

De l'Institut de Clinique et de Pathologie médicales et Laboratoire
de Chimie médicale, Université de Liège.

ACCIDENTS ALLERGIQUES (DUS NOTAMMENT A L'A.C.T.H.) ET EXCRÉTION RÉNALE DE CERTAINS CORTICOÏDES

- I. *Maladie sérique de type rhumatismal par
sensibilisation à la cortrophine.*
- II. *Influence des accidents anaphylactiques sur l'excrétion
rénale des corticoïdes réducteurs et des 17-cétostéroïdes.*

Par

J. ROSKAM, J. LECOMTE, H. VAN CAUWENBERGE,
A. DECORTIS et M^{lle} M. VLIERS

L'apparition de manifestations anaphylactiques chez l'homme au cours de la thérapeutique par A.C.T.H. est loin d'être exceptionnelle. Déjà, lors de leurs premiers travaux, Hench et ses collaborateurs avaient signalé quelques réactions urticariennes, dont la solution injectée pouvait être rendue responsable. Des cas de sensibilisation à l'A.C.T.H. ont été maintes fois relatés par après (Traeger; Rosenberg; Markson; Stilman et Bayles; Brown et Hollander; Feinberg, Feinberg et Bigg; etc.).

Nous-mêmes avons eu l'occasion d'observer chez l'une de nos patientes traitée par cortrophine une véritable maladie sérique. La mise en évidence des anticorps circulants réagissant avec les protéines en solution dans le liquide injecté permit d'affirmer à la fois l'étiologie et le diagnostic. Le dosage des 17-cétostéroïdes et des corticoïdes réducteurs dans les urines au cours de cette affection révéla d'autre part de cu-

rieuses fluctuations de l'élimination des hormones cortico-surréniennes.

Le comportement des corticoïdes urinaires chez d'autres malades présentant des réactions allergiques de type anaphylactique, jette une certaine lumière sur ces fluctuations. Il semble par ailleurs opposer sur le plan hormonal les accidents anaphylactiques aigus à certaines maladies allergiques chroniques.

I. MALADIE SÉRIQUE PROVOQUÉE PAR L'INJECTION D'A.C.T.H.

Observation clinique.

Cas. n° 1. Leucémie lymphoïde subaigüe traitée par A.C.T.H. — Notre patiente, Lis ... Maria, 15 ans, est une petite écolière atteinte de leucémie lymphoïde subaigüe. Les éléments qui conduisirent au diagnostic, les arguments qui incitèrent à choisir l'A.C.T.H. comme agent thérapeutique de base ne nous retiendront pas, puisque seuls nous intéressent ici les phénomènes anaphylactiques provoqués par cette médication.

La jeune malade n'a pas de passé allergique. Aucun membre de sa famille ne souffre non plus de manifestations de sensibilisation.

L'A.C.T.H. (cortrophine *Organon*), mise en solution dans le sérum physiologique, puis conservée au maximum quelques heures à la glacière, lui est administrée par voie intramusculaire à raison de 25 mg lors de la première injection, puis de 7.5 mg toutes les 6 heures du 7 au 21-3-51. La cure doit être interrompue à cette date: les approvisionnements ne sont pas suffisants. Jusqu'au 21-3-51, l'évolution clinique du processus lymphoïde est favorablement influencée par le traitement: la formule sanguine se régularise, la vitesse de sédimentation s'effondre de 124 mm/1^{ère} heure à 3 mm, le 24-3-51.

Du 23 au 26-3-51, administration de cortisone à raison de 100 mg par 24 heures.

Le 27-3-51, l'A.C.T.H. d'origine *Organon* est à nouveau administrée (7 mg toutes les 6 heures). Le 28-3, la température s'élève, atteint 38°3 C. dans la soirée. La vitesse de sédimentation est à nouveau accrue. La formule sanguine n'est cependant pas aggravée. Aucun signe de recrudescence du processus leucémique, aucune infiltration tissulaire n'apparaissent.

Mais les articulations des chevilles sont douloureuses spontanément et surtout lors de la mobilisation active. La peau qui les recouvre est chaude, rouge, tendue, œdématisée. Ni urticaire, ni érythème généralisé. Les signes généraux et les arthralgies persisteront jusqu'au 8-4. Dans l'intervalle, d'autres articulations s'entreprennent de façon symétrique, notamment les poignets. L'arthrite du carpe se prolonge à gauche en une tendinite du long extenseur du pouce, électivement

douloureux et tuméfié. Les symptômes atteignent leur acmé les 30 et 31-3. Pas d'aggravation de la formule sanguine où l'on note même une stimulation assez nette de la lignée granulocytaire (apparition d'éléments jeunes: myélocytes neutrophiles).

Diagnostic différentiel. — Le diagnostic différentiel de ces arthralgies nous a fait éliminer successivement:

a) les manifestations articulaires leucémiques contre quoi plaident leur rapidité d'apparition, leur symétrie et la formule hémoleucocytaire;

b) les arthralgies de la maladie de Bouillaud, en faveur desquelles nous ne trouvons aucun passé streptococcique chez cette malade soumise d'ailleurs à la pénicillinothérapie depuis le 10-3 et dont les arthropathies, symétriques, n'ont pas la mobilité du rhumatisme articulaire aigu.

Ne s'agit-il pas dès lors d'une réaction anaphylactique? Sous sa forme rhumatismale, le maladie sérique présente une certaine analogie avec les troubles décrits. Toutefois, seule la présence dans le sang circulant d'anticorps réagissant spécifiquement avec un des allergènes potentiels administrés à la patiente pouvait permettre d'en affirmer le diagnostic. Nous avons choisi pour cette recherche la réaction de Prausnitz-Kustner et le transfert passif de la sensibilisation au cobaye.

Parmi les antigènes potentiels que recevait la malade, il fallait surtout considérer la pénicilline et la solution protéinique de cortrophine. C'est cette dernière que nous avons décidé d'étudier d'abord.

A. Réaction de Prausnitz-Kustner. Dix ml de sang sont prélevés le 30-4, 2 jours après l'apparition des premiers symptômes arthralgiques. Le sérum est décanté stérilement. Il est ensuite injecté dans le derme du dos chez un malade hémiplégique par thrombose cérébrale étendue, en pleine dégénérescence mentale mais qui, gavé à la sonde, a gardé un état général excellent. En A et B, 0.5 ml de sérum sont administrés. Le schéma I donne la topographie des injections faites 24 heures plus tard; en A et D, 0.5 mg d'A.C.T.H. dissous dans 0.3 ml NaCl 9 ‰; en B et C, 0.3 ml NaCl 0.9 %.

La réaction fut des plus nettes: en A, apparition, après

A sérum + A.C.T.H. 0.5 mg	B sérum + NaCl 0.9 %
C NaCl 0.9 %	D A.C.T.H. 0.5 mg

SCHÉMA I

30 minutes, d'une papule œdématisée avec halo érythémateux étendu, de 3 cm de diamètre. Aucune réaction particulière en B, C et D.

B. Transfert passif au cobaye. Le supplément de sérum a été injecté en deux endroits distincts (A et B) de la peau abdominale d'un cobaye, après épilation préalable. Une heure après, l'A.C.T.H. (1 mg en solution dans 1 ml NaCl 0.9 %) et 1 ml NaCl 0.9 % sont injectés respectivement en A et B.

Résultat: léger œdème en A, sans caractère spécifique.

Ces réactions ayant prouvé la présence dans le sérum d'anticorps circulants susceptibles de réagir avec une des solutions antigéniques injectées, la cortrophine, il ne fut point procédé à une étude identique de la sensibilisation de la malade à la pénicilline.

Peut-on conclure de cette observation qu'un rapport de causalité existait chez elle entre ces anticorps et la symptomatologie rhumatismale dont elle fut affectée?

Il nous paraît légitime de l'affirmer, car le décours clinique de l'accident décrit, comparable à celui d'une maladie sérique, permet d'en retrouver : a) la période sensibilisante antérieure ; b) l'apparition des accidents lors de la réinjection des protéines ; c) l'allure rapidement progressive des lésions ; d) leur caractère oedémateux ; e) les symptômes généraux habituels : fièvre, arthralgies, vitesse de sédimentation accrue.

Discussion et dosage des corticoïdes urinaires.

1. Les accidents rhumatismaux de notre petite malade témoignent donc de la sensibilisation de son organisme aux

protéines renfermées dans la solution de cortrophine qui lui était administrée. Différents aspects de cette observation doivent dès lors être envisagés.

a) Les anticorps contenus dans ses humeurs correspondent-ils à l'hormone elle-même ? A première vue, les dosages hormonaux auxquels nous avons soumis ses urines pourraient donner à le penser. Comme en témoigne le graphique I, ils révèlent, dès le début des accidents allergiques, un affaiblissement progressif de l'excrétion urinaire des stéroïdes surrénaux malgré l'administration de l'A. C. T. H. Mais cette chute pourrait s'expliquer aussi par un épuisement progressif du cortex surrénal, par une destruction tissulaire locale de l'A. C. T. H. injecté dans le muscle ou par le développement d'une hypothyroïdie que rien ne permet, en l'occurrence, d'affirmer.

Toutefois, l'on voit fréquemment l'interruption de la thérapeutique par cortrophine suivie, quand on la réinstaura, d'une diminution de son efficacité et on explique cet affaiblissement par l'apparition d'anticorps neutralisants spécifiques.

Nous avons en vain tenté de mettre en évidence une éventuelle neutralisation *in vitro* de l'A. C. T. H. par le sérum de la malade. En effet, le sérum témoin injecté *seul* dans la cavité péritonéale du rat déclenche une déplétion surrénalienne typique (chute de l'ascorbie et du cholestérol surrénaux et des éosinophiles du sang circulant), analogue à celle que provoque l'A. C. T. H. D'où, l'impossibilité de juger par l'injection à l'animal si l'A. C. T. H. mélangé au sérum de la patiente est ou non neutralisé par des anticorps.

b) Observons par ailleurs que les anticorps étudiés se sont formés, puis ont réagi avec leur antigène durant l'administration de substances (A. C. T. H., cortisone) largement utilisées en clinique contre les maladies allergiques. Ce fait paradoxal a été maintes fois signalé et a tout récemment fait l'objet d'une étude approfondie de de Sèze et Rénier (2). Peut-être la réaction surrénalienne modérée de notre patiente lors de la première cure par cortrophine a-t-elle favorisé la formation des anticorps sensibilisants (graphique I).

c) Faute de pouvoir nous procurer de l'A. C. T. H. préparé à partir d'hypophyse de boeuf, nous n'avons pu rechercher si notre malade n'était sensibilisée qu'à l'A. C. T. H. de porc, ni substituer à celle-ci en tant qu'agent thérapeutique, une autre cortico-stimuline.

La cortrophine fut donc continuée à doses élevées et n'entra en rien l'évolution clinique spontanée de cette maladie sérique vers la guérison.

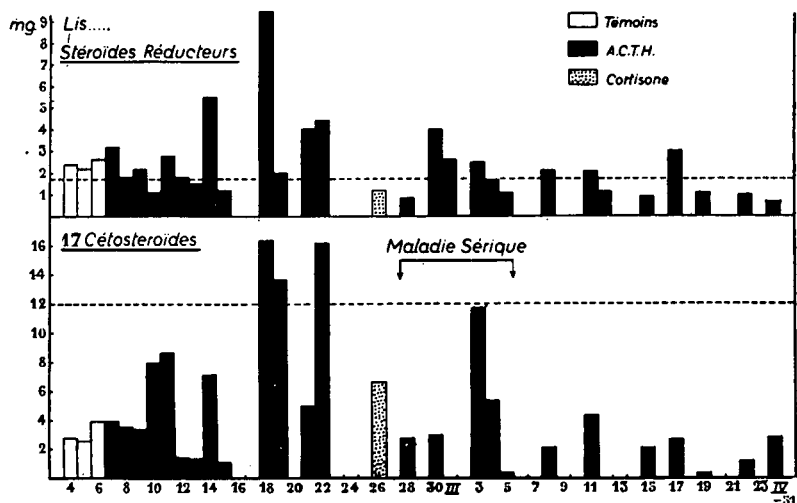
d) Jusqu'ici deux catégories d'accidents anaphylactiques avaient été signalées après injection de cortrophine : l'éruption urticarienne généralement tardive et le choc cardiovasculaire d'apparition rapide. L'une et l'autre peuvent survenir d'emblée lors de la première injection de l'hormone. Auquel cas ils traduisent une sensibilisation banale, indépendante de tout acte thérapeutique, par les protéines de l'espèce animale qui sert à préparer l'extrait hypophysaire. Le plus souvent toutefois, c'est une première cure par A. C. T. H. qui apporte les antigènes préparants.

A ces modes habituels de sensibilisation, à ces accidents allergiques cardio-vasculaires et cutanés, viennent donc s'ajouter la possibilité d'une acquisition de l'état allergique pareille à celle de la maladie sérique, et la participation aux manifestations morbides, des articulations, des gaines tendineuses, des tissus périarticulaires en une véritable maladie sérique rhumatismale.

2. Des dosages répétés¹ de stéroïdes urinaires (17-cétostéroïdes et corticoïdes réducteurs) ont été pratiqués chez cette malade avant l'installation de la thérapeutique, au cours de celle-ci et lors des phénomènes anaphylactiques. Leurs résultats sont condensés dans le graphique I.

On y voit que les chiffres des stéroïdes réducteurs atteignent déjà avant l'installation de toute thérapeutique, des va-

¹ Comme ceux dont les résultats seront mentionnés plus loin, ces dosages ont été effectués par la méthode de Heard, Sobel et Venning en ce qui concerne les corticoïdes réducteurs, par la méthode de Cahen et Salter, modifiée par Heugshem pour ce qui est des 17-cétostéroïdes.



Graphique I.

leurs élevées, nettement supérieures à celles observées chez le sujet normal ($M : 2465 \mu g$, $\sigma : 219$, au lieu de $800-1600 \mu g$). Les chiffres de 17-cétostéroïdes sont par contre très bas ($M : 3.161 \text{ mg}$, $\sigma : 0.638$). L'administration d'A. C. T. H. détermine une augmentation lente et modérée de l'excrétion des stéroïdes réducteurs ($M : 3164 \mu g$, $\sigma : 2252$), une ascension plus rapide et plus franche de l'élimination des 17-cétostéroïdes ($M : 6.970 \text{ mg}$; $\sigma : 5.387$). Après l'interruption des 3 jours au cours desquels on administre la cortisone, la reprise de la cure par A. C. T. H. ne détermine plus d'augmentation de l'excrétion ni des 17-cétostéroïdes ($M : 3.267 \text{ mg}$; $\sigma : 2.952$) ni des stéroïdes réducteurs ($M : 1802 \mu g$; $\sigma : 955$). Toutefois, le 30-3, jour où l'intensité de la maladie sérique est à son maximum, l'excrétion des stéroïdes réducteurs dépasse 4 mg et, le surlendemain, l'élimination des 17-cétostéroïdes atteint 11 mg 85.

Certes nous ne pouvons méconnaître le caractère anormal des chiffres de corticoïdes obtenus dans ce cas avant toute thérapeutique, non plus que la possibilité d'une inhibition du cortex surrénal par la cortisone administrée à la dose quoti-

dienne de 100 mg, 3 jours de suite, en cours de traitement. Ces notions rendent bien malaisée l'interprétation des corticoïduries observées après la reprise des injections d'A.C.T.H. Néanmoins, la comparaison de cette observation avec celles de deux autres malades ayant présenté des accidents anaphylactiques plus banaux va en révéler le réel intérêt.

II. PHÉNOMÈNES ANAPHYLACTIQUES ET EXCRÉTION DES CORTICOSTÉROÏDES

Observations cliniques et dosage des corticoïdes urinaires.

Cas n° 2. Maladie sérieuse provoquée par le sérum antidiphthérique. — Le ... Mélanie, sans profession, est âgée de 31 ans. Varicelle et rougeole dans l'enfance. Opérée d'appendicectomie en 1930, d'hystérectomie en 1947, elle a souffert de sinusite en 1938, de pleurésie gauche en 1948. En 1950, hématurie après crises douloureuses dans la région lombaire; deux récidives par après. Depuis la même époque, troubles de petit hépatisme. Angines fréquentes n'ayant jamais nécessité l'injection de sérum.

Le 15 mai 1951, angine avec fièvre s'élevant à 40° C. Le 18 mai, le médecin suspectant la diphthérie, injecte 20 cc de sérum dans la cuisse et de la pénicilline par voie intramusculaire. Chute de la température.

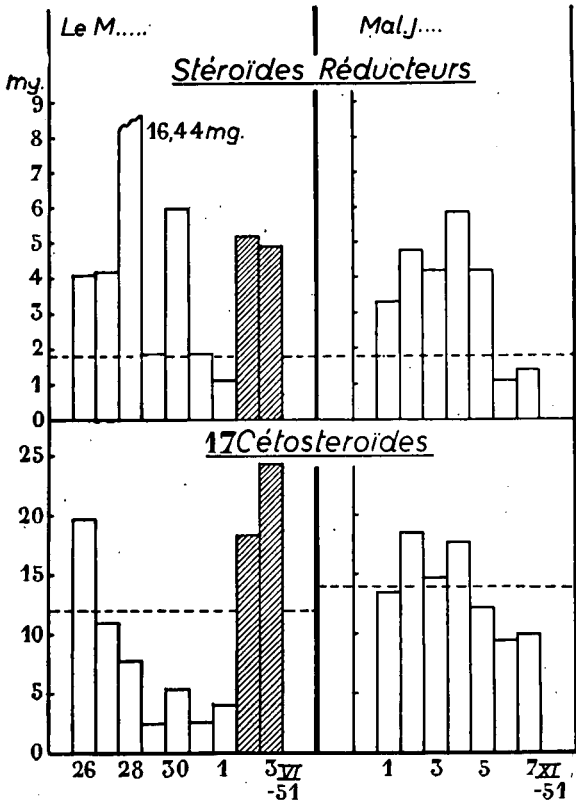
Le 24 mai, éruption papuleuse, non suintante, très érythémateuse et prurigineuse au niveau de l'endroit d'injection, dans la cuisse. Au cours de la nuit, propagation de l'éruption à la totalité des téguments. Ces manifestations s'aggravant progressivement, la malade entre au service le 26 mai.

A l'examen clinique : faciès bouffi, lèvres tuméfiées, oedème des paupières, conjonctives hyperémiées, langue saburrale, amygdales cryptiques et volumineuses; téguments recouverts de lésions urticariennes disséminées, surtout denses aux endroits de pression: dos, fesses, plis inguinaux, cuisses, genoux; quelques ganglions axillaires et inguinaux; pouls 30 au 1/4; P. A. 13/8.5; abdomen douloureux dans les régions épigastrique, vésiculaire et au point de Mac Burney; foie débordant le rebord costal de 1 travers de doigt; rate normale.

Au cours de la journée du 26-5, vomissements très fréquents malgré l'administration d'atropine, apparition d'arthralgies au niveau des coudes, pieds et genoux sans signes objectifs locaux. Aggravation de ces manifestations le 27-5.

A dater du 28 mai, progressivement, chute de la température et régression de tous les symptômes. Néanmoins, vu la persistance d'arthralgies, administration d'aspirine à dater du 1-6. La malade quitte le service apparemment guérie le 4-6-51.

Le dosage des corticoïdes urinaires pratiqué quotidiennement sitôt la malade entrée à l'hôpital, fournit immédiatement des chiffres élevés de 17-céto-



Graphique II.

stéroïdes et de stéroïdes réducteurs. Les 17-cétostéroïdes atteignent leur maximum plus précocement que les corticoïdes réducteurs. Les chiffres reviennent ensuite à la normale pour s'élever à nouveau sous l'influence de l'administration du dérivé salicylé. Ces résultats sont illustrés par le graphique II, moitié gauche.

Cas n° 3. Choc anaphylactique immédiat après injection de sérum de cheval.

— Notre patient, Mal ..., J., âgé de 25 ans, plombier zingueur, est indemne de tout antécédent allergique personnel. Il n'a jamais reçu de sérum. Sa mère a présenté un accident oedémateux important localisé à la face et aux mains après administration parentérale de sérum de cheval.

Le 30-10-52, notre homme se blesse au poignet droit. La plaie, fortement souillée, est épluchée et le médecin injecte à 17 heures 0.25 ml de sérum antitétanique, puis, à 17 h 30, 5 ml du même sérum, toujours par voie sous-cutanée. Et voici, chronologiquement, les manifestations pathologiques qui, rapidement, se succèdent après cette injection :

17 h 35 : *prurigo ferox* généralisé accompagnant l'éclosion brutale d'un érythème s'étendant progressivement de la face, du haut du thorax et du dos vers l'abdomen et les membres supérieurs ;

17 h 40 : papules urticariennes en voie d'individualisation sur le thorax, le dos ; nausées ; tachycardie ;

17 h 45 : chute tensionnelle nette avec pâleur subite des téguments, sudations profuses et froides ; vomissements abondants alimentaires, puis muqueux ;

18 h : collapsus persistant ; oedème facial.

Cet effondrement tensionnel avec nausées, vomissements, urticaire et oedème angio-neurotique persistera en dépit de la médication calcique jusqu'à 20 h 30. A ce moment, 25 mg de phénergan sont injectés par voie intraveineuse. Le collapsus cardio-vasculaire se dissipe, les téguments reprennent leur coloration normale et le patient, épuisé, s'endort.

Il s'agit donc d'un choc anaphylactique typique avec participation cardio-vasculaire fort importante, guéri par l'injection d'un antihistaminique de synthèse.

Les chiffres d'excrétion urinaire des 17-cétostéroïdes et des corticoïdes réducteurs sont consignés dans le graphique II, moitié droite. On y voit l'accroissement de cette élimination sitôt après les accidents, son maintien à des taux élevés pendant 5 jours, puis le retour rapide à une excrétion normale.

DISCUSSION

L'excrétion des 17-cétostéroïdes et des corticoïdes réducteurs lors d'accidents allergiques aigus de type anaphylactique, accompagnés ou non de collapsus circulatoire brutal, est fortement accrue et cette augmentation se prolonge bien après la sédation des phénomènes, alors que le sujet a cliniquement récupéré son état normal.

L'activation surrénalienne dont témoigne cette hyperexcrétion urinaire suit le déclenchement du conflit antigène-anti-corps. Elle démontre que, soumis à certaines agressions allergiques, les sujets sensibilisés sont capables de mettre en jeu de notables réactions hypophysosurréaliennes. L'agent qui en provoque le déclenchement pourrait être l'histamine libérée au cours du choc, car on sait que cette amine injectée chez l'homme peut reproduire les effets d'une administration d'A. C. T. H. De toute façon, nos observations témoignent en faveur de l'intégrité chez l'allergique, de mécanismes endocriniens que certains y ont prétendu inefficaces ou inadaptés,

Considérons maintenant à la lumière du graphique II moitiés droite et gauche le résultat des dosages de corticoïdes urinaires effectués au cours de notre première observation (graphique I).

Dans ce cas après le reprise de la thérapeutique par A. C. T. H., les valeurs obtenues sont en général labiles, exception faite de la période pendant laquelle se développe la maladie allergique de notre malade. A ce moment, on note deux vagues d'hyperexcrétion urinaire, du 30-3 au 3-4 pour ce qui est des corticoïdes réducteurs, les 3 et 4-4 en ce qui concerne les 17-cétostéroïdes, avec leur sommet respectif de 4056 μ g et de 11 mg 85.

Ces vagues sont-elles dues à l'A. C. T. H. injectée ?

Vraisemblablement non, puisqu'aussitôt après les chiffres obtenus sont dans l'ensemble très bas, malgré la continuation du traitement. La première cure de cortrophine n'avait d'ailleurs augmenté l'élimination des corticoïdes que de façon assez tardive et progressive. Par contre, le très rapide accroissement des corticoïdes urinaires sous l'influence des accidents anaphylactiques chez Le. Mélanie et Mal. J. donne à penser que les vagues d'hyperexcrétion rénale observées chez notre petite leucémique ont pour cause sa « maladie sérique ». Dans cette hypothèse, l'incapacité ultérieure de l'A. C. T. H. à relever le taux des corticoïdes urinaires témoignerait de son inactivation par les anticorps de la malade.

Il est enfin intéressant de comparer les fluctuations des corticoïdes urinaires provoquées par les accidents anaphylactiques et celles que nous avons signalées dans d'autres maladies allergiques : la périartérite noueuse et le purpura rhumatoïde (7, 8, 9). En effet, chez les malades atteints de ces dernières affections, on n'observe pas ces vagues, en somme régulières, d'hypercorticoïdurie. L'élimination rénale des corticostéroïdes apparemment anarchique, y oppose des « pics » d'hyperexcrétion (5400-9500 μ g) et des « abîmes » d'hypoexcrétion (30-300 μ g), succédant rapidement les uns aux autres, sans cause décelable. La raison de cette différence de comportement nous échappe encore complètement,

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

1. L'administration d'A. C. T. H. par voie intramusculaire a provoqué chez une de nos malades une véritable maladie sérique, avec fièvre, augmentation de la vitesse de sédimentation, arthralgies et oedèmes périarticulaires. La réaction de Prausnitz-Kustner y était positive.

2. Une maladie sérique et un choc anaphylactique dus tous deux à l'administration de sérum de cheval ont été suivis d'une vague d'hyperexcrétion urinaire de 17-cétostéroïdes et de corticoïdes réducteurs.

3. L'élimination rénale accrue des 17-cétostéroïdes et des corticoïdes réducteurs sous l'influence de la maladie sérique et du choc anaphylactique est comparée à l'excrétion rénale de ces mêmes hormones au cours des accidents allergiques dûs à une sensibilisation à l'A. C. T. H. ainsi que chez les patients souffrant de périartérite noueuse et de purpura rhumatoïde.

SUMMARY

1. Serum sickness with temperature, increase of sedimentation rate, arthralgia and periarticular edema was observed in a case of leukemia after an intramuscular injection of A. C. T. H. The Prausnitz-Kustner reaction was positive.

2. Serum sickness and anaphylactic shock caused by an injection of horse serum were followed by an increased urinary excretion of 17-ketosteroids and reducing steroids.

3. The urinary excretion of 17-ketosteroids and reducing steroids during serum sickness and anaphylactic shock is compared with the same phenomenon taking place during allergic manifestations after intramuscular injection of A. C. T. H. or occurring in patients suffering from periarteritis nodosa or purpura rheumatoid.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Referat von einem Fall echter Serumkrankheit die als Folge intramuskulären A. C. T. H. Injektionen auftrat.

Die Hauptsymptomen, waren Fieber, erhöhter E. S. G., symmetrisch geschwollene, schmerzhaftige Gelenken. Positive Prausnitz-Küstnersche Probe durch A. C. T. H.-lösung.

2. Die Harnausscheidung der neutralen und reduzierten Corticoiden wurde bei zwei anderen menschlichen Allergopathien bestimmt. Bei Serumkrankheitsentwicklung und bei anaphylaktischem Schock wird diese Ausscheidung erhöht.

3. Diese vermehrte Harnausscheidung, die wir während des Verlaufs der akuten Allergopathien beobachtet haben, wird in chronischen Zuständen nicht regelmässig beschrieben worden.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Brown, E. M. Jr. et Hollander, J. L.*: Proc. of the Second Clinical A.C.T.H. Conference. The Blakiston Company, Philadelphia, Toronto, 2, 391, 1951.
2. *de Sèze, S. et Rénier, J.-Cl.*: Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 68, 850, 1952.
3. *Feinberg, S. M., Feinberg, A. R. et Bigg, E.*: J.A.M.A., 147, 40, 1951.
4. *Hench, P. S., Kendall, E. C., Slocumb, C. H. et Polley, H. F.*: Arch. of int. Med., 85, 545, 1950.
5. *Markson, D.*: Proc. of the First Clinical A.C.T.H. Conference. The Blakiston Company, Philadelphia, Toronto, 355, 1950.
6. *Rosenberg, I. N., Cleroux, A. P., Raben, M. S., Payne, R. W. et Astwood, E. B.*: Arch. of intern. Med., 88, 211, 1951.
7. *Roskam, J., Lecomte, J. et van Cauwenberge, H.*: Acta Clinica Belgica, 6, 235, 1951.
8. *Roskam, J., Mr et Mme van Cauwenberge, H. et Lecomte, J.*: Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 67, 755, 1951.
9. *Roskam, J., van Cauwenberge, H., Lecomte, J., Decortis, A. et Vliers, M.*: Ann. Endocrinol., 13, 382, 1952.
10. *Stillman, S. et Bayles, Th. B.*: Proc. of the First Clin. A.C.T.H. Conference, The Blakiston Company, Philadelphia Toronto 393, 1950.
11. *Traeger, G. H.*: Proc. of the First Clin. A.C.T.H. Conference, The Blakiston Company, Philadelphia, Toronto, 356, 1950.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.