



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE

174

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

M. BENOIT

Ancien externe des Hôpitaux
Croix de guerre. Médaille des épidémies

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

ET BIOLOGIQUES

SUR LES

ARSÉNOTHÉRAPIES

DE LA SYPHILIS

AU COURS DE LA GROSSESSE

Président : M. JEANSELME, *professeur*



PARIS

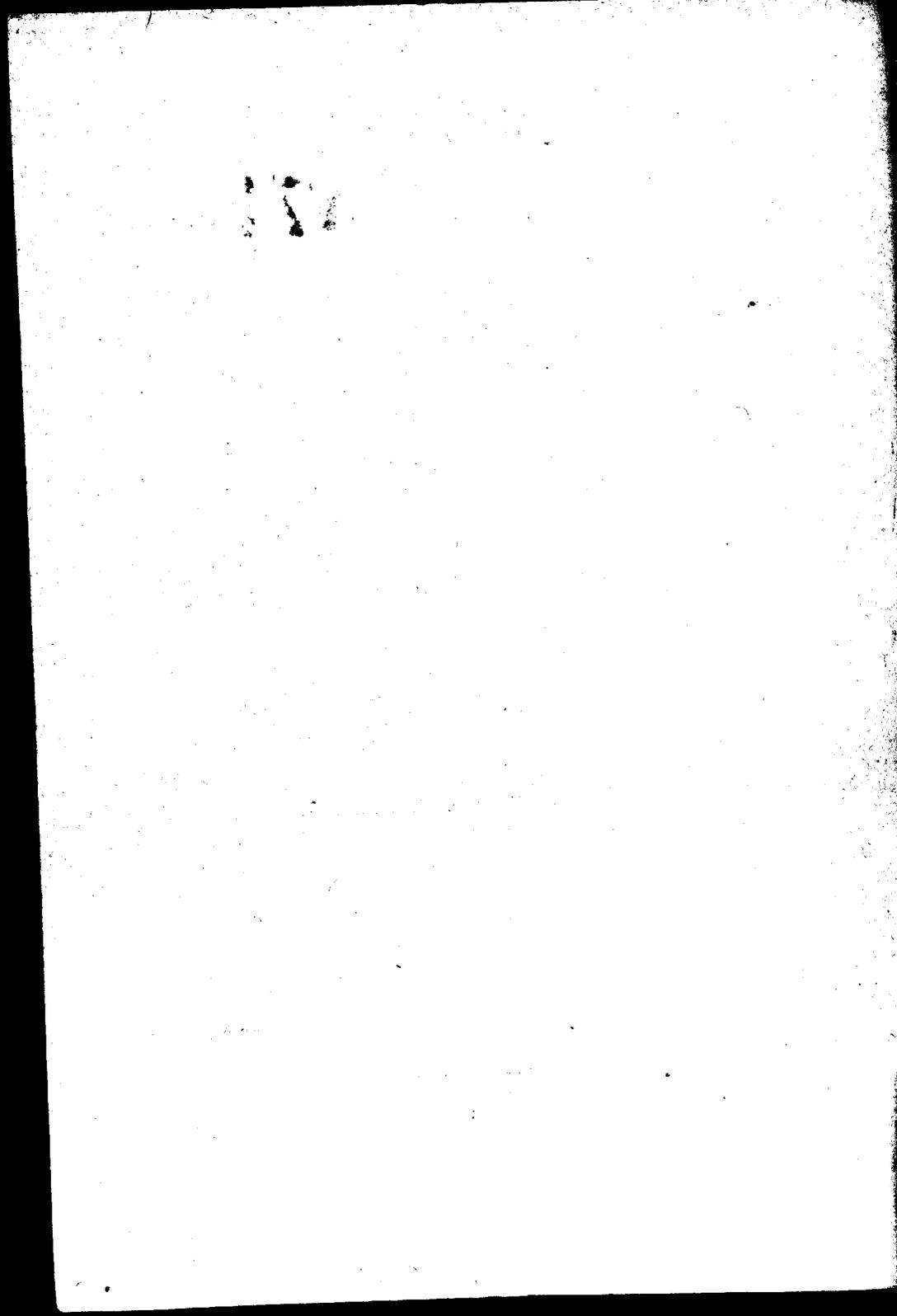
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1923

wa
A. T. 3. 11



THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

Anatomie	MM NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	CH. RICHEL
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANCON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	MARCEL LABBE
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
	MARFAN
	NOBECOURT
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	CLAUDE
Clinique des maladies des enfants	JEANSELME
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	PIERRE MARIE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	TEISSIER
Clinique des maladies du système nerveux	DELBET
Clinique des maladies contagieuses	LEJARS
Clinique chirurgicale	HARTMANN
	GOSSET
Clinique ophtalmologique	DR LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUÉ
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	SEBILÉAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LE LORIER	RETTERRER
ALGLAVE	FIESSINGER	LEMIERRE	RIBIERRE
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	ROUSSY
BAUDOÛIN	GOUGEROT	LERÉBOULLET	ROUVIERE
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LERI	SCHWARTZ(A.)
BRANCA	GUENIOT	LEVY-SOLAL	STROHL
CAMUS	GUILLEIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CHIRAY	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
CLERC	LAIGNE-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRE	LANGLOIS	PHILIBERT	
DESMAREST	LARDENNOIS	RATHERY	

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

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur JEANSELME

Professeur de clinique des maladies
cutanées et syphilitiques
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

*En le remerciant du grand hon-
neur qu'il nous a fait en acceptant
la présidence de cette thèse et en
l'assurant de notre profonde re-
connaissance et de notre respec-
tueux attachement.*

•

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

*En témoignage de mon inalté-
rable reconnaissance.*

A MA FAMILLE ET A MES AMIS

•

A M. LE DOCTEUR V. CATHALA

Accoucheur de l'Hôpital Saint-Louis
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous le prions d'agréer ici le témoignage de notre vive gratitude et de notre profonde reconnaissance, et le remercions de nous avoir aimablement autorisé à puiser dans les nombreux documents cliniques accumulés dans son service.

A M. LE D^r M. POMARET

Chef de laboratoire de la Faculté
à l'Hôpital Saint-Louis

Qui a bien voulu nous guider de ses conseils et faciliter notre tâche au cours de notre travail expérimental.

Hommage de profonde reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

**MM. les Professeurs F. WIDAL, P. LECÈNE,
BAR, M. LABBÉ.**

**MM. les D^r MAUCLAIRE, professeur agrégé,
M. PINARD, SEZARY, FLORAND, WIART,
ROUX-BERGER, CATHALA, LEMAITRE**

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES
ET BIOLOGIQUES
SUR
LES ARSÉNOTHÉRAPIES
DE LA SYPHILIS
AU COURS DE LA GROSSESSE

INTRODUCTION

Nous avons eu l'idée d'entreprendre ce modeste travail sur les effets de l'arsenic organique chez la femme enceinte spécifique pendant notre séjour à la maternité de l'hôpital Saint-Louis.

Ce n'est pas la première fois qu'une œuvre du même genre a été entreprise sur un sujet analogue. Depuis une quinzaine d'années en effet le traitement de la syphilis au cours de la grossesse par les arsénobenzols a suscité un très grand nombre de travaux. De très nombreuses statistiques mettant en balance les résultats des différents traitements qui se succédaient furent publiées, en particulier par les services où ce traitement avait commencé de recevoir un début de spécialisation. Toutefois ce travail a été conçu sur un plan différent. Il porte sur un assez grand nombre de femmes et est réparti sur plusieurs années.

Nous avons compulsé toutes les observations de femmes spécifiques entrées à la maternité de Saint-Louis du 1^{er} janvier 1920 au 1^{er} janvier 1923. On juge d'autant mieux les résultats d'une méthode et leur constance que celle-ci a subi l'épreuve du temps. A première vue il sera donc aisé de se rendre compte de la valeur des résultats.

Nous ajouterons que ce travail ne nous a point paru inopportun en un temps où un nouveau corps très actif : le Bismuth, commence d'être employé sur une large échelle. Nous n'avons pu trouver d'observations de femmes traitées par ce corps et ses composés, et nous laisserons à d'autres le soin d'établir une comparaison ultérieure.

Nous avons publié tous les résultats obtenus, succès et échecs, tout en nous réservant de discuter ces derniers de manière approfondie avant de les faire entrer dans le passif du bilan que nous établirons, et après nous être efforcé d'en dégager les causes et les procédés susceptibles d'y pallier.

Etant donné les progrès considérables de la syphilis au cours de ces dernières années, les conséquences redoutables de cette affection sur la natalité, il importe d'adopter les procédés les plus efficaces dans la lutte menée contre ce fléau social, même s'il comporte quelques risques et surtout quand ces risques sont minimes par rapport aux résultats acquis, justifiant amplement le bien fondé de la méthode.

Avant de publier les observations, avant de les commenter il ne sera peut-être point inutile de faire

un bref résumé des résultats publiés jusqu'à ce jour suivant les différentes méthodes employées. Il ne sera que plus aisé de se rendre compte de leur valeur respective.

CHAPITRE PREMIER

Caractères particuliers de la syphilis pendant la gestation et historique des différents traitements et de leurs résultats

La gravité de la spécificité au cours de la gestation et son influence néfaste sur cette dernière sont suffisamment connues pour qu'il soit besoin d'insister bien longuement. Parmi les nombreux avortements que nous pouvons constater dans l'observation de tous les jours on peut affirmer qu'une bonne moitié d'entre eux est due sans conteste à la syphilis laissée sans traitement ou défectueusement traitée. Il est également loisible de constater que la fréquence de ces avortements est d'autant plus grande que l'affection est plus jeune dans son évolution. « le maximum au maximum répond au plus jeune âge de la diathèse, c'est-à-dire approximativement à sa première année » (Fournier.)

Voici du reste le résumé de la statistique fournie par cet auteur à l'appui de ses assertions.

Sur 239 grossesses dont 176 se terminent par des avortements ou des accouchements prématurés avec enfants morts :

88 avortements pendant la première année de la gestation.

34 pendant la seconde.

17 pendant la troisième.

Les 7 autres se répartissent sur un total de 11 et dans une proportion uniformément décroissante.

Ici sur 180 avortements ou accouchements prématurés avec enfantsmorts plus de moitié sont de nature spécifique indiscutable et survenue chez des femmes non traitées ou insuffisamment traitées. La réaction de B. W., pratiquée *post-abortum* dans la majeure partie des cas s'est presque toujours montrée positive.

Nous n'avons par contre trouvé que six enfants vivants issus de souche indiscutablement syphilitique. Il est à noter que sur ces six enfants trois présentaient à la naissance des altérations pathognomoniques, telles que gros foie, grosse rate, pemphygus, cyanose, qu'ils étaient en état de mort apparente et qu'ils furent difficilement ranimés, les autres paraissaient sains, ils étaient issus de parents également sains lors de la conception. Dans ces cas en effet le père contractait la maladie au cours des derniers mois de la grossesse et la transmettait à la mère vers la fin de la gestation.

Voici du reste leur histoire clinique :

Première observation. — Mme L..., septembre 21, accouché le 14 septembre en ville chez une sage-femme agréée. Un avortement en 1912, un accouchement en 1916, avec fille



morte à 11 mois d'albuminurie. L'enfant présente une affection du derme. Cyanosé à la naissance. Le liquide amniotique était sale. L'éruption dont nous venons de parler est du type bulleux. Crevées, les bulles donnent irruption à un liquide jaunâtre puis présentent une croûte adhérente. Le maximum de l'éruption siège à la plante des pieds, à la face interne des cuisses et aux poignets. Quelques bulles au niveau des narines. Rien sur le thorax. Le foie est volumineux. Splénomégalie. Corriza quelques jours plus tard. Le B. W. de la mère est positif. L'enfant mis au traitement vit et reprend son poids de naissance le 11^e jour (Poids 2.600 grs.)

Deuxième observation. — Mme R..., 29 ans. V-pare. Première grossesse à terme, avec enfant mort à trois mois; 2^e grossesse à terme avec enfant mort à 6 mois. Troisième grossesse à terme avec enfant mort à 11 mois. Quatrième grossesse à 7 mois avec enfant mort à 7 mois. La cinquième grossesse est celle qui nous intéresse. Accouchement spontané. Enfant cyanosé, difficilement ranimé. Placenta incomplet. La malade expulse quelques moments après un volumineux fragment de caduque épaisse. L'enfant meurt quelques jours après.

Troisième observation. — Mme C..., 25 ans. Trois enfants vivants et bien portants d'un premier mari sain. Remariée. Accouche en ville d'une fille née étouffée et ranimée. Poids 2000 grs. Hémorragie. Rétention de membranes. L'enfant présente un gros foie, une grosse rate du pemphygus et de la cyanose. Il meurt, B. W., de la mère.

Quatrième observation. — Mme M..., 22 ans, janvier 1921. Accouchement spontané à terme d'un garçon ni étonné et ranimé pesant 3.100 grammes ne présentant pas de traces de spécificité apparente. Délivrance complète pesant 550 grammes. La mère présente des lésions σ anales.

Cinquième observation. — Mme D..., 22 ans, primipare, femme ayant accouché le 10 octobre d'un enfant sain d'apparence. Trois jours avant d'accoucher cette femme eut encore des rapports. Depuis une huitaine elle ressentait des démangeaisons et s'apercevait d'une éruption siégeant sur les grandes lèvres et au niveau de la face interne des cuisses, qu'elle attribue à des lésions de grattage. A l'examen : vulve, trois à quatre plaques muqueuses larges comme 50 centimes. Eruption miliaire constituée par de petits points rosés saillant sous la peau. — Bouche : aucune lésion apparente. Roséole sur le thorax en particulier au niveau des seins. Col utérin très dilaté. A l'examen le col apparaît congestionné. Dans sa partie latérale droite on peut voir une ulcération saignante. Une incision au col a dû être pratiquée pour permettre au travail de s'effectuer. Fille vivante pesant 3.600 grammes. Prise du sang au cordon : B. W. +.

Sixième observation. — Mme Mar... Charlotte. Entrée le 10 décembre 1920, Σ au procréateur contractée ultérieurement à la conception. La mère devient spécifique au huitième mois de la grossesse et reçoit 5 piqûres de Novar, la dernière de 0 gr. 60. Elle accouche d'un garçon vivant pesant 3.820 grammes. La malade s'était mariée le 2 décembre 1919. Enceinte trois mois après au début de mars 1920. Le 13 octobre de la même année le mari s'aperçoit qu'il est

porteur d'un chancre de la verge. Le diagnostic est confirmé à Saint-Louis en novembre. Le 17 octobre la femme a cessé tout rapport. Au début de novembre douleurs au niveau de la vulve ; quelques pertes jaunâtres. Le 13 novembre entrée à Saint-Louis pour commencer à être traitée

Septième observation. — L..., Charlotte. Primipare. Spécificité. Plaque muqueuses anales apparues quinze jours avant l'accouchement ; non traitée ; accouche d'une fille vivante sans l'apparence pesant 2.880 grammes.

L'observation de Mar... Charlotte n'a été publiée que pour être mise en parallèle avec les autres observations de femmes non traitées et porteur de Σ récentes contractées au cours des derniers mois de la grossesse. Ces femmes ont pourtant accouché d'enfants paraissant sains. L'extrême jeunesse de la diathèse peut seule expliquer cette heureuse évolution. Ceci ramène donc pratiquement à 3 le nombre des enfants vivants accouchés de femmes ayant une syphilis antérieure à leur grossesse. Au total un seul de ces enfants a vécu, les deux autres comme on l'a vu sont morts au bout de quelques jours.

Pourcentage de survie : 2 0/0.

Nous réservons pour une autre partie de ce travail les observations de femmes traitées en dehors de la grossesse, dont le traitement fut arrêté au début de la gestation et qui ne menèrent pas à bien cette grossesse.

Il est à noter que les chiffres que nous obtenons

sont particulièrement sombres, surtout si on les compare avec les chiffres fournis par Charpentier qui sur 781 grossesses survenues chez des syphilitiques note 302 avortements, soit 36,6 o/o. Minkel, sur 242 grossesses en trouve 37 allant à terme, soit 15 o/o. Mais il faut dire que parmi les produits de ces conceptions qui parviennent à vivre, un très grand nombre sont entachés de spécificité dont les stigmates grèvent parfois lourdement leur existence. Coryza menant à la rhinite atrophique (Hutinel), lésions osseuses, nerveuses, déformations asymétriques, érythèmes divers. Hépatites, cirrhoses, etc., etc.

Quand ces enfants ne meurent pas dans les premières heures qui suivent l'accouchement l'hémorragie sous-forme d'hématémèse ou de mœlena les enlève rapidement. Heureux ceux dont la vigueur est suffisante pour qu'il leur soit permis de bénéficier d'une thérapeutique spécifique active.

Quant aux enfants des mères tardivement infectées, et paraissant sains (observations précédentes) on admet aujourd'hui qu'ils ne font cependant pas exception à la loi de Propheta (thèse de Brodie). Seul le traitement peut garantir leur existence.

Dans un autre ordre d'idées on a pu voir combien la syphilis est plus virulente dans l'état gravide. Il est à remarquer avec quelle intensité se développent les accidents primaires et secondaires. Ils évoluent de pair. L'accident primaire revêt un aspect particulier, l'induration est profonde, étendue, elle repose et diffuse sur un œdème généralisé (cinquième

observation). La coloration du chancre est elle-même particulière, rouge foncé, violacée même, ce qui a pu la faire comparer à la Pensée. On la désigne encore sous le nom de chancre en cocarde. Il fait souvent place à une ulcération qui creuse ou au contraire à des proliférations. Cet accident s'éternise parfois pour ne s'éteindre qu'après la délivrance. Les accidents secondaires participent de la même activité, les plaques sont abondantes, confluentes, la roséole intense. Enfin l'affection brûle souvent les étapes. Chronique dans son essence, elle revêt l'allure aiguë.

On conçoit facilement que l'intensité de ces divers accidents ne va pas se manifester quand ils siègent au niveau de l'appareil génital, sans engendrer de véritables dystocies qui gêneront parfois considérablement la marche du travail, surtout quand le col utérin est envahi.

En résumé, pour toutes ces causes, mortalité fœtale, mortalité du nouveau-né, gravité sans cesse accrue de l'affection pour la mère, dystocies secondaires résultant de son évolution, le traitement le plus actif s'impose. C'est une nécessité primordiale qui doit dominer toutes considérations secondaires.

Historique. — Naguère encore, le mercure, le vieux mercure, était le seul traitement employé. Bénéficiant lui aussi des progrès de la chimiothérapie moderne on le voit se dégager progressivement des anciennes formes galéniques contemporaines de Fracastor pour entrer dans les combinaisons les plus

variées. L'iode et les iodures alcalins occupaient le second rang dans l'arsenal thérapeutique et Fournier n'hésite pas à qualifier de merveilleuse l'action de cette médication.

Les résultats n'étaient cependant pas des plus brillants si l'on en juge par les chiffres publiés plus bas. Mais vu la gravité du mal et l'efficacité relative des moyens curatifs dont on disposait, il eut été bien difficile de se déclarer mécontent des résultats obtenus alors.

Voici du reste l'exposé de M. Sauvage au Congrès d'obstétrique de 1912.

1° *Chiffres de M. Pinard* portant sur des femmes présentant des lésions en activité et traitées pendant la grossesse.

Sur 59 grossesses :

Morts à la naissance ou dans les huit jours...	53
Revus vivants.....	6

2° *Chiffres de M. Champetier de Ribes.*

Sur 66 grossesses :

Morts à la naissance ou dans les huit jours...	56
Revus vivants.....	10

3° *Chiffres de M. Boissard.*

Sur 67 grossesses :

Morts à la naissance ou dans les huit jours...	54
Revus vivants.....	13

4° *Chiffres de M. Potocki.*

Sur 25 grossesses :

Morts à la naissance ou dans les huit jours...	17
Revus vivants.....	8

En résumé :	
Survie	25 o/o
Déchet.....	75 o/o

Si l'on considère les chiffres portant sur des malades ne présentant pas d'accidents en évolution traitées avant et pendant la grossesse les résultats sont évidemment meilleurs. Les statistiques ne donnent plus que 20 et 12 o/o de déchet. Ce sont toutes fois là des résultats globaux.

Si l'on étudie en détail ces pourcentages on constate que la fréquence des échecs varie en fonction inverse de l'âge de la diathèse. Or le même fait peut être constaté chez les femmes non traitées et qui après de multiples avortement finissent par avoir enfin des enfants vivants plus ou moins entachés de spécificité.

Quoi qu'il en soit vis-à-vis d'une σ active le mercure était quelque peu impuissant.

C'est alors que l'arsenic fit son apparition. Il n'était à vrai dire pas nouveau, mais vieux déjà dans la pharmacopée, puisque l'on voit l'Ecole de Paracelse étudier côte à côte (iatrochimie) les vertus thérapeutiques de l'arsenic, du mercure et de l'antimoine. Mais il devait prendre une place prépondérante grâce aux progrès de la chimiothérapie moderne.

La publication sensationnelle d'Erlich, sur les résultats obtenus avec la préparation arséno-organique qui dans la série de ses recherches portait le numéro 606, fut le point de départ d'une véritable

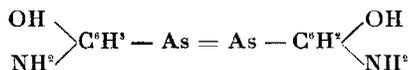
révolution dans le traitement de la vérole. On fut peut-être trop enclin à oublier que les précurseurs de ces travaux étaient tous des Français. Avec Richaud nous répèterons que l'organo-arséno-thérapie est bien une science essentiellement française. L'arsenic organique n'avait jamais été introduit en thérapeutique avant les travaux d'Armand Gauthier sur la présence normale d'As dans l'organisme (1892). La faveur des cacodylates date de cette époque et c'est au cours des essais accomplis avec les préparations organo-arsénales dans les affections parasitaires que l'action parasiticide de certaines de ces combinaisons fut démontrée. C'est ainsi que l'amino-arsenate de soude est employé par Thomas au cours des maladies cutanées et des affections à protozoaires.

Or cette combinaison avait été réalisée par Bechamp en 1863. Si nous remontons plus loin encore, la première préparation organo-arsenicale avait été réalisée par Cadet de Gassicourt (1731-1799) liqueur fumante de Cadet à base de cacodyle. C'est l'ancien arsenilide de Bechamp qu'Erlich devait plus tard reprendre comme base de ses travaux et c'est en 1907 que Salmon, frappé de l'action remarquable de l'atoxyl sur les protozoaires et en particulier les trypanosomes de la maladie du sommeil, eut l'idée d'employer ce corps dans le traitement de la spécificité. Mais les affinités redoutables de l'atoxyl, à fortes doses, vis-à-vis des tissus nerveux, en rendaient l'emploi des plus dangereux.

C'est pour pallier à cet inconvénient que Mouneyrat créait un dérivé phényl sulphone de ce corps : l'acétine.

En résumé Erlich, arrive à l'étude du salvarsan ou chlorydrate et dioxy-diamino-arsenobenzol en partant de l'atoxyl ou acide para-amino-phényl arsenique et ce après avoir préalablement utilisé le corps de Bechamp, l'anilarsinate de soude.

Dans les travaux d'Erlich, l'événement principal est la fixation de l'arsenic pentavalent d'une manière dissimulée à un noyau aromatique. Le salvarsan le contient sous une forme trivalente :



Enfin du 606, corps trop dangereux encore à son gré, Erlich passe au 914 qui ne diffère du précédent que par l'adjonction de la combinaison formaldéhyde sulfonique ou acide monométhylène sulfoxylique saturé par la soude, qui agit en qualité de solvant et stabilisant.

Le 914 ou novarsenobenzol, corps qui a fini par prendre une place énorme dans le traitement actuel de la spécificité se trouve donc être au point de vue de sa constitution chimique un dioxydiaminoarsenobenzolmonométhylène sulfoxylate de soude.

C'est sur ses effets, employés par la voie intra-veineuse, que portera la plus grande partie des observations ci-dessous mentionnées. Nous aurons du

reste également à parler des nouveaux complexes organo-arseniques français.

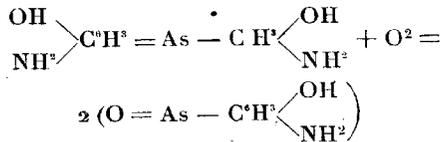
Avant de les présenter il ne sera peut-être pas inutile de passer rapidement en revue le rôle biologique des trois principales fonctions du composé d'Erlich.

Le groupement de base, groupement arsenoïque, est pour la majeure partie des biologistes la pierre angulaire de l'arsenothérapie. On donne comme explication de l'action de ce groupement la destruction *in vivo* de la double liaison des deux atomes As qui ne se trouvent plus que respectivement unis par une seule liaison au complexe aromatique amino-phénol. On conçoit donc facilement que les deux ou quatre valences possibles d'As au maximum pentavalent, trivalent au minimum vont donc fixer l'O et les ions OH au milieu humoral pour atteindre l'équilibre favori de l'atome As, c'est-à-dire l'équilibre pentavalent tout en passant par la phase trivalente, l'arsenoxyde.

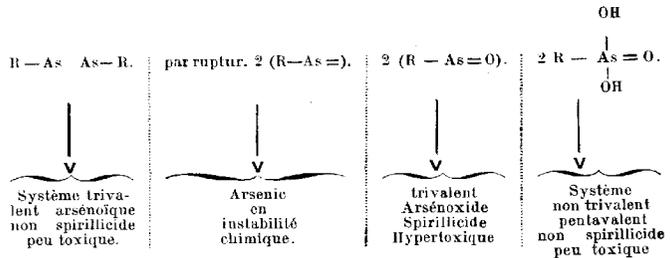
En toute dernière analyse au cours des transformations successives d'As son activité ne se manifeste que sous cette dernière forme. Par exemple dans l'expérimentation au moyen de l'atoxyl, d'acide para-amino-phénil arsénique est inactif *in vitro* sur les trypanosomes ; le para-aminophényl arsenoxyde exerce au contraire son pouvoir stabilisant à 1/3.000.000.

L'arsenoxyde peut donc être à juste titre considérée comme la fonction active du corps.

Dans le cas du Novar le métabolisme de dislocation de la molécule organique s'effectue par un simple processus d'oxydation dans le milieu humoral, que l'on peut résumer par l'équation suivante :



ou encore pour généraliser à tous les complexes aromatiques.



Il nous reste maintenant à voir le rôle de deux autres fonctions : phénol et amidogène.

De multiples expérimentations démontrent la propriété coagulante du phénol sur les albumines en milieu acide. On admet généralement que cette fonction doit s'oxyder *in vivo* en présence des sels de potasse et de l'acide glycuronique. Que cette oxydation ne se produise pas et l'on pourra voir survenir les accidents dits de choc.

Cette fonction aurait un rôle très important, elle sert de mordant entre l'ion As et l'antigène. Elle joue donc un rôle enthérapeutique.

La fonction NH^+ associée au noyau aromatique a un pouvoir méthémoglobinisant généralement admis mais dont le mécanisme demeure encore hypothétique. Elle contribue par sa présence à la stabilité de la molécule.

A côté de cette forme d'As injectable dans le seul torrent sanguin et dont la dislocation s'effectue dans le sens que nous venons d'indiquer il convient de placer les corps nouveaux sortis des laboratoires français, le sulfarsénol, le 190, enfin le 132 de Pomaret qui au cours de son expérimentation clinique s'est révélé remarquablement actif par la voie intramusculaire. Ce corps qui par sa constitution chimique est un amino-arsénophénol parfaitement tolérable par la voie intramusculaire met à l'abri des accidents d'ordre colloïdologique, ce qui présente sur les novarsenicaux un avantage considérable (Sezary et Pernet. Milian, *Paris médical*, mars 1923). Voici au reste le résumé de deux observations de femmes enceintes spécifiques traitées par ce nouveau produit.

A) Mme C..., 26 ans, mariée il y a deux ans, aurait eu il y a huit mois des accidents Σ (éruption, plaques muqueuses). Examinée à Cochinchine W + + + le 9 janvier 1922. A déjà eu un enfant (front olympien ?) Cette femme présente une éruption roséole disséminée et quelques éléments papuleux. La gorge est rouge. Céphalée. Syphilides papuleuses de la région péri-buccale. Ganglions épitrochléens à gauche. Réflexes pupillaires. Rotuliens et achil-

léens normaux. Mise au traitement le 3 février 1922. B. W. ++++. Reçoit du 3 fév. au 1^{er} mai 7 injections intramusculaires de 0,15 et 0,30. B. W. ———+. Dès le 17 février amélioration des manifestations cutanées. Le 8 mai léger ictère, deux injections de Novar, à ce moment l'ictère disparaît immédiatement. Cinq nouvelles injections. Le 16 octobre accouchement normal, garçon pesant 3.000 gr. sans lésion apparente. B. W. de la mère = 8 ———.

B) Mlle F... Maria, 20 ans, lésions Σ à la vulve, en octobre 1921. Une série de Novar de 4 gr. 80 terminée le 29 novembre 1921. Pas de traitement depuis. Le 27 février 1922 on constate une grossesse de deux mois. B. W. 0++++. Reçoit régulièrement 12 piqûres de 132 à 0,15 (27 février, 11 mai 1922) avec petite interruption du 17 mars au 7 avril. Le 18 mai B. W et H. = 8 ———. Le 12 juin B. W. et H. = ———+. Reprise du traitement le 23 juin, 10 injections d'éparséno, 132 de 0,15 jusqu'au 18 septembre. Le 11 octobre accouchement d'un garçon paraissant indemne, revu le 27 octobre toujours sans tare apparente et appréciable cliniquement. B. W. de la mère le 27 octobre = 8 ———.

CHAPITRE II

Les résultats de l'arsénothérapie jusqu'à ce jour

Pinard, Couvelaire, Bar, Milian, Jeanselme, Leme-land, apportent de nombreuses observations de femmes traitées par le novarsénobenzol. M. Sauvage en a réuni 30 observations dans un rapport fait à la Société d'Obstétrique de Paris (février 1913).

Les résultats obtenus sont identiques et constants dans les conclusions de ces différents auteurs. M. Sauvage a pu résumer leur pensée en disant :

« Les injections intraveineuses de salvarsan ou de néosalvarsan ont une action remarquablement favorable sur les accidents σ en activité pendant la grossesse. Elles assurent l'évolution physiologique de la gestation et la naissance d'enfants vivants. »

Toutefois de nombreuses critiques s'élevaient à mesure que la méthode se généralisait. Des accusations de métrorragie, d'avortement, d'albuminurie, d'ictère prenaient corps. M. le professeur Bar lui-même convenait que la méthode était dangereuse. Cependant ces critiques pour la plupart injustifiées devaient tomber devant l'évidence clinique.

Des cas de mort par le mécanisme dit d'apoplexie séreuse furent signalés. Nous aurons du reste plus loin l'occasion de signaler une observation d'un cas de ce genre. Il convient tout de suite de dire que ces faits sont très rares. Bar, et Gaucher du reste qui eurent l'occasion de suivre un très grand nombre de femmes traitées n'en comptent que deux et encore dans les deux cas publiés il fut prouvé que la diurèse était insuffisante et déficiente et que les doses étaient trop élevées. La technique des injections et leur posologie a du reste subi avec le temps de profondes améliorations qui, toute réserve faite sur certaines susceptibilités personnelles aux sujets traités doit permettre de ne plus pratiquement avoir à compter avec de semblables accidents.

Nous exposerons ici plus amplement les travaux de M. le professeur Jeanselme et de ses collaborateurs Vernes, Chevalier et Marcel Bloch. Ils donnent une excellente idée des résultats qu'une thérapeutique prudente et énergique tout à la fois permet d'obtenir. Ils furent publiés dès 1913 et ont cependant été obtenus avec le salvarsan. Abstraction faite de toute thérapeutique adjuvante. C'était à une époque où l'As était formellement contre-indiqué au cours de la gestation. Un praticien bruxellois ne venait-il pas de publier 60 cas d'avortement chez 60 femmes traitées par le 606 ?

Les malades traitées par M. le professeur Jeanselme recevaient 5 à 6 injections espacées de huit jours ;

les premières à 0,20 ou 0,30, ou quand la fonction rénale toujours examinée laissait à désirer 0 gr. 15 ou 0 gr. 10. Principe du traitement, fractionner les doses et les multiplier de manière à éviter l'intolérance sans nuire à l'effet thérapeutique. Les observations publiées par M. le professeur Jeanselme portent sur deux groupes de femmes. Le premier groupe comprend 16 femmes qui présentaient des manifestations de Σ en activité. Au cours du traitement on note seulement quelques coliques utérines de la fièvre chez certaines, chez d'autres des étouffements ou des palpitations. Jamais de métrorragies. On notait après l'injection l'accentuation des mouvements du fœtus et même de la tachycardie fœtale.

Sur ces 16 femmes 14 menèrent leur grossesse à bon terme et M. le professeur Jeanselme considère vu l'état des femmes au début du traitement, qu'il serait injuste de porter les deux insuccès au compte passif du traitement. Quatre enfants décédèrent par la suite de troubles digestifs, sclérome, diarrhée, érysipèle.

La dose moyenne de salvarsan avait été 1 gr. 80 à 2 gr 40 en 6 injections intraveineuses. Avec ces résultats, le professeur Jeanselme met en parallèle les statistiques de Pinard, Champetier de Ribes, Boissard, Potocki, portant sur des femmes ayant subi un traitement mixte. Déchet 74 0/0 d'après Sauvage.

Le second groupe comprend deux femmes Σ en gestation. Il s'agit d'une affection déjà ancienne et elles sont indemnes d'accidents apparents.

Observation I. — Mme D..., enceinte de six mois. Dans son passé avortements multiples. Mise au traitement par M. Ravaux. Deux injections à 0,60. La malade accouche d'un enfant vivant. Et M. Sauvage examinant plus tard cet enfant le donne comme « un magnifique et merveilleux spécimen de l'espèce humaine ». Pesant en effet 2.200 gr. à sa naissance le 6 juin, il présentait un poids de 4.070 gr. le 15 août et de 5.170 grammes le 16 octobre. La deuxième observation relate un cas identique avec enfant vivant pesant 4.050 grammes.

Dans le même groupe Sauvage donnait 19 0/0 d'échec avec un traitement mixte.

Comme conclusion, M. le professeur Jeanselme pouvait dire que le salvarsan permet de mener à bien une grossesse qui, sans lui, se serait presque infailliblement terminée par l'expulsion prématurée du fœtus. (Jeanselme, Vernes, Chevallier et M. Bloch: *Du traitement des femmes en état de gestation par le salvarsan. Annales de Gynécologie et d'Obstétrique*, janvier 1913).

Parmi les dernières statistiques publiées sur les résultats du traitement arsenical nous signalerons celle de Chesnais (Paris 1920) qui porte sur un certain nombre de femmes traitées à la maternité de Rennes. Elle est à elle seule particulièrement éloquent. Sur 24 observations citées et dont 18 relatent le cas de femmes porteuses de τ en pleine activité, on peut enregistrer 22 accouchements avec enfants vivants dont un seul meurt athrepsique au bout de deux mois.

En même temps on peut constater la disparition des accidents en évolution. Résultat global. Mortalité 12 0/0. Résultat global. Déchet : 12 0/0. Nous sommes loin des 75 0/0 observés chez les femmes par Hg. et des 98 0/0 des femmes non traitées. Devant ces résultats Chesnais pouvait à bon droit conclure :

« Utilisé en injections intraveineuses dans le traitement de la τ des femmes enceintes, le novarsé-nobenzol est sans danger à condition d'être employé à doses faibles progressivement croissantes et suffisamment espacées. Il assure une disposition rapide et certaine de ces accidents spécifiques en évolution et s'il ne fait pas disparaître la vérole il permet du moins la naissance d'enfants vivants paraissant sains et dont un certain nombre restent ultérieurement sains et cause un pourcentage de déchets infiniment plus faible qu'avec tout autre traitement. »

CHAPITRE III

Observations

Nous les diviserons comme suit.

1° Femmes non traitées au cours de la grossesse mais ayant subi un traitement avant la gestation.

2° Femmes traitées au cours de la grossesse avec enfants vivants.

3° Femmes traitées au cours de la grossesse et ayant accouché d'enfants morts ou présentant des anomalies.

4° Femmes ayant présenté de l'albuminurie ou de l'ictère au cours du traitement.

5° Hémorragies et schoks, survenues *post-partum* chez des femmes traitées.

PREMIÈRE CATÉGORIE

Femmes traitées en dehors de la grossesse
ou le premier mois seulement

1. N.... Jeanne, 36 ans. Parents vivants. A marché à dix-huit mois. Régée à 13 ans.

Antécédents. — Rhumatisme articulaire à 17 ans. En 1908, le mari présente un chancre de la verge. Traité à l'époque par des injections de nature indéterminée. En 1908,

chancre de la vulve. Traitée par des pilules de protoïodure.

Première grossesse, 1904, enfant vivant.

Deuxième grossesse, 1908, enfant vivant.

Troisième grossesse, 1909, accouchement prématuré de huit mois, mort et macéré.

Quatrième grossesse, 1910, garçon venu à huit mois - mort et macéré.

Cinquième grossesse, 1911, garçon venu à huit mois, mort et macéré.

Sixième grossesse, 1914, garçon venu à terme qui meurt le dixième jour.

Septième grossesse, accouchement spontané près du terme. S. I. G. A. fille vivante 2.800 grammes. Placenta 1.110 gr.

Nous avons publié ce cas parce qu'il réalise le type d'observation de femme maritalement contaminée, le type de « syphilis des femmes honnêtes » pour employer l'expression de Fournier, et traitée seulement par le mercure.

2. — Mme D. . Henriette, 21 ans, parents morts de typhoïde en février 1919. Antécédents, rougeole à 4 ans. Coqueluche. Régulée à 17 ans. Syphilis contractée en août 1921. Primipare. Entrée à l'hôpital le 8 mai 1922. Accouche prématurément à six mois d'une fille morte et macérée pesant 1.200 grammes. Rétention totale des membranes. Cette femme n'avait été traitée que pendant un mois par injections intraveineuses de novarsenobenzol (août 1921).

3. — Mal. B..., 36 ans. Mère vivante, père décédé, VII-pare 7 sœurs vivantes, un frère décédé par suicide.

Antécédents personnels. — Régulée à 16 ans. Rhumatismes articulaires aigus à 14 ans. Accouchements spontanés à terme

de 4 enfants, dont 2 décédés à 16 mois (scarlatine). Procréateur différent pour la deuxième grossesse. Contracte la δ avec le second mari. Enceinte la σ n'est traitée que pendant le premier mois. Accouche à terme le 9 janvier d'un garçon mort et macéré du poids de 2.410 grammes. Placenta 740. Membranes incomplètes.

4. — G... Marguerite. Parents vivants. Régée à 17 ans. Syphilis traitée pendant cinq mois en 1921, grossesse de six mois. Accouchement prématuré fait en taxi. Fœtus mort et macéré pesant 1.550 grammes. Placenta 450.

5. — P... Germaine, 21 ans. Parents vivants.

Antécédents héréditaires. — Rougeole et scarlatine. Syphilis contractée en 1919, roséole plaques muqueuses. Avortement de six mois 24 novembre 1920. Fœtus macéré. Traitée en 1914 seulement.

DEUXIÈME CATÉGORIE

Femmes traitées au cours de la grossesse

1. — Mme L..., 20 ans. II-pare. Père mort. A marché à 3 ans. Régée à 10 ans, méningite, scarlatine, typhoïde, broncho-pneumonie. Premier enfant, fille à terme, morte à 10 mois de méningite. Accouchement spontané à terme, garçon vivant, poids 3.500 grammes, 30 juin 1920. Placenta 550.

2. — V... Marcelle, 27 ans. Régée à 14 ans. Syphilis contractée à deux mois et demi de grossesse. Dernières règles 12 août 1920. Accouchement à terme. Garçon vivant, 3.400. Délivrance 570.

3. — P... Joséphine.

Antécédents héréditaires. — Père décédé, mère vivante. 15 frères et sœurs vivants. I-pare, réglée à 16 ans. Syphilis antérieure à la grossesse. Accouchement à terme. Fille vivante pesant 3.280 grammes. Délivrance 540.

4. G... Marie.

Antécédents personnels. — Mère décédée aliéncée. Père bien portant. 3 frères et sœurs décédés en bas âge. Réglée à 12 ans. Syphilis contractée au septième mois de la grossesse. Chancres vulvaires. Le procréateur n'aurait pas eu d'accident. Garçon vivant pesant 3.250 grammes. Placenta 740.

5. — C... Blanche, 37 ans, bien portante. Père mort. Réglée à 15 ans, 4 grossesses antérieures dont 2 avec enfants morts, 1 fausse couche de trois mois et demi. Accouchement prématuré de cinq mois, enfant mort trois jours après. Syphilis. Accouchement à terme le 23 novembre 1921, garçon vivant pesant 3.880 grammes. Délivrance naturelle et complète, 750.

6. — T... Louise, 29 ans. IV-pare. Parents décédés ; 3 frères et sœurs.

Antécédents personnels. — Réglée à 16 ans. En 1908 accouchement prématuré de huit mois. Enfant décédé à 18 mois (broncho-pneumonie).

En 1909, accouchement gemellaire à six mois et demi deux garçons décédés quelques heures après. En 1920, accouchement de sept mois et demi. Pemphigus. Décédé à 3 mois. Syphilis en traitement. Accouchement spontané à terme. Fille vivante pesant 3.300 grammes. Délivrance naturelle et complète pesant 550 grammes.

7. — D... Marie, 23 ans. Secondipare. Régée à 13 ans. Première grossesse accouchement à huit mois. Enfant mort Syphilis. Grossesse actuelle. Accouchement à terme. Garçon vivant pesant 3.750 grammes. Délivrance 590.

8. — J... Louise.

Antécédents personnels. — Régée à 12 ans. Pleurésie gauche à 18 ans. Otite moyenne.

Syphilis. Accouchement à terme. Fille vivante pesant 3.100 gr. Végétations vulvaires du type condilomateux.

9. — L... Louise, 23 ans. III-pare. Père décédé.

Antécédents personnels. — Régée à 12 ans. Une grossesse en 1914. Garçon né à terme bien portant. Deuxième grossesse 1914. Fille née à terme, bien portante. Syphilis contractée en 1920. Accouchement spontané à terme. Fille vivante pesant 3.480, délivrance 720.

10. — N... Renée, 21 ans. Père décédé. Régée à 12 ans. Syphilis, plaques muqueuses, accouchement spontané à terme. Garçon vivant pesant 3.590 grammes. Poids 600 grammes.

11. — P... Octavie, 26 ans, II-pare. Parents vivants, deux frères vivants. Régée à 15 ans. Syphilis datant de novembre 1918. Traitée depuis cette époque. Accouche le 18 mars 1922. Enfant vivant pesant 3.880 grammes. Délivrance 720.

12. — T... Yvonne. Parents vivants, un frère vivant. I-pare, 19 ans. Syphilis. Grossesse à terme. Accouchement spontané. Siège. Fille vivante pesant 2.850 grammes. Délivrance 680.

13. — C... Céline, 26 ans. Père asthmatique, mère bien

portante, réglée à 16 ans. Syphilis contractée au premier mois de sa grossesse.

Accouchement spontané à terme. Enfant pesant 4.000 gr. Placenta 1 010. Né cyanosé et asphyxique circulaire du cordon. Grande difficulté pour l'extraction des épaules, fractures de l'humérus. Paralyse radiculaire gauche d'origine dystocique.

14. — V... Madeleine, I-pare. Parents bien portants. Huits frères et sœurs dont deux morts. Réglée à 13 ans 1/2. Syphilis contractée au quatrième mois de la grossesse (nov. et cya.) accouchement spontané à terme. Fille vivante pesant 4.080 gr. Délivrance 540.

15. — Mme P... Aline, 39 ans. Réglée à 10 ans. Mari décédé de 3 nerveuse. En 1907 accouchement forceps d'un enfant pesant 5 kgs 500. En 1908 chancre des amygdales. Traitée régulièrement. Fille vivante pesant 4.110 grammes. Placenta 800.

16 — C.. Francine. Primipare, 21 ans. Syphilis.

Antécédents héréditaires. — Père vivante, mère décédée (ulcus). A marché à 10 mois. Réglée à 16 ans 1/2. Grossesse de six mois, plaques muqueuses buccales génitales du type papulo-lenticulaire. Roséole, polyadénite. Accouchement prématuré, enfant vivant pesant 980 grammes. Délivrance 370.

17. — V... Louise 23 ans. I-pare Père mort. Réglée à 13 ans Syphilis. chancre de la vulve. Blennorrhagie. Œdème de la vulve. Œdème du col, qui se dilate mal pendant le travail et nécessite une incision. Albuminurie. Accouchement le

5 octobre 1920. Enfant pesant 3.300 grammes. Conjonctivite gonococcique.

18. — P... II-pare, 29 ans.

Antécédents héréditaires. — Parents décédés. A marché à 14 mois. Régée à 11 ans 1/2, érysipèle de la face il y a un an. Un enfant à terme et bien portant.

Syphilis. Accouchement à huit mois et demi enfant vivant pesant 2.440 grammes. Délivrance 540. Grippe le 1^{er} janvier. Congestion pulmonaire. Mort le 7 janvier 1922.

19. — S... Eugénie, 40 ans, III-pare. Parents morts. Régée à 13 ans, syphilis à 32. Mari mort. Paralyse générale. Opérée d'une tumeur du sein le 7 novembre 1919. Un avortement de trois mois avant la σ . Un accouchement à terme, fille décédée à 22 mois (convulsions). En 1918 biiodure. W. +. Traitée régulièrement pendant sa grossesse par Novar et Cyanur, puis huile grise. Stomatite très douloureuse. Accouchement de huit mois. Garçon vivant pesant 3.400 grammes. Délivrance 480.

20. — E... Lucie, 23 ans. Parents morts. A marché à 2 ans 1/2. Régée à 13 ans. Rougeole. Bronchite. Un accouchement prématuré de six mois. Fille morte au bout de vingt-quatre heures. Syphilis contractée au troisième mois de la grossesse. Accouchement à huit mois et demi. Enfant pesant 2.500 gr. Délivrance 550.

21. — H... Jeanne, 22 ans. I-pare. Père décédé. Cinq frères et sœurs vivants. Régée à 14 ans 1/2. Syphilis traitée depuis dix mois. Accouchement à terme. Garçon vivant pesant 3.470 grammes. Délivrance 640 (2 nov. 1921).

22. — L... Julie, 22 ans. I-pare. Mère décédée. Sept frères et sœurs. Régulée irrégulièrement. Syphilis. Accouchement à terme le 24 novembre d'une fille vivante pesant 2.450 grammes. Placenta 450.

23 — B... Augustine, 22 ans. Parents vivants. Une sœur. A marché à 11 mois. Régulée à 12 ans Typhoïde. Albuminurie à 15 ans. Syphilis datant d'une année. Plaques muqueuses buccales. Accouchement à terme le 22 novembre 1921. Fille vivante pesant 2.700. Délivrance 430.

24. — C... Marguerite, 27 ans. II-pare. Père vivant. Deux sœurs. Régulée à 15 ans. Syphilis datant de quatre mois et demi. Cavité. En 1918 une fille décédée à 18 mois (convulsions). Accouchement spontané à terme le 17 novembre 1921. Fille vivante pesant 3.340. Délivrance 820.

25. — W... Germaine, 20 ans. II-pare. Père vivant. Régulée à 13 ans. Un accouchement spontané à terme fille vivante. Syphilis. Le 26 janvier 1922 accouchement spontané à terme, enfant pesant 2.790 grammes. Délivrance 500.

26. — L... Sylvie, 19 ans. Primipare. Père vivant. Régulée à 16 ans. Un accouchement spontané à terme. Enfant 2.930 gr. Délivrance 640 (26 déc. 1920). La syphilis avait été contractée au sixième mois de la grossesse.

27. — B... Lucie, 22 ans. Parents vivants. Régulée à 13 ans. Syphilis secondaire. Vomissements abondants au cours de la grossesse. Accouchement spontané à terme. Garçon vivant pesant 2.480 grammes. Délivrance 570 (21 janvier 1921).

28. — R..., 29 ans. II-pare. Régée à 13 ans. Syphilis contractée au septième mois de sa grossesse. Premier accouchement il y a neuf ans, enfant vivant. Chancre de la grande lèvre droite. Accouchement spontané à huit mois. Enfant pesant 2.100 grammes. Délivrance 300.

29. — B... Germaine. 21 ans. II-pare. Mère vivante. Quatre frères et sœurs vivants. A marché à neuf mois. Régée à 12 ans. Croup dans l'enfance. Roséole il y a un mois. Accouchement spontané près du terme. Garçon vivant pesant 2.820 grammes. Délivrance 520 (7 janvier 1922).

30. — M... Aline, 20 ans. I-pare. Parents vivants. Syphilis. Sœurs vivantes. Régée à 13 ans. Syphilis, accouchement spontané à terme. Enfant pesant 2.930 grammes. Placenta 550 (janvier 1922).

31. — P... Louise, 35 ans. I-pare. Parents vivants. Six frères et sœurs dont quatre vivants. Syphilis, accouchement spontané près du terme. Garçon vivant pesant 2.680 grammes. Délivrance 410 (17 fév. 1922).

32. — C... P., 23 ans. I-pare. Mère vivante. Régée à 17 ans. Syphilis. Accouchement spontané à huit mois et demi. Garçon pesant 2.920 grammes. Délivrance 550.

33. — Ue... Virginie, 21 ans. II-pare. Parents vivants. Régée à 13 ans, une grossesse en 1921. Syphilis. Fille née à terme, bien portante. Accouchement spontané à terme, 18 décembre 1922. Fille vivante pesant 3.050 grammes. Placenta 500.

TROISIÈME CATÉGORIE

Femmes traitées au cours de la grossesse et ayant accouché d'enfants morts non macérés ou présentant des anomalies

1. — F... Marie. I-pare. Parents vivants. Neuf frères et sœurs dont quatre décédés. Marche à neuf mois. Régliée à 13 ans. Au cours de sa grossesse une seule série de piqûres. N'était plus en traitement depuis un mois à l'époque de l'accouchement. N'a jamais présenté d'albumine dans ses urines. Début du travail le 4 février 1921. Le 5 entre à la maternité. Variété de la présentation à l'entrée. Siège décompleté mode des fesses. Dilatation complète le 5 février à 9 h. 45. Le fœtus se dégage en S. T. Garçon pesant 1.320 grammes, non macéré mais n'ayant pu être ranimé. Délivrance quarante minutes après l'accouchement. Membranes incomplètes. Face utérine douteuse.

2. — M... Charlotte, 22 ans. I-pare. Parents et frère morts. Régliée à 13 ans. Pas d'affections dans les antécédents personnels. Trois semaines avant l'accouchement présente trois plaques muqueuses au niveau des petites lèvres. Ces lésions apparurent vers la mi-octobre. N'a jamais remarqué ni chancre ni roséole. Les premiers rapports au dire de la malade, dateraient du 15 août 1921. C'est donc probablement de cette époque que daterait l'infestation. Le 18 du même mois la malade ne voit pas ses règles qu'elle attendait. Date probable de la conception. Prise de sang au début de mars 1922. Une piqûre de Trépol le 4 mars. Une piqûre de Novar

à 0,15 le 8 mars. Une piqûre de Novar 0,30 le 25 mars. Accidents consécutifs, vomissements, dyspnée, rougeur, tremblement. On pratique alors une injection d'adrénaline. Le 26 mars 1922 la malade perd les eaux et est admise à la maternité; elle accouche aussitôt d'un garçon mort né non macéré pesant 1.950 grammes. Délivrance 280.

3. — L'H... 20 ans. Père décédé accidentellement. Mère vivante. Troubles de la marche à 8 ans. Réglée à 14 ans irrégulièrement. Rougeole dans l'enfance. Grossesse de cinq mois et demi. A son entrée dans le service, roséole au quatrième mois de la gestation. Trouble depuis le 20 mai 1920. 20 mars Cya de Hg. 23 mars Novar 0,30. 24 mars Cya de Hg. Le 24 mars 1920, accouchement prématuré au terme de cinq mois et demi à 23 h. 40. Enfant du sexe masculin vivant et pesant 940 grammes. Retention des membranes. Placenta, 390.

4. — G... Geneviève, 22 ans. Mère décédée. Réglée à 13 ans. Typhoïde dans le jeune âge. Syphilis en traitement; sept piqûres intra-musculaires d'un sel de Hg., deux intra-veineuses de Novar, 0 cgr. 30 et 0 cgr. 45 le 22. A vortement de cinq mois. Fœtus féminin. Mort né (22 juin 1920).

5. — L... Augustine. Mère vivante. Un frère et une sœur décédés. Réglée à 15 ans. Fièvre typhoïde. Kératite à 28 ans. Congestion pulmonaire à 29 ans. Cette femme présente un syndrome de Hanot. Subictère depuis plusieurs années. Périodes franchement ictériques avec décoloration des matières et de prurit. Xanthelasma. Vitiligo. Pas de coliques hépathiques dans ses antécédents. Gros foie, grosse rate.

Pas d'ascite. Dernières règles le 3 mars 1922. Accouchement prématuré de huit mois avec fille morte non macérée pesant 2.540 grammes, après injection de Novar. Délivrance 500. W. — *post partum*, quelques jours avant l'accouchement on pouvait noter une recrudescence de l'ictère.

6. — D... Emilienne, 21 ans. Primipare. Père bien portant. A marché à 15 mois. Régulée à 14 ans 1/2. Syphilis traitée à partir du troisième mois de la grossesse, par 21 piqûres de novarsenobenzol. Accouchement spontané à terme. Garçon vivant pesant 2760 grammes. Anencéphale. Délivrance 580.

Mort par apoplexie séreuse

1. — L... Maria, 21 ans. Entrée le 21 août dans le coma le plus complet. Hypotension, résolution musculaire. Pas d'albumine dans les urines après sondage. Pas de convulsions. Enceinte de six mois. Morte le 21 août sans avoir repris connaissance. D'après les renseignements fournis par le mari avait reçu une injection de novarsenobenzol trois jours auparavant.

QUATRIÈME CATÉGORIE

Ictères et Albuminuries

1. — Y... Raymonde, 20 ans. 1-pare. Père vivant et disparu, mère vivante, bien portante. Régulée à 14 ans. Dernières règles le 1^{er} octobre 1919. Apparition d'un chancre à la vulve le 1^{er} avril 1920. Consulte le 18 avril. W +. Reçoit 7 injection de novarsenobenzol et 2 injections de cyanure de Hg.

Le traitement est arrêté le 31 mai. Dernière injection de novarsenobenzol faite à ce jour.

La femme raconte qu'elle avait eu une vive discussion le 20 juin, le surlendemain elle remarquait qu'elle avait les yeux jaunes (ictère émotif ?) Les urines examinées sont pigmentées. Réaction de Gmelin +. Selles décolorées, prurit. La femme ne ressentit aucun malaise dans les jours qui précédèrent l'apparition de cet ictère. Aucun passé lithiasique. Pas de douleurs dans l'hypocondre droit. Les mictions sont très fréquentes et impérieuses (toutes les cinq minutes). Oligurie. Ces mictions ne sont pas douloureuses. Depuis son accouchement la malade urine normalement mais les urines sont encore pigmentées, les conjonctives, les muqueuses et la peau présentent toujours une teinte ictérique. Plus de prurit ni de bradycardie. Foie normal, rate normale ; les selles décolorées se recolorent progressivement. Epistaxis. L'accouchement spontané à terme s'est produit le 30 juin. Garçon vivant pesant 2.470 grammes. Délivrance naturelle et complète pesant 470.

2. R... Marthe, 27 ans. III-pare. Mère vivante réglée à 15 ans. Aucune affection dans sa jeunesse.

Première grossesse au terme de six mois mort-né 1917.

Deuxième grossesse au terme de six mois et demi mort-né 1920.

Malaises très prononcés au début de la grossesse. En 1916, cette femme a des relations avec un individu spécifique sans qu'elle le sache. En février 1917 angine suspecte. Deux accouchements prématurés (signalés plus haut). En 1920, se trouvant à Belgrade, consulte un médecin qui fait faire une prise de sang. W. — Néanmoins un traitement arsenical est

institué : 0,15, 0,30, 0,30, 0,30, 0,30, 0,70, 0,45, 0,45. En janvier 1922, de nouveau enceinte et de retour en France la malade vient consulter à Saint-Louis. Prise de sang. W. — Un traitement est institué et l'on continue le traitement commencé à l'étranger : 0,45, 0,60, 0,60. Ces deux dernières piqûres sont mal supportées. Vomissements. Sub-ictère. On interrompt le traitement. La malade entre alors à la maternité de Saint-Louis. Accouchement spontané au terme de huit mois et demi. Fille vivante pesant 2.610 grammes. Placenta 590. Le 13 mars le sub-ictère a presque complètement disparu.

3. — H... Maria, 32 ans, IV-pare. Parents morts. Régée à 15 ans. Grippe, rougeole, scarlatine, typhoïde, amygdalectomie. Trois fausses couches de quatre et cinq mois. Traitée à Baudelocque depuis le 19 janvier 1920. Quelques maux de tête, vertiges. On constate de l'albumine dans les urines au cours du traitement.

Au moment de l'accouchement, albumine = 0. Accouchement spontané à terme. Fille vivante pesant 3 kgr. 800. Délivrance naturelle et complète. Placenta 600 grammes.

CINQUIÈME CATÉGORIE D'OBSERVATIONS

Hémorragie-Shoks

1. — E... Mère bien portante, 7 frères et sœurs vivants. Régée à 14 ans, Syphilis. I-pare. Dernières règles 26 janvier 1922. Pas d'albumine. Début du travail le 5 novembre à 17 heures. Dilatation complète à 3 h. 20, le 6 novembre. Expulsion du fœtus à 3 h. 50. Membranes rompues prématuré-

ment le 29 octobre 1922. Légère hémorragie de la délivrance. Shock consécutif (Huile camphrée, caféine). Fille vivante pesant 3.300 grammes. Délivrance naturelle et complète pesant 525.

2. — Mme S... Cécile, 23 ans, II-pare. Parents vivants. Réglée à 13 ans. Syphilis. Premier enfant mort à 7 jours.

Accouchement spontané à terme. Fille vivante pesant 3.850 grammes. Délivrance naturelle et complète. Placenta 600 (Siège décomplété mode des fesses).

Hémorragie de la délivrance. Le début du travail avait eu lieu le 26 avril 1922 à 9 heures. Entrée à la salle de travail le 27 avril à 4 heures. Dilatation complète le 27 avril à 11 heures. Expulsion du fœtus à 13 h. 05. Durée de la période d'expulsion une heure cinq. (S. I. G. A.)

CHAPITRE IV

Résultats globaux

Des multiples observations que nous venons de citer il sera facile de tirer des déductions sur la valeur du traitement.

PREMIÈRE CATÉGORIE

Femmes traitées en dehors de la grossesse

1. — N... Jeanne. De 1908 à 1914, 6 grossesses négatives. En 1920, 1 enfant vivant.
2. — Mme D... B., 36 ans, primipare, fille morte et macérée.
3. — M... B., 36 ans, un enfant mort et macéré.
4. — G... M., un enfant mort et macéré.
6. — T... Juliette, 21 ans, avortement de 6 mois, enfant mort.

De ces cinq femmes, les quatre dernières seules ayant des σ en pleine évolution nous intéressent. La première avec son sixième enfant vivant étant une vieille spécifique traitée par le mercure.

Résultat. — En nous tenant strictement aux chiffres

100 o/o de déchet : 100 o/o de déchet chez les spécifiques traitées en dehors de la grossesse et présentant une Σ en pleine activité.

DEUXIÈME CATÉGORIE

Femmes traitées pendant la gestation

1. — Mme L..., enfant vivant.
2. — V... Marcelle, enfant vivant.
3. — P... Joséphine, enfant vivant.
4. — G... Marie, enfant vivant.
5. — C... Blanche, enfant vivant.
6. — T... Louise, enfant vivant.
7. — D... Marie, enfant vivant.
8. — J... Louise, enfant vivant.
9. — L... Louise, enfant vivant.
10. — N... Renée, enfant vivant.
11. — P... O., enfant vivant.
12. — T... Yvonne, enfant vivant.
13. — C... Line, 16 ans enfant vivant.
14. — V... Madeleine, enfant vivant.
15. — P... Céline, enfant vivant.
16. — C... Francine, enfant vivant.
17. — P... Enfant vivant.
18. — S... Eugénie, enfant vivant.
19. — E... Lucie, enfant vivant.
20. — H... Jeanne, enfant vivant.
21. — L... Julie, enfant vivant.
22. — B... Angèle, enfant vivant.
23. — C... Marguerite, enfant vivant.

24. — N... Flora, enfant vivant.
25. — O... Juliette, enfant vivant.
26. — L... Berthe, enfant vivant.
27. — G... Elisa, enfant vivant.
28. — E... Renée, enfant vivant.
29. — G... Henriette, enfant vivant.
30. — R... Jeanne, enfant vivant.
31. — D... Clotilde, enfant vivant.
32. — G... Nathalie, enfant vivant.
33. — M... Marie, enfant vivant.
34. — A... Enfant vivant.
35. — G... Al..., enfant vivant.
36. — M... Enfant vivant.
37. — W... Germaine, enfant vivant.
38. — L... Sylvie, enfant vivant.
39. — B... Lucie, enfant vivant.
40. — R... Enfant vivant.
41. — B... Germaine, enfant vivant.
42. — M... Aline, enfant vivant.
43. — P... Louise, enfant vivant.
44. — C... P., enfant vivant.
45. — U... Virginie, enfant vivant.
46. — Y... Raymonde, enfant vivant.
47. — R... Maria, enfant vivant.
48. — H... Maria, enfant vivant.
49. — E..., enfant vivant.
50. — S... Cécile, enfant vivant.

Mort au cours du traitement

L... Maria, décédée dans le coma le 21 août 1922.

Malformations de l'enfant

D... Emilienne, enfant vivant. Anencéphale.

Enfants morts-nés et non macérés au cours du traitement

F... Marie, enfant mort-né non macéré.	Poids :	2.300 gr.
M... Charlotte, enfant mort-né —	Poids :	1.550 gr.
L'H..., enfant mort-né —	Poids :	940 gr.
G... Geneviève, enfant mort-né —	Poids :	530 gr.
L... Augustine, enfant mort-né —	Poids :	2.540 gr.

Ces observations de femme ayant présenté ictère, albumine, hémorragies et shock, mais ayant accouché d'enfants vivants sont comprises dans la deuxième catégorie.

En résumé si l'on voulait établir le bilan des résultats bruts du traitement, le déchet serait de 10 0/0. Nous n'accepterons toutefois pas ce chiffre quant à présent. La discussion des observations relatant les échecs nous paraît nécessaire avant de conclure, car certains de ces échecs ne paraissent pas imputables à la méthode.

CHAPITRE V

Etude des observations et discussions

Il est inutile de commenter les observations de femmes traitées et ayant normalement accouché à la suite du traitement. Tout au plus peut-on constater que certaines de ces femmes traitées régulièrement ont accouché au terme de huit mois et demi. Sans préjudice du reste pour l'enfant, on pourrait peut-être alors penser que chez certains sujets seulement les composés arséniques hâteraient le déclenchement du travail. Ces enfants sont en général de belle venue et une très forte proportion dépasse largement la moyenne des poids habituellement constatés, fait qui cadre très bien avec ce que l'on sait de l'action favorable de l'As sur les phénomènes de la nutrition en général.

Au sujet des échecs. Si l'on examine tout d'abord l'observation de L... Marie, morte en cours de traitement, on peut vraisemblablement penser que cette femme a dû succomber à une crise d'apoplexie séreuse. Chez cette malade en effet après sondage, pas d'albumine dans les urines et trois jours auparavant injection de novar. Etant donné son état de grossesse assez avancé on pouvait de prime abord

penser à une crise d'éclampsie, mais outre le manque d'albumine dans les urines, le protocole d'autopsie ne révèle aucune lésion macroscopique, soit au niveau du foie, soit au niveau des reins ou de l'utérus. Nous appelons particulièrement l'attention sur cette dernière constatation : intégrité apparente de l'utérus. Dans ces conditions il semble donc bien que le mécanisme de la mort puisse être imputé au mécanisme dit de l'apoplexie séreuse. La crise d'apoplexie séreuse en effet apparaît dans la plénitude de sa séméiologie que deux ou trois jours après l'injection déchainante, généralement le second. Il est très rare en effet qu'elle survienne d'emblée et brusquement immédiatement après l'injection de la solution arsenicale. C'est seulement après une période de malaise plus ou moins longue variant en général de trente-six à quarante-huit heures que le sujet entre progressivement dans le coma. C'est précisément ce qui s'est produit dans le cas cité. Entrée à l'hôpital le troisième jour qui suivait l'injection elle devait mourir environ douze heures après sans avoir repris connaissance. Le coma absolu, l'absence totale des convulsions, l'absence d'albumine permettaient cliniquement d'éliminer l'hypothèse d'éclampsie. L'autopsie ne fit du reste que corroborer cette opinion.

Par contre la similitude de la séméiologie présentée par cette femme et celle que l'on avait pu constater dans des cas analogues sur des sujets qui succombèrent d'apoplexie séreuse au cours d'un traitement,

incitait à penser qu'il devait s'agir d'un cas identique. Il convient de dire que ces accidents sont fort rares. C'est le seul qui ait été constaté à la maternité. On n'en a publié que de très rares cas. Bar en cite deux ; dans l'un d'entre eux il s'agissait d'une femme brigitique, dans l'autre rien dans l'organisme de la femme n'était susceptible d'expliquer le mécanisme de l'accident et sa cause intrinsèque. De nombreuses hypothèses furent émises pour expliquer la genèse de ces accidents. Nous les exposerons un peu plus loin. Dès maintenant, toutefois, nous poserons la question suivante. L'état gravide, en soi, est-il susceptible de favoriser l'apparition de la crise ? En un mot favorise-t-il le processus des phénomènes humoraux qui la conditionnent et la déterminent ? Ce sont les questions qui se posent mais qui n'ont jamais reçu de solution. Nous dirons toutefois que Lumière de Lyon a remarqué que les phénomènes d'ordre anaphylactiques, trouvaient un terrain moins favorable à leur éclosion au sein des organismes en état de gestation que de non gestation.

Pareils accidents, si l'on s'en rapporte aux théories en cours, seraient en effet dus à des phénomènes colloïdoclasiques d'ordre anaphylactique et vis-à-vis des dits phénomènes la gravidité aurait donc une influence inhibitrice, ce qui expliquerait leur rareté. Dans les cas où ils se produisent on peut penser que c'est la fonction phénol qui régulièrement doit s'oxyder dans l'économie qui joue un rôle important dans leur apparition. C'est un fait bien connu que

les solutions arsénobenzoliques coagulent la sérine et la globuline *in vitro*. Chez certains sujets le complexe biologique, sérum sanguin, peut également être coagulé. C'est une véritable réaction d'Esbach qui se produit *in vivo*. Si l'action coagulante du salvarsan en solution acide concentrée est indiscutable, par contre l'action du novarsénobenzol est beaucoup plus contestable. Sa chaîne latérale. Formaldéhyde sulfoxyrate de soude fixée par la base amino-arsénophénol supprime en milieu neutre les propriétés coagulantes d'origine phénolique. C'est ce qui permettait à Duhot d'écrire : « le néosalvarsan n'est pas précipité par les sels du sang et parallèlement ne précipite pas les albumines du sérum, il se distingue physiquement du salvarsan par sa solubilité très grande dans l'eau ou le sérum physiologique et par la réaction rigoureusement neutre de ses solutions. Injecté dans l'organisme il ne se comporte pas du tout de la même façon que le salvarsan et c'est là son principal mérite et la raison de sa tolérance très grande ainsi que de sa toxicité relativement moindre. Le salvarsan lorsque ses deux groupes oxyhydrates ne sont pas saturés par la soude coagule les albumines. C'est le cas du chlorhydrate de dioxydianimo-arsénobenzol et du dioxyamino-arsénobenzol monosodique qui se trouvait le premier dans la solution acide, le second dans la solution hypo-alcaline. « Les sels du salvarsan se décomposent en présence de certains sels et des acides faibles, bicarbonates, biphosphates Co^2 . La précipitation de la base insoluble se produit

dans les solutions alcalines du salvarsan lorsqu'on les laisse à l'air, elle a également lieu dans le sang par les carbonates qui s'y trouvent. Les sels acides et alcalins du salvarsan exercent en outre une action caustique sur les éléments de l'organisme.

Rien de semblable ne se produit avec le néosalvarsan. »

Toutefois, à l'épreuve du temps, les faits se sont montrés quelque peu différents. Malgré ses précieuses qualités (solubilité, stabilité, nocivité mécanique moindre) qui motivèrent à juste titre la généralisation de son emploi et sa substitution presque complète au complexe salvarsan 606 d'Erllich. On n'observa néanmoins que son administration par la voie intraveineuse provoquait des accidents issus de la rupture de l'équilibre humoral du même ordre que le salvarsan (Jeanselme et Pomaret). Nous allons du reste résumer brièvement la conclusion des travaux expérimentaux de ces auteurs sur l'action (*in vitro*) du 914 vis-à-vis des milieux albumineux.

1° Dans les corps du type 914, dérivés formaldéhyde ou monométhylène sulfoxyate de l'aminarsénophénol dans les fonctions phénoliques OH sont libres. Le pouvoir précipitant en solution neutre telle que celle utilisée en clinique est inhibé par la chaîne latérale ;

2° Les propriétés précipitantes, floculantes des fonctions phénoliques n'apparaissent que lorsque ces corps se trouvent en milieu acide en présence d'albumine ;

3° Les dérivés formaldéhyde sulfurique de la base amino-arsénophénol récemment introduits en thérapeutique sous la désignation : « Sel de sodium de l'éther sulfureux acide du monométhylamino-arsénophénol (sulfarsénol) donnant avec l'eau des solutions acides, précipitent les albumines. »

En résumé le facteur indispensable à la floculation par les novarsenicaux est l'acidité du milieu réactionnel.

D'où provient alors l'acidité nécessaire à cette floculation quand on emploie le novar en solution neutre ? « L'acidité provient du sang qui n'est en somme qu'un complexe dans lequel les sels non totalement saturés et les acides carbonique, lactique, urique, sulfurique, oxybutyrique, nagent en liberté, sous certaines conditions d'inocuité. Le sang en réalité est un complexe biologique de fonction chimique acide, bien que la méthode électro-chimique indique sa neutralité et le tournesol sa basicité » (Pomarct).

En revenant au fait qui nous intéresse, lors de la dislocation métabolique de la molécule du médicament, la fonction phénol peut n'être pas chimiquement neutralisée, elle pourra donc en présence des colloïdes sériques et dans un milieu réactionnel biologiquement acide, déterminer une floculation colloïdale, floculation qui sera dans son essence un complexe protéino-novarseno-phénolique d'absorption.

D'après les théories classiques la formation de ce

complexe, de ce flocculat y déterminera toujours, par suite de la diminution de la réserve alcaline, une perturbation d'ordre physique, une colloïdoclasie qui sera d'autant plus intense que le pouvoir solubilisant du sang vis-à-vis du flocculat sera plus diminué ou que la solution injectée sera en fonction de l'acidité surajoutée plus précipitante.

De cette crise locale, intimement sérique, comment arriver à la grande crise, à la crise nitritoïde proprement dite, à la crise d'apoplexie séreuse que l'on peut considérer, ainsi que nous le disions tout à l'heure, comme un phénomène renforcé d'anaphylaxie chronique retardée, mûrie en quelque sorte.

Ces phénomènes généraux peuvent très bien s'expliquer par une perturbation de l'ordre colloïdoclasique tels qu'ils sont énoncés par Widal et son école. Le déséquilibre local provoqué par la flocculation se transmet comme une onde à tout l'organisme, dans ses humeurs, et ses tissus, en particulier au niveau des tissus nerveux et des cellules cérébrales. A côté de cette opinion généralement admise il convient de citer les théories de Lumière de Lyon. Cet auteur a démontré que tout flocculat, qu'il soit de nature protéique ou qu'il soit constitué par des agrégats tels que sels de baryte précipités, poudre de lycopode, empois d'amidon, dextrine, rouge Congo, bleu de Prusse, corps constitués par un agrégat de particules ultra-microscopique, constituant au sein des humeurs une constellation de minuscules particules insolubles, suffit à déclencher l'état de shock, la crise, pour

employer l'expression consacrée, et ce par un processus en quelque sorte physiologique.

Pour Lumière la brusque excitation de l'endothélium vasculaire des artères cérébrales provoquerait par voie réflexe la vaso-dilatation immédiate des capillaires viscéraux suivie d'une chute brusque de la tension artérielle consécutive au déséquilibre survenu entre la masse, le volume total du sang, liquide donc incompressible, et d'autre part la capacité vasculaire généralement et proportionnellement augmentée. Consécutivement à cet état de chose, l'endocarde ne recevant plus la pression suffisante à l'excitation cardiaque, l'organe central de la circulation aurait alors tendance à s'arrêter en diastole. Il est aujourd'hui prouvé que le mécanisme de l'embolie capillaire autrefois invoqué pour expliquer tous ces phénomènes ne joue en réalité aucun rôle. Suivant que pareil état sera plus ou moins rapidement compensé par une réaction contraire et défensive de l'organisme on pourra observer une crise plus ou moins longue, plus ou moins violente, plus au moins grave, allant de la simple crise nitritoïde frustrée, à l'apoplexie séreuse, suivant que la perturbation aura été plus ou moins complète, plus ou moins généralisée. Il convient toutefois de faire remarquer que la crise d'apoplexie séreuse ne se produit que tardivement. Quelle que soit la théorie adoptée, celle de Widal ou celle de Lumière, il est à peu près certain que le déclenchement des phénomènes est dû à la formation du flocculat, qui joue le rôle en quelque

sorte d'épine irritative. On est donc tenté d'expliquer le retard du déclenchement des phénomènes de shock dans l'apoplexie séreuse par un retard de flocculation qui au contraire se produirait immédiatement après l'injection déchainante dans la crise nitritoïde. En l'occurrence le choc apoplectique n'a lieu qu'après une certaine période de mûrissement, c'est un phénomène d'anaphylaxie chronique, retardée, mais dont le retard favoriserait la généralisation. Il convient de noter en effet que l'apoplexie séreuse ne se voit qu'après la deuxième injection. On peut penser, toutes proportions gardées, qu'ils s'agit de phénomènes analogues à ceux que l'on rencontre au cours de la maladie sérique. Mais dans le cas qui nous intéresse le shock est généralisé au lieu d'être localisé comme dans les petites réactions sériques, articulaires par exemple. Quoique dans la maladie sérique on puisse seulement voir des processus entièrement généralisés et aboutissant au coma final. L'éruption la plupart du temps du type ortié que l'on peut voir parfois apparaître autour du septième jour qui suit une injection intraveineuse d'arsenobenzol, fait bien connu de tous les syphiligraphes, peut encore rentrer dans ce cadre.

En résumé, on peut penser dans tous ces cas qu'il s'agit d'un même processus, revêtant des formes différentes dans le temps et dans l'espace, suivant la modalité et le pouvoir réactionnel des différents sujets. Dans le cas de L... Maria, la réaction fut généralisée, entraînant la mort du sujet sans entraîner

cependant l'expulsion du fœtus. Ce dernier fait clinique présente à notre sens une très grande importance. Si en effet une réaction aussi profonde, aussi générale que l'apoplexie séreuse est incapable de provoquer l'avortement ou l'accouchement prématuré, comment expliquer que de simples réactions du type nitritoïde, réactions frustes, puissent déclencher ces accidents ?

Dans un autre ordre d'idées on peut se demander si l'état grévide par suite des changements profonds qu'il détermine dans l'équilibre humoral, est susceptible de favoriser l'apparition de ces troubles colloïdo-clasiques ? Nous avons signalé plus haut que d'après Lumière les accidents d'ordre anaphylactique ne trouveraient pas un terrain favorable dans les organismes en cours de gestation. C'est vraisemblablement à cette cause qu'il faut attribuer l'extrême rareté des accidents.

A côté des théories humorales tendant à expliquer les accidents dits nitritoïques dus aux arsenobenzène en général il convient de placer la théorie de Milian. Elle diffère des théories classiques, qui considèrent, ainsi que nous l'avons déjà vu, la crise nitritoïde comme une manifestation colloïdo-clasique, existant après chaque injection et même en l'absence de phénomènes cliniques. Pour Milian en effet les phénomènes d'intolérance à l'arsenobenzol n'ont rien à voir avec l'anaphylaxie et moins encore avec la colloïdo-clasie, il s'agit simplement de phénomènes toxiques normaux et dus au produit. Ces phénomènes

reproduisent le tableau de l'intoxication du lapin, laquelle est un empoisonnement du système sympathique. Toujours d'après Milian et Brodier, si ces phénomènes peuvent se produire, dans certains cas, et à dose thérapeutique, cela tient à ce que le sujet qui les présente est atteint d'une altération préalable, Σ ou autre, du système endocrino-sympathique. Ces mêmes auteurs donnent comme preuve quasi-expérimentale du bien fondé des idées qu'ils avancent l'action merveilleuse de l'adrénaline, souvent renforcée par l'adjonction d'extrait d'hypophyse et aussi de l'atropine quand c'est au contraire le pneumogastrique qui est touché. On pourrait également voir dans un autre fait clinique l'intolérance absolue des goitreux et des basedowiens surtout aux arsenobenzènes, une nouvelle preuve à l'appui du mécanisme supposé de l'intoxication.

Nous passerons maintenant à l'étude des quelques observations de femmes ayant accouché prématurément d'enfant mort ou présentant des malformations.

Devant l'observation de Dar... qui accoucha spontanément à terme d'un enfant vivant anencéphale pesant 2.760 grammes, on pouvait évidemment se demander si le traitement ou la spécificité pouvaient être tenus pour responsable de cette anomalie. Ni l'une ni l'autre de ces causes hypothétiques ne paraissent nécessaire pour valider une semblable monstruosité. Nous avons eu l'occasion d'observer 2 cas du même genre. Dans le premier il s'agissait d'une

femme ayant accouché de deux jumeaux dont l'un présentait un défaut total d'ossification du pariétal gauche et du frontal adjacent. La mère n'était pas entachée de spécificité et n'avait jamais été soumise au traitement. Dans l'autre cas il s'agissait d'une femme qui accoucha d'un garçon anencéphale également vivant. Cette femme avait déjà mis au monde deux enfants sains et bien constitués, n'était pas entachée de spécificité et n'avait jamais été non plus soumise au traitement. Dans les observations de l'année 1921 nous avons également trouvé un cas d'anencéphalie chez un enfant né d'une femme non spécifique et non traitée.

A une certaine époque la Σ était à la base de toutes les hypothèses que l'on avançait dans le domaine de la tératologie. Si cette branche de la pathologie est encore pleine d'obscurité, on peut penser que la Σ fut beaucoup trop mise à contribution pour étayer les théories en cours et les idées que l'on avait sur les causes des monstruosité que l'on pouvait constater. Des malformations les plus variées, les plus diverses ont pu être réalisées expérimentalement chez l'animal depuis quelques années en particulier par des procédés physiques et mécaniques. On n'est donc aucunement autorisé à incriminer dans le présent cas, soit le traitement, soit la Σ .

Si nous passons maintenant à l'étude des observations de la troisième catégorie relatant l'histoire clinique de femmes ayant avorté ou accouché prématurément au cours du traitement arsenical, nous

serons amené à émettre différentes hypothèses susceptibles d'expliquer le mécanisme des faits.

Etant donné dans ces cas que les accidents se sont produits peu de temps après la dernière injection, on peut penser de prime abord qu'il y a sans doute un rapport de cause à effet entre l'injection d'une part, l'avortement ou l'accouchement prématuré de l'autre.

Il convient d'autre part de ne pas oublier que la spécificité joue à elle seule un très grand rôle dans le mécanisme de l'avortement, mais si en général la spécificité non traitée tue le fœtus, elle n'entraîne pas nécessairement son expulsion immédiate. Beaucoup d'enfants en effet viennent près du terme, à terme ou après terme, morts et macérés.

Si l'on ne considère que le médicament comme cause possible d'avortement il convient également de faire le départ entre les différentes fonctions qui le constituent, et se poser les questions suivantes : Ce complexe agit-il par sa fonction phénol, entraînant une crise nitroïde susceptible de déclancher l'expulsion du fœtus ? Agit-il au contraire par sa fonction arsénioxyde qui posséderait en soi et dans certaines conditions des propriétés abortives ? Ou bien encore ne s'agit-il pas simplement d'une réaction d'Herxheimer ?

Avant de passer à l'étude des faits nous dirons quelques mots de la réaction d'Herxheimer qui pourrait expliquer un certain nombre des accidents signalés. On sait qu'un corps antispécifique quel qu'il

soit, par son action sur le tréponème, provoque, des phénomènes réactionnels. Ces phénomènes furent décrits par Herxheimer bien qu'observés auparavant par Judanon et Rille. Tous les corps antispécifiques sont susceptibles de provoquer cette réaction pourvu que leur pouvoir pharmacodynamique soit suffisant. Si au cours du traitement hydrargyrique, par exemple avec les pilules de Ricord, on ne rencontre pas cette réaction, les frictions d'onguent napolitain, de pommade au calomel, les injections d'huile grise ou de composés organo-métalliques salicylés de Hg. (Benzoate de Hg.) les déterminent fréquemment. De toutes les médications hydrargyriques la combinaison salicylique de ce métal paraît être celle qui la provoque avec un maximum de violence. Or au point de vue chimique l'acide salicylique n'est autre que l'acide phénol-ortho-carbonique. Dans les complexes organiques hydrargyriques ou arséniés la fonction phénol joue le rôle de mordant entre la base médicamenteuse et l'antigène. Ce fait peut donc expliquer que le salicylate de mercure, ayant théoriquement une action plus nocive sur le tréponème, entraîne une réaction d'Herxheimer relativement violente. Dans le même ordre d'idée les composés arséniés organiques en groupement arsenobenzène provoquent ou sont susceptibles de provoquer une réaction d'Herxheimer et comme ces corps sont doués d'un pouvoir tréponémicide plus marqué que les sels de mercure, c'est au cours du traitement arsenical que l'on observe les réactions d'Herxheimer les plus vives.

Tous les accidents Σ sont susceptibles de réagir, mais surtout les accidents primaires et secondaires. Entre autres les réactions cutanées furent les premières et les mieux étudiées : peu à peu les réactions viscérales : hépatiques, rénales, nerveuses (Pinard et Miliou, crises algiques tabétiques provoquées par les traitements arsenicaux ou mercuriels) observées en cours de traitement furent expliquées par un mécanisme identique. De là à faire entrer dans le même groupe de faits les réactions utérines que l'on peut constater chez la femme enceinte au cours du traitement il n'y a qu'un pas.

Quelle est la séméiologie générale de la réaction d'Heixheimer ? Elle apparaît généralement après la deuxième injection. On peut voir la température s'élever. On observe des frissons parfois violents, un état de malaise général, de la faiblesse, des vomissements ; le malade est obligé de s'aliter. Tous ces symptômes s'amendent progressivement, diminuent d'intensité après de nouvelles injections, pour finir par disparaître complètement. Ils ne sont pas amendés par l'adrénaline (Miliou). On voit de suite la différence capitale avec la réaction d'intolérance dont l'intensité croît proportionnellement à la répétition des doses et à leur augmentation. On voit aussi la différence avec les réactions dites nitritoïdes, réagissant à l'adrénaline, pouvant aboutir à l'état syncope, et enfin s'accompagnant d'hypotension.

Au niveau de l'utérus gravide des femmes spécifiques, surtout des femmes porteuses d'une spécifi-

citée en pleine évolution, il est parfaitement admissible de supposer qu'une réaction d'Heixheimer puisse se produire. L'hyperplasie parfois énorme du placenta que l'on peut voir peser jusqu'à 1.100, 1.200 grammes, dénote déjà en soi une réaction très nette de l'organisme, du placenta, en particulier vis-à-vis de l'infection. Le placenta maternel présente des lésions décíduales caractérisées par une infiltration de cellules embryonnaires pouvant former de véritables gommés. Le placenta fœtal présente lui aussi des lésions graves : endartérite et endophlébite des vaisseaux, des villosités : sur cent villosités on en peut trouver moitié d'oblitérées inutilisables pour la circulation fœtale. La rétention tellement fréquente de membranes chez la femme spécifique est également une autre preuve de l'action nocive et particulièrement marquée de la Σ sur les enveloppes de l'œuf et la muqueuse utérine. Un fait cependant avait depuis longtemps intrigué les auteurs qui s'intéressaient à l'évolution des accidents Σ au niveau de l'utérus, du placenta et de ses annexes : l'absence de tréponèmes : les raisons de cette absence sont aujourd'hui bien connues. Les tréponèmes sont lésés au niveau des tissus placentaires (Mancellian). On peut voir là un moyen de défense remarquable de l'organisme tendant à la protection de l'œuf. S'en suit-il que cette absence de tréponèmes actifs puisse empêcher la réaction d'Heixheimer de se produire. Il y a évidemment dans ce fait un argument contraire à l'hypothèse que nous émettions plus haut.

Peut-on également admettre que parmi les accouchements prématurés observés au cours du traitement, certains d'entre eux soient dus à une crise nitritoïde? Nous ne reviendrons pas sur les différents mécanismes invoqués pour invoquer la genèse des accidents qui caractérisent cette crise. La question qui se pose est simplement de savoir si, en tant que crise nitritoïde elle est capable de déterminer l'avortement. Il convient de porter ici les deux observations citées par Gougerot (*Paris Médical*, 13 mai 1922), relatant le cas de deux femmes traitées par le novarsenobenzol, qui accouchèrent prématurément d'enfants vivants, morts peu après, la première ayant été prise de douleurs utérines vingt minutes après l'injection au milieu d'accidents d'allure nitritoïde. Dans ces deux cas, après la délivrance on put constater que les placenta présentaient des traces de décollements avec constitution de caillots. D'après cet auteur « la crise vaso-dilatatrice, donne une crise céphalique intense ou faible, frappe l'utérus et le placenta, provoquant de petites hémorragies, et des contractions utérines qui décolent le placenta, d'où avortement ». Plus loin dans l'article qu'il consacre en ces deux observations Gougerot conclut : « il faut avoir vécu ces heures pénibles pour comprendre la désolation des familles voyant s'effondrer en quelques instants un espoir péniblement acquis. Aussi depuis je déconseille les injections intraveineuses arsenicales chez les femmes enceintes. Je n'ignore pas que d'excellents auteurs

ont observé des crises nitritoïdes consécutives à des injections sous-cutanées et intra-musculaires mais elles sont exceptionnelles » ; et plus loin : « Rien n'empêche d'user, avec la voie sous-cutanée et musculaire de toutes les précautions prophylactiques : adrénaline (Miliau) et bicarbonate de soude (Sicard) pour réduire encore les risques exceptionnels de crises nitritoïdes ».

Passons maintenant à l'étude des observations relatant des accidents susceptibles d'être attribués à la médication.

Troisième série (Obs. n° 1). — Dans la première observation, femme Fiol... Marie, I-pare, il s'agissait d'une Σ traitée par une série de piqûres. Le traitement avait été arrêté un mois avant l'accouchement. Il ne peut donc s'agir dans le présent cas de crise nitritoïde ou de réaction d'Heixheimer. L'absence de toute macération du fœtus prouvait également dans cette observation que la mort de l'enfant était récente. On sait qu'au cours des avortements dus à la spécificité la macération fœtale n'est pas constante, il est donc probable que dans ce présent cas la spécificité seule doit être mise en cause, insuffisamment traitée.

Troisième série (Obs. n° 2). — Dans la seconde observation, Miss... Charlotte, il s'agit d'une femme qui n'avait constaté ni chancre ni roséole. Bien que chez la femme l'accident primitif soit souvent dissimulé et passe inaperçu, les modalités de la δ dite conceptionnelle sont aujourd'hui mieux connues, du moins mieux étudiées. On admet au moins plus faci-

lement la possibilité de Σ dites décapitées. On a du reste soutenu que la contamination pouvait se faire au niveau de la muqueuse endo-utérine. Après les recherches de Thibierge, Bar, Ravaut sur du sperme d'individus Σ , demeurées négatives, M. Pinard et Herth, plus heureux (Société médicale de Hôpitaux, mai 1920) publiaient les observations de onze individus τ dans le sperme desquels ils avaient recherché le tréponème. Dans trois cas, ces recherches furent positives. L'agent de la τ ne se trouvait pas dans le spermatozoïde lui-même, mais nageait dans le liquide séminal, dans le même ordre d'idée la contamination primitive de l'ovule est niée (Ecalte et Dubour). On conçoit alors, dans ces conditions, que si l'on n'admet pas la contagion directe et primitive de l'œuf, on puisse admettre un contage primitif utérin passant inaperçu. Dans le cas de Miss... Charlotte les plaques muqueuses furent les premières traces révélatrices de l'infection; elles apparurent mi-octobre 1921. Les premiers rapports dataient du milieu d'août de la même année. Le traitement fut institué comme il suit : 1 piqûre de trépol le 11 mars, 1 piqûre de novar, 0,15 le 8 mars, 1 piqûre de novar à 0,30 le 25 mars. C'est à la suite de cette dernière injection qu'apparaissent rougeur, tremblement, dyspnée et vomissements. Le 26 mai accouchement d'un garçon mort né au terme de huit mois environ. En même temps que la congestion qui suivit l'injection on put noter une éruption fugace qui disparut. Il est à noter que le phénomène d'Heixheimer est

susceptible de faire naître des éruptions latentes qui d'abord étaient passées inaperçues on ne s'étaient pas encore produites. Miliau en particulier cite le cas d'un jeune homme chez lequel auparavant il n'avait observé que quelques taches fugaces disséminées sur le tronc. Cinq heures après une injection déchaî-nante, le malade était couvert de plaques rouges qui le faisaient ressembler à un rougeoleux. Ces taches devaient disparaître très rapidement. Miliau en l'occurrence attribua cette éruption à une réaction d'Heixheimer. Il est probable que c'est une réaction analogue qui s'est produite dans le présent cas ; des phénomènes du même ordre se produisant également au niveau de l'utérus peuvent-ils suffire à déclancher le travail ?

Troisième série (Obs. n° 3). — Dans le cas de l'Her... 20 ans, il s'agit d'une femme enceinte de cinq mois et demi présentant une roséole au qua-trième mois de sa grossesse traitée le 20 mai 1920 elle reçoit une injection de cyanure intra-veineux le 23. Novar 0,30 le 24. Accouchement prématuré avec enfant vivant débile pesant 940 grammes. Placenta 390. S'agit-il d'une réaction d'Heixheimer ? S'agit-il d'une crise nitritoïde ? Ce départ semble bien délicat à faire entre ces deux causes.

Troisième série (Obs. n° 4). — Il en est encore de même dans le cas de Gue... Geneviève. Cette femme enceinte de cinq mois avait été traitée de la façon suivante : 5 piqûres d'un sel de Hg. suivies de deux

injections de novar de 0,30 et 0,45. A la suite de la dernière, accouchement prématuré d'un enfant, mort-né non macéré.

Troisième série (Obs. n° 5). — L'observation de Lep... Augustine, présentant un syndrome de Hanot avec gros foie, grosse rate, subictère, entre coup de poussées franchement ictériques, nous paraît encore plus délicate à interpréter. Cette femme ne présenta jamais d'accident Σ aiguës en évolution. Kératite de nature indéterminée à 28 ans. W. pratiqué au cours de la grossesse. Cette femme néanmoins mise au traitement, présente à ce moment une poussée ictérique franche, comme elle en voit survenir parfois, avec pruri, décoloration des matières. Enfin elle accouche prématurément au cours de cette poussée d'une fille morte non macérée pesant 2.540 grammes. Délivrance naturelle avec membranes complètes pesant 500 grammes. Ici le cas est évidemment d'autant plus délicat que les auteurs ne sont pas d'accord sur l'étiologie de la maladie de Hanot. D'aucuns en font une affection Σ . D'autres l'attribuent à une intoxication endogène. On admet plus généralement aujourd'hui qu'un très grand nombre de causes sont susceptibles de provoquer la maladie de Hanot, entre autres la spécificité. Etait-elle en cause dans le premier cas ? Bien que ce ne soit point là un critérium, il faut noter que cette femme avait une réaction de W. — *post partum*, enfin qu'elle n'avait jamais remarqué d'accidents en évolution. Enfin

l'état de la délivrance, bon, n'implique pas cliniquement l'idée de la spécificité. Or si l'on nie toute idée de spécificité il est impossible d'expliquer l'accouchement prématuré comme le fait d'une réaction d'Heixheimer. Si on accepte la Σ en admettant qu'elle ait principalement lésé le foie, on pourrait alors penser que la réaction s'est principalement produite au niveau de la cellule hépatique. Mais il est néanmoins difficile de s'expliquer comment une réaction siégeant à ce niveau a pu agir sur l'utérus pour déclencher le travail. Dans un autre ordre d'idée on peut admettre que le foie déjà malade et sans préjuger de la nature des lésions, s'est plus mal défendu vis-à-vis du complexe organique. Mais il convient également de dire, au sujet de l'action de l'As. sur le foie, que les avis sont très partagés. Les uns, avec Sicard, admettent l'origine toxique des accidents ictériques. D'autres avec Miliou affirment leur origine Σ . D'autres encore (Flandin, *Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie*) sont eclectiques et pensent que certains ictères sont dus à la Σ seule et certains aux arsenobenzènes seuls, sans qu'aucun signe permette de les distinguer les uns des autres.

D'après Miliou, la légende de l'affinité particulière de l'arsenic pour le foie repose sur les intoxications arsenicales par ingestion. L'arsénobenzol injecté dans les veines se localise surtout dans le poumon et beaucoup moins dans le foie (Jeanselme). Dans le cas présent quelle a pu être la cause de l'accident. On peut penser d'abord au sujet de la pathogénie de la poussée

ictérique que celle-ci a été indépendante de la médication, puisque c'est une malade qui était sujette à des poussées ictériques aiguës. D'autre part le foie jouant néanmoins un certain rôle dans le métabolisme de la molécule d'arsenic organique, a pu se montrer insuffisant dans sa fonction de défense antitoxique. Nous n'avons pas trouvé d'autre part dans la littérature médicale d'autres observations de grossesses évoluant au cours d'une maladie de Hanot non traitée. Car on aurait également pu admettre que cette affection seule fut responsable de l'accident.

Toujours dans le même ordre d'idée nous dirons quelques mots sur les observations suivantes :

Quatrième catégorie (1^{re} obs.). — Sur le cas de Y... Raymonde, qui contracta la τ au sixième mois de sa grossesse. Apparition du chancre au début d'avril, au huitième mois de la gestation. Cette femme reçoit du 18 avril au 31 mai 2 injections de cyanure et 7 de novar. La dernière injection ayant eu lieu le 31 mai, le 22 juin apparition d'un ictère du type catarrhal. Le 30 juin accouchement normal. Après l'accouchement l'ictère régresse progressivement. Dans ce cas l'apparition tardive de l'ictère vingt jours après la dernière injection arsenicale permet de rejeter le phénomène d'Herxheimer. Nous ne pensons pas non plus qu'il se soit agi d'un ictère arsenical tardif ou d'un ictère spécifique. Il s'est plutôt agi d'un ictère catarrhal bénin, propre à la grossesse, du type décrit autrefois par Chambrelent

et Cathala. Sa disparition après la délivrance confirme cette impression.

Quatrième catégorie (2^e obs.). — Au contraire, dans l'observation de P...Marthe, le subictère apparaissait en cours de traitement, 0,65, 0,60, 0,60. Interruption du traitement. Entrée à la Maternité la malade accouche quelques jours après, spontanément au terme de huit mois et demi d'un enfant vivant paraissant sain. Il est probable qu'il s'est agi ici d'une réaction d'Herxheimer à prédominance hépatique.

Quatrième catégorie (3^e obs.). — Dans l'observation n^o 3, quatrième catégorie, il s'agit d'une femme albuminurique ayant présenté des vomissements accompagnés de maux de tête et de vertiges pendant le traitement. Mise au régime lacté, elle accouche à terme d'une fille vivante paraissant saine. Il est difficile de dire, dans ce cas, s'il s'agissait d'une albuminurie gravidique pouvant s'expliquer par les antécédents de la malade ou au contraire d'une réaction d'Herxheimer rénale. Nous nous arrêterons plus volontiers à cette dernière idée puisque la continuation du traitement n'a pas entraîné d'accident et qu'au moment de l'accouchement l'albuminurie avait disparu.

Cinquième catégorie (obs. 1 et 2). — Au sujet des observations 1 et 2, cinquième catégorie, relatant le cas de femme présentant la première un état de shock post-partum, la deuxième une hémorragie de la délivrance, toutes deux Σ , traitées pendant la

gestation, nous ne voyons rien de bien particulier à dire si ce n'est que le traitement ne paraît aucunement responsable de ces accidents, relativement fréquents chez des femmes non spécifiques et non traitées. Nous n'avons du reste cité ces deux cas que parce qu'autrefois le traitement essentiel fut accusé de provoquer de semblables accidents qui s'expliquent fort bien par des causes d'ordre purement obstétrical sans qu'il soit besoin d'appeler la Σ ou le traitement au secours de leur pathogénie.

Résultats globaux. — D'après ce qui précède on peut maintenant établir le bilan du traitement.

Nous ne ferons pas entrer en ligne de compte les femmes ayant présenté de l'ictère ou de l'albuminurie en cours du dit traitement puisqu'elles ont accouché d'enfants vivants et paraissant sains.

Donc sur 57 femmes traitées :

Un décès par apoplexie séreuse. Pourcentage 1,9 o/o.

Une anencéphalie de l'enfant, non imputable au traitement.

Sur quatre enfants mort-né non macérés trois de ces décès peuvent être imputés au traitement. Pourcentage de déchet 5,8 o/o.

Pareil chiffre est loin des 75 o/o de déchet constatés au cours de la médication hydrargyrique ou mixte (Statistique de Sauvage).

CHAPITRE VI

Cause des accidents consécutifs aux injections d'arsenobenzène

On a vu au cours de l'exposé des observations et de leur discussion que si certains accidents pouvaient s'expliquer par un phénomène d'Herxheimer qui provoquant des réactions vives au niveau de l'utérus était capable d'expliquer l'avortement, cette manière de voir n'en restait pas moins qu'une hypothèse qui ne pouvait guère être vérifiée. Du reste, dans certains de ces cas (cas de Lep... Aug.), par exemple, il était impossible d'adopter cette dernière explication. On pourrait alors penser que dans certaines conditions l'avortement était provoqué par une crise nitritoïde. Si l'on admet que la crise nitritoïde est un phénomène du même ordre que l'apoplexie séreuse, issue d'un mécanisme identique (crise colloïdoclasique), mais revêtant un caractère de gravité moindre parce que non généralisée, comment s'expliquer alors que dans le cas d'apoplexie séreuse que nous avons exposé plus haut l'avortement n'ait pas eu lieu ? On s'expliquerait moins bien, alors, que la crise nitritoïde, phénomène d'intensité beaucoup moindre,

puisse le produire. Dans ces conditions ne pourrait-on point penser qu'il s'agirait plutôt d'une intoxication par le complexe arsenobenzène et plus particulièrement par l'arsenic, vis-à-vis duquel certains sujets pourraient dans certaines conditions se montrer particulièrement sensibles ?

A seule fin de vérifier cette hypothèse nous avons procédé à l'expérimentation suivante sur un animal très peu sensible à l'arsenic : le lapin, sur un animal réputé sensible : le cobaye. Nous avons également procédé à des essais avec un corps voisin de l'arsenic, l'antimoine, de même qu'avec un tartrate de bismuth, afin d'avoir quelques termes de comparaison en dehors du seul arsenic.

Il convient de noter que nous avons employé l'arsenic associé ou non à un noyau aromatique.

Voici les résultats dans l'ordre chronologique.

EXPÉRIMENTATION

1. — Lapine du poids de 3 kgr. 350. Reçoit le 23 février 1923 0,25 de novarsenobenzol par kilog, soit 0,93 centigrammes. Avorte dans la nuit du 23 au 24 de 10 fœtus d'un poids total de 345 grammes. Un, seul reste vivant et a pu être élevé par une autre lapine. Ces fœtus étaient presque à terme. Le 1^{er} mars cette lapine ne pèse plus que 2 kgr. 355 et meurt le 3 mars (2 kgr. 300).

2. — Lapine du poids de 2 kgr. 580, reçoit le 23 février 1923 0,20 centigrammes par kilogramme, soit 0,51. Avorte dans la

nuit du 28 février au 1^{er} mars. On recueille 2 fœtus, dont l'un est dévoré en partie, l'autre présente des ecchymoses sous-cutanées.

3. — Lapine du poids de 2 kgr. 280, reçoit le 23 février 0,50 de cacodylate de soude officinal par kilog de poids, soit 18,14. L'animal meurt dans la nuit du 23 au 24 février. Cette lapine n'était pas pleine.

4. — Lapine présumée pleine du poids de 2 kgr. 820. Reçoit le 24 février 1 ampoule d'éparseno(132) puis le 28 une nouvelle ampoule, avorte dans la nuit du 2 au 3 de 7 fœtus non à terme du poids total de 130 grammes. Meurt.

5. — Lapine pleine du poids de 2 kgr. 470, reçoit 0,20 centigrammes par kilog de cacodylate de soude, soit 0,494, le 6 mars à midi. Cette lapine avait été fécondée le matin même.

6. — Lapine pleine du poids de 3 kgr. 280, reçoit 0,14 centigrammes de 132 par kilog, meurt deux jours après avoir avorté. On recueille 60 grammes de fœtus (un mâle du poids de 2 kgr. 970 tolère parfaitement cette dose).

7. — Lapine du poids de 2 kgr. 650, reçoit 0,12 de 132 par kilog, avorte dans les vingt-quatre heures (on recueille 3 fœtus de 60 grammes).

8. — Lapine présumée à terme du poids de 2 kgr. 900, reçoit le 6 mars 0,20 par kilog de 190, soit 0,60. Avorte dans la nuit du 9 au 10 mars. On recueille 4 fœtus presque à terme d'un poids total de 117 grammes. Du 11 au 12 expulse encore 4 fœtus d'un poids total de 165 grammes.

9. — Lapine pleine de vingt jours environ du poids de 3 kgr. 080, reçoit 3 cc. 6 de cacodylate de soude le 10 mars. Cette solution de cacodylate correspond en arsenic à 0,45 de novarsenobenzol, soit 0,15 par kilog, calculé en novarsenobenzol. Elle avorte du 12 au 13 de 5 fœtus pesant 190 grammes.

10. — Lapine japonaise du poids de 3 kgr. 450, pleine de vingt jours environ, reçoit le 10 mars une demi-ampoule de 132, le 16 mars une demi-ampoule de 132, le 20 mars une demi-ampoule de 132. Le 23 expulse 1 fœtus mort avec 3 placentas, 4 autres fœtus vivants sont expulsés à la suite, 3 de ces petits meurent le 1^{er} avril, le dernier meurt le 5 avril.

11. — Lapine pleine du poids de 2 kgr. 910, fécondée le 6 mars (ayant déjà reçu ce jour 0,20 de cacodylate par kilog sans résultat), reçoit le 25 mars 0,30 de khodarsan, soit 0,10 par kilog. Le 2 avril cet animal présente un poids de 3 kgr. 160 et reçoit 0,15 par kilog de Sanar (889) qui produit quelques troubles. Le 11 avril, l'animal pèse 3 kgr. 345 et reçoit 0,15 de novarsenobenzol par kilog, soit 0,50 centigrammes. L'animal n'avorte que du 19 au 20 avril.

12. — Lapine pleine (ex lapine n° 2 refécondée) pesant 2 kgr. 340, reçoit 0,35 Rhodarsan, soit 0,15 par kilog, le 11 avril (avorte du 19 au 20).

13. — Lapine pleine du poids de 2 kgr. 830 (ex-lapine 8 refécondée), reçoit le 11 avril 0,05 acide cacodylique correspondant en As à 0,12 de novarsenobenzol par kilog. soit 0,35 en tout.

14. — Lapine pleine du poids de 2 kgr. 960 (ex-lapine 9, refécondée), reçoit 0,03 par kilog de bismuth sous forme de tartro-bismuthate, soit 0,09 en tout. Morte cinq jours après. Utérus gravide intact. Lésions rénales.

15. — Lapine pleine du poids de 3 kgr. 100, reçoit le 3 avril 0,03 centigrammes de stybine (tartro-antimoniale de potasse), n'avorte pas mais est prise de diarrhée profuse.

16. — Femelle de cobaye pleine pesant 800 grammes, reçoit le 27 mars sous la peau du ventre 0,06 de 132 correspondant à 0,12 de novarsenobenzol, soit 0,15 par kilog. Le 30 mars reçoit pour un poids de 740 grammes, 0,09 de 132 = 0,18 de novarsenobenzol par kilog. Meurt du 6 au 7. Poids 510 grammes. A l'autopsie, 2 fœtus dans l'utérus.

17. — Femelle de cobaye pesant 620 grammes, pleine, reçoit 0,065 de 132, soit 0,20 de novarsenobenzol par kilog, meurt dans la nuit du 12 au 13 sans avorter. Dans l'utérus, on trouve 3 fœtus.

18. Cobaye mâle du poids de 500 grammes reçoit octgr. 45 de méthylarsénate de soude off. soit 0,90 par kilos. Ne meurt pas (5 avril).

19. Cobaye femelle non pleine mais en lactation reçoit pour un poids de 600 grammes 0 gr. 30 de sulfarsénol soit 0,50 par kilos (5 avril). Meurt.

20. Femelle de cobaye pleine du poids de 600 grammes reçoit le 6 avril 0,11 de cacodylate de soude soit 0,250 par kilos. Meurt sans avorter.

Recherche de l'arsenic dans les fœtus

La recherche et le dosage de l'arsenic dans les fœtus ont été effectués par le procédé de Bougaud. L'arsenic a été trouvé dans tous en quantité notable, et en particulier ce sont les fœtus des lapines traitées par un sel cacodylique qui en contenaient le maximum.

Dans deux lots de 60 grammes de fœtus provenant de deux lapines traitées par le 914 on a retiré respectivement 0,0003 d'As.

Dans 60 grammes de fœtus de lapines traitées par le cacodylate 0,003 d'As soit dix fois plus.

A la lecture du résultat de l'expérimentation que nous venons de donner, un fait d'ordre général se dégage et attire l'attention : la manière particulière dont réagissent les animaux d'expérience à l'arsenic. Elle comporte différentes modalités. D'abord chez le lapin comme chez le cobaye, la femelle pleine tolère beaucoup plus mal l'arsenic que le mâle ou la femelle non gravide. Des doses non toxiques pour les animaux qui ne sont pas en gestation se montrent mortelles pour les femelles fécondées. D'autre part, quelque soit le sel injecté, qu'il s'agisse de composés à noyau aromatique le type 914 que l'on pouvait considérer comme agissant de manière nuisible par leur fonction phénol en donnant dans le milieu sanguin un complexe d'absorption protéino-arséno-phénolique générateur de phénomènes du type nitri-

toïde, ou de corps du type 132, toujours à noyau aromatique, mais susceptibles d'être administrés par la voie sous-cutanée, et unanimement considérés comme incapables de déclancher des phénomènes de choc, le résultat est le même. Enfin les résultats sont encore identiques avec des complexes arséniés non aromatiques tels que les cacodylates alcalins ou l'acide cacodylique.

Dans un autre ordre d'idées on peut également constater que des phénomènes identiques sont provoqués par ces différents corps pourvu que leur valeur en As métalloïdique soit à peu près équivalente.

Tous ces composés à des doses même encore éloignées de la dose sub-toxique, qui chez le lapin mâle correspond à peu près à 0,30 ou 0,35 par kilo ont une action électivement abortive. L'animal qui n'est pas tué par la dose administrée avorte. Il faut arriver à des doses oscillant de 0,10 à 0,12 maximum, calculées en novar, pour ne pas déclancher l'avortement. Enfin, ce phénomène ne paraît pas devoir être attribué à l'intoxication générale de tout l'organisme et aux perturbations biologiques que cette intoxication provoque, il paraît au contraire, comme nous le disions plus haut d'ordre électif, résultant d'une cause quasi spécifique. En effet les lapines intoxiquées par Sb ou Bi à dose sub-toxique ou mortelle, n'expulsent pas leurs produits de conception (cas des lapines n° 14 et 15). Le cas de l'animal n° 14 est à notre avis d'autant plus caractéristique que

cette bête avait déjà prématurément mis bas sous l'action d'un sel cacodylique, tandis que refécondée et recevant 0 cgr. 02 de Bi par kilogramme de poids, elle meurt cinq jours après l'injection sans avorter. L'examen macroscopique et histologique des reins montrait, cinq heures après la mort, des lésions de néphrite non douteuses. L'utérus contenant les fœtus morts était intact. Un autre fait également intéressant à noter est l'observation de l'animal n° 11, relatant les phénomènes d'accoutumance au poison, sans préjudice pour la vitalité de l'animal, celui-ci n'avor- tant que très tardivement vraisemblablement par suite d'accumulation du toxique.

En résumé, en présence de cet état de choses, il est difficile, du moins chez le lapin en gestation, de refuser à l'arsenic, quelque soit la nature des complexes dans lesquels il entre, un pouvoir abortif, à des doses de beaucoup inférieur à la dose sub-toxique *quoad vitam*. Il est également difficile de ne pas rapprocher ces faits expérimentaux des faits cliniquement observés chez la femme enceinte, avec cette différence toutefois que chez les femmes traitées ces faits sont très rares, et de ne pas leur attribuer une cause et un mécanisme identiques. Les doses employées habituellement en clinique dans le traitement des femmes spécifiques, correspondent à peu près aux doses inoffensives vis-à-vis de la marche de la gestation chez l'animal. Mais ici une question se pose : D'où vient que chez la femme, chez certaines femmes, des doses minimes d'arsénobenzols fort

bien supportées dans la majorité des cas, peuvent déclancher le travail ? (obs. Giron et Bestron, *Bull. Soc. obstétr. et gynéc.* Paris, n° 8, 1921, p. 785). On pourrait évidemment dire qu'il s'agit là de phénomènes idiosyncrasique. Cette explication ne serait qu'un vain mot masquant notre actuelle ignorance. Toutefois l'hypothèse de choc ne nous paraît pas susceptible d'expliquer les faits, pas plus que chez l'animal du reste. Chez ce dernier on ne peut plus parler de crise nitritoïde due au complexe protéino-arséno-phénolique quand on emploie la voie sous-cutanée ou les sels de la série cacodylique. On ne peut concevoir dans ces derniers cas la formation du complexe *primum movens* de la crise, comme on peut le voir se produire avec des corps type 606 par exemple en présence de sang pouvu d'une alcalinité déficiente de l'ordre de 150 à 180 (chiffres calculés en mmgr. de soude par 100 cc. de sang et représentant le coefficient d'alcalinité sodique du sérum, Milian).

On pourrait peut-être plutôt trouver une explication de ces phénomènes en étudiant plus particulièrement les résultats de l'intoxication arsenicale proprement dite en général. Chez l'animal, le lapin en particulier, l'arsenic se comporte surtout comme un toxique sympathicotrope (Milian). D'après cet auteur, comme nous avons déjà eu l'occasion de le voir plus haut, les phénomènes observés chez l'homme, sous l'action des composés arsenicaux, reproduisent le tableau de l'intoxication chez le lapin. S'ils se produisent à dose thérapeutique chez

L'homme (on sait que chez la femme enceinte, la dose thérapeutique doit toujours être inférieure à la dose employée communément, et qu'il est prudent de ne pas dépasser en fin de traitement le centigramme par kilogramme après avoir au début bien étudié la susceptibilité du sujet) cela tient à ce que l'individu traité qui les présente est atteint d'une altération préalable du sympathique. Ces vues sont d'ailleurs corroborées par l'action merveilleuse de l'adrénaline renforcée par l'adjonction d'hypophyse ou de l'atropine quand c'est le vague qui est particulièrement touché (Milian). On conçoit donc, maintenant que les femmes enceintes aient de multiples raisons pour réagir parfois violemment à l'arsenic. L'état grévide, en effet, constitue déjà en soi une cause importante de variation de l'équilibre vago-sympathique. Qu'à cela vienne s'ajouter une atteinte spécifique de ce système, l'arsenic verra alors sa tâche grandement facilitée. Dans ces conditions, il n'est pas interdit de penser que cette insuffisance du sympathique ne joue un rôle important au cours des accidents utérins. Les hémorragies placentaires, suffisantes en elles-mêmes pour déclancher le travail, que l'on a pu constater au cours de certains accidents (Gongerot) peuvent très bien s'expliquer par la vaso-dilatation inhérente à toute suppression ou altération de l'influx sympathique, sans qu'il soit besoin d'avoir recours à l'explication par crise nitroïde au sens biocolloïtologique du terme.

L'intoxication arsenicale lente du sympathique

pourrait aussi expliquer l'avancement du travail que l'on peut constater chez un assez grand nombre de femmes accouchant d'enfants vivants une quinzaine de jours avant le terme prévu.

Au point de vue préventif, on voit quelle pourrait être l'utilité de l'adrénaline pour empêcher l'éclosion de ces accidents.

CONCLUSION

En résumé, comme conclusion à ce travail, on peut dire que :

Le traitement de la Σ de la femme enceinte par les arsénobenzènes donne d'excellents résultats. Considérés sur un total de trois années, ces derniers s'avèrent constants. Le déchet constaté ne s'élève pas à plus de 5,8 0/0. Ces chiffres parlent d'eux-mêmes lorsqu'on les met en parallèle avec ceux de la statistique Sauvage (74,6 0/0). Ils corroborent les résultats donnés par Jeanselme dès 1913. Semblable succès est particulièrement appréciable à une époque où une natalité déjà déficiente trouvait un nouveau facteur de diminution non négligeable vu le progrès de l'affection au cours de ces dernières années.

Ces résultats ont été obtenus avec des corps type 914, mais l'expérience clinique montre que les nouveaux composés type 132, sont également bien supportés, compte tenu de leur posologie spéciale inhérente à leur mode d'assimilation et l'élimination.

Pour être pleinement efficace, le traitement doit être appliqué pendant la majeure partie de la gestation. Appliqué seulement en dehors de cette dernière, il se montre incapable d'assurer la naissance d'enfants vivants ou viables.

Le traitement pour donner son plein rendement, devra être fait avec prudence en commençant par des doses faibles, 0 cgr. 10 par exemple, pour les composés type 914 et ne s'élever que progressivement jusqu'à concurrence de 0 gr. 01 par kilogramme de poids. Ainsi compris, il assurera la naissance d'enfants de belle venue, d'apparence saine, mais chez lesquels par prudence, on devra le continuer pendant la première enfance.

Les très rares cas d'avortement ou d'accouchement prématurés imputables à la méthode ne sont pas dus à la constitution particulière à tel ou tel composé arsénobenzénique. Notre expérimentation sur les animaux gravides, montre, en effet, que ces accidents ne peuvent pas être attribués à une crise nitritoïde au sens humoral, biocolloïdologique du terme, mais à l'action normalement toxique d'As métalloïdique sur un système vago-sympathique déjà atteint.

Le mécanisme de l'expulsion du fœtus peut alors s'expliquer par les conséquences de la vaso-dilatation qui en résultent.

Cette action toxique sera contrebalancée par l'administration préalable d'adrénaline ou d'atropine

selon le système déficient. On évitera l'emploi des composés arséniés, chez les femmes présentant des signes d'insuffisance vaso-sympathique par trop accentuée.

Vu : le Président de la thèse,

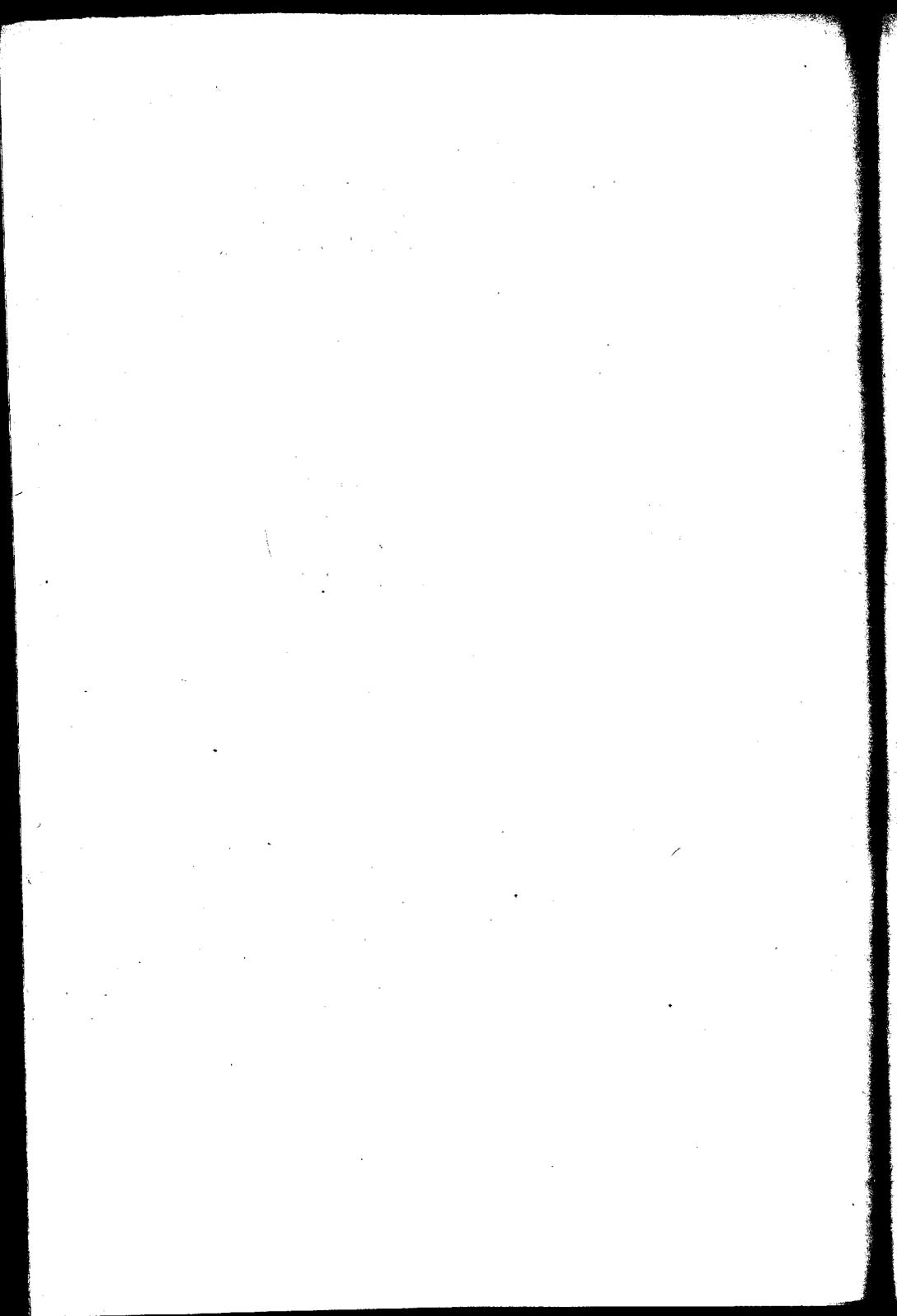
JEANSELME

Vu : le Doyen,

H. ROGER

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

APPELL



BIBLIOGRAPHIE

- Arthus.* — De l'anaphylaxie passive du lapin (C. R. S. B., mai 1919).
— De l'anaphylaxie passive du lapin (Archives internat. de biologie, vol. XV, p. 22).
- Bechamp.* — De l'effet de la chaleur sur l'arséniate d'aniline. Formation d'une anilide de l'acide arsénique, 1883.
- Bartier.* — Urticaire consécutif à des injections de Novar (Ann. Dermat., 1919).
- Bertin.* — L'amino-arsénophénol. Thèse Paris, 1922.
- Bar, Brindeau, Chambrelent, etc.* — Traité d'obstétrique.
- Brouardel.* — Etude de l'arsenicisme. Thèse Paris, 1893.
- Bernard.* — L'insuff. surrénale et l'intoxication par le Salvarsan (Soc. méd. Hôp., 1921).
- Bichat.* — Traité de chimie organique.
- Bodin.* — Résultats du traitement arsenical de la syphilis chez les femmes enceintes (Soc. fr. Dermat. et Syph., mars 1922).
- Chambrelent et Cathala.* — Les ictères au cours de la grossesse in Bar, Brindeau, etc.
- Chesnais.* — Th. Paris, 1921.
- Cadet de Gassicourt.* — Histoire d'une liqueur fumante tirée de l'arsenic (Mém. Ac. des Sc., 1760).
- Chassevent et Postesnack.* — Bull. Soc. de Chimie, 1904, t. XXXI.
- Desgrez.* — Traité de chimie médicale.
- Darier et Lebert.* — A propos du néosalvarsan (Annales de Dermat., 1919).
- Duhot.* — Considérations générales sur le trait. actuel de la syphilis par arsénobenzols (Ann. Polyclin. centrale de Bruxelles, 1910).
— Revue Belge d'Urologie et de Dermat., 1912.
- Ecalte et Thibaut.* — La transmiss. héréd. de la syphilis (Journal médical fr., 1922).
- Flandrin.* — Bull. Soc. fr. Dermatol. et Syph., 1922, p. 120.
- Fourneau.* — Annales de l'Institut Pasteur, sept. 1921.
- Gauthier (A.).* — Traité de chimie biologique.

- Goubeau.* — Accid. tardifs consécut. au trait. par 914. Mort (Bull. Soc. fr. Dermat., 1912).
- Golai.* — A propos d'un cas mortel d'ictère post-arsénobenzotique (Ann. Malad. vénér., déc. 1922).
- Gougerot.* — Etat actuel de l'arsénothérapie (Journal médical français, mars 1922).
- Gougerot et Blamoutier.* — L'insuff. protéopexique du foie dans les érythrodermies post-arsénobenz. intolérance à tous les arsenicaux (Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp., 13 mai 1922).
- Gougerot.* — Crises nitritoides viscérales par inject. intra-veineuses de 914 (Paris médic., 13 mai 1922).
- Giron et Berthon.* — Bull. Soc. Obstétr. et Gynécol. Paris, 1921, n° 8, p. 785.
- Habron et Barthélemy.* — Grossesse chez les syphilitiques. Traitement arsenical et cutané. Enfant mort et macéré (Bull. Soc. française Dermat. et Syphiligr., n° 3, mars 1923).
- Hallopeau.* — L'atoxyl dans la syphilis (Journal méd. int., 1908).
- Jeanselme et Pomaret.* — Recherches expérimentales sur une nouvelle préparation arsenicale par voie intra-musculaire (Ac. de Méd., 2 nov. 1921).
- Recherches expérimentales sur le choc par les corps phénoliques, Trinitrophénol, 914, 606 (Ac. de Méd., juillet 1921).
- Jeanselme, Vernes, Duval, Bertrand et Bloch (M.).* — Des localisations de l'As dans les viscères (Presse médicale, 22 octobre 1913).
- Jeanselme.* — Le salvarsan injecté à la mère en période d'allaitement peut-il influencer la syphilis de son nourrisson (Ann. Gynécol. et Obst., juillet 1911).
- Du traitement des femmes enceintes syphilitiques par le salvarsan (Soc. franç. dermat. et syph., 5 déc. 1912; Soc. méd. des Hôp., janvier 1913).
- Jeanselme et Bougrand.* — Rythme sur le mode d'élimination de l'As après injection de salvarsan (Soc. méd. des Hôp., Paris, 1910).
- Jeanselme Vernes, Chevallier et Bloch (M.).* — Du traitement des femmes en état de gestation par le 606 (Annales Gynécol. et Obst., janvier 1913).
- Kohn, Abrest, Sicard, Paraf.* — Elimination et fixation des Novars thérapeutiques (Bull. Ac. des Sciences, 1921).
- Legueux.* — Traitement de la syphilis au cours de la puerpéralité (Bull. méd., janvier 1923).
- Lumière.* — Essais de Biocolloïdologie

- Choc provoqué par l'introduction de substances insolubles dans la circulation (Bull. Ac. des Sciences, déc. 1920).
- Procédé permettant d'éviter le choc anaphylactique (Bull. Ac. des Sc., oct. 1920).
- Laumonier* — Colloïdothérapie, 1920.
- Miliau et Brodier*. — Maladies vénériennes en 1923. Action des arsenobenzènes (Paris médical, m rs 1923).
- Miliau*. — La réaction d'Heixheimer (Paris médical, 25 nov. 1913).
- Ictère et arsène (Médecine, 1920).
- Le traitement préventif et curatif de la crise nitroïde (Paris médical, 13 août 1921).
- Localisation viscérales de l'arsenic dans l'organisme (Revue Méd., 1922, n° 7).
- Morel et Mouriquand*. — Recherches expérimentales sur la mort attribuée au salvarsan (Soc. de Méd. des Hôp., Paris, 1921).
- Martinet*. — Essai de Biométrie.
- Ogier*. — Traité de Chimie toxicologique.
- Pomaret (M.)*. — Considérations biochimiques sur les arsenothérapies de la syphilis. Th. Paris, 1920.
- Au sujet de la note de M. Rubenstein sur l'action des sérums sur les arsenobenzènes (Compte rendu. Soc. de Biologie, 19 février 1921).
- L'élimination des arsenobenzols (La Médecine, 1920).
- Pomaret et Blamoutier*. — La recherche de l'acidose au cours des érythrodermies post-arsénales (Bull. Soc. franç. Dermat. et syphil., 1922, p. 115).
- Pomaret (M.)*. — Crise nitroïde expérimentale du chien par injection intra-veineuse de 914 (Compte rendu. Soc. de Biologie, 30 août 1921).
- Bases expérimentales de l'arsenothérapie par voies intra-musculaires (Paris médical, 11 février 1922).
- Quegrat*. — Manière d'apprécier la qualité de l'arsenobenzol (Bull. Soc. franç. dermat. et syphil., 25 juin 1920).
- Richard*. — Traité de thérapeutique et de pharmacologie.
- Sauvage*. — De l'emploi du salvarsan chez la femme enceinte syphilitique.
- Rapport Soc. d'obst., Paris, 1913.
- Rapport au XV^e Congrès Soc. obst., octobre 1912.
- Salmon*. — L'acétyl-arsénate de soude dans le traitement de la syphilis (Soc. de Biol., 1908)
- Sergent*. — La débilité surrénale et les accidents consécutifs aux accidents du salvarsan (Soc. de Méd. des Hôp. de Paris, 1914).

Sesary et Penet. — Paris médical, mars 1923.

Sicard et Paraff. — Anticolloïdoclasie novarsenicale par le carbonate de soude intraveineux (Soc. méd. des Hôp., 24 janvier 1921).

Sicard. — Sur le mode d'utilisation des arsenobenzènes (Soc. Méd. des Hôp., 15 avril 1921).

— Hémorragie post-novarsenicale des homo-homothérapie sous-cutanée.

Vidal. — Congrès de Médecine de Strasbourg, 1920.

Vincent. — Amaigrissement suspect au cours du traitement arsenobenzoïque.



755

Imp. de la Faculté de Médec., Jouve & Cie, 15, rue Racine, Paris — 5884-23



