



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE

164

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Henri CARRÉ

Né au Mans, le 28 Juillet 1891

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DU LICHEN DE WILSON

PAR LE NÉOSALVARSAN

Président : Professeur JEANSELME



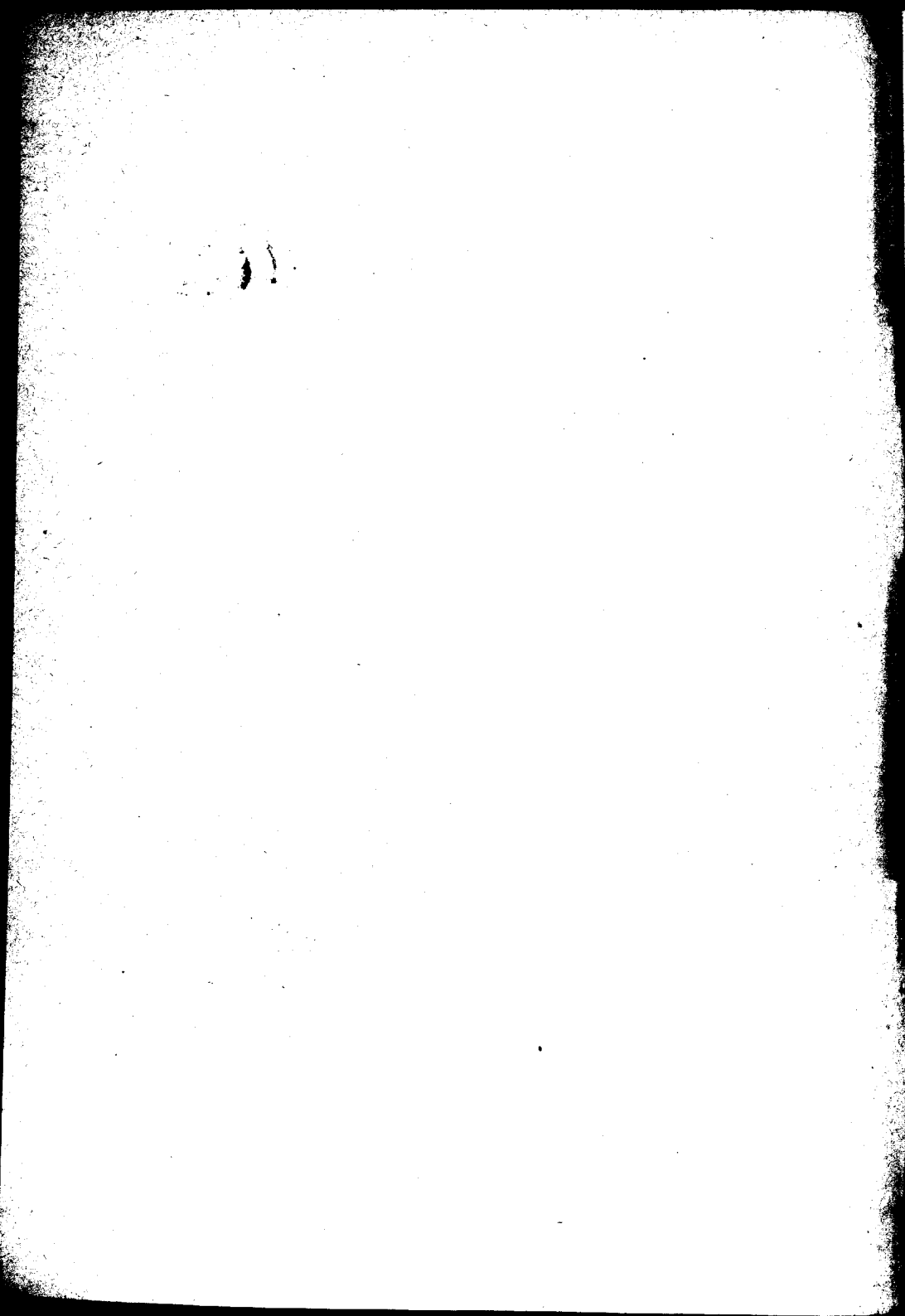
PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1923



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE

164

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Henri CARRÉ

Né au Mans, le 28 Juillet 1891

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DU LICHEN DE WILSON

PAR LE NÉOSALVARSAN

Président : Professeur JEANSELME

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, RUE RACINE, 15

1923



A mon Président de Thèse,
Monsieur le Professeur JEANSELME,
Professeur de Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques
à la Faculté de l'Université de Paris,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur.

Aux maîtres qui nous ont aidé ou conseillé pour cette thèse :

Monsieur le Professeur THIBIERGE,
Membre de l'Académie de Médecine.

Monsieur le Docteur LORTAT-JACOB,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

Monsieur le Docteur LEGRAIN,
Assistant de l'Hôpital Saint-Louis.

A MES PREMIERS MAITRES DES HOPITAUX D'ANGERS
(1910-1913)

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS
(1919-1923)

A Monsieur le Docteur DEVRAIGNE,
Accoucheur des Hôpitaux

*envers qui nous avons une
double et inoubliable dette de
reconnaissance.*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DU LICHEN DE WILSON
PAR LE NÉOSALVARSAN

INTRODUCTION

Lasègue, dans les *Etudes Médicales*, a écrit : « Nous avons grande peine en matière de traitement à asseoir notre opinion personnelle, nous sommes encore plus incertains sur les idées qui guident nos confrères. A quelle source puiser des renseignements? Tous ne publient pas et ceux qui enseignent ou qui écrivent aiment mieux la correction de la pathologie descriptive, les livres allures de la pathologie explicative que les peut-être du traitement. » (*La Thérapeutique jugée par les chiffres.*)

Pour nous dont l'intention en présentant ce travail n'est ni de faire œuvre de correction descriptive, ni d'oser quelque étude pathogénique, mais seulement de satisfaire à une obligation, il nous agréé de reprendre après quelques-uns l'étude de la valeur d'un « peut-être du traitement » d'une des plus fréquentes maladies cutanées de la pratique médicale, nous efforçant de justifier l'autorité de ce peut-être par le secours de la simple observation. Ce n'est en effet qu'à cette seule ressource que nous pouvons nous adresser pour la connaissance exacte de cette thérapeutique encore balbutiante. Ni la physiopathologie d'une maladie obscure dans ses causes et discutée jusque dans son évolution et ses aspects cliniques, ni la pharmacodynamie des arsenicaux encore incomplètement connue ne sauraient nous amener actuellement à la certitude en fait d'indications thérapeutiques. Seul l'empirisme, un empirisme sans doute éclectique se retrouve à l'origine de l'emploi du 914 dans le traitement du Lichen Plan, la tradition médicale la plus ancienne nous ayant transmis la faveur de l'arsenic contre maintes manifestations cutanées. Cette tradition n'est point dans l'appréciation d'une médication une force négligeable, qui faisait dire encore à Lasègue :

« La faveur et l'abandon ne sont pas, en fait de remèdes, choses de fantaisie; s'il en était ainsi, la médecine ne serait qu'une succession de prédilections aventureuses : on essaie honnêtement, on ne recule devant aucune tentative, on prend ou l'on quitte un médicament et enfin on le cote au prorata des résultats qu'il a donnés. Le hasard ou la mode peut influencer les premières tentatives, mais à l'égal des valeurs financières, le cours se règle d'après les produits. »

Mais avant de montrer ainsi l'efficacité thérapeutique de la médication néoarsénicale dans le lichen de Wilson, il nous semble utile de rappeler brièvement les caractéristiques de cette affection, l'évolution la plus habituelle de la maladie, indispensable critère de l'action médicamenteuse.

Tant de controverses et de divergences de détails nous ont impressionné à la lecture des différents auteurs qui ont étudié cette maladie que nous croyons utile de ne retenir de leurs descriptions que les faits essentiels pour la pratique et en vue du traitement. La science des maladies de la peau est encore si pleine d'inconnues touchant les processus morbides, la pathogénie et même la simple étiologie que le découragement s'empare tôt de celui qui veut pénétrer le détail et se reconnaître à la lueur de la pathologie générale dans les mystérieux souterrains de la Nosologie cutanée. Mais lorsque les controverses se croisent au sujet de l'existence même de ce que nous avons accoutumé de considérer comme des entités morbides, notre trouble devient presque du scepticisme. Nous ne pouvons taire à ce sujet quel fut notre embarras à la lecture que nous fîmes d'une étude publiée en 1920 dans les *Annales de Dermatologie* par le prof. Dind, de Lausanne, tendant à englober en une seule affection ou syndrome qu'il appelle simplement lichen des unités morbides, aussi différentes d'aspect morphologique et d'allure clinique que les névrodermites, névrodermies de Brocq Jacquet, prurigos et lichen Plan.

Notre fonds de croyance altéré dut se renouveler à la lecture de l'article que le Prof. Thibierge a publié dans le *Paris Médical* du 27 Novembre 1920, où, exposant sa conception générale du lichen de Wilson, il nous met en garde explicitement contre cette innovation et aux conseils qu'il voulut bien, lui-même, nous donner à ce sujet.

Nous sommes heureux d'exprimer ici, à notre illustre Maître, notre reconnaissance émue pour le bienveillant accueil qu'il nous réserva et pour l'honneur qu'il nous fit en mettant à notre disposition les précieuses observations des malades de sa clientèle.

Que le Docteur Lortat-Jacob, veuille bien agréer l'expression de notre profonde gratitude pour nous avoir si spontanément accueilli dans son intéressant service de l'hôpital Saint-Louis, nous avoir fait profiter de son lumineux enseignement, nous avoir facilité notre tâche en nous indiquant ce sujet et nous confiant les malades que nous avons pu traiter et observer à cet effet.

Que son aimable assistant le Docteur Legrain accepte nos remerciements les plus sincères; il fut pour nous autant qu'un ami par les précieux conseils qu'il nous prodigua dans notre tâche devenue, grâce à lui, un agréable devoir.

Nous ne pouvons pas oublier, en terminant nos études par un travail de Dermatologie que le Professeur Jeansel me fut notre premier maître en cette spécialité, comme le premier en nos stages à Paris, et que nous lui devons d'être si volontiers retourné à Saint-Louis. L'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse nous fait une agréable obligation de le remercier pour sa constante sollicitude.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE. — *Généralités sur le lichen de Wilson.*

Symptomatologie.

Etiologie, Pathogénie (base du choix du traitement).

Evolution (critère de l'efficacité du traitement).

SECONDE PARTIE. — *Du traitement du lichen de Wilson par le Neosalvarsan.*

CHAPITRE I

Ce qu'est le Néosalvarsan. Pourquoi peut-il être supposé à priori efficace contre le lichen de Wilson?

1° Le Néosalvarsan, modificateur de la nutrition.

2° Le Neosalvarsan, agent anti-infectieux.

CHAPITRE II

Le Néosalvarsan est le médicament de choix contre le lichen de Wilson.

1° Histoire de l'emploi de l'arsenic dans le lichen Plan :

a) Les arsenicaux minéraux.

b) Les arsenicaux organiques précurseurs.

c) Les salvarsans.

d) Conclusion.

2° Observations :

a) Personnelles.

b) D^r Dind.

c) Melle Lavergne.

d) D^r Thibierge.

e) D^r Legrain.

CHAPITRE III

Critique de l'emploi du Novarsénobenzol et des arsenicaux dans le lichen de Wilson.

Les inconvénients :

a) Accidents propres au 914.

b) Exacerbations, apparition du lichen à la suite du traitement néosarsénical.

c) Certaines formes sont des contre-indications.

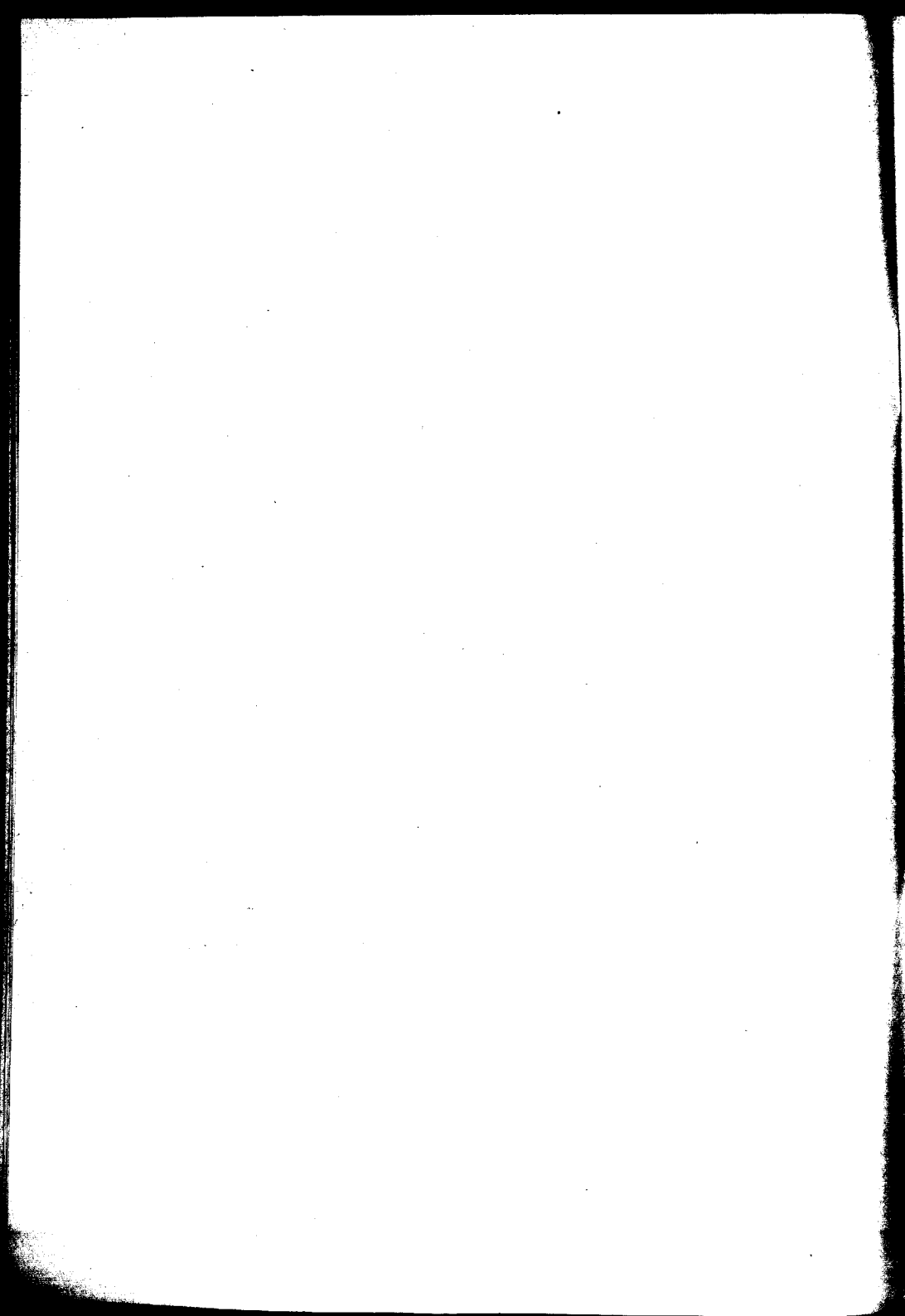
d) L'arsenic et la pigmentation.

e) L'arsenic et l'hyperkératose.

Les avantages.

CHAPITRE IV

Doses et modes d'administration.



CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DU LICHEN DE WILSON
PAR LE NÉOSALVARSAN

PREMIERE PARTIE

GENERALITES SUR LE LICHEN DE WILSON

SYMPTOMATOLOGIE

On peut dire que deux symptômes principaux définissent le lichen de Wilson :

1° L'éruption; 2° Le prurit.

1° L'éruption :

Elle est toute entière caractérisée par une papule typique : c'est une papule sèche de la grosseur d'une pointe d'aiguille à une tête d'épingle, de surface plane et brillante, polygonale, quelquefois ombiliquée en son centre, de couleur variant du rouge au bistre et passant par des teintes intermédiaires jaune orangé ou violacé et prurigineuse.

L'éruption de ces papules a d'autres caractères importants qui sont son évolution par poussées de localisation extensive (à l'inverse des névrodermites) occupant de nouvelles régions à mesure que les précédentes localisations s'atténuent ou disparaissent.

C'est de plus une éruption qui, à l'égal de celles dues à des infections générales, s'étend parfois aux muqueuses où elle revêt alors des caractères spéciaux soit à la bouche où elle réalise des plaques à configuration arborescente, absolument indolores le plus souvent, de coloration blanc-grisâtre ou argentée, demandant à être recherchées soit aux muqueuses génitales où les plicatures et les sécrétions glandulaires contribuent à lui donner des aspects variés bien décrits par Wigniolle.

Mais avec le temps ou suivant l'intensité du processus, les papules typiques vont pour la plupart donner lieu à de nouvelles figures de description. Leur conglomération en placards

plus ou moins étendus, à contours irréguliers plus ou moins saillants, à zone centrale plus ou moins effacée en est une importante à connaître car elle diffère grandement de la lésion type qui est la papule et contribuerait à elle seule à égarer le diagnostic. On peut ainsi voir des groupes de papules disposées en anneaux, en stries linéaires suivant ou non les traces de grattage, en formation étoilée ou réticulaire.

A mesure que les lésions vieillissent, la rougeur initiale va se dissoudre en une teinte rose jaunâtre puis violacée puis bistre, quelquefois noire, à l'égal des papules types. Au sommet des papules isolées ou à la surface des placards apparaissent de fines squames furfuracées, adhérentes, l'éruption semble se sécher, bien qu'elle n'ait jamais été suintante.

Les placards sont de bonne heure parcourus de fines striations opalines en quadrillé, en hachures, donnant l'aspect de la mosaïque.

Quant à la localisation élective de l'éruption on l'a notée le plus généralement à la face antérieure des poignets, des avant-bras et des jambes, elle atteint plus particulièrement les membres et vers leur face interne ou de flexion et en des points où l'épaisseur du revêtement cutané semble moindre. Les conditions circulatoires semblent, en outre, être cause que l'éruption est plus fenêtrée et la coloration plus vive aux membres inférieurs.

Le second symptôme de la maladie d'ordre subjectif est le prurit qui, pour l'ensemble des auteurs, ne manque presque jamais au moins pendant un temps de l'évolution, mais il se présente à des degrés très divers, comme le dit Darier, les malades se grattent « un peu, beaucoup, passionnément ou pas du tout ». Il semble qu'il soit particulièrement intense chez les sujets nerveux. Il cause souvent au niveau des groupes de papules la lichénification secondaire caractérisée essentiellement par l'épaississement de la peau et la rougeur diffuse.

Il détermine par le grattage comme un ensemencement de papules disposées en séries linéaires qui a servi d'argument à plusieurs auteurs pour prêter à la maladie une origine infectieuse.

Chose remarquable, le prurit précède parfois l'éruption, (observation de Page) comme si les papules profitaient, pour s'extérioriser, de l'amincissement de la couche cornée par le grattage ou peut-être encore d'un afflux sanguin causé par une énergique friction de l'épiderme. C'est à cause de cela que nous le considérons comme un symptôme à l'égal de l'éruption vis à vis de laquelle il ne joue pas toujours le rôle d'épiphénomène.

Ce prurit semble dans tous les cas se réveiller par la chaleur,

soit que le malade s'approche d'un foyer, soit qu'il se livre à un exercice plus ou moins violent, soit comme à la fin du jour, que sa température ou son tonus circulatoire se trouve légèrement élevé.

Il est parfois si intense qu'il devient facteur d'insomnie, de fatigue générale, de neurasthénie causant ainsi de graves désordres dans l'économie.

Ainsi arrive-t-on à s'expliquer trop simplement peut-être, l'amaigrissement, les troubles nerveux et, peut-être, les cas où des poussées légères d'hyperthermie ont marqué l'éclosion de l'éruption.

Nous ne nous attarderons pas ici à énumérer les très nombreuses formes cliniques du lichen de Wilson que l'on a décrites et qui se distinguent soit par la topographie des lésions, soit par le polymorphisme des éléments éruptifs, par leur nature hypertrophique ou atrophique et scléreuse. Nous avons voulu seulement, jusqu'ici, rappeler les principales caractéristiques de la maladie pour les avoir bien présentes en l'esprit au moment d'apprécier l'efficacité thérapeutique.

D'ailleurs, une chose importe pour le diagnostic : la papule type qu'il faut toujours avoir soin de rechercher. Ce sont là, d'autre part, notions aujourd'hui courantes et qui n'ont guère qu'un intérêt descriptif.

ETIOLOGIE. — PATHOGENIE

Plus intéressant pour notre sujet serait le chapitre de l'étiologie et de la pathogénie, malheureusement il est encore à écrire en entier car il n'est encore actuellement que compilation d'hypothèses plus ou moins séduisantes. Il n'est, en effet, guère d'affirmations dans ce domaine qui n'ait sa contre-vérité, ce qui gêne toute induction. Notons cependant, que l'hypothèse de la nature infectieuse, microbienne, de la maladie se base sur de tels arguments qu'en l'absence de sa vérification anatomique ou expérimentale, nous la reconnaissons comme s'imposant le plus à l'esprit.

Sans doute la maladie est surtout fréquente à l'âge adulte, mais on en a décrit des cas chez des nourrissons et chez des vieillards.

On ne peut tirer de renseignement utile de la répartition des cas suivant le sexe ni suivant les régions géographiques, c'est une maladie décrite en tous pays.

Elle est, dit-on, surtout l'apanage des nerveux, des surmenés

physiquement ou moralement, mais on la voit aussi chez des sujets en parfait état d'équilibre physique et moral.

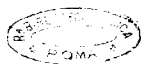
On l'a signalée avec une grande fréquence chez des arthritiques, mais on sait combien sont nombreux aujourd'hui les citadins qu'on décore plus ou moins gratuitement de ce nom. Le Prof. Dind, de Lausanne, oppose précisément à ce sujet, les cas nombreux qu'il voit dans sa clientèle rurale et moins sujette en général d'être accusée de cette diathèse.

Faut-il penser plus souvent à la syphilis héréditaire que l'on diagnostique sur quelques caractères de dégénérescence plus ou moins probants?

Quant aux théories dyscrasiques (Brook, Galloway, Leredde, etc.) elles ne peuvent être retenues que lorsqu'elles seront mieux connues.

Si des auteurs comme Jacquet ont considéré le lichen plan comme une variété de névrodermite en affirmant que l'éruption est toujours secondaire au grattage, comment admettre les cas de lichen de Wilson sans prurit et les localisations exceptionnellement uniques aux muqueuses. Comme le dit Brocq (*La pratique dermatol*) : « Pour avoir une éruption de lichen plan, il ne suffit pas d'être prédisposé à cette dermatose puis de se gratter! » Aussi croyons-nous conclure le mieux cette question en citant l'opinion du Prof. Thibierge pour qui : « suivant l'hypothèse plus ou moins catégoriquement formulée par Unna, Jadassohn etc..., on est vraiment en droit de penser que le lichen de Wilson est une maladie infectieuse. » Et il base son appréciation sur les divers arguments suivants : fréquence plus grande à certaines époques des observations de lichen plan à l'exemple de beaucoup de maladies microbiennes, rareté des récides comparativement à ce qu'on voit dans les autres affections cutanées et, en tout cas, quand ces récides se font, dit-il, il semble qu'elles ne se fassent que sous la forme de lichen corné hypertrophique et je ne sache pas qu'on voie survenir une poussée généralisée de lichen de Wilson chez des sujets atteints de lichen hypertrophique ou atrophique. Autres arguments : la nature des altérations histologiques, (abondance de scellules rondes, dégénérescence colloïde de certaines, acanthose, etc...) qui cadreraient bien, au dire de Darier, avec la théorie microbienne, enfin les traînées linéaires de papules à la suite des grattages qui sembleraient déterminer desensemencements microbiens et pour terminer, la valeur thérapeutique de l'arsenic, médicament éminemment anti-infectieux.

Le Prof. Thibierge va même jusqu'à supposer la nature spéci-



fique de cette infection microbienne qui ne pourra être prouvée que du jour où on aura isolé l'agent microbien causal dans les lésions anatomiques de la peau.

Au cours de l'histoire que nous étudierons du traitement arsenical du lichen, nous verrons que cette opinion de la nature infectieuse est également soupçonnée par divers observateurs et nous rappelons encore à ce sujet l'opinion concordante de Dind.

EVOLUTION

Pour instituer une thérapeutique spécifique, adéquate, l'étiologie et la pathologie sont des questions presque indispensables à résoudre, pour apprécier l'efficacité d'un traitement surtout empirique, c'est l'évolution normale de la maladie qu'il est nécessaire de bien connaître.

C'est parce que l'évolution du lichen de Wilson nous apparaît capricieuse, insuffisamment déterminée, impossible à prévoir, que tant de médications paraissent avoir un succès qui ne dure qu'autant que des maîtres autorisés s'attachent à les soutenir, le scepticisme thérapeutique nous semble souvent être fonction de notre ignorance de l'évolution naturelle d'un cas donné.

Il n'est guère tentant, pour nous instruire à ce sujet, de consulter les écrits des auteurs anciens qui n'avaient pas de la maladie la notion simplifiée que nous possédons aujourd'hui. On comprend, en effet, que pour ceux qui identifiaient les lésions d'origine nerveuse telles que la lichenification, les névrodermites avec des lésions tuberculeuses comme le lichen scrofulosorum ou de pronostic grave comme le pityriasis rubra ou éminemment récidivantes comme des eczématides, des urticaires ou des acnés lichénoïdes, l'évolution du lichen ruber était impossible à régler. Les opinions actuelles devraient seules nous satisfaire.

Le début est souvent rapide, une éruption se généralise parfois en l'espace de quelques heures ou de quelques jours. On a noté souvent le point de départ à quelques groupes de papules localisées à un segment de membre, puis dans la semaine suivante, l'extension se fait à d'autres parties du corps voisines ou éloignées.

La période d'état caractérisée par la rougeur et le prurit se prolonge ainsi pendant des semaines, des mois, variant en général depuis un mois ou deux jusqu'à 6 à 18 mois, ce sont les chiffres les plus habituels pour les formes types.

Les formes hypertrophiques ou atrophiques sont en général

beaucoup plus persistantes et c'est sur des périodes de 5, 10 et 25 années que l'on voit durer des lichens cornés, verruqueux, hypertrophiques.

- Quant aux formes vraiment atrophiques, scléreuses, elles semblent rebelles à tout traitement et à toute guérison spontanée, elles se comportent habituellement comme des mutilations définitives et irréparables. Les formes véritablement planes du lichen de Wilson procèdent par poussées espacées d'intervalles plus ou moins longs de quelques mois à quelques années sans qu'on puisse parler dans leur succession de récidives mais bien plutôt de rechutes, l'unanimité des auteurs sur ce point n'est pas faite.

Jadassohn aurait montré quelques exemples de récidives.

Brocq en affirme la « possibilité » mais n'est pas plus explicite.

Pour Besnier (note in *Kaposi*, p. 636) : « Si le lichen est une affection à éruptions successives subintrantes, ce n'est pas typiquement une maladie récidivante comme le psoriasis, par exemple, il est tout à fait exceptionnel qu'une récidive se produise, c'est à peine si nous pourrions en produire une seule observation sur un nombre considérable de cas suivis par nous pendant de très nombreuses années. » Il est possible que les récidives que l'on croit voir soient des rechutes et non des récidives. Si nous avons affaire à une maladie microbienne, il est évident que tant que la totalité des microbes ne seront pas détruits par une médication interne dans le sang même ou les éléments de la peau, ils pourront rester cantonnés soit au niveau de quelques éléments éruptifs que les médications externes n'auront pas atteints, soit dans la profondeur des couches malpighienne ou dermiques à l'abri de l'action des agents extérieurs. Ces microbes sommeilleront ainsi au sein des tissus prêts à de nouvelles offensives suivant que sous les mêmes influences, émotions, fatigue ou autres, le terrain sera redevenu favorable à leurs dissémination et accroissement. C'est là l'histoire de maintes infections et comme elles, le lichen a été envisagé sous deux types extrêmes aigu et chronique.

Cette absence de récidives fait dire au Prof. Thibierge, qu'en somme, le lichen de Wilson semble comporter contre lui-même une sorte de vaccination comparable à celle que la tuberculose exerce contre elle-même lorsque des lésions tuberculeuses externes (adénites, arthrites, etc...) ont guéri d'une façon complète et sans reliquats infectieux, comme la tuberculose, il peut passer de l'évolution aiguë (généralisée, exanthématique) à l'évo-

lution chronique (lichen chronique circonscrit) mais la réciproque qu'on observe dans la tuberculose ne paraît pas se réaliser dans le lichen. »

Nous avons donc ainsi quelque raison de penser que, si par une médication interne déterminée, poussée jusqu'à l'extinction complète des localisations cutanées et muqueuses, nous parvenions à empêcher le retour habituel des poussées de rechute de lichen plan, nous posséderions contre cette maladie une médication véritablement spécifique et anti-infectieuse de même que si nous parvenions à faire disparaître les lésions hypertrophiques qui sont essentiellement chroniques.

Quant à baser cette notion sur l'atténuation plus ou moins complète des symptômes éruptifs, nous ne le pouvons pas puisque dans certains cas, cette évolution est spontanée et que bien d'autres médications s'en attribuent le pouvoir.

Voyons dans quelle mesure elles en ont le droit en considérant l'évolution symptomatique des poussées de lichen plan.

Nous avons vu que le mode de début de l'éruption était assez variable. Tantôt nous avons un début par une localisation à un segment de membre, tantôt, dans les cas franchement aigus, nous avons une généralisation d'emblée.

« Il serait difficile, écrit Besnier, de dire à quels caractères on pourrait, au début, prédire la durée absolue d'un cas donné du lichen : nous avons en vain cherché à réunir quelques données précises sur ce point, d'après nos observations cette durée est la résultante des conditions propres de la maladie, de l'état du sujet et, dans une mesure restreinte, mais certaine, de l'intervention thérapeutique. Jamais nous ne l'avons vue aussi courte que dans les cas rapportés par Unna, elle a toujours évolué dans des limites très élastiques de quelques mois à quelques années. (Kaposi, *Traité des Maladies de la Peau*, tome I, note p. 632-633.)

Après une durée ainsi imprécise variant de un mois ou deux à six ou dix-huit mois et plus, marquée par des crises prurigineuses constantes et souvent des lésions de lichenification secondaire, le prurit qui semble le témoin de l'inflammation ou de l'activité du processus s'atténue progressivement et spontanément ou sous l'influence des médications; à mesure qu'il décroît, on voit la teinte plus ou moins vive des papules et des placards se fonder, s'atténuer, évoluer vers des teintes jaune orangé, brunâtres ou violacées, en même temps l'éruption s'affaisse, de fines squames furfuracées et adhérentes apparaissent à la surface, les contours des éléments isolés s'imprécisent, se fondent avec le halo pigmentaire et à la place des papules disparaissantes,

on voit succéder des macules plus ou moins pigmentées et indolores. Cette pigmentation restera quelque temps encore visible comme la signature de la maladie, pouvant persister pendant plusieurs mois ou années.

Si telle est l'évolution normale de l'éruption, essentiellement variable, on comprend combien il peut être hardi de proclamer que telle ou telle médication l'aura hâtée, c'est pourquoi nous sommes, à priori, si sceptiques sur l'efficacité thérapeutique.

Cependant nous croyons que lorsque la multiplicité des observations nous montrera que, mettant en œuvre une médication déterminée, nous améliorerons les statistiques de durée de l'éruption, si nous ne voyons plus manifestement des cas de lichen traités par cette méthode durer des 6 et 18 mois, mais plus seulement que deux ou trois mois, il faudra bien convenir que nous avons en mains un moyen véritablement efficace de soulager et d'améliorer les malades qui viennent à nous.

Si d'un autre côté, pour ce qui est des formes éminemment chroniques comme les lichens cornés et hypertrophiques que nous savons durer des années sans changement, nous parvenons également à les faire rétrocéder en un temps relativement court, nous pourrions changer notre scepticisme en conviction que le lichen Plan est curable par notre thérapeutique.

L'examen des observations que nous présentons à la suite, jointes à celles que nous avons pu recueillir dans la littérature, nous inclinent fort à penser que le Néosalvarsan est véritablement le médicament de choix contre une affection que nous considérons comme le triomphe de la polypharmacie et de bien des nouveautés thérapeutiques.

SECONDE PARTIE

DU TRAITEMENT DU LICHEN DE WILSON

PAR LE NEOSALVARSAN

CHAPITRE PREMIER

Ce qu'est le Néosalvarsan; pourquoi peut-il être supposé efficace contre le Lichen de Wilson

Introduit par Ehrlich, en 1912, dans la thérapeutique de la syphilis, le Néosalvarsan est du point de vue qui nous occupe un composé arsenical de préparation synthétique et de structure

chimique complexe présentant à considérer deux ordres possibles de propriétés thérapeutiques :

1° Des propriétés de modificateur de la nutrition au même titre, mais peut-être de des degrés moindres que les divers arsenicaux minéraux et qui peuvent être imputées à son noyau arsenic.

2° Des propriétés anti-infectieuses, plus spéciales aux arsenicaux organiques, déjà sensibles avec les cacodylates mais bien plus évidentes avec les arsénobenzènes.

Voyons de ces deux ordres de vertus thérapeutiques quelles sont celles qu'on peut invoquer pour justifier leur action contre le lichen de Wilson.

1° Le Néosalvarsan, médicament arsenical, peut-être considéré comme un modificateur de la nutrition et par ce fait, utile dans le lichen de Wilson.

Voyons d'abord comment le Néosalvarsan est un médicament arsenical.

La molécule de 914 est composée de deux atomes d'arsenic unis directement, c'est un diarsénié, nous avons donc affaire à un médicament riche en arsenic de lui-même. Sa qualité de substance organique ajoute encore à ce fait. Richaud nous dit déjà : « tandis que les doses journalières des divers composés minéraux d'arsenic ne peuvent guère être portées sans inconvénients au-delà de la quantité correspondant à 0,01 cgr. d'arsenic (As) les cacodylates et méthylarsinates ont pu, sans inconvénients, être administrés à des doses correspondant à 0,04 et même 0,08 d'arsenic. Certains composés organiques de l'arsenic, ont pu être administrés aux doses énormes de 0,70, 0,80 et même 1 gramme dans certains cas. Or, certains de ces médicaments renfermant jusqu'à 51 pour 100 d'arsenic, ces doses correspondent à 0,30, 0,40, 0,50 d'arsenic métalloïdique (As).

Les accidents que l'on a pu observer avec l'usage du Salvarsan et du Néosalvarsan ne sont point, en effet, imputables à l'arsenic, mais à des idiosyncrasies ou des erreurs de technique.

Etant un composé organique, le Néosalvarsan à l'inverse des composés minéraux que l'on administre de préférence par voie digestive a pour voie de choix d'administration la voie intra-veineuse. C'est une troisième raison de réaliser par lui une cure arsenicale intense, car on conçoit, à priori, que le passage des arsenicaux par la voie porte risque d'immobiliser au niveau du foie et des organes digestifs une certaine quantité d'arsenic. C'est aussi ce que mettent indirectement en lumière les constatations anatomo-pathologiques récentes d'Ullmann, de Vienne,

qui conclue que la voie intra-veineuse pour l'administration des préparations arsenicales, est moins nocive pour le foie que la voie parentérale. (*Dermat. Wochens.*, 13 janv. 1923.)

Nous avons donc le droit de penser qu'en injectant le Néosalvarsan, nous faisons faire à nos malades une cure arsenicale intensive. Qu'en pourrions-nous attendre pour un malade atteint de lichen de Wilson? Autrement dit, le lichen de Wilson, est-il dû à un trouble de la nutrition générale ou cutanée et ce trouble peut-il être remédié par l'arsenic?

Double question embarrassante à résoudre, croyons-nous! Nous avons vu, en étudiant l'étiologie du lichen ce que nous pensions de la première, nous avons vu, en particulier, que certains auteurs attribueraient volontiers au lichen de Wilson, une origine humorale (théorie dyscrasique de Leredde), une origine arthritique, une origine nerveuse (Jacquet) voire une origine sympathico-endocrinienne à cause des troubles de pigmentation, des commémoratifs de nervosisme souvent relevés, de l'aménorrhée, etc...

Pour ces auteurs, il est logique de penser que le Néosalvarsan serait utile contre le lichen de par sa teneur en arsenic.

Nous empruntons au *Traité de Thérapeutique* du Prof. Pouchet, sa conclusion sur l'action thérapeutique de l'arsenic comme modificateur de la nutrition : « On peut en schématisant reconnaître à l'arsenic deux actions nettement différentes : 1° une action altérante caractérisée par des mutations spéciales, d'où résulte une électivité d'influence soit en bien, soit en mal, sur les phénomènes intimes de la nutrition; 2° une action modificatrice spéciale du système nerveux, excitante ou paralysante suivant la dose avec électivité d'action sur le système ganglionnaire et sur certains organes tels que ceux de la respiration, de la locomotion, les organes génitaux, la peau, les capillaires. »

Nous voyons dans ces deux actions différentes de l'arsenic la possibilité de satisfaire les auteurs qui invoquent pour le lichen de Wilson une origine sanguine ou humorale et ceux qui pensent plutôt à une origine nerveuse.

Et nous concluons que l'arsenic et le Néosalvarsan en particulier, peut être un médicament de choix dans le traitement du lichen de Wilson, du fait qu'il améliorera la nutrition par des modifications humorales qu'il reste à préciser ou qu'il agira sur le système nerveux d'une façon encore trop peu connue. Quelle que soit la cause et le mécanisme invoqué de la maladie, le Néosalvarsan peut être rationnellement employé, car, même en faisant du lichen une maladie infectieuse, voire spécifique,

le Néosalvarsan, médicament arsenical modificateur de la nutrition, en améliorant le terrain s'opposera au développement de l'agent morbifique.

De ce que les arsenicaux minéraux, médicaments presque uniquement modérateurs de la nutrition, ne traiteraient que le terrain et non l'agent causal, on pourrait s'expliquer pourquoi nous n'avons point noté dans l'histoire du Traitement du lichen par l'arsenic (sauf les arsénobenzènes) de ces guérisons aussi souvent rapides et profondes qu'avec les salvarsans, ceux-ci modifiant à la fois le terrain et surtout atteignant l'agent infectieux causal.

2° Les salvarsans, agents anti-infectieux peuvent de ce fait être utiles contre le lichen de Wilson.

Sans connaître en quoi consiste essentiellement l'action pharmacodynamique du salvarsan, il nous semble nécessaire de considérer leur constitution chimique particulière pour s'expliquer leurs propriétés anti-infectieuses que nous retrouverons difficilement dans les autres arsenicaux minéraux.

En raison de leur complexité même, les corps tels que l'atoxyl, l'hectine, le salvarsan et les autres arsénobenzènes se prêtent à de multiples transformations moléculaires sous l'influence des réactions vitales de l'organisme. Ils deviennent ainsi à un certain moment de leur évolution, les agents « parasitotropes » qu'on s'est accordé à voir en eux alors qu'on qualifiait plus spécialement d'agents médicamenteux « organotropes » les arsenicaux minéraux de texture chimique plus simple, de nature par-là même plus éloignée de celle des composants de l'organisme, plus capables peut-être à cause de cela de les influencer et de les altérer, dont les indications thérapeutiques enfin sont plus spécialement les états de dénutrition générale, dont l'action pharmacodynamique, pour tout dire, semble relever presque exclusivement de celle de l'arsenic pur.

Pourquoi disons-nous que ces agents médicamenteux deviennent dans l'organisme des corps parasitotropes et non pas qu'ils le sont avant même leur transformation inconnue?

C'est parce que ces corps se sont montrés dépourvus de tout pouvoir microbicide ou spirillicide in vitro. Ce sont les expériences de Hata sur l'action du 592 (dont le sel chlorhydrique est le 606) vis-à-vis des spirilles de la fièvre récurrente, celles de Levaditi et Mac-Infosch sur l'action in vitro de l'atoxyl sur les spirilles du choléra des poules, etc..., qui le prouvent nettement. Ces substances in vitro restaient sans action aucune, mais inject-

tées aux animaux, les spirilles étaient immobilisés, puis rapidement détruits.

De ces cas expérimentaux, Grasset (*in Thérapeutique Générale*, introduction, page 10) tirait la conclusion intéressante qu'il faut toujours tenir grand compte de la réaction biologique ou vitale dans l'emploi d'un agent chimiquement défini comme l'arsenic. Et il ajoutait : « Dans cette action spécifique du 606 ou des préparations analogues contre les spirilles de la fièvre récurrente ou le tréponème de la syphilis, il n'y a pas lutte corps à corps, d'un poison contre l'agent pathogène. Il y a bien lutte et victoire du remède contre le microbe, mais par l'intermédiaire et avec l'intervention active de l'organisme du malade lui-même. »

Nous avons vu au chapitre de l'étiologie quelle conception nous devons avoir du lichen de Wilson, maladie d'origine infectieuse probable, parasitaire ou microbienne. Nous savons que le salvarsan est un agent anti-infectieux manifeste contre la syphilis, reconnu aussi dans diverses spirilloses. Nous comprenons ainsi pourquoi il n'est pas impossible qu'il puisse servir à la guérison du lichen de Wilson et nous voyons d'après ces courtes notions exposées que pour en assurer l'efficacité pratique, il ne faut pas seulement tenir compte du médicament, mais aussi de l'organisme qui, grâce à lui, doit travailler à sa propre défense à tel point qu'on pourrait dire qu'à l'égal d'un agent infectieux, un médicament doit, pour agir dans un sens déterminé, rencontrer un terrain propice. Ainsi nous expliquons-nous les insuccès possibles d'une médication encore trop récente pour être réglée d'une façon complète, par des inévitables de terrain aussi logiques à admettre ici que dans l'étude du développement des maladies.

En résumé, nous concluons que le Néosalvarsan est un médicament capable soit de modifier avantageusement la nutrition générale et celle de la peau en particulier de par sa teneur en arsenic et ceci peut satisfaire les auteurs qui font du lichen de Wilson une maladie organique soit de lutter contre quelque agent infectieux en raison de ses propriétés évidentes contre le tréponème de la syphilis et sensibles vis-à-vis d'autres parasites du sang et ceci satisfera ceux qui pensent que le lichen de Wilson peut être dû à une infection voire spécifique.

CHAPITRE II

Le Néosalvarsan est le médicament de choix contre le lichen de Wilson

Nous venons de voir que le Salvarsan pouvait tenir sa valeur thérapeutique de deux ordres de faits :

1° Parce que c'est un composé arsenical, comme tel susceptible d'améliorer la nutrition.

2° Parce que c'est un composé de structure chimique complexe particulière doué de propriétés anti-infectieuses évidentes.

Il nous semble à cause de cela logique de puiser successivement dans l'histoire de la thérapeutique du lichen par les arsenicaux minéraux puis dans celle des arsenicaux organiques plus ou moins anti-infectieux un argument en faveur de l'efficacité des Salvarsans.

Dans une dernière partie, nous verrons par un argument plus directement valable, plus facilement critiquable que, d'après nos observations personnelles des malades que nous a obligeamment confiés le Dr Lortal-Jacob, d'après celles qu'a bien voulu nous communiquer le Prof. Thibierge, d'après celles enfin que nous avons pu retirer de la thèse de Mlle Lavergne ou de l'article publié par le D^r Dind, de Lausanne, le Néosalvarsan nous apparaît comme un médicament d'action nettement supérieure contre le lichen de Wilson, quasi spécifique.

ARTICLE PREMIER

Histoire de l'emploi de l'arsenic dans le lichen de Wilson

Comme on a pu déjà le voir par le précédent chapitre, si nous consultons maintenant les auteurs qui nous ont précédés dans l'emploi des arsenicaux contre le lichen Plan, ce n'est évidemment pas avec l'intention de prétendre que la médication par le Néosalvarsan est en tous points assimilable à la médication par les pilules asiatiques, les arséniales en solution, les liqueurs de Fowler, Pearson, de Bielt ou même les cacodylates. Nous pensons que les dérivés arsenicaux ne peuvent être dans une maladie aussi spécialisée que le lichen de Wilson, employés indifféremment l'un pour l'autre avec d'égales chances de succès.

Aussi bien les contempteurs de la méthode pourraient retourner contre nous les écrits des auteurs qui soit par des applications différentes du traitement soit par d'autres causes rejettent

comme inutile ou condamnent absolument l'usage interne de l'arsenic dans cette maladie. Mais reconnaissant que nous ne savons pas au juste la part qui revient à ce métalloïde dans les guérisons observées, le seul fait que l'arsenic figure constamment dans ces médications internes est un argument en faveur de l'efficacité du Néosalvarsan que nous devons retenir jusqu'à plus ample informé, jusqu'à ce qu'on parvienne à découvrir un jour, les raisons physiopathologiques d'une part, et pharmacodynamiques d'autre part, qui expliqueront l'action de ce médicament.

a) Les arsenicaux minéraux :

Nous empruntons à la thèse de Mlle Lavergne quelques premiers éléments d'histoire qui suivent :

« L'introduction des sels d'arsenic dans le traitement des maladies de la peau est d'origine relativement récente. C'est Biett qui, en 1818, la préconise en France, mais il avait en Angleterre un précurseur : Thomas Girdlestone qui, vers 1806, prétend avoir employé avec succès l'arsenic dans les affections cutanées chroniques et les syphilis dégénérées rebelles au Hg.

Cazenave nous apprend dans l'abrégé pratique des Maladies de la peau (1838) d'après les documents de Biett, que son maître préconise les liqueurs arsenicales (Fowler, Pearson) et la solution d'arséniate d'ammoniaque (de Biett) dans des dermatoses très disparates et consigne des résultats « surprenants » dans des cas de psoriasis invétéré, d'eczéma rebelle, d'urticaire grave, d'impétigo tenace, de lichen agrius et de lichen simpléx chronique « Cures solides, dit-il, et exemptes d'accidents ».

« Défenseur moins convaincu des bienfaits des composés arsenicaux en pathologie cutanée, son collègue Gibert, dit en 1850, dans une communication au Bulletin Général de thérapeutique : « Pour notre part, nous avons depuis longtemps abandonné l'usage des préparations arsenicales dans toutes les affections cutanées qui peuvent guérir par d'autres médications et nous l'avons réservé de préférence pour celles qui, comme le psoriasis, résistent si communément à tous les spécifiques anti-dartreux. Cependant, ayant eu des modifications heureuses dans plusieurs cas étrangers au psoriasis, il conclut : « En somme, la liqueur acide a paru utile dans l'acné sébacée, l'érythème chronique, le lichen invétéré, le pityriasis, l'esthiomène, l'impetigo, et ajoute, mais toujours des médications topiques ont aidé à la guérison. »

A. Devergie qui a contribué à régulariser le mode d'emploi des préparations arsenicales reconnaît en 1854, dans son traité des maladies de la Peau, que certaines les réclament tout spéciale-

ment, ce sont les affections à forme squameuse : psoriasis, lèpre vulgaire, pityriasis, que les maladies soient à l'état aigu ou chronique. Il poursuit par cette phrase peut-être incisive à l'égard des autres affections de la peau : « C'est ordinairement l'ultimatum de la généralité des médecins ».

Dans une monographie très documentée parue à Tours en 1865, Millet considère l'arsenic comme un médicament presque héroïque des formes chroniques de l'eczéma. Il le conseille dans le lichen invétéré mais reconnaît qu'on doit estimer le résultat satisfaisant lorsque le traitement a déraciné la maladie en 3, 4, 5 mois.

Héguy dans sa thèse de 1880 nous rapporte l'usage à l'étranger de l'arsenic dans le lichen : « E. Wilson donne une mixture ferro-arsenicale qu'il administre dans les mêmes proportions que la liqueur de Fowler en 3 fois dans la journée.

Kaposi affirme que grâce au traitement arsenical administré suivant la méthode de Hébra, il peut promettre *avec la plus grande certitude* la guérison à ses malades. Par sa méthode, il fait prendre à ses malades de 800 à 1.500 pilules siatiques. Il en a donné jusqu'à 3.000 et il cite le cas d'un malade atteint de lichen ruber généralisé dont il n'avait été guéri qu'après un traitement interne de deux années pendant lesquelles il prit environ 4.500 pilules. Il cite ces chiffres dans le but d'encourager les jeunes médecins à avoir recours à la médication arsenicale devant laquelle ils pourraient reculer s'ils n'étaient pas éclairés par les faits réels. » (Mlle Lavergne.)

On comprend d'après cela combien devaient être solide la foi en la médication et frappants certains résultats pour justifier de pareilles débauches médicamenteuses. Il est vrai qu'on est au pays des montagnards arsenicophages. On comprend aussi qu'en face des accidents inévitables qui se produisaient par l'usage exagéré des arsenicaux chez certains malades, on fut tenté de rechercher d'autres méthodes d'administration du médicament.

C'est ainsi que Kobner publia plusieurs cas de guérison rapide du lichen par les injections sous-cutanées de liqueur de Fowler. Dans le *Berliner Klinische Wochenschrift* du 13 décembre 1880, il publia un cas fort intéressant d'un lichen ruber exsudatif dant d'une année et fort amélioré par quelques injections sous-cutanées de liqueur de Fowler (cinq injections en cinq jours).

« Déjà après les premières injections le malade eut les premières nuits tranquilles depuis des mois. » Mais comme il habitait au loin, il voulut cependant continuer un traitement interne, et je lui ordonnai la solution de Fowler à la dose journalière de

10 à 14 gouttes. Il prit ainsi du 1^{er} au 28 juin, 15 gr. 69 de solution de Fowler, ce qui représentait d'arsenic pur 0,174. Mais il dut abandonner la médication à cause d'un état gastrique significatif. »

Et il concluait : « Nous avons l'impression qu'une accumulation de médicament est nécessaire. A cause des difficultés et des diverses variétés de phénomènes d'intolérance contre lesquels nous avons à lutter, il est à souhaiter qu'on découvre de nouvelles méthodes et de nouvelles préparations. »

Héguy, dans sa thèse, concluait que le traitement par l'arsenic doit toujours être employé bien que l'éruption puisse dans certains cas disparaître par l'application exclusive de la méthode externe.

L'importante thèse de Lavergne parue en 1883, nous montre l'évolution des idées à ce sujet :

« L'école de Saint-Louis, écrit-il, est divisée au point de vue du traitement en deux camps : les uns donnant la priorité au traitement général par l'arsenic sur le traitement local, les autres professant une opinion absolument contraire.

Monsieur le Prof. Fournier, et Monsieur le D^r Besnier accordent à l'arsenic une supériorité incontestable sur toute autre médication. Mais son efficacité pour être réelle exige deux conditions, il faut : 1^o le donner à hautes doses; 2^o en continuer longtemps l'usage. Il faut en augmentant progressivement faire prendre aux malades jusqu'à 50 à 60 gouttes de liqueur de Fowler ou 0,02, 0,03, 0,04 centigr. d'arséniat de soude. Sans cela, on risque de n'avoir aucun résultat. Enfin, il est parfois nécessaire de suivre ce mode de traitement pendant des mois.

... Mais Lailler a pu donner jusqu'à 80 gouttes de liqueur de Fowler sans produire aucune modification appréciable de l'éruption. M. le D^r Vidal a complètement renoncé pour les mêmes raisons à l'emploi de l'arsenic. Par contre, il attache une importance capitale au traitement local. »

En raison sans doute de ces divergences, Lavergne concluait qu'au point de vue traitement, il ne pouvait formuler aucune règle précise. « Nous n'avons pas par devers nous, disait-il encore, un nombre d'observations personnelles suffisant pour discuter ces deux manières de voir. »

Ces divergences au sujet de l'efficacité du traitement interne arsenical du lichen Plan ou au sujet de la posologie et des indications s'accroissent dans les années suivantes. Parcourant les *Annales de Derm. et Syph.* de 1886, nous retenons au hasard quelques exemples typiques.

C'est Vidal par exemple, qui semble revenir sur ses idées précédentes et avoue que les formes chroniques et rebelles du lichen sont celles où il lui paraît que l'arsenic est le plus efficace et il prescrit à l'exemple du Prof. Hardy, l'arséniate de soude en solution per os. L'action de l'arsenic est moins manifeste dans le lichen polymorphe, ajoute-t-il, il ne faut pas dans ce cas l'administrer à toutes doses. (25 mars 1886. — *Traitement interne du lichen* par E. Vidal).

Nous savons que le lichen polymorphe de Vidal ne rentre pas dans le cadre du lichen de Wilson.

MM. Mayor et Pautry, dans la *Revue Médicale de la Suisse Romande* du 15 juin 1886, concluent : « Le traitement arsenical a souvent une heureuse influence sur les lésions buccales du lichen plan. »

A propos d'un cas de lichen ruber monoliforme datant de 15 ans qui, d'après la description, nous semble être un cas type de lichen hypertrophique, Kaposi ayant supposé que les lésions pourraient disparaître sous l'influence du même traitement qui a réussi jusqu'ici contre le lichen ruber habituel, c'est-à-dire de l'arsenic, instituait un traitement consistant en 38 injections sous-cutanées d'ars. de Na. à 0,01 réparties sur une durée de 3 mois et demi. Ce traitement a amené la disparition de la plus grande partie des papules primaires ou leur aplatissement avec seulement la trace de petits points pigmentaires, aplatissement des cordons hypertrophiques en totalité ou en partie. Mais l'état général du malade fut troublé à plusieurs reprises et on dut interrompre l'arsenic. Pour ce même motif, il fut impossible de porter la médication aux doses élevées que l'on peut atteindre en 3 mois et par suite on n'obtint pas de régression plus prononcée du processus.

Pour Weyl (*in Deutsch. Medizin. Wochenschrift*, 1886 n° 36. — *Bemerkungen zur lichen Planus*) la guérison du lichen a quelquefois été obtenue en peu de semaines avec de faibles doses de liqueur de Fowler, il en est surtout ainsi quand l'éruption du lichen est encore à l'état de petites papules discrètes en nombre infini tandis que dans les cas de lichénification (plaques dures, infiltrées) les progrès sont très lents même avec des doses très élevées de solution arsenicale en injections sous-cutanées.

En Amérique, le Dr Edwards L. Keyes (*Journ. of. cut. diseases*, août 1886) est persuadé que l'on aurait grandement tort de supprimer l'arsenic de la thérapeutique cutanée. Il active souvent la guérison des cas de lichen qui tendent à passer à l'état chro-

nique. Pendant la période aiguë, l'arsenic peut être nuisible parce que c'est un stimulant de la peau.

Plus l'affection cutanée qu'il a à traiter est chronique, généralisée, plus l'auteur croit qu'il y a indication à donner l'arsenic. Plus l'affection est localisée, moins il y a d'indication à prescrire cette substance.

Le Dr W. A. Hardaway (*Journ. of cut. dis.*, août 1886, p. 232 : sur la question de l'utilité de l'arsenic dans les maladies de la peau), admet lui aussi que l'arsenic dans beaucoup de cas, exerce une action irritante sur la peau. Aussi doit-on interdire cette substance dans tous les cas aigus dans lesquels l'auteur a eu souvent à constater des effets désastreux. Cependant il le prescrit quelquefois encore dans ces cas, en dépit de la maladie de peau (tout en ayant soin de laisser se calmer un peu les symptômes inflammatoires cutanés) afin de modifier l'état général ou le système nerveux ou bien pour mettre à profit ses propriétés antipériodiques. L'auteur admet que l'usage interne de l'arsenic peut amener la disparition de certaines affections chroniques de la peau telles que le psoriasis, le *lichen planus* peut-être le pemphigus et probablement quelques autres encore. Cependant, même dans ces cas, il faut s'attendre à toutes espèces de mécomptes possibles : de là des opinions si diverses émises par les auteurs.

Le Dr Fosc dénie au contraire toute valeur à l'arsenic dans les maladies de la peau.

Son emploi est, dit-il : 1° irrationnel, parce qu'on administre ce médicament sans aucune distinction dans presque toutes les dermatoses et parce que dans l'immense majorité des cas, il ne produit que peu ou point de résultats favorables; 2° dangereux, parce que dans beaucoup de cas, ce médicament accroît la congestion des téguments, exaspère le prurit et peut même aggraver l'éruption. Rien n'est moins prouvé que la valeur réelle de l'arsenic dans les dermatoses.

Il est incontestable qu'il y a quelques formes de maladies de peau inflammatoires chroniques et peut-être quelques affections malignes qui sont modifiées en bien par l'emploi de l'arsenic à l'intérieur, mais dans la plupart des cas de maladies inflammatoires de la peau, le régime, l'hygiène, toutes les mesures rationnelles qui tendent à améliorer l'état général feront infiniment mieux que la médication arsenicale. (*New York dermat. Society*, 27 avril 1886).

Le Dr Prince Morrow (*J. of cut. dis.*, de juillet 1886) est de l'avis du Dr Fosc, il croit que l'on emploie beaucoup trop l'arse-

nic dans les maladies de la peau. Cependant on ne peut nier que cette substance n'exerce une action fort active sur les téguments. Les nombreuses éruptions qu'elle peut causer sont là pour le prouver. On ne saurait toutefois en conclure qu'elle possède une action thérapeutique marquée.

En Italie, une importante étude (*Sul Lichen Rosso*) du Prof. Alfonso Minuti parue en 1891, concluait : l'arsenic pris à l'intérieur est le remède souverain contre le lichen ruber sans vouloir nier la valeur des autres médicaments externes comme adjuvants de la thérapeutique.

Pour Unna (*Thérap. Générale des malad. de la peau*, trad. Doyon 1908) : « Quand un eczéma guérit avec la pommade de Hèbra ou qu'un lichen guérit avec l'arsenic, dans les deux cas, le prurit est calmé sans que ces remèdes possèdent en eux-mêmes des propriétés anti-prurigineuses » et un peu plus loin : « l'arsenic est l'agent thérapeutique par excellence des maladies de l'épithélium, des catarrhes secs de la peau et des affections squameuses, du psoriasis, du lichen plan, des lésions unguéales qui s'accompagnent d'hyperkératose, de l'acné. »

Dans une discussion au sujet du lichen plan parue dans *The British J. of Dermat.* déc. 1900, Malcolm Morris nous fait savoir : « Peut-être la méthode régulière habituelle est de commencer par donner de petites doses d'arsenic et d'augmenter graduellement la dose. Je ne donne maintenant jamais d'arsenic dans ces cas très sévères, parce que j'ai observé par expérience que l'arsenic ne produit pas de bon résultat. Je pense que les exemples dans lesquels l'arsenic paraît profitable sont ceux dans lesquels la nature est assez bonne que de les guérir par elle-même : l'arsenic a une réputation imméritée. »

Pourquoi faut-il que détrônant l'arsenic, cet auteur nous présente aussitôt après l'antimoine ou le biiodure de Hg. comme les plus profitables dans ces cas très sévères ? On ne voit pas bien pourquoi, en l'absence de toute donnée explicative, cette prédilection originale.

Plus près de nous, notons encore comme critiques de l'efficacité des arsenicaux minéraux contre le lichen de Wilson, l'opinion de Rasch (*Société Scandinave de Derm.* mai 1910, Ann. D. et S. de 1910 p. 411).

« Le traitement par des préparations arsenicales n'est pas toujours indiqué, la moitié des cas a été aggravé par un traitement arsenical modéré, ce sont presque toujours les nerveux qui ne supportent pas ce traitement, ceux-ci profitent beaucoup

mieux d'un traitement interne par des préparations de valériane. »

En 1919, dans le *Journal of cut. dis.* de mai, S. Feldmann fait de l'amélioration par l'arsenic un moyen de diagnostic des localisations buccales du lichen.

b) *Les arsenicaux organiques précurseurs des Salvarsans.*

Ainsi, après une période d'engouement justifié vers 1880 par les assurances d'Hebra et Kaposi et de Besnier, il semble que dans les années suivantes, les discussions se multipliant, les hésitations et les abstentions se fassent d'autant plus sensibles qu'elles nous faisaient revenir de plus loin ! Toutes ces hésitations nous paraissent suffisamment justifiées par le manque d'indications précises, la discordance forcée des résultats, enfin les accidents d'intolérance et le manque d'enthousiasme des expérimentateurs. Il ne fallait rien moins pour faire revivre la médication arsenicale dans ses diverses applications, que les belles découvertes d'A. Gautier (1899). Elles ont rénové la thérapeutique par l'arsenic en nous donnant dans les arsenicaux organiques des préparations riches en métalloïde et beaucoup moins dangeureuses pour l'organisme que tous les dérivés minéraux dont on avait fait abus. J'emprunte à l'article du Prof. A. Gautier (*Bull. Soc. Méd. des H.* du 18 nov. 1910) l'histoire de cette transformation.

« M. Danlos utilisait pour la première fois sur mon conseil les cacodylates dans les maladies de la peau. Ils furent reconnus par lui actifs dans le psoriasis et dans quelques autres affections cutanées traitées à Saint-Louis (dont le lichen, 1896).

Il raconte comment il a été amené à substituer aux cacodylates qui pouvaient aller jusqu'à intoxiquer les malades, quand pris par la bouche, les injections de cacodylate « les cacodylates qui s'altèrent par réduction dans l'estomac et y deviennent vénéneux résistent dans le tissu cellulaire sous-cutané. Mais comme les médecins continuaient, il décide avec son préparateur Mouneyrat à chercher d'autres composés et il obtient ainsi l'arrhénal ou monométhylarsinate disodique et avec lui les corps correspondants, l'anil, le benzylarsinate disodiques et d'autres.

« Ce sont des composés où, comme dans les arsenicaux ordinaires, l'arsenic imprime son caractère et ses puissantes aptitudes à l'édifice matériel dont il est l'âme. Mais dans ces nouveaux corps, l'action corrosive et toxique de cet élément est affaiblie considérablement sinon annihilée grâce à l'union directe de l'un de ses pôles attractifs avec le carbone qu'on lui présente. Par l'union de l'arsenic au carbone organique, sa pointe redou-

table a été émoussée et de corps très vénéneux on a fait des médicaments presque inoffensifs que l'on peut donner à des doses 20 et 40 fois plus fortes que celles qui sont mortelles pour les arsenicaux ordinaires.

On comprend ainsi pour quelles raisons ces précieux et nouveaux dérivés arsenicaux furent successivement essayés par les thérapeutes dans de nombreuses maladies et en particulier dans les dermatoses pour lesquelles l'arsenic s'était montré un médicament sinon toujours efficace, du moins depuis longtemps vanté par des maîtres célèbres comme Kaposi ou Besnier, qui en prescrivaient des cures intensives.

Ainsi, après les essais de Danlos, en 1896, qui en fit communication à la Société de Dermatologie (*Sur quelques prépar. arsenicales et leur emploi en dermat.*), on a vu les cacodylates et méthylarsinates vantés dans les dermatoses et le lichen en particulier, soit qu'on les administre par voie digestive soit par la voie sous-cutanée ou même intraveineuse. Nous devons citer à ce sujet Brocq (*la Pratique dermat.*) qui rapporte le fait que « Rille a traité trois cas de lichen plan par injections sous-cutanées de cacodylate de soude avec un certain succès ».

Tout dernièrement l'attention était attirée sur cette thérapeutique par l'article de P. Ravaut dans la *Presse Médicale* du 28 janvier 1920 : « *De l'importance des traitements internes en Dermatologie, l'emploi du cacodylate de soude à hautes doses et de l'hyposulfite de soude* », puis dans le même journal du 8 janvier 1921, celui de L. Cheinisse : « *Le cacodylate de soude à hautes doses contre la syphilis et certaines dermatoses* ».

Bien que dans ces deux articles il ne soit point fait mention explicite du lichen plan, ces deux auteurs insistent sur le fait qu'ils ont obtenu de bons résultats de leur thérapeutique dans de nombreux cas de dermatoses rebelles et en particulier dans des cas de prurigos. Ils semblent invoquer pour les expliquer une modification favorable du terrain sur lequel ces dermatoses évoluent : « Les améliorations constatées, écrit Ravaut, ne nous paraissent attribuables qu'aux modifications apportées dans l'économie par la thérapeutique et c'est surtout ce point que nous voulons mettre en relief. »

Il serait désirable, écrit-il pour terminer, de retrouver, par l'étude du sang et des humeurs, la preuve de ces altérations et reprendre par l'étude des réactions chimiques la solution d'une question qui ne repose actuellement que sur des données expérimentales et thérapeutiques.

Quel que soit le mécanisme invoqué pour justifier ces ré-

sultats, nous croyons que tant qu'il ne sera pas élucidé, nous ne pouvons pas omettre de les noter dans l'étude de la genèse du traitement du lichen plan par des dérivés de constitution chimique différente, mais dont « l'âme de l'édifice matériel » est toujours suivant l'expression d'A. Gauthier, l'arsenic.

De l'atoxyl, l'hectine et les autres dérivés arsenicaux apparentés au noyau benzénique, nous n'avons pas trouvé mention qu'ils aient été essayés dans le lichen.

L'extraordinaire enthousiasme pour une part justifié qui avait animé à partir de 1910 les expérimentateurs du Salvarsan d'Ehrlich, ne pouvait se calmer que dans de multiples autant que variés essais thérapeutiques. De même que l'atoxyl, l'arsacétine, l'arsaphénylglycine, l'hectine, etc. avaient été essayés dans maintes maladies d'origine parasitaire ou autre avec des résultats plus ou moins satisfaisants, le 606 devait tout naturellement subir les mêmes épreuves et plus nombreuses encore. Il semble, d'après le nombre et la valeur des appréciations recueillies des auteurs de divers pays, que ce produit ait acquis avec le 914, plus maniable, une place prépondérante sur tous les arsenicaux antérieurs dans quelques dermatoses, dans le lichen de Wilson, en particulier.

c) Les Salvarsans.

L'auteur qui nous paraît avoir le premier expérimenté le 606 dans les dermatoses ou du moins publié les résultats est Schwabe de Francfort. Dans un article « Ueber die Wirkung des Salvarsan auf Psoriasis und Lichen ruber planus », publié dans le *Münchener Medizinische Wochenschrift* de 1910, il écrit : « Nous avons injecté le 6 août un cas de lichen ruber planus universalis avec 0.50 d'arsenobenzol. Le résultat dans les premiers jours qui suivirent l'injection fut véritablement surprenant : rougeur vive d'abord et desquamation partielle des nodules de lichen plan, puis guérison rapide en une cicatrice pigmentée.

Mais au bout de 10 jours, récidence sous forme d'une éruption aiguë de nodules typiques.

Deux cas ultérieurs de lichen ruber des muqueuses ne montrèrent aucune modification après injection de 0,50 d'arsénobenzol. »

Il émet l'idée que, en conséquence, l'étiologie du psoriasis et du lichen pourrait être spirillaire comme Herxheimer l'aurait supposé lors du 10^e Congrès de la Société de Dermatologie de Francfort.

Il relate pour terminer l'amélioration qui se serait déjà amorcée 24 heures après une injection de 0,50 d'arsénobenzol.

Dans les *Abhandlungen über Salvarsan* du Prof. Ehrlich, 1911, p. 370, le Prof. Herxheimer, de Francfort, publie un cas de lichen ruber planus généralisé qui fut guéri par une seule injection de 0,50 d'arsénobenzol.

La même année (dans *Actas Dermo-Sifiliographica*, N° 4, p. 401), J. de Azua publie une observation d'un cas de lichen hypertrophique corné verruqueux remontant à dix années, aggravé depuis un an avec prurit insupportable, traité sans amélioration par la liqueur de Fowler à la dose de 25 à 35 gouttes par jour et amélioré considérablement et rapidement par deux injections intraveineuses de 606 pratiquées à cinq semaines d'intervalle, l'hypertrophie diminuée ayant cependant persisté.

La même année, R. Polland, de Gratz, publie (dans le *Wiener Kl. Wochenschrift* N° 31) un cas de lichen plan guéri par le Salvarsan administré sous forme de deux injections intraveineuses, l'une de 0,30, l'autre de 0,40 à 10 jours d'intervalle ; ce lichen généralisé à la peau et aux muqueuses buccales durait depuis quatre mois et fut notablement amélioré. Il ajoute que, d'après Verf, dans les affections telles que les psoriasis et le lichen ruber, où on ne peut s'attendre à une amélioration constitutionnelle solide que moyennant une certaine dose de Salvarsan, on ne doit pas hésiter à renouveler les injections.

L'année suivante, le même auteur écrit : « A propos des formes de lichen ruber planus verruqueux ou corné, papillomateux, tubéreux ou hypertrophique, ces formes offrent pour le traitement certaine difficulté ; malgré que la cure arsenicale puisse complètement échouer, il ne faut pas s'empêcher de recommencer une cure aussi bien interne avec la sol. de Fowler qu'avec des injections de cacodylate de soude. Il ajoute quelques conseils pour le traitement externe.

Dans une séance à Königsberg de la Nordostdeutsche dermat. Vereinigung du 17 janvier 1913, Scholtz présente un cas de lichen ruber plan et verruqueux qui est presque complètement guéri après une seule injection de Salvarsan et fait savoir qu'à sa clinique environ une douzaine de cas de lichen plan ont montré l'action thérapeutique extraordinairement rapide et active des injections intraveineuses de 606. « L'action est si éclatante, que la pensée nous vient que le lichen ruber peut être aussi une maladie à spirochètes. » Cependant il reconnaît qu'à l'examen des coupes de papules de lichen, la recherche des spirochètes est restée négative.

Sachs, à la séance de la Société de Derm. du 15 janvier 1913, à Vienne, présentait un malade de 50 ans atteint de lichen plan

et qui, au cours d'une cure arsenicale de deux mois alors qu'il présentait une éruption de lichen localisée au tronc et aux membres, présenta soudain une poussée sur tout le corps de papules de lichen ruber plan. Aux muqueuses des joues se trouvaient des efflorescences caractéristiques du lichen plan. Et il posait la question de savoir si, entre la réapparition aiguë et la thérapeutique arsenicale pouvait être établie une corrélation, ou si on pouvait envisager une sorte de réaction d'Herxheimer.

A quoi Finger répondait que la réaction d'Herxheimer ne pouvait être envisagée dans ce cas car elle serait apparue dès les premières doses. (*W. K. W. Sitzung*, 15 janvier 1913.)

Il nous semble intéressant de rapprocher de ce cas, sans que nous puissions en tirer de conclusion, les cas suivants et aussi l'observation XXV, que nous devons au Dr Legrain.

A la Société Française de D. et S. du 25 janvier 1921, MM. Queyrat et Rabut présentèrent à la discussion le fait que chez une syphilitique traitée par les injections répétées d'arsenicaux, était apparu un lichen plan buccal caractérisé histologiquement et cliniquement. M. Milian fit la remarque qu'il avait observé deux fois un lichen plan buccal à éléments bulleux, chez des femmes syphilitiques en plein traitement arsenical.

Oppenheim (*Wiener Klin Wochft*, 1913, N° 5) présente un cas d'éruption aiguë de lichen généralisée à tout le corps qui a rétrocedé sous l'influence des injections arsenicales (?) sauf quelques plaques isolées, dont l'une située en la place d'un lichen atrophique.

En France, le Dr Ravaut, frappé de l'innocuité du Néosalvarsan, surtout en dehors de la syphilis, s'employait dès 1913, à l'hôpital Saint-Louis, à traiter un certain nombre de dermatoses par le Néosalvarsan. Les résultats qu'ils a obtenus sont en grande partie rassemblés dans la thèse de Mlle Lavergne (1914), et sont à l'avantage de la méthode.

En 1914, MM. Queyrat et Pinard (*Bull. de la Soc. de D.*, 7 mai 1914) remarquent une très notable amélioration chez un malade atteint de lichen plan auxquels ils avaient tenté une réaction de syphilis douteuse par une injection de 0,30 d'arsenobenzol et s'étaient demandé si le lichen plan ne pourrait pas bénéficier de la médication salvarsanique.

S. Covisa (*L. plan de Wilson : éléments circinés : résistance remarquable à la médication arsenicale. Actas Dermo. Sf.* oct. nov. 1914, p. 33) présente le cas d'une femme de 27 ans, extrêmement nerveuse, affligée d'un lichen plan typique ayant débuté un mois avant le traitement, caractérisé par un violent

prurit de l'abdomen et par une éruption à éléments circinés. Le traitement entrepris d'abord par la liqueur de Fowler, jusqu'à intolérance à 40 gouttes, puis par les injections de liqueur de Fowler tous les deux jours, 1 c.c. à 1/5, qui amenèrent une recrudescence, fut enfin continué par les injections intraveineuses de Néosalvarsan. A la 5^e injection, disparition complète de l'éruption. Continuation du traitement arsenical par les injections quot. de 0,05 de cacodylate de Na: à la 11^e injection, nouvelle poussée. Suspension ultérieure à la 22^e injection, en raison du peu de résultat obtenu.

In Journ. of cut. dis. 1919 (octobre), relation du congrès américain de Dermat., le rapporteur, Prof. E. Graham Little, de Londres, disait : « Comme nous sommes ignorants de la cause du lichen, le traitement en est nécessairement empirique. J'ai personnellement le plus de confiance dans une combinaison d'arsenic et de Hg, comme l'Enesol, en injections intramusculaires à la dose de 2 c.c., tous les deux jours et continuée pendant environ six semaines dans la plupart des cas. Cela a très bien réussi à tous les stades de la maladie. Aussi bien dans les cas aigus et intenses que dans les cas chroniques, le prurit cède généralement en moins d'une semaine de traitement. J'ai essayé dans plusieurs cas, les injections de Salvarsan, mais suis venu à préférer l'Enesol.

Dans la discussion, le Dr Zeisler disait qu'il avait abandonné le traitement arsenical, quoique sachant qu'il était possible de faire disparaître un lichen par ce traitement, mais que les effets en étaient si irritants qu'il croyait que les malades étaient mieux sans arsenic.

Le Prof. Thibierge expérimenta, au début de 1919, les injections de Néosalvarsan mais sans avantage appréciable.

En 1920, le Prof. Dind, de Lausanne, dans un mémoire original sur le lichen plan, publié dans les N^{os} 6 et 7 des Annales de Dermatologie et Syp. (1920) relate quelques observations de succès dûs au 914 et conclut que l'action si manifeste du médicament dans le traitement du lichen milite en faveur de l'hypothèse de son origine infectieuse, c'était la même thèse que le Prof. Thibierge avait soutenu de son côté la même année dans son article du *Paris Médical* du 27 nov, 1920 : « Conception générale du lichen de Wilson ».

La thèse de Wigniolle (Paris 1921) conclut explicitement : « Le Novarsénobenzol nous paraît être actuellement le médicament le plus actif et donnant les meilleurs résultats dans les lichens subaigus. On l'emploiera encore avec grand profit dans

les formes hypertrophiques relativement récentes. La dose initiale sera faible et la dose totale inférieure à 3 grammes environ. Cette médication ne supprime pas les traitements symptomatiques classiques qui seront surtout appréciés au début du traitement. Dans les formes localisées seulement aux organes génitaux, on s'en tiendra aux préparations arsenicales moins actives (liqueur de Fowler, cacodylate de soude) et aux traitements externes locaux.

CONCLUSIONS

Comme on a pu le voir à la lecture de l'histoire du traitement du lichen par les arsenicaux autres que les salvarsans et arsénobenzènes, les appréciations sont diverses et partant décevantes pour qui veut agir en toute connaissance de cause.

A côté de cas bien nettement favorables, il y a eu des insuccès publiés qui en supposent de nombreux passés sous silence. Nous ne parlons pas des nombreux cas d'intolérance médicamenteuse dus à la nécessité des hautes doses si souvent proclamée.

Ces insuccès ne peuvent nous étonner et nous confirmer plutôt dans le choix des salvarsans puisque, d'après ce que nous disions dans le chapitre précédent, les arsenicaux minéraux ne sont point classés dans la catégorie des anti-infectieux mais sont seulement considérés comme des modificateurs de la nutrition : ils sont par cela même frappés d'impuissance relative vis-à-vis du lichen parce qu'ils ne peuvent que modifier le terrain et ne peuvent prétendre atteindre l'agent causal.

Au contraire, dans la revue que nous avons passée des cas de lichen traités par les arsénobenzènes et les salvarsans en particulier, nous n'avons vu aucun auteur s'élever contre la médication, bien plus, l'action du médicament fut telle dans certains cas que pour deux auteurs, Schwabe et Scholtz, il est à présumer que l'étiologie du lichen pourrait être spirillaire. C'est l'opinion que nous avons plusieurs fois citée de Dind et du Prof. Thibierge. Il nous semble donc, qu'à part les cas extraordinaires, et inexploqués d'ailleurs, de Sachs, de Queyrat et Rabut et de Milian, nous soyons autorisés de penser que le Salvarsan est un médicament de choix contre le lichen. Les diverses observations que nous citons à la suite nous assurent dans cette voie.

OBSERVATION I

Jeanne G..., 40 ans. Excellent aspect de santé, bon état général, sans passé pathologique ni antécédents héréditaires cutanés, mère morte

à 62 ans d'hémorragie cérébrale, père mort à 59 ans de tumeur au foie.

Se dit en parfaite santé habiuelle et seulement nerveuse et sensible.

Pas de signes de syphilis. Bien réglée habituellement. A été prise brusquement, en juillet 1922 et sans cause notable, d'une éruption de petites papules au niveau du membre supérieur droit, intéressant toute la région du pli de coude et la face antérieure de l'avant-bras droit, s'arrêtant à un travers de main au-dessus du poignet puis au niveau de la face postérieure du coude vers le bord radial, éruption rouge et très prurigineuse qui a duré pendant un mois.

Pendant que disparaissaient spontanément et peu à peu ces éléments éruptifs en apparaissaient de nouveaux identiques aux précédents au niveau de la jambe gauche surtout nombreux à la face externe, respectant le creux poplité, ne descendant pas au niveau du cou-de-pied.

Eruption également aux régions symétriques de la jambe droite mais moins intense.

A ce moment, un médecin consulté a traité la maladie comme un eczéma variqueux avec pommade à l'innotyol, tisane dépurative, gouttes d'hamamelis.

Au bout de quelques semaines, le prurit qui avait d'abord été quotidien ou presque n'apparaît plus que par poussées espacées, mais l'éruption est en progression constante : les papules au niveau des foyers primitifs se conglomèrent pour former des plaques très rouges mais toujours sèches, des éléments isolés sont apparus le long de la face antérieure des cuisses et sur l'abdomen mais beaucoup moins florides qu'au niveau des jambes, les crises prurigineuses sont devenues si intenses que le sommeil est impossible.

Dans ces conditions, la malade consulte le D^r Legrain qui la traite d'abord par les injections sous-cutanées de cacodylate de soude (0,10 par injection), 12 injections furent ainsi pratiquées quotidiennement sans aucune amélioration ni du prurit ni de la dermatose.

Nous sommes alors à la fin d'octobre 1922. Devant l'échec du cacodylate, le D^r Legrain prescrit une potion à base d'arséniate de soude qui est administrée pendant près de trois semaines et un traitement externe. Le prurit n'est aucunement amélioré.

La malade est alors traitée par l'autohémothérapie, 5 injections jusqu'au 18 décembre. On n'obtient aucun résultat favorable.

Le 5 janvier 1923, c'est-à-dire après cinq mois d'insuccès par diverses médications, alors que l'éruption n'a aucunement regressé, le D^r Legrain décide de mettre la malade au traitement par les injections intraveineuses de 914.

On injecte d'abord 0,15, puis 0,30, puis 0,45 à raison d'une injection tous les huit jours.

A la 2^e injection, les démangeaisons sont disparues complètement. A la 3^e injection, l'amélioration de l'éruption est déjà sensible : desquamation furfuracée, aplatissement des papules, pas de formation de nouvelles papules, augmentation du nombre des macules résiduelles.

Cette amélioration est presque totale à la 6^e injection pratiquée le jeudi 8 février.

A aucun moment on n'a dépassé la dose de 0,45. Actuellement, le 14 février, on constate un affaissement général des papules des jambes qui étaient les plus résistantes, une desquamation très fine et adhérente de leur surface; en maints endroits, des macules de la dimension d'une lentille, d'une teinte violacée ou brunâtre, plus un seul point rouge enflammé.

Une 7^e et dernière injection à 0,45 est pratiquée ce jour.

La malade se loue fort du traitement après une période si longue de souffrance (6 mois).

Revue un mois après, la malade peut être considérée comme complètement guérie.

Conclusion. — Guérison en un mois et demi d'un lichen de Wilson attaqué en pleine évolution avec 0,15, puis 0,45 de Néosalvarsan : disparition complète du prurit à la 2^e injection, soit une dizaine de jours après le début du traitement : lichen dont le début remonte à cinq mois et qui a été un échec absolu successivement pour le traitement au cacodylate, à l'arséniate de Na, à l'autohémothérapie.

OBSERVATION II

Camille R..., 46 ans. Sans passé pathologique jusqu'en 1920 où elle est entrée à l'hôpital Saint-Louis alors qu'elle était au 3^e mois d'une grossesse, pour une maladie de Dühring survenue les jours précédents. Traitée par le Dr Touraine par les injections intra-veineuses de Novarsénobenzol, à raison de 12 piqûres toujours à 0,15, les 8 premières à 2 jours d'intervalle, repos de 5 à 6 jours et les 4 dernières à 2 jours d'intervalle.

A la 2^e ou 3^e piqûre, le prurit de la maladie de Dühring avait rétrocedé et il ne se formait déjà plus de nouvelles bulles.

La grossesse fut normale, l'accouchement sans incidents, l'enfant est actuellement vivant et bien portant.

La malade était sortie de l'hôpital peu de temps après son accouchement, guérie de sa dermatose.

Brusquement, il y a un an et demi, l'apparition aux deux jambes face externe surtout, de papules très prurigineuses, sans vésicules ni bulles qui se sont multipliées en l'espace de moins d'une semaine jusqu'à atteindre une région de l'étendue d'une large paume de main avec, disséminées en dehors des limites et très irrégulièrement quelques papules typiques de lichen de Wilson : contours polygonaux, sécheresse, sensation de dureté, surface polie et coloration si spéciale violacée qu'on rencontre souvent aux membres inférieurs chez des sujets un peu variqueux. La chronicité de ce cas dont on peut parler étant donnée la longue évolution et sa lenteur explique la lichénification de certains groupes de papules.

La modération du prurit a fait que la malade n'est venue à la consultation du Dr Legrain que sur les recommandations d'une infirmière.

Elle a ainsi reçu d'abord 12 piqûres, à raison de 3 par semaine, de cacodylate de soude sans éprouver d'amélioration.

Le 18 Février, elle reçoit une première injection intraveineuse de 0,15 de Novars.

Le 21, une seconde injection également de 0,15. Elle revient le 25 nous voir et nous dit que le 22 au soir, un peu plus de 24 h. après l'injection, elle a eu une poussée de prurit généralisé à tout le corps, analogue à celui que la malade se reconnaissait au niveau de ses jambes et en même temps une éruption en tous points semblable, dit-elle, mais que nous n'avons pu constater. Cette éruption aurait duré jusqu'au 24 au soir et se serait éteinte spontanément vers minuit. A l'examen, le 25, on ne trouve plus trace de cette poussée mais à la partie inférieure des cuisses, nous constatons l'existence de quelques éléments isolés qui semblent vouloir étendre ainsi l'éruption primitive vers de nouveaux territoires.

Cependant, on pratique une troisième injection de Néosalvarsan à 0,15.

La malade revient trois jours plus tard, soit le 28 Février et nous dit qu'environ 4 à 5 heures après sa précédente injection, elle a eu de nouveau une poussée d'éruption et de prurit qui n'a duré que jusqu'au lendemain matin et a été moins généralisée que la précédente car elle n'est apparue qu'au niveau des bras.

A la suite de cette poussée, elle a ressenti une notable amélioration de sa maladie, la nuit du 27 au 28 a été la première depuis un an et demi pendant laquelle elle ait pu dormir le mieux et le plus longtemps possible. Aussi malgré ces petits incidents, elle est résolue à poursuivre le traitement.

Une quatrième injection est donc faite à 0,15. Mais celle-ci a été suivie de vomissements, de bouffées de chaleur à la face, incidents

que nous avons pensé être dus à une intolérance arsenicale et qui nous ont déterminé à suspendre les injections. D'ailleurs, quand la malade est revenue une huitaine de jours après, elle nous a accusé une disparition complète du prurit, nous avons constaté que son éruption de lichen était bien améliorée, la teinte moins franche, plus régressive, les papules à contours fondus et imprécis et nous avons considéré cette malade comme guérie au moins temporairement.

Conclusion. — Amélioration sensible d'une éruption de lichen de Wilson datant d'un an et demi par 4 injections à 0,15 de Novar. Disparition complète du prurit après la troisième injection, soit une dizaine de jours après le début du traitement. Réaction aux 3 dernières injections sous forme d'éruption prurigineuse plus ou moins généralisée pour deux d'entre elles et pour la quatrième sous forme d'accidents digestifs et circulatoires que nous rattachons à une intolérance arsenicale, le plus vraisemblablement. Résistance absolue de ces cas à un traitement précédent par 12 piqûres de cacodylate.

OBSERVATION III

Mademoiselle Andréa B., 19 ans, modiste, vient à la consultation du D^r Lortat-Jacob, le 6 Février 1923, pour une éruption de lichen plan généralisé d'environ un mois et demi.

A. H. Grand'mère a eu dès l'âge de 40 ans un eczéma chronique des mains et avant-bras.

A. P. Rougeole dans l'enfance.

Appendicite opérée vers 1912.

Gale contractée pendant la guerre (contamination par la literie de son frère soldat) et bien traitée.

La menstruation s'est établie à l'âge de 15 ans avec difficultés (règles douloureuses et peu abondantes). Habituellement bien réglée pendant 4 à 5 jours jusqu'à il y a 3 mois, depuis lors, les règles ne durent plus que deux jours et sont très peu abondantes.

Nervosisme habituel : Douleurs névralgiques faciales surtout intenses pendant une quinzaine de jours avant l'éruption actuelle et pour lesquelles la malade prenait jusqu'à 3 cachets par jour de divers analgésiques. Un dentiste consulté ne put incriminer la dentition.

Hygiène défectueuse, travaille tout le jour dans un sous-sol à la lumière artificielle, rentre chez elle aux repas, ce qui nécessite des voyages quotidiens en métro depuis Passy jusqu'à Montmartre.

Fin décembre 1922, à la suite d'excès de travail, débute l'éruption actuelle par une plaque de la largeur d'une pièce de cinq francs en-

viron, de petites papules rouges sèches et très prurigineuses située au niveau de la région supéro-interne de la cuisse gauche.

Consécutivement, apparition de nouveaux éléments au niveau d'un bras, puis extension à toute la face interne puis externe des cuisses, peu à la face postérieure, distribution en bandes linéaires le long de la face interne des 2 bras, bien symétriquement et descendant jusqu'aux poignets où la finesse du derme permet de saisir l'aspect le plus typique, le plus conforme aux descriptions des papules du lichen de Wilson. Bref, généralisation en une dizaine de jours. Rien aux muqueuses buccale et gingivale.

L'éruption s'accompagne d'un prurit intense se manifestant d'abord vers midi dans le métro, dit la malade, puis à nouveau le soir et la nuit « rendant la vie très pénible ».

La malade nous fait remarquer enfin que, dès le début de cette éruption, ses névralgies si douloureuses qui duraient depuis une quinzaine sont instantanément et complètement disparues.

Traité 15 jours après le début par son médecin qui lui prescrit une potion arsenicale et l'application de diverses pommades (oxyde de zinc puis procuta) sans aucune amélioration, elle est envoyée à la consultation du Dr Lortat-Jacob et mise au Novars à 0,15 le 6 février. Une deuxième injection est faite le 11, une troisième le 14, une quatrième le 18 février, toutes à 0,15 de Néosalvarsan.

Après la deuxième injection, le prurit du métro de midi est disparu complètement, celui du soir en régression. La malade a déjà l'impression que l'éruption « se sèche » elle exprime l'apparition de fines squames furfuracées et adhérentes au niveau de plusieurs éléments. De plus l'éruption serait un peu moins rouge.

Elle accuse la sensation de fourmillements généralisés surtout nocturnes.

Après la troisième injection, il n'est plus question de prurit, l'éruption est devenue rose jaunâtre, les papules sont affaissées en partie, moins dures, partout en régression notable. Les fourmillements qui avaient suivi la deuxième injection ne sont pas réapparus.

La quatrième injection montre une progression de l'amélioration, une cinquième injection est faite le 25 après laquelle nous n'avons pas revu la malade.

Conclusion. — Amélioration très sensible et rapide d'un lichen de Wilson généralisé typique datant de un mois et demi ayant résisté à un traitement par potion arsenicale. Disparition du prurit complète à la troisième injection, c'est-à-dire une dizaine de jours après le début du traitement. Les injections n'ont jamais dépassé la dose de 0,15.

Coïncidence avec l'apparition de l'éruption de la disparition brus-

que de crises névralgiques durant régulièrement depuis une quinzaine de jours.

OBSERVATIONS DU PROF. DIND, DE LAUSANNE, citées dans les *Ann. de D. et IS.*, 1920 N° 6 et 7.

« Depuis quelques années, j'ai recouru aux injections de Néosalvarsan (ou de ses succédanés) dans le traitement méthodique des cas de lichen ruber et de lichen de Vidal aussi bien dans la clientèle personnelle que dans mon service hospitalier. Ici le relevé de quelques cas :

OBSERVATION IV

M. H... Raphaël, négociant à Paris, 1914. Depuis 2-3 mois éruption généralisée, très prurigineuse de lichen ruber plan. L'affection qui avait résisté aux traitements antérieurs cède à deux injections endoveineuses de Néosalvarsan (au total 0,40 de Novar).

OBSERVATION V

M. B... Louis, 53 ans, 12 Février 1914. Lichen plan aigu, généralisé avec lésions buccales. Traitement : 2 fois par jour, une injection (0,05) endoveineuse de Néosalvarsan. Le 22 Février, la guérison est acquise.

OBSERVATION VI

M. D..., Médecin, 60 ans. Eruption généralisée discrète cependant de lichen annulaire survenue 2 ans après la guérison d'une plaque de névrodermite ayant duré plusieurs années. Trois injections (0,2) de néosalvarsan, guérissent l'éruption. Chez ce malade, l'affection, après avoir disparu pendant quelques années, a récidivé sous la forme de deux placards névrodermitiques symétriques (face externe des jambes).

OBSERVATION VII

M. Ch... Aimé, 22 ans, éruption très étendue de lichen plan datant de 4 ans, pratiquées entre le 24 Octobre et le 9 Novembre 1914, cinq injections de Néosalvarsan (0,3) ont raison de la dermatose.

OBSERVATION VIII

Mme G... Léa, couturière, souffre de lichen plan généralisé de date récente, 4 injections de N. (0,03) faites entre le 18 Juillet et le 2 Août 1915 guérissent la malade.

OBSERVATION IX

M. C... Angelo, 37 ans. Eruption générale (extrémité céphalique

réservée) de lichen plan, sur les flancs gros placards psoriasiformes. Prurit de lichen plan. Du 17 au 24 Juillet 1915, je lui fais 5 injections endoveineuses de Néosalvarsan (0,10). Au départ du malade, les lésions, antérieurement turgescentes, sont flétries : le prurit a disparu.

OBSERVATION X

Mme M... Louise, 34 ans, syphilitique, souffre depuis 5 mois d'éruption papuleuse (papules isolées) de lichen plan, très prurigineuse. Du 22 Novembre au 4 Décembre 1915, je pratique 6 injections endoveineuses de N. S. à 0,15, puis 3 injections à 0,45. La guérison est acquise, définitive, quelques semaines plus tard, sans autre intervention.

OBSERVATION XI

Mme Z... Elisabeth. Lichen plan généralisé sous réserve des surfaces plantaires, palmaires et de l'extrémité céphalique datant de 2 ans. 2 injections de Néosalvarsan (0,30) en Avril 1915, puis une injection pareille en Juin améliorant considérablement la malade qui se prête d'ailleurs difficilement à un traitement régulier.

OBSERVATION XII

Mme G... Julia, 34 ans. Eruption de lichen plan du tronc auquel s'ajoutent deux placards aux régions poplitées : la dermatose date de 10 mois. Prurit prononcé. Du 24 Mai au 21 Juin, je pratique 8 injections 0,30 de Néosalvarsan endov. Le 7 Juin, la guérison est complète.

OBSERVATION XIII

M. L..., étudiant, 24 ans, se présente le 5 Novembre 1917, porteur d'un placard de lichen plan sur le dos du pied droit; le prurit intense rendant la vie odieuse (le malade a décidé de se suicider) et le travail impossible. Ce malade a été traité par 26 médecins avant de recourir au Dr Narbel, mon ancien chef de clinique.

Le Dr Narbel fait le 7 Novembre une injection de 0,30 de Néosalvarsan, puis le 13 Novembre, 1, 5, et 11 Décembre, des injections pareilles à 0,45.

Dès le 14 Novembre, le prurit disparaît et le 17 Janvier 1918, pigmentation réservée, toute lésion a disparu.

En Juillet 1918 et Juin 1919, récurrences légères (quelques papules) sur le même point qui cèdent chaque fois à une injection (0,45) de Néosalvarsan.

« Je m'arrête là jugeant inutile de multiplier les cas, ce que je pourrais faire aisément, car j'estime ainsi avoir fourni la preuve de la

valeur grande du traitement antiparasitaire (arsenic) lorsque ce médicament parasiticide est appliqué dans sa forme la plus énergique.

Je m'en voudrais cependant de ne pas dire que tous les cas n'obéissent pas aussi fidèlement et aussi profondément au traitement arsenical... Cette variabilité de résistance n'a rien d'extraordinaire, elle se rencontre dans la syphilis comme dans la tuberculose. »

RESUME DES OBSERVATIONS TIREES DE LA THESE

DE Melle LAVERGNE, PARIS, 1914

Traitement par le Néosalvarsan des Tuberculides du Lichen Plan et du Psoriasis; Observations prises dans le service du Dr Ravaut, 1913.

OBSERVATION XIV

Femme de 41 ans, pas de signes de syphilis. Lichen plan généralisé avec lésions buccales, remontant à 2 mois et demi, guéri en l'espace d'un mois et demi par 6 injections de Néosalvarsan intraveineuses à 0,30, 0,60, 0,75, 0,90 et 0,75. Régression plus tardive du lichen jugal à la quatrième piqûre cicatrisé rapidement par les deux dernières.

Disparition complète des accès prurigineux, intenses et répétés à la troisième injection.

Etat général nettement amélioré.

OBSERVATION XV

T..., âgée de 69 ans. Aucun signe de syphilis. Guérison d'un lichen plan généralisé persistant depuis 5 mois avec prurit continu avec paroxysmes, par 6 injections de N. S. en l'espace d'un mois et demi aux doses de 0,30, 0,45 puis 0,60 $\times$ 3 et 1 de 0,45 à 8 jours d'intervalles.

Disparition totale du prurit à la deuxième injection. Amélioration de l'éruption sensible à la troisième injection, achevée à la sixième (macules pigmentées).

L'effet moins rapide pour des lésions lichéniennes buccales est néanmoins évident à partir de la cinquième piqûre, guérison complète par la sixième.

Etat général heureusement influencé.

OBSERVATION XVI

Femme âgée de 33 ans. Pas de syphilis. Début d'éruption fin Août 1913, éruption dans l'ensemble peu confluent.

Traitement à partir du 26 Novembre 1913 : 5 injections concentrées de 8 jours en 8 jours, 0,30, 0,40, 0,60, 0,75 et 0,90.

Conclusion. — Guérison par 4 injections de 914, soit en l'espace d'un mois, d'un lichen plan affectant la malade depuis 3 mois. Disparition du prurit à la troisième injection. Amélioration du lichen plan buccal à partir de la quatrième.

OBSERVATION XVII

Lichen plan et lichen orné. Homme âgé de 24 ans. Ant. hérédit. 0. Pas de signes de syphilis. Excellente santé.

Conclusion. — Guérison d'une éruption de lichen plan remontant à deux mois et d'une plaque de lichen hypertrophique datant de cinq ans par 5 injections de 914, aux doses de 0,45, 0,60, 0,75, les deux dernières après un mois d'interruption. (absence du malade) à 0,75 et 0,90, injections espacées de 8 jours.

La deuxième injection entraîne la disparition absolue des accès prurigineux.

Chute des croûtes de la plaque de lichen hypertrophique et effacement de l'éruption du tronc dès la première injection.

Au cours des deuxième et troisième injections, disparition totale des croûtes, affaissement de la plaque de lichen hypertrophique encore légèrement infiltrée, cicatrisation des éléments lichénieux du tronc, amélioration de l'éruption des membres inférieurs.

Sous l'influence des deux dernières injections, désinfiltration complète de la plaque de lichen corné qui persiste sous forme de tache fortement pigmentée, à surface lisse. Guérison complète des autres localisations éruptives.

OBSERVATION XVIII

Lichen plan avec spinulosisme.

H... âgé de 32 ans. Aucun signe de syphilis. Depuis 10 ans, accès de prurit saisonnier, sans éruption, apparition en Mai 1913 d'un lichen plan étendu qui a évolué durant un mois puis est resté stationnaire. Lésions buccales manifestes.

Sur le bas-ventre, aspect particulier des éléments qui répondent à la variété lichen spinulosus.

Conclusions. — Amélioration considérable d'une éruption de lichen plan datant de 7 mois, par une série de 6 injections de 914 à 8 jours, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75 et deux à 0,90 : les modifications des lésions, très lentes, ne sont apparues qu'à la troisième injection.

Guérison complète du lichen plan buccal amélioré à partir de la cinquième injection.

OBSERVATION XIX

Homme âgé de 43 ans sans antécédents personnels. Lichen plan

datant de 4 mois réparti sur le tronc et les membres inférieurs, à papules et plaques typiques, accès de prurit peu intenses et espacés, évolution constante. Lésions buccales et linguales.

Traité par 6 injections intraveineuses de Néosalvarsan, deux à 0,45. une troisième à 0,60 mal supportée à 8 jours d'intervalle. Interruption de 15 jours, reprise à 0,75 puis deux dernières piqûres à 0,90 à 8 jours d'intervalle.

Résultat. — Arrêt de l'évolution de l'éruption après la première piqûre.

Après la deuxième piqûre, disparition des accès prurigineux, effacement de l'éruption du tronc, desquamation et désinfiltration des plaques lichéniennes du membre inférieur droit.

Inefficacité de la troisième piqûre. Les quatrième, cinquième et sixième piqûres achèvent la guérison. Un mois après la cessation du traitement, les lésions du lichen plan buccal sont complètement guéries, les lésions cutanées remplacées par des macules pigmentées.

OBSERVATION XX

Homme de 37 ans. Lichen plan généralisé datant de 2 mois. Plaques conglomérées en certains points, infiltrées, surélevées de teinte vive et très prurigineuses. Lésions buccales.

Traité par une série de 6 injections intraveineuses de Néosalvarsan faites aux doses de 0,45, 0,60, 0,75 et trois de 0,90.

Résultat. — Disparition absolue du prurit à la suite de la deuxième injection. Les plaques lichéniennes des poignets sont alors complètement affaissées, désinfiltrées et desquamantes.

A la troisième injection, état maculeux des plaques lichéniennes des poignets. Les éléments du tronc et des membres inférieurs complètement aplanis sont moins confluents. Début de régression au niveau du point commissural du lichen buccal.

Au cours des quatrième, cinquième et sixième injections, amélioration continuée progressive, mais lente.

Revu un mois après, amélioration persistante.

Conclusion. — Guérison d'un lichen plan généralisé, datant de deux mois par six injections de 914 soit en l'espace d'un mois et demi. Amélioration très sensible d'un lichen plan buccal modifié à partir de la troisième injection.

OBSERVATION XXI

Lichen plan atrophique

G... Alfred, 18 ans. Lichen plan atrophique. Pas d'antécédents notables.

Le malade présente à son entrée dans le service, le 14 Janvier 1914, un lichen plan lingual dont il ne peut préciser la date de début, et plusieurs éléments de lichen plan atypique localisés aux parties antéro et postéro-inférieures du thorax dont l'époque d'apparition remonte, pour les plus anciens à cinq ans, pour les plus récents à cinq mois.

L'éruption est survenue sans cause apparente et a été accompagnée, à son apparition, de quelques démangeaisons.

Depuis, un léger prurit vespéral réapparaît à l'occasion de grandes fatigues, mais ce sont des accès de courte durée séparés par de longs espaces d'accalmie.

Les lésions linguales très importantes recouvrent la face dorsale, les bords latéraux, la pointe de la langue; très confluentes, épaisses, blanc-jaunâtre, elles sont d'autant plus accentuées qu'elles sont plus éloignées de la partie médiane de la langue. Au toucher, la muqueuse linguale donne une impression de grande rugosité et apparaît en plusieurs endroits comme dépapillée.

Le malade n'accuse aucune sensation prurigineuse ou autre.

Les faces jugales internes, la face postérieure des lèvres sont indemnes de toute localisation de cette nature.

Sur le tronc, les éléments lichéniens disséminés à la partie antéro-inférieure droite du thorax, au-dessus du mamelon gauche, à la région lombaire, apparus il y a 5 ans à quelques mois d'intervalle et ayant toujours persisté depuis, sont très spéciaux.

Au nombre de 5 à la partie antérieure, 6 à la partie postérieure du thorax, ils se présentent sous l'aspect de disques de la dimension d'une pièce de 50 centimes et au-dessous à centre déprimé et pigmenté, à zone annulaire limitante en relief, décolorée, blanc mat, au niveau de laquelle l'épiderme semble aminci, plissé.

Il y a cinq mois, apparition, dans le voisinage des premières lésions, d'un semis de taches lenticulaires offrant les mêmes modifications épidermiques atrophiques et dans lesquelles le malade retrouve le mode de début des éléments anciens.

Sur la jambe gauche, à la partie interne du plateau tibial, un élément lichénien type de la dimension d'un gros pois violacé à surface squameuse, très prurigineux.

Traitement. — Le malade est traité à partir du 15 Janvier 1914 par une série de 6 injections intraveineuses concentrées de Néosalvarsan, faites de 8 en 8 jours aux doses de 0,45, 0,60, 0,75 et trois de 0,90, toutes tolérées sans aucune réaction.

A la deuxième piqûre, cessation complète du prurit au niveau de la plaque lichénienne de la jambe gauche qui desquame et se déco-

lore, modification des éléments de lichen atrophique du tronc qui s'aplanissent.

A partir de la quatrième piqûre, on peut observer une amélioration appréciable du lichen lingual dont les trainées opalines, moins épaisses et plus espacées, laissent apparaître des îlots rosés de muqueuse réparée.

Sur le tronc, les éléments lichéniens, complètement aplanis, désinfiltrés, sont de teinte voisine de la normale, de nombreuses taches atrophiques sont disparues et les plaques minuscules restantes sont en voie de régression.

Ces modifications continuent au cours des cinquième et sixième piqûres, et une semaine après la dernière injection on peut constater, au niveau du tronc, la régression totale des éléments de lichen plan atrophique et la disparition des traces opalines de la muqueuse linguale et de l'état scléreux de la langue.

Conclusion. — Disparition d'éléments de lichen plan atrophique datant de 5 ans par l'action de six injections de 914 en l'espace d'un mois et demi. Guérison absolue d'un lichen plan lingual très marqué, l'amélioration n'étant apparue qu'à la quatrième injection.

OBSERVATION XXII

(Observation recueillie et aimablement communiquée par M. le Prof. Thibierge.)

Lichen de Wilson à début très rapide et à extension considérable. Amélioration relativement lente par l'arsénobenzol.

Mademoiselle B..., âgée de 25 ans, après une longue période de surmenage dans des ambulances et des foyers de soldats, est prise, vers le 15 Septembre 1921, d'une éruption qui débute par un pied et s'étend assez rapidement aux diverses régions du corps et pour laquelle elle suit des traitements très variés. Un médevin la considère comme atteinte de gale et lui fait appliquer une pommade au polysulfure qui exaspère le prurit; un autre attribue l'éruption à l'usage prolongé des conserves de viande et la soumet au régime lacto-végétarien.

Cette éruption provoque un prurit extrêmement considérable et entrave le sommeil.

Lorsque je la vois pour la première fois, le 28 Novembre 1921, elle est couverte depuis le cou jusqu'aux poignets et aux cous-de-pied d'une éruption typique de lichen de Wilson, à éléments d'un rouge intense, formant par places des plaques étendues, légèrement saillantes; certaines parties des membres particulièrement les plis des coudes,

sont couvertes d'une nappe rouge continue. On voit même des éléments papuleux sur le dos et sur la paume des mains.

Je prescriis une pâte mentholée et de la valériane à l'intérieur et je commence, dès le 29 Novembre, une série d'injections de novarsénobenzol aux doses suivantes :

29 Novembre 0 gr. 15; 2, 6, 9 Décembre 0gr. 30; 13, 16, 20, 23 Décembre 0 gr. 45.

Interruption de 10 jours pendant un voyage.

3 Janvier 0 gr. 45; 6 Janvier 0 gr. 30.

Les premières injections ne produisent pas de modifications sensibles dans l'état des lésions cutanées et dans le prurit. A partir du 13 Décembre, le prurit commence à diminuer légèrement, l'éruption pâlit et devient moins saillante; le 20 Décembre, le prurit a continué à diminuer progressivement, le sommeil est presque bon, les éléments éruptifs ont pâli et s'affaissent.

A partir de ce moment et malgré l'interruption passagère du traitement, l'amélioration s'accroît. A partir du 25 Décembre, le prurit est très tolérable; il persistera cependant à un léger degré pendant tout le mois de Janvier et le commencement de Février.

Le 6 Janvier il n'y a plus de saillies papuleuses; l'épiderme a seulement conservé un aspect brillant dans les points correspondant aux papules; la peau a pris une coloration brune marquée au niveau de toutes les lésions, coloration qui diminue progressivement à partir de la fin de Janvier et ne disparaît qu'au bout de 6 mois environ.

L'état général est bien meilleur qu'avant le traitement qui a été très bien supporté.

OBSERVATION XXIII

(Due à l'obligeance du Prof. Thibierge.)

Lichen de Wilson étendu et disséminé; amélioration dès la première semaine. Guérison en 3 semaines.

Madame S..., âgée de 50 ans environ, vient me consulter le 21 Décembre pour une affection prurigineuse ayant débuté par les cuisses au mois d'octobre précédent. Elle a été traitée sans succès pour la gale et n'a pas suivi d'autre traitement.

Elle est atteinte de lichen de Wilson, à éléments typiques, formant des groupes peu étendus, sans tendance ni à l'atrophie, ni à l'hypertrophie; les éléments occupent les cuisses, principalement la droite, la région de la ceinture et la région intermamillaire; on en voit quelques-uns au niveau des poignets. Quelques taches blanches sur la face interne de la joue droite.

Je prescriis l'usage d'une pâte au menthol, à l'acide phénique et des injections de novarsénobenzol.

La malade reçoit 0,15 de novarsénobenzol le 23, 0,30 les 28 et 31 Décembre, 0,30 le 3 Janvier 1922, 0,30 le 6 Janvier, 0,30 le 10, 0,30 le 13, 0,45 le 17.

Dès la troisième injection, le prurit disparaît et les lésions commencent à s'affaïsser, cette modification est très nette aux avant-bras. Le 13 Janvier, tous les éléments sont complètement aplanis; au siège des papules, l'épiderme a, par places, conservé un aspect brillant, la rougeur est remplacée par une teinte brunâtre peu accusée.

Les injections ont été bien supportées; seule, celle du 3 Janvier, après laquelle la malade avait un peu mangé le soir, a été suivie d'un mouvement fébrile (39° dans la nuit, 38° 5 le lendemain matin).

OBSERVATION XXIV

(Due à l'obligeance du Prof. Thibierge.)

Lichen de Wilson datant de 3 mois. Amélioration extrêmement rapide (dès la première semaine du traitement) et guérison complète en moins d'un mois par l'arsénobenzol.

Madame F..., âgée de 35 ans environ, est atteinte depuis 3 ou 4 mois d'une éruption très prurigineuse qui a débuté sur les côtés du thorax et s'est étendue sur le reste du tronc et sur les membres.

A consulté à plusieurs reprises un dermatologiste qui a prescrit des pommades au camphre et au menthol avec ou sans soufre, puis une pommade à l'acide phénique et à l'acide tartrique qui a causé une sensation de brûlure très vive. A abandonné tout traitement depuis quelques jours.

Le prurit très marqué, persiste toujours et empêche le sommeil.

Lorsque je la vois le 6 Janvier 1923, je constate un lichen de Wilson très étendu. Les lésions paraissent en voie de disparition sur le tronc où elles sont réunies en groupes étalés; mais elles y sont encore très prurigineuses.

On voit sur les cuisses de nombreuses papules brillantes rouges, très prurigineuses, les lésions sont moins abondantes sur les membres supérieurs.

Aucune lésion de la muqueuse buccale. En raison du nervosisme de la malade, je prescris du valérianate d'ammoniaque et une pâte mentholée faiblement phéniquée.

Je fais en outre des injections de novarsénobenzol :

8 Janvier 0 gr. 30; 15 Janvier 0 gr. 45; 22 Janvier 0 gr. 60; 29 Janvier 0 gr. 60; 5 Février 0 gr. 60.

Dès le 15 Janvier il y a une amélioration notable, la malade a moins de prurit et n'a plus besoin d'appliquer la pâte antiprurigineuse. Le sommeil est redevenu normal.

Le 22, le prurit a disparu, les éléments se sont affaîssés sensiblement.

Le 29, les éléments continuent à s'effacer.

Le 5 Février, il ne reste plus que des macules peu apparentes.

Les deux dernières injections (29 Janvier et 5 Février) sont suivies d'une sensation prononcée de fatigue pendant 5 à 6 jours, mais la malade est obligée de faire des travaux assez fatigants.

Le 12 Février, les macules sont peut-être plus foncées qu'il y a huit jours.

On cesse tout traitement.

OBSERVATION XXV

Cette observation qu'a bien voulu nous confier M. le Dr Legrain, n'est certes point apparemment en faveur de notre thèse. Elle n'en est que plus intéressante. Elle est à rapprocher des cas publiés par MM. Queyrat, Rabut et Milian et que nous avons rapportés plus haut. Nous croyons aussi devoir en rapprocher ou souligner le rapprochement possible avec les exacerbations de prurit et d'éruption (ceux-là momentanés) que nous avons notées chez notre malade de l'observation II, à la suite de deux injections intercalaires du traitement.

M. X..., 26 ans. Roséole le 27 Octobre 1920. Wasserm. positif. Traitement du 27 Octobre 1920 au 15 Octobre 1921.

3 séries de Novarsénobenzol, total 11 gr. 55 : cyanure de Hg 0,70; huile grise 0,88.

Le Wassermann et le Hecht sont négatifs après la première série de novarsénobenzol.

Le traitement est repris du 12 Novembre 1921 au 2 Avril 1922 par 1 série d'injections de novarsénobenzol; 20 injections de cyanures; 6 injections d'huile grise.

Au mois d'Avril 1922, le malade vient consulter pour une tache blanche de la muqueuse jugale qu'il croit une plaque leucoplasique. Il s'agit d'une lésion située sur la muqueuse jugale tout à fait en arrière face à la dernière molaire. Cette lésion de couleur blanche est si nettement arborescente que le diagnostic de lichen est évident.

Le malade commence une série de novarsénobenzol en Avril : 0,45, 0,60, 0,75, 0,90 × 3.

Interruption d'un mois et nouvelle série en Juillet : 0,45, 0,60, 0,75 × 3.

Au cours de cette série, apparition de lésions cutanées typiques de lichen : poussée muqueuse (buccale, génitale et anale) et cutanée intenses avec apparition de prurit d'abord léger (pendant la durée du traitement) puis plus intense par la suite.

Ne sachant de quoi il s'agissait, le malade interrompt le traitement à 0,17 de cyanure et 3 fr. 30 de novarsénobenzol.

A dater de la fin de la série, le prurit devient intolérable à tel point que le malade ne pouvait dormir qu'avec 0,05 d'extrait thébaïque.

CHAPITRE III

Critique de l'Emploi du Novarsénobenzol et des arsenicaux dans le lichen Wilson

LES INCONVENIENTS

1° *Accidents propres au 914.*

Ce peuvent être les accidents d'intolérance du 914 chez les sujets même sains en apparence.

Ils sont exceptionnels avec la technique préconisée par Ravaut des injections concentrées surtout si on a soin d'examiner les appareils d'élimination et le cœur de ses malades et de prendre les précautions habituelles (malades à jeun, diète relative dans la journée, décubitus des premières heures) encore que certains la aient même réduites aux prescriptions digestives.

2° *Exacerbations ou apparition de lichen à la suite du traitement.*

Peut-on qualifier d'accidents imputables au novar l'apparition du lichen pendant des traitements arsénobenzoliques comme dans les observations de Queyrat, de Milian, du D^r Legrain (obs. XXV). Nous ne pouvons croire que le 914 soit capable, à lui seul, de déterminer l'apparition d'un lichen, pas plus que « le grattage n'était capable, comme le veut Jacquet, de déterminer, à lui seul, l'éruption ». Nous pensons plus volontiers que, dans ces cas, la maladie était en puissance et aurait pu s'extérioriser d'un instant à l'autre sous l'influence de quelque choc thérapeutique ou autre. Nous manquons d'une explication autorisée à ce sujet.

3° *Certaines formes de Lichen sont des contre-indications.*

Depuis longtemps, la médication par les arsenicaux a été contre-indiquée d'une manière générale dans les dermatoses suraiguës. C'est ce qu'en 1886, nous trouvons relaté dans les opinions déjà citées de Fosc, du D^r Prince Morrow, de Keyes, de Malcolm Morris, etc...

Brocq (in *La Pratique Dermat.* 1902), écrit : « L'arsenic nous a paru utile dans certaines formes torpides et rebelles de cette affection (le lichen). Nous le croyons beaucoup moins efficace, peut-être nuisible dans les formes suraiguës et sur ce point, nous nous rapprochons beaucoup de l'opinion des auteurs anglais (Malcolm Morris et Pringle).

C'est encore ce qu'écrivent les D^{rs} Thibierge et Legrain dans leur Précis de Thérapeutique des Maladies de la Peau : « L'arsenic ne doit jamais être donné au moment des poussées inflammatoires intenses ou d'exacerbations des dermatoses (p. 8, note 1).

Nous nous abstiendrons donc d'employer le novarsénobenzol dans les cas de lichen aigu, c'est-à-dire à extension rapide, à rougeur vive, à prurit intense, à infiltration de la peau, à éléments typiques minuscules, nombreux simulant le pityriasis rubra et qui sont les papules acuminées.

Dans ces cas, le Prof. Thibierge nous conseillait la soustraction de quelques centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien conformément à la méthode qu'il a préconisée avec P. Ravaut en 1905.

L'application de pommades calmantes, glycerolé d'amidon, pommade au menthol jointe aux prescriptions diététiques susceptibles de diminuer le nervosisme sont autant de mesures qui permettront d'attendre le moment opportun où on pourra entreprendre la cure arsenicale.

4° *On a accusé l'arsenic de développer la Pigmentation résiduelle.*

C'est là un sérieux grief contre la médication arsenicale en général. Voyons les opinions à ce sujet :

Lavergne dans sa thèse de 1883 disait :

« Aux points occupés antérieurement par l'éruption, les téguments n'ont plus la coloration normale. Ils sont fortement pigmentés. Cette pigmentation forme des taches de couleur variable, jaunes ou brunâtres, parfois presque noires, véritables marbrures qui reproduisent les contours des plaques primitives du lichen plan. Elle se produit toujours. On ne saurait incriminer ici le traitement par l'arsenic. Nous n'en voulons pour preuve que l'obs. III. La malade n'avait jamais pris d'arsenic et cependant sa peau, après la guérison, était fortement pigmentée. Peut-être l'arsenic exagère-t-il la pigmentation, mais il ne la produit pas. »

Nous retrouvons pareille opinion dans les écrits d'Hallopeau. Brocq est non moins explicite :

« Abandonné à lui-même, le lichen plan peut guérir spontanément après un laps de temps variable, presque toujours assez long. Les papules et les plaques subissent alors un processus graduel de régression; le centre s'affaisse, se pigmente, pigmentation ordinairement légèrement brunâtre, mais ainsi que l'ont bien spécifié de nombreux auteurs anglais. Galloway, Malcolm Morris entre autres, ainsi que nous l'avons observé nous-même, elle peut arriver à la teinte brun sépia et même à la teinte pres-

que franchement noire, sans que le malade n'ait jamais pris d'arsenic. Toutefois, on doit reconnaître qu'elle semble être surtout prononcée quand les malades ont été traités par ce médicament. »

Quoiqu'il en soit, il nous semble qu'avec la méthode des injections intra-veineuses de Novars, cette superpigmentation ne sera plus à craindre à cause de l'administration massive et brusque d'arsenic, cette superpigmentation nous semblant, à priori, fonction de la prolongation du traitement. On comprend combien il est délicat d'en avoir une preuve manifeste.

5° *On a accusé la médication arsenicale de provoquer l'apparition de bulles et de formations hyperkératosiques dans le lichen.*

C'est ce que nous assure Brocq (in *La Prat. Derm.*) :

« On a voulu attribuer la formation de bulles pemphigoides à l'influence du traitement arsenical (dans certains cas assez rares mais surtout dans les formes aiguës). Cette hypothèse ne nous paraît guère soutenable, car il existe, dans la science, des cas de lichen plan compliqué de bulles chez des malades qui n'avaient jamais pris d'arsenic. D'ailleurs Jarisch et d'autres histologistes ont fait remarquer avec juste raison que la bulle quand elle se produit n'est que l'exagération d'une lésion anatomique des plus fréquentes dans la papule typique du lichen plan. »

Quant aux formations hyperkératosiques, elles nous permettent de rappeler l'exemple cité par Hallopeau à la séance de Dermat. du 3 mai 1900 :

« J'ai présenté en 1889 à la réunion des Médecins de Saint-Louis et en 1885 à la Société de Dermat. plusieurs malades atteints de lichen hyperkératosique prédominant aux extrémités. Je n'ai pas noté qu'ils eussent pris de l'arsenic. »

Nous ne croyons terminer mieux cette question qu'en citant l'opinion de Darier :

« Dans ces conditions (administration de l'arséniate de soude à hautes doses progressives jusqu'à 0,001 mmgr. 5 par jour, ou des injections quotidiennes de 0,005 à 0,012 d'arsénites) l'arsenicisme est à prévoir : on risque en dehors de troubles digestifs, de crampes et de fourmillements de voir survenir de l'hyperkératose palmaire et plantaire et d'exagérer beaucoup la pigmentation des macules ou même de provoquer une mélanodermie. Les injections intra-veineuses de novarsénobenzol n'ont pas les mêmes inconvénients, mais ne sauraient être prescrites sans réserves. »

LES AVANTAGES

Nous en déduisons déjà deux importants de ce qui précède : le degré d'hyperpigmentation ou d'hyperkératose attribué peut-être à tort d'ailleurs aux arsenicaux serait en tout cas moindre avec la pratique des injections intra-veineuses de Novarsénoben-zol.

Nous pouvons ajouter la monotonie moindre de ce traitement que des prescriptions journalières et prolongées des solutions arsenicales. Le nombre d'injections pratiqués comme on a pu le voir dans nos observations ne dépasse guère en général, la demi-douzaine. Faites à des intervalles soit de trois ou quatre jours, soit de huit, elles seront facilement acceptées par les malades.

L'efficacité rapide et profonde du traitement néoarsénical contre le prurit d'abord qui cède habituellement en une dizaine de jours, parfois plus tôt même, contre l'éruption dont la durée n'excède plus guère un mois et demi à deux mois est l'avantage capital sur toutes les médications qui ont été mises en œuvre contre cette maladie.

Sur la méthode hydrothérapique de Jacquet dont nous ne connaissons pas personnellement l'efficacité, elle a au moins l'avantage de la commodité et du meilleur prix.

Elle permet enfin, de mieux suivre l'évolution de l'affection par le retour régulier et assez interrompu des malades, de doser plus rigoureusement par la voie intra-veineuse l'utilisation du médicament, que par la voie digestive ou parentérale, enfin, si on admet une part importante à l'élément nerveux dans la genèse du lichen, l'appareil et le manuel des injections intraveineuses de 914 n'est point hors de proportion dans l'esprit des patients avec l'étrangeté de leur affection.

CHAPITRE IV

Doses et Modes d'Administration

Il est souhaitable que les observations de lichen de Wilson traité par le novarsénbenzol se multiplient afin d'en pouvoir tirer des déductions générales valables au point de vue des doses nécessaires et suffisantes en des cas donnés. Nous n'avons pas la prétention, en effet, devant le petit nombre de celles que nous avons tenu à rapporter le plus complètement possible d'édifier des règles précises et définitives d'administration du médicament.

Nous nous contenterons des propositions suivantes :

1° Il n'est point nécessaire, dans beaucoup de cas, d'après nos propres observations, celles des professeurs Dind et Thibierge

et suivant la pratique du D^r Lortat-Jacob, de porter les doses utiles de Néosalvarsan jusqu'à 0,75 et même 0,90, comme l'ont été systématiquement pratiquées les injections hebdomadaires rapportées dans les observations de Mademoiselle Lavergne. Nous avons eu personnellement satisfaction avec des doses de quinze centigr. répétées tous les 3 à 4 jours. La tolérance en sera plus grande.

2° Ne pouvant tirer de conclusion sur la facilité plus ou moins grande qu'a de rétrocéder un lichen d'apparition récente ou un lichen ancien même corné et hypertrophique, nous leur opposerons indistinctement des doses variant de 0,15 à 0,30 au début, quitte à augmenter la dose par la suite jusqu'à 0,45 suivant le résultat obtenu.

3° Si nous n'obtenons aucune amélioration après une administration totale de 3 à 4 gr. de Néosalvarsan nous penserons à un cas de Lichen réfractaire à la médication, comme il est des cas de syphilis qui, malgré des traitements judicieux et persévérants, poursuivent leur évolution maligne et nous interrompons la médication progressivement. Nous ne connaissons pas aujourd'hui personnellement de cas qui soient restés insensibles.

CONCLUSIONS

1° En l'absence de vérification bactériologique ou expérimentale, nous ne pouvons que supposer avec MM. Thibierge en France, Dind en Suisse, Schwabe, Herxheimer et Scholtz en Allemagne, que le lichen de Wilson se présente, par certains caractères comme une maladie d'origine infectieuse, peut-être à spirochètes, probablement à agent individuel propre.

2° L'efficacité thérapeutique des arsenicaux minéraux et des arsenicaux organiques autres que les arsénobenzènes nous apparaît beaucoup moins rapide et profonde dans le lichen de Wilson que celle des dérivés arsénobenzéniques, nommément les Salvarsans. Nous basons cette appréciation sur nos observations et sur les écrits des auteurs.

3° Toutes les variétés du lichen de Wilson sont traitées avec succès par le Novarsénobenzol même les formes chroniques hypertrophiques et dans une observation, la forme atrophique. Mais il est prudent d'exclure de cette thérapeutique les formes suraiguës où l'arsenic peut causer des accidents.

4° L'examen de certaines observations (observation XXV et celles de MM. Queyrat et Milian) nous a montré que le Novarsé-

nobenzol, agent curateur efficace, n'a pas d'action préventive contre l'apparition du lichen de Wilson.

5° Il est inutile d'employer les doses élevées que l'on prescrit habituellement dans la syphilis. Nous avons eu des succès avec des injections de 0,15 à 0,45 au maximum répétées à des intervalles de 3 à 4 jours. La tolérance en est ainsi plus assurée. Le retour plus fréquent des malades permet mieux aussi de suivre l'évolution de la maladie et de juger de l'opportunité des doses.

6° La pratique des injections intra-veineuses par son manuel avant elle, à modifier l'élément nerveux, résultat ou cause parti-opératoire est de nature, mieux que les médications prônées cipante de la maladie.

7° Il est à souhaiter que les observations de lichen de Wilson traitées par le Novarsénobenzol se multiplient afin de pouvoir préciser encore les modalités d'administration et assurer les résultats. Les inconvénients de la méthode nous paraissent négligeables, ses avantages, au contraire, véritablement éclatants.

Vu : *Le Doyen*
ROGER

Vu : *Le Président de la Thèse*
JEANSELME

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de Paris
D^r APPEL

BIBLIOGRAPHIE

- Azua (J. de).* — Lichen hypertrofico corneo verrugoso tratado par 606. Actas dermo syphiliografica, Avril-Mai 1911.
- Brocq et Jacquet.* — La pratique dermatologique, tome III, 1902.
- Brocq.* — Sur le lichen Ruber. — Etude critique du mémoire P. G. Unna. Annales de D. et Syph. 1886.
- S. Covisa.* — Lichen plan de Wilson : éléments circonés, résistance remarquable à la médication arsenicale. Actas dermo. Syphiliografica, Oct.-Nov. 1914. A. D. S. 1916-17, p. 149.
- L. Cheinisse.* — Le cacodylate de soude à hautes doses contre la syphilis et certaines dermatoses. Presse Médicale, 8 janvier 1921.
- Darier.* — Précis de Dermatologie 1909.
- Dantos.* — Sur quelques préparations arsenicales et leur emploi en dermatologie. Société de O. et S. 1896.
- Prof. Dind (de Lausanne).* — Essai sur le lichen, la lichénification névrodermites, névrodermie de Brocq-Jacquet, prurigo vulgaire de Darier, prurigo diathésique de Besnier) leur caractère histologique, biologique et leur traitement. Annales de D. et S., Juin et Juillet 1920.
- Samuel Feldmann.* — Lichen acuminatus : treatment. Journ. of C. Dis. 1919.
- Fosc.* — Valeur de l'arsenic dans les maladies de la peau (New-York dermat. Society, 27 Avril 1886) A. D. et S. 1886, p. 741.
- Hallopeau et Hennocque.* — Communication à la Société de Dermat. Séance du 3 Mai 1900 « Sur un cas de lichen de Wilson hyperkératosique des extrémités avec lésions buccales et mélanodermie arsenicale.
- W. A. Hardaway.* — Sur la question de l'utilité de l'arsenic dans les maladies de la peau. Journ. of Cut. dis., Août 1886, p. 233.
- Herxheimer (Frankfort).* — Abhandlungen über Salvarsan, 1911, p. 370.
- Jadassohn (Bern).* — Beitrage zur Kenntniss des Lichens, nebst einiger Bemerkungen zur Arsenotherapie. — Zeitschrift zu Ehren von Moritz Kaposi. 1900.
- Kaposi.* — Traité des maladies de la peau, trad. Besnier et Doyon, art. lichen t. I, p. 623.
- Köbner.* — Lichen ruber exsudatif guéri par les injections sous-cutanées d'arsenic. Berliner Klin. Woch. 13 Déc. 1880.

- Lavergne*. — Contribution à l'étude du lichen plan. Thèse Paris 1883.
- Mlle J. Lavergne*. — Traitement par le Néosalvarsan des tuberculides, du lichen plan et du Psoriasis. Thèse de Paris 1913-1914.
- E. Graham Little*. — Lichen Planus. Journal of cut. dis. 1919.
- Malcolm Morris*. — Discussion in : Lichen Planus, its variations, relations and imitations (The British Journal of Dermatology, déc. 1900, p. 439).
- Mayor et Pantry*. — Revue Médicale de la Suisse romande. 15 Juin 1886.
- A. Minuti*. — Sul Lichen Rosso. Florence 1891.
- Dr Prince Morrow et Dr Edwards Keyes*. — De l'arsenic dans les maladies de la peau. Journal of cut. dis. Juillet 1886, p. 218.
- Oppenheim*. — Wiener Kl. Wochenschrift 1913, N° 5 page 196.
- Polland*. — Ueber seltene Formen von Lichen ruber planus und ihre Behandlung. Dermatologische Wochenschrift, N° 9, Sept. 1913.
- Polland*. — Lichen ruber planus durch Salvarsan geheilt. Wien K. Wochenschrift 1912, N° 31.
- Rasch*. — Traitement du lichen plan. Société Scandinave de Dermat. Mai 1910. A. de Det. S. 1910, p. 411.
- P. Rabaut*. — L'importance des traitements internes en Dermatologie: l'emploi du cacodylate de soude à hautes doses et de Phyposulfite de soude. Presse médicale, 28 Janvier 1920.
- Sachs*. — Un cas de lichen aigu traité par les injections arsenic. Wiener Kl. W. 1913, N° 10, p. 307.
- Scholtz*. — Lichen ruber planus und verrucosus der nach einer Salvarsaninjektion fast völlig abgeheilt ist. Nordostdeutsche dermatologische Vereinigung, Königsberg (Archiv. für D. und S. 1913).
- Schwabe*. — Ueber die Wirkung des Salvarsans auf Psoriasis und Lichen ruber planus. Münchner Mediz. Wochenschrift 1910, p. 187.
- Sutton*. — The symptomatology and treatment of some variant forms of lichen Planus. The Journal of the American Medical Association, 17 Janvier 1914.
- Thibierge*. — Conception générale du lichen de Wilson. Paris Médical du 27 Novembre 1920.
- Thibierge et Legrain*. — Précis de thérapeutique des maladies de la Peau, 1922.
- P. G. Unna*. — Thérapeutique générale des maladies de la peau, trad. Doyon 1908.
- E. Vidal*. — Traitement interne du lichen. Ann. de D. et S., 25 Mars 1886.

Weyl. — Bemerkungen zur Lichen Planus. Deutsch. Mediz. Wochenschrift, 1886, N° 36.

Wigniolle (Marcel). -- La localisation génitale du Lichen de Wilson. Thèse Paris, 1921.



533

THE HISTORY OF THE

REIGN OF

CHARLES THE FIRST

BY

JOHN BURNET

OF THE UNIVERSITY OF OXFORD

IN TWO VOLUMES

LONDON

Printed by J. Streater, at the Sign of the Gun, in St. Dunstons Church-yard

1679