSIONS

I. — Le benzoate de benzyle, introduit en thérapeutique par Macht de Baltimore, est un éther de l'alcool benzylique. Il doit son action à la présence dans sa molécule du noyau *benzyle*, qui rapproche ses effets pharmacodynamiques de ceux de la papavérine de l'opium.

II. — Le benzoate de benzyle est un antispasmodique qui exerce une action élective sur les organes à muscles lisses dont il arrête les contractions et dont il abaisse le tonus. C'est ainsi qu'il agit sur l'élément contractile des parois artérielles ; les vaisseaux se dilatent et il en résulte un abaissement de la pression sanguine.

III. — Cette action vaso-dilatatrice est immédiate et sûre, et nous l'avons mise nettement en évidence par les deux méthodes de l'oscillomètrie et de la capillaroscopie. Elle semble se localiser surtout aux territoires vasculaires qui sont le siège de spasmes ; et c'est ainsi que, dans notre étude de l'action hypotensive immédiate, nous avons constaté des effets beaucoup plus marqués chez le sujet hypertendu que chez le sujet sain.

IV. — Le benzoate de benzyle s'administre d'ordinaire à la dose de 60 à 80 gouttes par jour d'une solution alcoolique à 20%. Mais il semble qu'il y aurait avantage à substituer à cette solution alcoolique une solution huileuse.

V. — L'ingestion prolongée de ces doses n'entraîne aucune action nocive : les symptômes subjectifs sont minimes, l'effet sur l'énergie cardiaque est nul, la fonction rénale n'est pas troublée.

VI. — La médication s'est révélée nettement hypotensive dans tous les cas d'hypertension pure. Les effets

sont variables suivant les sujets, quant à la rapidité, l'intensité et la durée, mais l'amélioration des signes fonctionnels ne fait jamais défaut, et elle est toujours considérable.

VII. A l'action hypotensive vient s'ajouter une action sédative marquée sur les phénomènes angineux ; ce qui fait du benzoate de benzyle un médicament précieux dans le traitement préventif de l'angine de poitrine.

VIII. Comparé aux nitrites, le benzoate de benzyle semble présenter sur eux, et sur le nitrite de soude notamment, des avantages marqués, du fait de sa toxicité moindre, de son action plus lente, plus continue, plus sûre et plus durable, et il paraît être actuellement le médicament le plus propre au traitement prolongé de l'hypertension artérielle et de ses complications.

Vu : *Le Président,*
Ch. ACHARD

Vu
et permis d'imprimer :
Le Recteur
de l'Académie de Paris,

Vu :
Le Doyen,

BIBLIOGRAPHIE

ADLER. — Some reactions of the blood-vessels to certain chemical products. Jour. of. Pharm. and Exp. Thérapeut. 1916, p. 296.

BAYLISS. — On the local reactions of the arterial wall to change of internal pressure. Journ. of Physiol. 1902.

BENZYL BENZOATE. — New and nonofficial remedies. Concil on Pharmacy and Chemistry. Journ. Am. Med. Ass. Déc. 1918, p. 2153.

BENZYL BENZOATE. — Year Book of Pharmacy 1919, p. 181 - 1920, p. 180.

BENZYL BENZOATE. — National Formulary. 3e Edition, page 22.

BENZYL BENZOATE. — Annual Reports of the chemical laboratory of the American Medical Association. V. XII 1919, p. 84.

BENZOATE DE BENZYLE. — Journal de Pharmacie et de Chimie. Paris 1920. Tome XXI, p. 239 ; Tome XXII, p. 267.

CHEINISSE. — Le benzoate de benzyle et ses applications thérapeutiques. Presse Médicale 9 Oct. 1920, p. 717.

CHEINISSE. — L'année thérapeutique. Paris 1921.

COUDERC. — Contribution à l'étude de la médication hypotensive. Thèse de Paris 1904.

GALLAVARDIN. — La tension artérielle en clinique. Paris 1920.

HELLER AND STEINFIELD. — Non leucotoxie properties of benzyl benzoate. New-York Med. Journ. Jul. 1920, page 160.

HIRSCHFELDER. — Recent studies upon the thérapeutic application of benzyl alcohol benzoate and some homologues compounds. Minnesota Med. St-Paul 1920, p. 380.

HUCHARD. — Traité clinique des maladies du cœur et de l'aorte. Paris 1899.

LAUDER BRUNTON. — Thérapeutique de la circulation. Traduction française. Paris 1919.

LEROUX. — Constitution des alcaloïdes de l'opium. Thèse d'agrégation. Paris 1911.

MACHT. — A pharmacological study of the papaverin. The archives of internal medicine 1916, p. 786.

MACHT. — On the action of nitrates and nitrites. Journ. Pharm. and Exp. Therap. 1916-17, p. 427.

MACHT. — On the relation of the chemical structure of the opium alkaloïds to their action on smooth muscle. Journ. Pharm. and Exp. Therap. Juni 1918, page 389.

MACHT. — A pharmacological and therapeutic study of some benzyl esters. Journ. of Phar. and Exp. Therap. July 1918, p. 419.

MACHT. — A therapeutic study, pharmacologic and clinical of benzyl benzoate. Journ. Amer. Med. Ass. Chicago 1919, p. 599.

MACHT. — Further experiences, experimental and clinical with benzyl benzoate and benzyl alcohol. Journ. of Pharm. and Exp. Therap. Baltimore 1919-1920, p. 509.

MACHT. — On the use of benzyl benzoate in some circulatory conditions. New-York Med. Journal 1920, page 269.

MASON ET PIECK. — A pharmacological study of benzyl benzoate. Journ. of Labor. and Clin. Med. Nov. 1920.

MUSSER. — Treatment of arterial hypertension New-York Medical Journal. Oct. 1920, p. 570.

MOUGEOT ET GIROUX. — Les données cliniques de la sphygmomanomètrie. La Médecine, Mars 1920.

PAL. — L'action vasculaire de la papavérine. Société des Médecins de Vienne, 11 Avril et 14 Nov. 1914.

POUCHET. — Précis de Pharmacologie, Paris.

SNYDER AND COWLES ANDRUS. — On the action of papaverin and benzyl esters on the terrapins heart. Journ. of Pharm. and Exper. Therap. Sept. 1919, page 1.

VAQUEZ. — Hypertension artérielle. Rapport au Cong. Français de Médecine. Paris 1904.

VAQUEZ. — Action pharmacodynamique et thérapeutique des nitrites. Archives des Maladies du Cœur. Janvier 1908.

WEISS (M.). — La capillaroscopie. Presse Médicale, 5 Février 1921.

TABLE DES MATIÈRES

I. Introduction 7

II. Historique 11

III. Etude Clinique 16

IV. Etude physiologique..... 21

V. Etude de l'action immédiate du benzoate de benzyle 30

VI. Etude de l'action thérapeutique du benzoate de benzyle chez les hypertendus..... 37

VII. Observations 42

VIII. Le benzoate de benzyle et les nitrites.... 60

IX. Conclusions 76

X. Bibliographie 78