TRAITEMENTS HYPOPHYSOSURRÉNAUX DES POLYARTHRITES CHRONIQUES ÉVOLUTIVES ET DE LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE*

(EN DEHORS DE LA CORTISONE ET DE L'ACTH)

BY

F. COSTE and Madame F. LACRONIQUE

Hôpital Cochin, Paris

En raison de la rareté et de la cherté de la cortisone et de l'ACTH, beaucoup d'auteurs ont recherché s'il était possible, sans avoir recours à elles, de modifier le fonctionnement corticosurrénal des rhumatisants dans le but d'obtenir un résultat thérapeutique. A la clinique rhumatologique de l'Hôpital Cochin, nous nous sommes livrés systématiquement à de tels essais et c'est leurs résultats, d'ailleurs fort décevants, que nous désirons exposer ici.

Nous envisagerons successivement:

- (1) Les procédés d'excitation physiologique de la sécrétion antéhypophysaire et corticosurrénale.
- (2) L'apport à la corticosurrénale de substances pouvant jouer le rôle de précurseurs chimiques de la cortisone.
- (3) La neutralisation des effets physiologiques de la désoxycorticostérone (DOCA) émise par la corticosurrénale.
- (4) Les injections d'extraits corticosurrénaux globaux.

Excitation Physiologique des Sécrétions Antéhypophysaires ou Corticosurrénales

Ont été étudiés:

- (a) les injections d'adrénaline, de sels d'histamine;
- (b) l'anesthésie générale;
- (c) l'anesthésie du ganglion cervical supérieur;
- (d) l'anesthésie du sinus carotidien;
- (e) l'énervation du sinus carotidien;
- (f) la radiothérapie hypophysaire;
- (g) les applications d'ondes courtes sur la région hypophysaire et sur la région surrénale;
- (h) les chocs;
- (i) le blocage physiologique antéhypophysaire par des hormones sexuelles.

Adrénaline.—L'idée d'employer cette hormone dans le traitement des affections rhumatismales dérive des travaux de Thorn *et al.* (1948) sur le test à l'épinéphrine

* This paper was presented at the joint meeting of the Ligue Française contre le Rhumatisme and the Heberden Society held in Paris, June, 1950.

comme moyen d'étude de la réactivité hypophyso-corticosurrénale. Nous avons longuement étudié ce test et nous considérons que sa signification est très discutable. Il se différencie du test à l'ACTH en ce que:

- (i) la chute éosinophilique est moindre qu'avec l'ACTH;
- (ii) elle existe également chez les addisoniens;
- (iii) elle est donnée par beaucoup d'autres substances que l'adrénaline;
- (iv) l'adrénaline ne produit pas nettement les modifications métaboliques qu'engendrent les glucocorticoïdes: en particulier, l'élévation de l'uraturie est inconstante et non significative.

Nous avons, néanmoins, recherché la valeur thérapeutique de l'adrénaline dans la polyarthrite chronique évolutive (P.C.E.). Sept malades ont été traités pendant des périodes variant de 6 à 14 jours, soit par des injections intramusculaires de $\frac{3}{10}$ de mg. répétées toutes les 4 heures, soit par des perfusions intraveineuses de 1 mg. répétées deux fois par jour.

Presque tous ces malades ont éprouvé les effets sympathicomimétiques de la drogue, sans gros inconvénients d'ailleurs. Le résultat thérapeutique a été entièrement négatif.

Il a été rapporté en France (Layani, 1946) un cas d'amélioration spectaculaire, mais dans ce cas l'adrénaline, injectée par voie veineuse, avait déterminé un choc violent, ce qui enlève toute la valeur à cette observation. Dans les autres cas rapportés par le même auteur, l'adrénaline n'avait donné aucun succès.

Sels d'Histamine.—Le biphosphate d'histamine en perfusion veineuse a été vanté par Horton (1942). Cet auteur injectait 2·275 mg. dans 250 ml. solution physiologique en un temps variant de l'heure 30 minutes à 2 heures 30 minutes. Faute de biphosphate, nous n'avons pu vérifier ce travail, mais, il y a quelques années, essayant de prévenir ou de traiter les accidents d'intolérance cutanée aux sels d'or par le bichlorhydrate d'histamine, nous avons injecté à cinq malades, des quantités qui s'élevèrent parfois jusqu'à 2 mg. en perfusion lente intraveineuse, sans observer d'autres résultats que, parfois, des troubles gastriques qui nous firent craindre—heureusement à tort—le développement d'une ulcération gastrique.

Anesthésie Générale.—Dans son premier mémoire consacré à la découverte de l'action antirhumatismale de la cortisone, Hench (1949) indique, parmi les arguments qui autorisent à admettre la réversibilité éventuelle des lésions polyarthritiques, l'effet de l'anesthésie générale: selon lui, les améliorations observées après les opérations chirurgicales les plus diverses seraient en réalité habituellement dues à l'anesthésie générale. Cette remarque, jointe au fait que des résultats favorables de l'innervation sinocarotidienne ont été récemment rapportés par Michotte *et al.* (1950) qui utilisait l'anesthésie générale, nous a engagés à en contrôler la valeur.

Dix malades atteints de P.C.E. ont été endormis de une à trois fois, au moins pendant une heure, au pentotal puis intubation avec etheroxygène et cyclopropane (selon la même technique que Michotte). Quelques patients ont observé, dans les heures qui suivent l'anesthésie générale, un relâchement très transitoire de leurs contractures, mais aucun résultat, ni clinique ni biologique, n'a été obtenu.

Anesthésie du Ganglion Cervical Supérieur.—On sait depuis longtemps que l'anesthésie ou la suppression de ce ganglion donne expérimentalement des aspects histologiques d'hypersécrétion du lobe antérieur de l'hypophyse. En 1948, nous avons pratiqué chez cinq polyarthritiques des novocaïnisations répétées du ganglion cervical supérieur, sans aucun effet thérapeutique notable.

Anesthésie du Sinus Carotidien.—Dix malades, dont huit étaient atteints de P.C.E. et deux de spondylarthrite ankylosante, ont subi de 5 à 10 infiltrations chacun (uni ou bilatérales selon les cas) et espacées de 1 à 2 jours. Ces infiltrations anesthésiques ont été bien supportées; dans un seul cas, à la dixième infiltration (bilatérale) nous vîmes se produire une ascension impressionnante de la tension artérielle (la maxima passant de 17 à 30 mm.), avec douleur angoreuse, malaise général, pâleur. Avant qu'il n'eût été nécessaire de faire un traitement frénateur, la tension retomba à la normale, en un quart d'heure environ. Quant aux résultats thérapeutiques de ces infiltrations, ils ont été complètement nuls; dans un seul cas a été notée la disparition d'une douleur de l'articulation temporomaxillaire.

Énervation Sinocarotidienne.—Lièvre et Léger (1949) ont signalé quelques améliorations (dont une spectaculaire) produites par l'énervation sinocarotidienne dans des P.C.E. Le cas le plus favorable concernait une énervation unilatérale. Ils considéraient eux-mêmes que ces interventions étaient trop récentes pour que les résultats puissent être considérés comme significatifs. L'idée d'intervenir sur le sinus carotidien était suggérée par l'hypertrophie corticosurrénalienne qui survient chez l'animal à sinus carotidien énérvé, par quelques succès thérapeutiques enregistrés dans la myasthénie bulbo-spinale ainsi que par la pigmentation observée chez des sujets atteints de tumeur du glomus (Leriche, 1937; Léger, 1940).

Nous avons fait opérer par le Dr. Léger, particulièrement expert en chirurgie sinocarotidienne, cinq femmes atteintes de P.C.E. Il a été constaté deux améliorations fonctionnelles légères sans modification des signes physiques ni biologiques, mais deux autres malades sont mortes: l'une à la suite d'une fièvre élevée avec congestion des bases pulmonaires, anurie, azotémie (il s'agissait d'une polyarthrite sévère, accompagnée de sclérodermie et, quelque temps avant l'opération, de troubles gastriques restés inexplicables, mais sans insuffisance rénale constatée), et l'autre à la suite d'une ulcération carotidienne suivie d'hémorragie foudroyante. Dans la discussion qui suivit, Lièvre indiqua que les résultats semblaient jusqu'ici dans sa pratique peu significatifs et il fit remarquer que le seul succès vraiment spectaculaire avait suivi une énervation unilatérale (dont l'effet sur la corticosurrénale doit être considéré comme fort douteux).

Nous concluons à la nécessité d'une très grande prudence, de n'intervenir que dans des polyarthrites relativement peu sévères et de refuser l'opération aux malades âgés, pour éviter des accidents vasculaires comme celui de notre deuxième cas mortel. On sait d'ailleurs que chez des malades très fatigués—chez les myasthéniques en particulier—des cas de mort après énervation sinocarotidienne ont été également rapportés.

Le mois suivant, le Dr. Michotte(1950) rapportait à la Ligue Française contre le Rhumatisme des améliorations remarquables survenues 48 heures après l'intervention chez six malades. Les contrôles biologiques tendaient à faire admettre que l'énervation sinocarotidienne avait effectivement provoqué une excitation fonctionnelle corticosurrénale. Toutefois il s'agissait là de résultats récents et dont la valeur définitive ne pouvait être encore jugée. Un des malades de Michotte avait succombé à la suite d'une ulcération carotidienne due à la chute d'une plaque d'athérome.

De toutes façons, des réserves expresses doivent encore être faites sur l'opportunité de proposer l'énervation sinocarotidienne aux polyarthritiques.

Radiothérapie Hypophysaire.—Avant la dernière guerre, nous avons, chez une dizaine de polyarthritiques, dont malheureusement les observations ont été perdues, fait pratiquer soit la radiothérapie hypophysaire à des doses minimales, de l'ordre de 100r par séance (dose supposée excitante), soit la diathermie de la région hypophysaire, avec un insuccès total.

Applications d'Ondes Courtes.—Récemment, il nous a semblé intéressant, à la suite de la découverte de la cortisone, de soumettre directement la région surrénale à l'action prolongée des ondes courtes. Six tentatives ont été faites dans ce sens chez des malades atteints de P.C.E. qui n'en ont retiré absolument aucun bénéfice.

Chocs.—L'étude des chocs dans les affections rhumatismales devrait être abordée systématiquement. Leur effet, parfois bienfaisant, est connu, mais en même temps l'on a remarqué l'extrême inconstance des succès obtenus, leur caractère souvent transitoire, et aussi la discordance des résultats selon la substance utilisée pour produire le choc. Par exemple, il arrive que certains vaccins (chancrelleux, gonococcique, typho-paratyphique) injectés par voie veineuse produisent des améliorations même en dehors du rhumatisme gonococcique ou des rhumatismes infectieux nettement caractérisés. On a remarqué aussi qu'associés à la chrysothérapie, les chocs sont parfois utiles. Par contre, il est certain que dans de nombreuses polyarthrites chroniques évolutives, les réactions phlogistiques et les chocs produits par les antigènes tuberculeux (et spécialement par la tuberculine), engendrent assez souvent des réactions focales et même des poussées évolutives graves et difficiles à maîtriser.

Nous n'avons pu, jusqu'ici, comprendre les raisons assurément très complexes de ces différences, mais nous espérons que les données nouvelles fournies par l'action antirhumatisme des stéroïdes corticosurrénaux permettra désormais une étude analytique plus précise des effets des chocs.

Blocage Fonctionnel Antéhypophysaire par l'Emploi de Certaines Hormones.—Les hormones sexuelles sont employées depuis longtemps dans les rhumatismes inflammatoires. On les employait en vertu d'idées préconçues et assez floues: donner des androgènes puisque la polyarthrite est une maladie surtout féminine, donner des oestrogènes puisque la spondylarthrite est une maladie surtout masculine,

donner des oestrogènes puisque la P.C.E. se voit souvent chez des femmes en période de ménopause, etc.

La tentation était grande de reprendre ces essais avec l'idée de bloquer la production de gonadostimuline et, peut-être, d'exciter par compensation la production d'ACTH par l'antéhypophyse.

Malheureusement les résultats enregistrés jusqu'ici même en augmentant les doses (l'exemple de Hensch, réussissant avec 100 mg. de cortisone et échouant avec 25 ou 50 mg., nous y a poussés) restent des plus décevants.

Pour les oestrogènes naturels ou synthétiques la question est désormais jugée dans la P.C.E. Il est exceptionnel en dépit d'une opinion parfois soutenue en France (par Mathieu-Pierre Weil, 1948, en particulier) de les voir améliorer véritablement cette maladie. En revanche, comme nous l'avons indiqué antérieurement, l'emploi des oestrogènes synthétiques à fortes doses dans certains spondylarthrites ankylosantes donne des améliorations manifestes, tant du point de vue clinique (syntômes fonctionnels et syntômes objectifs), que du point de vue biologique. La raison de cette activité des oestrogènes reste inconnue de nous.

Les androgènes se sont montrés entre nos mains, même à doses très fortes, absolument inactifs, tant dans la polyarthrite chronique que dans la spondylarthrite ankylosante. Il en a été de même de la progestérone, sauf deux exceptions de signification douteuse.

Apport à la Corticosurrénale de Précurseurs Chimiques de la Cortisone

Les stéroïdes à action sexuelle pourraient à la rigueur être rangés dans ce groupe bien que leur constitution chimique les éloigne beaucoup de celle du groupe de la corticostérone.

Aussi s'est-on surtout adressé à des hormones plus proches par leur constitution chimique de la cortisone; progestérone, desoxycorticostérone (DOCA), anhydroxy-progestérone, Δ -5-prégnénolone.

De plus on a associé ces hormones à l'acide ascorbique dont on connaît l'importance en physiologie corticosurrénale et le rôle éventuel dans la synthèse des stéroïdes corticaux.

Testostérone + Acide Ascorbique.—La testostérone, à la dose de 50, 100, ou 200 mg. par jour, a été employée par nous chez cinq polyarthritiques, associée à l'injection intraveineuse quotidienne de 1 ou 2 g. d'acide ascorbique. La même inefficacité a été constatée qu'avec la testostérone employée seule.

Progestérone + Acide Ascorbique.—Nous avons utilisé soit la progestérone en solution huileuse (20 à 50 mg. par jour), soit la progestérone en suspension cristalline (50 mg. ou 100 mg. tous les 2 ou 3 jours). Quatre malades ont été traités à l'hôpital Cochin et trois malades dans notre clientèle urbaine. L'insuccès a été total.

Δ -4-Prégnénolone.—Cette hormone, facile à se procurer en France, a été utilisée par la voie buccale à la dose de 125 mg. ou davantage par jour, soit seule, soit

associée aux injections intraveineuses d'acide ascorbique. Dans quatre cas de P.C.E. soignés à l'hôpital, l'échec a été complet. Sur quatre cas de spondylarthrite ankylosante également soignés à l'hôpital Cochin, il y a eu deux améliorations portant sur les symptômes fonctionnels (diminution de la douleur, augmentation de la souplesse vertébrale); dans l'un de ces cas, la sédimentation s'est fortement abaissée. En clientèle urbaine, nous n'avons employé cette substance que dans six cas de P.C.E. et l'échec a été complet. L'anhydroxy-oxy-progestérone s'est donc montrée entièrement inactive.

Δ -5-Prégnénolone.—Davison *et al.* au congrès de New York (1947) en ont vanté les effets dans la spondylose ankylosante. Plus récemment, avec Snow et Gabrielson (1950), ces auteurs ont indiqué que le traitement était également utile dans la P.C.E., mais que l'action serait plus lente que celle de la cortisone et de l'ACTH, la médication se recommandant par ailleurs par l'absence de tout symptôme toxique. On sait aussi que des appréciations beaucoup plus réservées ont été formulées quant à l'utilité de cette hormone, abondamment répandue en Amérique, sous forme de spécialités aux noms divers. Nous avons eu tout récemment à notre disposition une de ces spécialités que nous avons employée sans aucun succès chez deux polyarthritiques. Nous croyons comprendre à la lecture des publications consacrées au Δ -5-prégnénolone qu'elle ne se montre guère plus agissante que toutes les hormones précitées. Sa double liaison en Δ -5 pouvait sans doute le faire prévoir car tous les hormones de cette famille (et la cortisone) l'ont en Δ -4, ce qui est une des conditions de leur activité.

DOCA.—L'idée d'employer la désoxycorticostérone dans le traitement des polyarthrites est logique si l'on considère la ressemblance entre la formule de cette hormone, qui appartient à la famille de la corticostérone, et la formule des "compounds" E et F de Kendall. Cependant, l'on sait que Selye, l'injectant à très forte dose à des rats recevant un régime hypersalé (et soumis, dans certains cas, à des interventions préparantes diverses: néphrectomie, surrénalectomie, thyroïdectomie), obtient des arthrites expérimentales.

A la suite des travaux de Selye, un certain nombre de rhumatismes humains provoqués par la DOCA ont été signalés. Dans un récent mémoire de Vuillaumey (1949) quatorze cas français sont rapportés, et Selye (1946) nous a dit avoir eu connaissance de faits semblables en Amérique.

Mais, comme le remarque Vuillaumey,

"il s'agit habituellement d'addisoniens qui, pour cette raison, ne peuvent contrecarrer l'action nocive de la DOCA par une sécrétion de glucocorticoïdes".

Hormis ces conditions particulières, il n'est pas certain que la DOCA se montre rhumatogène chez l'homme normal. Toutefois les recherches récentes de Daughaday et coll. indiquent que l'administration de DOCA ne provoque pas, expérimentalement, d'augmentation de l'excrétion urinaire de 17-cetostéroïdes ni des 11-oxy corticoïdes.

Quoi qu'il en soit, on l'a essayée dans des affections rhumatismales de toute

sorte, en association avec l'acide ascorbique selon la technique initiale de Léwin et Wassén (1949) ou selon des techniques dérivées. Une propagande injustifiable de firmes pharmaceutiques produisant la DOCA a tenté de persuader aux médecins et aux malades qu'un nouveau traitement très actif des affections rhumatismales venait d'être ainsi découvert. Malgré notre surprise, nous avons naturellement essayé ce nouveau traitement chez quinze polyarthritiques qui ont reçu tous les jours une injection intraveineuse d'1 g. d'acide ascorbique avec 30 mg. de DOCA. Les patients étaient au régime déchloruré; dans un cas pourtant le traitement a dû être interrompu en raison de l'apparition d'oedèmes. Dans ces quinze cas l'échec thérapeutique a été total. Il est vrai qu'il s'agissait de malades suivis à l'hôpital et soustraits par une prophylaxie rigoureuse à toute influence psychothérapique. Les autres rhumatologues français ont obtenus des résultats tout aussi décevants (Weissenbach, Layani, de Sèze, Lacapère, etc.). Ce dernier observe qu'ayant injecté la DOCA à très fortes doses, il n'a obtenu aucun effet fâcheux mais aussi aucune amélioration. Assez surprenante est la rareté des accidents, vu l'action vasculaire sclérosante et néphrotoxique de la DOCA. Toutefois quelques cas de néphrite ont déjà été imputés au traitement de Lewin et Wassén.

La protestation des rhumatologues français qualifiés rejoint celle des douze rhumatologues anglais qui, avec Copeman *et al.* (1950), ont rapporté les résultats négatifs obtenus chez 172 rhumatisants traités par le procédé de Lewin et Wassén ou les procédés dérivés.

On a beaucoup parlé à ce sujet, des expériences de Brownlee (1950), constatant, sur soixante rats, que la combinaison DOCA—acide ascorbique protège, même à petites doses, les rats, surrénalectomisés ou non, contre les arthrites de la formaldéhyde. Peut-être ces expériences mériteraient-elles d'être contrôlées. En tous cas, de l'avis de Selye, seuls les glucocorticoïdes surréniaux possèdent cette action protectrice contre les arthrites et périarthrites de la formaldéhyde, et ils se montrent sur ce point antagonistes à la DOCA.

A la suite du congrès de New York et avant de connaître les résultats publiés par Lewin et Wassén, nous avons entrepris avec la DOCA un autre type d'expérimentation, sur la suggestion de Selye. Ce dernier avait insisté devant nous sur la guérison spontanée des arthrites expérimentales du rat provoquées par la DOCA même lorsqu'on continue l'administration de cette hormone. Il se demandait s'il ne survient pas une sorte d'état réfractaire, de "vaccination" contre les effets toxiques de la DOCA sur les vaisseaux et le tissu conjonctif. Nous avons donc, de retour en France, entrepris une expérience de "vaccination anti-DOCA" selon trois techniques: certains malades recevaient trois injections par semaine de 2 mg. chacune; d'autres, 1 mg. tous les jours pendant cinq à six jours; d'autres 2 mg. par semaine pendant deux à trois mois. Dix-sept malades, atteints, pour la plupart, de P.C.E., ont été ainsi traités en même temps qu'ils suivaient un régime déchloruré. Il a été enregistré une amélioration subjective nette, et quatre "impressions favorables". Mais objectivement, aucune amélioration et aucun changement des signes biologiques d'inflammation.

Notre expérience a donc entièrement échoué.

Les déclarations des malades traités par les procédés de Lewin et Wassén font parfois état d'améliorations passagères très fugaces qui suivent immédiatement l'injection. Mais il s'agit toujours de malades traités en clientèle urbaine et de ce fait soumis à des influences psychiques qui échappent au contrôle du médecin. Certains pensent que ces soulagements passagers seraient dus à l'injection intraveineuse de vitamine C. Or, nous avons, bien avant cette guerre, employé systématiquement cette vitamine par voie veineuse, à très forte dose (1·5 g., 2 g., 3 g. même) chez un certain nombre de polyarthritiques, car des travaux parus à cette époque indiquaient que les urines de ces malades contenaient très peu de vitamine C et l'épreuve de charge attestaient la pauvreté de leurs réserves d'acide ascorbique. Notre échec avait été total: si un certain nombre de sujets se sentaient tonifiés par le traitement vitaminique, aucun n'a jamais signalé l'amélioration de sa polyarthrite et les constatations objectives, la recherche des signes biologiques, témoignaient également de l'inefficacité de cette thérapeutique. Nous avons donc tendance à croire que les soulagements passagers signalés par certains malades ne sont pas sous la dépendance directe des deux drogues employées (DOCA et acide ascorbique).

Neutralisation de l'Action Rhumatogène de la DOCA

Si la " vaccination " échoue, la déchloruration, qui selon Selye empêche les effets toxiques de la DOCA, améliore-t-elle les P.C.E.?

S'il en était ainsi, cela serait en faveur d'une participation de la DOCA dans la pathogénie des polyarthrites.

Nous avons, à notre retour d'Amérique, entrepris cette expérience: les malades ont été mis à un régime déchloruré ou très peu chloruré, comportant la suppression du sel, l'emploi de pain sans sel, la suppression des poissons de mer, du lait, des fromages salés, des boissons salées, le cuisson des légumes verts à deux eaux avec rejet de l'eau de cuisson, etc. Des sels minéraux éliminateurs de sodium, tels que le chlorure d'ammonium, étaient administrés à la dose de 3 ou 4 g. par jour. Parfois aussi les malades ont reçu l'injection de 200 g. de glucose par jour (qui, expérimentalement, accroît, d'après Selye, l'action anti-DOCA du régime sans sel).

Ont été ainsi traités pendant des périodes variant de 1 à 3 mois: 33 P.C.E. (27 femmes et six hommes) la plupart hospitalisés; quatre spondylarthrites ankylosantes, une rhumatisme infectieux, une ostéoporose, deux hydrarthroses cryptogénétiques. Les résultats ont été communiqués en leur temps devant la Ligue Française contre le Rhumatisme: ils ont été dans l'ensemble nuls, tant du point de vue clinique que du point de vue biologique.

Apport Massif d'Extraits Corticaux Totaux

Quatre patients, atteints de P.C.E. (et par prudence mis au régime déchloruré, avec sels minéraux éliminateurs de sodium) ont reçu, chez deux d'entr'eux, l'extrait correspondant à 1 kg. de cortex surrénal par jour pendant 5 jours; chez les deux autres, la quantité correspondant à 0·5 kg. pendant huit jours. Un des deux

premiers a été un peu amélioré (cette femme partie ultérieurement pour New York y a été traitée, paraît-il, sans succès par la cortisone; elle était atteinte d'une polyarthrite sévère, très évolutive). Chez les trois autres, nous avons enregistré un échec, mais, une action assez discrète d'ailleurs, sur la sédimentation globulaire, l'éosinophilie de base, le test de Robinson Kepler.

Plus récemment, nous reprochant d'avoir, chez ces malades, employé la cortine par voie intramusculaire, nous avons mis deux nouvelles polyarthrites chroniques au traitement par la cortine par voie intraveineuse, à des doses variant de l'extrait de 125 g. à 1 kg. de cortex surrénal par jour: nous avons obtenu, chez l'une d'elles, un résultat assez favorable, chez l'autre un résultat presque nul.

Autres Essais

J'ajouterai à ce bilan le résultat non publié de nombreux essais faits dans les années précédentes à l'aide d'injection d'urines de femmes enceintes, de sang d'hommes jeunes, et d'extraits placentaires à doses massives ou de placenta en nature par voie buccale, chez plus de trente femmes atteintes de P.C.E. sans aucun résultat sinon parfois une certaine amélioration de l'état général, l'évolutivité de la polyarthrite restant par ailleurs la même.

Conclusion

Force est donc de constater aujourd'hui l'échec habituel de tous les traitements qui visent à exciter la sécrétion par l'hypophyse d'ACTH ou par la corticosurrénale d'hormones de la famille de la corticostérone. Le contraste entre cette inefficacité et l'admirable puissance des hormones précitées contre les manifestations rhumatismales est saisissant. On ne peut que le constater. Même négatifs, les résultats de ces tentatives sont utiles à connaître, ne serait-ce que pour éviter à d'autres médecins la tentation d'y recourir et la déception que nous en avons nous-même éprouvée. Peut-être ne faut-il pas se décourager néanmoins, et si quelqu'autre procédé paraît à inventorier, nous le ferons sans nous lasser.

BIBLIOGRAPHIE

- Brownlee, G. (1950). *Lancet*, **1**, 157.
 Copeman, W. S. C., et al. (1950). *Ibid.*, **1**, 830.
 Coste, F., Lacronique, F., Basset, G., et Brion, S. (1950). *Rev. Rhum.*, **17**, 193.
 Daughaday, W. H., et MacBryde, C. M. (1949). *J. clin. Endocrinol.*, **9**, 661.
 Davison, R. A., Koets, P., et Kuzell, W. C. (1947). *Ibid.*, **7**, 201.
 —, —, Snow, W. G., et Gabrielson, L. G. (1950). *Arch. intern. Med.*, **85**, 365.
 Hench, P. S. (1949). *Proc. Mayo Clin.*, **24**, 167.
 Horton, B. T. (1942). Communication orale.
 Lacapère, J. Communication orale.
 Layani, F. (1946). *Rev. Rhum.*, **13**, 300.
 —, Chaouat, Y., et May, V. (1950). *Ibid.*, **17**, 371.
 —, et May, V. (1949). *Ibid.*, **16**, 437.
 Léger, L. (1938). Thèse, Paris.
 —, et Mollard, H. (1941). *Pr. méd.*, **49**, 1019.
 Leriche, R. (1937a). *Rev. Chir., Paris*, **75**, 75.
 — (1937b). *Lyon chir.*, **34**, 191.
 —, Jung, A., et Woringer, E. (1933). *Pr. méd.*, **41**, 1137.

- Lewin, E., et Wassén, E. (1949). *Lancet*, 2, 993.
 Lièvre, J. A., et Léger, L. (1949). *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 65, 1256.
 Michotte, L. J., Buisseret, J., Devester, H., Doneux, G., et Horniatchevski, M. (1950). *Rev. Rhum.*, 17, 141.
 Selye, H. (1946). *Ann. Endocrinol., Paris*, 7, 289.
 — (1949). *Brit. med. J.*, 2, 1129.
 De Sèze, S., Gougeon, J., et Herrault, A. (1950). *Rev. Rhum.*, 17, 237.
 Thorn, G., et al. (1948). *J. clin. Endocrinol.*, 8, 589.
 Vuillaumey, C. (1949). Mémoire inédit pour la médaille d'or de l'Internat des Hôpitaux de Paris.
 Weil, M. P., et Sichère, R. (1948). *Rev. Rhum.*, 15, 33.
 Weissenbach, R. Communication orale.

Methods of Treatment of Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis depending on Stimulation of Pituitary-Adrenal Function (other than Treatment with Cortisone and ACTH)

SUMMARY

Owing to the scarcity and expense of ACTH and cortisone, the authors have investigated possible methods of stimulating pituitary-adrenal activity in the treatment of rheumatic disorders.

Effects of Adrenaline.—In view of Thorn's demonstration of the ability of adrenaline to stimulate pituitary-adrenal activity, the clinical effect of this substance was studied in seven patients with rheumatoid arthritis. 0.3 mg. was given 4-hourly intramuscularly, or 1 mg. daily by intravenous infusion for from 6 to 14 days. Nearly all the patients showed the sympathetic effects of the drug but there was no therapeutic effect whatever.

Effects of Histamine.—Histamine dihydrochloride was given to five patients by intravenous infusion in amounts up to 2 mg. daily in the attempt to prevent or treat the cutaneous reactions to gold salts; no effects were produced except for some gastric disturbance.

Effects of General Anaesthesia.—In his first memorandum on the anti-rheumatic effects of cortisone, Hench pointed out that one of the arguments in favour of the reversibility of rheumatoid arthritis was the improvement noted in this condition after surgical operations of all kinds, and he considered that this improvement was most likely to be due to the effects of general anaesthesia. Thus, ten patients with rheumatoid arthritis were anaesthetized for periods of at least 1 hour on from one to three occasions, by means of pentothal followed by oxygen and ether or cyclopropane by intubation. Some patients noticed transitory relaxation of their contractures during the few hours following the anaesthetic, but otherwise no objective changes were observed.

Effects of Anaesthesia of the Superior Cervical Ganglion.—It has been known for some time that anaesthesia or removal of this ganglion experimentally produces the histological effects of anterior pituitary hypersecretion. The ganglion was repeatedly anaesthetized with novocaine in five patients with rheumatoid arthritis, but without appreciable therapeutic effect.

Effects of Anaesthesia of the Carotid Sinus.—In each of eight patients with rheumatoid arthritis and two with ankylosing spondylitis, the carotid sinus was infiltrated on from five to ten occasions at intervals of a day or two, on one or both sides. In one patient, after infiltration had been performed on both sides for the tenth time, there was a transient rise of blood-pressure for a period of a quarter of an hour, associated with anginal pain, general malaise, and pallor. No therapeutic effect was observed, except for the temporary disappearance of pain from the temporomandibular joint in one patient.

Effects of Denervation of the Carotid Sinus.—The operation was carried out in five patients with rheumatoid arthritis. Slight improvement in function was observed in two patients, without any other alteration in physical signs, but two patients died shortly after operation. The striking results claimed by Lièvre and Léger, using this procedure, and also by Michotte, were considered open to doubt, as observation had not been carried out over a sufficiently long period.

Effects of Application of Short-Wave Therapy to the Adrenals.—This was tried in six patients, without any benefit whatever.

Effects of Irradiation of the Pituitary.—Minimal doses of x rays were given, in the order of 100r at a time (considered to be a stimulating dose), to twelve patients, without any effect.

Effects of Shock Therapy.—Intravenous TAB and gonococcal vaccines and tuberculin were among the agents used; various but sometimes useful results were obtained.

Effects of Sex Hormones.—It was thought possible that inhibition of the gonadotrophic activity of the anterior pituitary by administration of sex hormones might lead to a compensatory increase in the secretion of ACTH. Both natural and synthetic oestrogens, given in large doses, have produced definite improvement in both subjective and objective signs in certain cases of ankylosing spondylitis but not in rheumatoid arthritis. Testosterone, in doses of 50, 100, or 200 mg. daily, was ineffective in five cases of polyarthritis, whether given alone or in conjunction with 1 to 2 g. ascorbic acid intravenously each day. Progesterone, in doses of 25 to 50 mg. daily in oily solution, or 100 mg. daily in crystalline suspension, in either case by the intramuscular route, was quite ineffective in seven cases.

Effects of Other Steroids.

Δ -4-Pregneninolone, given orally in doses of 125 mg. or more, either alone or with ascorbic acid, was without any effect in ten cases of rheumatoid arthritis; of four cases of ankylosing spondylitis, two showed some symptomatic improvement (diminution of pain, increases of spinal mobility, and in one of them a marked fall in the E.S.R.).

Δ -5-Pregnenolone was ineffective in two cases of rheumatoid arthritis.

DOCA and Ascorbic Acid.—30 mg. DOCA, and 1 g. ascorbic acid intravenously, were given daily to fifteen patients with polyarthritis under conditions which are claimed to exclude psychogenic influences; the patients were kept on a salt-free diet. No therapeutic effect was obtained.

Investigation of the Possible Neutralization of the Rheumatogenic Effect of DOCA.—Although Lewin and Wassén and some others have claimed beneficial results with DOCA and ascorbic acid in rheumatoid arthritis, and Brownlee has demonstrated the protective action of these substances in combination against formaldehyde-arthritis in rats, Selye has demonstrated that DOCA by itself favours the production of arthritis. Selye goes on to say that the experimental arthritis provoked by DOCA in rats undergoes spontaneous cure, even if the administration of the hormone is continued, and that a refractory state of "vaccination" may supervene against the toxic effects of DOCA upon vessels and connective tissue.

At his suggestion, the authors endeavoured to produce a similar state of anti-DOCA "vaccination" clinically. Three methods were used:

- (a) three injections each of 2 mg. weekly;
- (b) 1 mg. daily for 5 to 6 days;
- (c) 2 mg. weekly for 2 to 3 months.

Seventeen patients, mostly suffering from rheumatoid arthritis, were treated in this way, while being kept on a salt-free diet; four derived definite subjective benefit but there was no objective change. On the basis of Selye's demonstration of the prevention of the toxic effects of DOCA by a salt-free diet, 33 patients were treated on such a régime, and at the same time salts were administered which would favour the elimination of sodium, such as ammonium chloride 3 or 4 mg. daily. These 33 patients were all suffering from rheumatoid arthritis; in addition four patients with ankylosing spondylitis, one with infective arthritis, one with osteoporosis, and two with joint effusions of obscure origin, were treated on the same régime. No therapeutic effect was obtained.

Effects of Whole Adrenal Cortical Extract.—Four patients were placed on a salt-free diet and were given ammonium chloride as described above, two being given doses of extract equivalent to 1 G. adrenal cortex daily for 5 days, and the other two a dose equivalent to 0.5 G. daily for 8 days. One of the two receiving the equivalent of 1 G. daily received slight benefit (though she subsequently failed to respond to cortisone); the others showed no response whatever.

All attempts to stimulate ACTH secretion by the pituitary, or secretion of cortisone-like substances by the adrenal cortex, thus met with failure, as did the administration of other steroids in the hopes of producing cortisone-like effects. But the authors point out that such negative findings are not without value at a time when many claims are being made for methods of treatment as substitutes for ACTH and cortisone.

Tratamientos Hipofiso-suprarrenales de las Poliartritis Crónicas Evolutivas y de la Espondilitis Anquilosante (fuera de la Cortisona y de la ACTH)

RESUMEN

Tentativas de tratar la poliartritis crónica evolutiva y la espondilitis anquilosante por estimulación de la secreción hipofisaria de la ACTH, o de la secreción córtico-suprarrenal de las substancias precursoras de la cortisona, fueron sin éxito. Los procedimientos empleados comprendían inyecciones intravenosas e intramusculares de adrenalina, infusión de histamina, anestesia general prolongada, anestesia con procaina del ganglio cervical superior, anestesia así como deservación del seno carotídeo, ondas cortas en las regiones hipofisaria y suprarrenal, y radioterapia hipofisaria. Sólo la terapia de choque dió algunos resultados.

Admonstración de estrógenos, testosterona, progesterona, $\pm$ -4-pregnenolone, $\pm$ -5-pregnenolone, acetato de desoxicorticosterona (DOCA) con ácido ascórbico, y de extractos corticales totales fué sin efecto alguno. Tentativas de "vacunar" a los enfermos contra los efectos tóxicos de DOCA y de tratar la artritis reumatoide con régimen sin sal también fracasaron.