

Institut de Clinique et de Pathologie médicales (Prof. J. Roskam)
Institut Léon Frédéricq (Physiologie)
Laboratoire de Chimie médicale (Prof. C. Heusghem) Université de Liège, Belge

NATURE DE L'HYPERCORTICOÏDEMIE
OBSERVEE AU COURS D'ADMINISTRATIONS
SUCCESSIVES DE BLANC D'ŒUF CHEZ
LE RAT ALBINOS

Par

H. VAN CAUWENBERGE, J. LECOMTE & M. VLIERS

Des recherches précédentes, dont les résultats ont été publiés dans ces *Acta* (*Van Cauwenberge, Lecomte et Vliers, 1957*), nous ont montré que lors des réinjections successives du blanc d'œuf au Rat albinos, le syndrome œdémateux, normalement provoqué par la première administration de ces protéines, en particulier l'ovomucoïde, s'atténue progressivement au fur et à mesure que les injections se succèdent., Au cours de ce traitement, les taux des corticostéroïdes réducteurs et des 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques s'élève régulièrement jusqu'à atteindre des valeurs 3 à 4 fois supérieures à celles rencontrées chez les rats témoins.

Les relations entre cette hypercorticoïdémie et l'accoutumance aux effets œdémateux de l'ovomucoïde ont été précisées par de nouveaux contrôles, dont voici les résultats.

TECHNIQUES

1) Les techniques chimiques observées sont comparables à celles qui ont été mises en œuvre lors de nos recherches précédentes. Nous y renvoyons le lecteur.

2) Les nouvelles expériences ont été conduites de la manière suivante:

Cent quatre-vingts rats albinos, des deux sexes, d'un poids moyen de 200 g, ont été utilisés. Ils proviennent de l'élevage qui a fourni les animaux précédem-

TABLEAU I
Teneur du plasma en substances stéroïdes au cours des réinjections
successives du blanc d'œuf ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)

	17-hydroxycortico- stéroïdes		Stéroïdes réducteurs	
	Libres	Totaux	Libres	Totaux
Témoins	18	20	27	49
	$\sigma_1 = 4.8$	$\sigma_1 = 5.3$	$\sigma_1 = 8.4$	$\sigma_1 = 12.8$
a) 8me jour après la 3me injection ...	37*	39*	70*	133*
3 heures après la 4me injection ...	25	75*	75*	152*
b) 8me jour après la 4me injection ...	34*	37*	62*	151*
3 heures après la 5me injection ...	41	55*	95*	160*
3 heures après la 5me injection d'ovalbumine et 2 heures après sa- licylate de Na	26	33*	61*	134*
c) surrénalectomie seule		22		84*
surrénalectomie + ovalbumine ...		32*		105*

Les valeurs marquées d'un astérisque sont statistiquement significatives par rapport aux témoins.

ment étudiés. De 8 en 8 jours, cent quarante d'entre eux ont reçu, par voie intrapéritonéale, 1 ml de blanc d'œuf frais. Les 40 rats restants n'ont subi aucun traitement et ont servi de témoins pour nos dernières études chimiques.

a) Vingt rats ont été tués au 8me jour suivant la 3me injection, c'est-à-dire au moment où les autres animaux reçoivent la 4me administration d'ovalbumine. Vingt autres rats sont tués à la 3me heure après cette 4me injection. Dans chaque groupe, les sangs de 5 à 6 animaux, prélevés par ponction cardiaque, sont réunis et les « pools » ainsi constitués servent aux dosages des 17-hydroxi-corticostéroïdes et des stéroïdes réducteurs libres et totaux (libres + glucurono-conjugés).

Ces prélèvements vont nous permettre de mesurer la teneur en stéroïdes du plasma des animaux soumis aux effets chroniques des injections successives et, par ailleurs, de vérifier le comportement des corticoïdes peu de temps après une administration nouvelle.

b) Vingt rats ont été tués 8 jours après la 4me injection du blanc d'œuf, et 20 rats, 3 heures après la 5me injection; 40 autres animaux, tués dans les mêmes délais, ont subi en outre une administration intrapéritonéale de salicylate de soude (30mg/100 g), 1 heure après celle du blanc d'œuf.

Ces essais sont pratiqués dans le but de vérifier si la stimulation cortico-surrénalienne régulièrement entraînée par les salicylés chez les rats normaux

(*Van Cauwenberge*, 1956) s'observe encore chez les animaux soumis à des injections répétées de blanc d'œuf.

c) Enfin, 8 jours après la 4^{me} injection de celui-ci, les 40 rats restants sont surrénalectomisés. Vingt serviront à établir la teneur du plasma en stéroïdes 3 heures après l'intervention. Les autres animaux injectés de blanc d'œuf dès la surrénalectomie montreront l'influence de cette administration sur la consommation tissulaire des hormones alors en circulation.

3) La teneur des glandes surrénales en acide ascorbique et en cholestérol ont été chaque fois simultanément déterminées et comparées aux témoins correspondants.

4) Les 40 rats témoins n'ont donc reçu aucune injection d'ovalbumine et ont été tués par groupe de 20, respectivement au cours des essais pratiqués lors de la 4^{me} et de la 5^{me} administration de blanc d'œuf. Le sang de ces animaux sert au dosage des cortico-stéroïdes, tandis que leurs surrénales nous fournissent les valeurs témoins du taux du cholestérol et de l'acide ascorbique cortico-surréna-liens.

RESULTS

1) Les réinjections successives de blanc d'œuf s'accompagnent d'une nette atténuation de l'œdème, peu apparent ou absent après la cinquième administration.

Le salicylate de soude conserve à ce moment une nette action inhibitrice sur le développement de l'infiltration oedémateuse. Cette inhibition s'avère même plus marquée que chez les rats injectés pour la première fois de blanc d'œuf (*Van Cauwenberge, Lecomte et Vliers*, 1957).

Enfin, la surrénalectomie, effectuée chez les animaux accoutumés au blanc d'œuf, aggrave la toxicité de ce dernier, dans une mesure comparable à celle que cette ablation entraîne chez les animaux neufs.

2) Mesurée 8 jours après la 3^{me} administration intrapéritonéale de blanc d'œuf, la teneur du plasma en 17-hydroxycorticostéroïdes ainsi qu'en stéroïdes réducteurs, est fortement accrue. Cette augmentation porte aussi bien sur les formes libres que sur les composés conjugués. Chez ces animaux, les taux de l'acide ascorbique et du cholestérol surréna-liens sont normaux.

A la 3^{me} heure qui suit l'administration subséquente de blanc d'œuf, cet accroissement est encore plus accentué, surtout si l'on considère le taux des 17-hydroxycorticostéroïdes totaux.

TABLEAU II
*Teneur des surrénales en acide scorlique ($\mu\text{g}/100\text{ mg}$) et en cholestérol
 (mg/100 mg) au cours des réinjections successives de blanc d'œuf*

	Acide ascorbique	Cholestérol
Témoins	371	3,74
a) 8 jours après la 3 ^{me} injection	351	3,45
3 heures après la 4 ^{me} injection	262*	5,38*
b) 3 heures après la 5 ^{me} injection	281*	3,02
5 ^{me} injection + salicylate	167*	2,411*

Les variations significatives par rapport aux témoins sont marquées d'un astérisque.

Chez les animaux ainsi réinjectés, comme chez les rats qui n'ont subi qu'une seule administration de blanc l'œuf, la teneur des glandes surrénales en acide ascorbique est nettement diminuée. Par contre, les valeurs en cholestérol augmentent fortement.

3) Comme nous l'avons noté après la 4^{me} injection, le taux des corticostéroïdes plasmatiques libres et totaux est fortement accru 3 heures après la 5^{me} injection d'ovalbumine. Chez les rats soumis à l'action conjuguée de l'ovomucoïde et du salicylate de soude, la teneur du plasma en ces divers corticostéroïdes est diminuée par rapport aux valeurs observées chez les rats correspondants ayant reçu le seul blanc d'œuf.

4) L'administration de ce dernier aux rats surrénalectomisés entraîne encore une élévation nette de la teneur du plasma en corticostéroïdes.

DISCUSSION

1) Les expériences nouvelles dont nous rapportons les résultats permettent les conclusions suivantes :

a) la teneur en corticostéroïdes des animaux soumis à l'administration répétées de blanc d'œuf s'élève progressivement et de manière durable au fur et à mesure que les injections se répètent (augmentation chronique) ;

b) cet accroissement subit une nette accentuation 3 heures après une injection de blanc (augmentation aiguë), qui n'est pas supprimée par la surrénalectomie;

c) cette élévation aiguë de la corticoïdémie est réduite par traitement préalable du rat par le salicylate de soude.

2) Quelle est la signification de l'augmentation aiguë des corticostéroïdes ?

Elle ne dépend pas d'une libération accrue des corticostéroïdes par les parenchymes surrénaliens, puisqu'elle s'observe également chez les animaux surrénalectomisés. L'augmentation constatée chez les rats opérés est du même ordre que celle mesurée chez les rats normaux. Elle s'explique alors par l'hémoconcentration qui accompagne l'œdème, soit par un déficit de l'utilisation périchérique des hormones en circulation.

3) Comment s'explique l'action des salicylés ?

L'administration intercurrente de salicylate de soude au cours du développement du syndrome œdémateux provoque une stimulation cortico-surrénalienne, traduite par l'accentuation de la diminution *in situ* de l'acide ascorbique et par une nette déplétion en cholestérol.

Chez les animaux témoins, pareille stimulation s'accompagne d'une hausse importante de la teneur du plasma en corticostéroïdes (*Van Cauwenberge, 1956*). Chez les animaux traités par blanc d'œuf, celle-ci, au contraire, s'abaisse fortement. Cette diminution, en présence d'une stimulation tissulaire accrue des hormones en circulation sous l'influence des salicylés. L'un de nous a d'ailleurs observé une diminution analogue de la corticoïdémie chez les rats soumis à un traitement préalable par Largactil ou Phénergan et qui, avec ce seul traitement, présentaient une augmentation de la corticoïdémie. Il est d'ailleurs très logique d'admettre que cette hypercorticoïdémie inhibe plus ou moins complètement l'hypophyse et ne permet plus la stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien par les salicylés. Dès lors nous n'observons plus que l'effet périphérique que ces substances exercent sur le taux des stéroïdes sanguins (*Van Cauwenberge, 1957*).

Cette meilleure utilisation s'accompagne d'ailleurs d'une nette atténuation du syndrome œdémateux.

4) Comment s'interprète l'augmentation chronique des corticoïdes observé à la fin de l'intervalle qui sépare deux administrations ?

Les teneurs élevées constatées encore 8 jours après une injection du blanc d'œuf ne sont pas contemporaines d'une déplétion surrénale en acide ascorbique et en cholestérol. Elles ne dépendent pas vraisemblablement d'une stimulation glandulaire permanente, mais plutôt d'une consommation périphérique réduite.

Les tissus du rat subissent lors du développement de l'œdème des modifications importantes, dont les mieux connues consistent en une déplétion massive en 5-hydroxytryptamine et en histamine avec ruptures des mastocytes. Peut-être ces modifications s'accompagnent-elles de perturbations métaboliques plus profondes, encore à préciser, qui seraient responsables de la moindre utilisation des hormones circulantes. Cette moindre utilisation expliquerait pourquoi la cortisone et l'hormone hypophysaire corticotrope s'avèrent moins actives sur le développement de l'œdème au blanc d'œuf que les substances dérivées de la phénotiazine, directement inhibitrices de la 5-HT libérée par le blanc d'œuf (bibliographie in *West*, 1957).

CONCLUSIONS ET RESUME

1) Chez les rats soumis à des administrations répétées de blanc d'œuf, la teneur du plasma en corticostéroïdes, libres et conjugués, augmente régulièrement et de manière durable, au fur et à mesure que les injections se succèdent.

2) Trois heures après chaque administration de blanc d'œuf, cette augmentation est beaucoup plus marquée.

3) Cet accroissement plasmatique ne dépend pas d'une mise en circulation des hormones à partir de la cortico-surrénale, mais bien d'un déficit de leur utilisation tissulaire.

4) Le salicylate de soude corrige dans une certaine mesure ce déficit. Ainsi pourrait s'expliquer son activité anti-œdémateuse.

BIBLIOGRAPHIE

Van Cauwenberge, H.: Arch. int. Pharmacodyn., 106, 473, 1956.

- Ann. Endocrinol., 18, 514, 1957.

Van Cauwenberge, H., Lecomte, J. & Vliers, M.: Acta allergol., 11, 109, 1957.

West, J. B.: 5-Hydroxytryptamine, 4th Symposium, Proceedings, publiés par
Lewis, G., in 8°, Pergamon Press, Londres, 1958.

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.