ÉTUDE D'UNE CORTICOSTIMULINE HYPOPHYSAIRE

PAR

F. COSTE et F. DELBARRE

Hôpital Cochin, Paris

À la Clinique Rhumatologique de la Faculté de Médecine de Paris, nous avons, mis en route une préparation de "corticostimuline hypophysaire" par un procédé simplifié. Ce procédé se fonde sur la remarque suivante:

"L'ACTH est, de toutes les hormones antéhypophysaires, la plus résistante, tant à la chaleur qu'aux variations du pH vers l'alcalinité."

Utilisant cette propriété, il est possible, sans soumettre l'extrait antéhypophysaire brut à des extractions longues et coûteuses—qui consomment une grande quantité de solvant, et entraînent, probablement, des pertes notables de la substance active qu'on désire isoler—d'obtenir, par simple inactivation des stimulines parasites, une préparation contenant toute l'activité ACTH de l'extrait antéhypophysaire. Elle est donc moins pure que les préparations américaines (qui, elles-mêmes, d'ailleurs, ne contiennent qu'une fraction variable de l'échantillon standard d'Armour).

Cette corticostimuline a été étalonnée dans notre Service par divers procédés, en particulier sur l'animal par le test de Sayers (1943), et, sur l'homme, par les variations de l'éosinophilie et de l'uraturie.

Elle s'est montrée d'une activité assez analogue à celle qu'ont utilisée habituellement les auteurs américains, et, en Suisse, Mach *et al.* (1950).

L'expérience clinique a confirmé son efficacité thérapeutique et biologique. On a traité 29 malades, dont:

- 8 polyarthrites chroniques évolutives (4 masculines et 4 féminines).
- 5 maladies de Bouillaud.
- 1 spondylarthrite ankylosante.
- 1 grand rhumatisme psoriasique.
- 3 gouttes.
- 1 lupus érythémateux aigu.
- 1 dermatomyosite.
- 4 asthmes.
- 1 leucose chronique en poussée lymphoblastique aiguë.
- 2 rectocolite hémorragique.
- 1 polyomyélite aiguë.

Résultats

Polyarthrites masculines.—Les résultats ont été, dans l'ensemble, bons; mais la première d'entr'elles, très grave, cachectisante et accompagnée de néphrose amyloïde, a cependant évolué vers la mort, dans l'urémie, malgré une amélioration remarquable des phénomènes articulaires. Sur les trois autres cas, l'un teste, après cessation du traitement, en rémission très prononcée par rapport à l'état où il se trouvait avant la cure d'ACTH, les deux autres ont vu une rechute rapide succéder à la cessation du traitement.

Polyarthrites féminines.—Ici on note trois résultats passagèrement satisfaisants mais bien moins spectaculaires que chez les hommes, et un quatrième résultat d'abord très satisfaisant, mais l'efficacité de l'ACTH s'est épuisée au cours du traitement et la maladie a repris son évolution.

Spondylarthrite ankylosante.—Cette maladie a été favorablement influencée, mais la rechute a suivi de près la cessation du traitement.

Grand rhumatisme psoriasique.—Cette maladie a été modérément améliorée avec régression relative du psoriasis cutané, mais à condition d'employer des doses égales ou supérieures à 60 mg. par jour.

Goutte et Asthme.—Les résultats de l'ACTH dans la crise de goutte et dans l'attaque d'asthme se montrent le plus souvent spectaculaires et d'une haute utilité thérapeutique.

Leucose aigüe.—La poussée de cette-ci a été remarquablement influencée par la cure, avec disparition des lymphoblastes circulants et grosse diminution de ces derniers sur le myelogramme.

Lupus érythémateux aigü.—Cette maladie a été passagèrement influencé (disparition de l'éruption en ailes de papillon de la figure et des altérations du fond d'oeil, amélioration de l'état général). Mais la maladie a bientôt repris son cours et s'est terminée par la mort au milieu de phénomènes urémiques.

Dermatomyosite.—Cette-ci n'a pas été nettement influencée par le traitement (il est à noter qu'un traitement antérieur par la cortisone n'avait, lui non plus, donné aucun résultat notable).

Rectocôlite et Polyomyélite.—Ni les deux *rectocôlites hémorragiques*, ni la *polyomyélite grave à forme ascendante* que nous avons soumises au traitement n'ont paru en tirer le moindre bénéfice.

Discussion

Une étude régulière de la sédimentation globulaire, de l'éosinophilie sanguine et de la fibrinémie nous a montré l'action puissante de la corticostimuline hypophysaire sur ces trois tests biologiques, dont le niveau s'abaisse conjointement sous l'effet du traitement.

Quelques incidents de rétention hydrique avec oedème, augmentation rapide du poids, céphalée, et hypertension artérielle ont été notés avec les dosages atteignant ou excédant 60 mg. par jour. Ils ont facilement cédé au régime déchloruré, au chlorure d'ammonium, avec ou sans suppression des injections d'ACTH.

Le détail de cette expérimentation thérapeutique a paru dans *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, on y trouvera, étudiés, certains aspects complexes de la question encore fort mal connue, des indications thérapeutiques de la corticostimuline hypophysaire en pathologie humaine.

Bien des points restent obscurs et la considération des rechutes post-thérapeutiques ainsi que des inconvénients possibles du traitement doit rendre encore très prudent dans l'emploi de l'ACTH. Comme le disent sagement les auteurs américains, on en est au stade d'expérimentation thérapeutique et il ne s'agit pas encore d'un traitement des maladies rhumatismales ou autres.

BIBLIOGRAPHIE

- Coste, F., et Delbarre, F. (1950). *Sem. Hôp. Paris*, **26**, 3033, etc.
 Mach, R. S., Brügger, Y., Della Santa, R., et Fabre, J. (1950). *Schweiz. med. Wschr.*, **80**, 5.
 Sayers, G., White, A., et Long, C. N. H. (1943). *J. Biol. Chem.*, **149**, 425.

Study of a Preparation of ACTH

SUMMARY

A preparation of ACTH was made, containing the full adrenocorticotrophic activity of an anterior pituitary extract, by means of a simplified procedure depending on the fact that of all the hormones of the pituitary ACTH is the most resistant both to heat and to an alkaline reaction. The preparation was assayed by the animal test of Sayers, and in man by the effect upon the eosinophils and upon the excretion of uric acid.

In 29 patients treated with the preparation, the effects upon various diseases were as follows:

Polyarthritis in Men (Four Cases).—The results were on the whole good, but the first patient was gravely ill and cachectic, with amyloid nephrosis, and died in uraemia, in spite of a remarkable improvement in the joint-manifestations. Of the other three, one developed a remission after cessation of treatment, and the other two relapsed when treatment was discontinued.

Polyarthritis in Women (Four Cases).—The results were satisfactory in three cases, but were less spectacular than among the male patients; the fourth responded satisfactorily at first, but later on the ACTH lost its effect and the disease resumed its progressive course.

Ankylosing Spondylitis (One Case).—The condition was influenced favourably but relapsed soon after treatment was discontinued.

Psoriasis Arthropathica (One Case).—This case was also favourably influenced, with relative regression of the skin-lesions, but only with doses of 60 mg. or more daily.

Gout (Three Cases).—The results in acute attacks were spectacular.

Asthma (Four Cases).—The results were equally good.

Acute Leukaemia (One Case).—The severity of the condition was relieved to a remarkable degree, with disappearance of lymphoblasts from the peripheral blood and a marked fall of them in the marrow count.

Acute Lupus Erythematosus (One Case).—The condition was influenced temporarily, with disappearance of the eruption from the "butterfly" area and of changes in the optic fundi and improvement in the general condition. But the disease soon relapsed and ended in death in uraemia.

Dermatomyositis (One Case).—This condition was not influenced by treatment with ACTH.

Ulcerative Colitis (Two Cases).—Neither patient appeared to derive the least benefit.

Poliomyelitis (One Case).—This patient likewise derived no benefit whatever.

Regular estimations of the ESR and eosinophil counts were made, also of the plasma-fibrinogen; these were all reduced in parallel as a result of the administration of ACTH. On several occasions, water-retention, with oedema, rapid increase in weight, headache, and hypertension, were observed with doses of 60 mg.

or more daily. These effects readily responded to the institution of a salt-free diet, and administration of ammonium chloride, with or without discontinuing ACTH.

The authors re-emphasize the previous statements of American workers, namely that this work is still only at the stage of experimental therapeutics, and does not yet represent an established method of treatment of rheumatic and other disorders.

Estudio de Una Corticoestimulina Hipofisaria

RESUMEN

Se ha preparado una substancia adrenocorticotrópica por un procedimiento simplificado basándose en el hecho que la ACTH es la hormona hipofisaria más resistente al calor y a los álcalis. La potencia de esta preparación fué determinada biológicamente sobre animales y hombres y luego 29 enfermos fueron tratados.

Los resultados fueron generalmente buenos en la artritis reumatoide—mejores en los hombres que en las mujeres. En un hombre hubo recidiva al cesar el tratamiento. Espondilitis anquilosante (un caso) respondió favorablemente mientras durase el tratamiento; psoriasis artropática mejoró sólo con dosis diarias de 60 mg. o más. Hubo resultados espectaculares en la gota y en el asma, notables en la leucemia aguda. En un caso de lupus eritematoso agudo la mejoría fué temporal. Dermatomiositis, rectocolitis, y poliomiелitis no respondieron al tratamiento.

La sedimentación globular, la eosinofilia, y el abrinógeno del plasma bajaron durante el tratamiento.

La retención hídrica, que sobrevenía con dosis diarias de 60 mg. o más, cedía al régimen sin sal y al cloruro de amonio.

Se considera este estudio como puramente experimental.