

MODIFICATIONS DE LA SENSIBILITE
PULMONAIRE A L'ACETYLCHOLINE ET DE LA
SENSIBILITE PULMONAIRE ALLERGENIQUE
PAR LES DERIVES DE L'HYDROCORTISONE

Par

J. DUCHAINE & R. SPAPEN

Clinique Antoine Depage - Bruxelles, Belgique)

Les corticostéroïdes présentent tous un effet thérapeutique étonnant dans la plupart des affections allergiques et surtout dans celles affectant l'arbre respiratoire. Mais leur mécanisme d'action demeure mystérieux.

Chez l'animal, *Feinberg et al.* (1) ont démontré que l'ACTH et la cortisone inhibaient l'asthme expérimental du cobaye sensibilisé à l'ovalbumine et *Mendès* (2) confirmait ces résultats avec la prednisone. Cette protection ne provient pas d'une inhibition de la libération d'histamine (*Friedlaender & Friedlaender* (3)), et les hormones sont sans action sur l'histamine libérée ou introduite expérimentalement dans l'organisme, ni sur le taux des anticorps circulants (4). Les corticostéroïdes ne diminuent pas les réactions aux tests cutanés (5).

Cependant, chez l'homme, *Tiffeneau* (6) a montré que si la cortisone ne diminuait pas la sensibilité pulmonaire à l'histamine ou à l'acétylcholine, par contre, elle diminuait la sensibilité pulmonaire aux allergènes spécifiques.

Le présent travail a été entrepris dans le but de tenter de répondre aux questions suivantes :

1. Les corticostéroïdes protègent-ils l'asthmatique contre les effets ventilatoires provoqués par les aérosols d'acétylcholine?

2. Dans les mêmes conditions, est-il protégé, et dans quelle mesure, contre l'inhalation de l'allergène spécifique? Cette activité protectrice varie-t-elle suivant le mode d'introduction du médicament dans l'organisme (peroral, intramusculaire, intraveineux)?

3. Et, incidemment, si cette protection existe, est-elle la même chez tous les dérivés de l'hydrocortisone actuellement sur le marché, ou certains sont-ils plus actifs les uns que les autres?

Grâce à la collaboration de diverses firmes pharmaceutiques, nous avons pu disposer des corticostéroïdes suivants: prednisone, prednisolone, méthyl-prednisolone, hexadécadrol.¹

Un point important, quand il s'agit de soumettre un asthmatique à des tests de provocation, est d'obtenir son entière collaboration. Il faut de plus qu'il soit suffisamment intelligent pour comprendre les manœuvres qu'on exige de lui sans y ajouter des facteurs personnels d'interprétation qui pourraient fausser les résultats. Il est indispensable qu'au départ le sujet soit en bon équilibre respiratoire, sans dyspnée, sans signes auscultatoires autres que ceux qui dénotent l'habituelle rudesse respiratoire (7). Dernier point, il est de grand intérêt de l'intéresser aux expériences, de lui expliquer brièvement de quoi il s'agit; des relations confiantes s'établiront ainsi facilement avec l'expérimentateur, confiance indispensable au déroulement normal des opérations si l'on songe qu'un test de provocation, par sa nature même, va induire artificiellement, et à plusieurs reprises, une crise d'asthme réduite sans doute, mais assez pénible, surtout pour un malade qui, quelques instants auparavant, était en bon état de santé apparente. La très grande majorité de nos patients nous ont suivi fidèlement dans tous les méandres de l'expérimentation mais certains d'entre eux ont dû être éliminés en cours de route parce que nous n'avions pas la certitude, en ce qui les concerne, qu'elle avait été poursuivie avec toute la rigueur désirable.

¹ Le nom de ce corticostéroïde a été changé récemment en *Dexaméthasone*.

TECHNIQUE

Enregistrements spirographiques, lectures pneumométriques après aérosols de contrôle et puis 5, 10, 20, 30, 40 et parfois, 50 minutes après l'inhalation de l'aérosol provocateur. Dans certains cas, les enregistrements ont dû être interrompus par suite de l'état dyspnéique intense du patient. Quelques inhalations d'une solution d'adrénaline-atropine ont alors rapidement rétabli la perméabilité bronchique. Calcul des VMU, VEMS, capacité vitale CV et de la pneumométrie (Pno) comme mentionné ailleurs (8). La meilleure des trois courbes et des trois lectures pneumométriques est seule retenue.

Pour simplifier la représentation graphique de nos résultats, nous avons réuni en un seul chiffre les quatre données ci-dessus et les avons exprimées en pourcentage de réduction du volume d'air expiré par rapport à celui obtenu après l'inhalation de la solution de contrôle. Ceci peut se résumer par la formule :

$$R = \frac{S - S' \times 100}{S}$$

où

R = indice de réduction de l'air expiré (exprimé en %)

S = VMU + VEMS + CV + Pno avant provocation

S' = VMU + VEMS + CV + Pno après provocation

Les signes auscultatoires et l'état physique, objectif et subjectif, du sujet sont notés régulièrement.

Aérosols. Aérosoliseur De Vilbiss 40, moteur Vaponefrin. Débit = 0,25 ml. d'eau par minute. *Pour le test à l'acétylcholine :* inhalation pendant 2 minutes d'une solution d'acétylcholine à 1 : 100, fraîchement préparée. *Pour le test à l'allergène :* inhalation pendant 2 minutes d'une solution de poussières de maison (Endo), diluée à 1 : 10 et contenant 2,5 mg. d'extrait purifié par ml. ou inhalation, durant 30 secondes, d'un extrait de pollen de graminées dosé à 2.000 unités Noon par ml.

Administration médicamenteuse. Sauf indication contraire,

les corticostéroïdes ont été administrés suivant le schéma suivant :

1. *Prednisone et prednisolone* (Delta-1-déhydrocortisone et Delta-1-déhydrocortisone) : 6 comprimés à 5 mg. par jour pendant les deux premiers jours, 3 comp. pro die durant les cinq jours suivants précédant les épreuves pulmonaires.
2. *Méthyl-prednisolone* (6-méthyl-delta-1-hydrocortisone) : même posologie que ci-dessus sauf que les comprimés sont dosés à 4 mg. par comprimé.
3. *Hexadécadrol* (16 alpha-méthyl-9 alpha fluoro-delta-1-déhydrocortisone) : 3 mg. par jour les deux premiers jours, ensuite 1,5 mg. par jour, les jours suivants.

RESULTATS

1. *Tests à l'acétylcholine.* Essais sur 7 malades. Les résultats sont résumés dans le tableau I. Ils montrent clairement que ni la prednisone ni la prednisolone, administrées préventivement durant une huitaine de jours, ne préviennent l'action bronchoconstrictrice de l'acétylcholine sur le poumon de l'asthmatique.

TABLEAU I

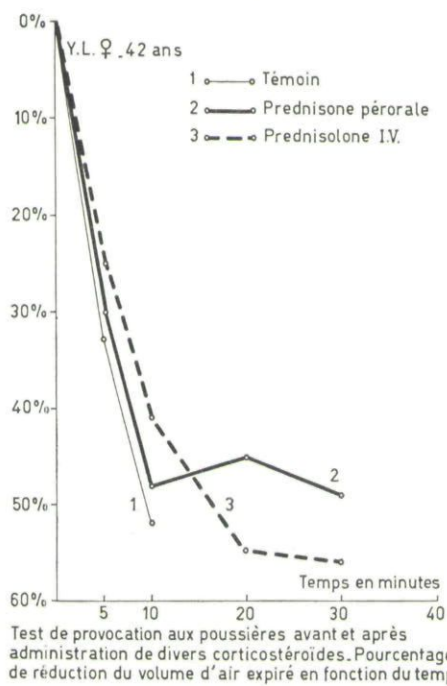
Tests de provocation avant et après administration de corticostéroïdes durant 8 à 10 jours. — Pourcent de réduction du volume d'air expiré.

Substance provocatrice	Nombre de cas.	Avant corticostéroïdes	Après	
			prednisone	prednisolone
Acétylcholine	7	— 43 %	— 37 %	— 50 %
Poussières	2	— 28 %	— 18 %	— 16 %
Pollen	3	— 25 %	— 26 %	— 25 %

2. Tests à l'allergène.

A. *Pollen.* Il en est de même chez les trois malades, atteints de rhume des foins que nous avons étudiés (tableau I).

B. *Poussières.* Notre expérimentation fut effectuée, d'abord sur deux patients (tableau I), puis, d'une manière plus approfondie sur quatre autres malades (cas V.G. cf. tableau II,



Graph I

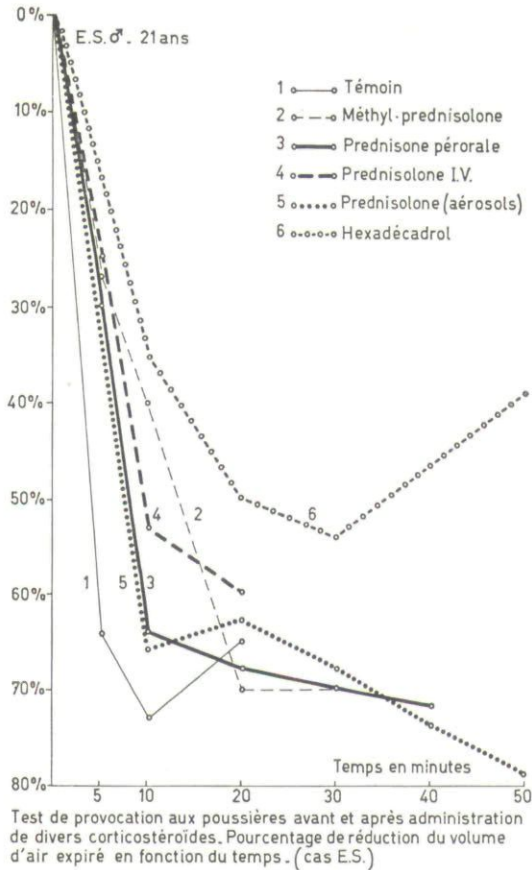
TABLEAU II

Cas V. G. — ♀ — 19 ans. — Les chiffres indiquent le pourcent de réduction du volume d'air expiré.

Temps en minutes	Contrôle (sans corticostéroïdes)	Prednisone pérorale pendant 8 jours	Injection I.M. de prednisolone 2 heures auparavant	Prednisone pérorale pendant 3 jours	Injection I.V. de prednisolone 1/2 heures auparavant	Méthylprednisolone pérorale
5	— 50 %	— 3 %	— 25 %	— 19 %	— 10 %	— 36 %
10	— 60 %	— 25 %	— 49 %	— 40 %	— 53 %	— 66 %
20	— 68 %	— 36 %	— 52 %	— 63 %	— 50 %	— 70 %
30		— 28 %	— 36 %	— 58 %	— 44 %	
40					— 34 %	
50					— 23 %	

cas Y.L., E.S. et D.P., résumés par les graphiques I, II et III).

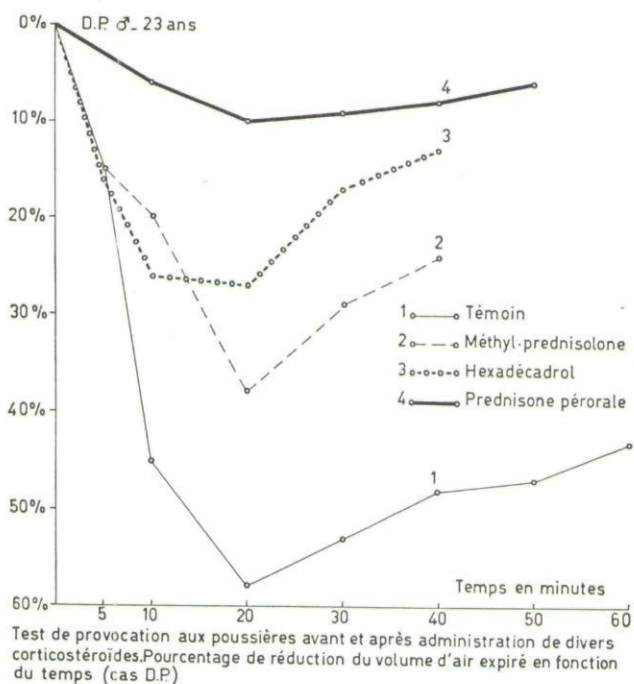
Ces graphiques montrent clairement que la protection, of-



Graph II

ferte par les corticostéroïdes contre l'action de l'antigène spécifique, est médiocre quelle que soit la voie d'introduction du médicament (ingestion, injection intramusculaire de 25 mg. (tableau II) ou intraveineuse de 50 mg. (tableau II, graphiques I et II).

Objectivement, l'acmé de la réaction se manifeste, le plus souvent, 20 minutes après l'inhalation de l'allergène, mais la montée des sibilances pulmonaires est légèrement retardée et ne présente son maximum que 30 à 40 minutes après la provocation. Il y a là une légère différence avec le déroulement des



Graph III

faits tel qu'il se passe habituellement au cours des tests de provocation effectués chez les sujets non soumis à l'action des corticostéroïdes. Chez ceux-ci, la marée montante des râles est contemporaine, à la 20^e minute, de la chute maximale de la réduction ventilatoire. Il semble donc que l'apparition de l'hyperpersécrétion bronchique soit retardée par la médication cortisonique, même si celle-ci n'exerce aucune influence notable sur les autres composantes, hypertrophie de la muqueuse bronchique et bronchospasme, du syndrome de la bronchoconstriction.

DISCUSSION

La réactivité personnelle de chaque individu est soumise à trop de facteurs secondaires variables pour que nous puissions comparer les réactions obtenues selon le mode d'introduction

du médicament (peroral, intramusculaire, intraveineux, en aérosols). L'allergique est un être instable, même quand il paraît se trouver dans un état d'équilibre respiratoire satisfaisant, équilibre que de nombreux stimuli, autres que l'allergène, peuvent contribuer à rompre à chaque instant. C'est ainsi que l'administration de prednisolone en aérosols provoque une forte réaction d'irritation bronchique et l'enregistrement spiromographique n'a pu être effectué qu'après qu'elle ait disparu, c'est-à-dire, à un moment où le sujet ne présentait plus de sibilances pulmonaires. Ainsi une technique expérimentale qui, à première vue, semblait devoir donner des résultats intéressants, a dû être abandonnée.

Comparaison de l'activité protectrice des divers corticostéroïdes. Si, à première vue, les courbes de nos tracés semblent indiquer de notables différences selon qu'on s'adresse à l'un ou à l'autre dérivé de l'hydrocortisone, en réalité, les conclusions qu'on en tirerait ainsi sont difficilement acceptables (tout-au-moins, dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés). En fait, la protection offerte par les corticoïdes augmente régulièrement au fur et à mesure que la période pendant laquelle le patient est soumis à leur influence s'accroît. La protection est fonction de l'imprégnation médicamenteuse et surtout, de la durée de cette imprégnation. Celle-ci ne doit pas se compter par jours (8 à 10 jours), comme nous l'avions cru en commençant nos expériences, mais bien par semaines (9 à 11 semaines selon Frank (9)). Il est donc probable que l'influence protectrice n'apparaîtra nettement qu'après que le patient eût été soumis pendant plusieurs semaines consécutives à l'action du ou des corticostéroïdes. C'est ce que nous avons fait, sans nous en rendre compte immédiatement, en soumettant nos sujets d'expérience à des cures cortisoniques variées, cures courtes lorsqu'on considère chacune d'elles individuellement mais qui, vu les difficultés expérimentales qu'il nous fallait vaincre, s'étaient en réalité sur plusieurs mois. Il arrive ainsi que le dernier cortisonique soumis à nos épreuves, outre de ses qualités propres, bénéficiait de celles de tous les autres dérivés qui avaient été étudiés avant lui chez le

même individu. C'est pourquoi, dans nos graphiques, nous avons attribué un numéro à chaque courbe, numéro qui indique l'ordre dans lequel chaque médicament a été éprouvé.

Malgré ces restrictions, on ne peut qu'être impressionné par l'activité de l'hexadécadrol, activité confirmée par l'expérimentation clinique, quand on tient compte du fait que la dose de maintien est dix fois inférieure à celle de la prednisone.

CONCLUSIONS

1. Ni la prednisone ni la prednisolone ne protège l'asthmatique contre la crise d'asthme artificielle provoquée par l'inhalation d'acétylcholine.

2. Cette protection est variable, sans jamais être absolue, chez les asthmatiques sensibilisés aux poussières ou au pollen, contre la crise d'asthme artificielle provoquée par l'inhalation de l'allergène spécifique.

3. Cette protection semble s'accroître avec la durée de l'imprégnation médicamenteuse subie par le malade; les effets des divers corticoïdes pouvant ainsi s'additionner.

4. L'activité de l'hexadécadrol peut sembler supérieure à celle de la prednisone, de la prednisolone et de la méthylprednisolone mais, avant de pouvoir tirer des conclusions fermes de nos expériences, nous devons tenir compte de divers facteurs perturbateurs inhérents à toute expérimentation s'adressant à l'homme allergique. Les appareils dont nous disposions pour cette étude étaient trop sommaires pour nous permettre d'évaluer quantitativement la sensibilité pulmonaire à l'allergène. Nous avons dû nous borner à étudier les effets d'une dose d'allergène assez forte pour provoquer, à coup sûr, une réaction chez l'individu sensibilisé. Il est probable que des expériences plus précises, permettant le calcul de la dose limitaire (10), mettront en évidence une diminution de la sensibilité allergénique et un accroissement concomitant de la tolérance envers des doses d'allergène de plus en plus élevées.

5. Du point de vue de la pratique courante, notons que, comme les corticostéroïdes ne neutralisent pas ou peu les ef-

fets bronchoconstricteurs de l'inhalation de l'allergène, ils peuvent être utilisés pour décongestionner les bronches d'un malade qui doit être soumis un test de provocation diagnostique. Celui-ci est sans valeur si, au départ, il existe des sibilances pulmonaires. Quelques jours de thérapie cortisonique permettent de supprimer la congestion bronchique et d'effectuer ensuite le test de provocation avec toute la rigueur expérimentale désirable.

RESUME

La protection offerte par la prednisone et la prednisolone lors du test à l'acétylcholine a été étudiée chez 7 malades.

Neuf autres patients, asthmatiques allergiques sensibilisés aux poussières de maison ou au pollen de graminées, ont été soumis à des épreuves spirométriques de provocation avant et pendant qu'ils se trouvaient sous l'influence de divers médicaments dérivés de l'hydrocortisone (prednisone, prednisolone, méthyl-prednisolone, hexadécadrol).

On a mesuré la capacité vitale, le volume expiratoire maximum-seconde, le volume maximum utilisable à l'effort, la pneumométrie (selon Wyss & Hadorn), avant et après inhalation d'une solution aérosolisée d'extrait purifié de poussière (Endo) ou de pollen de graminées. Ces épreuves ont ensuite été renouvelées après la prise per os de prednisone, de méthyl-prednisolone ou d'hexadécadrol ou après injection intramusculaire ou intraveineuse de prednisolone.

Des précisions sont données sur la technique employée et sur les résultats obtenus.

Il résulte de ceux-ci que ni la prednisone ni la prednisolone n'influencent la sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine des asthmatiques.

Par contre, en ce qui concerne la sensibilité allergénique pulmonaire, il apparaît que les corticostéroïdes exercent une certaine influence protectrice contre l'allergène mais que celle-ci n'est jamais absolue. Malgré certaines restrictions qui sont discutées, l'hexadécadrol semble être supérieur aux autres dérivés de l'hydrocortisone qui ont été essayés.

SUMMARY

Protection given by prednisone and prednisolone in the acetylcholine test has been studied in 7 patients.

Nine other patients, asthmatics sensitized to house dust or grass pollen, have been submitted to provocation tests with spirographic recordings prior to and while under the influence of divers derivatives of hydrocortisone (prednisone, prednisolone, methyl-prednisolone, hexadecadrol).

Vital capacity, forced expiratory volume at one second, maximum volume available on exertion and pneumometric readings (according to Wyss & Hadorn) have been measured before and after inhalation of an aerosolized solution of purified house-dust extract (Endo) or of grass pollen. These tests have then been renewed after administration of prednisone, methyl-prednisolone or hexadecadrol per os or of prednisolone by intramuscular or intravenous injections.

Technical details and experimental results are given.

In conclusion, neither prednisone nor prednisolone influence the pulmonary sensitivity to acetylcholine of the asthmatic patient.

On the other hand, and concerning the allergenic pulmonary sensitivity, it appears that the corticosteroids exert a certain protective influence against the allergen but that this protection is never complete.

Notwithstanding certain restrictions which are discussed, hexadecadrol appears to be superior to the other derivatives of hydrocortisone which have been tried.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Schutz von Prednison und Prednisolon während der Testung mit Acetylcholin gegeben wurde bei 7 Kranken bestudiert.

Neun andere Patienten, allergische Asthmatiker gegen Hausstäube oder Pollen sensibilisiert, wurden spirographischen Erregungsprüfungen unterworfen, bevor und nach sie sich unter dem Einfluss der verschiedenen von Hydrocortison

stammenden Heilmittel (Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Hexadecadrol) befanden.

Vitalkapazität, maximal Expirations-volumen in der ersten Sekunde, nutzbarer Anteil der Vitalkapazität, Pneumometrie (nach Wyss & Hadorn) wurden vor und nach Einatmung einer aerosolisierten Lösung von gesäubertem Staubextrakt (Endo) oder von Pollenextrakt gemessen. Nachher wurden diese Prüfungen nach Einnehmen per os von Prednison, von Methylprednisolon oder von Hexadecadrol oder nach intramuskularer oder intravenöser Prednisolon Einspritzung wieder aufgenommen.

Genaue Auskunft wird über die angewandte Technik und über die erlangten Erfolge gegeben.

Aus diesem folgt dass weder Prednison noch Prednisolon die Lungensensibilität der Asthmatiker zu Acetylcholin beeinflusst.

Dagegen was die allergenische Lungensensibilität betrifft, erzeugt sich, dass die Corticosteroiden einen bestimmten schützenden Einfluss gegen das Allergen ausüben, aber dass dieser nie absolut ist.

Trotz gewissen Vorbehalte, welche diskutiert werden, scheint Hexadecadrol die anderen Derivative von Hydrocortison, die geprüft wurden, zu übertreffen.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Feinberg, S.M. & Malkiel, S.*: Protective effect of Cortisone on induced asthma in the guinea-pig. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 81, 104, 1952.
2. *Mendès, E.*: Action of prednisone on experimental asthma of the guinea-pig. *Acta Allerg.* 11, 181-187, 1957.
3. *Friedlaender, S. & Friedlaender, A.S.*: Effect of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on histamine intoxication and anaphylaxis in guinea-pig. *J. Allergy*, 21, 303-309, 1950.
4. *Arbesman, C.E., Neter, E. & Bertram, J.F.*: Effect of ACTH and Cortisone on certain immunologic mechanisms, including reversed Anaphylaxis. *J. Allergy*, 22, 340-349, 1951.
5. *Bookman, R.*: Status of Corticotropin and the steroid hormones in therapy of allergic Diseases. *J. amer. med. Ass.* 165, 1950-1953, 1957.

6. *Tiffeneau, R.*: Action de la cortisone sur l'hypersensibilité allergénique pulmonaire de l'asthmatique. J. franç. Méd. Chir. thor. 10, 448-452, 1956.
7. *Colldahl, H.*: A study of provocation tests on patients with bronchial asthma. The reliability of provocation tests performed under different conditions. Acta Allerg. 5, 133-142, 1952.
8. *Duchaine, J. & Späpen, R.*: Discordances et concordances entre la sensibilité allergénique pulmonaire et la sensibilité cutanée chez les allergiques respiratoires mises en évidence par les épreuves fonctionnelles pulmonaires. Acta Allerg. 13, 1959.
9. *Frank, D. E.*: Steroid hormones: their effect on pulmonary spirometric functions and the acetylcholine response. 3rd Int. Congress of Allergy. Paris 1958. Excerpta Medica Foundation. New York and Amsterdam 1958.
10. *Tiffeneau, R.*: Examen pulmonaire de l'Asthmatique. Déductions diagnostiques et thérapeutiques. Masson et Cie, Paris, 1957.

Les corticostéroïdes utilisés au cours de nos expériences ont été fournis par les firmes suivantes: Schering (USA) (Méticorten et Méticortelone), Merck (Allemagne) (Dacortin injectable), Upjohn (USA) (Médrol), Merck, Sharpe & Dohme (USA) (Décadron), que nous tenons à remercier ici.

Adresse de l'auteur:

Dr. J. Duchaine,
102 avenue Emile de Béco,
Bruxelles 5. (Belgique).

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.