R. BIBLIOTECA MEDICA ROMA
MISCELL
A 60
28

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923 — N° 140

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA VALEUR DIURÉTIQUE DU CYANURE DE MERCURE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 27 Juillet 1923.

PAR

Joseph DAVERAT

Né à Lahosse (Landes) le 16 Avril 1896

Examinateurs de la Thèse

MM. CRUCHET, professeur ..... *Président.*
VERGER, professeur ..... *Juges.*
MAURIAC, agrégé ..... *Juges.*
PERRENS, agrégé ..... *Juges.*

R. BIBLIOTECA MEDICA ROMA

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE FILS FRÈRES
8, Rue de Cursol, 8

1923

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923 — N° 140

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA VALEUR DIURÉTIQUE DU CYANURE DE MERCURE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 27 Juillet 1923.

PAR

Joseph DAVERAT

Né à Lahosse (Landes) le 16 Avril 1896

R. BIBLIOTECA MEDICA ROMA

Examinateurs de la Thèse

MM. CRUCHET, professeur..... *Président.*
VERGER, professeur..... *Juges.*
MAURIAC, agrégé..... *Juges.*
PERRENS, agrégé..... *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE FILS FRÈRES
8, Rue de Cursol, 8

1923

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, GUILLAUD.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	ARNOZAN.
id.	CASSAET.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ.
id.	VILLAR.
Pathologie et thérapeutique générales	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	RIVIERE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	SABRAZES.
Anatomie	PICQUE.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.
Physiologie	PACHON.
Hygiène	AUCHE.
Médecine légale et déontolog.	VERGER.
Physique biologique et cliniq. d'électricité médicale	BERGONIE.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	BEILLE.
Pharmacie	DUPOUY.
Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
Médecine expérimentale	FERRE.
Clinique ophtalmologique	LAGRANGE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	DENUCE.
Clinique gynécologique	BEGOUIN.
Clinique médicale des maladies des enfants	MOUSSOUS.
Chimie biologique et médicale	DENIGES
Physique pharmaceutique	SIGALAS.
Médecine coloniale et clin.des maladies exotiques	LE DANTEC.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	W.DUBREUILH.
Clinique des maladies des voies urinaires	POUSSON.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE.
Clinique d'oto-rhino-laryngol.	MOURE.
Toxicologie et hygiène appliquée	BARTHE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SELLIER.

MM. PRINCETEAU (Anatomie) — GUYOT (Pathologie externe) — LABAT (Pharmacie)
CARLES (Thérapeutique et pharmacologie) — PETGES (Vénéréologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie et embryologie	N... N...
Histologie	LACOSTE (chargé)
Physiologie	DELAUNAY.
Anatomie pathologique	MURATET.
Parasitologie et sciences naturelles	R. SIGALAS (ch.)
id.	N...
Physique biologique et médic.	RECHOU.
Chimie biolog. et médicale	N...
Médecine générale	PETGES.
id.	J. CARLES.
id.	MAURIAC.
id.	LEURET.
Médecine générale	DUPERIÉ.
id.	CREYX.
id.	MICHELEAU.
Maladies mentales	PERRENS.
Médecine légale	LANDE.
Chirurgie générale	ROCHER.
id.	DUVERGEY.
id.	PAPIN.
Obstétrique	PERY.
id.	FAUGERE.
Ophtalmologie	TEULIERES.
Pharmacie	N...

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Clinique dentaire	CAVALIE.
Thérapeutique et pharmacologie	CARLES.
Médecine opératoire	N.
Accouchements	FAUGERE.
Ophtalmologie	CABANNES.
Puériculture	ANDERODIAS.
Démonstrations et préparations pharmaceutiques	LABAT.
Chimie	RANGIER.
Puériculture	PETGES.
Pathologie interne	CREYX.
Pathologie externe	PAPIN.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes..... MM. ROCHER.

Cours complémentaire annexe . — Prothèse et rééducation professionnelle . GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE
ET DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Affectueusement, et pour que ce témoignage de reconnaissance lui donne quelque joie, parmi toutes ses peines.

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR

A MA FAMILLE

A MES MAITRES DU COLLÈGE NOTRE-DAME DE DAX

Daverat

A MES CAMARADES MORTS POUR LA FRANCE

A MON VIEIL AMI, PIERRE CASSAIGNE

Le meilleur souvenir de ma jeunesse.

A MES AMIS

AU BORDEAUX-ETUDIANTS-CLUB

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ CRUCHET

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Nous eûmes le plaisir et l'honneur de faire sous sa direction nos premières heures d'hôpital. Il nous est agréable de le remercier aujourd'hui, pour avoir voulu accepter la présidence de ce travail qui marque la fin de nos études médicales. Nous lui en faisons le modeste hommage.

Contribution à l'Etude de la Valeur Diuretique du Cyanure de Mercure

Les communications faites au cours de ces dernières années par divers auteurs : Milian, Blum et Schawb en particulier, et signalant les modifications profondes de la sécrétion urinaire sous l'influence des composés mercuriels en général, du cyanure de mercure en particulier, nous ont fait penser qu'il y avait là, matière à recherches d'un certain intérêt. Il nous a paru utile de vérifier dans la mesure de nos faibles moyens si de cette orientation thérapeutique, le praticien ne pouvait pas dans certaines conditions tirer un profit remarquable.

Mais le sujet est vaste, trop vaste; nous nous en excusons d'avance. Pressé par le temps et les circonstances, nous n'aurons tâché en somme qu'à donner un aperçu général de la question, un exposé rapide des travaux dont elle a fait l'objet.

Le cyanure de mercure est-il un diurétique ? Employé chez les syphilitiques il n'est pas douteux que dans certains cas il augmente considérablement la diurèse. Est-ce là le résultat d'une action spécifique de ce médicament ou bien a-t-il une propriété plus générale ? Il semble qu'en dehors de toute lésion syphilitique il provoque une augmentation très appréciable du volume des urines. Puis se pose la question du mécanisme de la diurèse hydrargique. Question d'un grand intérêt pratique et non pas seulement spéculatif, car sa solution entraînerait automatiquement les indications précises de l'emploi du cyanure de mercure. Etudiée longue-

ment par Blum et Schwab, ils ne peuvent lui donner une réponse catégorique. Mais leurs conclusions jettent un jour précieux sur un sujet encore peu connu.

Dans une série d'observations de malades et d'animaux, nous avons simplement cherché à vérifier quelques-unes de leurs affirmations. Nous avons effectué ce travail dans le service et au laboratoire de Monsieur le Professeur Cruchet. Il nous est agréable de dire à notre Maître la respectueuse reconnaissance que nous lui portons pour son accueil bienveillant et ses conseils éclairés. Je dois à son interne, le Docteur Despons, une aide précieuse et une collaboration de tous les instants. Je l'en remercie très amicalement.

ROM

HISTORIQUE

L'action diurétique du mercure n'est pas une notion de connaissance récente, et si quelques physio-thérapeutes modernes l'ont mise en lumière, ils ont, à l'origine du moins, repris une idée bien connue des anciens.

Un de ceux, et non des moindres, qui, au cours des dernières années, se sont attachés à faire ressortir la valeur diurétique des composés mercuriels, Léon Blum lui-même s'exprime ainsi :

« Le mercure compte parmi les diurétiques les plus an-
» ciennement connus. Mais ni l'ancienneté de ses titres que
» d'aucuns font remonter jusqu'à Paracelse, ni la recom-
» mandation dont il fut l'objet de la part de médecins célè-
» bres, tels que Morgagni et Stokes, ne purent lui assurer
» une place parmi les diurétiques d'emploi courant. A plu-
» sieurs reprises les effets prodigieux obtenus par son usage
» dans les hydropisies réfractaires à tout traitement, lui va-
» lurent une grande vogue. Mais elle fut toujours passagère
» et l'oubli se fit rapidement. De courtes périodes de vogue
» alternant avec de longues périodes d'abandon, c'est ainsi
» que l'on peut résumer l'histoire des propriétés diuréti-
» ques du mercure. »

Et cela n'est pas pour nous étonner. Le mercure est une arme dangereuse pour le malade, et si l'on songe aux lois empiriques qui ont régi longtemps la thérapeutique, il est naturel que les déboires occasionnés par une administration défectueuse ou intempestive, aient balancé souvent les succès dus à son emploi.

Vers la fin du dernier siècle, divers auteurs reprennent l'étude de la diurèse hydrargique : Jendrassik, à l'en croire, la redécouvre grâce à l'emploi du calomel. G. Sée et Lépine en France, publient en 1889, divers travaux sur ce sujet, le calomel étant toujours le seul employé. La toxicité du produit empêcha la continuation des travaux. La question fut reprise récemment grâce à l'emploi de composés mercuriels organiques solubles. Saxl, après emploi de « novasurol », observe en 1920 une action diurétique intense. Il fait en 1921 et 1922 en compagnie de Heilig et Muhling diverses communications. Blum en France, a recours lui aussi au novasurol, mais l'abandonne rapidement après deux cas plutôt malheureux.

Ainsi, l'évolution de la question est parallèle au développement de la pharmacologie et au perfectionnement de la technique. Peu à peu, l'emploi des sels solubles de mercure s'impose, la voie intra-veineuse se vulgarise. Milian, dans un mémoire publié en 1920, expose les raisons multiples qui militent en faveur du cyanure de mercure et en font le composé mercuriel le plus actif, le plus rapidement efficace contre les lésions syphilitiques. Le cyanure de mercure est à peu près le seul sel mercuriel qui puisse être injecté dans les veines en solution concentrée sans y produire d'altérations du sang ou des vaisseaux. Il règle son administration, énumère les accidents toxiques qu'il peut déterminer et signale combien il est facile de les éviter, ou tout au moins de les atténuer considérablement, par l'ingestion de carbonate de bismuth. Passant en revue l'action du cyanure de mercure sur les divers organes, il signale en particulier son influence sur la fonction urinaire et s'y arrête longuement : « Le cyanure de mercure, dit-il, à dose thérapeutique, loin » d'avoir une action nuisible sur le rein, provoque une » polyurie remarquable. Les reins le tolèrent fort bien et » c'est là, selon Milian, un médicament idéal pour le trai- » tement des néphrites syphilitiques. »

Mise ainsi en évidence, la valeur du cyanure de mercure s'impose définitivement. Etant connus les moyens d'éviter

les accidents toxiques qu'il provoque, divers auteurs le reprennent qui avaient dû l'abandonner en raison de l'intolérance de leurs malades. Blum, qui avait étudié l'action diurétique des composés mercuriels avec des sels insolubles, tels que le calomel, ou solubles, tels que le novasurol, reprend cette étude avec le cyanure de mercure, et peut la poursuivre longuement sans incidents. Pour lui d'ailleurs cette diurèse est le fruit d'une propriété générale du cyanure de mercure, tandis que dans la majorité des cas, selon Milian, elle est due à une action spécifique sur des lésions syphilitiques.

Cette vogue du cyanure de mercure va aussi remettre en lumière une question déjà soulevée en 1909 par Esmein et Parvu, en 1912 par Letulle, Debove, Castaigne : celle de l'étiologie des cirrhoses du type Laennec. L'alcoolisme et la tuberculose étaient, jusque-là, presque seuls à être mis en cause. Mais la recherche systématique chez ces malades de la réaction de Bordet-Wasserman et le succès appréciable donné quelquefois par un traitement mercuriel, firent une large place au tréponème dans la détermination des cirrhoses atrophiques. Quant à des cures mercurielles plus ou moins intenses est venu se substituer l'emploi bien réglé du cyanure de mercure intra-veineux, des résultats absolument remarquables ont été obtenus qui sont allés jusqu'à la guérison quasi-complète de cirrhotiques avec ascite considérable.

Chauffard, Brodin, Debray, Milian, Lelong, publient des observations frappantes quant aux résultats obtenus. Mais les opinions divergent sitôt que l'on arrive au mode d'action du médicament. Le cyanure de mercure guérit-il seules les hépatites syphilitiques, ou toutes les cirrhoses atrophiques quelle que soit leur étiologie ? La question mériterait à elle seule une étude spéciale. Elle est particulièrement importante quand on connaît le pronostic à peu près fatal des cirrhoses du type Laennec, d'origine alcoolique, arrivées à la période d'ascite.

Un peu partout ces dernières années, à la suite des communications de Milian, Chauffard, Blum, on a essayé de traiter les cirrhoses par le cyanure de mercure. Les résultats n'ont pas été tellement éclatants qu'ils imposent cette médication d'une façon absolue, mais en dehors de la guérison complète de quelques cirrhoses d'origine syphilitique non douteuse, il a été observé des améliorations notables, fréquentes, et dans la presque totalité des cas, une augmentation de la diurèse. Dans le bocal de ces malades, qui selon l'expression classique « pissent dans leur ventre », on voit 150 cmc, 200 cmc à peine d'une urine foncée, acajou. Sous l'action de la cure de cyanure le bocal se remplit et va jusqu'à contenir un litre, et plus, d'une urine plus claire. Cette augmentation du débit urinaire est le fait positif qui se dégage de toutes les observations publiées, et Milian insiste sur la valeur de cette ressource thérapeutique en face des autres diurétiques habituels, totalement inopérants en pareil cas, que ce soit la théobromine ou les diurétiques indirects : digitale et autres cardiotoniques.

C'est d'ailleurs cette propriété du cyanure de mercure dans les cirrhoses qui a été le point de départ de notre travail. Nous l'avons éprouvée ensuite dans des états pathologiques différents, et nous n'avons pas d'autre ambition que d'accompagner les observations recueillies d'un aperçu sommaire sur une question beaucoup trop vaste pour nous.

Généralités sur l'Administration du Cyanure de mercure

Dans son mémoire sur le cyanure de mercure publié en 1920, Milian, après avoir montré la supériorité de ce sel sur les autres composés mercuriels, donne les règles précises de son administration et un moyen facile d'éviter les accidents d'intolérance : injection quotidienne intra-veineuse de 1 ctg. en employant une solution isotonique à 1/200 et administration quotidienne par voie digestive de 1 gr. de carbonate de bismuth.

Chez presque tous nos malades, après 2 ou 3 injections quotidiennes de 1 ctg., nous avons continué par une injection de 2 ctg., tous les deux jours, en employant la solution à 1 %. Au point de vue diurétique qui nous intéresse ici, les résultats semblent avoir été meilleurs avec l'injection quotidienne de 1 ctg. En tout cas, sauf pour un malade, sur une vingtaine qui ont subi la cure de cyanure, nous n'avons observé, grâce à l'administration de carbonate de bismuth, que de très rares accidents toxiques, bénins toujours et n'ayant pas nécessité la suspension du traitement. Deux de ces malades pourtant étaient des tuberculeux porteurs de lésions pulmonaires ouvertes et qui semblaient *à priori* devoir présenter une réaction intestinale.

Chez un malade atteint d'une broncho-pneumonie, chaque injection de cyanure a été suivie d'une élévation de la température : élévation de 1° environ avec frissons et céphalée, sans autres signes d'intoxication.

Chez un malade, vieil emphysémateux, et une fois seulement, nous avons observé « l'angoisse traumatique » si-

gnalée par Milian et qui se produit au moment de l'injection. Angoisse très légère chez notre malade et qui ne s'est pas reproduite avec les injections suivantes poussées très lentement.

En somme, le cyanure de mercure est un médicament d'emploi facile et qui ne paraît pas susceptible de provoquer des accidents immédiats graves.

Valeur diurétique du Cyanure de Mercure chez les Syphilitiques

L'influence heureuse des composés mercuriels sur la sécrétion urinaire n'est pas, nous l'avons dit, une notion de connaissance récente. Elle a été observée d'abord, ce qui est naturel, dans le traitement de la syphilis. La thérapeutique moderne a imposé le cyanure de mercure comme le meilleur et le plus actif des sels mercuriels. Elle a ainsi mis en évidence, dans de nombreux cas où il a été employé, sa valeur diurétique considérable. La polyurie qu'il provoque est parfois assez importante pour que les malades la remarquent sans qu'il soit besoin de les questionner. Milian cite le cas d'un jeune étudiant grec, syphilitique récent, dépourvu d'accidents cutanés ou viscéraux. Soumis aux injections intra-veineuses quotidiennes de 1 ctg. de cyanure de mercure, le malade signala que, dès le début de la cure, il urinait beaucoup plus qu'en temps habituel. Les injections étaient faites entre 14 et 15 h. Or, pendant l'après-midi il urinait 4 fois au lieu de 2, chiffre habituel, et plus abondamment chaque fois, si bien qu'au total il urinait 3 litres et davantage par 24 heures. L'action polyurique paraît se maintenir pendant les 12 h. qui suivent l'injection. Elle décroît alors jusqu'à l'injection suivante. C'est ainsi qu'un autre sujet, à qui les injections étaient faites après le dîner, était obligé de se relever la nuit 2 et 3 fois pour uriner alors qu'il ne se levait jamais en temps ordinaire. Et en une nuit il emplissait son vase d'une urine claire, faiblement colorée.

On ne peut en déduire aussitôt que ce soit là une action du cyanure de mercure sur tous les organismes, syphilitiques ou non. Elle peut résulter uniquement d'une action spéci-

fique sur des lésions causées par le trépomène, indépendamment de toute action générale. Mais elle existe, cela n'est pas douteux, et nous voyons les urines de certains syphilitiques, traités par le cyanure, augmenter dans des proportions auxquelles ne nous habituent pas les autres médications anti syphilitiques.

I. — *Dans les cirrhoses présumées syphilitiques.*

Les cirrhoses du type Laennec arrivées à la période d'ascite, nous mettent en présence d'oliguries rebelles à tous les traitement diurétiques habituels. Les ponctions du liquide d'ascite deviennent de plus en plus fréquentes, alors que les urines se font plus rares. Le pronostic est fatal à échéance de quelques mois, le malade étant épuisé par ces saignées blanches, Dès que l'on avait fait rentrer la syphilis dans l'étiologie des cirrhoses atrophiques, on avait essayé, en quelques cas, d'un traitement mercuriel, et des résultats appréciable avaient été obtenus. Il était naturel que l'on emploie chez ces malades, oliguriques par excellence, le sel mercuriel dont on avait signalé déjà la valeur diurétique. De fait, depuis que l'usage du cyanure de mercure s'est répandu, des observations rapportant des résultats remarquables, ont été publiées un peu partout. Guérison quelquefois, amélioration presque toujours grâce à ce fait constant : sous l'action du cyanure de mercure la courbe des urines remonte rapidement; le poids du malade diminue de plusieurs kilos, alors que les ponctions d'ascite se font plus rares, pour devenir bientôt inutiles.

Pour nous en tenir aux communications les plus récentes et les plus démonstratives, nous signalerons celles de Chauffard, Brodin, Debray, à la Société médicale des Hôpitaux de Paris faite le 7 juillet 1922. Elle rapporte l'observation de quatre malades atteintes de cirrhose avec ascite, œdème des membres inférieurs, et présentant en outre des antécédents éthyliques nets avec réaction de Bordet-Wasserman positive.

Soumises au traitement cyanuré intra-veineux, avec adjonction de 1 gr. de carbonate de bismuth, elles ont vu l'œdème des membres inférieurs diminuer, la courbe des pesées accuser une descente très notable, en même temps que l'état général s'améliorait.

La première malade, âgée de 35 ans, accuse quelques excès alcooliques et une réaction de B. W positive. Elle présente un syndrome d'ictère avec gros foie, grosse rate et ascite, auquel vient s'ajouter un état infectieux avec élévation de la température et aggravation de l'état général. En raison du B. W. positif, la malade reçoit, tous les deux jours, une injection intra-veineuse de 1 ctg. de cyanure de mercure associée à l'ingestion quotidienne de 1 gr. de carbonate de bismuth : en tout 15 injections. Très rapidement les accidents infectieux disparaissent, la température redevient normale, les urines augmentent, l'ascite et l'œdème diminuent, l'ictère s'atténue, l'augmentation de volume du foie rétrocède légèrement. Après 15 injections de cyanure, s'il n'est pas possible de parler de guérison, en raison de la persistance de la teinte bronzée, du gros foie et grosse rate, la malade n'en est pas moins très améliorée.

La deuxième malade, âgée de 48 ans, présentait une ascite considérable s'accompagnant de circulation collatérale et œdème des membres inférieurs. Foie un peu augmenté de volume et rate percutable. Rien dans les antécédents, si ce n'est une fausse couche. Réaction de B. W. franchement positive. Devant l'abondance de l'ascite, une ponction de 6 litres est pratiquée à son entrée à l'hôpital, le 10 mai. Après une nouvelle ponction, le 23 mai, le poids est de 55 kilos, mais remonte rapidement pour atteindre 60 kilos le 8 juin. A partir du 3 juin, la malade reçoit tous les deux jours, une injection de 1 ctg. de cyanure de mercure, soit 12 injections. Dès la quatrième, le poids baisse progressivement en même temps que la diurèse augmente. Le 30 juin il n'est plus que de 55 kilos. L'œdème a disparu, l'ascite a considérablement diminué. Il n'en persiste plus que des traces.

La troisième malade, âgée de 36 ans, présente, à son entrée à l'hôpital, une ascite considérable avec circulation collatérale, œdème des membres inférieurs, foie augmenté de volume, grosse rate. Elle présente, en outre, divers signes d'insuffisance hépatique, une congestion des deux bases pulmonaires et un état général mauvais. La température oscille entre 38 et 39. Le pouls est à 120. Dans les antécédants, on ne relève que des bronchites fréquentes et des excès alcooliques. Il n'existe aucun stigmate de syphilis, mais la réaction de B. W. est positive. Le poids est de 64 kilos. Il s'élève d'ailleurs rapidement malgré le repos et le régime, et atteint 67 kilos le 8 juin. A partir du 25 mai, la malade reçoit tous les deux jours une injection intra-veineuse de 1 ctg. de cyanure de mercure associé à l'ingestion quotidienne de 1 gr. de carbonate de bismuth, soit en tout 12 injections. Ce traitement est très bien toléré. Le 2 juin, une diurèse abondante se produit : œdème et ascite se résolvent rapidement. Le poids est de 57 kilos le 30 juin. *Il a donc diminué de* 10 *kilos sans aucune ponction.*

La quatrième malade, âgée de 35 ans, entre à l'hôpital le 6 mars 1922 parce que depuis un mois environ elle a perdu l'appétit, a eu quelques vomissements bilieux, souffre de temps à autre dans l'hypocondre droit et voit son ventre augmenter de volume. Pas d'éthylisme. A l'examen, on constate une ascite abondante, avec circulation collatérale et subictère. Congestion des deux bases pulmonaires. Pouls rapide bien frappé. B. W. positif.

Une ponction pratiquée le 6 mars permet de retirer 10 litres de liquide. Le foie paraît alors un peu augmenté de volume ainsi que la rate. Les jours suivants, le poids qui était tombé à 90 kilos après la ponction, reste d'abord stationnaire, puis se relève progressivement pour atteindre 93 kilos le 11 avril. La malade reçoit alors des injections de cyanure de mercure intra-veineuses de 1 ctg. chaque, pratiquées à deux jours d'intervalle et accompagnées d'ingestion quotidienne de 1 gr. de carbonate de bismuth. Très

rapidement l'ascite diminue, la malade urine abondamment et le poids baisse rapidement pour tomber à 82 kilos le 20 mai.

La malade est ensuite traitée tous les 2 jours par 7 injections sous-cutanées de 10 ctg. de novarsénobenzol, puis 7 injections de quinio-bismuth. Le poids remonte peu à peu pour atteindre 87 kilos et la malade se sent moins bien. A partir du début de juin une nouvelle série de 12 injections de cyanure de mercure est pratiquée. Le poids baisse de nouveau pour atteindre 83 kilos au début de juillet. La malade quitte alors l'hôpital avec une ascite insignifiante et reprend sa vie habituelle.

Ces quatre observations présentent entre elles des analogies évidentes : le point le plus frappant est la modification de la courbe de poids, qui, à chaque reprise du traitement cyanuré, s'est abaissée à partir de la troisième ou quatrième injection, en même temps que remontait la courbe des urines. Dans aucun cas il n'y a eu intolérance. Chez la quatrième malade, la médication arsenicale s'est révélée nettement inférieure à la médication cyanurée, ce qui peut laisser supposer qu'en dehors de son action spécifique, le cyanure possède une valeur diurétique générale.

Quelques jours plus tard, le 21 juillet 1922, à propos de cette communication de Chauffard, Milian insiste sur cette valeur diurétique du cyanure et donne à l'appui une observation typique.

Il s'agit d'un malade soigné depuis novembre 1920 pour une ascite abondante liée à une cirrhose du type Laennec, elle-même consécutive à une syphilis antérieure. L'examen de la courbe d'urine montre, même pendant un traitement à la théobromine, la rareté des urines : 500 cmc. Les ponctions doivent être renouvellées tous les huit jours. Pendant le traitement au cyanure, les urines deviennent abondantes, jusqu'à 2 litres et plus, en même temps que les ponctions peuvent être de plus en plus espacées, ne s'imposant maintenant que tous les 16 à 20 jours. Cette double action du médicament, anti-syphilitique et diurétique, permet d'entre-

voir l'assèchement possible de l'ascite et la guérison, du moins apparente, du malade.

Il y a donc dans cette propriété polyurique du cyanure une ressource thérapeutique importante, en pratique courante et qui fait du cyanure le médicament de choix des cirrhoses syphilitiques.

Léon Blum et Schwab apportent deux observations qui pourraient faire mettre en doute l'inocuité du traitement mercuriel dans les cirrhoses. Il s'agit de deux cirrhotiques avec ascite chez qui fut instituée une cure par le novasurol. Il s'ensuivit une diurèse considérable, allant jusqu'à 3 litres 500, avec perte de poids et disparition des œdèmes. Mais huit jours après un des deux malades mourrait et l'état général du second s'aggrava rapidement. A quoi faut-il attribuer cet insuccès ? Il est assez difficlie de le déterminer, mais il coïncide en tous cas avec l'emploi d'un médicament d'usage peu courant, introduit dans l'économie en quantité considérable. Nous ne pensons pas que ce soit un argument sérieux qui puisse restreindre l'emploi du cyanure de mercure.

II. — *Dans les néphrites syphilitiques.*

L'influence heureuse du cyanure sur la sécrétion urinaire, en a fait le médicament de choix dans le traitement des néphrites syphilitiques, aussi bien des néphrites secondaires que des formes tertiaires. Grâce à lui, on voit rapidement la quantité d'urine augmentée, quelquefois même une véritable débâcle urinaire se produire, pendant qu'on assiste à la résorbtion des œdèmes périphériques et viscéraux, et à la diminution de l'albuminurie. Milian rapporte le cas d'un malade entré dans son service pour une anasarque généralisée : jambes gonflées en poteaux, œdème de la verge et du scrotum, bouffissure blafarde de la face et des paupières, hydrothorax gauche et ascite moyenne. Anasarque consécutive à une néphrite subaiguë avec albuminurie massive

dont la signature syphilitique était donnée par la présence sur la peau de multiples ulcérations gommeuses et un B. W. positif dans le sang. Etat général grave. Dyspnée. Pouls : 120. T. A. 21/13.

On injecte à ce malade 1 ctg. de cyanure de mercure tous les jours sans autre médication. Dès le quatrième jour, les urines de 0 l. 500 montent à 2 l. 800. Les œdèmes disparaissent. L'ascite se résorbe. L'interruption du traitement pendant trois jours suffit pour voir immédiatement le poids augmenter et les urines tomber de 3 lit. 200 à 2 litres.

Dans le service de M. le Professeur Petges, nous avons observé de nombreux syphilitiques présentant la néphrite secondaire classique, bénigne d'ailleurs, se traduisant par 5 à 15 ctg. d'albumine et quelques légers œdèmes. Avec le traitement cyanuré intra-veineux, l'albuminurie et les œdèmes disparaissent rapidement. Malheureusement, chez tous ces malades venus de l'extérieur, se faire traiter au Dispensaire, il n'était pas possible d'établir les courbes d'urine et nous n'avons pu avoir à ce sujet, que des appréciations subjectives auxquelles on ne peut attacher grande valeur.

D'ailleurs, nous sommes toujours ici chez des syphilitiques et qui plus est, des syphilitiques porteurs de lésions rénales, ce que nous ne trouvons pas dans les cirrhoses. Le cyanure pour eux est un excellent diurétique, mais ce ne peut être un argument décisif en faveur d'une propriété générale de ce sel. Il est assez naturel de rapporter en l'espèce cette diurèse, à l'action spécifique du médicament, sur les lésions rénales syphilitiques. Cette influence heureuse ne doit pas non plus faire perdre de vue, quand il s'agit de néphrites, que le mercure est pour le rein un poison véritablement électif. Aussi devra-t-on toujours éviter les doses massives et rechercher attentivement les premiers signes d'intoxication.

III. — *Dans une maladie infectieuse chez un syphilitique.*

Nous avons pu suivre dans le service de M. le Professeur

Cruchet un malade atteint de broncho-pneumonie, traité par des injections intra-veineuses de cyanure de mercure en raison de ses antécédants syphilitiques et de son oligurie et qui a retiré de ce traitement le plus grand bénéfice.

Observation I

Il s'agit d'un homme de 58 ans, entré le 12 mars à l'hôpital pour broncho-pneumonie. Chancre induré à 17 ans, traité pendant 3 ans par des pilules. Alcoolisme avoué.

A son entrée, il présente des signes non douteux de broncho-pneumonie avec foyers dans les deux poumons. Point de côté. Dyspnée. Toux, pas d'expectoration. Température à 39°.

Pouls à 110. Bruits du cœur sourds. Léger délire. Rien du côté des autres appareils qui puisse faire penser à une syphilis viscérale. Le malade urine 200 cmc.

On institue un traitement toni-cardiaque : digitale, huile camphrée, spartéine, et sérothérapique : sérum anti-pneumoccocique, abcès de fixation. Après une légère diurèse digitalique, les urines retombent à 200 cmc. L'état du malade va en s'aggravant. Le 18 mars il est particulièrement inquiétant : les signes pulmonaires se sont généralisés. Dyspnée intense. Température, 39°4. Pouls à 110, faible. Le premier bruit du cœur est éteint. La langue absolument sèche. L'abcès de fixation s'est résorbé. Le malade n'urine toujours que 200 cmc.

En raison de cette oligurie et de ses antécédants syphilitiques, on fait au malade une injection de 1 ctg. de cyanure de mercure intra-veineux. On supprime le sérum anti-pneumoccocique, mais on continue l'huile camphrée et la spartéine. Le 19 mars on constate une amélioration notable. Les urines montent à 400 cmc. On continue les injections de cyanure, quotidiennes d'abord, et de 1 ctg., puis tous les deux jours à raison de 2 ctg. L'amélioration continue, les urines montent à 1 lit. 500 et ne descendront plus au-dessous de 1 litre. Les signes pulmonaires s'atténuent de plus en plus, le malade se rétablit et sort guéri le 20 avril, après avoir reçu en tout 16 ctg. de cyanure intra-veineux. Il faut noter

que chaque injection a été suivie d'une élévation de la température, avec frissons, céphalée.

Durant la période aiguë de sa maladie, c'est-à-dire jusque vers le 8 avril, le malade était au régime lacté avec tisanes et bouillon, la quantité de liquide absorbée étant toujours sensiblement la même.

Quel bénéfice exact le malade a-t-il retiré de la médication cyanurée ? Lui doit-il sa guérison, ou n'y a-t-il qu'une simple coïncidence ? La chose est assez difficile à déterminer. Mais au point de vue diurèse, le cyanure semble bien avoir réussi, là où les toni-cardiaques n'avaient amené qu'une augmentation insignifiante et de courte durée. Or, le cyanure de mercure, c'est une chose établie, n'a aucune action directe sur le cœur ou la tension artérielle. A quoi faut-il attribuer son influence sur la sécrétion urinaire de notre malade ? Il s'agissait d'un syphilitique, la chose est sûre, mais d'un syphilitique sans lésion rénale et on peut en déduire, il nous semble, sans trop bousculer la logique, que le cyanure, indépendamment de son action spécifique, possède une action diurétique indéniable.

IV. — *Dans des syphilis de formes diverses.*

Nous avons aussi relevé des courbes d'urines chez des malades présentant des lésions syphilitiques de formes différentes et traitées par le cyanure de mercure intra-veineux. Voici résumées, les différences quantitatives et qualitatives qu'ont présentées leurs urines, avant et pendant le traitement cyanuré.

Observation II

J. B..., 48 ans. Syphilis nerveuse. B. W. fortement positif, régime ordinaire.

Dates	Avant le cyanure	Pendant le cyanure	3 mois après le cyanure
	1er Février	23 Février	16 Juin
Volume des urines en 24 h.	1350 cmc	1300 cmc	1600 cmc
Urée par litre	14 gr. 50	22 gr.	17 gr.
Urée par 24 h.	19 gr. 57	22 gr. 6	27 gr. 2
Chlorures par litre	1 gr. 95	2 gr. 90	4 gr. 20

Observation III

M. G..., 45 ans. Syphilis nerveuse. B. W. négatif. Régime ordinaire.

Dates	Avant le cyanure	Pendant le cyanure
	27 Avril	7 Mai
Vol. des urines en 24 h.	500 cmc	700 cmc
Urée par litre	26 gr.	14 gr.
Urée par 24 h.	13 gr.	9 gr. 8
Chlorures par litre	8 gr. 5	11 gr. 40

Observation IV

A. B..., 27 ans. Syphilis cérébrale. B. W positif. Régime ordinaire.

Dates	Avant le cyanure	Pendant le cyanure
	16 Avril	25 Avril
Vol. des urines en 24 h.	750 cmc	2000 cmc
Urée par litre	39 gr.	20 gr. 50
Urée par 24 h.	29 gr. 25	41 gr.
Chlorures par litre	2 gr. 30	9 gr. 20

Observation V

Mme S. P... Tabès. B. W. positif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Dates		Avant le cyanure	Pendant le cyanure
		8 Juin	26 Juin
Vol. des urines en 24 h.		300 cmc	600 cmc
Urée	par litre	36 gr.	13 gr.
	par 24 h.	10 gr. 8	7 gr. 8
Chlorures par litre		10 gr. 15	10 gr. 50

Chez tous ces malades, syphilitiques il est vrai, mais sans lésions hépatiques ou rénales décelables, l'administration du cyanure de mercure a déterminé une polyurie très nette qu'il est difficile de rattacher à une action spécifique. D'autant que d'autres agents, tels que les novarsénicaux qui se montrent de si puissants destructeurs de tréponèmes, ne provoquent aucunement une augmentation de la diurèse.

Valeur diurétique du Cyanure de mercure chez les non syphilitiques

Nous n'avons parlé jusqu'à présent que de l'action du cyanure de mercure chez les syphilitiques. Il a été employé presque toujours, à l'origine du moins, en tant que médicament spécifique, et c'est incidemment que l'on a observé son influence sur la diurèse. Malgré que de multiples raisons plaident en faveur d'une action générale, une opinion raisonnée ne peut être basée sur des observations de malades exclusivement syphilitiques. S'il ne s'agit pas uniquement d'une action anti-syphilitique, on doit la retrouver chez des sujets non porteurs de lésions à tréponèmes, voire même des sujets sains. De ce côté-là malheureusement, l'expérimentation a été encore assez rare et nous nous excusons de n'y apporter que des éléments insuffisants.

I. — *Dans les cirrhoses du type Laënnec.*

Longtemps, nous l'avons déjà dit, les cirrhoses atrophiques ont été rattachées à deux causes : l'alcoolisme et la tuberculose. Mais on a fini par mettre en évidence le rôle important de la syphilis dans leur étiologie. Letulle, en 1912, recherchant systématiquement la réaction de B. W. chez tous les cirrhotiques de son service, la trouve positive dans près de la moitié des cas : 74 sur 154. Or les cirrhoses syphilitiques sont susceptibles d'être considérablement améliorées, sinon guéries toujours, par le traitement mercuriel, tandis que les cirrhoses alcooliques emportent rapi-

dement les malades malgré la thérapeutique habituelle. Il est donc, semble-t-il, d'une haute importance de faire le diagnostic entre ces deux formes de cirrhoses contre l'une desquelles nous possédons des armes efficaces. En dehors de la réaction de B. W. le diagnostic clinique est fort difficile, sinon impossible à établir. Aussi certains auteurs, Chauffard, Brodin, Debray en particulier, ont fait appel au traitement spécifique d'épreuve et admettent lorsque ces résultats sont favorables, qu'il constitue la preuve évidente et absolue de la nature syphilitique de la cirrhose. Ce n'est pas là une opinion générale : l'Ecole de Montpellier avec Ducamp, Carrieu, Gueit, Boulet, pense au contraire que, alors même qu'on ne serait pas en présence d'une affection spécifique, le cyanure de mercure paraît avoir une action nette sur l'évolution de la cirrhose. Nous avons le plaisir de rapporter une observation qui semble confirmer cette manière de voir.

Observation VI

J. L..., 47 ans. Entre dans le service de M. le Professeur Cruchet le 23 février, pour cirrhose de Laënnec avec ascite abondante, œdème des membres inférieurs, œdème de la paroi abdominale. Deux ponctions de l'ascite ont déjà été pratiquées par le médecin du malade, une première en janvier : 12 litres, une deuxième en février : 6 litres.

Alcoolisme avoué. Aucun antécédant syphilitique. B. W. négatif dans le sang et le liquide d'ascite. Le malade urine très peu, 100 à 200 cmc. par 24 heures. Ni sucre, ni albumine.

Dès son entrée, le malade est mis au régime déchloruré. On essaie l'extrait d'oignon qui ne donne aucun résultat, puis le chlorure de calcium à haute dose : 20 gr. par jour, qui élève le taux des urines à 500 cmc.

Le *26 février, première ponction :* 6 litres. Le *2 mars, deuxième ponction :* 12 litres. Elles soulagent le malade, mais le liquide se reproduit rapidement.

Le *7 mars, troisième ponction :* 6 lit. 500.

Le 13 mars, les urines tombent à 400 cmc. On suspend le traitement au chlorure de calcium et on commence une série d'injections intra-veineuses quotidiennes, de cyanure de mercure à raison de 1 ctg. chaque, jusqu'au 16 mars, puis tous les deux jours à raison de 2 ctg. Administration quotidienne de 1 gr. de carbonate de bismuth. Le malade est toujours au régime déchloruré et mange beaucoup d'oignons. Le traitement au cyanure produit, au début, une légère stomatite qui disparaît rapidement.

Dès la troisième injection on observe une augmentation notable de la diurèse : les urines montent à 900 cmc. et ne descendront plus au-dessous de ce chiffre pour aller jusqu'à 1 lit. 100.

Le *20 mars, quatrième ponction :* 11 litres.

On continue le traitement cyanuré jusqu'au 2 avril. A cette date le malade a reçu en tout 30 ctg. de cyanure et ses urines restent toujours entre 900 cmc. et 1 litre.

Du 3 au 12 avril, on arrête les injections de cyanure, le malade restant seulement au régime hypochloruré et mangeant beaucoup d'oignons.

Le *5 avril, cinquième ponction :* 12 litres.

Le taux des urines se maintient à 800 cmc. Il y a une amélioration manifeste.

Le 12 avril on recommence une nouvelle série d'injections : 2 ctgr. tous les deux jours jusqu'au 1er *mai.*

La diurèse augmente à nouveau. Le taux des urines est de 1.300 cmc. en moyenne pour aller certains jours à 1.700 cmc. et même dépasser 2 litres.

Le *21 avril, sixième ponction :* 12 litres.

Le malade va beaucoup mieux. Les œdèmes ont disparu, la circulation collatérale s'efface peu à peu. L'état général est bon. Le malade a perdu son teint subictérique pour prendre un teint rosé. Plus d'essoufflement. Le liquide d'ascite se reproduit beaucoup plus lentement.

La ponction suivante est pratiquée le *14 mai* et ne ramène que 7 lit. 500 de liquide. Le malade quitte l'hôpital le 21 mai

considérablement amélioré. Il a reçu en tout 40 ctg. de cyanure de mercure. On ne peut pas dire qu'il soit guéri de sa cirrhose, mais, incontestablement, l'évolution en a été arrêtée, et ce n'est pas un mince résultat quand on songe au pronostic habituel de cette maladie.

Voici quelques analyses d'urines pratiquées chez ce malade à divers moments de son traitement :

Dates		Av. le cyanure	Pendant le cyanure		
		26 Février	17 Mars	30 Mars	19 Avril
Vol. des urines en 24 h.		110 cmc	400 cmc	1.200 cmc	1.800 cmc
Urée	par 24 h.	31 gr.	18 gr.	10 gr. 50	6 gr.
	par litre.	3 gr. 41	7 gr. 20	13 gr. 12	10 gr. 8
Urée	par 24 h.	4 gr.	8 gr. 50	7 gr. 20	7 gr. 40
	par litre.	0 gr. 44	3 gr. 40	8 gr. 90	13 gr. 32

Constante d'Ambard recherchée le 23 avril, alors que le malade a reçu déjà 0 gr. 30 de Hg Cy. K = 0.040.

En somme, cette observation nous montre comment chez un malade atteint d'une cirrhose atrophique, que rien ne permet d'étiqueter syphilitique, deux phénomènes ont marché en sens inverse, sous l'action du traitement cyanuré :

La *diminution* du liquide d'ascite se traduisant par des ponctions de plus en plus espacées : 24 jours d'intervalle pour la dernière qui ramène 7 lit. 500 de liquide, tandis que les premières devaient être répétées tous les 10 jours et ramenaient 12 litres.

L'*augmentation* considérable de la sécrétion urinaire qui de 500 cmc., chiffre obtenu avec le chlorure de calcium, passe à 1 lit. 500 et 2 litres, pour se maintenir finalement à 1 lit. 500, quinze jours après l'arrêt du traitement cyanuré.

A côté de cette observation on pourrait d'ailleurs, en réalité, placer pas mal de cirrhoses prétendues syphilitiques, améliorées par le traitement cyanuré. Car, et Fiessinger en fait la très juste remarque, il ne faut pas croire que l'exis-

tence d'une réaction de B. W. ou de Hetch positive prouve que la cirrhose qui évolue est forcément syphilitique. On peut être syphilitique et cependant exposé comme tout autre à une intoxication chronique cirrhogène. Pour beaucoup de cirrhoses atrophiques évoluant chez des syphilitiques et heureusement influencées par le cyanure, il est probable qu'il s'est agi d'une action générale du médicament et non pas d'une action spécifique sur des lésions dans lesquelles le tréponème n'avait rien à voir.

II. — *Valeur diurétique du cyanure de mercure chez divers malades non syphilitiques.*

Observation VII

A. L..., 57 ans. Bronchite chronique et emphysème. Tuberculose probable. Pas d'antécédants syphilitiques. B. W. négatif.

Dates		Av. le cyanure	Pendant le cyanure		
		12 Mai	8 Juin	12 Juin	20 Juin
Vol. des urines en 24 h.		750 cmc	700 cmc	900 cmc	1250 cmc
Urée	par litre.	14 gr.	12 gr.	17 gr.	9 gr.
	par 24 h	10 gr. 50	8 gr. 40	15 gr. 3	11 gr. 25
Chlorures	par litre.	11 gr. 10	5 gr. 70	7 gr. 70	8 gr. 10
	par 24 h.	8 gr. 35	6 gr. 79	6 gr. 93	10 gr. 125

A la première injection le malade a éprouvé une légère angoisse qui ne s'est pas reproduite, les injections suivantes ayant été poussées lentement.

Observation VIII

F... Sclérose cérébrale. Aphasie. B. W. négatif.

Dates		Avant le cyanure	Pendant le cyanure	
		8 Juin	18 Juin	20 Juin
Volume des urines en 24 h.		800 cmc	1400 cmc	1600 cmc
Urée	par litre	6 gr. 50	6 gr.	7 gr.
	par 24 h.	5 gr. 20	8 gr. 40	11 gr. 20
Chlorures	par litre	7 gr. 30	7 gr. 20	8 gr. 30
	par 24 h.	5 gr. 84	10 gr. 08	13 gr. 28

Observation IX

C..., 47 ans. Tuberculose pulmonaire à forme fibreuse. Bacilles de Koch dans les crachats. Pas d'antécédants syphilitiques. B. W. négatif.

Dates		Avant le cyanure	Pendant le cyanure	
		8 Juin	14 Juin	18 Juin
Volume des urines en 24 h.		1600 cmc	2000 cmc	1500 cmc
Urée	par litre	4 gr.	4 gr. 50	6 gr.
	par 24 h.	6 gr. 40	9 gr.	9 gr.
Chlorures	par litre	3 gr. 10	2 gr. 80	3 gr. 20
	par 24 h.	4 gr. 96	5 gr. 60	4 gr. 80

Le cyanure est très bien supporté.

Chez ces trois malades non syphilitiques, qui n'étaient pas d'ailleurs des oliguriques, le résultat du traitement cyanuré a été le même : augmentation nette du volume des urines. Il semble donc qu'en dehors de toute syphilis, nous ayons à faire à un médicament possédant une valeur diurétique indéniable.

Blum, nous le verrons plus loin, en fait un diurétique chlorurique et a observé ses meilleurs effets dans les *hydropisies d'origine cardiaque.* C'est là, selon cet auteur, le domaine de choix du cyanure et il peut déclancher des diurèses puissantes, là où les autres diurétiques habituels ont échoué. Blum cite le cas d'une malade présentant de l'anasarque et qui sous l'influence du cyanure de mercure, perdit 21 kilos en 23 jours.

Malheureusement, nous n'avons eu sous la main aucun malade typique, qui nous permette de vérifier cette opinion de Blum. Elle est cependant basée sur des observations probantes et partagée par assez d'auteurs sérieux pour qu'on la tienne pour exacte.

Valeur diurétique du cyanure de mercure chez le lapin

Sur les conseils de M. le Professeur Cruchet, nous avons cherché si les injections intra-veineuses de cyanure de mercure provoquaient chez le lapin une augmentation de la sécrétion urinaire. Avant tout, nous tenons à dire que ces expériences, faites sur deux lapins, n'ont peut-être pas été entourées de toute la rigueur scientifique désirable. Les injections ont été faites le plus consciencieusement possible, et ce ne fut pas toujours sans difficulté, en raison du petit calibre des veines de l'oreille. Nous avons fait chaque fois au bistouri une petite boutonnière cutanée pour ponctionner plus sûrement la veine. Mais cette petite cicatrice avait l'inconvénient d'obturer le vaisseau. En raison de quelques fausses routes inévitables, la multiplicité consécutive des plaies ne réservait, pour les dernières injections, qu'un champ de plus en plus réduit. Nous n'avons fait que 8 injections à chaque animal et il eût été difficile de continuer. Les urines ont été recueillies régulièrement, sans autre perte que l'évaporation, facteur que nous croyons négligeable, car nous le trouvons aux deux temps de l'observation : avant et pendant l'administration de cyanure. Le point le plus sujet à caution de l'expérience réside dans l'alimentation des lapins. Nos lapins ne buvaient pas, c'est déjà un avantage, leur ratin journalière était à peu près la même en quantité, mais présentait certainement de grandes différences au point de vue teneur en eau. C'est peut-être à cette cause qu'il faut rattacher les écarts parfois vraiment trop considérables, sans raison apparente, que nous avons trouvés d'un jour à l'autre entre les volumes des urines émises.

Nous avons injecté à nos lapins une dose proportionnelle à celle employée habituellement chez l'homme. En prenant pour base la dose quotidienne de 1 ctg. pour un homme de 60 kilos, on trouve pour un lapin de 2 kilos une dose de 3/10 de mgr. Nous nous sommes servis d'une solution à 1 ctg. pour 50 cmc. : chaque cmc. renfermait donc 2/10 de mgr. Nous avons commencé par 1 cmc. ½ pour passer à 2, puis 3 cmc.

Nous avions observé nos lapins pendant 5 jours pour voir quelle était leur sécrétion urinaire en dehors de tout traitement.

LAPIN n° I. — Poids : 1 k. 985.

Moyenne journalière des urines avant le cyanure, *120 cmc.*

22 Juin	1	cyanure de Hg :	1cmc 1/2	Volume des urines en 24 h. :	190 cmc
23 »	2	»	1cmc 1/2	»	180
24 »		0		»	130
25 »	3	cyanure de Hg :	1cmc 1/2	»	155
26 »	4	»	1cmc 1/2	»	150
27 »		0		»	90
28 »	5	cyanure de Hg :	2cmc	»	120
29 »	6	»	2cmc	»	255
30 »	7	»	3cmc	»	350
1er Juillet		0		»	165
2 »	8	cyanure de Hg :	3cmc	»	150

Poids : 2 k. 120. Moyenne des urines : *175 cmc.*

Analyses des urines :

Dates		Avant le cyanure 21 Juin	Après le cyanure 2 Juillet
Vol. des urines en 24 h.		90 cmc	150 cmc
Urée	par litre.	2 gr.	4 gr.
	par 24 h.	0 gr. 18	0 gr. 60
Chlorures par litre		5 gr. 60	6 gr. 90
Albumine		0	0

LAPIN n° 2. — Poids : 1 k. 930.

Moyenne journalière des urines avant le cyanure, *90 cmc.*

22 Juin	1	cyanure de Hg :	1 cmc 1/2	Vol. des urines : 210 cmc
23 »	2	»	1 mc 1/2	» 150
24 »		0		» 120
25 »	3	cyanure de Hg :	1 cmc 1/2	» 145
26 »	4	»	1 cmc 1/2	» 105
27 »		0		» 65
28 »	5	cyanure de Hg :	2 cmc	» 160
29 »	6	»	2 cmc	» 210
30 »	7	»	3 cmc	» 300
1er Juillet		0		» 190
2 »	8	cyanure de Hg :	3 cmc	» 180

Poids : 1 k. 987. Moyenne des urines : *166 cmc.*

Analyses des urines :

Dates		Avant le cyanure	Après le cyanure
		21 Juin	2 Juillet
Vol. des urines en 24 h.		120 cmc	180 cmc
Urée	par litre.	4 gr.	4 gr.
	par 24 h.	0 gr. 48	0 gr. 72
Chlorures par litre		5 gr. 10	6 gr.
Albumine		0	0

Le premier lapin a bien supporté le cyanure. Il a augmenté de 135 gr. en 10 jours. Le deuxième lapin a présenté de la diarrhée à la suite des deux premières injections, diarrhée qui n'a pas persisté. Il a gagné seulement 57 gr.

Les lapins ont été sacrifiés le 3 juillet. A l'autopsie nous n'avons trouvé rien d'anormal. Les reins et le foie de chaque animal ont été portée au laboratoire de M. le Professeur Cruchet. Nous remercions M. Pierre Piéchaud, qui a examiné ces pièces, et nous a communiqué le résultat de cet examen :

« Les reins ont été coupés dans la totalité de leur épais-
» seur, et l'étude des coupes conduit aux constatations
» suivantes : légère congestion régulièrement répartie dans
» toutes les zones de la glande. Les glomérules présentent
» des bouquets vasculaires flétris, sans suffusion sanguine
» dans la cavité de la capsule. Ce dernier caractère fait
» penser qu'il s'agit donc probablement d'une stase san-
» guine, plutôt que d'une véritable congestion. En suivant
» les différents éléments du tube urinifère, on constate que
» le glomérule ne présente pas de lésions méritant d'être
» signalées, qu'il en est de même de la branche descendante
» de l'anse de Henle et des tubes collecteurs. Les seules
» lésions notables se trouvent cantonnées dans les tubes
» contournés et à la partie ascendante de l'anse de Henle.
» Dans les premiers, l'épithélium a perdu sa bordure en
» brosse et par endroits la partie superficielle de son proto-
» plasma, laissant le noyau faire saillie dans la lumière du
» tube. Dans la partie ascendante de l'anse de Henle,
» l'épithélium est relativement intact, mais la lumière est
» souvent remplie d'une substance granuleuse : cylindres
» en formation.

» Le foie ne présente rien d'anormal. »

De cette courte expérience, sauf les réserves faites au début, on peut conclure un fait précis : l'administration intra-veineuse de cyanure de mercure chez ces lapins a été suivie d'une augmentation de la diurèse. Pour le premier, la moyenne journalière est passée de 120 cmc. à 175. Pour le second, de 90 à 166 cmc. Si l'on observe en détail chaque courbe, on voit que la quantité d'urine est brusquement augmentée par les deux premières injections, puis tend à se stabiliser comme si l'organisme s'habituait à l'action du médicament. Les jours où il n'a pas été fait d'injection marquent une diminution notable. Elle augmente à nouveau avec l'injection suivante et à chaque augmentation de dose 30 juin. Après l'injection de 3 cmc. les urines diminuent et l'examen histologique des reins nous en donne la raison.

La limite de tolérance a dépassée. Les lésions des tubes contournés sont la signature d'une légère néphrite par intoxication. Les analyses d'urines faites avant et après le traitement, semblent montrer que l'élimination de l'urée et des chlorures a suivi, elle aussi, une courbe ascendante. Mais ici, le facteur alimentaire intervient pour une grande part et comme nous n'avons pu le contrôler sérieusement, nous n'en tirerons aucune conclusion.

Mécanisme de la diurèse provoquée par le cyanure de mercure

Nous n'avons pas la prétention de donner une explication définitive, là où Blum lui-même, déclare n'avoir pas d'opinion arrêtée. Nous nous bornerons modestement à résumer l'opinion de cet auteur sur un problème particulièrement ardu, et à montrer dans quelle mesure l'examen de nos malades nous a permis de la vérifier.

Les observations que nous avons données et les expériences sur le lapin font ressortir que le cyanure de mercure est réellement un diurétique, et que cette action semble indépendante de l'action antisyphilitique. Il est intéressant au plus haut point, de se demander à quel titre agit ce sel sur la fonction rénale. D'autant que l'on peut espérer tirer de cette recherche, les dangers auxquels expose la médication cyanurée, comme aussi l'explication des résultats irréguliers qu'elle a donnés.

Il faut signaler d'abord que dans le cyanure de mercure l'acide cyanhydrique est trop faiblement dissocié pour avoir une influence. L'action diurétique du sel doit être rapportée au mercure, tout en reconnaissant que le mercure dans cette combinaison agit beaucoup mieux que sous n'importe quelle autre forme.

Milian nous donne ce qui doit être une simple impression, car il n'a pas fait de recherches spéciales sur la question. Pour lui, l'action diurétique du cyanure de mercure n'est peut-être qu'un mode de réaction de l'organisme au produit injecté dans les veines, montrant surtout l'importance du facteur rénal dans son élimination; et la polyurie du cyanure de mercure n'est peut-être que l'analogue de la

sialorrhée qu'on observe dans les autres formes du traitement mercuriel. C'est là une explication ingénieuse mais qui manque par trop de précision.

Blum et Schwab ont longuement étudié la question et donné dans la *Presse Médicale* de 1922 les conclusions qui se dégagent de leurs recherches.

L'action diurétique peut se produire par trois mécanismes : action cardio-tonique, action humorale, action rénale.

Il est facile d'éliminer l'influence cardio-tonique : l'action diurétique du cyanure de mercure se manifeste alors que la fonction cardiaque est intacte, aussi bien chez les sujets sans rétention hydrique, que chez ceux qui présentent des épanchements d'origine mécanique : les cirrhotiques avec ascite par exemple. La mesure fréquente de la tension artérielle chez nos malades n'a jamais montré qu'elle fût influencée par la médication cyanurée.

Restent l'influence humorale et l'action rénale. Chacune a des partisans et Blum, qui a pesé et vérifié les arguments en faveur de l'une et de l'autre, estime qu'ils ne peuvent être considérés comme probants.

Etudiant l'influence humorale, cet auteur a recherché si l'action diurétique coïncide avec une concentration du sang, avec une modification de la composition minérale de ce liquide et des humeurs, et si ces changements apparaissent avant toute entrée en fonction des reins. Les résultats obtenus par lui ne l'autorisent pas jusqu'ci à tirer aucune conclusion.

A priori, c'est à l'action rénale que l'on est tenté de donner la préférence. Les lésions trouvées à l'autopsie dans les intoxications mercurielles massives : empoisonnements par le sublimé, le cyanure, etc., sont trop connues pour que nous ayons besoin de les rappeler longuement : d'un mot, on trouve dans un rein petit et blanc, des lésions profondes des tubes sécréteurs; l'épithélium des tubes contournés est détruit, tandis que les glomérules et les tubes excréteurs sont relativement intacts.

Nous avons vu qu'un traitement cyanuré intense avait déterminé chez nos lapins, des lésions analogues, quoique de bien moindre importance.

Au point de vue fonctionnel, dans les intoxications mercurielles massives, après une période d'anurie de 6 à 8 jours, on observe dans les cas favorables une polyurie très nette. MM. les Professeurs Arnozan et Creyx, qui signalent le fait, ajoutent cependant que la mort peut survenir par intoxication, après cette débâcle urinaire.

Si l'on déduit de l'action d'une dose massive à l'action d'une dose minime, et quoique ce soit un raisonnement défectueux, on peut supposer que le cyanure tel que nous l'avons employé sur les malades agit sur l'élément noble du rein, sur son épithélium sécréteur.

Or, nous savons que le rein n'est pas un filtre passif mais un filtre intelligent qui choisit et concentre; l'élimination des substances par le rein se fait suivant deux modalités :

Par diffusion, la concentration dans le sang et les urines étant la même. C'est le cas par exemple de l'alcool et de l'acétone.

Par sécrétion, ici nous trouvons deux groupes de corps. Les uns sont éliminés quelle que soit leur concentration dans le sang : substances sans seuil ou à seuil très faible en tous cas. L'urée et le bleu de méthylène par exemple. Les autres ne sont sécrétés par le rein, que lorsque leur concentration dans le sang atteint un certain niveau. Ce sont des substances à seuil : l'eau, le chlore, le sodium, rentrent dans cette catégorie.

Si donc le cyanure de mercure agit sur l'élément anatomique du rein, il modifiera sa fonction sécrétrice, et nous trouverons dans l'analyse chimique des urines, la signature de cette action.

Blum a étudié minutieusement les modifications des urines chez les malades au cours du traitement. Il a recherché d'abord ce que devenait chez ses patients la constante d'Ambard, sous l'influence d'une injection de cyanure de mercure et il a trouvé les résultats suivants : la constante d'Ambard

est profondément modifiée, et toujours dans le sens d'une diminution de la sécrétion rénale de l'urée.

Voici un exemple :

2 h. avant l'injection	.....	K = 0,07
6 h. après »	.....	K = 0,154
24 h. » »	.....	K = 0,12
96 h. » »	.....	K = 0,08

Lorsque la fonction rénale est déjà défectueuse, la constante uréo-sécrétoire devient encore plus mauvaise.

2 h. avant l'injection	.....	K = 0,28
6 h. après »	.....	K = 0,39
24 h. » »	.....	K = 0,33

Donc, selon lui, la fonction rénale est profondément troublée. Mais il n'a pas rattaché *ipso facto* cette perturbation à l'action du mercure, quoique cela paraisse évident. Il a fait les constatation suivantes : « Lorsque on détermine l'urée et les chlorures dans les urines éliminées autour de la diurèse, on constate entre ces deux corps, une grande différence. Les urines sont très *pauvres en urée*, très *riches en chlorure*. » La modification de la constante n'est-elle pas due à une élimination abondante des chlorures ? Ambard a signalé ce fait.

Blum a pris un sujet non hydropique, au régime déchloruré pour tâcher de déterminer quelle était la sécrétion de l'urée en dehors d'une élimination chlorurée intense. L'expérience a échoué, le cyanure ayant provoqué, même chez ce sujet sans œdèmes et soumis au régime déchloruré, un départ considérable de chlorures. Il a pris alors la méthode inverse et il a cherché si, avec d'autres diurétiques provoquant une diurèse chlorurée, on observait, comme avec le cyanure, une diminution de la sécrétion uréique. Le résultat a été négatif : avec l'ouabaïne, par exemple, qui provoque un débit de chlorures atteignant jusqu'à 47 gr., l'élimination de l'urée reste la même.

Il est donc incontestable que cette perturbation de la sécrétion rénale relève du mercure. On ne peut cependant

pas dire que le facteur rénal soit le seul qui intervienne dans la diurèse hydrargyrique. Malgré l'insuffisance de nos connaissances actuelles, il semble possible qu'une influence humorale entre aussi en jeu : il reste à le prouver.

En somme pour Blum, et c'est la conclusion qui se dégage de ses travaux, le cyanure de mercure par son action sur l'épithélium rénal est un diurétique chlorurique qui a l'inconvénient de diminuer la sécrétion de l'urée. Il fait ressortir très justement l'analogie qui existe entre cette action du cyanure et les phénomènes observés dans la néphrite azotémique : dans les deux cas, en effet, on trouve une forte diminution de la sécrétion de l'urée, tandis que l'élimination des chlorures se fait avec aisance. Dans les deux cas aussi l'explication de la polyurie peut être la même : le rein, par suite des lésions de son épithélium sécréteur, possède un pouvoir de concentration de l'urée affaibli. Pour éliminer la même quantité journalière d'urée, il est obligé de la diluer dans un volume d'eau beaucoup plus considérable. La diurèse provoquée par le cyanure de mercure, est donc le résultat d'une lésion anatomique du rein, ou plutôt d'une réaction de défense de cet organe contre la lésion.

Ainsi on comprend aisément que pour des reins déjà altérés et fragiles, l'emploi du mercure puisse avoir des conséquences graves et durables. Il doit se faire toujours avec une grande prudence. « Le mercure doit rester le diuréti-
» que auquel on ne recourra qu'en dernier ressort, lorsque
» les autres médications auront échoué. »

Nous n'avons pas été peu surpris, en contrôlant les diverses analyses d'urines de nos malades, de trouver des résultats fort différents, opposés même, sur un point à ceux obtenus par Blum.

Pour ce qui est de l'élimination des chlorures, la chose n'est pas douteuse et toutes nos observations le montrent, sous l'action du cyanure elle augmente considérablement. La concentration par litre est quelquefois diminuée, mais le débit journalier est toujours supérieur à ce qu'il était avant les injections.

Pour ce qui est de l'urée, nous n'avons pas trouvé la diminution à laquelle nous nous attendions. Tout au contraire, dans 6 observations sur 8 nous trouvons une augmentation.

Dans l'observation n° III et l'observation n° V, nous voyons que le débit journalier a diminué; il est passé pour l'une, de 13 gr. à 9 gr. 8; pour l'autre, de 10 gr. 8 à 7 gr. 80.

Mais pour ce qui est des 6 autres, si la concentration d'urée par litre, baisse, l'élimination quotidienne augmente et cela dans des proportions considérables, sous l'influence du traitement cyanuré. Nous la voyons passer en effet :

Dans l'obs.	N° II,	du chiffre de	19 gr. 57 à 28 gr. 6 puis 27 gr. 2.
»	N° IV,	»	29 gr. 25 à 41 gr.
»	N° VI,	»	3 gr. 41 à 7 gr. 20, 13 gr. 12 puis 10 gr. 8.
»	N° VII,	»	10 gr. 50 à 8 gr. 40, 15 gr. 3 puis 11 gr. 25.
»	N° VIII,	»	5 gr. 20 à 8 gr. 40, 11 gr. 20.
»	N° IX,	»	6 gr. 40 à 9 gr., 9 gr.

Nous sommes loin, on le voit, de la diminution signalée par Blum.

La valeur uréo-sécrétoire du rein nous est donnée sous sa forme la plus exacte par la constante d'Ambard. A-t-elle augmentée chez nos malades ? Malheureusement elle n'a été recherchée que dans l'observation n° VI. Le 23 avril, chez ce malade, qui avait déjà reçu 30 ctg. de cyanure de mercure intra-veineux, la constante était de 0,04, constante plutôt basse et qui traduit un bon fonctionnement rénal.

Blum a recherché les modifications de la constante sous l'influence du cyanure : 2 h., 6 h., etc., après l'injection. Nous avons pensé qu'il était d'un aussi grand intérêt de voir ce que restait sa valeur définitive après un traitement de plusieurs jours. Nous avons pris deux malades. Leur constante a été déterminée. Ils ont reçu ensuite chacun, une injection quotidienne de 2 ctg. de cyanure de mercure intraveineux, cela pendant 6 jours, soit 12 ctg. Trois jours après la dernière injection, la constante d'Ambard a été établie à nouveau.

Chez le premier malade la constante est passée de 0,04 à 0,039, elle est donc légèrement améliorée. Ce malade est

un syphilitique, qui au début de l'année avait déjà subi trois séries de cyanure. Sa constante n'était cependant pas mauvaise, et la nouvelle série de 12 ctg. ne l'a guère modifiée, si ce n'est en bien.

Pour le second malade, la constante est passée de 0,04 à 0,051. Elle a donc légèrement augmenté, mais reste cependant meilleure que la constante moyenne chez l'homme : 0,07. En somme, un traitement cyanuré assez intense n'a pas dans ces deux cas diminué sensiblement la valeur uréosécrétoire du rein. C'est, on le voit, un résultat contradictoire avec celui obtenu par Blum, et il nous serait bien difficile d'en expliquer la cause. Blum, dans ses recherches, s'est servi d'abord de novasurol, puis de cyanure de mercure. Le premier produit lui a donné des mécomptes. Il semble avoir employé pour le second des doses de 4 à 5 ctg., de beaucoup supérieures aux nôtres. Là, réside peut-être l'explication.

Malgré le petit nombre et l'insuffisance de nos observations, nous avons tenu cependant à signaler le fait. Il mérite d'attirer l'attention, en fera, nous l'espérons, l'objet de nouvelles recherches.

Raisonnablement, on doit admettre que l'action diurétique du cyanure de mercure résulte d'une irritation de l'épithélium sécréteur du rein. Mais les doses faibles, suffisantes malgré tout pour provoquer un bon effet thérapeutique, n'amènent peut-être pas une altération de la fonction rénale, aussi considérable qu'on pourrait le croire. Il serait intéressant de l'établir d'une façon définitive, car cela élargirait singulièrement le champ d'action du médicament.

CONCLUSIONS

Nous croyons avoir montré que le cyanure de mercure possède une valeur diurétique générale, indépendante de toute action anti-syphilitique. Employé en injections intraveineuses, à la dose de 1 ctg. par jour, il est en général très bien toléré, si l'on prend soin de faire ingérer au malade une dose quotidienne de 1 gr. de carbonate de bismuth et de le soumettre au régime déchloruré.

Il nous resterait comme conclusion précise à ce travail, à donner les indications nettement définies de cette médication. C'est une tâche à peu près impossible à l'heure actuelle. La question est loin d'être au point et ce problème si complexe, comporte encore des inconnues nombreuses. Nous devons nous borner à signaler les cas précis où l'emploi du cyanure de mercure, en tant que diurétique, peut être véritablement d'un grand secours pour le médecin.

Chez les syphilitiques, la chose est simple : en dehors du traitement spécifique lui-même, le cyanure de mercure s'impose comme le médicament de choix dans chaque circonstance où l'on aura intérêt à augmenter la diurèse; les hépatites syphilitiques, les néphrites syphilitiques en retireront le plus grand bénéfice et verront disparaître rapidement l'ascite ou les œdèmes qui les accompagnent.

Il ne semble pas, malgré ce qu'en dit Blum, que les états fébriles constituent une contre-indication absolue. A notre malade n° 1, atteint de broncho-pneumonie, nous avons fait du cyanure de mercure parce qu'il était syphilitique et parce qu'il était oligurique. Il en est résulté un succès non douteux. Le malade est sorti guéri d'un bien mauvais pas.

En dehors de toute syphilis, et d'une façon générale, le cyanure de mercure est un diurétique chlorurique qui trouve deux indications de choix : l'ascite consécutive à une cirrhose hépatique, et les hydropisies d'origine cardiaque.

Pour ce qui est des cirrhoses avec ascite, on ne peut prédire à coup sûr leur guérison. Mais sur un sujet si neuf, il y a déjà un faisceau important d'observations probantes. Nous croyons que notre observation n° VI est du nombre : sous l'influence de la médication cyanurée, les ponctions d'ascite se sont espacées de plus en plus pour, finalement, devenir inutiles. Les cirrhotiques à qui on fait du cyanure s'en trouvent en général très bien. Et chez eux, il n'est pas besoin comme en d'autres cas, de tâtonner pour en arriver en dernier ressort au cyanure de mercure. Son emploi immédiat se justifie, quand on sait combien les autres diurétiques sont inopérants en pareille circonstance.

Pour les hydropisies d'origine cardiaque, nous n'avons pas eu l'occasion de vérifier l'action du cyanure de mercure, mais Blum qui l'a mise en évidence apporte avec d'autres auteurs, des exemples assez typiques pour qu'on n'en doute point. Ici, cependant, on essaiera d'abord les médications habituelles:digitale, théobromine, chlorure de calcium, etc., et c'est devant leur insucès qu'on fera appel au cyanure. Il pourra être d'un grand secours et donner dans cette circonstance, une diurèse aussi puissante qu'inespérée.

Pour les œdèmes d'origine brightique, le traitement cyanuré n'a guère été expérimenté que par Blum et cela sans grand succès. Le bénéfice que l'on peut attendre et l'espèce d'un diurétique chlorurique, tel que le cyanure de mercure, est balancé par son action toxique sur un épithélium rénal déjà altéré.

Jusqu'à vérification plus ample de la nocivité des doses faibles, l'abstention est préférable, chaque fois qu'il existe une lésion rénale.

D'une façon générale d'ailleurs, et dans tous les cas où l'on jugera bon de faire appel au cyanure de mercure, la plus grande prudence s'impose et on recherchera attentive-

ment les premiers signes d'une intoxication mercurielle qui pourrait avoir des conséquences pénibles.

Malgré ces réserves, et ses indications encore limitées, l'emploi diurétique des injections intra-veineuses de cyanure de mercure, si difficiles à expliquer, n'en constitue pas moins une orientation intéressante de la thérapeutique moderne.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président :
R. CRUCHET.

VU :
Le Doyen :
C. SIGALAS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 16 juillet 1923.
Le Recteur de l'Académie,
F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

ANDRIEUX. — A propos de quelques cas de cirrhose traitées par le mercure. Thèse de Montpellier, 1921.

ARNOZAN et CREYX. — Polyurie et pollakiurie. *Encyclopédie française d'urologie*, tome VI. G. Doin, 1923.

ARNOZAN et CARLES. — *Précis de Thérapeutique*. Doin.

BLUM (L.) et SCHWAB (H.). — Action diurétique des composés mercuriels. Société de médecine du Bas-Rhin, avril 1922.

— Action diurétique des composés mercuriels. *Presse Médicale*, décembre 1922.

— Le cyanure de mercure en injections intra-musculaires. *Presse Médicale*, janvier 1923.

CASTAIGNE. — *Bulletin Médical*, octobre 1912.

— Concentration des substances éliminées par le rein. *Journal Médical Français*, novembre 1919.

CHAUFFARD, BRODIN et DEBRAY. — Efficacité du traitement par le cyanure de mercure au cours des cirrhoses du foie présumées syphilitiques. Société médicale des Hôpitaux de Paris, juillet 1922.

COURTOIS-SUFFIT et GIROUX. — Société médicale des Hôpitaux de Paris, janvier 1919.

DEBOVE. — *Bulletin Médical*, janvier 1912.

DUCAMP, CARRIEU, GUEIT et BOULET. — Cirrhoses du type Laënnec et traitement mercuriel. *Journal des Praticiens*, février 1923.

ESMEIN et PARVU. — Diagnostic de la nature syphilitique de certaines cirrhoses du foie par la séro-réaction de Wassermann. *Archives générales de médecine*, 1909.

FIESSENGER (N.). — *Journal des Praticiens*, octobre 1922.

JENDRASSIK. — Das calomel als diuréticum. *Deutches arch. f. Klin. Médec.*, tome XXXVIII.

— Weitere untersuchunger uber die quecksilberdiurese. *Deutches arch. f. Klin. Médec.*, tome XLVII.

LETULLE. — *Presse Médicale*, septembre 1912.

LEURET (E.). — Les polyuries. *Journal de Médecine de Bordeaux*, octobre 1913.

LÉPINE. — De la diurèse et des lésions rénales hydrargyriques. *Semaine médicale*, 1889.

MARTINET. — Clinique et thérapeutique circulatoire.

MILIAN. — Le cyanure de mercure. *Annales des maladies vénériennes*, février 1920.

MILIAN et LELONG. — Le cyanure de mercure dans les cirrhoses veineuses et les néphrites syphilitiques. Société médicale des Hôpitaux de Paris, juillet 1922.

MUHLING.— Studie uber die diuretische wirkungsweise von quecksilber ansge führt mit dem organischen quecksilber préparat. « novasurol ». *Munch Médec. Worch.*, 1921.

PASTEUR, VALLORY-RADOT. — Etudes sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. Masson et C°, 1918.

Daverat

PAWLOVITCH. — Thèse de Montpellier, 1922.

SAXL et HEILIG. — Uber die diuretische wirkung von novasurol und andern quecksilber injektionen. *Wien. Klin. Woch.*, 1920.

— Uber die novasurol diurèse. *Wien. Archiv. Woch.*, 1922.

SÉE (G.). — Le calomel dans les hydropisies cardiaques. *Semaine* Médicale, 1889.

ERRATA

Page 14. — 5e ligne, au lieu de seul employé, lire : sel employé.

Page 16. — 7e ligne, au lieu de deuteuse, lire : douteuse.

Page 20. — Dernier alinéa, 2e ligne, au lieu celles, lire : celle.

Page 31 — 8e ligne, au lieu de ces, lire : ses.

Page 40 — Dernier alinéa, après la 12e ligne, lire : correspond aussi une élévation des urines. Cela jusqu'au 30 juin, etc.

Page 45. — 3e alinéa, 5e ligne, supprimer le trait d'union à au; 6e ligne, au lieu de tour, lire : cours.

Page 47. — 6e alinéa, 3e ligne, au lieu de augmentée, lire : augmenté.

Page 48. — 2e alinéa, 3e ligne, au lieu de en fera, lire : et fera.

Page 50. — 4e alinéa, 3e ligne, au lieu de et l'espèce, lire : en l'espèce.

Page 51. — 5e ligne, au lieu de difficiles, lire : difficile.

1222

R. BIBLIOTECA ROMA

Imprimerie
SAMIE FILS FRÈRES
8, Rue de Cursol, 8
BORDEAUX