BIBLIOTECA MEDICA ROMA
MISCELL.
A 61
21

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 88

DU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS PAR LE BISMUTH

QUELQUES OBSERVATIONS ET RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

A 61 21

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 28 Juillet 1923

PAR

Pierre-Louis JULIEN

Né à Joinville-sur-Marne (Haute-Marne), le 2 Août 1889

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

VEDEL, professeur. *Président*
DUCAMP, professeur.
MARGAROT, agrégé.
BOUDET, agrégé.
Assesseurs.

BIBLIOTECA MEDICA ROMA

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Fermat, Fabre et Quai du Verdanson

1923

DU TRAITEMENT
DE LA SYPHILIS
PAR LE BISMUTH

QUELQUES OBSERVATIONS ET RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 88

DU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS PAR LE BISMUTH

QUELQUES OBSERVATIONS ET RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier.

Le 28 Juillet 1923

PAR

Pierre-Louis JULIEN

Né à Joinville-sur-Marne (Haute-Marne), le 2 Août 1889

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

VEDEL, professeur, *Président*.
DUCAMP, professeur.
MARGAROT, agrégé.
BOUDET, agrégé.
} *Assesseurs*.

R. BIBLIOTECA MEDICA ROMA

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1923

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
Physiologie	HEDON.
Chimie biologique et médicale	DERRIEN.
Physique médicale	PECH.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Anatomie pathologique	GRYNFELTT.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	RIMBAUD.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Médecine légale et médecine sociale	N...
Clinique médicale	DUCAMP.
	VEDEL.
	FORGUE, *assesseur*.
Clinique chirurgicale	ESTOR.
	VALLOIS.
Clinique obstétricale	EUZIÈRE, *doyen*.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	TRUC.
Clinique ophtalmologique	LEENHARDT.
Clinique des maladies des enfants	MASSABUAU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	DE ROUVILLE.
Clinique gynécologique	MOURET.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	JEANBRAU.
Clinique des maladies des voies urinaires	P. DELMAS.
Accouchements (ch. d. c.)	

Honorariat

Doyens honoraires: MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires: MM. E. BERTIN-SANS, RODET, BAUMEL, TEDENAT, MAIRET.

Secrétaires honoraires: MM. GOT et IZARD

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie	MM. DELMAS (J.).
Clinique propédeudique de chirurgie	RICHE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale	ETIENNE.
Accouchements	P. DELMAS.
Pharmacologie	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL.
Stomatologie	Dr WATON.
Histologie	Dr GRANEL (F.).
Clinique des maladies des vieillards	Dr BOUDET.

Agrégés en exercice

Médecine	MM. GAUSSEL.	Chimie	MM. FLORENCE.
Anatomie	MARGAROT.	Histoire natur.	CABANNES.
	DELMAS (J.).		GALAVIELLE
Chirurgie	RICHE	Physique	N...
	ETIENNE.		
	LAPEYRE		

Examinateurs de la thèse:

MM. VEDEL, prof. *président*
DUCAMP, professeur.

MM. MARGAROT, agrégé.
BOUDET, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FRÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A NOS AMIS

P.-L. JULIEN

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VEDEL

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

A MES JUGES

A MES MAITRES

DES FACULTÉS DE NANCY ET DE MONTPELLIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS REY

P.-L. JULIEN.

DU TRAITEMENT

DE LA SYPHILIS

PAR LE BISMUTH

QUELQUES OBSERVATIONS ET RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

INTRODUCTION

Depuis quelques années, la syphilis se voit opposer un nouvel adversaire, le bismuth, qui, déjà, fit ses preuves et acquiert chaque jour un coin de plus dans le champ des succès, car un peu chacun, dans chaque région, contribue à confirmer et à parfaire les résultats des travaux de MM. Sazerac et Levaditi.

Nous apportons notre faible part à l'appui de l'idée heureuse, quasi géniale, des premiers auteurs. Nos prétentions sont bien modestes, car, en choisissant ce sujet, nous n'avons eu la pensée que de résumer aussi clairement que possible l'état actuel de la question, en fournissant quelques observations démonstratives.

Pour cela, nous avons adopté le plan suivant:

1° Historique du sujet;

2° Etude de l'action du bismuth à chaque période de la syphilis, primaire, secondaire, tertiaire, quaternaire, hérédo-syphilis (chap. I) ;

3° Echecs du traitement par le bismuth (chap. II).

4° Accidents déterminés par le traitement (chap. III).

5° Traitement par le bismuth comparé aux traitements par le mercure et par l'arsenic (chap. IV) ;

6° Indications du traitement par le bismuth (chap. V) ;

7° Contre-indications au traitement de la syphilis par le bismuth (chap. VI).

8° Composés bismuthiques utilisés en thérapeutique antisyphilitique (chap. VI) ;

Et 9° conclusion.

HISTORIQUE

Le bismuth, jusqu'alors employé comme topique, soit dans les affections gastro-intestinales, soit pour le pansement des plaies, des ulcères variqueux, des brûlures, etc., acquiert depuis quelques années de nouvelles propriétés thérapeutiques comme agent parasiticide, dans la syphilis en particulier.

Comment fut-on conduit à l'emploi du bismuth dans le traitement de la syphilis?

Cette idée relativement récente doit être attribuée, semble-t-il, à M. Balzer, qui entreprit, en 1889, sur le chien, des expériences concernant la mesure de la toxicité du bismuth dans le but d'administrer ensuite ce corps aux syphilitiques de Lourcine.

Les accidents graves survenus au cours de ses essais firent douter cet auteur de la possibilité de l'emploi du bismuth chez l'homme comme traitement antisyphilitique; il renonça à la poursuite de ses recherches dans cette voie.

Mais cette question, abandonnée depuis lors, fut reprise, en 1914, par Sauton.

Cet auteur étudia l'action du bismuth, d'abord sur le bacille de Koch, ensuite, avec la collaboration de M. Robert, sur quelques parasites des animaux: spirillose des poules (*spirochæta gallinarum*), trypanosomiase du cobaye.

Pour le bacille de Koch, Sauton constata qu'à très petite dose, 1/150.000e, le bismuth empêchait toute culture du bacille, qu'il en arrêtait même le développement avancé.

Pour la spirillose des poules (*spirochæta gallinarum*), le bismut fut inactif *in vitro,* alors qu'*in vivo* il donna des résultats intéressants aux points de vue préventif et curatif.

Dans la trypanosomiase du cobaye, les mêmes auteurs ont annoncé des résultats encourageants.

A la suite des succès de leurs expériences, Robert et Sauton se proposaient de faire de plus amples essais en abordant le domaine pathologique humain, en particulier dans la fièvre récurrente et la syphilis; mais la réalisation de cette idée fut interrompue par la guerre et la mort de l'un des auteurs.

Cette interruption, forcée par les circonstances, ne fut qu'un relais, car, en 1921, MM. Sazerac et Levaditi, comprenant la valeur des résultats obtenus par Robert et Sauton continuèrent leur œuvre.

Leurs expériences eurent pour objet: une affection à trypanosome du cobaye, le nagana, la spirillose spontanée du lapin (*spirochæta cuniculi*) et la syphilis expérimentale du même animal.

Dans le nagana, maladie se déclarant six à sept jours après l'inoculation et déterminant la mort dans un laps de temps de quinze à trente jours, MM. Sazerac et Levaditi obtinrent par injections de tartrobismuthate de K et Na à raison de 0 gr 06 à 0 fr. 10 par kilogr. de poids une disparition des trypanosomes en quarante-huit heures et même au bout de vingt-quatre heures.

Sans arriver à une guérison définitive ils parvenaient à faire vivre les sujets malades et traités quatre-vingt jours,

alors que les témoins ne résistaient que vingt-cinq jours environ.

Sur la spirillose spontanée du lapin (*spirochæta cuniculli*) l'action du bismuth fut encore plus efficace.

Par injections de 0 gr. 10 de tartrobismuthate de K et Na, les mêmes auteurs obtinrent la disparition des spirochètes en trois jours, la guérison complète et définitive.

Dans la syphilis expérimentale du lapin, les résultats attirèrent encore plus l'attention, parce que concernant une maladie de l'homme.

Par injection du virus dans la cornée, sur le testicule ou la peau du scrotum, l'on peut déterminer, chez le lapin, une syphilis susceptible de généralisation, à condition que le virus soit très virulent.

MM. Sazerac et Levaditi se servirent d'un virus dermotrope et d'un virus neurotrope. Avec le premier ils déterminèrent des nodules scrotaux très riches en tréponèmes. Après une première injection intra-musculaire de 0 gr. 10 de tatrobismuthate de K et Na par kilogr. de poids il y eut disparition des tréponèmes et guérison des lésions dès le quatrième jour. Avec le virus neurotrope, mêmes résultats et pas de récidive après quatre mois.

Par d'autres modes d'administration du médicament, les résultats furent un peu différents :

1° En application sous forme de pommade :

Tartro-bismuthale de K et Na Vaseline . . . . . . Lanoline	$\overline{\text{aa}}$ 30 gr.

et sous forme de poudre de tartrobismuthate de K et Na. MM. Sazerac et Levaditi déterminèrent une guérison temporaire des lésions suivie de récidives ;

2° En ingestion: *a*) par voie buccale, avec un produit renfermant 20 p. 100 de tartrobismuthate de K et Na, l'action fut très faible sur l'évolution des lésions;

b) Par voie rectale, ils obtinrent une disparition des tréponèmes et une guérison des lésions, mais temporaires.

De ces expériences et d'après leurs auteurs, il résulte que le bismuth est efficace contre la syphilis expérimentale du lapin lorsqu'il est administré en injections intra-musculaires.

Peut-il empêcher l'apparition des lésions syphilitiques chez les sujets contaminés?

Pour juger de l'action préventive du bismuth, MM. Sazerac et Levaditi, firent, sur des lapins infectés par scarifications et par accouplements, des applications locales de pommade au bismuth, de poudre de tartro-bismuthate qui leur donnèrent des résultats satisfaisants, la pommade étant plus efficace que la poudre.

Sur d'autres sujets, infectés dans les mêmes conditions, l'administration du bismuth par voie buccale ne détermina qu'un retard dans l'apparition des lésions, alors que la voie rectale fut aussi efficace que les applications locales. En injections intra-musculaires, aucune lésion n'apparut chez les animaux infectés et traités immédiatement et même quelques heures après la contamination.

En possession de ces faits probants, préliminaires nécessaires et pleins de promesses qui leur permirent d'étudier les doses thérapeutiques et toxiques du bismuth, la forme et le mode d'administration du médicament, MM. Sazerac et Levaditi entreprirent quelques essais chez l'homme.

Cinq cas de syphilis furent traités par le tartrobismuthate de K et Na insoluble en suspension huileuse, en injections intra-musculaires espacées de trois à six jours,

la dose totale du produit étant de 1 gr. à 1 gr. 50 par série.

Les résultats obtenus dans ces cinq cas : un cas de syphilis primaire, deux de syphilis secondaire et deux de syphilis tertiaire, furent très satisfaisants et confirmèrent les expériences précédentes.

De nombreux cliniciens, depuis, ont étendu le champ d'application du nouveau traitement et ont donné des résultats généralement concordants quant aux effets du bismuth aux différentes périodes de la syphilis.

Nous allons voir avec quelques détails ces résultats dans :

a) La syphilis primaire;
b) La syphilis secondaire;
c) La syphilis tertiaire;
d) La syphilis quaternaire et la syphilis nerveuse;
e) L'hérédo-syphilis.

BIBLIOTECA ROMA

CHAPITRE PREMIER

ACTION DU BISMUTH AUX DIFFERENTES PERIODES DE LA SYPHILIS

A — Syphilis primaire

Dans leur cas de syphilis primaire, MM. Sazerac et Levaditi ont remarqué la rapidité d'action du bismuth sur les tréponèmes et la cicatrisation du chancre : un chancre de douze jours, traité par le tartrobismuthate de K et Na insoluble en suspension huileuse fut cicatrisé en cinq jours.

Nous ne pouvons apporter d'observation en confirmation de ces effets heureux du bismuth dans la syphilis primaire, car tous nos malades à cette période furent traités soit par le mercure, soit par l'arsenic, médicaments qui ont fait leurs preuves, mais nous citerons les faits les plus démonstratifs des auteurs qui ont étudié l'action du traitement sur un nombre de malades assez important et contribué à en parfaire l'application.

MM. L. Fournier et Guénot, chez plus de deux cents malades traités, les uns au citrate de bismuth en injections intra-musculaires de 0 gr. 20 tous les deux jours, les autres au tartrobismuthate de K et Na insoluble en suspension huileuse, en injections intra-musculaires de

0 gr. 20 à 0 gr. 30 tous les trois jours, par série de dix injections, ont obtenu en général:

1° La disparition des tréponèmes de la surface du chancre vingt-quatre heures après la première injection, au plus tard après la deuxième injection;

2° La cicatrisation des chancres érosifs en quelques jours, des chancres moyens en huit et quinze jours;

3° La disparition des ganglions plus rapide qu'avec tout autre traitement.

Des faits de même ordre sont rapportés dans les différentes thèses concernant le sujet : Smilyanitch (thèse) donne un cas de cicatrisation onze jours après le début du traitement, deux cas de cicatrisation treize jours après le début traitement; Wallon (thèse) cite un cas de cicatrisation en treize jours, un deuxième en six jours, un troisième en sept jours.

Les résultats d'autres auteurs viennent confirmer les précédents: ainsi, M. Nicolas, à la clinique dermatologique de l'Antiquaille, obtint, avec le trépol et l'émétique de bismuth, d'abord la disparition rapide des tréponèmes et des cicatrisations en huit et douze jours.

M. Clément-Simon a constaté la disparition du tréponème après la première et après la deuxième injections, la cicatrisation après la quatrième injection.

De la concordance de ces faits, les auteurs ont tiré les conclusions suivantes que nous pouvons admettre:

1° La disparition des tréponèmes est généralement complète après la deuxième injection;

2° La cicatrisation du chancre se produit du huitième au quinzième jour après le début du traitement: varia-

tions en rapport avec l'étendue de l'érosion et le volume de l'induration.

Après la guérison de l'accident primaire, quelle est l'évolution de la maladie, est-ce une guérison durable ou seulement un retard dans l'apparition des lésions secondaires?

Il est difficile de savoir si cette guérison se maintiendra, car pour cela il faudrait suivre les malades traités pendant toute leur existence et, d'autre part, le traitement par le bismuth est trop récent pour que l'on puisse formuler rien de précis au sujet de son action sur l'avenir de la syphilis.

Cependant, nous devons prendre bonne note des constatations faites par Démelin et Smilyanitch, consignées dans leurs thèses, et de celles de MM. Fourcade, Jaloustre et Lemay: « Aucun des malades traités par le bismuth pour un accident primaire, dit Démelin, n'a présenté dans la suite d'accidents secondaires. L'évolution de la syphilis semble enrayée cliniquement. »

Dans un cas aucun accident secondaire n'a été remarqué au bout de trois mois d'observation après la guérison du chancre et, dans un autre cas, aucune manifestation secondaire six mois après la guérison du chancre (Smilyanitch, thèse).

« Dans tous les cas que nous avons pu suivre dès la période du chancre, nous n'avons jamais observé l'apparition d'accidents secondaires, et cette constatation nous paraît d'une importance capitale, tant au point de vue de l'individu que de la prophylaxie sociale. » Telle est l'opinion de MM. Fourcade, Jaloustre et Lemay, qui résume, pensons-nous, celle de tous les auteurs quant à l'action favorable du bismuth sur la syphilis primaire.

B. — Action du bismuth sur la syphilis secondaire

Nous donnerons d'abord quelques observations résumées de traitement de la syphilis secondaire par le bismuth; nous en tirerons ensuite les conclusions convenables en les comparant à celles des autres auteurs.

Observation I. — Cas de roséole de retour avec kératodermie palmaire et plantaire, rapidement guéri par le tartrobismuthate de K et Na insoluble en suspension huileuse.

G. P..., sexe masculin, âgé de 33 ans. En 1909, contracte une première syphilis au Tonkin: il présente un chancre typique, une roséole, des plaques muqueuses. La réaction de Bordet-Wassermann est fortement positive.

Entre temps, le sujet présente des manifestations nerveuses et psychiques que nous nous bornons à signaler et qui sont purement fonctionnelles. Elles disparaissent à peu près complètement après un séjour de quelques mois à l'asile départemental de Font-d'Aurelle.

Au cours de son internement, le malade aperçoit un nouveau chancre sur sa verge (mars 1921). D'après les commémoratifs, le coït infectant remonterait à un mois et demi environ. Il est possible, mais non certain, que la lésion n'ait pas été remarquée dès son apparition.

Peu de temps après, une roséole, des plaques muqueuses et une réaction sérique fortement positive ne laissent aucun doute sur la réalité d'une réinfection syphilitique (avril 1921). Un traitement est institué, mais le novarsénobenzol est mal supporté.

Le malade entre à la clinique de dermatologie et de

syphiligraphie le 29 avril 1922, un peu plus d'un an après le chancre.

La dernière série d'injections arsenicale intra-veineuses remonte à trois mois.

Depuis quinze jours est apparu un érythème fait de taches de dimensions variables. A l'examen on constate une roséole d'un type un peu particulier, étendue à tout le corps, mais surtout apparente sur la poitrine, le dos et la face antérieure des membres supérieurs. Elle est faite d'éléments de coloration rosée, disparaissant sous la pression du doigt et de grandeur variable; certains atteignent 2 à 3 centimètres de diamètre. Ils se groupent parfois, réalisant des figures grossièrement circulaires.

Leur bord est irrégulièrement arrondi. Un certain nombre présentent à leur centre une petite surface de peau saine: la tache est alors annulaire. Cette circination est très caractéristique.

Aucun des éléments n'est papuleux, ni squameux. L'éruption n'est pas prurigineuse.

On se trouve en présence d'une roséole de retour.

La paume des mains et la plante des pieds sont le siège de taches rouges à bords nettement délimités et assez exactement circulaires. Elles ont approximativement 7 à 11 millimètres de diamètre. Elles sont plus rugueuses que la peau normale voisine, mais ne présentent pas de squames très apparentes. Il s'agit d'une kératodermie syphilitique secondaire suffisamment caractérisée.

Sur la langue existe une petite ulcération arrondie, rouge, à fond plat, ayant environ 2 millimètres de diamètre. Aucun enduit opalin ou diphtéroïde ne la tapisse.

Des plaques muqueuses hypertrophiques couvrent le scrotum sur une partie de sa surface.

On trouve des ganglions petits, durs et mobiles dans

l'aine, au niveau de la nuque et au-dessus de l'épitrochlée gauche.

La réaction de Bordet-Wassermann est fortement positive.

Le diagnostic de syphilis secondaire ne saurait être douteux.

Le 2 mai on commence une série d'injections intramusculaires de tartrobismuthate de K et Na insoluble, en suspension huileuse. On fait huit piqûres de 0 gr. 20 chacune, séparées l'une de l'autre par cinq jours d'intervalle.

La douleur a toujours été très supportable. Dès la deuxième injection, l'érythème disparaît complètement. Les plaques de kératodermie palmaire et plantaire pâlissent, demeurent squameuses et moins rugueuses. Les syphilides scrotales s'affaissent.

L'ulcération linguale se comble. Bien avant la fin de la série de piqûres, les lésions ont complètement rétrocédé.

La réaction de Bordet-Wassermann, faite le 23 juin 1923, est absolument négative (Hecht-Bauer et Wassermann type avec 2 antigènes).

Le seul inconvénient qu'ait paru présenter la médication consiste en un état d'affaissement et de somnolence légère survenu les premiers jours. Le sujet avait un peu de dépression physique et morale. (Il est peut-être utile de rappeler ses antécédents psychopatiques.)

Son teint paraissait faiblement plombé, mais nous n'avons constaté qu'un très léger liséré gingival.

Observation II. — X..., sexe féminin, âge : 28 ans. Prostituée du dépôt. L'origine de sa syphilis est incertaine. Il semble cependant qu'elle ne remonte pas à plus d'une année, puisqu'en 1920 cette femme a été soignée à Marseille pour une roséole et des plaques muqueuses de sièges divers.

Le B.-W. pratiqué à ce moment était fortement positif.

Malgré la disparition des accidents sous l'influence d'une série de sept piqûres de novarsénobenzol, la réaction sérique ne s'est pas modifiée. La malade est envoyée au dépôt de Montpellier le 14 avril 1922.

Malgré une série de piqûres d'arsénobenzol faite en juin 1922, représentant un total de 4 gr. 05, elle présente des végétations des petites lèvres et des plaques ulcéreuses du sillon interfessier.

Le B.-W. est fortement positif.

On excise, on cautérise les végétations et on institue un traitement mixte par le novarsénobenzol et l'huile grise.

Après la fin de la série, les ulcérations du sillon interfessier ne se sont pas modifiées.

Le B.-W. reste fortement positif.

On fait alors sept piqûres intra-musculaires de tartrobismuthate de K et Na insoluble, séparées l'une de l'autre par un intervalle de cinq jours.

Les ulcérations se cicatrisent rapidement. Le lendemain de la quatrième piqûre, elles sont complètement fermées.

Le 23 juin on fait une nouvelle réaction de B.-W. Elle est toujours très fortement positive.

La médication a été plus difficilement supportée que dans l'observation précédente. La douleur de l'injection a toujours été vivement ressentie. Une courbature assez forte et de l'asthénie se sont manifestées. Enfin, les dernières injections ont été suivies d'une stomatite sérieuse (ulcération de la langue au niveau d'une dent cariée et ulcération gingivale autour de la dent de sagesse). Ces lésions ont cependant guéri assez vite après la suppression du traitement, par de simples soins hygiéniques de la bouche.

Observation III. — A. M..., sexe masculin; âge: 24 ans. Entre dans le service le 11 septembre 1922, avec une large ulcération de la verge et une éruption cutanée.

Le début remonte à deux mois et fut marqué par un petit bouton sur la verge non douloureux et ne rétrocédant pas. Il ne fut alors institué aucun traitement particulier.

Actuellement l'ulcération qui siège sur la face externe du prépuce est large de 4 à 5 centimètres, avec fond rouge et bords non décollés.

La face inférieure de la verge porte deux autres petites ulcérations à peu près planes. L'induration manque de netteté.

Sur la face antérieure du tronc et sur la paroi abdominale, l'on remarque des macules rosées, séparées par des intervalles de peau saine.

D'autres éléments papuleux non acuminés, avec collerette squameuse, répondent à des syphilides acnéiformes. Rien de particulier à la bouche et à l'anus.

Contre ces accidents primo-secondaires il est institué, le 22 septembre, un traitement au tartrobismuthate de K et Na en injections intra-musculaires tous les trois jours, par série de dix injections.

Le malade sort le 6 octobre 1922, après la cinquième injection. A ce moment, l'ulcération principale de la verge est considérablement diminuée: elle est réduite à 1 centimètre, et les syphilides acnéiformes ont complètement disparu.

Observation IV. — C. J..., sexe féminin; âge: 23 ans. Entrée dans le service le 3 octobre 1922. A ce moment, la malade présente une éruption généralisée datant d'un mois environ. Cette éruption a tous les caractères d'une roséole qui couvre particulièrement tout le thorax.

De plus, sur le cou et la région supérieure du dos, l'on constate des papules roses, squameuses, disparaissant à la pression, dont quelques-unes ont une apparence légèrement lichénoïde.

Sur la grande lèvre gauche il existe une ulcération, en voie de cicatrisation, apparue un mois environ après des rapports suspects.

Il n'y a pas de plaques muqueuses.

Le 3 octobre 1922 est commencé le traitement au tartrobismuthate de K et Na, à raison de 2 cc. tous les trois jours par série de dix injecions intra-musculaires.

La malade sort le 10 octobre 1922, après trois injections. A ce moment l'on note une très grosse amélioration, marquée par la disparition de la roséole et des syphilides.

La malade continuant à se faire traiter après sa sortie est revue le 23 mars 1923. A cette époque il n'y a pas d'adénopathie épitrochléenne; il existe seulement quelques ganglions cervicaux.

La bouche ne présente pas de lésions spécifiques, malgré son aspect vernissé.

La séro-réaction est faiblement positive.

Observation V. — C. M..., sexe féminin; âge: 33 ans. Prostituée dont les antécédents pathologiques sont inconnus, ne voulant rien avouer.

Actuellement l'on constate des plaques muqueuses hypertrophiques à la face interne des grandes lèvres et sur les petites lèvres.

Le pharynx est rouge et l'on découvre une plaque muqueuse opaline sur l'amygdale gauche.

La malade est atteinte de laryngite et de coryza. Sur le côté droit du cou il existe des taches pigmentaires et des taches hypochromiques paraissant plutôt le fait de

lésions cicatrisées que d'une véritable leucomélanodermie secondaire.

Quelques ganglions cervicaux sont perceptibles, mais l'on ne trouve ni ganglions inguinaux, ni ganglions sus-épitrochléens.

L'ultra-microscope révèle des tréponèmes sur les plaques muqueuses des grandes lèvres. La séro-réaction est fortement positive.

Le 14 avril 1923 est institué un traitement au tartrobismuthate de K et Na, les deux premières injections à 0 gr. 10, les autres à 0 gr. 20.

Les accidents disparaissent complètement à la dixième injection.

Le traitement est poursuivi avec six autres injections, ce qui fait un total de seize injections, c'est-à-dire 3 grammes de tartrobismuthate de K et Na.

Le traitement est interrompu le 29 avril pour accidents de stomatite: gingivite intense.

Les injections furent en général très douloureuses et suivies parfois de fièvre moyenne: température axillaire, 38°.

Le 22 mai 1923, la séro-réaction est moyennement positive avec sérum chauffé et sérum non chauffé.

Dans ces observations, suffisamment démonstratives des effets du bismuth sur certains accidents de la syphilis secondaire, nous remarquons que:

1° Les manifestations de cette période (roséole, plaques muqueuses, etc.), facilement influencées par tous les traitements, disparaissent rapidement sous l'influence du traitement bismuthique.

Ainsi, dans l'observation I, la roséole de retour disparaît après la deuxième injection, c'est-à-dire vers le dixième jour après le début du traitement; dans l'obser-

vation III, les syphilides acnéiformes ont complètement disparu après la cinquième injection, c'est-à-dire quinze jours après le début du traitement; dans l'observation IV, la disparition de la roséole et des autres syphilides a lieu après la troisième injection, c'est-à-dire neuf jours après le début du traitement, ce qui nous donne une moyenne de huit à quinze jours pour la guérison des lésions secondaires, généralement bénignes.

Ces résultats sont assez analogues à ceux des auteurs qui ont obtenu la guérison des mêmes accidents, les uns dans une moyenne de onze jours, après trois à quatre injections (Emery et Morin), d'autres après deux et huit injections pour les syphilides muqueuses, six et dix injections pour les accidents cutanés (Fourcade, Jaloustre et Lemay), trois et quatre injections, c'est-à-dire du douzième ou treizième jour (M. Clément Simon).

2° Les lésions généralement résistantes, à guérison traînante, telles que : syphilides palmaires et plantaires, syphilides ulcéreuses, syphilides hypertrophiques, etc., quoique plus lentement que les précédentes, disparaissent assez facilement.

Dans l'observation I, la kératodermie palmaire et plantaire, les syphilides hypertrophiques scrotales s'atténuent déjà dès la deuxième injection pour disparaître enfin avant la huitième injection, c'est-à-dire vers le trentième jour après le début du traitement.

Dans l'observation V, les plaques muqueuses hypertrophiques sont disparues à la dixième injection.

Certains auteurs donnent une moyenne de quinze jours de traitement pour obtenir la guérison de ces formes résistantes de la syphilis, mais il nous paraît, d'après les observations précédentes et d'après MM. Clément-Simon, Fournier et Guénot, qu'il faille trois à quatre semaines pour les faire disparaître complètement.

Les phénomènes généraux de la période secondaire (courbature, céphalalgie, douleurs ostéocopes, etc.) disparaissent rapidement par le traitement bismuthique, selon les observations des auteurs.

Quant à la solidité de ces bons effets du bismuth dans la syphilis secondaire, nous n'en voulons pour preuve que les affirmations de MM. Fourcade, Jaloustre et Lemay, de M. Levaditi, qui disent n'avoir jamais observé de récidives à la suite du traitement bismuthique.

« Depuis que nous employons le bismuth, affirme M. Clément-Simon, nous n'avons constaté qu'une fois des récidives de manifestations cliniques chez nos malades ponctuelles. »

« C'est un point digne d'être signalé, dit le même auteur, car les syphilides récidivantes, qui étaient si fréquentes avec le mercure, ne sont pas exceptionnelles avec l'arsenic. »

C. — Action du bismuth sur la syphilis tertiaire

Nous n'avons que deux observations que nous résumerons et commenterons ensuite.

Observation VI. — F. S..., sexe féminin; âge: 70 ans. Les renseignements sur les antécédents personnels de cette malade sont peu précis et l'origine de la maladie est inconnue.

Dans l'état actuel l'examen montre:

1° Des tuméfactions violacées localisées au genou droit et à la face interne de la cuisse droite;

2° Des ulcérations cratériformes multiples à l'extrémité supérieure du tibia gauche;

3° Des plaques cicatricielles régulières, rétractiles, à bords pigmentés, sur la face postérieure de la cuisse droite et sur le genou droit;

4° Une tuméfaction rouge sombre de la région sterno-claviculaire gauche.

Toutes ces lésions sont peu douloureuses, mais la malade déclare être réveillée la nuit par des douleurs diffuses parfois à caractère fulgurant.

L'aorte n'est pas perceptible à la palpation.

Il existe un souffle au deuxième temps au foyer aortique; le premier bruit est sourd à la pointe.

A la date du 21 novembre 1922, la séro-réaction est fortement positive.

Le traitement à l'iodure de potassium est institué à la dose de 3, 4, 5 et 6 grammes pendant dix jours et détermine une amélioration sensible avec début de cicatrisation et sédation des douleurs nocturnes.

Le 5 décembre 1922, la malade reçoit la première injection de bismuth précipité en solution huileuse, d'une série de neuf injections jusqu'au 6 janvier 1923. L'amélioration se poursuit, mais ne paraît pas plus rapide qu'avec l'iodure de potassium. Ce dernier médicament est repris à raison de 6 grammes par jour pendant dix jours et lorsque la malade sort, le 20 janvier 1923, il n'y a plus d'ulcérations; les gommes sont en voie de ramollissement et celle de la région sterno-claviculaire, en particulier, s'est résorbée. Les douleurs des membres inférieurs ont disparu.

Observation VII. — F..., sexe masculin. Ce malade eut un chancre il y a dix ans, avec roséole probable. Il reçut alors une seule injection de 606.

Il y a trois ans, il eut de l'iritis de l'œil gauche; il conserve encore une certaine paresse de la pupille.

Actuellement l'examen du malade fait constater une glossite scléreuse superficielle avec de la trémulation et des contractions fibrillaires.

La séro-réaction est fortement positive.

Le traitement au bismuth métal précipité, en suspension huileuse, commencé le 5 décembre 1922, n'a pas donné de meilleurs résultats que les traitements habituels qui auraient pu être pratiqués en pareil cas, et qui d'ailleurs ont été institués par la suite.

Dans un autre cas de leucoplasie avec lésions laryngées syphilitiques, le traitement au bismuth institué fut très bien toléré, sans avoir déterminé une amélioration appréciable des lésions.

Ces deux observations ne nous permettent pas d'affirmer rien de précis sur l'action du bismuth à cette période de la syphilis.

Elles nous ont montré seulement une certaine efficacité du bismuth sur les lésions tertiaires, les gommes en particulier et les douleurs nocturnes, mais ne paraissant pas être supérieure à celle de l'iodure de potassium en cette circonstance.

La plupart des auteurs. cependant, donnent des résultats plus favorables dans les principales manifestations de cette période protéiforme de la syphilis.

D'après eux, les syphilides ulcéreuses, tuberculo et ulcéro-croûteuses disparaissent dans un laps de temps variant de quatorze à vingt jours; les gommes non ulcérées guérissent après dix jours de traitement, alors que les gommes ulcérées nécessitent une moyenne de vingt-cinq jours.

Les lésions osseuses, les ostéo-périostites sont heureusement influencées. Ainsi, M. Clément-Simon cite:

Un cas de syphilome diffus de la cloison du nez avec

perforation et élimination de séquestres, cicatrisé en six semaines;

Une gomme de la cloison du nez avec périostite des os propres du nez rapidement guérie par le bismuth;

Un cas de syphilide tuberculeuse de la joue où l'iodure de potassium parut doubler l'action du bismuth;

Trois cas d'aortite syphilitique, dont deux furent rapidement soulagés, alors que le troisième ne bénéficia aucunement du nouveau traitement mais fut influencé par le cyanure de mercure;

Quelques cas de syphilis oculaire qui, traités par le bismuth, donnèrent des résultats inconstants.

M. Bénech dit avoir obtenu la guérison rapide d'une ostéo-périostite crânienne, réfractaire à l'arsenic et au mercure, avec des injections intra-veineuses de sels solubles.

D. — Action du bismuth sur la syphilis quaternaire et la syphilis nerveuse

Nous donnerons seulement deux observations résumées qui, malgré leur conclusion défavorable au traitement bismuthique dans certains cas de syphilis nerveuse, n'infirment en rien les résultats favorables obtenus par divers auteurs dans les mêmes circonstances.

Observation VIII. — F..., sexe masculin.

Tabétique évoluant vers la paralysie générale qui reçut de très nombreux traitements à l'arsenic, au mercure et à l'iodure de potassium.

On lui fit un traitement à l'iodo-bismuthate de quinine qui fut assez bien supporté mais ne donna pas de résultats appréciables.

Observation IX. — T. L..., sexe masculin; âge: 59 ans. Entre le 6 juin 1921 pour pédiculose et pyodermite avec taches de vitiligo.

Le 24 juin, la séro-réaction est fortement positive.

A partir du 28 juin 1921, traitement au cyanure de mercure à 1 p. 100, trente injections; puis, benzoate de mercure.

Le malade sort le 4 octobre.

Il rentre le 10 juillet 1922, atteint d'aphasie motrice pure datant de quelques jours.

Le 11 juillet, la séro-réaction est positive.

Le 12 on lui fait suivre un traitement au cyanure de mercure.

Le 17 une légère stomatite apparaît qui s'accentue de plus en plus et oblige à suspendre le traitement mercuriel le 28 juillet.

Le 20 août, la stomatite est guérie et le malade, légèrement amélioré, peut prononcer quelques paroles, le vocabulaire demeurant très restreint.

Après lui avoir fait une série de dix injections de métarsénobenzol de 0 gr. 10 chacune, il reçut, à partir du 11 septembre, dix injections de iodo-bismuthate de quinine de 0 gr. 10 chacune, tous les deux jours. Elles furent très bien supportées sans avoir apporté, cependant, une accentuation nette dans l'amélioration du malade.

Dans le tabes et la paralysie générale, les auteurs donnent des résultats variables.

Dans dix cas de paralysie générale, traités par le bismuth, Marie et Fourcade déclarent avoir eu des résultats à peu près nuls.

MM. Clément-Simon, Fournier et Guénot accusent un échec complet dans le traitement de la paralysie générale par le bismuth.

Cependant, Smilyanitch, dans sa thèse, cite un cas de paralysie générale amélioré par le traitement bismuthique, et MM. Fourcade, Jaloustre et Lemay notent également de leur côté quelques cas d'amélioration dans la même maladie. Il est difficile de dire si les faits favorables seront constants.

Dans le tabes, les auteurs ont remarqué l'inconstance des résultats obtenus avec le bismuth et n'attribuent pas à ce dernier une valeur supérieure à l'arsenic dans cette forme de la syphilis

Par contre, certains cas de syphilis nerveuse sont notés par les auteurs comme fort améliorés et même guéris par le bismuth, surtout les lésions localisées, alors que les lésions diffuses paraissent plus rebelles.

MM. Marie et Fourcade donnent dix cas de syphilis nerveuse localisée, encéphale et moelle (gommes, artérites, myélites, états démentiels), heureusement traités par le tartrobismuthate de K et Na.

A cet effet, M. Marie note le contraste entre l'action du tartrobismuthate de K et Na dans les lésions cérébrales localisées (gommes, par exemple) et dans les périméningo-encéphalites, ces dernières échappant à l'action du médicament comme à celle du mercure et du 606.

Dans les névrites et radiculites, MM. Fourcade, Jaloustre et Lemay ont observé, après une ou deux séries d'injections, une amélioration considérable des phénomènes douloureux.

Ainsi donc, et c'est l'opinion de presque tous les auteurs, le bismuth agit bien contre les lésions jeunes de la syphilis nerveuse, lésions évoluant depuis peu de temps et n'ayant pas créé de désordres définitifs. Et même, d'après M. Lortat-Jacob, le bismuth serait la meilleure thérapeutique pour lutter contre les localisations nerveu-

ses de la syphilis : le quinio-bismuth, en particulier, aurait le plus d'action pour modifier favorablement le liquide céphalo-rachidien. A ce propos, M. Apert cite un cas où ce produit a fait merveille : en moins d'une semaine, les lymphocytes ont baissé de 300 à 6 par millimètre cube.

Mais il ne serait pas meilleur que le mercure ou l'arsenic dans les syphilis nerveuses anciennes.

E. — Action du bismuth sur l'hérédo-syphilis

Les observations concernant ce sujet sont peu nombreuses ; personnellement nous n'en avons recueilli aucune ; aussi, est-il difficile d'émettre une opinion précise, à l'heure actuelle, car les essais sont encore trop restreints.

1° *Hérédo-syphilis précoce.* — Dans un cas d'hydrocéphalie, Dupérié, de Bordeaux, aurait obtenu un arrêt des lésions avec l'iodo-quinate de bismuth.

Rocaz, dans un cas de maladie de Parrot grave, obtint une guérison rapide.

Dans la méningite syphilitique, Ribadeau-Dumas dit avoir eu de bons résultats avec le tartrobismuthate de K et Na.

2° *Hérédo-syphilis tardive.* — Tixier rapporte le cas d'une enfant de 12 ans, ayant une syphilis héréditaire nerveuse, traitée depuis quatre ans par le mercure, l'arsenic et l'iodure de potassium, à qui l'on fit dix injections intra-musculaires de tartrobismuthate de K et Na. Vers la troisième injection l'on remarqua une atténuation des accidents et la disparition complète à la cinquième injection. La ponction lombaire faite après la dixième injection donna un liquide céphalo-rachidien normal.

Malheureusement, cette guérison ne s'est pas maintenue et l'enfant est redevenue réfractaire comme elle l'était au mercure et à l'arsenic.

MM. Fourcade, Jaloustre et Lemay donnent deux observations : l'une, d'ostéite du maxillaire supérieur avec ulcération chez un sujet de 20 ans et guérie avec quinze injections d'hydroxyde de bismuth; l'autre, de surdité progressive par sclérose labyrinthique, chez un sujet de 25 ans, considérablement améliorée par le même traitement.

Tous ces faits sont intéressants et méritent d'être signalés, mais, comme nous l'avons dit précédemment, des observations plus nombreuses sont nécessaires pour qu'une opinion définitive puisse être exprimée.

F. — Action du bismuth sur la séro-réaction

D'après les auteurs, la séro-réaction négative du début de la syphilis primaire n'est jamais devenue positive à la suite du traitement par le bismuth, et quand celui-ci est institué alors que la séro-réaction est déjà positive, l'on observe alors le changement de sens complet généralement après la deuxième série d'injections.

Dans la période secondaire, le bismuth paraît agir, à peu près, de la même façon et dans le même temps. Ainsi, dans l'observation I, la séro-réaction, de fortement positive est devenue négative après quarante jours de traitement. Dans les observations IV et V l'on note seulement une atténuation de la séro-réaction, alors que dans l'observation II la séro-réaction ne fut pas modifiée et resta toujours fortement positive.

Ces résultats concordent avec ceux obtenus par les

divers auteurs en pareils cas. En particulier, MM. Fournier et Guénot citent trente-cinq malades en période secondaire avec séro-réaction positive : celle-ci est devenue négative chez seize sujets, après traitement par le bismuth, et fut très atténuée chez les autres.

Ces faits sont d'ailleurs résumés dans le tableau suivant dressé par ces mêmes auteurs :

Syphilis primaire

	—	+ —	+
Avant le traitement.....	8 %	23 %	67 %
Après le traitement.....	63 %	37 %	0 %

Syphilis secondaire

	—	+ —	+
Avant le traitement...	0 %	28 %	72 %
Après le traitement....	90,5 %	49 %	5 %

De nos observations et de celles des auteurs nous remarquons surtout l'action relativement lente du bismuth sur la séro-réaction, le changement de sens, de positif à négatif, ne s'obtenant généralement que du deuxième au cinquième mois après le traitement.

Par contre, cette action serait plus persistante que celle des arsénobenzènes.

CHAPITRE II

ECHECS DU TRAITEMENT PAR LE BISMUTH

Aussi puissant que soit un médicament, il est des cas où l'organisme résiste à son action. Ainsi pour le mercure, ainsi pour l'arsenic, et le bismuth suit ses aînés, de loin, dans cette voie.

D'après ce que nous avons pu remarquer dans les observations VII, VIII et IX, et d'après les auteurs, ces échecs auraient lieu surtout dans les manifestations tertiaires et quaternaires de la syphilis.

M. Clément-Simon signale, en effet, un cas de syphilome recto-vulvaire qui, entre les mains de plusieurs syphiligraphes, a résisté à tous les traitements possibles et qu'il n'a guère modifié avec le bismuth.

Il cite également un échec dans un cas de douleurs angineuses, dans la leucoplasie linguale et dans un cas d'épilepsie, chez un garçon de 10 ans, avec stigmates de syphilis héréditaire.

Les périodes jeunes de la syphilis ne sont pas cependant à l'abri de cette résistance au bismuth, car MM. Lortat-Jacob et Roberti donnent l'observation d'une malade soignée par un traitement intense à l'hydroxyde de bismuth, pour syphilis secondaire, chez laquelle des plaques muqueuses apparurent en cours de traitement. Après sept

injections de 2 centimètres cubes, soit 1 gr. 12 de bismuth en vingt jours, la malade était couverte de plaques muqueuses.

M. Clément-Simon rapporte deux autres cas en ces termes :

« Une malade soignée à cause d'une réaction de Bordet-Wassermann positive, sans manifestations cliniques autres qu'une leucomélanodermie du cou, présenta, après la onzième injection une névrite optique suraiguë qui aboutit à une atrophie définitive à droite, tandis que les lésions de l'œil gauche, beaucoup moins violentes, s'atténuaient pour disparaître bientôt.

Chez une autre malade, atteinte de roséole syphilitique, nous vîmes se développer, au cours du traitement bismuthique, une méningomyélite syphilitique qui, malgré l'emploi consécutif du novarsénic, se termina par la mort.

Pour ces deux malades, qui avaient été traitées par l'hydroxyde de bismuth à raison de 0 gr. 10, deux fois par semaine, la question d'accidents toxiques provoqués par le bismuth fut posée et la discussion conclut à de véritables accidents syphilitiques évoluant malgré le traitement. »

CHAPITRE III

ACCIDENTS DETERMINES PAR LE TRAITEMENT AU BISMUTH

Nous distinguons des accidents locaux déterminés par la piqûre intra-musculaire, et des accidents généraux d'intoxication provoqués par la pénétration du bismuth dans l'organisme.

I. — Accidents locaux

Au début de l'application du traitement par le bismuth, certains auteurs ont observé des accidents locaux très désagréables déterminés par les injections intra-musculaires des divers produits alors utilisés :

Douleur locale très vive et persistant de quelques heures à un ou deux jours.

Réactions congestive, kystique ou inflammatoire.

Ce sont précisément ces manifestations qui avaient fait porter, par M. Carle (de Lyon) un réquisitoire un peu dur contre le nouveau traitement.

Mais ces accidents, dus, certains à une faute de technique, les autres à une posologie encore mal étudiée, tâtonnante, sont actuellement très atténués depuis l'emploi de doses moins massives et plus espacées.

Demelin dit en substance dans sa thèse :

« Les injections intra-musculaires de tartrobismuthate de K et Na sont généralement bien supportées. » Telle est l'opinion de MM. Emery et Morin, Smilyanitch et Wallon.

Dans notre observation I, la douleur fut toujours très supportable, et si, dans l'observation II, la douleur de l'injection a toujours été très vivement ressentie, cet inconvénient ne vaut pas contre la médication bismuthée elle-même.

II. — Accidents généraux d'intoxication

Cette intoxication peut se manifester sur divers tissus et divers appareils. Nous étudierons les accidents apparaissant au niveau de la peau (peu fréquents), les accidents apparaissant au niveau de l'appareil digestif et de l'appareil urinaire, qui sont les plus importants et les plus fréquents.

A. — Accidents cutanés

Peu d'auteurs ont remarqué des accidents cutanés à la suite d'injections de sels de bismuth. MM. Emery et Morin disent n'en avoir personnellement jamais observé, quoiqu'on ait signalé du purpura, une éruption rubéoliforme puis scarlatiniforme avec fièvre, de l'eczéma.

Tout récemment, MM. Marcel Pinard et Marassi ont rapporté un cas de dermatite exfoliatrice post-bismuthique. Disons en passant que le mercure détermine la même affection plus fréquemment.

B. — Accidents déterminés au niveau de l'appareil digestif

Dans cet ordre d'accidents nous avons à noter surtout les lésions de la muqueuse buccale : la stomatite.

Nous indiquerons les causes de ces lésions et nous décrirons celles-ci brièvement en nous inspirant de l'étude détaillée qui en a été faite par M. Azoulay.

Nous remarquons d'abord que l'intensité de la stomatite varie avec l'état buccal plus ou moins défectueux et l'intensité d'imprégnation bismuthique, depuis le liséré gingival très fréquent jusqu'à la stomatite ulcéreuse diffuse grave, exceptionnelle.

Cela nous conduit à considérer des causes inhérentes au sujet traité, au mode de traitement favorisant l'apparition des lésions, divers degrés dans la symptomatologie et le pronostic de ces lésions.

1° Causes inhérentes au sujet traité

La principale de ces causes tient au mauvais état de la bouche et des dents: dents cariées ou imprégnées de tartre, gingivite, pyorrhée alvéolaire, qui entretiennent la septicité de la bouche et seront le point de départ de la stomatite.

De plus, les dents altérées, cassées en biseau ou en pointe traumatisent la langue, la muqueuse buccale et favorisent l'apparition à leur niveau des lésions de stomatite. L'observation II est un bel exemple à l'appui de ce qui précède: nous y relevons, en effet, une ulcération au niveau d'une dent cariée et une ulcération gingivale autour de la dent de sagesse.

L'état de certains organes du sujet, reins, intestin, etc., par lesquels, normalement, s'élimine, en partie, le bismuth, a quelque influence également, car selon le degré d'imperfection dans le fonctionnement de ces organes la

muqueuse buccale devra suppléer à l'insuffisance d'élimination du bismuth au niveau des organes malades et cette muqueuse pourra s'altérer par suite de fonctionnement trop intense.

2° Causes inhérentes au mode de traitement

L'apparition de la stomatite peut être aussi provoquée : *a*) par les doses employées pour le traitement : dose de chaque injection, dose totale de chaque série ; *b*) par l'espacement trop petit des injections et, dans une certaine mesure ; *c*) par la nature du produit injecté.

Ainsi, une dose unique de 0 gr. 50 de tartrobismuthate de K et Na a déterminé de la stomatite ulcéreuse, tandis que 3 grammes de produit actif, administrés à raison de 0 gr. 20 tous les trois à quatre jours, ne l'a pas produite.

Des doses de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 tous les deux jours ont déterminé des lésions buccales plus ou moins prononcées.

Ces remarques ont été faites surtout au début de l'application du traitement de la syphilis par le bismuth, période d'accidents de stomatite fréquents, alors que l'on employait des doses trop fortes, injectées à de trop courts intervalles. Aussi, dès ce moment, certains auteurs, M. Milian entre autres, dénonçaient-ils déjà les inconvénients d'une telle pratique : « Les stomatites s'observent dans 80 p. 100 des cas, dit M. Milian, avec les doses indiquées par les prospectus des chimistes... Cette thérapeutique massive est difficilement réalisable, tantôt du fait de la stomatite, tantôt du fait de l'intoxication générale. Aussi, me semble-t-il que cette posologie devra être modifiée. » Elle le fut, en effet, et la stomatite vraie est devenue rare.

3° Degré des lésions

déterminées par le bismuth sur la muqueuse buccale

Comme dans toute autre affection, il y a un début et une période d'état caractérisés l'un et l'autre par des symptômes particuliers que nous allons passer en revue avec quelques détails.

Début: période de pigmentation. — Au premier degré, l'on observe une pigmentation, bleu ardoisé, sur le bord libre des gencives (face externe et face interne), surtout au niveau des incisives inférieures, des dents cariées et des chicots, dessinant un liséré plus ou moins large, dénommé le liséré gingival. Ce liséré, presque constant au cours du traitement, traduit le degré d'imprégnation de l'organisme par le bismuth et se manifeste tantôt précocement, après la deuxième injection, tantôt plus ou moins tardivement, de la quatrième à la sixième injection, et d'une façon plus ou moins intense.

Dans l'observation I, nous avons remarqué un très léger liséré gingival persistant pendant toute la durée du traitement et quelque temps après.

Au deuxième degré, la pigmentation s'étend à la muqueuse génienne, à la langue, au palais, au voile du palais, sous forme d'un piqueté bleu foncé de dimensions d'une tête d'épingle; parfois on observe des taches comme une pièce de 2 francs (Milian). Ce piqueté apparaît rarement avant le liséré gingival, auquel il succède en général, traduisant une imprégnation plus accentuée de l'organisme par le bismuth.

Cette pigmentation, qui n'occasionne aucun trouble fonctionnel et doit être, par conséquent, recherchée, est

un avertissement à ne pas négliger, et quoique des soins de la bouche permettent de continuer le traitement, avec le seul inconvénient de l'accentuation du liséré et du piqueté, il sera parfois prudent de suspendre le traitement si l'on veut éviter la stomatite.

Rarement la stomatite débute par l'ulcération, sauf quand il existe des lésions antérieures: gingivite, pyorrhée alvéolaire, etc...

Période d'état: période d'inflammation, d'ulcération. — *Le premier degré* de cette période se manifeste par de la gingivite. A ce stade l'on observe une inflammation des gencives, avec rougeur, tuméfaction et douleur à la mastication, phénomènes surtout accentués au niveau des altérations muqueuses et dentaires.

La localisation au repli gingivo-labial inférieur serait spéciale à la gingivite bismuthique.

L'on remarque sur la langue, d'après M. Wallon (thèse), un enduit saburral assez précoce et assez constant.

La réaction ganglionnaire est en rapport avec l'intensité de l'inflammation.

Comme troubles fonctionnels, l'on note l'agacement des dents, un goût spécial, la sensibilité des gencives pouvant aller jusqu'à la douleur à la mastication, ce qui n'empêche pas, cependant, le sujet de s'alimenter. La salivation et la fétidité de l'haleine sont peu marquées.

Par la suspension du traitement et des soins hygiéniques de la bouche: brossage et lavage des dents avec quelque antiseptique, ces lésions s'atténuent et disparaissent en une huitaine de jours.

Autrement, par la continuation des injections de bismuth, l'on risque fort de déterminer une aggravation se traduisant par le degré suivant: la stomatite ulcéreuse.

Le deuxième degré se traduit par de la stomatite ulcéreuse: inflammation de la muqueuse avec ulcération.

A ce stade l'on observe deux formes: une forme localisée, une forme généralisée, moyenne et grave.

Dans les formes localisée et généralisée moyenne, il y a, en plus des lésions précédentes, ulcération superficielle de la muqueuse, ptyalisme et fétidité de l'haleine plus intense, sans arriver cependant à ce que l'on observe dans la stomatite mercurielle, quelques troubles généraux marqués par un peu de lassitude, une fièvre peu accentuée, parfois une légère albuminurie.

Ces formes guérissent assez rapidement par la suspension du traitement et des soins de la bouche, en dix à douze jours: constatation faite dans notre observation II, où des soins hygiéniques de la bouche avec suspension du traitement eurent vite raison de cette forme ulcéreuse localisée.

La forme généralisée grave, très rare, ressemble à la stomatite mercurielle.

Comment le bismuth détermine-t-il la stomatite? En favorisant l'infection. D'une part, le bismuth lèserait la muqueuse aux points où il se dépose; d'autre part, il entraverait la phagocytose et augmenterait ainsi le développement microbien intra-buccal.

Au stade d'ulcération, l'association fuso-spirillaire prédomine; ce fait a donné l'idée à certains auteurs d'adjoindre l'arsenic au bismuth comme traitement prophylactique et curatif de la stomatite bismuthique.

Traitement de la stomatite. — Le meilleur traitement préventif de la stomatite serait la mise en état de la bouche du malade avant toute injection de bismuth: extirpation des chicots, plombage des dents malades, etc.; mais

dans l'obligation de commencer le traitement antisyphilitique immédiatement, il faut se contenter de précautions plus modestes : lavages de la bouche, brossage des dents, plusieurs fois par jour, avec de l'eau oxygénée à 1/10, une solution de chlorate de potasse à 40 p. 1.000, ou simplement du savon.

Il faut examiner les gencives chaque jour et, dès qu'apparaît le liséré, diminuer les doses et espacer les injections.

En cas de gingivite ou de stomatite ulcéreuse déclarée, la plupart des auteurs recommandent la pratique suivante : suspendre le traitement, puis ordonner des grands lavages de la bouche, plusieurs fois par jour, avec, soit de l'eau oxygénée à 1/5 ou 1/10, soit de l'eau de Labarraque à 20 p. 100.

On peut attoucher aussi les ulcérations avec une solution de bleu de méthylène à 1 p. 100, avec de la poudre de 914, de 606, de tartrobismuthate de K et Na.

L'association de l'arsenic au bismuth au cours du traitement de la syphilis préviendrait la stomatite, d'après MM. Sézary et Pomaret, qui en ont fait les premiers essais avec succès.

Comme autres lésions de l'appareil digestif, aucun auteur n'a signalé de troubles gastro-intestinaux importants au cours du traitement de la syphilis par le bismuth.

C. — Accidents déterminés au niveau de l'appareil urinaire

L'albuminurie observée, au début, par quelques auteurs, en particulier par MM. Hudelo, Lévy-Bing, Clément-Simon, Lacapère, etc., a pu donner une note défavorable

au nouveau traitement; mais la contre-partie de ces constatations est venue détruire cette mauvaise impression.

Ainsi, MM. Milian et Perrin n'ont pas eu l'occasion d'observer de troubles rénaux chez leurs malades. M. L. Fournier signale aussi cette absence de lésions rénales chez cent-dix malades traités.

MM. Démelin et Smilyanitch n'ont eu l'occasion d'observer que de rares cas d'albuminurie légère.

M. Blum, qui s'est attaché particulièrement à l'étude des phénomènes d'intoxication par le bismuth et de l'albuminurie déterminée par ce produit, signale un cas seulement avec 0 gr. 40 d'albumine et note avec les auteurs précédents que l'élimination rénale d'autre part est normale.

Nous nous rallions à l'opinion de ces derniers auteurs, car dans le petit nombre de faits que nous avons observés nous n'avons rien noté d'anormal du côté du rein.

Cependant, dans les expériences faites pour mesurer les doses toxiques de bismuth, les accidents rénaux ne sont pas exceptionnels. Signalés par Dalché et Villejean, ils sont particulièrement décrits par Pissenti, Mayser, Van Haecke.

Ils se manifestent, comme chez l'homme, par de l'albuminurie et de la cylindrurie et anatomiquement par des lésions de néphrite épithéliale avec plus ou moins de dégénérescence graisseuse.

Un autre point a paru constant: c'est que, chez l'animal comme chez l'homme, les accidents rénaux observés coexistent habituellement avec des troubles buccaux et intestinaux.

D'après M. Blum, MM. Emery et Morin, M. Clément-Simon, les lésions rénales seraient déterminées:

En petite partie par surcroît de bismuth à éliminer

(sidérose bismuthique), lorsque l'élimination par l'intestin ou les glandes salivaires se fait mal;

En majeure partie par infections secondaires, à la faveur des lésions ulcéreuses du tube digestif.

Ainsi, la néphrite serait secondaire à la stomatite, et pour éviter celle-là il suffirait donc de prévenir celle-ci, ce qui est d'ailleurs assez facile.

D. — Accidents généraux

Les injections de sels de bismuth ont été marquées au début par un retentissement assez intense sur l'état général: fatigue, anorexie, pesanteur gastrique, amaigrissement.

Dans certains cas, M. Milian a observé des coliques, la pâleur du teint, de la fièvre, température de 38° à 38°5, tous symptômes attribués à une posologie erronée.

Actuellement, quoique la posologie et le mode d'administration du bismuth soient mieux définis, un certain nombre de ces symptômes, consécutifs aux injections bismuthiques, persistent et sont notés par la plupart des auteurs.

Pour notre part, nous avons remarqué surtout de la fatigue, de la dépression avec somnolence légère dans l'observation I, mêmes symptômes, mais plus accentués dans l'observation II. Dans l'observation V, nous avons noté de la fièvre 38°: température axillaire.

D'ailleurs, MM. Emery et Morin classent ainsi les faits d'après leur ordre de fréquence:

1° La simple fatigue.

2° Un état de dépression légère et fugace. Plus exceptionnellement, une sensation d'anéantissement avec sen-

sation de tête vide, obnubilation. Dans deux cas, forme hypochondriaque avec idées noires. Les malades qui présentent ces troubles sont des anémiés et des hypotendus.

3° La céphalée à type occipital, qui s'aggravant par la poursuite du traitement peut embarrasser le médecin, celui-ci se demandant s'il se trouve en face d'une céphalée bismuthique ou syphilitique, mais l'évolution en détermine l'origine.

4° La fièvre apparaissant le soir même de l'injection ou deux à trois jours après et disparaissant rapidement: température de 38° à 38°5. Une température de 40° est exceptionnelle et doit être attribuée à la pénétration du bismuth dans une veine.

Cet ensemble de symptômes a été comparé au syndrome grippal. Aussi, lui a-t-on donné le nom de grippe bismuthique, par analogie avec la grippe mercurielle, qui se manifeste lors d'une médication mercurielle intensive par sels insolubles.

Tous ces symptômes sont en somme sans gravité. Si les premiers essais de la médication bismuthique, à la suite d'une posologie et d'un rythme mal déterminés, furent marqués par quelques accidents, assez sérieux pour refroidir l'initiative de quelques auteurs et l'enthousiasme de quelques néophytes, les expériences ultérieures ont racheté cette mauvaise impression.

Aujourd'hui que les doses et le mode d'administration sont à peu près mis au point, les accidents constatés ne sont ni plus nombreux, ni plus graves que ceux occasionnés par le mercure ou l'arsenic, et même la plupart, tels que les accidents locaux et la stomatite, peuvent être évités par une application prudente et bien conduite.

Ces accidents sont d'ailleurs dans l'ordre de ceux inhérents à toute médication tant soit peu active, et le plus souvent la manifestation de tempéraments particuliers réagissant à leur façon sous l'influence du médicament.

CHAPITRE IV

TRAITEMENT PAR LE BISMUTH COMPARE AUX TRAITEMENTS PAR LE MERCURE ET PAR L'ARSENIC

Ce sujet demanderait un volume et de plus une expérience plus longue de l'action du bismuth sur la syphilis, afin de pouvoir en juger plus sûrement.

Nous ne voulons donner ici qu'un aperçu de ce parallèle, en somme utile, pour faire comprendre les indications du traitement.

Nous envisagerons d'abord l'action des trois médicaments aux différentes périodes de la syphilis, ensuite leurs inconvénients respectifs.

1° *Action du mercure, de l'arsenic, du bismuth sur la syphilis primaire.* — Dans la période primaire, on obtient la cicatrisation du chancre en une moyenne :

De trois à quatre semaines avec le mercure ;

De quinze jours environ avec l'arsenic ;

De huit à quinze jours avec le bismuth, d'après ce que nous avons vu antérieurement.

2° *Action du mercure, de l'arsenic, du bismuth sur la syphilis secondaire.* — *Le mercure* influence les accidents secondaires d'une façon variable, selon la nature du pro-

duit employé et son mode d'administration : ingestion, injection intra-musculaire, injection intra-veineuse. Quoi qu'il en soit, rapidement ou lentement disparus, ces accidents récidivent assez fréquemment.

D'autre part, l'action du mercure sur la séro-réaction est plutôt lente et parfois infidèle.

L'arsenic fait disparaître rapidement les accidents secondaires, mais l'on note aussi avec ce médicament quelques récidives. Ses effets favorables sur la séro-réaction également rapides paraissent assez souvent temporaires.

Le bismuth aurait une action analogue à celle de l'arsenic sur les accidents secondaires, peut-être un peu moins rapide, mais plus tenace. Ses effets sur la séro-réaction seraient également moins rapides que ceux de l'arsenic, mais plus persistants.

3° *Action du mercure, de l'arsenic, du bismuth sur la syphilis tertiaire.* — Quant à la période tertiaire de la syphilis, le bismuth agit assez favorablement sur ses diverses manifestations : gommes, lésions osseuses, lésions artérielles, etc. ; il ne paraît pas être alors au-dessous de l'arsenic et se montre certainement, dans ce cas, supérieur au mercure, dont l'action est tout à fait inconstante à cette période.

Les manifestations de la syphilis quaternaire sont variablement influencées par les divers traitements.

4° *Inconvénients du mercure, de l'arsenic, du bismuth.* — Si, maintenant, nous envisageons les accidents déterminés par les trois médications en cause, nous remarquons que :

Le mercure donne à redouter, surtout, la stomatite, qui est plus intense, plus grave que celle provoquée par le bismuth, des troubles gastro-intestinaux : entérite avec diarrhée abondante, des éruptions cutanées ;

L'arsenic doit toujours faire penser aux complications, plus ou moins graves, possibles, déterminées par le traitement, car si les accidents mortels des premiers essais ne se sont plus reproduits, l'albuminurie, l'ictère, les troubles cardiaques et les fameuses crises nitritoïdes si désagréables peuvent être un obstacle à la continuation du traitement ;

Le bismuth ne donne, en somme, à redouter que la stomatite, qui dans sa forme moyenne est bien moins grave que celle déterminée par le mercure.

Il résulte de ce bref parallèle, appuyé sur les faits cités antérieurement et l'opinion des auteurs, que la valeur du bismuth comme médicament antisyphilitique est incontestable. Cette valeur est au moins égale à celle du mercure dans la plupart des manifestations de la syphilis, et supérieure, semble-t-il, dans les effets du nouveau médicament sur la séro-réaction et la disparition des tréponèmes.

Le bismuth supporte très bien la comparaison avec l'arsenic ; aussi, peut-il parfois servir de traitement d'attaque aussi bien que de traitement d'entretien.

CHAPITRE V

INDICATIONS DU TRAITEMENT PAR LE BISMUTH

Nous avons deux indications formelles de traitement de la syphilis par le bismuth :

1° Dans les cas réfractaires à l'arsenic et au mercure ;

2° Dans les cas d'intolérance pour l'arsenic et pour le mercure.

M. Milian donne un cas typique de syphilis résistant à l'arsenic et au mercure, traité avec succès par le bismuth ; nous allons le résumer.

Il s'agit d'un homme de 30 ans avec syphilides papuleuses généralisées.

Il suivit tout d'abord un traitement par injections intraveineuses de 914, qui déterminèrent une fois sur deux une réaction de Herxheimer et de la fièvre.

Au lendemain de la cinquième injection il y avait de nombreuses syphilides papuleuses sur le tronc et les membres, alors que l'éruption était presque éteinte lors de la quatrième injection.

Après la deuxième injection de 0 gr. 90 de 914, l'éruption était presque disparue. A la fin de la série, la séroréaction était toujours positive.

Sans interruption le malade subit un traitement à l'huile grise à raison de 0 fr. 08 par semaine.

A la cinquième injection, l'on remarqua une syphilide papuleuse de dimensions d'une pièce de 2 francs, ulcérée à son centre, de l'épicondylite droite avec empâtement périostique et des douleurs nocturnes violentes empêchant le sommeil. Alors, le traitement au bismuthate de K et Na fut institué à la dose de 0 gr. 20 tous les trois jours.

Après la deuxième injection, il y avait une amélioration flagrante: diminution de l'empâtement et sommeil possible, et la guérison des accidents était obtenue à la cinquième injection.

On ne peut trouver d'observation objective plus démonstrative, dit M. Milian, de la puissance du bismuthate de K et Na survenant sur des accidents développés malgré l'arsenic et le mercure. J'ai pu observer, dit-il, des faits analogues pour la syphilis nerveuse, particulièrement le tabes.

MM. Guibert, Tixier, citent chacun un cas de résistance à l'arsenic guéri par le bismuth.

M. Nicolas dit avoir traité avec succès des récidives de syphilis secondaire.

D'autre part, M. Smilyanitch, dans sa thèse, rapporte deux cas probants d'intolérance, l'un pour l'arsenic et pour le mercure, l'autre pour le mercure, et guéris tous deux par le bismuth.

MM. Emery et Morin confirment pleinement ces faits par leurs observations: « Nous voudrions insister, disent-ils, sur l'utilité particulièrement grande du bismuth chez les arséno-résistants et les intolérants arsenicaux. On sait que de loin en loin on rencontre des sujets chez lesquels, à des degrés divers, la médication arsénicale échoue...

» Or, en règle générale, le bismuth guérit de tels malades.

» Nous avons observé un sujet aux récidives incessantes

depuis des années, malgré des traitements mercuriels et arsenicaux répétés, dont les lésions ont cédé définitivement au bismuth. »

Notre observation II est caractéristique également de l'effet favorable du bismuth sur la syphilis résistant à l'arsenic et au mercure.

D'après ces faits et dans les cas de même ordre, l'hésitation n'est pas de mise quant à l'emploi du bismuth, qui devient alors la planche de salut.

Mais, où l'embarras commence, c'est où commence le choix du médicament, car de ces trois médications, mercurielle, arsenicale, bismuthique, que nous possédons contre la syphilis, à laquelle donner la préférence? Autrement dit, hors les circonstances où l'on a la main forcée, comme dans les exemples ci-dessus, dans quels cas employer le mercure, l'arsenic ou le bismuth, et pourquoi plutôt celui-ci que celui-là?

Question quelque peu délicate.

Il paraît, cependant, que certaines circonstances commandent plutôt tel médicament que tel autre.

Ainsi, les arsenicaux sont considérés, à l'heure actuelle, comme le meilleur traitement d'attaque, faisant disparaître rapidement les accidents apparents de la syphilis primaire et secondaire, et même, depuis quelque temps, pour une action plus puissante et plus durable, l'association du mercure avec l'arsenic s'est répandue de plus en plus.

Par analogie et dans les cas où l'on ne veut pas faire d'arsenic ou dans les cas d'arséno-résistance ou intolérance, l'association cyanure de mercure intra-veineux et bismuth intra-musculaire soluble ou insoluble, dans la limite de la tolérance des fesses et des gencives, selon le conseil de M. Carle, donne des résultats excellents.

L'association de l'arsenic et du bismuth, préconisée par quelques auteurs, serait des plus heureuses:

1° Comme moyen préventif de la stomatite bismuthique due à une symbiose fuso-spirillaire favorablement influencée par les arséno-benzols;

2° Comme réalisation de synergie médicamenteuse puissante, selon l'idée soutenue par M. Carle (de Lyon) qu'au début de la syphilis il faut faire feu de toutes pièces et conjuguer les traitements.

Cette association fut appliquée avantageusement, semble-t-il, à Saint-Lazare, dans le service de M. Lacapère, par M. Wallon, qui détaille dans sa thèse les résultats obtenus, qui sont les suivants:

Sur les animaux d'abord, sur les malades ensuite, l'association bismuth-arsenic prévient ou fait disparaître rapidement les accidents de stomatite; de plus, on remarque une augmentation de poids chez les malades ainsi traités.

L'association bismuth-arsenic serait surtout indiquée:

1° Pendant la période primaire, pour allier les deux attaques, mais à condition que l'addition du bismuth n'entraîne pas à diminuer les doses d'arsenic;

2° Dans les cas où les doses d'arsenic sont trop faibles et doivent être complétées par le bismuth.

Telles sont les indications du bismuth qui dérivent des propriétés intrinsèques de ce médicament.

Il y en a d'autres qui tiennent aux circonstances et aux conditions dans lesquelles sera institué le traitement: ainsi, dans les cas où le médecin pourrait craindre quelqu'un des accidents déterminés par l'arsenic, crise nitritoïde entre autres, le bismuth sera tout indiqué; dans le cas où la piqûre intra-veineuse présenterait des difficultés tenant soit à une disposiion anatomique, soit à la pusillanimité du sujet, le bismuth remplacera l'arsenic sans grand désavantage.

CHAPITRE VI

CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS PAR LE BISMUTH

De contre-indications absolues, il n'en est pas qui soient spéciales au bismuth, car les états cachectiques, les lésions avancées du rein, du foie ou du cœur contre-indiquent aussi bien tout autre moyen de traitement.

Par contre, les lésions peu profondes du foie, du rein ou du cœur ne paraissent pas être un obstacle définitif à l'emploi du bismuth, car M. Azoulay publie quelques observations typiques à ce sujet (rapportées dans la thèse de M. Smilyanitch) : un cas d'albuminurie de 2 à 6 grammes par jour; un cas de lésion mitrale d'origine rhumatismale; un cas de sclérose rénale; un cas d'aortite avec ictère infectieux bénin.

Chez aucun de ces malades le bismuth n'a déterminé ni une aggravation, ni une prolongation des lésions.

Ces faits indiquent que devant une lésion organique moyenne, ne présentant pas de caractère accentué de gravité, le médecin ne doit pas rester inactif contre une maladie aussi sérieuse que la syphilis, et qu'il doit employer les armes qu'il possède pour lutter contre elle, mais alors la plus grande prudence doit être sa règle de

conduite, et dès les premiers symptômes d'aggravation ou d'intoxication le traitement doit être suspendu.

Une contre-indication relative est le mauvais état de la bouche et des dents favorisant l'apparition de la stomatite; mais n'en est-il pas de même avec le mercure, et n'est-il pas facile, d'autre part, d'y remédier par des soins appropriés qui diminuent considérablement les risques et le désagrément de la stomatite.

CHAPITRE VII

COMPOSES BISMUTHIQUES UTILISES EN THERAPEUTIQUE ANTISYPHILITIQUE POSOLOGIE. — MODE D'ADMINISTRATION

Nous diviserons les composés employés en produits insolubles et produits solubles. Nous donnerons la posologie et le mode d'emploi des principaux avec leur degré d'efficacité, d'après les auteurs qui les ont employés, car dans nos quelques essais nous n'avons guère utilisé que le tartrobismuthate de K et Na insoluble, dont nous avons été satisfait.

I. — Produits insolubles

Tartrobismuthate de K et Na

Parmi les produits insolubles, le premier et l'un des plus importants encore aujourd'hui est le tartrobismuthate de K et Na.

Ce sel, poudre blanche, onctueuse au toucher, inaltérable, donnant avec l'huile des émulsions assez stables (Démelin), contient de 54 à 60 p. 100 de bismuth. Il est employé en suspension huileuse, en injection intra-musculaire. D'après les recherches de Fournier et Guénot sur les doses à injecter, il résulte que la dose moyenne serait

de 0 gr. 10 par jour en injections de 0 gr. 30 tous les trois jours, soit un total de 2 à 3 grammes pour une série durant un mois environ.

Il a été reconnu cependant que cette dose était un peu forte et qu'il était préférable d'espacer les injections de quatre à cinq jours, et même d'en diminuer la dose. « L'injection de 0 gr. 30 à 0 gr. 25 tous les six jours, de 0 gr. 20 tous les cinq jours, chez un homme adulte de corpulence moyenne, dit Milian, me paraît le mode d'administration le plus compatible à la fois avec la meilleure tolérance et le maximum d'activité. »

C'est la conclusion de presque tous les auteurs qui ont employé ce sel.

Quant à l'efficacité du produit, il nous suffit de dire que des essais ont été faits par MM. Sazerac et Levaditi avec divers dérivés du bismuth : citrate de bismuth ammoniacal, oxyiodogallate de bismuth, lactate de bismuth soluble, sous-gallate de bismuth. De ces sels, disent les auteurs, le tartro-bismuthate de K et Na serait encore à préférer.

Oxyde de bismuth

Produit riche en métal :

Oxyde hydraté : 86 p. 100 de bismuth ; oxyde anhydre : 89 p. 100 de bismuth (Wallon, thèse).

Il est en suspension huileuse, associé, dans l'un des produits spécialisés, au bromure de mésothorium.

Le traitement se fait par séries de dix à douze injections de 0 gr. 10 d'oxyde de bismuth chacune tous les deux à trois jours.

Ce produit fut étudié et préconisé par MM. Fourcade, Jaloustre et Lemay, d'après ce principe que « si l'on a quelque avantage à introduire un élément soluble dans

une grosse molécule pour en diminuer la toxicité, il n'est pas nécessaire de recourir à cet artifice avec le bismuth, car tous ses composés sont insolubles et par conséquent absorbés lentement ».

Ils eurent alors recours à l'oxyde de bismuth, à petite molécule et plus facilement absorbable, et sur plus de cent malades traités par ces auteurs, aucun accident local, ni de stomatite, ni d'intoxication générale ne serait survenu.

D'ailleurs, voici leurs conclusions, que nous trouvons résumées dans la thèse de M. Wallon :

« L'oxyde de bismuth est moins toxique parce qu'aucun acide combiné ne vient ajouter sa toxicité.

Il contient deux fois plus de bismuth que le tartrobismuthate, à égalité de poids, ce qui permet d'employer des doses moindres.

La tolérance locale est bonne, jamais l'oxyde de bismuth ne provoque de nodosités, ni de douleurs, par suite de sa rapide absorption et de la réaction neutre du produit.

Il ne détermine qu'un liséré gingival, jamais de stomatite vraie. »

D'autre part, MM. Emery et Morin ont poursuivi leur expérimentation de la médication bismuthée presque exclusivement avec ce composé, qui leur a donné toute satisfaction.

Iodo-bismuthate de quinine ou quinio-bismuth

Produit rouge, contenant 30 p. 100 de bismuth, employé en suspension huileuse à 10 p. 100 et en injection intramusculaire aux doses de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 tous les trois à quatre jours.

C'est M. Azoulay qui eut l'idée d'associer la quinine au bismuth pour combattre l'anémie bismuthique et joindre

à celle du bismuth l'action de la quinine active contre les protozoaires. Mais ce produit serait moins actif que les précédents, à cause de sa faible teneur en bismuth.

Bismuth-métal

MM. Sazerac et Levaditi ont expérimenté et obtenu de bons résultats sur la syphilis du lapin avec le bismuth précipité à l'état de division extrême par réduction du tartrobismuthate de Na.

Dans cent cas de syphilis humaine, MM. Fournier et Guénot appliquèrent ce mode de traitement en employant le produit soit en suspension huileuse à 1/10, soit dans une solution isotonique, en injection intra-musculaire ou sous-cutanée de 0 gr. 15 à 0 gr. 20, tous les trois à cinq jours, par série de dix à douze. Ils constatèrent que l'action est analogue, aux diverses périodes de la syphilis, et aussi énergique que celle des autres composés bismuthiques. Il y aurait peu de réaction locale ; la stomatite serait moins fréquente qu'avec les sels de bismuth.

Cela montre bien que l'action sur la syphilis des produits employés est bien due au bismuth.

II. — Produits solubles

Tartrobismuthate de K et Na

Corps blanc, cristallisé, contenant :

35 p. 100 de bismuth (Smilyanitch, thèse) ;

48 p. 100 de bismuth (Wallon, thèse).

Doses de 0 gr. 10 tous les deux jours ou 0 gr. 20 tous les quatre jours, en série de quinze à vingt injections.

Dans sa thèse, M. Smilyanitch rapporte de bons résul-

tats obtenus avec la solution aqueuse de ce sel, en injection intra-musculaire. Il a observé rarement une douleur locale vive; les stomatites seraient exceptionnelles.

D'après M. Démelin, au contraire, les injections de solution aqueuse ayant été très douloureuses, l'on fut conduit à se servir de ce sel en suspension huileuse à 10 p. 100. Dans ces conditions, dit-il, les injections sont mieux tolérées, surtout par les malades qui peuvent rester étendus pendant un certain temps après la piqûre.

Cette manière de voir serait confirmée, d'ailleurs, par la présentation du produit en diverses solutions: solution hypertonique sucrée, solution glucosée phéniquée, justement destinées à atténuer la douleur provoquée par la solution aqueuse simple.

Citrate de bismuth en solution aqueuse

MM. Fournier et Guénot ont essayé ce sel en injection intra-musculaire de 0 gr. 20 tous les deux jours. Ils auraient observé parfois de la douleur, une réaction inflammatoire locale, et souvent de la stomatite.

Les injections sous-cutanées seraient douloureuses.

Bismuth colloïdal ou ionoïde de bismuth

Avec ce produit, étudié et fabriqué par M. Fouard, et dosé à 3 milligr. 3 par centimètre cube, il faut d'abord tâter la susceptibilité du sujet et n'injecter d'abord que 4 cc. ou tout au plus 8 cc., pour arriver ensuite aux doses de 12 cc. et 15 cc. en cas de bonne tolérance. Ce produit s'administre par voie intra-veineuse.

M. Wallon rapporte dans sa thèse les résultats obtenus avec ce produit:

Tolérance locale parfaite sous condition d'injection intra-veineuse bien faite. Jamais il n'aurait constaté d'accidents sérieux après les injections. La stomatite serait peu fréquente et retardée dans son apparition. Il note seulement, mais assez souvent, une douleur dans toute l'étendue des gencives, s'irradiant parfois le long des maxillaires et durant de dix minutes à une heure. Elle serait due à la diffusion rapide du bismuth. Jamais de choc hémoclasique déterminé par l'état colloïdal.

En somme, l'intolérance du bismuth colloïdal, dit-il, est exceptionnelle.

Le seul inconvénient est de répéter l'injection trois fois par semaine.

De ces produits insolubles et solubles, lesquels sont à préférer?

Pour MM. Milian et Fournier, les sels solubles seraient à rejeter à cause de leur grande toxicité démontrée par les expériences faites sur les animaux.

D'après les recherches récentes de M. Pomaret, les sels solubles seraient plus actifs que les sels insolubles, sans avoir à redouter la toxicité que craignent d'autres auteurs.

Quant à la voie d'administration du produit, la voie intra-musculaire, la plus employée jusqu'alors, semble préférable, d'après M. Pomaret et la plupart des auteurs, parce que déterminant une activité plus grande et plus durable du médicament, en permettant d'introduire des doses plus fortes que par la voie intra-veineuse.

Mode de traitement

Le mode de traitement par le bismuth découle de l'étude précédente des produits employés.

Nous n'avons pas à nous attarder sur la technique de l'injection intra-musculaire ou intra-veineuse, que tout médecin est censé connaître, et qui se trouve dans tous les traités *ad hoc*.

Quant au nombre de séries à faire au malade, au moment opportun pour commencer le traitement, nous ne pouvons qu'adopter les préceptes généraux qui sont les guides de tout bon traitement de la la syphilis :

1° Commencer le traitement de la syphilis le plus tôt possible, dès le diagnostic posé ;

2° Tendre à la cicatrisation rapide des lésions en évolution ;

3° Continuer le traitement jusqu'à la guérison clinique de la syphilis en se guidant sur la séro-réaction.

CONCLUSION

I. — L'efficacité certaine du bismuth aux périodes primaire, secondaire et tertiaire de la syphilis et son action généralement favorable sur la séro-réaction en fait un excellent médicament pour lutter contre cette maladie.

II. — Si les accidents, tels que la stomatite et parfois la néphrite, ne sont pas négligeables, ils ne sont pas cependant un véritable obstacle à l'emploi du bismuth. Ils indiquent seulement que le médecin doit être prudent dans la conduite du traitement et connaître le sujet qu'il traite.

III. — Comparé aux autres médicaments antisyphilitiques, il doit prendre place à leur côté.

Il vaut l'arsenic et paraît parfois supérieur au mercure, tant au point de vue de la persistance des résultats obtenus que de la rapidité de guérison des lésions. Aussi est-il non seulement, comme on le pensait au début, un médicament de substitution, mais l'élément d'un traitement complet, aussi bien que le mercure et l'arsenic.

IV. — La principale indication de son emploi est fournie par les syphilis résistantes ou intolérantes au mercure et à l'arsenic.

D'autre part, étant donné les incertitudes qui règnent encore au sujet de sa toxicité, il doit être prudemment utilisé et même parfois rejeté chez certains sujets dont le rein n'est pas absolument normal.

BIBLIOGRAPHIE

AZOULAY. — Un cas de syphilis maligne traitée par l'iodobismuthate de quinine. *Bull. Soc. fr. de dermat. et syphil.*, 1922, p. 57.

— Stomatite bismuthique. *Presse méd.*, 15 févr. 1922.

BALZER. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis et de la blennorragie. *Paris méd.*, XIV, 1922.

BÉNECH (J.). — Les injections intra-veineuses de sels de bismuth. *Rev. méd. de l'Est*, XLV, 1922, p. 546.

BIANQUIS (P.). — Du traitement de la syphilis par un dérivé benzoïque soluble du bismuth en injections intra-musculaires. Thèse de Paris, 1922, n° 323.

BLUM. — Intoxication bismuthique et albuminurie. *Paris méd.*, 1922, 29 juillet, n° 30.

BRIN et LEGRAIN. — La pratique actuelle du bismuth dans le traitement de la syphilis. *Rev. méd. française*, III, 1922, p. 276.

CARLE. — A propos des traitements par les sels de bismuh. *Bull. Soc. franç. de dermat. et de syphil.*, 1922.

— Les sels de bismuth comme antisyphilitiques. *Carnet médical français*, novembre 1922, n° 5, p. 417.

CAYLA (M.). — Contribution à l'étude de la stomatite bismuthique. Thèse de Toulouse, 1922, n° 48.

CHEVALLIER. — Le bismuth en thérapeutique moderne. *L'Hôpital*, X, 1922, p. 47.

DÉMELIN. — Le traitement de la syphilis par le bismuth. Thèse de Paris, 1922, n° 35.

DÉSESQUELLE (L.). — Traitement de la syphilis par le bismuth. *Bull. des sciences pharmac.*, XXIX, 1922.

DESSERT (M.). — L'iodobismuthate de quinine dans le traitement de la syphilis. Thèse de Paris, 1922, n° 302.

EMERY et MORIN. — Le bismuth détrônera-t-il le mercure et l'arsenic. *Clinique,* XVII, 1922.

— Traitement de la syphilis par les sels de bismuth. *Paris méd.,* 2 décembre 1922, n° 48.

ESCHER. — Les sels de bismuth dans le traitement de la syphilis. *Ann. de l'Institut Pasteur,* XXXVI, 1922, p. 856.

ETIENNE et BÉNECH. — Ostéopériostite de la voûte crânienne; Guérison rapide par les sels solubles de bismuth par voie intra-veineuse. *Rev. méd. de l'Est,* XLV, 1922.

EVRARD. — Sur l'emploi du bismuth dans le traitement des accidents nerveux d'origine syphilitique. *Ann. des mal. vén.,* XVII, 1922.

GIROUX et DEGLAUDE. — Les sels de bismuth dans le traitement de la syphilis: La stomatite bismuthique. *Gaz. des hôp.,* XIV, 1922.

GOUGEROT et CÉRAY. — Syphilis arséno-résistante conjugale guérie par le bismuth. *Paris médical,* 3 mars 1923, n° 9.

GUIBERT. — Sur un cas d'arséno et hydrargyro-résistance cédant au traitement par le bismuth. *Ann. de dermat. et syphil,* 6e série, III, 1922.

HUDELO, BORDET et BOULANGER-PILET. — Stomatite bismuthique. *Bull. Soc. franç. de dermat et de syph.,* 1922, p. 10.

JEANSELME, CHEVALLIER, POMARET, BLAMOUTIER et JOANNON. — Sur l'emploi du tartorbismuthate soluble dans le traitement de la syphilis. *Bull. Soc. franç. de dermat. et de syphil.,* 1922, p. 21.

FOURCADE, JALOUSTRE et LEMAY. — Bismuth et syphilis nerveuse. *Courrier médical,* 15 décembre 1921.

— Sur les propriétés spirillicides de l'oxyde hydraté de bismuth. *C. R. Soc. de biol.,* LXXXVI, 1922.

FOURNIER (L.) et GUÉNOT. — Traitement de la syphilis par le bismuth. *C. R. Académie des sciences,* CLXXIII, 1921, et *J. de méd. et de chir. pat.,* VIIC, 1922.

— Action thérapeutique du bismuth en tant que corps simple dans la syphilis humaine. *C. R. Soc. de biologie,* LXXXVI, 1922.

GALLIOT. — Les préparations bismuthées employées comme antisyphilitiques. *Paris médical,* 30 juin 1923, n° 26.

LACAPÈRE et GALLIOT. — Présentation d'un composé bismuthique injectable dans les veines; Premiers résultats. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil.,* 1922, p. 210.

LACAPÈRE, GALLIOT et WALLON. — La médication bismuthée; Les injections intra-veineuses de bismuth colloïdal. *Bull. Soc. de méd. de Paris,* 1922, p. 300.

LÉRI, TZANCK et WEISSMANN-NETTER. — Syphilis maligne précoce atypique; Guérison par le bismuth. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil.,* 1922, p. 56.

LEVADITI (C.). — Le bismuth dans la syphilis. *Presse méd.,* XXX, 1922, p. 633.

LÉVY-BING, GERBAY et PHILIPPEAU. — Premiers essais de thérapeutique bismuthique. *Ann. des mal. vénér.,* XVII, 1922, p. 174.

LORTAT, JACOB et ROBERTI (J.). — Un cas de bismuthorésistance. *Bull. Soc. méd. des hôp.,* 3e sér., XLVI, 1922, p. 1361.

MARGAROT (J.) et COLL DE CARRERA (J.). — Deux cas de syphilis traités par le bismuth. *Bull. Soc. des sc. méd. de biol. de Montpellier,* III, 1921-22, p. 483.

MARIE (A.) et FOURCADE. — Traitement des syphilis nerveuses par le tartrobismuthate de soude et de potasse. *Arch. internat. de neurol.,* 15e sér., I, 1922, p. 58.

MILIAN. — Les sels de bismuth dans la thérapeutique antisyphilitique. *Paris méd.,* 1922, p. 189.

MILIAN et SERIN. — Stomatite bismuthique. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil.,* 1922, p. 7.

NICOLAS (J.), MASSIA (G.) et GATÉ (J.). — Note préliminaire sur l'emploi de l'émétique de bismuth dans le traitement de la syphilis à la clinique dermatologique de l'Antiquaille. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syphilis,* 1922, R. S., n° 20.

NICOLAU. — Quelques cas de syphilis traités par le bismuth et le stovarsol. *P. M.,* 26 mai 1923, n° 21.

PINARD et MARASSI. — Dermatite exfoliatrice, consécutive à des injections intra-musculaires de bismuth. *Bull. Soc. méd. des hôp.,* 3e sér., XLVI, 1922, p. 1434.

POMARET. — La question des sels de bismuth. *Médecine,* IV, 1922, p. 130.

SAZERAC et LEVADITI. — Traitement de la syphilis par le bismuth. *C. R. Acad. des sciences,* CLXXIII, 1921, p. 338.

— Emploi du bismuth dans la prophylaxie de la syphilis. *C. R. Ac. des sciences,* CLXXIV, 1922, p. 128.

— Action du bismuth en tant que corps simple sur la syphilis. *C. R. Soc. de biol.,* LXXXVI, 1922, p. 817.

— Action de certains dérivés phénoliques du bismuth sur la syphilis. *C. R. Soc. de biol.,* LXXXVI, 1922, 1922, p. 1064.

SIMON (Cl.) et BRALEZ (J.). — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. *Bull. méd.,* 1922, p. 523.

SIMON. — Le traitement de la syphilis par le bismuth. *Journ. méd. fr.,* mars 1923.

SMILYANITCH (L.). — Les sels de bismuth dans le traitement de la syphilis. Thèse de Nancy, 1922, n° 196.

SPILLMANN, DROUET et SMILYANITCH. — Le traitement de la syphilis par les sels de bismuth. *Rev. méd. de l'Est,* XLV, 1922, p. 536.

TIXIER. — Syphilis héréditaire nerveuse remarquablement influencée par les injections intra-musculaires de tartrobismuthate de potassium et de sodium. *Bull. Soc. méd. des hôpit.,* 3e sér., XLV, 1921, p. 1724.

TZANCK (A.). — A propos de la syphilis maligne précoce traitée par le bismuth. *Bull. Soc. franç. de derm. et syphil.,* 1922, p. 197.

VEBER (T.). — Le tartro-bismuthate de potassium et de sodium dans le traitement de la syphilis. *C. R. Soc. de biol.,* LXXXVI, 1922, p. 890.

WALLON (E.). — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Thèse de Paris, 1922, 166 p., n° 370.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Du Traitement de la Syphilis par le Bismuth.

par M. Pierre-Louis Julien

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 20 Juillet 1923.

Le Professeur,

VEDEL.

Vu :

Montpellier, le 20 Juillet 1923.

Le Doyen,

EUZIÈRE.

Vu et permis d'imprimer,

Montpellier, le 20 Juillet 1923.

Le Recteur,

Jules COULET

989
813
R. BIBLIOTECA MÉDICA