Acta allergologica, 1954, VII, 14–49

L'A.C.T.H. ET LA CORTISONE DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES ALLERGIQUES RESPIRATOIRES[1]

Par

PASTEUR VALLERY-RADOT, C. LAROCHE et P. MILLIEZ

Paris.

Depuis leur découverte, en 1949, la corticotrophine hypophysaire (A.C.T.H.) et la cortisone ont été employées dans la plupart des maladies allergiques et, en particulier, dans l'asthme et les coryzas spasmodiques.

Ces hormones agissent sur les états allergiques d'une façon encore obscure. N'entravant pas les processus anaphylactiques, il est vraisemblable qu'elles modifient les tissus qui répondent au conflit antigène-anticorps par des réactions inflammatoires: elles inhibent ces réactions, de sorte que l'organisme sensibilisé devient indifférent à l'allergène tant qu'il se trouve sous l'influence du traitement hormonal.

Les effets de ces hormones seront donc très passagers et l'on ne doit pas en attendre une action de fond sur l'affection allergique.

Au cours de cette brève revue générale, nous exposerons successivement les résultats obtenus avec l'A.C.T.H. et la cortisone dans le traitement de l'asthme, du syndrome de Loeffler et des coryzas spasmodiques.

---

[1] Rapport présenté au 2e Congrès européen d'allergie. Copenhague. Mai 1953.

L'ASTHME

Dès 1949, *Bordley* obtint d'excellents résultats dans 7 cas d'asthme résistant à toute thérapeutique. L'âge des malades variait de 26 à 63 ans; la durée de leur asthme était de 5 à 23 ans. Des injections d'A.C.T.H., à des doses totales de 360 à 755 milligrammes, réparties en 11 à 21 jours, firent disparaître tous les symptômes asthmatiques chez 6 sujets; le 7ème malade fut amélioré, mais les râles bronchiques persistèrent. *Bordley,* dans son mémoire, signalait une disparition presque totale des polypes nasaux chez deux malades, tandis que les tests cutanés au pollen ou à d'autres antigènes n'étaient pas modifiés.

Quelques semaines après ce travail initial, *Bram Rosc* publia 6 cas d'asthme irréductible traités par l'A.C.T.H.; il avait obtenu 4 rémissions complètes, la plus longue ayant été de 30 jours.

Deux ans plus tard, *Bordley* rapportait une statistique de 60 cas d'allergie respiratoire traités par l'A.C.T.H. Il confirmait l'action de l'A.C.T.H. sur les symptômes asthmatiques et sur les formations polypoides des fosses nasales qui peuvent disparaître en deux semaines. Le recul de deux ans lui permettait de souligner la brève durée des rémissions qui ne durèrent que deux à douze semaines, sauf dans deux cas.

Ces constatations ont été, dans l'ensemble, vérifiées par de nombreux auteurs et par nous-mêmes. L'A.C.T.H. et la cortisone sont les médications les plus actives que nous possédions actuellement dans les asthmes graves.

L'énumération des très nombreuses publications parues depuis quatre ans sur ce sujet serait fastidieuse. Nous essaierons plutôt, dans ce rapport, de fixer le mode d'emploi de l'A.C.T.H. et de la cortisone, d'exposer les résultats que l'on peut en attendre dans les diverses formes d'asthme et d'en apprécier les limites et les dangers.

I. TRAITEMENT DE L'ETAT DE MAL

Généralités.

L'A.C.T.H. et la cortisone semblent douées d'une activité à peu près égale dans le traitement de l'état de mal asthmatique.

Bram Rose a obtenu des résultats plus complets, plus rapides, et des rémissions plus prolongées avec l'A.C.T.H., mais cet avis n'est pas partagé par tous les auteurs, surtout depuis l'utilisation de la cortisone par voie buccale.

Certains asthmatiques sont améliorés par l'A.C.T.H. après échec de la cortisone (*Carey, Feinberg, Segal*) ; nous avons observé ce fait chez 3 malades.

A l'inverse, on peut obtenir des résultats favorables avec la cortisone, là où l'A.C.T.H. a échoué (2 cas de *Franklin*), mais cette éventualité paraît beaucoup plus rare que la première.

On a voulu prévoir l'efficacité de l'A.C.T.H. par l'effet de cette hormone sur les éosinophiles du sang circulant (test de Thorn), mais les résultats sont beaucoup trop inconstants pour que l'on puisse avoir par cette épreuve un critère certain.

Nous avons effectué le test de Thorn chez 19 asthmatiques : nous n'avons obtenu une chute d'au moins 50 % des éosinophiles que dans 10 cas et il n'y avait pas de parallélisme entre la chute des éosinophiles et l'amélioration thérapeutique. De ce fait, nous considérons qu'un test de Thorn négatif ne doit pas empêcher d'entreprendre un traitement par l'A.C.T.H. mais, inversement, un test positif ne peut assurer à l'avance le succès de la thérapeutique. Les *Friedlander, Segal,* ont également constaté des échecs malgré une chute notable de l'éosinophilie sanguine au cours de traitements par l'A.C.T.H.

Bien que l'excrétion urinaire des 11 oxystéroïdes permette de suivre la réponse cortico-surrénale, *Stanley* n'a pas observé de parallélisme entre l'efficacité de la cure d'A.C.T.H. et l'augmentation de cette excrétion.

D'autres paradoxes sont à signaler. Nous avons obtenu

chez une addisonienne asthmatique un succès remarquable de l'A.C.T.H. sur l'asthme; chez la même malade, la cortisone était sans action sur l'asthme mais agissait sur le syndrome addisonien. Ce fait montre bien que l'A.C.T.H. a un effet biologique différent de la cortisone et qu'elle n'agit pas seulement en provoquant la sécrétion de cette hormone. D'où la conclusion qu'en cas d'échec d'une des hormones, on devra toujours essayer l'autre hormone.

A.C.T.H.

La corticotrophine peut être injectée soit par voie intramusculaire, soit par perfusion intraveineuse. La voie intramusculaire est la plus souvent employée. *Debré* a proposé récemment la voie intradermique.

Les *injections intramusculaires* doivent être répétées toutes les six heures à des doses quotidiennes de 100 à 150 mgr. pendant les premiers jours. La dose d'attaque est continuée pendant trois à quatre jours, puis abaissée graduellement dès que l'on a obtenu une sédation des symptômes asthmatiques.

La durée moyenne de la cure d'A.C.T.H. est d'une dizaine de jours. La dose totale est comprise entre 500 et 1.000 mgr., mais est très variable suivant les malades.

Il faut toujours essayer d'obtenir la disparition complète de la dyspnée et des râles avant de suspendre la médication; sinon, la rechute est rapide.

Il n'y a pas de rapport entre la dose totale d'A.C.T.H. et la durée de la rémission; il est donc inutile de prolonger la dose d'attaque après la disparition totale des signes d'asthme.

En cas d'échec partiel, au bout de 3 à 4 jours, on devra essayer des doses plus fortes, 200 mgr. par jour par exemple. Il n'est pas rare d'obtenir ainsi un effet favorable.

Quand, après quelques jours, l'action de l'A.C.T.H. s'avère nulle, il n'y a pas lieu de continuer la médication.

Dans certains cas, les symptômes asthmatiques reparaissent, sous forme de légères crises dyspnéiques, dès que l'on

diminue les doses au-dessous d'une dose-seuil, variable avec chaque malade: on est alors amené à poursuivre le traitement plus ou moins longtemps. Comme nous le verrons plus loin, divers auteurs ont proposé des cures très prolongées d'A.C.T.H., à faibles doses, dans les cas les plus récidivants.

On a utilisé des suspensions d'A.C.T.H. dans des solvants-retards: les injections peuvent être espacées toutes les 24 ou 48 heures. *Shulman* a obtenu ainsi de très bons résultats dans 7 cas d'asthme. La réponse clinique fut aussi complète et aussi rapide qu'avec la solution aqueuse d'A.C.T.H.

La *voie intraveineuse,* proposée par *Renold* et *Gordon* en 1951, est utilisée dans certains centres; elle permet de réduire beaucoup les doses d'A.C.T.H. mais est d'application plus difficile que la voie intramusculaire.

L'A.C.T.H. est dissoute dans une solution glucosée à 50 gr. p. 1.000, à raison de 10 à 15 mgr. d'hormone pour un litre de solution. La perfusion est réglée de façon à injecter cette quantité en 12 heures.

On peut ajouter dans le liquide du chlorure de potassium (20 milliEq. de potassium) (*Lockey*) et de l'aminophylline (0,50 gr.).

On peut pratiquer, soit une perfusion continue pendant plusieurs jours, soit des perfusions de durée limitée pendant 8 à 12 heures par jour.

Les malades doivent être soumis à une surveillance très étroite: on note souvent une hypertension passagère et une glycosurie.

S'appuyant sur les résultats obtenus chez 60 malades, dont 35 asthmatiques, *Hampton* pense que la méthode la plus active est la perfusion continue d'A.C.T.H. D'après cet auteur, l'association d'une injection intramusculaire quotidienne entre les perfusions intraveineuses renforcerait beaucoup l'action de celles-ci.

D'après *Segal* et d'après *Mandel,* l'A.C.T.H. est cinq à vingt fois plus active par la voie veineuse que par la voie intramusculaire. Dans 28 cas, *Arbesman* n'a utilisé que des doses totales de 75 à 220 mgr. en 6 à 14 jours. Chez 25 malades,

Mandel a obtenu des résultats excellents, sans échec, avec des doses quotidiennes de 5 à 10 mgr., injectées en 8 à 20 heures.

Les doses d'attaque varient pour *Hampton* entre 10 et 30 mgr. par jour. L'action sur la dyspnée est plus rapide qu'avec les injections intramusculaires. *Hampton* a observé chez tous les malades une chute des éosinophiles circulants supérieure à 50 % après 24 heures et la disparition presque totale de ces éléments entre le 1er et le 4e jour du traitement. Le dosage des 17 cétostéroïdes a révélé une augmentation nette de l'excrétion urinaire de ces hormones dès la 24e heure chez 5 malades; elle s'accentua encore après 4 jours de traitement.

Coste et *Delbarre* ont obtenu, après des perfusions intraveineuses de 2 à 10 mgr. d'A.C.T.H., des excrétions urinaires de 800 à 1.000 γ de cortisone, alors que 100 mgr. d'A.C.T.H. injectés par voie intramusculaire provoquaient des excrétions bien inférieures (moyenne: 609 γ).

Bien que les doses employées soient très faibles, *Hampton* signale la fréquence des signes d'épuisement surrénal (asthénie) dans les jours qui suivent l'arrêt des perfusions d'A.C.T.H. Il conseille donc de faire suivre ce traitement par une cure de cortisone.

Il nous semble que l'on puisse conclure que les difficultés d'application de cette technique la feront réserver aux cas d'urgence, où il faut obtenir une sédation de la dyspnée en quelques heures.

La *voie intradermique,* proposée récemment par *Debré,* utilise une solution concentrée d'A.C.T.H., contenant 2 mgr. d'hormone pour 1/10 cc. de sérum salé physiologique.

On pratique une ou plusieurs injections, de 2/10 cc. chacune. Les doses quotidiennes ne dépassent pas 10 à 30 mgr. chez l'enfant. Cette voie intradermique permettrait donc de réduire beaucoup les doses utilisées d'ordinaire par la voie intramusculaire.

L'action de l'A.C.T.H. introduite par voie intradermique est plus prolongée que lorsqu'on utilise la voie intramusculaire:

la fréquence des injections peut donc être réduite à deux par jour.

Nous avons utilisé la voie intradermique chez plusieurs malades avec des résultats inconstants. On observe assez souvent des réactions locales un peu douloureuses aux points d'injection. La résorption du liquide nous a semblé très variable, si l'on en juge par les effets cliniques.

Signalons enfin les essais d'administration d'A.C.T.H. par *voie respiratoire.* Dans 3 cas d'asthme, *Grau* a obtenu avec des aérosols d'A.C.T.H. des effets analogues à la voie intramusculaire. La chute des éosinophiles circulants a prouvé, chez 9 sujets, dont 6 normaux, l'absorption satisfaisante du produit.

La solution utilisée contenait 30 mgr. d'A.C.T.H. dans 2 cc. d'eau distillée. La pulvérisation était obtenue par un courant d'oxygène sous pression.

Cortisone.

Cette hormone peut être administrée, soit en injections intramusculaires, soit par voie buccale.

La dose d'attaque, dans l'état de mal asthmatique, varie entre 150 et 200 mgr. par jour, administrés en trois ou quatre fois. Cette dose est poursuivie pendant trois ou quatre jours jusqu'à la sédation de la dyspnée. On diminue ensuite graduellement les doses à 100 puis 75 et 50 mgr., comme pour la corticotrophine. La dose totale est en général un peu plus élevée que pour l'A.C.T.H. et se situe entre 1000 et 2000 mgr. administrés en une à deux semaines.

La *voie buccale* semble aussi efficace que la voie parentérale. La rapidité d'action serait même ainsi augmentée (*Schwartz, Friedlander*), si l'on en juge par la chute des éosinophiles du sang et par les symptômes cliniques. La voie buccale serait donc particulièrement indiquée dans l'état de mal asthmatique.

Chez 25 malades, dont 12 atteints d'état de mal asthmatique très grave, *Franklin* a fait 70 cures de cortisone et d'A.C.T.H.: 25 cures de cortisone par voie intramusculaire, 22 cures de cortisone *per os* et 23 cures d'A.C.T.H. par voie intramusculaire: la moitié des malades ont été améliorés dès

le premier jour avec la cortisone *per os* ou avec l'A.C.T.H. par voie intramusculaire; les injections de cortisone n'ont d'ordinaire donné le même résultat que le troisième jour.

Si la cortisone semble plus rapidement active par la voie buccale que par la voie intramusculaire, par contre la durée d'action de la cortisone *per os* serait courte: l'effet thérapeutique serait épuisé au bout de 24 heures (*Franklin*).

Les rechutes, d'après *Franklin,* seraient souvent rapides dans les asthmes traités par la cortisone *per os.* Chez 7 malades, la dyspnée a réapparu dès la cessation du traitement. A l'opposé, chez les malades traités par des injections de cortisone, la durée de la rémission a toujours été supérieure à sept jours (*Franklin*).

La dose quotidienne doit être d'abord fractionnée en trois prises (toutes les 8 heures); au bout de quelques jours, on pourra se limiter à deux prises (toutes les 12 heures).

La cortisone est bien supportée par les muqueuses digestives; on n'observe pas d'intolérance gastrique.

Chez les sujets qui ne sont pas améliorés par la cortisone *per os,* il existerait peut-être un trouble de l'absorption du produit par la muqueuse digestive; il faut alors essayer les injections intramusculaires: les *Friedlander* ont obtenu un succès, sans augmenter les doses de cortisone, en modifiant simplement la voie d'introduction du médicament.

La *voie respiratoire* a été proposée par quelques auteurs dans l'intention de diminuer les doses et d'éviter ainsi les accidents d'hypercorticisme.

Gelfand, utilisant la cortisone par aérosols, a obtenu de très bons résultats dans 4 cas d'asthme sur 5. Par contre, *Baldwin* paraît très déçu par cette méthode.

Dill, pulvérisant dans les fosses nasales une solution de cortisone dans les cas d'asthme avec rhinite spasmodique, a observé une diminution de la sécrétion nasale, un affaissement de la muqueuse et une amélioration des symptômes asthmatiques.

Mac Kinley a proposé l'instillation de cortisone (25 mgr. dans 2 cc. d'eau) dans la trachée: il utilise une canule de Luken après anesthésie pharyngo-trachéale ou il pratique une instillation endo-bronchique du produit par une sonde sous contrôle du bronchoscope; l'instillation est répétée trois fois, à deux jours d'intervalle. Ces deux techniques lui ont donné des résultats analogues dans 8 cas d'asthme: il a obtenu un échec; chez 2 malades une disparition totale

de la dyspnée et des signes d'auscultation, avec des rémissions de deux et quatre mois; 5 autres asthmatiques ont été très améliorés pendant des périodes de deux semaines à plusieurs mois. D'après l'auteur, les heureux effets sont bien dus à la cortisone et non à l'anesthésie locale car celle-ci aurait plutôt tendance à aggraver les crises d'asthme. L'application locale de cortisone amènerait une régression de l'œdème bronchique qui explique en grande partie la dyspnée des asthmatiques.

Ces techniques, si intéressantes soient-elles du point de vue pathogénique, ne paraissent applicables que dans des cas exceptionnels.

Association d'A.C.T.H. et de Cortisone.

On a proposé d'alterner A.C.T.H. et cortisone pour neutraliser les effets respectifs de ces hormones sur la corticosurrénale. On pourrait prévenir ainsi une insuffisance surrénale transitoire.

Hampton prescrit, après les perfusions intraveineuses d'A.C.T.H., une cure de cortisone (500 mgr. environ en six à huit jours) : il éviterait ainsi l'asthénie et la sensation de « tête vide », qui apparaît deux à cinq jours après l'arrêt des injections d'A.C.T.H., au cours de la période de sevrage hormonal.

Chez 10 malades, nous avons fait suivre la cure d'A.C.T.H. d'injections de cortisone pendant trois à cinq jours: il ne nous a pas semblé que cette technique fût particulièrement utile.

Conclusion sur l'emploi des deux hormones dans la pratique.

Les injections intramusculaires d'A.C.T.H. et l'administration de cortisone *per os* sont actuellement les technique les plus employées dans le traitement de l'état de mal asthmatique. Ces deux produits ont une activité à peu près égale, mais ne donnent pas toujours des résultats identiques chez les mêmes sujets. En cas d'échec d'une des deux hormones, on devra donc essayer la seconde.

Les doses d'attaque doivent être assez élevées (100 à 150 mgr. d'A.C.T.H. ou 150 à 200 mgr. de cortisone). La durée de la cure dépendra des résultats cliniques.

Les injections intraveineuses d'A.C.T.H. seront réservées aux formes graves, nécessitant une action très rapide du médicament.

II. RESULTATS DANS L'ETAT DE MAL

A. *Résultats immédiats.*

L'A.C.T.H. et la cortisone ont une action très rapide dans la plupart des cas d'état de mal asthmatique. Dans notre statistique personnelle, nous avons observé, sur 59 malades, 35 fois une disparition totale de la dyspnée et 18 fois une amélioration plus ou moins nette, seulement 6 échecs. Les résultats apportés par les divers auteurs sont analogues; la proportion des échecs est en général très faible: 1 échec sur 11 cas (*Harvier*) ; 2 sur 27 (*Segal*) ; 4 sur 50 (*Shulman*) ; 3 sur 21 (*Friedlander*) ; 2 sur 25 (*Franklin*) etc. . . .

Dans les cas favorables, l'action de ces hormones se manifeste souvent très vite, entre la quatrième et la vingt-quatrième heure. La dyspnée s'atténue progressivement. Elle disparaît souvent dès le deuxième ou le troisième jour. Il est fréquent de constater encore, pendant quelques jours de petites crises dyspnéiques, en particulier nocturnes, mais tous les symptômes fonctionnels disparaissent avant le septième jour. Les malades ressentent un soulagement remarquable et retrouvent l'appétit et le sommeil. On note souvent une reprise du poids, en l'absence de tout oedème, et une euphorie qui est liée à l'action propre de l'A.C.T.H. sur le système nerveux.

Une persistance de la dyspnée sans atténuation au-delà du troisième jour doit être considérée comme la preuve d'un échec. Il faut, dans ces cas, soit augmenter la dose d'attaque si on avait utilisé une dose assez faible, soit utiliser l'autre hormone.

Les sibilances pulmonaires persistent, en général, quelques jours après la disparition totale de la dyspnée. Les symptômes bronchiques disparaîtraient plus vite et plus complètement lorsqu'on associe des antibiotiques au traitement hormonal (*Segal*).

L'expectoration diminue souvent dès les premiers jours et peut se tarir avec une rapidité étonnante: chez trois malades d'*Harvier,* dont l'expectoration quotidienne atteignait plus de 150 cc., l'assèchement des bronches fut total dès le troisième jour de la cure. Nous avons observé le plus souvent, pendant le traitement, une diminution ou une disparition totale de l'expectoration.

Cette action sur l'expectoration s'explique par la disparition très rapide de l'oedème des muqueuses bronchiques sous l'effet de l'A.C.T.H.

Dans certains cas, cependant, la bronchorrhée devient plus abondante et prend un aspect muqueux et fluide avant de disparaître.

On ne constate plus d'éosinophiles dans l'expectoration dès le deuxième jour du traitement.

On observe souvent une disparition de l'obstruction nasale et un affaissement de la muqueuse pituitaire dans les cas où l'asthme est associé à un coryza spasmodique.

Les radiographies pulmonaires peuvent montrer (*Harvier*) une résolution très rapide et totale des infiltrats parenchymateux que l'on observe au cours de certains états de mal (*Turiaf*).

Les tests fonctionnels respiratoires (capacité vitale, volume respiratoire maximum par minute, expansion thoracique, etc. . .) sont souvent transformés par le traitement; mais il n'y a pas un parallélisme étroit entre les résultats de ces épreuves et l'amélioration fonctionelle car les asthmatiques présentent souvent des lésions de sclérose pulmonaire et d'emphysème qui perturbent les fonctions respiratoires, en dehors de toute crise d'asthme.

Les effets immédiats de l'hormonothérapie peuvent donc être spectaculaires, mais les résultats ne sont aussi favorables que dans environ 70 % des cas, d'après la statistique d'*Evans* et *Rackeman*. Un certain nombre de malades (environ 20 %) conservent un léger essoufflement ou même de petites crises dyspnéiques pendant toute la cure. La persistance de symptô-

mes subjectifs ou de sibilances doit faire craindre une rechute presque immédiate après l'arrêt du traitement.

Il existe des échecs de l'A.C.T.H. et de la cortisone. On trouve même dans la littérature un certain nombre de morts survenues pendant ces traitements. Les autopsies ont montré dans ces cas les lésions habituelles de l'état de mal asthmatique mortel: obstruction complète des bronches par du mucus très dense et hypersécrétions holocrines des cellules épithéliales de la paroi bronchique (*Mahoudeau; Less*). *Mahoudeau* signale l'absence à peu près totale de cellules éosinophiles dans les sécrétions bronchiques.

L'origine de ces morts doit être discutée: l'hormonothérapie en est-elle responsable ou l'issue fatale est-elle survenue du fait de l'état de mal?

De tous les travaux publiés on peut *conclure* que l'A.C.T.H. ou la cortisone permettent de supprimer très rapidement et complètement l'état de mal asthmatique dans environ deux tiers des cas. Dans un certain nombre de cas, ces traitements hormonaux ont une action moins spectaculaire. Les échecs complets sont rares.

B. *Résultats à distance.*

Les effets à distance de l'hormonothérapie sont beaucoup moins heureux que les résultats immédiats. La durée des rémissions est en moyenne assez courte.

Au cours du traitement, la persistance de petites crises dyspnéiques ou de sibilances pulmonaires peut faire prévoir une rechute presque immédiate après la cessation du traitement; mais, même chez des sujets qui avaient complètement bénéficié de la cure d'A.C.T.H. ou de cortisone, des rechutes rapides peuvent s'observer. Il est donc impossible de prévoir la durée de la rémission de l'asthme. Elle varie avec chaque malade et peut varier, chez le même sujet, lors de cures successives d'A.C.T.H. ou de cortisone.

La rechute est, le plus souvent, assez précoce. Sur 40 des malades que nous avons pu suivre, 13 seulement n'ont pas eu de rechute pendant plus de deux mois.

Sur 50 malades traités par l'A.C.T.H., *Shulman* a observé des rémissions échelonnées entre 3 jours et 10 mois, avec une moyenne de 65 jours.

Franklin a pratiqué 70 cures d'A.C.T.H. ou de cortisone chez 25 malades: il n'a obtenu que 7 rémissions d'une durée supérieure à 15 jours.

Segal a pratiqué 142 cures de cortisone ou d'A.C.T.H. chez 101 malades atteints d'asthme très rebelle. Après 82 cures d'A.C.T.H. injectée par voie intramusculaire, il a observé 23 rechutes avant deux semaines et seulement 20 rémissions supérieures à un mois; les 39 autres malades ont rechuté la troisième ou la quatrième semaine. Les perfusions intraveineuses d'A.C.T.H. ont donné souvent à *Segal* des résultats plus durables: il a constaté, sur 60 cures, 10 rechutes avant la deuxième semaine, 15 rechutes entre la deuxième et la quatrième semaine et 35 rémissions de plus d'un mois.

La durée de la rémission est parfois très courte après les cures de cortisone *per os*. Après les injections de cortisone, les rechutes ne surviennent guère avant le septième jour si l'on a obtenu une disparition presque totale des signes respiratoires.

La rechute n'est guère retardée par l'augmentation de la dose d'attaque ou de la dose totale d'hormone, à condition d'employer des doses suffisantes. *Shulman* n'a jamais observé de rémission prolongée avec des doses totales inférieures à 430 mgr. ou avec des traitements trop courts, au dessous de cinq jours.

La prolongation du traitement après la disparition totale des signes d'auscultation ne saurait retarder la rechute.

Il n'y a pas de rapport entre, d'une part, l'abaissement du taux des éosinophiles et, d'autre part, l'effet du traitement ou la date de la rechute. Après la cessation du traitement, l'éosinophilie sanguine augmente très rapidement; elle peut atteindre son taux antérieur ou même dépasser celui-ci sans que réapparaisse la dyspnée.

Les rechutes après traitement par A.C.T.H. ou cortisone, dans les cas où la durée de la rémission a été assez longue, ne nous paraissent pas plus graves que si le malade n'avait pas été traité par l'une de ces hormones. Par contre, lorsque l'asthme réapparaît très peu de temps après la fin de la cure, au cours de la période de sevrage hormonal, il peut présenter une gravité toute particulière.

L'étiologie de l'asthme modifie-t-elle les résultats du traitement hormonal?

Bram Rose a obtenu des résultats différents dans les asthmes de cause interne et dans les asthmes de cause externe. Dans 23 cas d'asthme de cause interne (asthmes d'apparition tardive, sans facteur allergique décelable), l'effet immédiat du traitement fut rapide et en général complet; les rémissions n'ont pas dépassé trois à cinq semaines. Dans 19 cas d'asthme de cause externe (asthmatiques ayant des cutiréactions positives à divers allergènes ou présentant des antécédents familiaux allergiques), il y eut plusieurs échecs malgré l'emploi de doses élevées d'A.C.T.H.; mais les rémissions ont été plus prolongées, atteignant neuf mois dans un cas.

Nos observations ne confirment pas ces constatations de *Bram Rose.*

Le pourcentage d'améliorations a été exactement le même chez 15 sujets qui présentaient des antécédents allergiques ou chez lesquels nous avions décelé par les tests cutanés une allergie protéinique et chez 18 autres dont l'asthme n'avait pas une origine allergique.

L'âge des malades n'intervient pas dans notre statistique; les sujets jeunes n'ont pas été améliorés plus souvent ni de façon plus prolongée que les sujets âgés.

L'ancienneté de l'asthme ne semble pas intervenir davantage. La plupart de nos malades étaient atteints d'asthme depuis fort longtemps: dans l'un de nos cas, 33 ans. Le résultat

fut aussi bon dans ces asthmes vieillis que dans les asthmes récents.

Les asthmes très récents paraissent pourtant particulièrement sensibles au traitement hormonal et, bien que l'on sache combien il est difficile de faire un pronostic dans l'asthme, on peut espérer chez eux des rémissions prolongées. Il faut donc se demander si, dans des asthmes prenant d'emblée une allure grave, il n'y aurait pas intérêt à utiliser précocement l'A.C.T.H. ou la cortisone.

On peut *conclure* que la durée de la rémission après le traitement est imprévisible. Elle ne dépend ni de l'étiologie de l'asthme, ni des doses du produit employé, ni de la durée du traitement hormonal.

Les rechutes ont amené les auteurs à pratiquer des cures multiples d'A.C.T.H. ou de cortisone ou à prolonger l'action de ces hormones par des doses faibles d'entretien, de façon continue ou intermittente. C'est ce que nous allons envisager.

C. *Action des cures multiples.*

Il semble qu'en général une deuxième ou une troisième cure d'A.C.T.H. ou de cortisone donne à peu près les mêmes résultats que la première cure; on observe pourtant, dans certains cas, des résistances ultérieures à l'un des deux produits, l'autre restant actif (*Bram Rose*). *Terrasse* a observé chez un malade non amélioré par la cortisone une résistance progressive à l'A.C.T.H.: la première cure donna un résultat excellent, la deuxième une amélioration peu nette, la troisième fut un échec total. De tels cas paraissent exceptionnels.

Shulman a pratiqué deux à six cures successives d'A.C.T.H. chez 15 malades: 18 fois avec la même dose que la première cure, 4 fois avec une dose inférieure et 6 fois avec une dose supérieure. Tous les malades dont la dyspnée avait été supprimée par la première cure ont ressenti le même effet lors des cures ultérieures, sauf pour un cas. Deux malades, améliorés simplement la première fois, ont

mieux répondu à la deuxième cure. La rapidité d'action du produit a été chaque fois variable. La moyenne du temps nécessaire pour voir disparaître tous les symptômes est restée de six jours pour l'ensemble des cures. La durée moyenne des rémissions est restée identique: 40 jours pour la première cure, 46 pour les suivantes, avec des variations individuelles.

Ces variations, selon les malades, ont été soulignées par *Franklin.*

Les *Friedlander* ont constaté la persistance de l'effet de l'A.C.T.H. et de la cortisone lors des cures successives, mais ils signalent une aggravation progressive des rechutes et un raccourcissement des rémissions.

Chez nos malades, les résultats ont été sensiblement les mêmes à chaque cure.

En résumé, l'A.C.T.H. et la cortisone conservent leur effet thérapeutique lors des cures ultérieures, avec d'assez larges variations individuelles. Il faut cependant craindre dans certains cas une aggravation de l'asthme.

L'inconvénient majeur de ces traitements répétés est l'apparition de symptômes d'hypercorticisme dans les asthmes rebelles où les cures sont très rapprochées. Il en est de même pour les traitements prolongés.

III. LES TRAITEMENTS PROLONGÉS

On a proposé des traitements prolongés pour éviter les rechutes ou pour avoir une action sur les asthmes n'ayant que partiellement bénéficié du traitement d'attaque.

Blumenthal a traité 30 cas d'asthme grave et résistant à toute thérapeutique par des cures prolongées de cortisone: après une dose d'attaque de 800 mgr. de cortisone en sept jours, il a fait ingérer trois fois par semaine 100 mgr. du produit pendant deux à trois semaines. Le traitement fut alors arrêté et, en cas de reprise de l'asthme, *Blumenthal* administra de nouveau 25 ou 50 mgr. de cortisone par jour. Après neuf semaines de ce traitement, il a obtenu une

rémission de six semaines, 2 rémissions de quatre à cinq semaines, 6 rémissions de deux à quatre semaines et 16 rechutes avant le quinzième jour.

Les résultats de ces cures prolongées avec des doses faibles de cortisone ont donc été peu satisfaisants. Ils sont identiques à ceux observés par *Segal* avec une technique analogue. Un seul malade de *Segal* a pu être soulagé pendant longtemps avec une dose quotidienne de 30 mgr. de cortisone.

Sur 9 traitements ambulatoires avec la cortisone *per os,* poursuivie pendant plusieurs mois, *Baldwin* n'a obtenu que 4 résultats satisfaisants, 3 malades ayant pu suspendre la thérapeutique. Il a observé 2 échecs complets, avec réapparition de l'état de mal malgré la cortisone, et 3 améliorations modérées.

Les *Friedlander* ont, eux aussi, fait suivre le traitement intensif à l'A.C.T.H. ou à la cortisone par des doses d'hormones plus faibles, quotidiennes, ou espacées tous les deux ou trois jours. Les résultats ont été inconstants. La dose quotidienne minimum leur a paru très variable. Elle doit être souvent augmentée au bout d'une ou deux semaines. Un traitement continu présente des dangers certains.

D'autres auteurs ont obtenu des résultats plus encourageants. *Brown* a traité 30 cas d'asthme par une dose de cortisone assez faible dès le début: 80 à 120 mgr. par jour en trois ou quatre injections. Dès l'amélioration de la dyspnée, les doses ont été espacées toutes les 12, 18 puis 24 heures; enfin, la dose quotidienne (de 30 mgr. en général) a été diminuée de 5 mgr., puis de 2 mgr. tous les deux jours. Il a pu ainsi améliorer des malades avec des quantités très faibles de cortisone, qui n'ont jamais été inférieures à 10 ou 12 mgr. tous les deux jours. La dose de cortisone était augmentée en cas de rechute. Le traitement a été poursuivi chez la plupart des malades pendant environ dix mois. La dyspnée a toujours réapparu moins de quinze jours après la fin du traitement, sauf dans les cas où on a pu supprimer l'allergène nocif ou pratiquer une désensibilisation. Les malades ont tous ressenti une certaine euphorie, ont repris du poids et de l'appétit au début du traitement, mais ces effets ont disparu avec les doses faibles de maintien.

Brown a observé une glycosurie dans deux cas et quelques petits oedèmes.

Franklin a pratiqué des traitements presque continus pendant trois mois ou plus chez 10 malades: ceux-ci ont tous été améliorés et deux ont repris une vie normale. Néanmoins, la plupart gardaient une légère dyspnée et devaient utiliser d'autres traitements.

Irwin et *Burrage, Mitchell, Arbesman* ont obtenu des résultats analogues à ceux de *Franklin.*

En France, *Turiaf* a soumis, entre mai et décembre 1952, 35 malades à des cures continues de cortisone: il s'agissait dans tous les cas d'asthmes graves, avec dyspnée permanente, ayant résisté aux autres traitements. Après une cure de 500 mgr. de cortisone en 5 jours, la dose quotidienne a été diminuée progressivement. La dose minimum efficace était administrée pendant 5 à 6 jours par semaine puis, si possible, tous les deux jours. Les doses quotidiennes se sont élevées dans certains cas à 100 mgr. et plus. Il n'y a eu que 5 échecs. La plupart des sujets ont retrouvé une activité sociale satisfaisante, mais le traitement a dû être continué sans interruption.

Dans un travail récent, *Lowell* rapporte les résultats de traitements par la cortisone poursuivis chez 19 malades de façon presque ininterrompus pendant un à trois ans. Les doses quotidiennes minimum ont varié entre 50 et 100 mgr. et les malades ont été traités pendant au moins la moitié du temps. Tous les malades, sauf deux, ont été très améliorés, mais leurs besoins en cortisone n'ont pas diminué et les auteurs pensent que le traitement devra être continué indéfiniment.

De ces diverses publications, il ressort que l'asthme peut être supprimé pendant des périodes prolongées grâce à l'ingestion continue de cortisone.

Les doses utiles sont le plus souvent assez élevées et, d'après notre expérience personnelle, dépassent généralement 50 mgr. par jour.

Nous signalerons qu'un de nos malades qui reçoit 12 mgr.

jour. Après neuf semaines de ce traitement, il a obtenu une d'A.C.T.H. par voie intradermique tous les 3 jours depuis cinq mois ne présente aucun incident et n'a pas fait de rechute.

Un autre de nos malades reçoit environ 50 mgr. par jour de cortisone depuis un an sans incident ni rechute.

Ces traitements prolongés de façon indéfinie comportent des risques très sérieux et doivent être réservés aux asthmes particulièrement graves, où la dyspnée redevient très intense dès la suppression de la cure hormonale et met la vie du malade en danger.

Deux dangers doivent être soulignés: d'une part, la fréquence des accidents d'hypercorticisme et, d'autre part, le fait que les asthmes traités par des cures prolongées de cortisone deviennent résistants à toutes les autres médications. Nous pensons qu'il y a là un écueil analogue à celui que peut faire apparaître l'abus des sympathomimétiques.

IV. ACCIDENTS

Dans les cures courtes, les accidents provoqués par l'A.C.T.H. et la cortisone sont peu fréquents, à condition de mettre les malades à un régime sans sel, de leur donner du chlorure de potassium et de prévenir les surinfections par des antibiotiques.

Dans les traitements prolongés ou après des cures multiples, on peut observer tous les accidents signalés au cours de la thérapeutique par A.C.T.H. ou cortisone.

Nous citerons seulement les plus fréquents. Ces accidents peuvent être classés schématiquement en six groupes:

1° les troubles métaboliques,
2° les surinfections,
3° les troubles de la crase sanguine,
4° les accidents allergiques, qui ne s'observent qu'avec l'A.C.T.H., la cortisone étant un stéroïde,
5° les troubles psychiques,
6° les accidents de sevrage hormonal.

1° *Troubles métaboliques.*

Tous les sujets prennent du poids pendant la cure d'A.C.T.H. ou de cortisone, mais on n'observe guère d'oedème ni de poussée hypertensive chez les sujets soumis à un régime strictement privé de sodium.

Les malades doivent être soumis à une surveillance médicale très stricte car des dérogations au régime peuvent être dangereuses, même au cours de cures très courtes: *Lowell* a observé des accidents d'oedème cérébral, avec convulsions, et d'oedème pulmonaire chez un malade qui prit des aliments salés le 11ème jour d'une cure de cortisone à la dose quotidienne de 200 mgr. Nous avons observé des accidents analogues chez une jeune malade atteinte de R.A.A. qui n'avait pas respecté son régime sans sodium.

Chez nos malades soumis à un régime privé de sodium, les augmentations de poids ont toujours été faibles. Un seul sujet a pris 5 kilos au cours d'une cure particulièrement intense et prolongée.

Nous n'avons jamais observé de poussée hypertensive, mais avons vu parfois une élévation de la maxima de 1 ou 2 cm. de mercure.

A l'opposé, chez 19 malades soumis à des cures très prolongées de cortisone, *Lowell* note une certaine rondeur du visage dans 6 cas, avec parfois de l'acné, une tendance nette à l'obésité dans 10 cas et une hypertension artérielle dans 3 cas. Il ne s'agit plus ici de rétentions de NaCl passagères, mais d'un syndrome d'hypercorticisme expérimental[1].

Des incidents d'hypokaliémie ont été observés par *Brown* dans des asthmes graves, traités auparavant par des injections répétées d'adrénaline et ayant reçu des doses élevées de sérum glucosé pour lutter contre la déshydratation. Les malades se plaignent d'asthénie et de crampes; l'électrocardiogramme révèle des troubles myocardiques (allongement de QT, dépres-

[1] Il est bien entendu que l'hypertension, l'insuffisance cardiaque et la coronarite sont des contre-indications formelles au traitement par A.C.T.H. ou cortisone.

sion de ST et de l'onde T). Aussi chez les sujets soumis au traitement hormonal faut-il toujours donner du potassium, sous forme de chlorure (2 gr. par jour) ou de citrate (3 gr), afin de prévenir ces accidents.

Les troubles du métabolisme hydro-carboné ne s'observent que pendant les perfusions intraveineuses d'A.C.T.H. (*Hampton*) et au cours des traitements très prolongés.

Le diabète ne contre-indique pas le traitement hormonal, mais la dose d'insuline doit être augmentée: elle a dû être doublée chez 2 malades de *Blumenthal.*

2° *Surinfections.*

A. Les abcès aux points d'injection sont assez fréquents lorsque la cortisone est injectée par voie intramusculaire. Ces abcès sont beaucoup plus rares avec l'A.C.T.H.

B. Les asthmatiques (bronchitiques chroniques, dilatés des bronches, scléreux pulmonaires) présentent souvent des infections pulmonaires latentes qui peuvent se développer au cours du traitement hormonal, du fait d'une diminution des processus d'immunité. Aussi les malades doivent-ils être soumis pendant le traitement aux antibiotiques (auréomycine ou terramycine).

Au cours des cures prolongées de cortisone il est difficile et peut-être inutile, du fait de la résistance acquise des germes, de soumettre les malades aux antibiotiques pendant des mois. Or, les infections pulmonaires ne sont pas rares au cours de ces cures prolongées; elles sont d'ordinaire assez latentes, mais s'accompagnent souvent d'une reprise ou d'une aggravation de l'asthme. Il sera nécessaire de faire un traitement par l'antibiotique actif sur les germes.

C. La tuberculose pulmonaire évolutive est une contre-indication formelle au traitement hormonal et, en cas de lésions fibreuses anciennes, les malades devront être soumis à des examens radiologiques et bactériologiques répétés.

3° *Perturbations de la crase sanguine.*

Les thromboses vasculaires sont peu fréquentes. Cependant *Terrasse* a observé une embolie pulmonaire avec asystolie aiguë mortelle. Chez 175 malades traités par l'A.C.T.H., *Cosgriff* a vu 11 accidents thrombo-emboliques qui sont expliqués par une hyper-coagulabilité sanguine, avec élévation du chiffre des plaquettes sanguines (*Coste*). Nous avons assisté, chez un de nos malades, au cours d'une cure de cortisone, à l'apparition d'un purpura généralisé avec syndrome abdominal aigu, oedèmes et hématuries; l'état fut particulièrement grave, mais tous ces symptômes ont disparu en quelques jours.

4° *Réactions allergiques.*

L'A.C.T.H., substance de nature protidique, peut provoquer des accidents allergiques: réactions douloureuses avec oedème et placards érythémateux aux points d'injection (Mac *Combs*), urticaire généralisée lors de la reprise du traitement, rashs maculeux ou érythémateux se reproduisant après chaque injection ou même accidents de type anaphylactique d'allure sévère: *Segal* a observé un choc grave avec dyspnée, orthopnée, cyanose, confusion mentale puis coma, une demi-heure après l'injection intramusculaire de 25 mgr. d'A.C.T.H., chez un malade qui avait subi une première cure d'A.C.T.H. une semaine auparavant; une nouvelle injection, pratiquée par erreur quelques jours plus tard, détermina des réactions encore plus graves avec état syncopal et convulsions. Des réactions fébriles ont été observées chez deux autres sujets.

Nous avons traité un asthmatique qui, après une réinjection d'A.C.T.H. au bout d'un mois de traitement discontinu, présenta immédiatement une crise dyspnéique violente et un quart d'heure après une urticaire généralisée. Les intradermoréactions étaient très fortement positives avec deux échantillons des deux spécialités d'A.C.T.H. utilisées.

5° *Troubles psychiques.*

Les psychoses les plus diverses ont été observées par la plupart des auteurs au cours des traitements par l'A.C.T.H. ou la cortisone. Ces accidents psychiques peuvent survenir dès le début du traitement, après de faibles doses de cortisone. Les troubles mentaux sont surtout fréquents lors des cures prolongées. *Baldwin* a publié deux cas de psychose dépressive survenue chez des sujets traités pendant de longs mois à la cortisone *per os*. Ces psychoses prennent souvent cet aspect dépressif. Un de nos malades s'est suicidé. Un autre a présenté des phénomènes délirants inquiétants.

Les antécédents psychiques personnels ou même familiaux constituent pour certains auteurs une contre-indication absolue.

Il serait prudent de pratiquer systématiquement des examens électro-encéphalographiques au cours des cures prolongées de cortisone, comme l'a proposé *R. Debré* chez les enfants traités pour rhumatisme articulaire aigu. Des perturbations électriques notables (ondes lentes ou pointes-ondes au repos) devraient faire suspendre le traitement.

6° *Accidents de sevrage hormonal.*

Beaucoup de malades se plaignent, quelques jours après la fin des cures d'A.C.T.H., d'une lassitude physique et psychique, et d'un malaise respiratoire sans dyspnée vraie (*Harvier*). La tension artérielle subit à ce moment une légère dépression. Ces symptômes correspondent à un épuisement passager des cortico-surrénales. Les mêmes phénomènes s'observent après les cures de cortisone, car cette hormone inhibe électivement les sécrétions hormonales surrénales.

L'une de nos malades, lors de l'arrêt brutal d'une cure prolongée à l'A.C.T.H., a présenté une hypotension, avec tachycardie et sensation de mort imminente, qui a duré trois jours et a résisté à toutes les thérapeutiques symptomatiques habituelles.

On peut observer, surtout après un arrêt trop rapide du

traitement, des crises de dyspnée très intenses (*Keiton*). Ces crises sont parfois rebelles à toutes les thérapeutiques.

Ces accidents de sevrage hormonal, particulièrement sévères, ont peut-être entraîné la mort chez deux de nos malades 27 et 34 jours après la fin de leur traitement. Le premier avait été très peu amélioré par une cure de 550 mgr. d'A.C.T.H. en onze jours. L'état de mal s'était accentué quelques jours après la suppression de l'A.C.T.H. et il est mort le 27ème jour dans un tableau de dyspnée extrême avec encombrement bronchique. L'autopsie a montré une obstruction partielle des grosses bronches par des sécretions très abondantes. Nous avons appris que ce malade s'était fait, à notre insu, des injections de morphine et d'un produit spécialisé contenant adrénaline et post-hypophyse. Le deuxième malade est décédé 34 jours après la fin du traitement: il avait été, comme le précédent, très peu amélioré par une cure de 2 gr. d'A.C.T.H. en 22 jours. Ce sujet est mort en dehors de l'hôpital; nous avons seulement su qu'il avait présenté une reprise de son état de mal peu de temps avant sa mort.

Dans ces deux cas, l'A.C.T.H. ne paraît pas avoir été directement responsable de la mort, mais on peut toutefois se demander, surtout dans le second cas où la dose d'A.C.T.H. avait été particulièrement élevée, si la gravité secondaire de l'asthme n'est pas liée au sevrage hormonal.

Des morts subites ont été signalées chez des malades traités quelques jours avant par la cortisone ou par l'A.C.T.H.

Ces accidents doivent inciter à la plus grande prudence: les malades seront surveillés pendant plusieurs semaines après le traitement hormonal et, en cas d'incidents de cette nature, on n'hésitera pas à instituer une nouvelle cure d'A.C.T.H. ou de cortisone.

On a essayé d'éviter les accidents en diminuant très progressivement les doses d'A.C.T.H. ou de cortisone ou en administrant de l'acide ascorbique (*Randolph*).

LE SYNDROME DE LOEFFLER

Nous avons signalé que l'A.C.T.H. et la cortisone faisaient disparaître rapidement les infiltrats parenchymateux qui accompagnent certains états de mal asthmatique. Ces infiltrats, bien étudiés récemment par *Turiaf,* se présentent sous la forme de pneumopathies aiguës, avec fièvre, point de côté, et subite aggravation de la dyspnée et de la toux. L'examen hématologique révèle une leucocytose élevée et surtout une proportion très forte de polynucléaires éosinophiles. L'examen cytologique des crachats décèle également de nombreuses cellules éosinophiles.

Ces bronchopathies ne sont pas influencées par la pénicilline, mais peuvent guérir rapidement sous l'effet d'un antihistaminique ou de l'A.C.T.H.

Ces manifestations allergiques pulmonaires ou pleuropulmonaires rentrent dans le cadre du syndrome de Löffler.

Les mêmes résultats thérapeutiques s'observent dans les syndromes de Löffler, en dehors de la maladie asthmatique.

La première observation de syndrome de Löffler traité par l'A.C.T.H. a été rapportée en 1950 par *Herbert,* de *Vries* et *Rose.* Leur malade présentait des infiltrats pulmonaires et une leucocytose (22.000 globules blancs) avec éosinophilie élevée (37 %). Quatre injections de 40 mgr. d'A.C.T.H. (toutes les heures et demie) provoquèrent une chute rapide de la leucocytose et surtout du taux des éosinophiles qui tomba de 2865 par mm^3 à 54 seulement à la dixième heure. Le malade ressentit, dès la 24ème heure, une amélioration fonctionnelle notable et les radiographies successives montrèrent une disparition rapide des infiltrats, en cinq jours.

Schwartz a publié en 1952 un résultat analogue dans un syndrome d'origine probablement allergique où s'observaient des infiltrats pulmonaires transitoires avec éosinophilie sanguine, des phénomènes bronchiques paroxystiques de type asthmatique, des crises de coryza spasmodique, des troubles cardio-vasculaires, du purpura et des arthralgies. La cortisone, injectée à la dose quotidienne de 200 mgr. pendant 5 jours,

puis à des doses progressivement décroissantes, amena une amélioration clinique rapide et fit disparaître les infiltrats pulmonaires en moins de deux semaines.

L'A.C.T.H. et la cortisone ont donc une action très rapide sur les infiltrats pulmonaires avec éosinophilie sanguine, que l'on peut ranger dans le syndrome de Löffler.

LES RHINITES ALLERGIQUES

I. POLLINOSES

Randolph et *Rollins* ont apporté à la première Conférence sur l'A.C.T.H., en 1950, les premiers résultats obtenus avec cette hormone dans les pollinoses.

Ils avaient traité 4 cas d'allergie à l'ambrosia (ragweed). Ils obtinrent trois disparitions complètes du coryza pendant toute la période de rhume des foins. Dans le 4ème cas, les symptômes réapparurent quatre jours après l'arrêt du traitement.

Les résultats ne sont pas toujours aussi satisfaisants: dans 8 cas de rhume des foins associé à un asthme saisonnier, *Zeller* a observé 3 succès et 5 échecs partiels. D'après cet auteur, les doses d'A.C.T.H. ne doivent pas être inférieures à 100 mgr. par jour pendant le traitement d'attaque et à 60 mgr. pendant la cure d'entretien. Les symptômes asthmatiques cèdent plus vite et plus complètement que le coryza. La rechute est souvent très rapide après cessation du traitement, si celui-ci est arrêté avant la fin de la période pollinique.

Des résultats analogues ont été rapportés par *Carrier* dans trois cas de rhume des foins avec asthme. La cortisone eut moins d'action sur les symptômes nasaux que sur la dyspnée. Les rechutes furent très rapides après arrêt du traitement.

Koelsche a traité 6 rhumes des foins avec des doses de 50 à 200 mgr. de cortisone, pendant 17 à 21 jours. Il a obtenu 5 améliorations plus ou moins nettes. Deux autres malades re-

çurent de l'A.C.T.H. à des doses variables, atteignant 100 mgr. par jour; l'un fut très amélioré, l'autre peu.

Rappaport étudia 34 cas de pollinose à l'ambrosia; 8 servirent de témoins et 26 reçurent 60 mgr. d'A.C.T.H. pendant 4 jours; 9 seulement ont été améliorés et les résultats lui paraissent peu concluants; mais les doses étaient peut-être insuffisantes.

Les *Friedlander* ont traité 32 cas de rhume des foins par l'A.C.T.H. et la cortisone. Trois malades hospitalisés, recevant 100 mgr. d'A.C.T.H. par jour, ont été améliorés dès le premier jour; tous les symptômes avaient disparu avant le 4ème jour; les cures, de 400 à 485 mgr. en 6 jours, n'ont pas été suivies de rechute pendant la saison du rhume des foins. Chez 16 malades non hospitlisés, recevant une faible dose d'A.C.T.H. (25 mgr. par jour pendant une semaine), ces auteurs eurent 14 échecs et 2 améliorations, un seul malade fut soulagé pendant toute la saison. Cinq malades non hospitalisés reçurent 100 mgr. de cortisone par voie intramusculaire quotidiennement pendant 7 jours, puis des doses plus faibles pendant 1 à 10 jours: 1 malade fut complètement soulagé pendant toute la saison et 2 furent très améliorés, mais seulement pendant le traitement. Huit malades furent traités par l'ingestion quotidienne de 100 mgr. de cortisone: 6 furent très améliorés en 4 à 8 heures et 2 soulagés moins nettement; il n'y eut pas de rechute après arrêt de la cortisone, mais à ce moment la quantité de pollen dans l'atmosphère n'était pas élevée. Les meilleurs résultats ont donc été obtenus par l'ingestion de cortisone; on ne peut guère tenir compte des cures d'A.C.T.H. chez les malades hospitalisés car ils étaient soustraits aux allergènes nocifs.

Schwartz a traité 25 cas de pollinose (à l'ambrosia) après échec des antihistaminiques et des cures de désensibilisation. La cortisone fut administrée par voie buccale à la dose de 100 mgr. par jour, du 25 août au 8 septembre 1951, c'est-à-dire pendant toute la période où l'index de pollen était très élevé. La cure fut bien supportée dans 24 cas sur 25; des vertiges avec nausées et vomissements firent suspendre la traitement

dans 1 cas. L'effet fut remarquable dans 21 cas sur 25, avec 3 échecs seulement. L'amélioration des symptômes fut ressentie très rapidement, une à soixante-douze heures après la première ingestion et l'effet maximum fut obtenu en trois jours. La plupart des malades ont pu reprendre une activité physique satisfaisante. Après arrêt de la cortisone, le coryza est réapparu chez 15 malades en moins de deux jours.

La cortisone, à doses suffisantes, peut donc atténuer ou faire cesser le rhume des foins, mais l'effet est purement symptomatique et disparait dès la suppression de l'hormone.

II. CORYZAS SPASMODIQUES APERIODIQUES

Des résultats analogues ont été observés dans les coryzas spasmodiques: *Bram Rose* a obtenu 6 améliorations sur 8 cas traités par l'A.C.T.H. ou la cortisone. L'occlusion nasale a disparu et les malades ont retrouvé l'odorat; la muqueuse nasale s'est affaissée dans tous les cas et les polypes nasaux ont souvent diminué de volume; ils n'ont jamais disparu complètement et ont repris leur volume antérieur moins de deux mois après la fin du traitement.

Thorn a obtenu, avec 40 mgr. d'A.C.T.H. par jour, un succès immédiat dans un cas de coryza spasmodique chronique évoluant depuis deux ans. Une cure de 10 jours a donné une rémission de plus de trois mois.

Koelsche a observé de bons résultats dans 5 cas de rhinite allergique traités par la cortisone ou l'A.C.T.H. Les rémissions ont duré de quelques jours à cinq semaines.

Dill et *Bolstad* ont utilisé la cortisone par voie locale: ils pulvérisent toutes les demi-heures et 4 heures par jour une solution de cortisone diluée au quart. Dans 12 cas sur 25, ils ont obtenu une disparition de l'occlusion nasale et de la rhinorrhée. Six malades ont été peu améliorés. Il y eut 7 échecs totaux. Dans les cas favorables, le traitement a été continué, sous forme de quatre pulvérisations par jour, pendant plusieurs mois. Les polypes nasaux ont diminué de volume ou

ont disparu et l'oedème de la muqueuse a régressé dans tous les cas.

Bordley a utilisé localement une solution de cortisone (8 mgr. par cc.) et a obtenu également une régression de polypes nasaux en trois semaines.

Les effets de la cortisone sur les muqueuses respiratoires ont été très étudiés par *Bordley:* la muqueuse nasale s'amincit sous l'influence de la cortisone; elle prend une couleur rose et se recouvre d'une couche fine de mucus clair. Les polypes deviennent roses, s'affaissent et peuvent disparaître. Les formations lymphoïdes naso-pharyngées prennent une coloration rose et se distinguent nettement de la muqueuse avoisinante. Enfin, on peut noter une réparation des plages atrophiques et une cicatrisation des ulcérations.

Rappoport a pratiqué des biopsies de la muqueuse nasale après le traitement cortisonique. Il n'a pas noté de modifications importantes par comparaison avec des sujets témoins. En particulier, l'infiltration de la sous-muqueuse par des lymphocytes, des plasmocytes et des cellules éosinophiles est restée inchangée.

En conclusion, les rhinites allergiques, périodiques ou apériodiques, peuvent être influencées par la cortisone ou l'A.C.T.H., mais de façon moins rapide et moins constante que la dyspnée asthmatique.

Dans le rhume des foins, la rechute est presque toujours immédiate si les sujets restent soumis après le traitement aux allergènes polliniques.

Dans les coryzas apériodiques, les rémissions peuvent durer de quelques jours à plusieurs mois.

Il faut donc réserver le traitement hormonal aux formes très sévères de rhinites allergiques. Le problème est le même que pour l'asthme puisque les effets du traitement hormonal sont transitoires et restent purement symptomatiques.

CONCLUSIONS

La lecture des travaux publiés sur l'A.C.T.H. et la cortisone et notre expérience personnelle nous permettent de conclure que le traitement par ces deux hormones constitue un progrès considérable dans la thérapeutique des affections allergiques de l'arbre respiratoire.

Cependant on ne saurait oublier que ces médications nouvelles n'ont qu'une action symptomatique et transitoire : si les résultats obtenus sont dans la majorité des cas spectaculaires, ils sont presque toujours de courte durée.

D'autre part, ces thérapeutiques ne sont pas sans danger. Les accidents sont presque toujours dus, soit à l'utilisation de doses trop élevées, soit à une trop longue durée du traitement, soit enfin à l'inobservance des règles élémentaires de prudence qu'impose une telle thérapeutique : régime strictement privé de sodium, prise régulière de chlorure de potassium, administration d'antibiotiques. A ces conditions, le traitement se déroulera, dans l'immense majorité des cas, sans incident.

A notre avis, le traitement par A.C.T.H. ou cortisone doit être réservé aux accidents alarmants, en particulier aux états de mal asthmatique.

BIBLIOGRAPHIE

Arbesman, C. E., Schneider, M., Greene, D., Osgood, H.: Intravenous ACTH for bronchial asthma. Meeting, American Academy of Allergy, Chicago, feb. 1952.

Arnoldsson, H. and *Pipkorn, U.:* ACTH treatment in bronchial asthma. (Sahlgrenska Sjukhus). Svenska läk., *47,* 2810–2817 (dec.) 1950.

Barach, A. L.: Remissions in bronchial asthma and hypertrophic pulmonary emphysema. J.A.M.A., *147,* 730–737 (okt.) 1951.

Baldwin, H. S., de Gara, P. F.: Hospital and ambulatory treatment of asthma and eczema with ACTH and cortisone. J. of Allergy, *23,* n° 1, 15–26, 1952.

Benmussa, S., Cohen, H., Boulakia, Y., Nahum, A., Minguet: Cinq cas d'état de mal asthmatique, traités par la cortisone et l'ACTH. Société des Sciences Médicales de Tunisie. 26 oct. 1951.

Blumenthal, J. S.: Pituitary adrenocorticotropic hormone (ACTH) in asthma. Minnesota Med., *33,* 797–798 (aug.) 1950.

– Cortisone in allergic asthma. Journal-Lancet, *71*, 473–481, 1951.

Bordley, J. E., Carey, R. A., Harvey, A. M., Howard, J. E., Kattus, A. A., Newmann, E. V. and *Winkenwerder, W. L.:* Preliminary observations on the effect of adrenocorticotropic hormone (ACTH) in allergic diseases. Bull. Johns Hopkins Hosp. *85*, 396–398 (nov.) 1949.

Bordley, J. E.: Observations on changes taking place in the upper respiratory tract of patients under ACTH and cortisone treatment. Bull. Johns Hopkins Hosp., *87*, 415–424 (nov.) 1950.

– The effects of ACTH and cortisone on the upper respiratory tract. New York State J. Med., *51*, 2635–2639 (nov.) 1951.

Brown, E. A., Fox, L. A., Nobili, C., Norman, P. P., Norton, R. C., Ruby, S.: The use of ACTH in the treatment of ambulatory asthmatic patients. Ann. Allergy, *9*, 459–464 (july–aug.) 1951.

Brown, E. A.: ACTH and Allergy. Ann. of Allergy, *10*, 336–391 and 508–529, 1952.

Burrage, W. S.: Allergy – medical progress. New England J. Med., *243*, 50–53 (july) 1950.

Burrage, W. S., Irwin, J. W. et *Gibson, J. S.:* Maintenance Cortisone in severe bronchial asthma. J. of Allergy, *23*, n° 4, 310–321, 1952.

Carey, R. A., Harvey, A. M., Howard, J. E. and *Winkenwerder, W. L.:* The effects of adrenocorticotropic hormone (ACTH) and cortisone on the course of chronic bronchial asthma. Bull. Johns Hopkins Hosp., *87*, 387–414 (nov.) 1950.

Carryer, H., Koelsche, G., Prickman, L., Maytum, C., Lake, C., Williams, H.: The effects of cortisone on bronchial asthma and hay fever occurring in subjects sensitive to ragweed pollen. J. of Allergy, *21*, 282–287, 1950.

Cooke, R. A., Sherman, W. B. and *Coll.:* ACTH and cortisone in allergic manifestations. J. Allergy, *22*, 211 (may) 1951.

Debré, R., Mozziconacci, P. et *Caramanian, M. K.:* L'ACTH et la cortisone en pédiatrie. Annales de Médecine, *53*, n° 4, 337–413, 1952.

Dill, J. C. et *Bolstad, D. S.:* Observations on the local use of cortisone in the nose in allergic rhinitis. Laryngoscope, *61*, 415–422, 1951.

Evans, R. et *Rackeman, F. M.:* Allergy-Corticotropin and cortisone. Arch. of Int. Med., *90*, 96–127, 1952.

Feinberg, S. M., Dannenberg, T. B. and *Malkiel, S.:* ACTH and cortisone in allergic manifestations. J. Allergy, *22*, 195–290 (may) 1951.

Franklin, W., Lowell, F. C., Schiller, I. W. and *Beale, H. D.:* Clinical studies with cortisone by mouth, by injection and ACTH in the treatment of asthma. J. Allergy, *23*, 27–31 (jan.) 1952.

Friendlander, S. et *Friendlander, A. S.:* Oral cortisone therapy in allergic diseases. J. of Allergy, *22*, n° 4, 291–303, 1951.

Friendlander, A. S. and *Friendlander, S.:* Observations on use of ACTH and cortisone in treatment of asthma, hay fever, and other allergic conditions. Ann. Allergy, *9*, 588–603 (sept.–oct.) 1951.

Gelfand, M. L.: The use of small maintenance doses of cortisone in the treatment of bronchial asthma and hay fever. 7th Annual Meet. Amer. Ac. of Allergy. N.Y.C. feb. 1951.

– Administration of cortisone by aerosol method in the treatment of bronchial asthma. New England J. Med., *245,* 293–294, 1951.

Giraud: Comment se présente actuellement le traitement de l'asthme par la Cortisone et l'ACTH. Echo Médical des Cévennes, 1–9, 1952.

Gladston, M., Weisenfield, S., Benjamin, B. and *Rosenbluth, M. B.:* Effect of ACTH in chronic lung disease. Am. J. Med., *10,* 166–181 (feb.) 1951.

Grau, J., Larrain, C., Duque, L.: Absorption of Corticotropin (ACTH) by respiratory route. Rev. Med. de Chile, *79,* 588, 1951.

Glaser, J., Siegel, S. C., Goldstein, D. et *Mertzer, R. S.:* Experiences with ACTH and Cortisone in the treatment of Asthma and Eczema in Infancy and childhood. Ann. of Allergy, *9,* n° 3, 292–298, 1951.

Harvier, P., Coste, F., Turiaf, J., Delbarre, F., Basset, G., Caramanian, M. K.: Le traitement par l'ACTH des états de mal asthmatique prolongés. Etude clinique et biologique de 12 cas. Bull. & Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, *66,* 1438–1446, 1950.

Harvier, P., Coste, F., Turiaf, J., Delbarre, F., Basset, G., Caramanian, M. K.: Le traitement par l'ACTH des états de mal asthmatique grave. Journal Français de Médecine et Chirurgie Thoraciques, *5,* n° 2. 164–174, 1591.

Harvier, P., Turiaf, J., Delbarre, F., Basset, G., Caramanian, M. K.: Le traitement des asthmes graves par l'ACTH et la cortisone. Société Française de Pathologie Respiratoire, 19–11–50, in: Pres. Med., *59,* 72, 1951.

Hampton, S. F.: Intravenous ACTH in the treatment of allergic diseases. J. of Allergy, *23,* 493–503, 1952.

Hench, P. S., Kendall, E. C., Slocumb, C. H. and *Polley, H. F.:* Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. Arch. Int. Med., *85,* 545–666 (apr.) 1950.

Herbert, P., de Vries, J. et *Rose, B.:* Studies on the effect of the administration of pituitary adrenocorticotrophic hormone to a case of tropical eosinophilia and a case of Loeffler's syndrome. J. of Allergy, *21,* 12–24, 1950.

Herschfus, J. A., Levinson, L. and *Segal, M. S.:* ACTH therapy in bronchial asthma. Bull. New England M. Center, *12,* 139–143 (aug.) 1950.

Holley, J. E., Harvey, A. M., Carey, R. A. and *Winkenwerder, W. L.:* Clinical effects of ACTH and Cortisone in certain diseases. J.M.A. Alabama, *20,* 311–317 (mar.) 1951.

Howard, J. E., Harvey, A. M., Carvey, R. A. and *Winkenwerder, W. L.:* Effects of ACTH on the hypersensitive state. J.A.M.A., *144,* 1347–1349 (dec.) 1950.

Johnsson, S., Skanse, B.: ACTH and bronchial asthma. Adrenal cortical function and therapeutic effect. Acta Med. Scandinavica, *143,* 53–97, 1952.

Kanee, B., Grant, J. H. B., Mallek, J. and *Eden, J.:* ACTH in atopic dermatitis (infantile eczema) and asthma. Canad. M.A.J., *62,* 428–431, 1950.

Keeton, R. W., Best, W. R., Hick, F. K., Montgomery, M. M. and *Samter, M.:* Dramatic respiratory symptoms induced by sudden withdrawal of ACTH. J.A.M.A., *146,* 615–616 (june) 1951.

Koelsche, G. A., Maytum, C. K., Prickman, L. E. and *Carryer, H. M.:* Use of cortisonè and ACTH in the management of nasal allergy. Ann. Allergy, *9,* 573–574 (sept.–oct.) 1951.

Koelsche, G. A., Maytum, C. K., Prickman, L. E., Carryer, H. M., Peters, G. A.: The use of cortisone and ACTH in the management of severe bronchial asthma and nasal allergy. Minnesota Med., *34,* 850–851 (sept.) 1951.

Krupp, M. A., Saler, M., Keddie, F., Tanner, R., Snell, A. M.: Experience with cortisone and ACTH in a private clinic. California Med., *75,* 6–10 (july) 1951.

Leith, W., Graham, M. J. and *Burrage, W. S.:* The effect of ACTH on the immediate skin reaction and passive transfer test in man. J. Allergy, *22,* 99–105 (mar.) 1951.

Lockey, S. D., Paul, J. D., Grosh, J. L., Griswald, A. S. et *Stubbs, D. S.:* Relief of Status asthmaticus by continuous intravenous ACTH therapy. Ann. of Allergy, *10,* n° 5, 592–598, 1952.

Lowell, F. C., Franklin, W., Beale, H. D. et *Schiller, W.:* Occurrence of convulsive seizures during treatment of asthma with cortisone acetate. New England J. Med., *244,* 49, 1951.

Lowell, F. C., Schiller, I. W., Franklin, W. and *Leard, S.:* Prolonged treatment of bronchial asthma with cortisone. J. of Allergy, *24,* 112–119, 1953.

Lukas, D. S.: Some effects of ACTH and cortisone on pulmonary function of patients with obstructive emphysema. Am. Rev. Tuberc., *64,* 279–294 (sept.) 1951.

Mandel, W., Singer, M. J., Gudmundson, J. R., Meister, L. et *Modern, F. W. S.:* Intravenous use of pituitary ACTH. J.A.M.A. *146,* 546, 1951.

Massel, B. F., Warren, J., Stillman, J. S. and *Bayles, T. B.:* Therapeutic use of ACTH to control allergic reactions. Conference on Research Progress on ACTH, Chicago, 1949.

McCombs, R. P., Cleroux, A. P., Rosenberg, In.: Treatment of bronchial asthma with corticotrophin (ACTH). Bull. New England M. Center, *12,* 187 (oct.) 1950.

McKinley London, Alexander, F. W.: Topical application of Cortisone in intractable bronchial asthma. J. of Allergy, *22,* n° 6, 518–523, 1951.

Mitchell, H. S. et *Cameron, G.:* Cortisone in asthma. Canad. M.A.J., *66,* 313–316, 1952.

Pasteur Vallery-Radot, Laroche, Cl., Milliez, P., Domart, A. & *Renier, J. C.:* Le traitement de l'état de mal asthmatique par l'A.C.T.H. et la cortisone. Bull. & Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, *68,* 319, 1952.

Pasteur Vallery Radot: A.C.T.H. et cortisone dans le traitement de l'asthme et

des maladies allergiques. In: Acquisitions Medicales Récentes 1952. Editions Médicales Flammarion, Pp. 149–164.

Paulsen, F.: Pharmacological and clinical results with ACTH in 112 cases. (Organon, Stockholm.) Acta Endocrinol., *5,* n° 3, 292–326, 1950.

Peterman, E. A.: Sustained ACTH. J. Michigan M. Soc., *50,* 1010–1014 (sept.) 1951.

Pickering, G. W.: Allergy and ACTH. Brit. Med. J., *1,* 207, 1952.

Prickman, L. E., Koelsche, G. A., Carryer, H. M., Maytum, C. K., Peters, G. A.: Cortisone or corticotropin for asthmatic patients who require major surgical procedures. Arch. Surg., *63,* 647–651 (nov.) 1951.

Randolph, T. G. and *Rollins, J. P.:* ACTH, its effects in bronchial asthma and ragweed hay fever. Ann. Allergy, *8,* 149–162 (mar.–apr.) 1950.

Randolph, T. G. et *Rollins, J. P.:* Relief of allergic diseases by ACTH therapy. In: Proceedings of the First Clinical ACTH Conf., Chicago, 1950, P. 479–490, *J. R. Mote* Edit., The Blakiston Company, Philadelphia, Tor.

Randolph, T. G. et *Rollins, J. P.:* The effect of Cortisone on bronchial asthma. J. of Allergy, *21,* 288–295, 1950.

Rappaport, B. Z., Samter, M., McGrew, E. A. and others: ACTH in ragweed pollinosis. J. Allergy, *22,* 291–386 (july) 1951.

Rappaport, B. Z., Samter, M., Catchpole, H. R. and *Schiller, F.:* Histochemical studies on the effect of ACTH on the nasal mucosa of patients with ragweed. Meeting, American Academy of Allergy, feb. 1952.

Rose, B.: Studies on the effect of ACTH on eosinophilia and bronchial asthma. In: Proc. of The 1st Clin. ACTH Conf., Chicago, 1950, P. 491–504, *J. R. Mote* Edit., The Blakiston Company, Philadelphia, Tor.

Rose, B., Pare, J. A. P., Pump, K. and *Stanford, R. L.:* Preliminary report on ACTH in asthma. Canad. M.A.J., *62,* 6–9 (jan.) 1950.

Rose, B., Schwarz, E. and *Franklin, W.:* Action of ACTH and cortisone on asthma. Meeting, American Academy of Allergy, New York, 1951.

Rose, B., Pare, J. A., Pump, K. K. et *Stanford, R. L.:* The clinical effect of ACTH and Cortisone in Allergy and other forms of hypersensitivity. In: Proc. of the 2d Clin. ACTH Conf., Chicago, 1951, P. 414–426, *J. R. Mote* Edit., The Blakiston Company, Philadelphia, Tor.

Rosenberg, I. N., Cleroux, A. P., Raben, M. S., Payne, R. W. and *Astwood, E. B.:* Clinical evaluation of corticotropin therapy. Arch. Int. Med., *88,* 211–234, 1951.

Rowe, A., Jr. Lamb Gordon, R., Taylor, F. B. and *Kinsell, L. W.:* Experience with ACTH and cortisone in private practice. California Med., *75,* 11–14 (july) 1951.

Salén, E. B.: Treatment of asthma with ACTH and cortisone. Svenska lak. In: J.A.M.A., *147,* 1.161 (nov.) 1951.

– Oral administration of Cortisone in bronchial asthma. Acta Allergologica, *4,* 223–233, 1951.

Samter, M.: The effect of ACTH on patients with allergic diseases. J. Allergy, *21,* 296–302, 1950.

Schwartz, E.: Oral Cortisone in intractable bronchial asthma. J. of Allergy, *22,* n° 1, 1–3, 1951.

Schwartz, E., Levin, L., Leibowitz, H., Reicher, J., Kelly, J. F., Wallman, M. and *Feinblatt, Th.:* Oral Cortisone therapy in ragweed hay fever. J. of Allergy, *23,* n° 1, 32–37, 1952.

Schwartz, E.: Transitory pulmonary infiltrations with blood eosinophilia of eighteen months duration treated with cortisone. J. of Allergy, *23,* 510–527, 1952.

Segal, M. S. and *Herschfus, A.:* ACTH and cortisone in the management of the hypersensitivities, with particular reference to bronchial asthma. Ann. Allergy, *8,* 786–798 (nov.–dec.) 1950.

Segal, M. S.: The management of the patient with severe bronchial asthma. Boston, Thomas Publisher, Springfield, Ill., p. 158, 1950.

Segal, M. S., Herschfus, J. A. and *Levinson, L.:* ACTH and chronic bronchial asthma. Gen. Practitioner, *3,* 33–39 (may) 1951.

Segal, M. S. et *Herschfus, J. A.:* Pituitary adrenocorticotropic hormone (ACTH) in the management of severe chronic bronchial asthma. In: Proc. of the 2d Clin. ACTH Conf., Chicago, 1951, P. 427–440, *J. R. Mote* Edit., The Blakiston Company, Philadelphia, Tor.

Segal, M. S. and *Herschfus, J. A.:* Intravenous ACTH therapy in the treatment of bronchial asthma. Dis. of Chest., *420,* 575–587, 1951.

Segal, M. S., Dulfano, M. J. and *Herschfus, J. A.:* Advances in the physiology and treatment of bronchial asthma. Quart. Rev. of Allergy and Applied Immunol., *6,* 399–415, 1952.

Seibold, G. J.: Evaluation of ACTH and cortisone in the treatment of allergic diseases. Texas State J. Med., *47,* 475–477 (july) 1951.

Sherman, W. B.: ACTH and cortisone in allergic diseases. J.M. Soc. New Jersey, *48,* 470–473 (oct.) 1951.

Shulman, L. E., McGhee Harvey, Howard, J. E. et *Schoenrich, E. H.:* Clinical studies with ACTH in bronchial asthma. In: Proc. of the 2d Clin. ACTH Conf., Chicago, 1951, P. 401–413, *J. R. Mote* Edit., The Blakiston Company, Philadelphia, Tor.

Spies, T. D. and *Stone, R. E.:* ACTH as tool of clinical and laboratory research. Lancet, *1,* 11, 1950.

Terrasse, J., Cuvelier, R., Raynaud, R. et *Chamroux, A.:* Résultats cliniques sur le traitement des asthmes graves par l'adrénocorticotrophine hypophyraine. Gaz. Méd. de France, *59,* 711–720, 1952.

Thorn, G. W., Forsham, P. H., Frawley, R. F., Hill, F. R., Jr. Roche, M., Staehelin, D. and *Wilson, D. L.:* The clinical usefulness of ACTH and cortisone. New England J. Med., *242,* 783, 824, 865, 1950.

Turiaf, J. et *Chabot, J.:* La cortisone buccale dans le traitement ambulatoire de

l'asthme et des maladies rhumatismales. Revue du Praticien, *2*, 2.203–2.206, 1952.

Turiaf, J., Blanchon, P. et *Cabail, J. L.:* Etats de mal asthmatique fébrile avec infiltrates pulmonaires labiles. Sem. Hôp. Paris, *26*, n° 39, 1846–1858, 1950.

Unger, L. et *Unger, A. H.:* Treatment of bronchial asthma. J.A.M.A., *150*, n° 6, 562–569, 1952.

Venning, E. H., Johnson, L. G. et *Rose, B.:* Adrenal cortical function in Rheumatoid arthritis and asthma. In: Proc. of the 2d Clinical ACTH Conf., Chicago, 1951, P. 49–68, *J. R. Mote* Edit., The Blakiston Company, Philadelphia, Tor.

Wenner, N. T.: Nasal allergy. Minnesota Medicine, *34*, n° 8, 745–747, 1951.

West, J. R., McClement, D. W., Carroll, D., Bliss, H. A., Kuschner, M., Richards, D. W. and *Cournand, A.:* Effects of cortisone and ACTH in cases of chronic pulmonary disease with impairment of alveolar-capillary diffusion. Am. J. Med.,*10*, 156–165, 1951.

Winer, B. M., Beakey, J. F. and *Segal, M. S.:* A clinicopathologic study of bronchial asthma with consideration of its relationship to the general adaption syndrome. Ann. Int. Med., *33*, 134–162 (july) 1951.

Zanartu, J., Losada, M. and *Ide, V.:* ACTH and cortisone in rheumatoid arthritis. Rev. Med. de Chile, *79*, 553–614 (sept.) 1951.

Zeller, M.: ACTH, effect on ragweed hay fever. Ann. Allergy, *9*, 603–606 (sept.–oct.) 1951.

Zoss, A. R. and *Zodikoff, R.:* Report of death from bronchial asthma during Cortisone therapy. Ohio State M.J., *47*, 825, 1951.

Travail de la Clinique médicale propédeutique, Hôpital Broussais (Prof. Pasteur Vallery-Radot) effectué avec l'aide de la Caisse nationale de la Sécurité sociale.

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.