

Institut de Médecine, département de clinique et de Pathologie Médicales
(Prof. H. van Cauwenberge). Institut Léon Frédéricq, Physiologie (Prof.
J. Lecomte), Liège, Belgique.

TRAITEMENT DE L'ETAT DE MAL ASTHMATIQUE PAR LA PHENTOLAMINE

Par

R. MARCELLE*

INTRODUCTION

Les substances sympathicomimétiques à activités adrénér-
giques, en particulier l'isopropylnoradrénaline et l'isopropyl-
ethanolamine occupent une place prépondérante dans le trai-
tement de l'accès asthmatique. L'action bronchodilatatrice de
ces substances est rapide et, en général, s'avère plus intense que
celle des agents parasympatholytiques utilisés pour les mê-
mes fins (*Marcelle & Petit* 1964). Cette action relaxante se
manifeste également, quoique dans une proportion moindre
chez les sujets normaux, indemnes de toute anomalie de la
bronchomotricité. Nous avons ainsi démontré l'existence d'un
tonus bronchique intermédiaire de nature physiologique (*Mar-
celle & Petit* 1963).

Toutefois, certains malades asthmatiques sont en appar-
ence réfractaires à l'action bronchodilatatrice des sympathi-
comimétiques (*Tsuchiya & Bukantz* 1965). Davantage,
Keighle (1966) a noté chez trois patients en état de mal,
une aggravation du bronchospasme, à la suite de l'inhalation
d'un aérosol d'isopropylnoradrénaline. Semblable « inversion »
de l'activité adrénergique s'observe chez l'animal à la suite
d'un surdosage en adrénaline (*Coret & van Dyke* 1949) ou.

* Chargé de recherches FNRS.

pour cette dernière, après blocage pharmacodynamique des récepteurs β (*Castro de la Mata et coll.* 1962, *Levy* 1964, *Nagasaka et coll.* 1964, *Finke* 1968).

En 1963, *Cookson & Reed* observent chez l'asthmatique une diminution de l'activité β adrénergique au niveau des systèmes cardio-vasculaires et du métabolisme glucidique. C'est pourquoi, dès 1964, *McNeill* suggère l'intervention d'un hypofonctionnement β au niveau des bronches dans la pathogénie de la crise d'asthme. Aussi, plusieurs travaux ont été consacrés à l'étude des répercussions du blocage pharmacodynamique des récepteurs β adrénergiques sur la bronchomotricité dès la découverte d'agents spécifiques (D. C. I. Propranol, etc. . .). Chez le cobaye, (*Nagasaka et coll.* 1964; *Herxheimer & Langer* 1967; *Finke & Middleton* 1968) et chez l'homme asthmatique asymptomatique (*Zaid & Beall* 1966a; *McNeill & Ingram* 1966; *Langer* 1967 et *Herxheimer & Langer* 1967) le blocage β détermine, outre une constriction légère et inconstante, une augmentation généralement modérée de la sensibilité de la musculature bronchique aux agents bronchoconstricteurs. De même, l'administration de Propranolol aux sujets souffrant de rhinite allergique accentue légèrement la bronchoconstriction induite par l'histamine et l'acétylcholine (*Zaid & Beall* 1966b; *Ouelette & Reed* 1966). Elle peut néanmoins déclencher chez quelques-uns, une réponse bronchospastique comparable à celle observée chez l'asthmatique (*McGeady et coll.* 1968). Par contre, la bronchomotricité de l'individu indemne de toute atonie, en général réduite (*Marcelle* 1963, *Marcelle & Petit* 1965), est peu influencée par le blocage de l'activité β adrénergique (*McNeill & Ingram* 1966, *Zaid & Beall* 1966a et b, *McGeady et coll.* 1968, *Marcelle et coll.* 1968). Aussi, l'analyse critique des données actuelles de la littérature ne permet pas, à notre avis, de conclure à l'intervention d'un dysfonctionnement adrénergique dans les mécanismes fondamentaux de la pathogénie de l'asthme. Toutefois, à la suite d'observations récentes, *Szentivanyi* (1968) et *Reed* (1968) développent indépendamment l'un de l'autre, une argumentation théorique dé-

taillée en faveur de l'incidence d'un déséquilibre fonctionnel du système adrénargique sur l'étiopathogénie de l'atopie.

L'objet de ce travail est de discuter de l'application à l'asthme bronchique de cette théorie dite β adrénargique, à la lumière des renseignements fournis par l'évolution de quelques patients en état de mal asthmatique que nous avons soumis à l'inhalation d'aérosols de phentolamine, substance à propriétés α adrénolytiques essentielles.

METHODE

1. Cas étudiés

Les 6 malades examinés sont, au moment de l'étude, en état de bronchospasme intense persistant depuis plusieurs jours. Ils répondent aux critères diagnostiques de l'état de mal asthmatique.

2. Notions anamnestiques

2. 1) D. P. 32 ans, Femme souffrant d'asthme bronchique et de rhinite allergique depuis l'enfance. Les tests cutanés révèlent une hypersensibilisation à la poussière domestique, à quelques moisures et aux pollens de graminées. Malgré la mise en oeuvre de traitements classiques (Neutraphylline orale, isopropyl-ethanolamine et cromoglycate disodique en aérosols, désensibilisation spécifique et corticoïdes), les crises sont devenues plus fréquentes et plus intenses. Entre juin 1968 et mai 1969, la patiente a été hospitalisée 4 fois pour un état de mal asthmatique qui a nécessité à deux reprises, le recours à la ventilation artificielle. L'épisode actuel est caractérisé par un état de mal asthmatique compliqué d'une surinfection bronchique.

2. 2) B. de T. L. 47 ans. Femme dont l'asthme est reconnu depuis 3 ans, présentant exclusivement une hyperactivité cutanée à l'égard des poussières domestiques. On note l'apparition d'une aggravation subite en juin 1969 à la suite d'un épisode grippal associé à une infection bronchique. L'hospitalisation actuelle est déterminée par un état de mal asthmatique réfractaire au traitement comprenant des injections intra-musculaires de Neutraphylline, des corticoïdes par voie orale et de l'Alupent en aérosol.

2. 3) D. C. 46 ans. Femme souffrant d'accès d'asthme, peu fréquents depuis 15 ans. Aucune recherche étiologique n'a jamais été entreprise. L'aggravation brutale de la symptomatologie bronchopastique est concomitante d'une infection trachéobronchique non traitée. Lors de l'admission à l'hôpital, l'état de mal asthmatique s'accompagne de signes d'acidose respiratoire. La patiente reçoit successivement des installations intraveineuses de Neutraphylline et d'hydrocortisone sans succès appréciable. Une respiration assistée par l'appareil de Bird est mise en oeuvre.

2. 4) H. F. 64 ans. Cette malade a présenté des poussées urticariennes et des

accès de rhume des foins jusqu'à l'âge de 40 ans. Après la ménopause, ces symptômes disparaissent pour faire place à de rares crises d'asthme cédant rapidement à la prise orale de Neutraphylline. Sans que la cause soit connue, une aggravation progressive de la symptomatologie apparaît un mois avant l'hospitalisation rendue nécessaire par l'installation d'un status asthmaticus. A l'admission à l'hôpital, la respiration est superficielle et la patiente est obnubilée.

2. 5) D. A. 53 ans, présente une silicose micronodulaire et pseudo-tumorale au stade p2A de la classification internationale. Depuis 18 ans, il souffre de bronchite chronique compliquée de fréquents accès de dyspnée asthmatiforme, cédant habituellement à l'inhalation d'aérosol d'isopropylethanolamine (Aérosols dits doseurs). Les allergènes habituels ne produisent pas de réaction anaphylactique au niveau de la peau. L'apparition d'une bronchospasme intense, réfractaire aux différents spasmolytiques, nécessite le transfert à l'hôpital où une respiration assistée par l'appareil Bird est entreprise.

2. 6) G. M. 41 ans. Cet homme souffre d'accès d'asthme de gravité variable depuis l'enfance. Il présente une hypersensibilité cutanée à l'égard des extraits allergéniques de poussières domestiques et de poils d'animaux. Une désensibilisation spécifique a supprimé toute symptomatologie pendant 21 mois. La réapparition des crises d'asthme coïncide avec l'interruption de ce traitement. Un état de mal s'installe à la suite d'un épisode infectieux bronchique. Le traitement appliqué au domicile du malade devient inopérant. A l'admission à l'hôpital, la dyspnée est intense et le malade présente des signes d'acidose respiratoire.

3. Technique destinée, lors de l'hospitalisation, à mettre en évidence le bronchospasme

3. 1) L'intensité des phénomènes bronchospastiques est appréciée au moyen des variations de pression buccale obtenues pendant l'interruption à deux temps du courant aérien qui met en évidence l'asynchronisme ventilatoire (Marcelle & Petit 1965, 1966). L'enregistrement de la distribution de l'anhydride carbonique dans l'air expiré (Capnograph Godart) est également réalisé pour objectiver les troubles de répartition de la ventilation dans les poumons (Dubois et coll. 1952, Petit 1966). L'inscription simultanée de ces deux paramètres est obtenue au moyen de galvanomètres à projection d'encre (Mingograf, Elema) (Fig. 1). Ces enregistrements sont répétés à plusieurs reprises chez chaque malade, avant et après l'administration des aérosols thérapeutiques.

3. 2) Administration des aérosols: A l'admission des malades à l'hôpital, deux types d'aérosols sont successivement administrés: l'isopropylethanolamine (Alupent R*) en solution à 2 pour cent et la Phentolamine (Regitine§) à la concentration de 1 pour cent. Selon le cas, ils sont obtenus au moyen d'un appareil De Vilbis ou grâce à l'aérosoliseur incorporé dans le circuit du respirateur à pression positive (appareil Bird).

* Boeringer sohn. Ingelheim.

§ Ciba, Bâle.

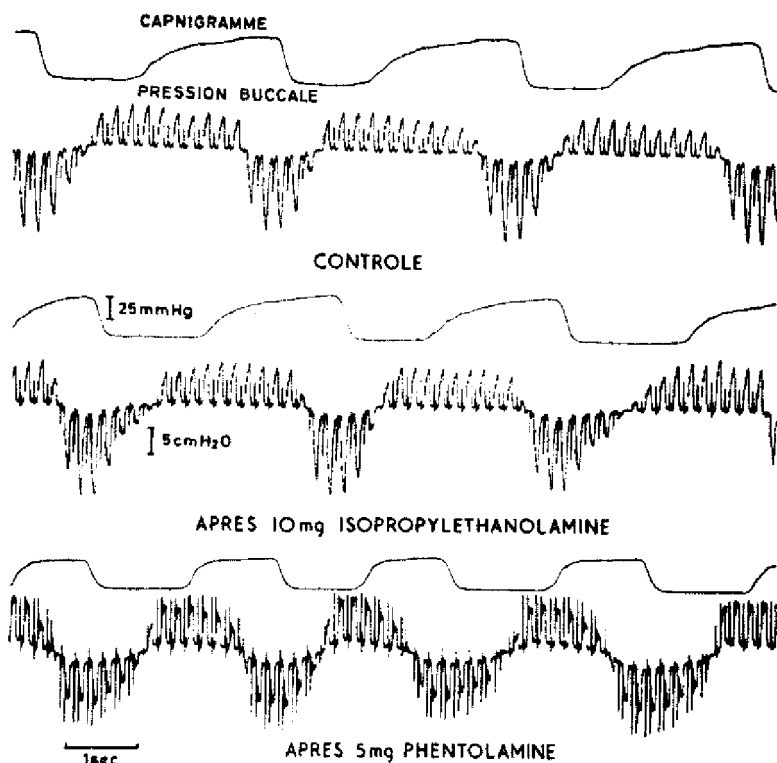


Fig. 1.

Mise en évidence de l'asynchronisme ventilatoire et des troubles de distribution de l'air dans les poumons d'un sujet présentant un état de mal asthmatique.

De haut en bas de chaque partie de la figure, enregistrements du capnigramme et des variations de pression buccale associées aux interruptions à deux temps du courant aérien. Avant l'administration d'agents thérapeutiques, l'allure curviligne du capnigramme rend compte des troubles de distribution de l'air dans les poumons. Les nettes irrégularités de pression buccale témoignent d'un asynchronisme ventilatoire grave. L'inhalation d'un aérosol sympathico-mimétique à activité β ne modifie pas notablement l'aspect des tracés. Par contre, 6 minutes après la respiration de 5 mgr de Phénotolamine, les troubles de distribution de l'air dans les poumons deviennent négligeables tandis que l'aspect d'asynchronisme ventilatoire disparaît complètement.

Les doses inhalées sont: 10 mgr d'Isopropylethanolamine et 5 mgr de Phentolamine.

4. *Etude de la bronchomotricité in vitro*

La bronchomotricité d'un malade présentant des antécédents d'asthme modéré et de deux sujets indemnes d'affection allergique est étudiée *in vitro*. Les fragments bronchiques sont prélevés à l'occasion d'exérèse de néoplasie pulmonaire† et immédiatement plongés dans du liquide de Tyrode oxygéné et maintenu à 37°. Ils sont ensuite découpés en anneaux d'environ 1 mm d'épaisseur. Ces derniers sont finalement assemblés bout à bout pour constituer une chaînette qui est suspendue à un levier inscripteur isotonique dans un bain de Dale contenant du liquide Tyrode glucosé, maintenu à 37°, et saturé en oxygène (Castillo et de Beer 1947) (Fig. 2).

RESULTATS

1. *Action de l'aérosol de Phentolamine*

1.1) *Action bronchodilatatrice*: Les six malades décrits présentent, lors de leur admission en clinique, un bronchospasme grave. La première partie de la figure 1 est un exemple des troubles mécaniques ventilatoires observés chez l'un d'entre eux (cas N° 1). L'enregistrement des variations de la pression buccale pendant les interruptions du courant aérien témoigne d'un asynchronisme ventilatoire important tandis que le capnigramme reflète la gravité des troubles de distribution de l'air dans les poumons. Chez ces malades, l'administration de l'aérosol d'isopropylethanolamine n'entraîne aucune sédation du bronchospasme (Fig. 1). Cette absence d'effet bronchodilatateur s'observe aussi lorsque l'inhalation de l'aérosol se réalise au cours d'une assistance respiratoire par insufflation du mélange air-aérosol sous pression positive (Cas N° 3 et N° 5).

Par contre, l'inhalation de l'aérosol de Phentolamine effectuée 15 minutes après la fin de la respiration d'isopropylethanolamine aboutit à une régression rapide du bronchospasme; par exemple dans le cas N° 1, la troisième partie de la

† Nous remercions le Professeur D. Honore, Service de Chirurgie, de la Faculté de Médecine de l'Université de Liège, de nous avoir si obligeamment procuré les fragments de bronche humaine.

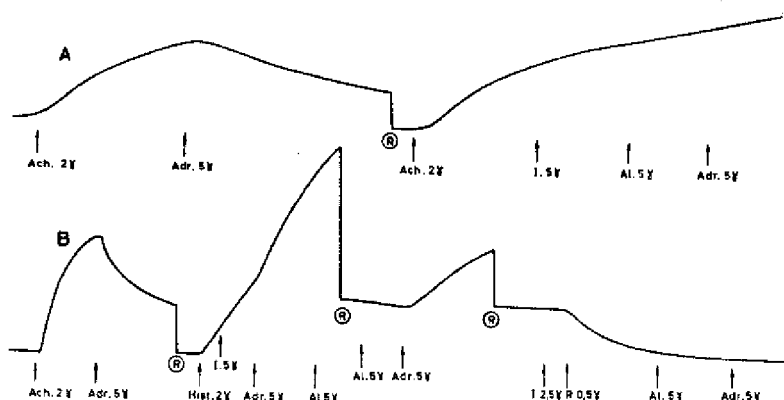


Fig. 2.

Réponses pharmacodynamiques *in vitro* de fragments de bronches de sujets humains.

- A) *Sujet normal N° I*: Préparation d'anneaux bronchiques isolés en liquide de Tyrode glucosé et oxygéné. En® lavage de la préparation. Ces anneaux se contractent en présence d'acétylcholine (Ach) à la concentration de 2 γ par ml. L'adrénaline (Adr) à la concentration de 5 γ par ml relâche cette contraction. L'activité myorelaxante de l'adrénaline (Adr) et de l'isopropylnoradrénaline (Al) est supprimée après contact de la préparation avec le Propranolol (I) à raison de 5 γ par ml.
- B) *Sujet normal N° II*: La motricité de cette préparation est semblable à celle étudiée en A: contraction provoquée par l'acétylcholine (Ach) et relâchée par l'adrénaline (Adr). L'histamine (Hist 2 γ ml) possède également une nette action bronchoconstrictrice. Cette dernière est renforcée par l'adrénaline (Adr) après contact avec le Propranolol (I). Ce β bloqueur fait aussi apparaître un effet bronchoconstricteur de l'adrénaline (Adr) sur le muscle bronchique au repos. La Phentolamine (R) à la concentration de 0,5 γ par ml supprime la contraction induite par l'adrénaline. Il s'avère que chez le sujet seuls les effets β adrénergiques sont présents tandis que chez le sujet II, les effets γ se manifestent à la faveur du blocage préalable des activités β .

Fig. 1 met en évidence la disparition de l'asynchronisme ventilatoire et de l'inhomogénéité ventilatoire observée 6 minutes après le début de la respiration de Phentolamine. La sédation des signes cliniques est parallèle à celle des troubles mécaniques ventilatoires: dans les minutes qui suivent l'inhalation de cette substance, les bruits respiratoires anormaux s'atténu-

ent, la respiration devient homogène et les signes d'acidose respiratoire disparaissent. L'amélioration de l'état clinique est parfois spectaculaire: 45 minutes après avoir respiré l'aérosol de Phentolamine, le cas N° 4 avait recouvré un état de conscience normal et une fonction respiratoire satisfaisante. Il peut ingérer son repas, le premier depuis trois jours.

1.2) *Durée de l'action.* Dans tous les cas, la régression du bronchospasme à la suite de l'inhalation de Phentolamine est durable: elle persiste plus de 18 heures pour la plupart, mais s'est prolongée durant 2 jours chez le malade N° 3 et a persisté 3 jours dans le cas N° 6.

1.3) *Reproductibilité.* Quel que soit le délai de réapparition du premier accès d'asthme après cette période de sédation, l'inhalation d'une nouvelle dose de Phentolamine s'avère cette fois dépourvue d'effet appréciable sur le bronchospasme. Par contre, l'aérosol d'isopropylethanolamine recouvre toute son activité bronchodilatatrice et amène une sédation de la dyspnée en quelques minutes.

1.4) *Action à longue échéance.* Après mise au point thérapeutique, 5 des 6 malades peuvent quitter rapidement l'hôpital. Le sixième (cas N° 5) se remet en état de mal asthmatique, 9 jours après la première administration d'aérosol de phentolamine. A nouveau, l'inhalation d'isopropylethanolamine reste sans effet bronchodilatateur tandis que la respiration de 5 mgr de Phentolamine est rapidement suivie d'une régression du bronchospasme.

2. *Bronchomotricité in vitro.* Comme le montre la Fig. 2, la musculature lisse des bronches de sujets indemnes d'atteinte allergique se contracte nettement en présence d'acétylcholine et d'histamine, à la concentration de 2 μ g par ml de bain. La préparation se relâche sous l'effet d'isopropylnoradrénaline et d'adrénaline, à la concentration de 5 μ g par ml ($5 \cdot 10^{-6}$). Les anneaux bronchiques prélevés chez le malade qui a présenté des crises d'asthme dans ses antécédents éloignés ne se comportent pas différemment de ceux des sujets non allergiques, sous l'action des agents pharmacodynamiques déjà cités. Après blocage des récepteurs β adrénergiques au moyen de propa-

nolol (5 μ g par ml), l'isopropylnoradrénaline perd son action myorelaxante. Dans ces conditions, l'adrénaline n'a généralement aucune activité pharmacodynamique. Dans un cas, elle a accentué la contraction musculaire induite par l'histamine ou l'acétylcholine et a également contracté la musculature lisse des bronches au repos. Cette action spastique, supprimée après adjonction de Phentolamine à la concentration de 0,5 μ g par ml, correspond à un effet α . Le Propranolol seul ne provoque aucun effet propre sur la motricité bronchique des deux sujets normaux, ni sur celle du malade asthmatique.

DISCUSSION

1. *In vitro*, au niveau de fragments de bronches humaines, l'action myorelaxante de l'adrénaline et de l'isopropylnoradrénaline est supprimée après contact avec le Propranolol. Les propriétés bronchodilatatrices de ces substances sont donc liées à l'intégrité des récepteurs β adrénergiques.

En condition normale, l'activité de ces derniers est prépondérante *in vivo* au niveau des structures bronchiques. Néanmoins, à la faveur d'un blocage pharmacologique de l'activité β ; l'action des récepteurs α adrénergiques peut se manifester sous forme d'une bronchoconstriction induite par l'adrénaline. *Castro de la Mata et coll.* (1962) ont montré que cet effet bronchopastique de l'Adrénaline existe chez le chien *in vivo*; *Nagasaka et coll.* (1964) puis *Finke & Middleton* (1968) ont mis en évidence une activité semblable *in vitro* chez le cobaye. Nos résultats indiquent que cette activité α adrénergique bronchoconstritrice peut également être démasqué au niveau d'anneaux bronchiques humains, isolés, préalablement traités par un bloqueur des actions β . Cette activité disparaît lorsque les récepteurs α sont à leur tour inhibés sous l'action de la Phentolamine.

2. Chez l'animal, la vaccination par *Bordetella Pertussis* accentue à la fois la sensibilité à l'histamine et les processus de l'anaphylaxie expérimentale. Ces propriétés seraient liées à l'action d'une même substance (Histamine-Sensitizing-Fac-

tor) qui serait également un puissant bloqueur des récepteurs β adrénergiques (Gulbenkian & Tabachnik 1968; Benner et coll. 1968; Hargis & Malkiel 1968; Katsh & Szentivanyi 1968; Szentivanyi et coll. 1968). Dès lors, Szentivanyi (1968) suppose que les infections des voies respiratoires provoquées par certains germes seraient un facteur aggravant l'asthme, résultant non seulement de l'état inflammatoire de la muqueuse bronchique mais aussi de l'action des toxines microbiennes libérées, à la fois β bloquantes et activatrices de la sensibilisation. Pour cet auteur, ainsi que pour Reed (1968) la diminution de l'activité β adrénergique serait un phénomène fondamental dans la pathogénie du bronchospasme de l'asthmatique et des autres manifestations de l'atopie en général. Des travaux récents montrent que chez l'asthmatique, l'activation du métabolisme du glucose et des acides gras par l'adrénaline serait relativement moins efficace que chez le sujet normal (Lockey et coll. 1968, Inoue 1968, Lecks et coll. 1968, Dacey et coll. 1968). De même l'action éosinopénisante des catécholamines apparaît moins nette dans l'atopie (Reed et coll. 1967). La reproduction expérimentale de ces anomalies chez l'homme et chez l'animal par l'administration préalable de Propranolol constituerait un argument en faveur de l'absence partielle d'activité β adrénergique dans l'atopie. Il s'avère néanmoins que l'existence d'un tel dysfonctionnement du système adrénergique au niveau des bronches d'asthmatiques n'est pas évidente et que, par ailleurs, le blocage des récepteurs β de sujets normaux modifie peu leur bronchomotricité (Marcelle et coll. 1968).

3. Chez les six malades en état de mal asthmatique préalablement installé que nous avons observé en détail, le bronchospasme régresse notablement dans les minutes qui suivent l'inhalation d'un bloqueur des récepteurs α alors que les aérosols d'un sympathicomimétique à activité β restent inefficaces. Dans la mesure où l'action antagoniste de la phentolamine est seule à permettre une bronchodilatation chez les malades souffrant d'un accès bronchospastique prolongé, un déséquilibre fonctionnel du système adrénergique semble évident :

il se manifeste par une perte d'activité β au profit des récepteurs α . Le blocage pharmacodynamique de ces derniers se traduit par une relaxation de la musculature lisse des bronches dont le spasme est vraisemblablement induit et entretenu par les catécholamines endogènes. La Phentolamine semble donc agir en rétablissant un état d'équilibre entre les deux types d'activité adrénergique.

Il importerait de vérifier l'état de la vasomotricité bronchique au moment où la crise disparaît. La bronchodilatation, consécutive à une seule inhalation de Phentolamine est en effet durable et semble correspondre à la suppression des activités α broncho-constrictrices. Celle-ci s'accompagne ultérieurement d'une restauration β car lors de la réapparition d'accès bronchospastiques isolés, l'isopropyléthanolamine retrouve l'action bronchodilatatrice efficace qu'elle possédait avant l'installation de l'état de mal.

4. Dans les états bronchospastiques prolongés réfractaires à l'action bronchodilatatrice des sympathicomimétiques, la perte d'activité β adrénergique nous paraît évidente. Il est intéressant de noter que chez quatre des 6 malades décrits, l'installation de l'état de mal asthmatique coïncide avec l'apparition d'une infection des voies respiratoires. Il est possible que les toxines de certaines bactéries responsables de cette infection, soient douées d'une activité β blocante ou α potentiatrice semblable à celle observée chez les animaux vaccinés par *Bordetella Pertussis*.

CONCLUSION

Généralement, chez l'animal et chez l'homme, certains agents sympathicomimétiques induisent une relaxation de la musculature lisse des bronches. Cette prédominance de l'activité β adrénergique s'observe chez le malade asthmatique asymptomatique ou en état de bronchospasme isolé. Elle s'observe aussi chez le sujet normal, indemne d'affection allergique. Dans certaines circonstances particulières, les catécholamines physiologiques perdent leur action bronchodilatatrice et peu-

vent, au contraire, induire la contraction des muscles bronchiques. Cette inversion d'activité pharmacodynamique apparaît *in vivo* chez l'asthmatique en état de mal et, *in vitro*, au niveau des bronches humaines dont les récepteurs β adrénergiques sont inhibés. Dans ces deux cas, la Phentolamine supprime le bronchospasme et révèle, au niveau des bronches, l'existence d'un déséquilibre spontané ou provoqué du système adrénergique en faveur des activités α .

L'administration d'un aérosol de Phentolamine dans certains états de mal asthmatique paraît donc indiquée. Elle s'est révélée chez nos malades, un moyen thérapeutique efficace de la crise prolongée. Chez 4 des 6 malades étudiés, la succession de l'apparition d'un status asthmaticus et d'une infection trachéo-bronchique suggère que certaines toxines microbiennes soient douées d'une activité β bloquante. Ces toxines participeraient à l'installation du déséquilibre adrénergique observé au niveau des bronches de ces malades.

RESUME

L'existence d'un blocage des récepteurs β adrénergiques est actuellement invoquée dans la pathogénie de l'asthme.

Le présent travail rapporte l'observation de 6 malades en état de mal asthmatique dont l'évolution du bronchopasme est objectivement appréciée au moyen de techniques mettant en évidence l'asynchronisme ventilatoire et les troubles de distribution de l'air dans les poumons.

Tandis que l'administration des différents spasmolytiques, comprenant des aérosols d'isopropyléthanamine, s'avèrent inactifs, l'inhalation par ces patients de 5 mgr de Phentolamine est suivie d'une bronchodilatation rapide et durable. Un déséquilibre du système adrénergique au niveau des bronches de ces malades en état de mal astmatique est évident. Il résulte d'une inhibition des récepteurs β ou d'une stimulation de l'activité α qui rend spasmogène l'action des catécholamines. *In vitro*, en effet, les bronches humaines isolées, après blo-

cage des récepteurs β s'avèrent capables de se contracter au contact de l'adrénaline.

In vitro comme in vivo, la Phentolamine rétablit la prédominance de l'activité β adrénergique au niveau des structures bronchiques. Cet agent constitue théoriquement un moyen thérapeutique efficace de certains états de mal asthmatique: ce que démontrent nos observations. Chez 4 de nos malades, une infection trachéo-bronchique précède l'installation du status asthmaticus. Ce fait suggère l'intervention de toxines microbiennes dans le développement du déséquilibre adrénergique qui, à l'instar de *Bordetella Pertussis* chez l'animal, inhiberait les récepteurs β .

BIBLIOGRAPHIE

- Benner, M. H., Enta, T., Lockey, S., Makino, S. & Reed, C. E.: The immuno suppressive effect of epinephrine and the adjuvant effect of beta adrenergic blockade. *J. Allergy* 41, 110, 1968.
- Castillo, J. C. & de Beer, E. J.: The Tracheal chain preparation for the study of the spasmodics with particular reference to bronchodilator drugs. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 90, 104, 1947.
- Castro de la Mata, R., Penna, M. & Aviado, D. M.: Reversal of sympathomimetic Bronchodilation by dichloroisoprotérénol (D. C. I.). *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 135, 197, 1962.
- Cookson, D. V. & Reed, C. E.: A Comparison of the effects of isoproterenol in the normal and asthmatic subject. *Am. Rev. Resp. Dis.* 88, 636, 1963.
- Coret, J. & Van Dyke, H. B.: The altered blood-pressure response after adrenergic drugs and large doses of sympathomimetic amines. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 95, 415, 1949.
- Daley, D., Selenke, W. & Townley, R. G.: Corticosteroid enhancement of the protective effect of épinephrine and theophylline in animals sensitized to histamine by beta adrenergic blockade. (B-AB). *J. Allergy* 41, 107, 1968.
- Dubois, A. B., Britt, A. G. & Fenn, W. O.: Alveolar CO_2 during the respiratory cycle. *J. Appl. Physiol.* 4, 535, 1952.
- Finke, R. & Middleton, E.: The effect of adrenergic blockade on the guinea pig chain. *J. Allergy* 41, 108, 1968.
- Hargis, B. J. & Malkiel, S.: The effect of nitrogen mustard on anaphylaxis in Pertussis-vaccinated mouse. *J. Allergy* 41, 106, 1969.
- Herxheimer, M. & Langer, I.: Untersuchungen über die bronchokonstriktorische Wirkung des β -Rezeptorblockers Propanolol bei Meerschweinchen und Particuten mit Asthma bronchiale. *L. Wochen* 45, 1149, 1967.
- Iour, S.: Effects of Epinephrine on asthmatic children. *J. Allergy* 40, 337, 1967.

- Katsch, S. & Szentivanyi, A.: Dissociation of histamine sensitizing and histidine decarboxylate-enhancing activities of the Bordetella Pertussis cell. *J. Allergy* 41, 106, 1968.
- Keighley, J. F.: Iatrogenic Asthma associated with Adrenergic Aerosols. *Ann. Int. Med.* 65, 985, 1966.
- Langer, I.: Bronchostrictor action of propanolol aerosol in asthmatic subjects. *J. Physiology* 190, 41, 1967.
- Lecks, I., Wood, D. W., Becker, L. & Donsky, G.: Metabolic response of asthmatic children to epinephrine infection. *J. Allergy* 41, 106, 1968.
- Levy, B.: Alterations of adrenergic responses by N. Isopropyl Methoxamine. *J. Pharmacology and Exp. Therap.* 146, 127, 1964.
- Lockey, S. D., Glennon, J. A. & Reed, C. E.: Comparison of some metabolic responses in normal and asthmatic subjects to épinephrine and Glucagon. *J. Allergy* 40, 349, 1967.
- Mc Geady, S., Conboy, K. & Townley, R.: The effect of beta adrenergic blockade on bronchial sensitivity to methacholine in normal and allergic rhinitis subjects. *J. Allergy* 41, 108, 1968.
- Mc Neill, R. S.: Effect of a β adrenergic—blocking agent, Propanolol on asthmatics. *Lancet* 2, 1101, 1964.
- Mc Neill, R. S. & Ingram, C. G.: Effect of Propanolol on ventilatory function. *Amer. J. Cardiol.* 18, 473, 1966.
- Marcelle, R. & Petit, J. M.: Modification des résistances dynamiques pulmonaires sous l'influence de deux bronchodilatateurs. *Arch. Int. Pharmacodyn* 23, 167, 1963.
- Marcelle, R. & Petit, J. M.: Intérêt comparé des différentes techniques de mise en évidence des réactions bronchiques au cours des tests de provocation chez l'asthmatique. *Acta Clin. Belg.* 20, 81, 1965.
- Marcelle, R. & Petit, J. M.: Pratique quotidienne des tests de provocation bronchique. *Pédiatrie* 21, 195, 1966.
- Marcelle, R., Bottin, R., Juchmes, J. & Petit, J. M.: Réactions bronchomotrices de l'homme sain après blocage des récepteurs β adrénérgiques. *Acta Allergol.* 23, 11, 1968.
- Nagasaka, M., Bouckaert, J., De Schaepdryver, A. F. & Heymans, C.: Adrenergic constriction in isolated guinea pig lung revealed by Methalide. *Arch. Int. Pharmacodyn* 149, 237, 1964.
- Ouellette, J. J. & Reed, C. E.: The effect of partial beta-adrenergic blockade on the bronchial response of hay fever subjects to ragweed aérosol. *J. Allergy* 37, 102, 1966.
- Petit, J. M. Ed. Arscia, S. A.: Physiopathologie de la dyspnée chez l'asthmatique. Brux. 1966.
- Reed, C. E., Cohen, M. & Enta, T.: Comparison of the effect of épinephrine on circulating eosinophils of normal and asthmatic subjects. *J. Allergy* 39, 127, 1967.
- Reed, C. E.: The role of the autonomic nervous system in the pathogenesis of

- bronchial asthma. Is the abnormal bronchial sensitivity due to beta adrenergic blockade? In Allergology. Proc. Sixth. Congress Int. Ass. Allergol. Excerpta Med. Found 1968.
- Szentivanyi, A., Katsh, S. & Townley, R. G.*: Effect of Pertussis sensitization and pharmacological beta-adrenergic blockade on the *in vitro* uptake of D. Glucose-2C¹⁴ into glycogen of diaphragm. and upon the formation of C¹⁴O₂ from glucose-1-C¹⁴ by adipose tissue. J. Allergy 41, 107, 1968.
- Szentivanyi, A.*: The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. J. Allergy 42, 203, 1968.
- Tsuchiya, Y. & Bukantz, S. G.*: Studies on status asthmaticus in children. I. Capillary blood pH and pCO₂ in status asthmaticus. J. Allergy 36, 514, 1965.
- Zaid, G. & Beall, G. N.*: Bronchial response to beta adrenergic blockade. New. Eng. J. Med. 275, 580, 1966.
- Zaid, G. & Beall, G. N.*: The effect of beta adrenergic blockade on the bronchial response to histamine and metacholine. J. Allergy 37, 101, 1966.

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.