BIBLIOTECA MEDICA ROMANA
MISCELL.
A 65
5

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE 366

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre PINEAU

Né à Villedieu (Maine-et-Loire), le 16 juin 1898

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES

Arthropathies syphilo-thérapeutiques

LE RHUMATISME SYPHILO-ARSENICAL

ÉTUDE CLINIQUE ET PATHOGÉNIQUE

Président : M. A. GILBERT, *Professeur*

R. BIBLIOTECA MEDICA ROMA

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MEDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1923

308

36

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre PINEAU

Né à Villedieu (Maine-et-Loire), le 16 juin 1898

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Arthropathies syphilo-thérapeutiques

LE RHUMATISME SYPHILO-ARSENICAL

ÉTUDE CLINIQUE ET PATHOGÉNIQUE

Président : M. A. GILBERT, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD, WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, LEJARS, HARTMANN, GOSSET
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BRINDEAU, COUVELAIRE, JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	Auguste BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI
ALGLAVE
BASSET
BAUDOUIN
BLANCHETIÈRE
BRANCA
CAMUS
CHAMPY
CHEVASSU
CHIRAY
CLERC
DEBRE
DESMAREST
DUVOIR
FIESSINGER
GARNIER
GOUGEROT
GREGOIRE
GUENIOT
GUILLAIN
HEITZ-BOYER
JOYEUX
LABBÉ Henri
LAIGNEL-LAVASTINE
LANGLOIS
LARDENNOIS
LE LORIER
LEMIERRE
LEQUEUX
LEREBOULLET
LERI
LEVY-SOLAL
MATHIEU
METZGER
MOCQUOT
MULON
OKINCZYC
PHILIBERT
RATHERY
RETTERER
RIBIERRE
ROUSSY
ROUVIÈRE
SCHWARTZ(A.)
STROHL
TANON
TERRIEN
TIFFENEAU
VILLARET

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

MEIS ET AMICIS

A M. LE PROFESSEUR GILBERT

Commandeur de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait l'honneur de
bien vouloir présider notre thèse.

A M. le Professeur agrégé GOUGEROT

Qui nous a accueilli fort aimablement à la consultation de l'Hôpital Saint-Antoine et nous a procuré plusieurs observations de cette thèse.

Nous remercions enfin

M. le Docteur Paul BLUM

Ancien interne lauréat des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous donner le sujet de cette thèse et nous prodiguer ses précieux conseils.

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE NANTES

MM. SÉBILLEAU, GAUDUCHEAU, URBAIS
MONNIER et JOUON

Qui nous ont guidé dans nos études médicales et nous ont toujours aimablement reçu dans leurs services.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ARTHROPATHIES SYPHILO-THÉRAPEUTIQUES

LE RHUMATISME SYPHILO-ARSENICAL

ÉTUDE CLINIQUE ET PATHOGÉNIQUE

Nous ne voulons pas aborder ici un sujet déjà ancien, et dont l'observation remonte aux premiers auteurs qui ont écrit sur la syphilis, à savoir les manifestations algiques de la syphilis, si fréquentes au cours de la période secondaire et dont la localisation aux articulations est loin d'être une rareté. Il s'agit là de manifestations articulaires, contemporaines d'une septicémie, et la syphilis n'est qu'un cas particulier d'un grand nombre de maladies infectieuses septicémiques.

Deux raisons ont motivé le choix de notre sujet :

La première est d'ordre pratique et nous a paru extrêmement intéressante. Récemment M. Paul Blum soulevait dans un article (1) la question suivante : « quelle interprétation doit-on donner de l'arthralgie « syphilo-thérapeutique? S'agit-il là d'un symptôme « révélateur d'une intolérance médicamenteuse ?

1. Paul Blum, *les Arthralgies au cours de la syphilis* (*Bulletin médical*, 31 juillet 1923).

« Faut-il le redouter comme un signal-symptôme ? « Ne s'agit-il pas au contraire d'une manifestion de « réactivation syphilitique et loin d'arrêter la médi- « cation ne doit-on pas au contraire appliquer un « traitement plus énergique ? »

Le second point de vue qui nous a paru aussi intéressant à envisager est celui de l'arthralgie elle-même en son étude clinique, anatomique et radiologique. Aujourd'hui, en effet, nous nous écartons de plus en plus des idées abstraites de douleur, sans substratum anatomique ; derrière l'arthralgie nous voulons découvrir une lésion cliniquement, anatomiquement et radiologiquement décelable. L'algie répond à une lésion précise et c'est ce point que nous nous sommes également efforcés d'élucider.

Enfin nous nous sommes attaché à étudier d'une façon plus complète les manifestations articulaires observées chez les syphilitiques en cours de traitement et en particulier au cours du traitement par les arsenicaux. Il existe un rhumatisme novarsénobenzolique, dont la pathogénie est discutable et dont l'étude clinique présente des types variés. Nous nous sommes efforcé de le mettre en évidence.

M. le professeur agrégé Gougerot en a observé plusieurs cas (1) et M. Paul Blum en a cité de nombreux exemples dans un article récent. C'est cette étude que nous avons poursuivie.

1. Pr Agr. Gougerot, *Crises nitritoïdes viscérales par injections intra-veineuses de 1914. Forme articulaire pseudo-rhumatismale* etc., etc. (*Paris médical*, 13 mai 1922, n° 19, p. 393).

Le rhumatisme syphilo-arsénobenzolique au cours du traitement de la syphilis par les arsénobenzènes peut se présenter :

1° Sous des formes subaiguës :

Arthralgie ;

Hydarthrose.

2° Sous des formes aiguës :

Arthrite ou polyarthrite aiguë.

3° Sous des formes chroniques.

Nous l'envisagerons successivement à ces différents points de vue cliniques, puis nous en ferons l'étude étiologique et pathogénique pour aboutir aux indications thérapeutiques.

ÉTUDE CLINIQUE

FORMES SUBAIGUËS

ARTHRALGIES SYPHILO-THÉRAPEUTIQUES

Le rhumatisme syphilitique sous la forme arthralgique est très anciennement connu. Nous croyons nécessaire de rappeler ici les variétés les plus fréquentes que l'on a l'occasion d'observer indépendamment de tout traitement spécifique :

A. *Les douleurs articulaires de la période secondaire* sont absolument classiques : avec la céphalée et les myalgies, ce sont les plus fréquentes des algies observées chez les spécifiques. Il s'agit là d'une réaction aiguë de la synoviale, en pleine période de généralisation du tréponème.

Le malade se plaint de douleurs dans les membres, particulièrement aux jointures : habituellement plusieurs articulations le font souffrir en même temps ; surtout les grosses articulations, le genou, l'épaule, le coude, le poignet, le cou-de-pied. Une articulation est parfois plus endolorie ou parfois seule touchée. Les petites articulations paraissent indemnes, et cependant il n'est pas rare que le malade se plaigne de douleurs dans les articulations des doigts.

Un fait habituellement remarqué est que ces ar-

thralgies sont plus intenses et parfois même apparaissent seulement la nuit, lorsque la résolution musculaire est complète. De toute façon le repos est souvent pour elles une cause d'aggravation, L'exercice au contraire les dissipe. Fournier qui en a fait une excellente description dans son *Traité de la syphilis* l'avait nettement observé : « le malade a « besoin de se forcer et alors cela va mieux. Ses « jointures qui étaient comme rouillées se dérouil- « lent, ses membres se meuvent avec moins de dou- « leur et plus de liberté. »

L'arthralgie est le plus souvent en effet une douleur sourde : elle a rarement un caractère vif, lancinant. Le malade a de l'endolorissement dans toute la longueur du membre, mais le maximum de la douleur spontanée semble être au niveau de l'interligne articulaire. Ce qu'il éprouve surtout c'est une sensation de lassitude, de brisement des membres, une véritable « courbature syphilitique » (Melchior Robert).

L'examen objectif des articulations douloureuses est négatif. On ne trouve rien : ni rougeur, ni déformation, ni gonflement, ni épanchement. On ne peut pas faire préciser nettement le siège de la douleur : le palper ne décèle aucun point précis ni osseux, ni synovial. La radioscopie ne fournit aucun renseignement.

Ce sont, comme le dit M. Milian « des douleurs sans signes objectifs, à exacerbations nocturnes et atténuées par le mouvement ».

BIBLIOTECA MEDICA ROMA

Les analgésiques habituels (aspirine, salicylate de soude) sont sans action. Les arthralgies peuvent persister ainsi des semaines et même des mois, avec rémissions passagères et recrudescence variable, si l'on applique le traitement spécifique qui seul peut les faire disparaître.

Telle est l'allure clinique habituelle de l'arthralgie contemporaine des autres manifestations de la syphilis secondaire. La coexistence des accidents cutanés et muqueux permet d'en affirmer le diagnostic. C'est qu'en effet le plus souvent l'arthralgie se produit en même temps que la roséole et l'éruption des syphilides Elle est plus fréquente dans les syphilis cutanées florides. Le tréponème est-il plus particulièrement virulent, ou n'y a-t-il pas un rapport anatomique (le sympathique pour les anciens auteurs) entre les lésions cutanées et les réactions des synoviales articulaires ?

De la même façon l'arthralgie est d'observation courante dans toutes les formes de la syphilis maligne.

A quel moment de la syphilis secondaire apparaît l'arthralgie ? La date d'apparition est extrêmement variable. Elle est généralement précoce, très précoce même (Milian). Elle peut précéder l'éclosion des accidents secondaires, dont elle annonce pour ainsi dire l'apparition un ou deux jours avant.

B. *Arthralgies de la syphilis acquise en dehors de période secondaire.* — Tout d'abord l'arthralgie peut être une des premières manifestations de la syphilis.

Elle peut précéder l'apparition du chancre : « sou-
« vent avant l'apparition du chancre, les malades
« sont en proie à des douleurs erratiques dissémi-
« nées sur toutes les articulations » (Jullien). On l'observerait surtout dans les cas de syphilis à longue incubation (J. Voisin, Thèse Paris, 1875).

L'arthralgie par contre peut apparaître tardivement. On la voit survenir quelques semaines, voire plusieurs mois après l'apparition des accidents cutanéo-muqueux. Ces faits seraient plus fréquents dans les syphilis non soignées, ou insuffisamment traitées, ou même dans les cas médicamento résistants (arséno ou bismutho-résistants) par exemple, où malgré le traitement institué et les doses prescrites, la réaction de Bordet-Wassermann reste irréductible.

Les phénomènes articulaires peuvent encore être observés à une époque plus reculée de la période secondaire. On peut rencontrer l'arthralgie chez des syphilitiques tertiaires où elle constitue parfois un symptôme isolé et peut regresser sous l'influence du traitement mercuriel ou ioduré.

Elle peut aussi se montrer en même temps qu'une poussée de roséole de retour.

L'arthralgie est enfin dans quelques cas un symptôme précurseur, quasi révélateur d'une ostéo-arthrite tertiaire, d'une tumeur blanche syphilitique.

L'atteinte synoviale est parfois aussi symptomatique d'une véritable polynévrite syphilitique (arthralgie au cours des méningites syphilitiques).

Elle est exceptionnellement la localisation douloureuse d'une algie tabétique ou la première manifestation d'une arthropathie tabétique dont l'indolence est un des caractères habituels.

C) *Arthralgies de l'hérédo-syphilis.* — L'arthralgie est également une manifestation clinique observée dans l'hérédo-syphilis tardive (Edmond Fournier). Fournier a même isolé une forme arthralgique de l'hérédo-syphilis. Elle survient comme chez l'adulte, la nuit, sans cause : l'enfant souffre d'une ou plusieurs articulations, présente de l'insomnie sans qu'il n'y ait aucune espèce de lésion : on croit à une douleur de croissance, à une douleur rhumatoïde, on craint une ostéomyélite subaiguë et les phénomènes rétrocèdent sous l'influence du traitement ioduré.

I. — Les arthralgies syphilo-thérapeutiques

L'arthralgie peut survenir au cours du traitement spécifique, et c'est particulièrement au cours du traitement par les piqûres intraveineuses de sels arsenicaux, qu'il nous a été donné de l'observer. Dans un premier groupe d'observations, qui représentent à notre avis le cas le plus fréquent, il semble s'agir d'une véritable forme synoviale de la réaction d'Herxheimer. Aussi M. Paul Blum a-t-il donné à ces arthralgies d'un genre spécial le nom de *synovo-récidives*. En dehors du traitement arsenical, ces algies peuvent survenir également au cours du trai-

tement spécifique par les sels mercuriels et les sels bismuthiques. Les plus fréquentes sont les algies vertébrales signalées par Herxheimer. Elles peuvent également frapper toutes les articulations et parfois donner une véritable courbature (grippe mercurielle, grippe bismuthée) (Cl. Simon).

La *synovo-récidive* apparaît au cours du traitement, soit à la suite de la première injection spécifique, soit tardivement après une dose du médicament ayant provoqué une réaction générale de l'organisme. Chez les sujets prédisposés le système synovial est plus particulièrement sensible. On sait au contraire que chez un grand nombre de malades c'est l'élévation thermique, la céphalée, l'agitation, l'éruption cutanée, la tuméfaction ganglionnaire, etc..., etc., qui traduisent la réaction d'Hexheimer. D'ordinaire l'on voit apparaître l'un ou plusieurs de ces symptômes en même temps que l'arthralgie.

Arthralgies pré-ictériques

C'est avec l'arséno-benzol que l'arthralgie paraît le mieux se manifester. Pour Chevallier elle précède parfois l'ictère : « le malade se sent las, éprouve des « courbatures permanentes, d'abord musculaires, « superficielles et généralisées, prédominant aux « bras, aux jambes, aux gouttières vertébrales. « Quelques jours après il souffre des articulations. « Les douleurs persistent surtout marquées au « réveil (tête, colonne, grosses articulations des « membres, supérieures surtout, poignet, mains,

« doigts)... Quand le malade est levé et a dérouillé « ses articulations il se sent mieux. »

« Les troubles digestifs surviennent peu après, et « lorsque la jaunisse se montre, les arthralgies du « début disparaissent » (Chevallier et Paillard, *Ictère post-arsénobenzolique. Journal médical français*, février 1920).

Or de nombreux auteurs considèrent aujourd'hui cet ictère survenant au cours du traitement spécifique par les arsénobenzènes comme un véritable phénomène toxique, comme une sorte d'empoisonnement de la cellule hépatique. On serait donc en droit de se demander si les arthralgies pré-ictériques ne sont pas dues elles-mêmes à l'intolérance de l'organisme pour le médicament arsenical. D'ailleurs on a pu voir également des douleurs articulaires accompagner certains troubles de la crase sanguine, le purpura rhumatoïde par exemple.

Arthralgies, signe précurseur d'un purpura rhumatoïde

Un malade de Guénot, syphilitique primaire reçoit quatre injections de 606.

0 gr. 30, 0 gr. 40, 0 gr. 40, 0 gr. 40

Quatre jours après sa dernière injection, il se plaint de douleurs rhumatoïdes dans les articulations des membres inférieurs, et quelques jours après apparaît un purpura des membres inférieurs avec léger œdème des malléoles sans albuminurie, qui guérit en quelques jours.

En présence de ces faits l'on peut donc rechèrcher si l'arthralgie syphilo-thérapeutique n'est pas d'origine toxique, mais c'est une discussion, que nous nous permettrons plus loin d'aborder à la Pathogénie.

II. — Hydarthrose syphilo-thérapeutique ou rhumatisme subaigu novarsénobenzolique

Il existe des hydarthroses syphilitiques. Au cours de la syphilis acquise et héréditaire l'on peut voir survenir du gonflement articulaire et même, dans l'hérédo-syphilis l'hydarthrose est un phénomène si constant que récemment on a pu en faire un signe important qui complète la triade d'Hutchinson (Cautonnet, *Paris médical*, 6 septembre 1919). Au cours de la syphilis acquise l'on n'observe jamais d'hydarthrose volumineuse comme l'hydarthrose blennorragique. Mais la réaction de la synoviale dans l'hydarthrose syphilo-thérapeutique se manifeste habituellement par un gonflement modéré de l'articulation, et forme un petit épanchement synovial, ainsi que le rapportent Griffon et Dehérain dans leurs observations (Cf. aussi A. Griffon et Abrami, Société anatomique, octobre 1906, p. 594). Au début l'examen du liquide épanché révèle de la polynucléose mais l'inoculation au cobaye ne donne aucun résultat.

Ainsi ces hydarthroses ne seraient pas toujours spécifiques. Reprenons le travail de Canestro (*Lyon*

chirurgical, 1er octobre 1911, p. 325). Sur trois cas d'épanchement articulaire au cours d'une syphilis en traitement la recherche du tréponème a été négative dans les trois cas. Dans un cas le Wassermann était positif dans le sang et négatif dans le liquide articulaire et dans un second cas le Wassermann était positif à la fois dans le sang et dans le liquide articulaire. Le fait qu'il existe des réactions synoviales avec Wassermann négatif semble prouver que la syphilis n'est pas seule en cause et nous pouvons nous demander si le traitement ne contribue pas à leur formation.

Cliniquement les articulations le plus souvent atteintes sont le genou, le poignet, les doigts, la tibio-tarsienne et les autres articulations ne sont prises qu'exceptionnellement. L'hydarthrose ne gêne presque pas les mouvements du malade. Dans certains cas sa marche est longue, son évolution rebelle, capricieuse et l'on peut suspecter la tuberculose. Dans l'un et l'autre cas en effet on peut observer des ganglions et il n'y a pas là les éléments d'un diagnostic différentiel.

L'hydarthrose syphilo-thérapeutique diffère de l'hydarthrose syphilitique proprement dite en ce qu'elle se produit plus rapidement et que son évolution est de plus courte durée.

Dans l'hydarthrose syphilo-thérapeutique les clichés radiographiques présentent des épiphyses normales, sans modifications des espaces inter-articulaires alors que dans la tuberculose l'on remarque

une modification de longueur et de largeur des épiphyses avec rétrécissement de l'espace inter-articulaire.

III. — Formes aiguës du rhumatisme syphilo-thérapeutique

Au cours du traitement de la syphilis par les sels arsenicaux et en particulier par les injections intraveineuses de novarsénobenzol l'atteinte des articulations peut être intense et rapide à tel point qu'il est possible de la voir survenir dans les quelques minutes qui suivent l'injection. M. le professeur agrégé Gougerot en a récemment présenté deux observations (*Paris médical*, 13 mai 1922). Le plus souvent, le malade voit ses accidents articulaires précédés d'une crise nitritoïde céphalique légère : rougeur de la face, larmoiement, toux et nausées, mais il peut aussi être frappé d'emblée. Le malade ressent de très vives douleurs dans plusieurs articulations à la fois : dans les genoux, les pieds, les épaules, les coudes, les poignets, les mains. Peu à peu ces articulations se gonflent et deviennent rouges et brûlantes. Parfois on observe en même temps une fièvre légère, puis rapidement tout rentre dans l'ordre. Les tuméfactions articulaires cèdent les premières et au bout de un à quatre jours les douleurs ont disparu. Devant cette polyarthrite aiguë, à évolution très courte et frappant ensemble plusieurs articulations l'on comprend très bien

que M. le professeur agrégé Gougerot ait prononcé le nom de crise nitritoïde articulaire.

Forme chronique du rhumatisme syphilo-thérapeutique

Dans diverses observations recueillies sur l'arsenicisme chronique on ne trouve pas trace de troubles trophiques des articulations. Mais au cours d'une intoxication chronique très prolongée on sait que les troubles trophiques peuvent atteindre les os. Brouardel dans sa thèse (*Etude sur l'arsenicisme*. Paris, 1897) cite le cas de cobayes à qui il avait injecté des doses notables d'arsenic d'une façon prolongée et qui présentèrent une amputation spontanée et progressive des membres. La lésion débutait à la périphérie, mettant les os à nu, et les membres s'éliminaient peu à peu pour ne laisser enfin qu'un maigre moignon. Trois cobayes à qui Brouardel avait fait des injections sous-cutanées d'arsenic tous les quatre jours sont morts de cette façon ainsi que quelques lapins à qui il faisait une injection d'arsenic répétée tous les six jours.

Cependant, depuis treize ans que l'on emploie le novarsénobenzol et que sous l'influence de Sicard et Maréchal l'on fait des injections d'arsenic à haute dose, l'on n'a pas remarqué d'arthrites chroniques. La polynévrite arsenicale de l'extrémité des membres en respecte en effet les articulations au contraire de la polynévrite alcoolique qui immobilise les malades en extension. Toutefois dans une étude faite sur les

intoxications arsenicales, une question est à poser, à propos du rhumatisme chronique syphilitique. Les manifestations chroniques des articulations sont-elles le fait de la thérapeutique : cela ne paraît pas être. Récemment à la Société médicale des hôpitaux la pathogénie en fut très discutée. Les uns avec MM. Milian et Dufour soutiennent son origine syphilitique alors que d'autres comme MM. Haguenau et Bernard veulent y voir une autre cause (atteinte des glandes à sécrétions internes, etc.). De toute façon, nous ne pensons pas que l'arthrite chronique syphilitique puisse être considérée comme une arthrite syphilo-thérapeutique.

ÉTIOLOGIE

Les arthropathies au cours du traitement de la syphilis s'observent assez souvent parmi les hommes : une fois sur dix (Jullien) mais plus fréquemment chez les femmes (Chabanier et Bleton). Elles apparaissent principalement dans la période de repos qui suit une série de piqûres arsenicales, quinze jours environ après la fin de la série, mais aussi, chez les malades traités depuis longtemps, par les arsenicaux, au cours d'une série. Le mauvais état général, la fatigue, l'aspect lymphatique, la chlorose, sont autant de causes prédisposantes.

Le rhumatisme ancien constitue une sérieuse prédisposition : dans ces cas, l'interprétation est difficile. On peut toujours se demander s'il ne s'agit pas d'un réveil du rhumatisme sous l'influence de la syphilis ou du traitement.

Quant à la blennorragie elle paraît être une cause prédisposante. Malgré l'extrême fréquence du rhumatisme blennorragique, il y a incontestablement des cas, où les manifestations arthralgiques survenant chez un blennorragique ancien spécifique restent insensibles à l'effet des vaccins antigonococciques et cèdent par contre au traitement spécifique. Ainsi,

M. le Dr Paul Blum cite l'exemple de malades blennorragiques anciens spécifiques, chez qui des injections intra-veineuses de cyanure de mercure firent disparaître les arthralgies.

PATHOGÉNIE

Des faits que nous venons de décrire au point de vue clinique il nous appartient maintenant d'en rechercher exactement la pathogénie. C'est, rappelons-le ici, le but que nous avons poursuivi en étudiant les arthropathies syphilo-thérapeutiques. A notre avis ces arthropathies peuvent se diviser, au point de vue pathogénique, en deux groupes distincts :

Le premier groupe est formé des arthropathies dites *synovo-récidives* dont la pathogénie est celle de la réaction de Herxheimer. Nous ne nous étendrons pas sur les interprétations nombreuses et les explications pathogéniques différentes que l'on a voulu donner de la réaction d'Herxheimer. Il s'agit d'une réaction tréponémique sous l'influence du traitement spécifique, due peut-être, à la rencontre du microbe avec le médicament qui lui est particulièrement hostile.

Le second groupe, qui est peut-être plus rare au point de vue clinique, mais dont l'existence a plus d'importance dans la direction du traitement spécifique est celui du *rhumatisme toxique proprement dit*. Nous nous sommes demandé, en effet, si on pouvait réellement parler d'un rhumatisme novar-

sénobenzolique. On sait que certains toxiques ont une affinité spéciale pour les synoviales articulaires et les anciens auteurs ont abondamment insisté sur le rhumatisme toxique.

La plupart des agents toxiques qui causent des éruptions cutanées telles que : urticaire, érythème scarlatiniforme, noueux, etc., peuvent aussi déterminer des douleurs du côté des jointures. La liste de ces substances est considérable. On y trouve l'antipyrine, le chloral, l'iodoforme, l'acide salicylique, la quinine, la digitale, le tartre stibié, les bromures et iodures alcalins, le copahu, le cubèbe. L'*acide lactique* est *particulièrement* capable de réagir sur les éléments articulaires : et même en Angleterre ce fut longtemps une théorie en faveur que de lui attribuer un rôle favorisant dans l'éclosion du rhumatisme articulaire aigu. L'injection intravasculaire de cantharidine produirait également chez le cheval une synovite comparable à la synovite rhumatismale (Thèse de Pagner. Paris, 1884).

Nous pourrions citer des faits de même ordre, bien que beaucoup plus rares, dans les intoxications par le bismuth et le mercure. L'intoxication saturnine se traduit par des phénomènes articulaires sérieux. Tanquerel des Planches a pendant plus de huit ans fait une enquête minutieuse sur les maladies du plomb et a décrit à fond l'*arthralgie saturnine*. En réalité les observations anciennes de Murgrave (1702) celles de Holl, de Garrod (1854), ont démontré que les saturnins peuvent avoir des arthrites aiguës

simulant le rhumatisme articulaire aigu ou même la goutte véritable.

Lorsque nous nous reportons aux faits d'intoxication arsenicale, nous retrouvons comme pour les autres substances toxiques des faits d'arthropathies arsenicales. On a signalé en effet les arthralgies vertébrales des intoxiqués par les couleurs au vert arsenical (Imbert et Gourbeyre, Goullin, etc...) On a observé des arthralgies pénibles de la temporo-maxillaire, de la tibio-tarsienne, de la tarso-métatarsienne (Brouardel, Pouchet, Colliot) à l'occasion d'empoisonnements par l'acide arsénieux.

Doit-on considérer, cependant, le rhumatisme syphilo-arsenical comme un rhumatisme toxique véritable ? Notons qu'aujourd'hui le rhumatisme toxique a perdu considérablement de sa valeur. Les auteurs actuels qui traitent du rhumatisme en font à peine mention et sans doute verra-t-on peu à peu la théorie infectieuse se substituer à la théorie toxique. Est-il utile de rappeler ici les discussions qui mirent aux prises les auteurs sur l'origine toxique du rhumatisme articulaire aigu et sur le rôle de l'acide lactique. Bien que le germe pathogène du rhumatisme soit encore inconnu il est incontestable que nous avons affaire à une maladie *infectieuse*. Son évolution, ses manifestations viscérales et sanguines en sont une preuve indiscutable. Seul le microbe en est inconnu en raison, sans doute, de l'insuffisance de nos connaissances en bactériologie. Peu à peu, d'ailleurs, le rhumatisme s'est démembré et le chapitre

des pseudo-rhumatismes infectieux où sont en cause des germes pathogènes connus s'agrandit tous les jours.

Sans doute, en examinant les arthralgies qui surviennent au cours des accidents sériques, on est en droit de se demander si l'on n'a pas affaire à un phénomène toxique. C'est dans les faits de cet ordre que nous demandons avec M. Paul Blum si, au fond, l'arthralgie n'est pas l' « *équivalent* » des réactions cutanées : urticaire, érythème, prurits, etc. Dans la maladie du sérum la réaction articulaire est contemporaine de la réaction cutanée comme si un mécanisme identique déterminait la poussée urticarienne et la fluxion synoviale. Là encore, cependant, la théorie infectieuse ne perd pas entièrement ses droits. En dehors du tréponème, lui-même, des germes pathogènes banaux peuvent être mis en mouvement par le traitement spécifique. Il se produit (Milian) un véritable biotropisme qui explique par exemple la folliculite au cours du traitement par le 606. Prenons également la stomatite mercurielle. Autrefois on la considérait à juste titre comme une manifestation toxique, mais aujourd'hui la toxicité du mercure ne joue dans la stomatite qu'un rôle prédisposant alors que l'infection (association fuso-spirillaire, etc.) y joue un rôle déterminant.

Enfin il existe des arthropathies syphilo-thérapeutiques dont la pathogénie nous semble mixte. M. le professeur agrégé Gougerot, à propos des cas observés par lui, émet l'hypothèse d'une crise nitritoïde

viscérale. Mais qu'est-ce, au juste, que la crise nitritoïde ? Il s'agit là de phénomènes toxiques où le rôle de certains corps hypertenseurs paraît mal défini. Considérée au début comme un phénomène d'intoxication acide, il semble que cette réaction ait une pathogénie bien plus complexe.

Nous pensons à interpréter ces manifestations articulaires, qui ne sont pas du ressort des synovo-récidives comme des manifestations proprement syphilo-arsenicales. Il y a en réalité une double action : celle du médicament et d'autre part celle du tréponème. L'un et l'autre, soit directement, soit indirectement réveillent des germes pathogènes latents de la même façon que l'on voit survenir des érythèmes polymorphes ou noueux, des furoncles et autres infections au cours du traitement de la syphilis par les arsénobenzols.

TRAITEMENT

Les conclusions auxquelles nous arrivons à la suite de la discussion pathogénique, posent d'elles-mêmes les indications du traitement.

En présence d'une synovo-récidive il ne faut pas hésiter à augmenter les doses du médicament utilisé ou en tout cas à prolonger le traitement.

Lorsqu'il s'agit d'un rhumatisme toxique l'on doit suspendre immédiatement le traitement arsenical, et s'efforcer de le remplacer par un traitement mercuriel ou bismuthique, mais en prenant beaucoup de précautions et en surveillant de très près le malade car il est d'observation assez fréquente que les syphilitiques intolérants pour l'arsenic le sont aussi pour le mercure et le bismuth, peut-être à cause de leur insuffisance hépatique.

Dans les formes mixtes, le traitement arsenical pourra à la rigueur être poursuivi, mais en prenant de très grandes précautions, et en surveillant les réactions thermiques, cutanées et viscérales de chaque malade.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Publiée dans le *Paris médical* du 13 mai 1922
par M. le professeur agrégé Gougerot)

Un de mes malades âgé de 32 ans, atteint de chancre en 1916 et de syphilis secondaire récidivante en 1917, mal soignée en raison de la guerre, se plaint de céphalée persistante nocturne. En 1919, il n'a plus d'accidents cutanéo-muqueux et l'examen ne révèle aucun symptôme que la céphalée. Je lui conseille une cure de 914.

Les trois premières doses de 0,10, 0,15, 0,30 intraveineuses sont bien tolérées : 0,45 donne une bouffée de chaleur ; je répète donc 0,45. L'injection est faite chez moi à 8 heures ; le malade présente une crise nitritoïde céphalique légère : facies rouge, yeux larmoyants, toux et nausée qui durent cinq minutes à peine. En même temps il se plaint de douleurs très vives dans les genoux, pieds, épaules, coudes, mains. A l'examen des articulations, je ne constate aucun symptôme, sauf la douleur très vive. Je le laisse étendu sur un canapé, et, malgré mes recommandations il ne peut rester immobile, il se lève, se recouche, agité et souffrant. Je lui donne de l'aspirine ; la crise douloureuse s'atténue vers 9 h. 30 ; à ce moment les genoux et les poignets sont nettement tuméfiés par un léger œdème ; il quitte la maison à midi, souffrant, mais pouvant marcher. Les douleurs durèrent deux jours, atténuées. J'apprends qu'il est de famille goutteuse mais qu'il n'a jamais eu encore que des douleurs vagues, ni rhumatisme, ni goutte caractérisée.

Huit jours après cette injection (et après injection fessière d'un milligramme d'adrénaline) une nouvelle injection de 0,45 de 914 d'une autre série est faite, au lit, chez le malade, à 8 heures ; il n'a pas de crise congestive faciale, mais vingt minutes après l'injection les douleurs polyarticulaires apparaissent (peut-être la crise a-t-elle été retardée par l'adrénaline), augmentent jusqu'à midi, s'atténuent vers 15 heures, obligeant le malade à rester chez lui, ne pouvant rester assis plus de cinq minutes, les mêmes jointures furent tuméfiées. Les douleurs ne disparurent qu'au bout de trois jours.

Le traitement arsenical (914) est continué par voie musculaire et très bien toléré, amenant la guérison de la céphalée, vérifiée plus tard à la ponction lombaire et une séro-réaction négative.

OBSERVATION II

(Publiée dans le *Paris médical* du 13 mai 1922
par M. le professeur agrégé Gougerot)

Il s'agit d'un malade atteint de chancre en mars 1921, dont la syphilis, blanchie cliniquement, accuse encore une réaction de Bordet-Wassermann positive (H°) le 4 août 1921

Il tolère mal le 914 : nausées et fièvre malgré l'adrénaline. Fin avril 1921, avec une dose faite le matin, il avait eu une forte fièvre apparue le soir et accompagnée d'un gros œdème des lèvres. Au début de mai, avec 0,45, et malgré l'adrénaline, ce fut, dit-il, une catastrophe : le soir apparaissent des frissons et de la fièvre, un gros œdème des lèvres et de « l'enflure de toute la bouche » ; le lendemain la bouche se recouvre, dit-il, d'un « exsudat blanc » (?) et pendant huit jours

il ne put avaler que des liquides. Le 18 mai, une dose encore abaissée à 0,30, associée à l'adrénaline, ne donne pas d'enflure des lèvres, mais une fièvre légère, et, fait nouveau, des douleurs intenses des articulations des genoux, des pieds, des muscles, des jambes ; les pieds sont rouges, brûlants, légèrement tuméfiés. Ces phénomènes d'œdème, rougeur brûlante des pieds durèrent vingt-quatre heures. Les tuméfactions et les douleurs des articulations persistèrent quarante-huit heures, intenses, et disparurent le quatrième jour ; les plantes des pieds desquamèrent vers le quinzième jour.

Le 14 étant mal toléré, malgré l'adrénaline, je conseille une nouvelle cure avec les injections intra-veineuses de sulfarsénol. Le 12 août il reçoit dans la veine 0,06 de sulfarsénol, pas de crise nitritoïde, mais vers midi apparaissent des douleurs polyarticulaires très vives, sans fièvre (36°8), sans malaise général, sans phénomènes congestifs, sans nausées ; les muscles des deux mollets sont particulièrement douloureux et pendant quarante-huit heures il souffre beaucoup, ne pouvant rester en place, tantôt assis, tantôt debout, même la nuit ; les douleurs ne la quittèrent qu'au bout de trois jours.

OBSERVATION III

(Due à l'obligeance de M. le Dr Paul Blum)

Hôpital Saint-Louis. Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. Consultation du soir, fiche n° 72892.

Il s'agit d'un malade s'étant présenté le 20 novembre 1922 en pleins accidents secondaires avec Wassermann positif. Le malade est soumis immédiatement à une série de piqûres de novarsénobenzol qui ne paraissent pas très bien tolérées (céphalée, nausées, etc.). On lui fait douze piqûres, 0,30-

0,45-0,45-0,60-0,75-0,75-0,60-0,60-0,60-0,60-0,60-0,60. Le traitement est interrompu au début de février 1923 et le malade est mis à six semaines de repos.

Il se représente le 14 mars 1923. Son Wassermann est positif total. Il avait H^2 à l'échelle colorimétrique en novembre 1922 et maintenant il est à H^0. Remis de nouveau à l'arsénobenzol, il reçoit dix piqûres de novarsénobenzol. Son Wassermann est négatif. Il se plaint le 23 mai 1923 de violentes douleurs dans les articulations, surtout au niveau du coude droit et il présente des arthralgies simples, sans tuméfaction articulaire, sans hydarthrose, sans rougeur périsynoviale et sans non plus de point périostique net.

L'examen des muqueuses montre que la syphilis est encore en pleine activité. Sur la langue et à la face interne des joues, on découvre des lésions érosives qui cliniquement ressemblent à des syphilides muqueuses. S'agit-il là d'une syphilis arseno-résistante ? L'irréductibilité du Wassermann après la première série, la persistance des accidents secondaires après le second traitement arsenobenzolique le paraissent justifier.

Le malade est mis au traitement bismuthique qui améliore à la fois les arthralgies et les lésions des muqueuses, ce qui semble encore prouver qu'il s'agissait bien d'une syphilis arseno-résistante.

Cependant un fait est à noter. Le malade semble avoir été intolérant pour l'arsenic dès la première série (nausées, céphalées), ce qui nécessita l'emploi de doses très élevées et montrerait un rôle indiscutable du toxique arsenic sur l'organisme. En somme, nous étions en présence d'une arthralgie syphilo-thérapeutique.

OBSERVATION IV

(Observation personnelle recueillie à l'Hôpital Saint-Antoine, consultation de dermato-vénéréologie du professeur agrégé Gougerot.)

Fiche n° 1732. — V... Marcel, 32 ans, peintre. A en juillet 1922, un chancre syphilitique de la verge, pour lequel il reçoit dans une clinique du boulevard de Clichy 10 piqûres d'un sel bismuthique. Il ne fait plus aucun traitement. Le 29 juin 1923, il vient à la consultation de Saint-Antoine, se plaignant de violentes douleurs gastriques et lombaires. Le Wassermann fait par M. Peyre donne Ho-10 Σ. Il est mis au traitement novarsénobenzolique, 0'15, 0,30, 0,45, 0,45, 0,45, 0,60 0,60. A la fin de juillet 1923, il présente de violentes douleurs articulaires généralisées, et même du gonflement notable de l'articulation carpo-phalangienne du pouce droit.

Or il s'agit d'un malade qui n'a jamais eu de rhumatisme articulaire antérieur. Interrogé avec soins, il nous avoue avoir déjà commencé à ressentir des douleurs articulaires au moment des injections de sels bismuthiques. Le malade n'a jamais eu de blennorragie, il n'a actuellement pas de goutte, ni de filaments dans les urines.

Les phénomènes articulaires s'accentuent les semaines qui suivent et le 23 août, le malade est dans l'impossibilité de se lever.

Il a du gonflement des genoux, des épaules, des doigts.

Le malade avait manifesté par une syncope un peu d'intolérance au cours du traitement arsenical.

La cessation du traitement amena la régression de arthropathies.

CONCLUSIONS

Au cours du traitement de la syphilis par les sels arsenicaux et les arsénobenzènes en particulier, on peut observer des phénomènes articulaires dont la forme clinique est variable.

1° Le plus souvent, il s'agit d'arthralgie à forme subaigüe ;

2° Plus rarement la réaction subaigüe de la synoviale va jusqu'à l'épanchement séreux ;

3° Dans certains cas on peut observer une crise analogue à une véritable crise de rhumatisme articulaire aigu à forme polyarticulaire ;

4° Les formes chroniques sont exceptionnellement observées.

La pathogénie de ces formes est discutable.

1° Un premier groupe, dont l'existence clinique est très fréquente est celui des *synovo-récidives*. La manifestation articulaire est d'ordre syphilitique ; c'est la forme articulaire de la réaction d'Herxheimer. La synovo-récidive cède sous l'influence du traitement spécifique, aussi n'est-elle pas une contre-indication du traitement.

2° Dans un second groupe, il s'agit de phénomènes réellement toxiques. La réaction synoviale est un

« *équivalent* » de l'érythème ou de l'urticaire toxiques. Elle est un petit signe d'intolérance médicamenteuse et doit entraîner la cessation du traitement spécifique.

3° Les arthropathies toxiques pures sont rares. Ce qu'on observe habituellement, c'est le rhumatisme *syphilo-arsénobenzolique*. La pathogénie de cette affection est complexe elle-même. L'arsenic joue, comme beaucoup de toxiques, un rôle prédisposant. Il suscite un véritable biotropisme de germes banaux ou de tréponèmes, qui agissent par leur virulence plus ou moins grande sur la synoviale articulaire.

Vu, le Président de la thèse :
E. GILBERT

Vu : e Doyen
ROGER

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

Gougerot (*P.-A.*). — Crises nitritoïdes viscérales par injections intra-veineuses de 914. Forme articulaire pseudo-rhumatismale etc... (Paris médical, 13 mai 1922, n° 19, p. 313).

Blum (*Paul*). — Les arthralgies au cours de la syphilis (Bulletin médical, 31 juillet 1923).

Chabanier et Bleton. — Polyarthrite au cours du traitement par les arsénobenzols (Compte rendu de la Société de Biologie, 1918, t. LXXXI, p. 389).

Leredde et Kuenemann. — La fièvre du Salvarsan (Bulletin de la Société française de Dermatologie, 4 janvier 1912, p. 130).

Sicard et Royer. — Intoxication arsenicale chronique après arsénobenzothérapie veineuse intensive (Société médicale des Hôpitaux. Paris, 1918, p. 181-186).

Baudais. — Accidents et réactions consécutifs aux injections d'arsénobenzols. Thèse Paris, 1914.

Milian. — Les petits signes d'intolérance au 606 pendant l'injection (Paris médical, 2 novembre 1912, p. 536).

Florand, Nicaud et Froment. — Syndrome hémorragipare et purpurique au cours de la syphilis (Société médicale des Hôpitaux de Paris, p. 1266).

Milian. — Syphilis, réaction d'Herxheimer, biotropisme microbien (Paris médical, 21 juillet 1920, p. 91)

— Erythème scarlatiniforme est fonction d'infection (Annales des maladies vénériennes, septembre 1922, p. 525).

Bizard et Lévy-Bing. — Grippe mercurielle (Annales des maladies vénériennes, 1909).

Noël. — Etiologie des nodosités juxta-articulaires (Annales des maladies vénériennes, 1922, p. 721).

Mourol. — Arthralgies syphilitiques (Gazette des Hôpitaux, 1912, p. 249).

Tourneux (*J.-P.*). — Rhumatisme syphilitique (Toulouse médical, 1910, 2e série, XII, 15 oct.-1er nov., pages 339-355 et 355-360).

— Rhumatisme syphilitique (Province médicale, 24 décembre 1910).

Métin. — Un cas de pseudo-rhumatisme syphilitique (Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales. Paris, 1910, XII, p. 519-529).

Thuillard. — Arthropathies de la syphilis acquise. Thèse Paris, novembre 1908.

Weill. — Un cas de manifestations articulaires ayant simulé le rhumatisme articulaire aigu au cours de la syphilis secondaires (Annales des maladies vénériennes, avril 1908, p. 291).

1182

Imp. de la Faculté de Médec., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 6034-23