

# Que peut-on objecter au concept : "Salicylothérapie médication hormonopoiétique"?

Autor(en): **Roskam, Jacques**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **12 (1956)**

Heft 2

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307249>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## Que peut-on objecter au concept: «Salicylothérapie médication hormonopoïétique»?

Par Jacques Roskam

Professeur de Clinique médicale à l'Université de Liège

Il y a environ six ans, dans différents pays (Etats-Unis, Hongrie, France, Grande-Bretagne, Belgique, Italie, République Argentine, Australie), divers groupes de chercheurs, indépendants les uns des autres, soutinrent l'idée que l'administration de salicylés, soit expérimentalement chez l'animal et chez l'homme, soit à titre de thérapeutique en médecine humaine, a pour effet d'accroître la sécrétion par les capsules surrénales des corticostéroïdes à action «*cortisone-like*».

La plupart des tenants de cette hypothèse semblent en avoir abandonné depuis la vérification. Pour d'autres – les Hongrois –, l'hypercorticoïdémie salicylée, réelle sur le plan expérimental, n'interviendrait pas dans l'action bénéfique de la salicylothérapie. Grâce à la création, par le Fonds National Belge de la Recherche Scientifique, d'un centre liégeois pour l'étude de la cortisone, de l'A.C.T.H. et de leurs succédanés, il nous a été donné de poursuivre systématiquement nos travaux sur cette importante question. Aujourd'hui, nos résultats vont nous permettre de réfuter l'ensemble des objections formulées contre notre thèse par certains auteurs, à nos yeux indûment sceptiques. Mais avant de répondre à leurs critiques, considérons les faits que nous pouvons invoquer en faveur du concept «salicylothérapie médication hormonopoïétique».

### 1. Principaux faits en faveur de l'action «A.C.T.H. producing» des salicylés

*Arguments expérimentaux indirects.* – On sait les modifications complexes qu'en expérience aiguë et à dose suffisamment élevée, l'hormone antéhypophysaire, baptisée corticotrophine ou A.C.T.H., imprime à l'organisme des animaux supérieurs.

Citons parmi les plus importantes: 1. l'appauvrissement du sang en éosinophiles (et en lymphocytes); 2. l'apparition de pycnoses dans le thymus et les organes lymphoïdes; 3. la raréfaction des enclaves lipi-

diques dans la couche interne du cortex surrénal; 4. une nette déplétion des surrénales en acide ascorbique et en cholestérol; 5. un accroissement significatif du glycogène hépatique après 12 et 24 heures.

Pour des doses de corticotrophine de plus en plus réduites, on voit d'abord disparaître l'éosinopénie, puis l'appauvrissement des surrénales en cholestérol et en vitamine C, enfin le développement de pycnoses dans le thymus et les organes lymphoïdes.

Les injections d'A.C.T.H. sont-elles répétées, il s'ensuit, pourvu que la posologie soit suffisante, une augmentation de poids des surrénales. Par contre, en vertu de la loi de l'inhibition, celles-ci s'atrophient sous l'influence de l'administration orale ou parentérale de ces corticoïdes que fait précisément sécréter l'A.C.T.H. Mais l'administration conjointe de corticoïdes et de corticotrophine prévient une telle atrophie.

Dans chacune des propositions que nous venons d'énoncer – et la chose serait vraie pour bien d'autres encore –, nous pouvons remplacer les mots A.C.T.H. et corticotrophine par salicylés, sans que leur exactitude s'en trouve aucunement affectée.

Les courbes de régression des diverses réactions cortico-surrénales à des doses dégressives d'A.C.T.H. et de salicylate de soude sont d'ailleurs pratiquement superposables (fig. 1).

Ajoutons 1. que l'hypophysectomie supprime l'éosinopénie, les pycno-

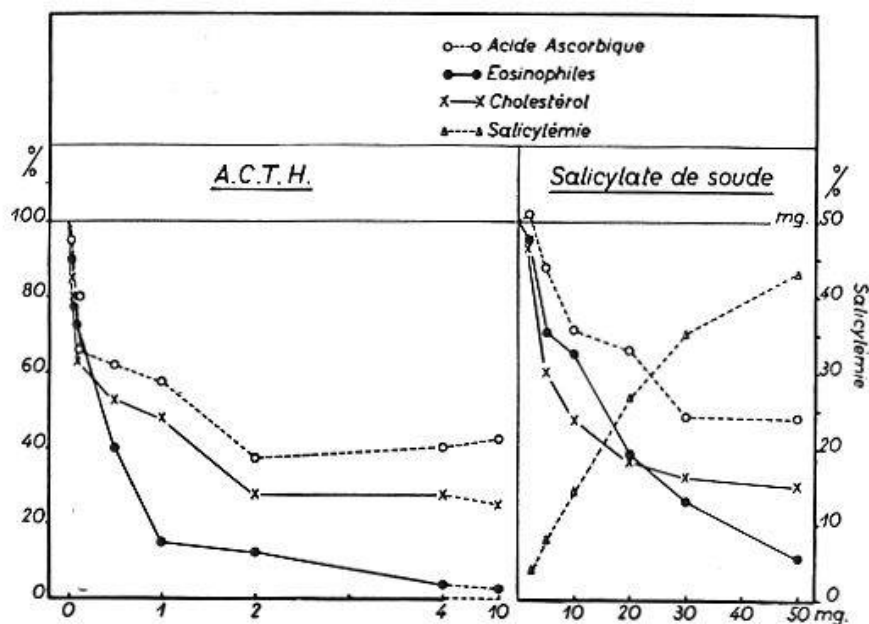


Fig. 1. Influence de doses dégressives d'A.C.T.H. et de salicylate de soude sur les tests classiques de réactivité cortico-surrénale.

En ordonnées, à droite, le nombre des éosinophiles circulants, le taux de l'acide ascorbique et du cholestérol surrénaliens en % des valeurs témoin; à gauche, la salicylémie en mg pour 100 ml.

En abscisses, les doses d'A.C.T.H. et de salicylate administrées, en mg.

ses, la chute de l'ascorbie et du cholestérol surrénaliens, consécutives à l'administration des salicylés, 2. que seules les pycnoses d'origine salicylée persistent chez des rats dont la réactivité hypothalamo-hypophysaire a été déprimée par une narcose au dial, 3. que l'enrichissement du foie en glycogène sous l'influence du salicylate de soude est aboli par l'alloxane, autre inhibiteur de l'hypersécrétion cortico-surrénale qu'entraîne cette drogue. Dès lors, il ne sera guère possible, pensons-nous, de nier qu'en expérience aiguë, les salicylés stimulent chez le rat la sécrétion de corticotrophine et par elle, l'activité du cortex surrénal.

L'homme réagit-il autrement que cet animal à l'administration de salicylés en expérience aiguë? A notre connaissance, le problème n'a encore été abordé qu'à l'aide d'un très médiocre test de réactivité cortico-surrénalienne: les modifications du rapport acide urique-créatinine urinaires, et que par le biais du comportement des éosinophiles dans le sang circulant.

Certes, après administration d'A.C.T.H. ou de cortisone, ces leucocytes se raréfient dans le sang en proportion de sa teneur en 17-hydroxycorticostéroïdes (15). Mais, on a également vu de l'éosinopénie succéder à une injection d'adrénaline chez des malades surrénalectomisés (23). Aussi, ne peut-on rien déduire, chez l'homme, de l'appauvrissement du sang en éosinophiles après ingestion ou injection de salicylés. Le nombre de ces éléments dans le sang fût-il resté invariable, on aurait pu par contre conclure à l'absence d'une action *A.C.T.H. producing* de ces médicaments.

*Arguments cliniques indirects.* – En faveur d'une action hormonopoiétique de la salicylothérapie, deux arguments cliniques indirects ont été successivement invoqués, à savoir:

1. l'apparition sous l'influence de doses fortes et prolongées de salicylés, de ces syndromes spéciaux qu'ont fait connaître les traitements par A.C.T.H., cortisone, hydrocortisone, etc. ... et qui en constituent les *side effects, untoward reactions* ou *adverse reactions*, tels le syndrome cushingoïde avec son facies lunaire, sa nuque bovine, ses vergetures pourpres et son acné, les symptômes et accidents des rétentions chlorurée sodique et hydrique associées, parfois de l'hypokaliémie, aussi des accidents infectieux ou des ulcères gastro-intestinaux à symptomatologie atténuée, des troubles psychiques et mentaux, etc. ...;

2. une sensibilité commune aux salicylés et aux hormones nouvelles, de maintes affections d'allure très diverse, à savoir: les différents rhumatismes inflammatoires aigus ou chroniques, le lupus érythémateux disséminé, le purpura rhumatoïde et la périartérite noueuse, la recto-colite hémorragique, certaines formes d'asthme, etc. ...

Récemment, cette sensibilité commune s'est trouvée à nouveau démontrée – selon nous, d'une manière particulièrement convaincante – au cours de la «*3-Nation Cooperative Study*» entreprise aux Etats-Unis, au Canada et en Grande-Bretagne au sujet de la maladie de Bouillaud, ainsi que lors de l'enquête organisée, sous les auspices du «*British Medical Research Council*» et de la «*Nuffield Foundation*», par le «*Joint Committee on the Treatment of chronic rheumatic Diseases*».

*Arguments biochimiques directs.* – Dès le début des travaux sur le mode d'action de la salicylothérapie, il fut prouvé que, sauf si le rhumatisme inflammatoire résiste à un traitement salicylé bien conduit (auquel cas, l'administration de salicylate de soude en expérience aiguë ne cause aucune éosinopénie), l'administration du médicament à dose suffisamment élevée et prolongée accroît l'excrétion rénale globale des corticoïdes réducteurs (méthode de *Heard, Sobel* et *Venning*), c'est-à-dire de ces corticoïdes qui étaient naguère nommés «gluco-corticoïdes», parce que participant largement au métabolisme glucidique et aussi de ceux qui étaient appelés «minéralo-corticoïdes», parce que présidant surtout au maintien de l'équilibre sodium-potassium.

Bientôt, il fut établi par la méthode de *Talbot* que cette élimination accrue se fait principalement au bénéfice de la première de ces fractions.

Cependant, des techniques plus délicates étaient mises au point qui permirent de doser, grâce au réactif de *Porter* et *Silber*, une autre fraction des 17-hydroxycorticostéroïdes isolés du sang ou des urines grâce à de subtiles manœuvres d'extraction, parfois aussi de purification. L'emploi de ces techniques (dérivées par *Vivario, van Cauwenberge, Vliers* et *Heusghem* de celle de *Nelson* et *Samuels*) permit tout récemment de confirmer l'augmentation, par la salicylothérapie, de l'excrétion urinaire des corticoïdes apparentés à l'hydrocortisone. Il montra, d'autre part, que cet accroissement de la corticoïdurie correspond à une élévation de la corticoïdémie (17, 18).

Ainsi le dosage, chez l'homme, des 17-hydroxycorticostéroïdes sanguins et urinaires étaye – et cette fois-ci, d'arguments directs – les conclusions auxquelles conduisent, nous l'avons vu, l'étude des effets cliniques d'une salicylothérapie intensive et surtout l'expérimentation chez l'animal. Il en va d'ailleurs de même du dosage des 17-hydroxycorticostéroïdes sanguins chez le rat, injecté une seule fois ou encore de façon répétitive de salicylate de soude (26).

Joint à la salicylo-résistance des rhumatismes inflammatoires chez les sujets à cortex surrénal non réactionnel, deux faits enfin témoignent de l'importance pratique de ces constatations, à savoir: 1. le maximum d'efficacité de la salicylothérapie chez l'homme correspond à une sali-

cylémie de 35 à 40 mg pour 100 g, laquelle fait également apparaître chez le rat, avec leur maximum d'intensité, les signes indirects de l'hypercorticoïdémie; 2. le dosage des 17-hydroxycorticostéroïdes sanguins et urinaires conduit, chez l'homme, à des résultats assez comparables, que le patient reçoive par jour 20 unités d'A.C.T.H. – retard ou présente une salicylémie de 35 à 40 mg pour 100 g.

N'en faut-il pas conclure que l'hypersécrétion cortico-surrénale à laquelle cette salicylémie donne naissance, intervient pour beaucoup dans le mécanisme d'action de la salicylothérapie ?

## 2. Réponse aux objections formulées contre l'existence d'une action «A.C.T.H. producing» des salicylés

*Critique des objections cliniques.* – On a voulu opposer aux conclusions des enquêtes américaines et britanniques très systématiques dont j'ai fait état plus haut, les résultats d'une étude statistique comparative, dans diverses cliniques françaises, des effets de la salicylothérapie sur la maladie de Bouillaud avant l'ère hormonale et de ceux – meilleurs, a-t-on soutenu – récemment obtenus grâce à l'A.C.T.H. et à la cortisone. Mais, indépendamment du fait que ces deux types de médications ont été appliquées par les auteurs français à des périodes différentes, il faut noter que naguère, on avait régulièrement recours, en France, à l'association des salicylate et bicarbonate de soude, laquelle abaisse la salicylémie. Rien ne permet d'affirmer que dans ces conditions, le taux des salicylés dans le sang ait atteint, chez les malades, un niveau suffisant.

D'autre part, on a purement et simplement nié les «*side effects*» de la salicylothérapie. A ce propos, je ne puis qu'engager une fois de plus mes contradicteurs à se placer dans les conditions où nous les avons observés (traitements salicylés intensifs et prolongés, éventuellement associés à l'administration temporaire de très faibles doses d'hormones. Pour le détail, voir notre article dans la Presse Médicale du 8 octobre 1952): ils vérifieront nos constatations.

Mais c'est surtout sur les plans expérimental et biochimique que je désire répondre ici aux objections formulées contre notre thèse.

*Critique des objections expérimentales:* a) *Remarques générales.* – Il me faut tout d'abord préciser les conditions dans lesquelles ont été relevés, par mes collaborateurs – plus spécialement par *H. van Cauwenberge* (26) – les faits présentés au début de cet exposé comme des arguments expérimentaux indirects en faveur du concept «salicylothérapie médication hormonopoïétique».

C'est sur des lots différents d'animaux les uns témoins, les autres expérimentaux, qu'a été étudié de façon comparative et, chaque fois que

les résultats l'ont permis, statistiquement, le comportement de l'acide ascorbique et du cholestérol surrénaliens, des enclaves lipidiques de la couche interne du cortex surrénal, des noyaux du thymus et des organes lymphoïdes, des éosinophiles circulants, du glycogène hépatique et du poids des capsules surrénales sous l'influence des salicylés, aussi d'autres substances, parfois après hypophysectomie, surrénalectomie ou sous action de diverses drogues: dial, alloxane, etc. ...

Auparavant, il avait été soigneusement déterminé dans quelles conditions de volume, de pH, de température, de pression osmotique pouvaient être injectées des solutions en principe indifférentes, à quelles manipulations pouvaient être soumis les animaux sans qu'apparaissent les signes indirects dits classiques d'une hyperactivité cortico-surrénalienne (éosinopénie, déplétion des surrénales en acide ascorbique et en cholestérol).

Ces conditions furent bien entendu appliquées, dans nos recherches *in anima vili*, à des animaux de race pure (des rats en l'occurrence), de poids semblable, soumis à un régime et à une stabulation identiques. Par ailleurs, mes collaborateurs se gardèrent de s'en tenir à un seul des tests dits classiques de l'hyperactivité cortico-surrénalienne: dans chacune de leurs expériences aiguës, ils déterminèrent conjointement le comportement de l'acide ascorbique et du cholestérol des surrénales ainsi que des éosinophiles circulants, toujours à différents intervalles de temps après l'injection de la drogue étudiée.

Il n'est point inutile d'insister sur ces précautions. Trop d'auteurs n'ont eu recours qu'à un seul test, le comportement de l'ascorbic surrénalienne, tout à fait insuffisant, à lui seul, pour témoigner de l'existence d'une hypercorticoïdémie. Trop souvent aussi, les solutions injectées n'étaient point isotoniques, d'où la possibilité d'un stress banal susceptible d'en imposer pour une action hormonopoïétique spécifique du médicament étudié.

La critique de quelques objections faites à notre thèse va souligner l'importance de ces considérations méthodologiques.

b) *Ascorbie surrénalienne, salicylate de soude et hypophysectomie.* — C'est par la méthode de *Sayers* basée sur la comparaison, *chez le même animal*, de l'ascorbic des surrénales droite et gauche que *Coste* et coll. (4) ont en vain tenté de vérifier le travail de *van Cauwenberge* sur l'absence de toute déplétion ascorbique d'origine salicylée chez le rat hypophysectomisé: à les en croire, l'injection de salicylate de soude pratiquée après l'enlèvement de la surrénale gauche pour dosage témoin, abaisse la teneur en acide ascorbique de la surrénale droite d'une façon significative, tant chez le rat normal que chez le rat hypophysectomisé. D'inten-

sité très faible, l'action corticotrope directe du salicylate dont ces résultats apporteraient la preuve, excluerait la possibilité de son intervention dans le mécanisme d'action de la drogue.

Dans une critique antérieure de ces essais, nous avons déjà relevé la multiplicité des variantes qui s'y trouvent introduites et l'insuffisance des contrôles (17). Nous voudrions rappeler aujourd'hui plus spécialement que les rats hypophysectomisés de *Coste* et al. ont en fait subi, avant l'injection de salicylate, une narcose et un double stress, celui de l'hypophysectomie – remontant à 48 et parfois à 24 heures seulement – et celui de la première surrénalectomie.

Or, un seul de ces stress, la surrénalectomie, même pratiquée sous une brève narcose à l'éther, est de nature à introduire une cause d'erreur systématique, comme nous l'apprend la comparaison des fig. 2 et 3 (26). On y voit en effet que la teneur en acide ascorbique et en cholestérol des surrénales droites et gauches, chez un même animal, varie, et parfois fortement, quand ces deux glandes sont extraites simultanément. L'extraction de la seconde surrénale est-elle retardée comme dans la méthode de *Sayers*, l'animal étant maintenu en vie, la différence de composition chimique des deux glandes est plus considérable. En outre, elle se traduit cette fois systématiquement par une déplétion de l'acide ascorbique et du cholestérol dans la surrénale enlevée en second lieu.

La méthode adoptée par mes collaborateurs dans leurs travaux n'expose pas à cette cause d'erreur. Les contrôles effectués dans chacune

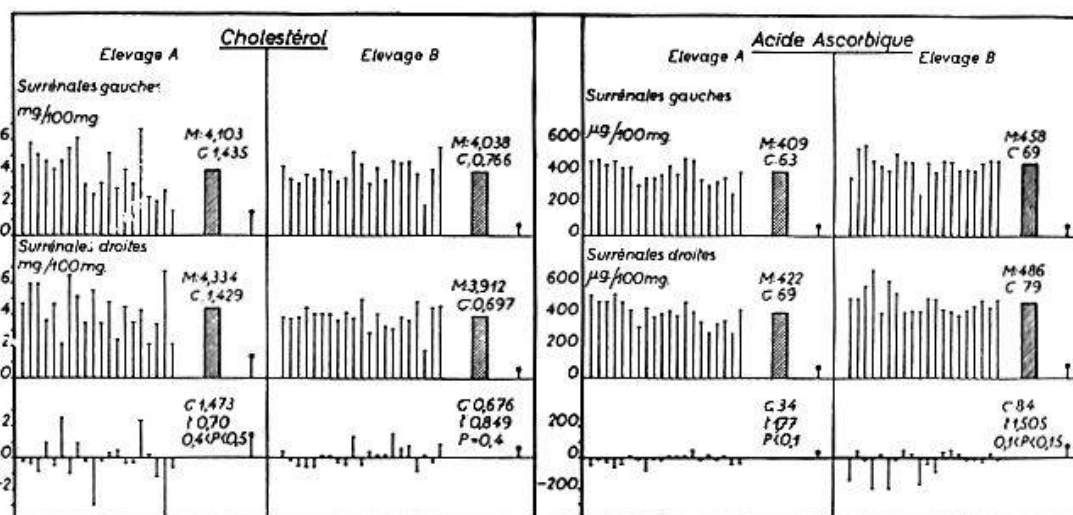


Fig. 2. Taux de l'ascorbie et du cholestérol dans les surrénales gauches et droites, prélevées simultanément dès le sacrifice, chez des rats appartenant à deux élevages différents.

Les lignes verticales surmontées d'un trait horizontal représentent les valeurs individuelles respectives et, dans la partie inférieure du graphique, les différences, avec leur signe, entre les glandes gauche et droite d'un même animal. Les rectangles correspondent aux valeurs moyennes et les lignes verticales surmontées d'un point, à l'écart-type.



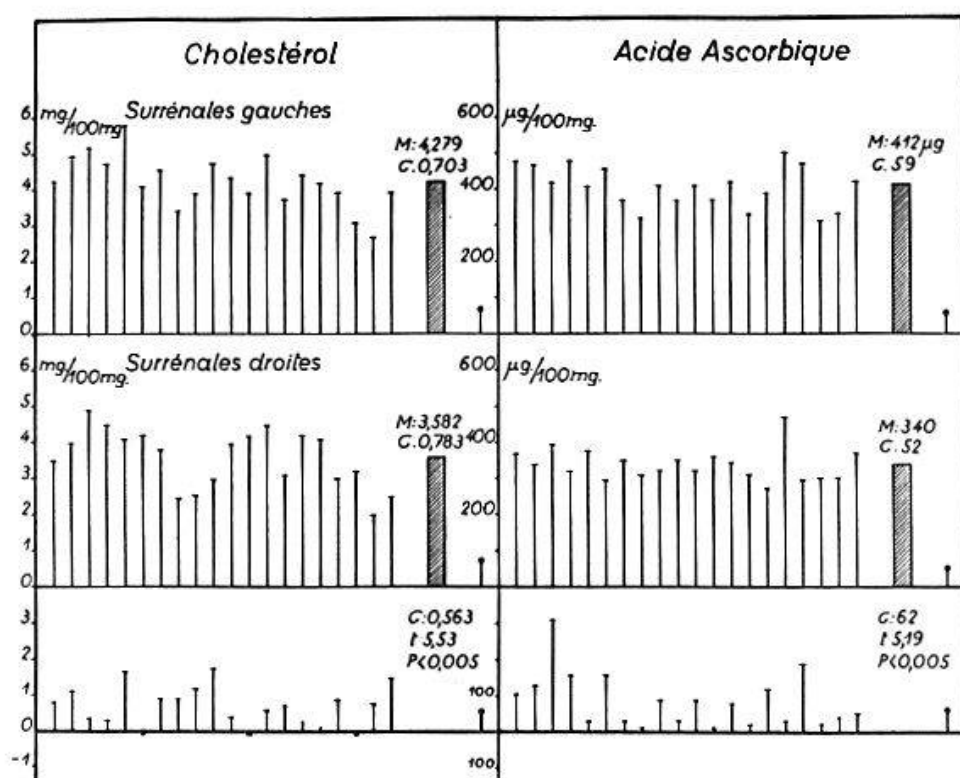


Fig. 3. Taux de l'ascorbic et du cholestérol dans les surrénales gauches et droites prélevées suivant la technique de *Sayers* chez des rats appartenant au même élevage. Même représentation graphique que dans la fig. 2.

de leurs expériences sont par ailleurs nombreux et précis. Aussi estimons-nous pouvoir affirmer que, chez le rat, les salicylés stimulent bien, en expérience aiguë, la sécrétion d'A.C.T.H. par l'antéhypophyse.

c) *Salicylés, hormones nouvelles et métabolisme glucidique.* – Chez les rats rendus diabétiques par alloxane ou par pancréatectomie partielle, *Smith* (21) et *Ingle* (8, 9) ont observé une chute de la glycosurie sous l'influence des salicylés, son élévation au contraire à la suite de l'administration d'A.C.T.H. ou de cortisone. Par ailleurs, d'après *Smith* (21), le salicylate de soude s'oppose chez le rat surrénalectomisé à l'enrichissement du foie en glycogène que cause la cortisone chez l'animal normal soumis à un régime hyperglucidique; il empêche aussi l'hyperglycémie et la glycosurie d'origine cortisonique.

Ces résultats condamnent-ils notre conception? Des expériences de *van Cauwenberge* (26) résumées dans les fig. 4, 5 et 6, montrent qu'il convient de les interpréter de façon plus nuancée.

Ces essais établissent en effet 1. que la réduction salicylée du glycogène hépatique en expérience aiguë est passagère et suivie, 12 et 24 heures après le moment de l'injection, d'un accroissement significatif; 2. qu'elle est associée à une réduction, également précoce, du glycogène musculaire sur lequel l'A.C.T.H. reste sans action; 3. qu'en expérience chro-

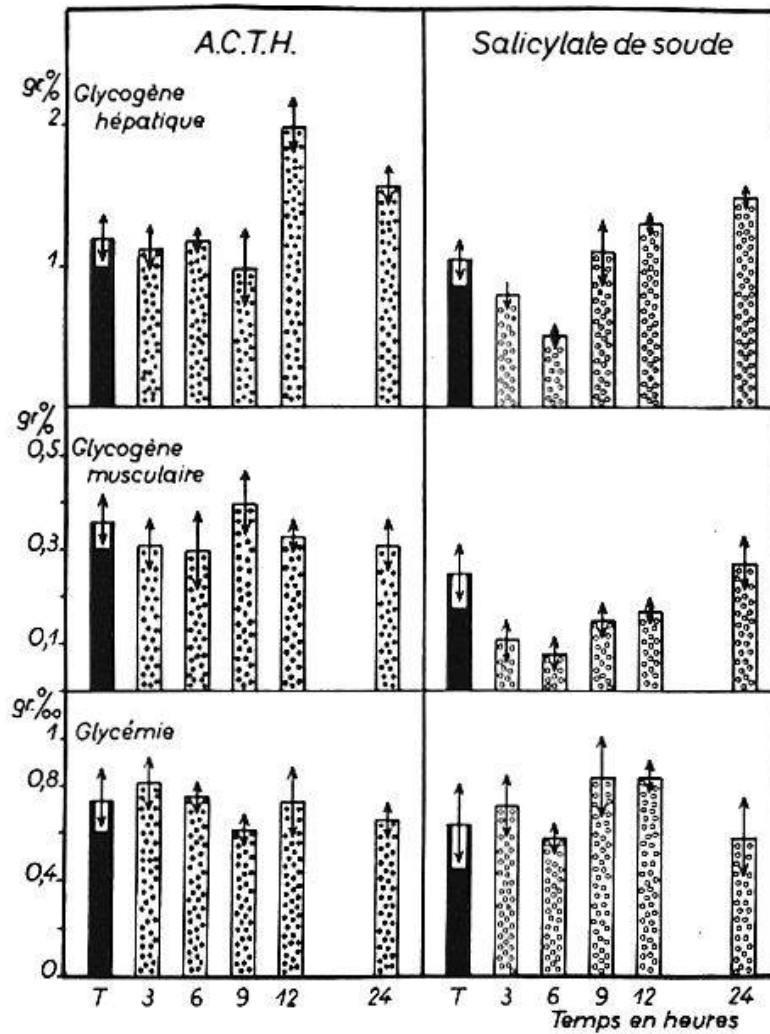


Fig. 4. Influence d'une injection unique d'A.C.T.H. ou de salicylate de soude sur les taux du glycogène hépatique et musculaire ainsi que sur la glycémie du rat normal. Les rectangles noirs T correspondent aux valeurs témoins; les rectangles pointillés, aux valeurs expérimentales. Les chiffres en abscisses indiquent le temps écoulé entre l'injection et le prélèvement.

nique, le comportement du glycogène hépatique est le même, que le médicament injecté soit la cortisone, l'A.C.T.H. ou le salicylate de soude, le glycogène musculaire étant par ailleurs abaissé par le seul salicylate; 4. que chez le rat dont le couple fonctionnel hypophyse-cortex surrénal est inactivé par l'alloxane, le salicylate de soude en expérience aiguë provoque une chute importante et durable des glycogènes musculaire et hépatique, sans que ce dernier présente cette fois d'augmentation à la 12e et à la 24e heure.

Dans l'ensemble, ces différents faits ne sont nullement contradictoires. Compatibles avec notre conception, ils donnent simplement à penser que les salicylés exercent sur le métabolisme glucidique deux actions en sens inverse: l'une, à effet maximum tardif, dépendrait de leur fonction

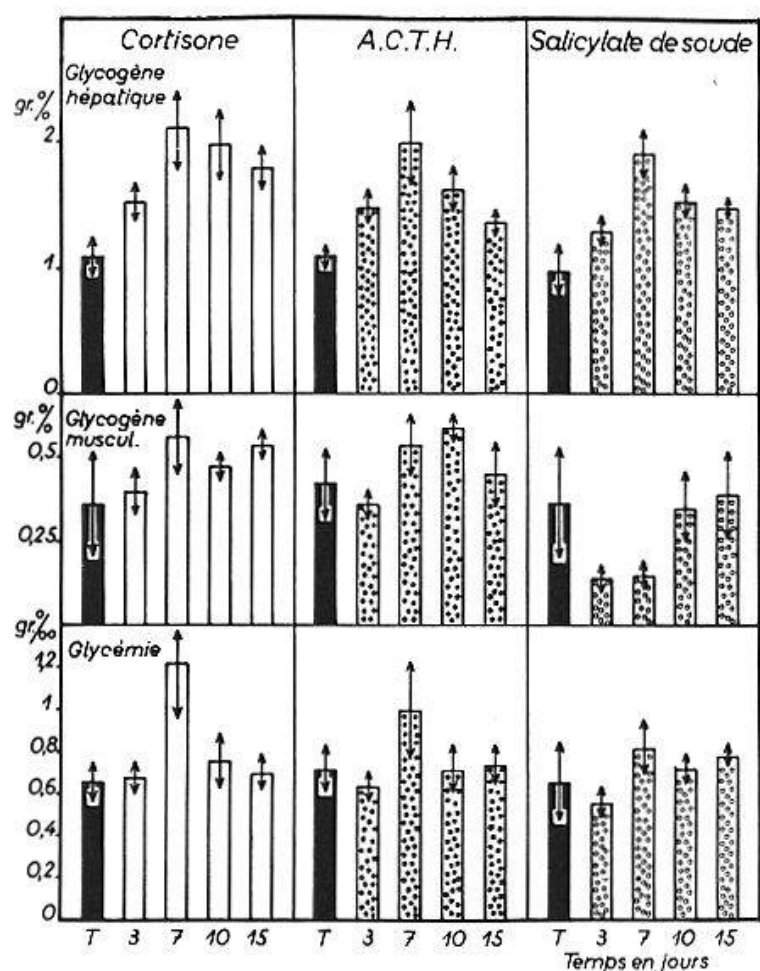


Fig. 5. Influence de la cortisone, de l'A.C.T.H. et du salicylate de soude en cure chronique de durée variable (chiffres en abscisses) sur les taux du glycogène hépatique et musculaire et sur la glycémie du rat normal.

«A.C.T.H. producing»; l'autre, à effet maximum précoce, serait de nature encore mystérieuse, mais vraisemblablement pas hormonale.

d) *Salicylés, hormones nouvelles et réactions inflammatoires.* – De l'avis courant, l'A.C.T.H. ainsi que les compounds E et F sont surtout utilisés en thérapeutique humaine en fonction de leurs propriétés antiphlogistiques. On conçoit dès lors que maints auteurs aient cherché la solution du problème qui nous occupe, dans l'étude comparative, chez des animaux normaux, hypophysectomisés et surrénalectomisés, de l'action des salicylés sur des processus inflammatoires artificiellement provoqués ou encore sur divers constituants de la réaction inflammatoire, tels l'accroissement de la perméabilité vasculaire ou le développement d'un œdème.

C'est à la suite d'un tel travail que *Domenjoz* a récemment cru pouvoir affirmer: «L'effet thérapeutique des substances anti-inflammatoires ne s'explique pas par une activation du système adrénophyso-surrénalien. Il est exact que tous les produits examinés sans exception agissent sur les

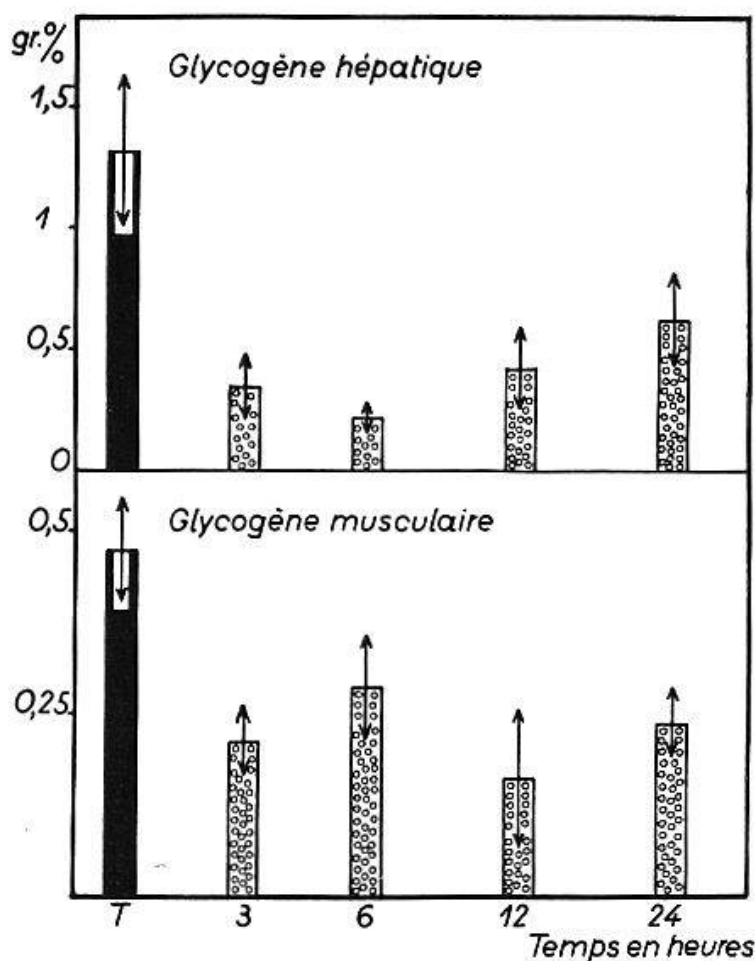


Fig. 6. Influence d'une injection unique de salicylate de soude sur le glycogène hépatique et musculaire du rat préalablement traité par alloxane.

surrénales par l'intermédiaire de l'hypophyse et y causent une déplétion d'acide ascorbique et de cholestérol; toutefois, cet effet ne correspond pas à une élimination de stéroïdes cortisonoïdes, car l'activité anti-inflammatoire n'est jamais diminuée par l'hypophysectomie» (5).

Les faits signalés par *Domenjuz* autorisent-ils pareille conclusion? Précisons quelques données de ses expériences: il étudie le développement de l'œdème associé à la périarthrite par formaline chez des rats anesthésiés au numal, substance dont il signale qu'elle n'inhibe pas la réaction inflammatoire sans rien dire de son action sur les réactions hypophysaires. Le salicylate de soude dont la très faible action anti-inflammatoire est abolie, sinon inversée selon lui par la surrénalectomie, mais non par l'hypophysectomie, est injecté par voie sous-cutanée 30 minutes avant la formaline – elle d'action immédiate – alors que l'administration intrapéritonéale du salicylé ne déclenche, chez le rat non anesthésié, à réactivité hypophysaire normale, une hypercorticoïdémie et une éosinopénie significatives qu'après une couple d'heures (26).

Aussi bien cette expérience suggère-t-elle simplement, avec moins de

netteté d'ailleurs que d'autres et notamment celle d'*Ungar* (25), l'existence d'une activité anti-inflammatoire des salicylés s'exerçant sans intervention du couple hypophyse-cortex surrénal. Cette activité rend-elle compte de leur haute efficacité thérapeutique dans les maladies dites inflammatoires, telles la fièvre rhumatismale et la polyarthrite chronique évolutive ?

De longues recherches effectuées dans mon laboratoire sur le lapin et le rat par *van Cauwenberge* et *Lecomte* (27) et portant surtout sur la perméabilité vasculaire et synoviale, sur la diffusion intradermique et sur l'œdème à l'ovalbumine en font douter.

Elles nous ont en effet appris 1. que le salicylate de soude exerce réellement à côté de son effet «*A.C.T.H. producing*» des actions pharmacodynamiques apparemment non hormonopœétiques auxquelles nous réservons le nom d'immédiates ; 2. que ces actions immédiates – variables comme celles de l'A.C.T.H. et de la cortisone, suivant le test et l'espèce animale – semblent dans l'ensemble plus proches de celles du phénergan que de celles des hormones nouvelles. Qui songerait à en conclure qu'il soit indiqué de prescrire les anti-histaminiques dans les maladies inflammatoires ?

e) *Existence et signification d'une éosinopénie salicylée chez l'homme.* – C'est en expérience aiguë que nous voulons considérer le problème de l'éosinopénie salicylée chez l'homme. Le comportement de l'éosinophilie dite de base, à savoir de celle du matin au réveil, est en effet trop inconstant, même sous traitement par cortisone ou A.C.T.H., pour que l'on puisse retenir la fréquente absence d'éosinopénie de base en cours de salicylothérapie comme un argument contre notre conception (4, 17).

Il n'en va pas de même en ce qui concerne les effets d'une administration unique et massive de salicylés.

Dès 1950, *Kelemen* et al. (11) avaient signalé l'existence d'une éosinopénie significative après un tel traitement. Mais au printemps 1951, la voici contestée par *Meade* et *Smith* (14). Nous en répétons aussitôt l'essai et confirmons que 4 heures après l'ingestion, à jeun, de 4 ou de 6 g de salicylate de soude (dose des auteurs anglais: 4 g 86), le chiffre des éosinophiles circulants ne peut être statistiquement considéré comme abaissé. Toutefois, nous ne nous contentons pas d'une numération, et nos explorations répétées nous apprennent que pour les doses de salicylate utilisées par nous, dans des conditions expérimentales pareilles à celles de *Meade* et *Smith*, l'éosinopénie devient significative après des délais de 6 à 8 heures (20).

Le problème est-il résolu ? En 1953, *Coste* et al. recherchent à leur tour et en vain, l'apparition d'une éosinopénie significative 4 heures –

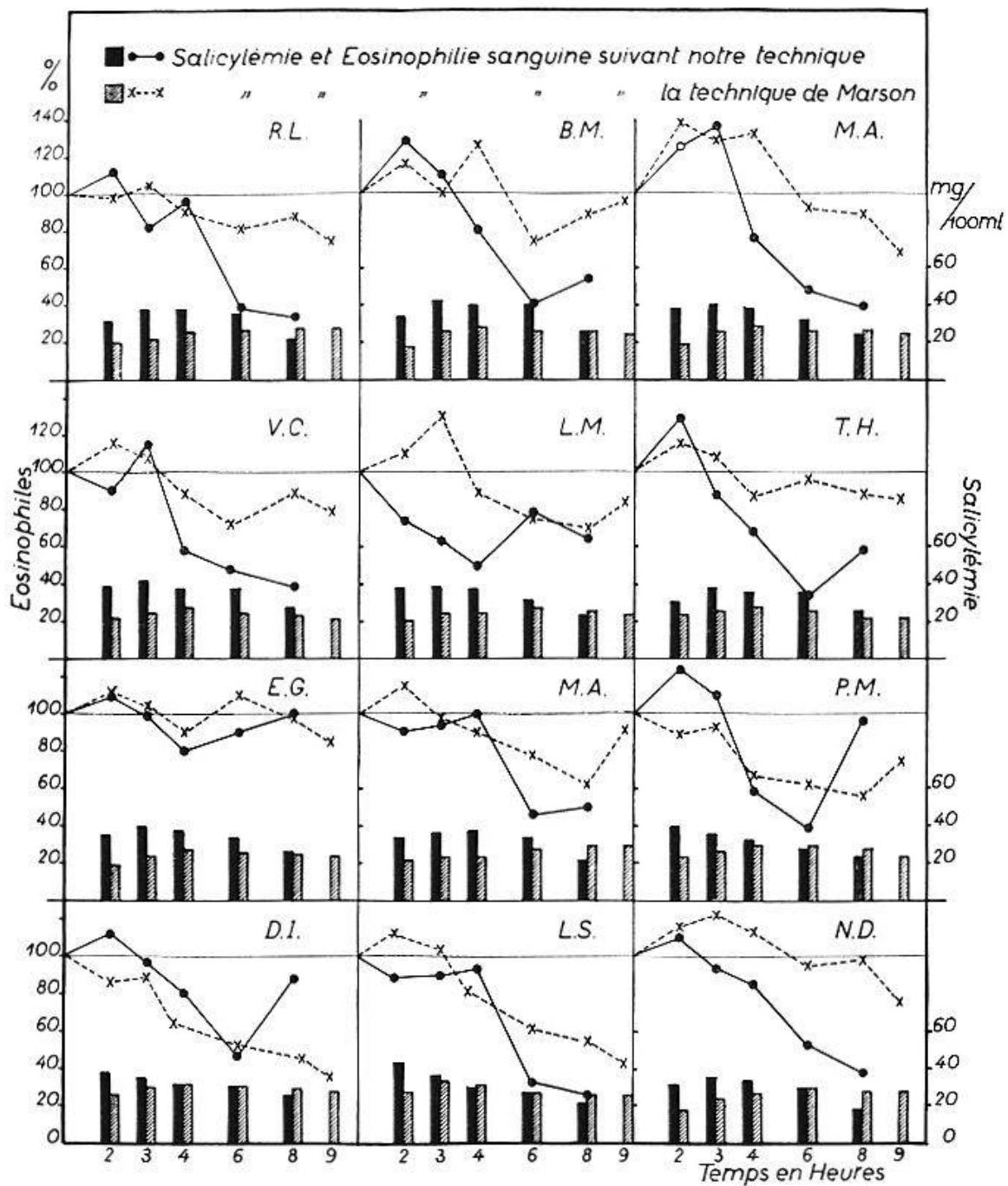


Fig. 7. Variations individuelles de l'éosinophilie sanguine et de la salicylémie chez 12 sujets normaux après ingestion de 6 g de salicylate de soude, selon la technique de Marson et la nôtre.

En ordonnées, à droite, l'éosinophilie en % de la valeur avant l'ingestion; à gauche, la salicylémie en mg pour 100 ml.

En abscisses, temps, en heures, entre l'ingestion et le prélèvement.

Rectangles noirs et trait plein: technique de Roskam et al.; rectangles hachurés et trait interrompu: technique de Marson. Noter le cas E. G., à axe hypophyse-cortex surrénal non réactionnel.

et rien que 4 heures! – après une injection intraveineuse de 3 g de salicylate de soude, ou après une perfusion (en une demi-heure) de 4 g du même produit (4).

La même année, *Marson* (13) se garde de verser dans l'erreur de l'examen unique: c'est 6 numérations d'éosinophiles qu'il effectue dans les 9 heures qui suivent l'ingestion de 6 g 5 de salicylate. Mais une autre bévue l'empêche de constater une éosinopénie: au lieu d'administrer comme *Meade* et *Smith*, comme nous-mêmes, le salicylate de soude à ses malades à jeun, il leur fait ingérer 280 ml. de lait 2 heures avant la drogue et à de multiples reprises au cours même des numérations.

Reprenant la méthode de *Marson*, il nous fut ultérieurement donné d'en confirmer les résultats, de mettre aussi en évidence la raison pour laquelle ils ne contredisent en rien nos propres constatations et conclusions (19).

L'examen des fig. 7 et 8 apprend en effet 1. que notre méthode d'exploration, et non celle de *Marson*, conduit à une éosinopénie significative; 2. que l'ingestion du lait avant et après la prise de salicylate a pour conséquence, dans la méthode de l'auteur anglais, de retarder la résorption de la drogue, par la suite d'empêcher la salicylémie d'atteindre les

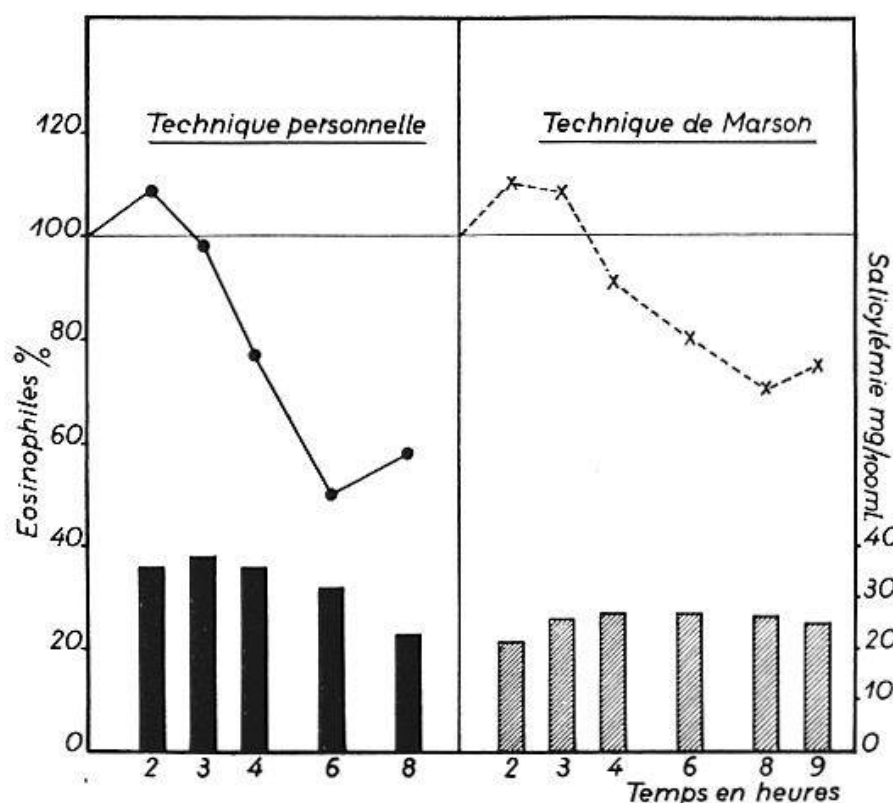


Fig. 8. Variations moyennes, d'après 12 observations, de l'éosinophilie sanguine et de la salicylémie, consécutives à l'ingestion de 6 g de salicylate de soude en fonction de la technique expérimentale adoptée.

$\pm 35$  mg pour 100 ml, dont on sait l'importance en ce qui concerne la thérapeutique et la stimulation du cortex surrénal.

L'éosinopénie salicylée aiguë dont l'absence aurait pu légitimement être invoquée contre notre thèse, a donc été méconnue par divers auteurs à cause de deux erreurs de méthode: exploration de l'éosinophilie non systématique, trop limitée dans le temps pour ce qui est des essais de *Meade* et *Smith*, probablement aussi de *Coste* et al., obtention d'une salicylémie insuffisamment élevée dans les expériences de *Marson*. Nous allons retrouver l'influence de cette dernière cause d'erreur dans certaines critiques à notre argumentation biochimique directe.

*Critique des objections biochimiques:* a) *Authenticité de nos résultats.* – L'augmentation sous salicylothérapie de l'excrétion urinaire des corticoïdes réducteurs, des «17-Ketogenic-steroids» (corticoïdes, réducteurs en partie, dosés sous forme de 17-cétostéroïdes), des gluco-corticoïdes dosés par la méthode de *Cope* et des «cortisonoïdes» dosés sans purification préalable par le réactif de *Porter* et *Silber*, celle enfin du taux plasmatique des 17-hydroxycorticostéroïdes estimé par une très bonne méthode dérivée de celle de *Nelson* et *Samuels* ont été respectivement niées par *Böe* et *Stöa* (2), *West* (28), *Kelemen* et al. (11), *Coste* et al. (4), *Bayliss* et *Steinbeck* (1).

Faut-il croire plutôt ces résultats négatifs que les nôtres (fig. 9, 10), plutôt aussi que ceux de *Tronchetti* et *Nello* (24), de *Done*, *Ely* et *Kelley* (6) et chez l'animal, de *La Barre* et *Hans* (12) ?

Les doses de salicylés administrées par *Böe* et *Stöa*, par *West* sont inférieures à celles que nous estimons nécessaires. Les résultats de *Coste* et al. ne nous paraissent pas devoir être retenus, car la méthode de dosage des «cortisonoïdes» qui leur est personnelle, nous a donné ainsi qu'à d'autres, des «blancs» colorés. La technique de *Cope* ne nous renseigne vraisemblablement pas mieux sur l'activité des surrénales: elle ne fournit en effet que la teneur des urines en compound E et F et ne dose pas leurs métabolites dont la tétrahydrocortisone (*Cope* et *Hurlock* [3]).

Reste le travail de *Bayliss* et *Steinbeck*. Ici la méthode de dosage est excellente, les doses d'acide acétylsalicylique prescrites correctes. Les salicylémies atteintes font toutefois douter qu'elles aient été réellement administrées. Dans un seul cas, l'acide salicylique s'est élevé autrement qu'épisodiquement à  $\pm 35$  mg pour 100 ml. Les surrénales de ce patient, dont la corticoïdémie n'a guère subi d'accroissement en cours de traitement, étaient-elles réactionnelles? La confrontation de l'article des auteurs anglais et du nôtre (18) permet d'autant plus d'en douter que nos méthodes de dosage sont pratiquement les mêmes.



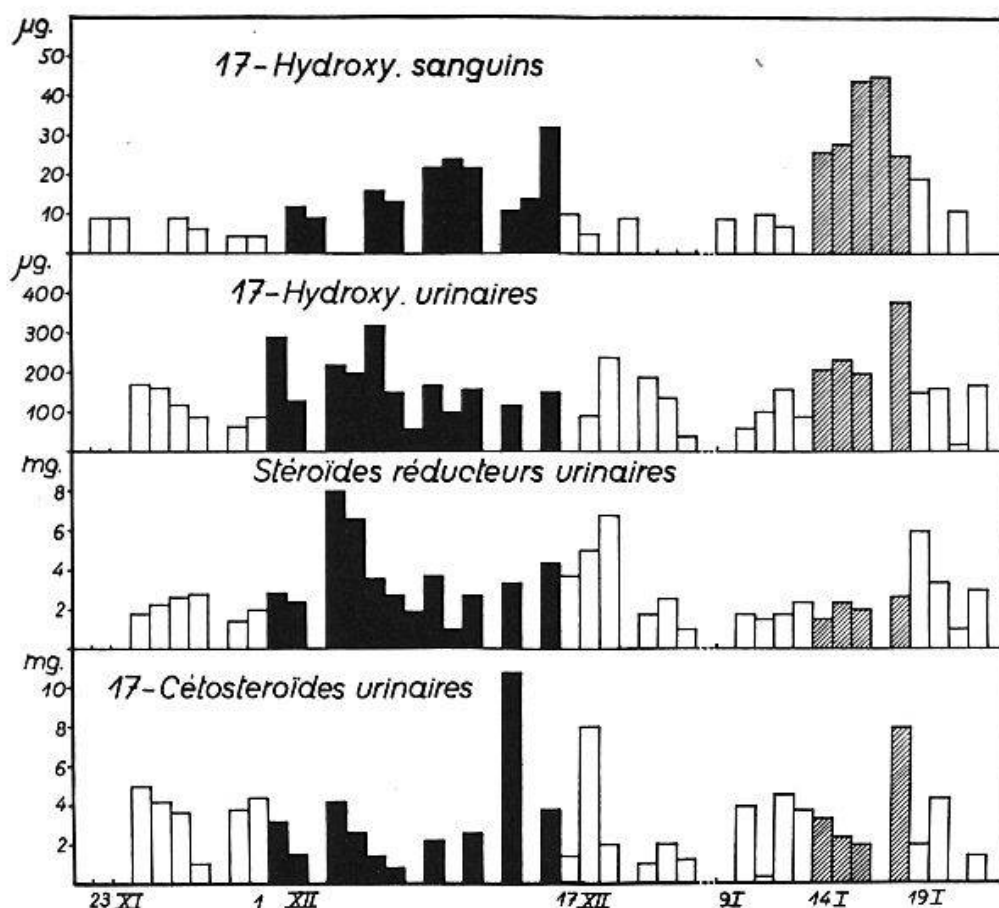


Fig. 9. Comportement de différents corticoïdes sanguins et urinaires sous l'influence d'un salicylé et de l'A.C.T.H.

En abscisses, le temps en jours. En ordonnées, de haut en bas, les différents corticoïdes étudiés.

Les rectangles clairs correspondent aux périodes témoins, les rectangles noirs, à la période de salicylothérapie (environ 8 g de Disprine par 24 h.) et les rectangles hachurés, à la période de traitement par A.C.T.H.-retard (20 mg par jour).

b) *Signification de nos résultats.* – Par une méthode chromatographique qu'ils reconnaissent d'ailleurs être simplement semi-quantitative, *Smith, Gray et Lunnon* (22) n'ont observé aucune augmentation des corticoïdes urinaires chez des malades à salicylémie pourtant régulièrement élevée en cours de traitement.

Ils en concluent que l'hypothèse dont nous sommes les tenants est «inacceptable» et supposent que les résultats fournis à *van Cauwenberge et Heusghem* par la méthode de *Heard, Sobel et Venning* dès 1950 correspondent à l'excrétion rénale accrue d'un quelconque stéroïde liposoluble indifférent, soit même au pouvoir réducteur sur le réactif phosphomolybdique d'un dérivé glucuronoconjugué de l'acide salicylique.

Ces deux explications ne paraissent guère conciliables avec l'augmentation, sous salicylothérapie, des 17-hydroxycorticostéroïdes urinaires et sanguins dont nous venons de faire mention, non plus qu'avec l'en-

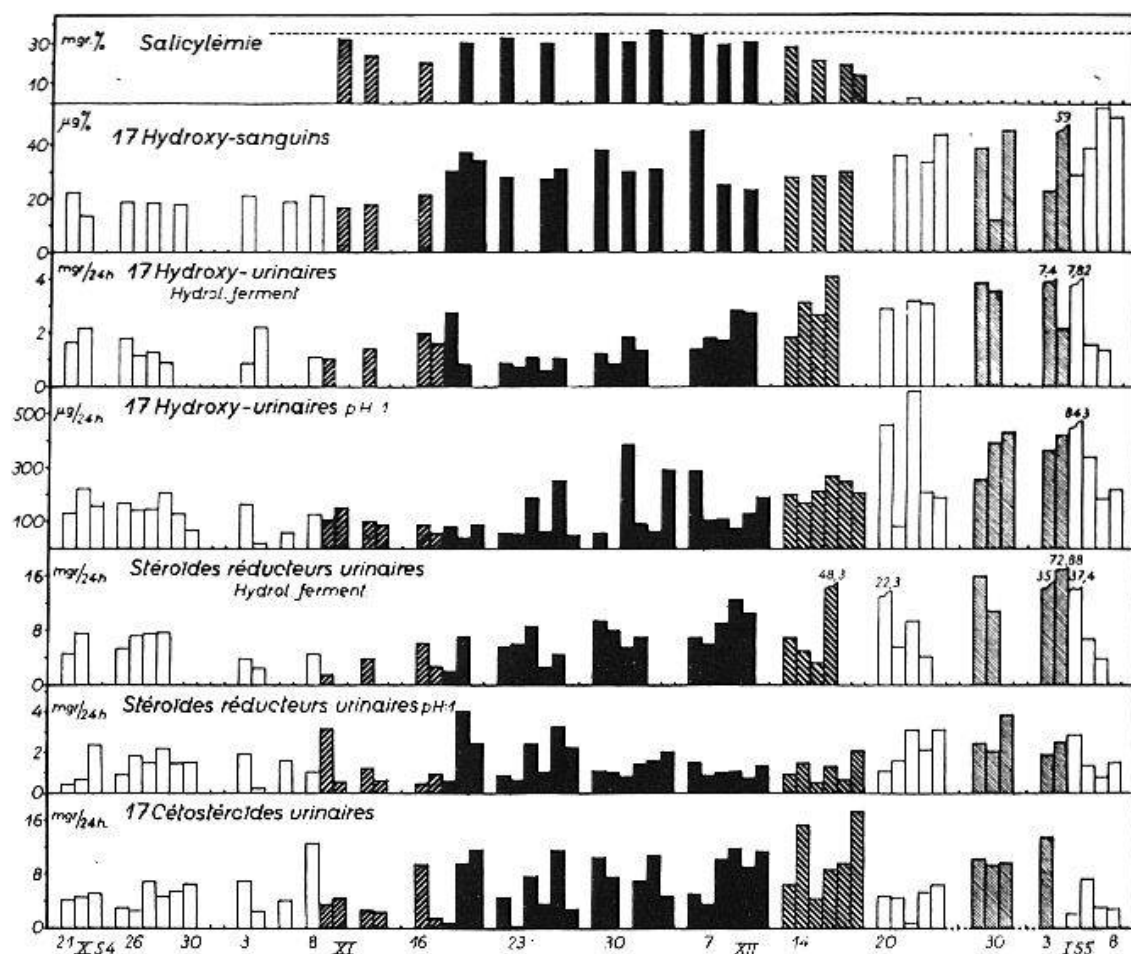


Fig. 10. Comportement de différents corticoïdes sanguins et urinaires sous l'influence de salicylés et de l'A.C.T.H.

En ordonnées, cette fois, de haut en bas, la salicylémie, puis, successivement: 1. les 17-hydroxycorticostéroïdes sanguins; 2. les 17-hydroxycorticostéroïdes urinaires a) après hydrolyse fermentaire et b) après hydrolyse acide; 3. les stéroïdes réducteurs urinaires a) après hydrolyse fermentaire et b) après hydrolyse acide; 4. enfin, les 17-cétostéroïdes urinaires.

Clairs, les rectangles correspondent aux périodes témoins; noirs, à une période de salicylothérapie intensive (8 g d'aspirine par 14 h.); finement hachurés, à la période de traitement par A.C.T.H. (20 mg par 24 h.). Les rectangles à hachures épaisses orientées en haut et à droite indiquent une période de salicylothérapie mal tolérée (vomissements), avec salicylémie assez basse; ceux à hachures épaisses obliques en bas et à droite, une salicylothérapie modérée (4, puis 3 g d'aspirine par 24 h.) succédant à la salicylothérapie intensive.

semble de nos connaissances en la matière dont ils font simplement abstraction.

Il faudra certes trouver la raison des résultats divergents fournis à *Smith* et al. par la méthode de *de Courcy* et al. Mais, d'ores et déjà, les valeurs obtenues par *Gray* (7) à l'aide de cette méthode et relatives à l'excrétion des corticoïdes après ingestion de cortisone, dans des syndromes de Cushing et au cours de la grossesse suggèrent une insuffisance d'ordre technique ou une approche trop limitée des phénomènes.

D'autres faits curieux observés par nous devront aussi être expliqués, telle la chute des corticoïdes réducteurs urinaires accrus sous salicylothérapie du moment que l'on associe de la cortisone aux salicylés (16), telles la relative tardiveté de l'hypercorticoïdémie salicylée chez certains malades à hypercorticoïdurie précoce (fig. 9) et inversement, la précocité de l'hypercorticoïdémie chez d'autres patients à hypercorticoïdurie tardive (fig. 10), telle aussi la variabilité possible du comportement relatif de l'élimination rénale des 17-hydroxycorticostéroïdes et des corticoïdes réducteurs sous l'influence des salicylés et de l'A.C.T.H. (fig. 9, 10).

Comme bien d'autres, ces faits révèlent l'insuffisance actuelle de nos connaissances quant au métabolisme des corticoïdes, le danger aussi de vouloir tirer des conclusions péremptoires d'observations physico-chimiques fragmentaires, isolées de toute constatation d'ordre biologique. L'hypersecrétion cortico-surrénale n'est pas encore un problème de pure biochimie: elle reste un problème complexe, relevant de maintes disciplines biologiques.

### 3. Conclusions et résumé

*Conclusions.* Ainsi, aucune des objections formulées contre le concept «salicylothérapie médication hormonopoïétique» ne s'avère, à l'analyse, réellement pertinente.

Les unes sont irrecevables, parce qu'elles reposent sur des erreurs – parfois grossières – ou des insuffisances de technique, de méthode, voire de raisonnement.

D'autres consistent simplement en la constatation d'une action anti-phlogistique des salicylés, susceptible de s'exercer en l'absence de toute intervention du cortex surrénal. Portant sur des «phénomènes inflammatoires» simples ou complexes, cette action est fréquemment partagée par des médications, dont l'efficacité est douteuse ou nulle dans les «maladies inflammatoires» du type maladies du collagène. Inversement, l'A.C.T.H., la cortisone, l'hydrocortisone et leurs dérivés, de si grande valeur thérapeutique dans ces dernières affections, sont parfois dénuées de toute efficacité sur les phénomènes inflammatoires que prévient ou atténue l'action immédiate des salicylés. Cette simple remarque souligne la faiblesse des objections essentiellement indirectes soulevées contre notre thèse par certains pharmacologues.

Pour notre part, jamais nous n'avons considéré que les salicylés fussent simplement l'équivalent de la corticotrophine. Toujours, nous avons admis qu'en dehors de leur activité hormonopoïétique, ils possédaient d'autres propriétés pharmacodynamiques. Nous ne pouvons nous prononcer encore sur leur éventuelle intervention dans le mécanisme

d'action de la salicylothérapie. Par contre, forts du nombre et de la diversité des réactions biochimiques, histologiques et sanguines provoquées par l'A.C.T.H. et que nous avons retrouvées après administration de salicylés (sauf chez l'animal hypophysectomisé ou surrénalectomisé), forts aussi des précautions prises pour éviter l'intervention de tout stress accidentel, nous nous estimons autorisés, nos collaborateurs et nous, à affirmer que le radical salicyl stimule, chez le rat, en expérience aiguë, la sécrétion de corticotrophine et par elle, de 17-hydroxycorticostéroïdes.

L'étude de l'éosinopénie salicylée nous donne à penser qu'il en va de même chez l'homme.

Enfin une série de faits concordants, à savoir: 1. la notion du seuil d'efficacité de la salicylémie dans les maladies du collagène et la coïncidence de ce seuil avec le taux de salicylémie stimulant au maximum la sécrétion des corticoïdes chez le rat (17), 2. l'apparition possible de syndromes d'hypercorticisme sous salicylothérapie associée ou non à l'administration passagère de très faibles doses des hormones nouvelles (16), 3. la similitude des accroissements de 17-hydroxycorticostéroïdes sanguins et urinaires résultant de l'administration quotidienne répétée d'une part de 20 unités cliniques d'A.C.T.H.-retard et d'autre part de 6 à 8 g d'acide acétylsalicylique ou de salicylate de soude (18), 4. l'absence d'efficacité des salicylés chez les patients à couple hypophysecortex surrénal non réactionnel (16), nous paraissent prouver que la stimulation de ce couple fonctionnel au cours d'une salicylothérapie intensive, continue et prolongée intervient pour beaucoup dans la genèse de ses effets bénéfiques.

### Résumé

1. A la faveur d'observations histologiques, d'examen hématologiques et de dosages biochimiques concordants, l'expérimentation chez l'animal, plus spécialement le rat, permet d'affirmer que le radical salicyl stimule, via l'hypophyse, la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes par le cortex surrénal et provoque en conséquence une nette hypercorticoïdémie.

2. Comme donnaient à le penser a) l'expérimentation chez l'animal, b) les syndromes d'hypercorticisme apparus sous salicylothérapie intensive, continue et prolongée, c) le spectre d'action commun aux salicylés, à l'A.C.T.H. et aux corticoïdes *Cortisone-like*, l'élévation du taux sanguin des 17-hydroxycorticostéroïdes qu'une médication salicylée suffisamment énergique engendre chez l'homme, est susceptible d'expliquer, au moins partiellement, son efficacité dans les maladies du collagène et les états similaires.

3. Aucune des objections formulées à ce jour contre le concept «salicylothérapie médication hormonopoïétique» ne résiste à l'analyse.

### *Zusammenfassung*

1. Versuche am Tier, insbesondere an der Ratte, erlauben auf Grund histologischer Beobachtungen, hämatologischer Untersuchungen und übereinstimmender biochemischer Dosierungen die Bestätigung, daß das Radikal Salicyl via Hypophyse die Ausscheidung der 17-Hydrocorticosteroide durch die Nebennierenrinde anregt und demzufolge eine ausgesprochene Hypercorticoidämie hervorruft.

2. Der Versuch am Tier, das nach intensiver, fortwährender und verlängerter Salicyltherapie in Erscheinung tretende Syndrom des Hypercortizismus, sowie das den Salicylaten dem ACTH und den cortisonähnlichen Corticoiden gemeinsame Aktionsspektrum lassen vermuten, daß die Steigerung des 17-Hydrocorticoidgehaltes des Blutes, welche durch eine genügend energische Salicylmedikation beim Menschen erzeugt wird, geeignet sei, deren Wirksamkeit bei Erkrankungen des Kollagens und ähnlichen Zuständen wenigstens teilweise zu erklären.

3. Keine der bisher gegen das Konzept der Salicyltherapie als hormonbildender Medikation formulierten Entgegnungen konnte einer Analyse standhalten.

### *Riassunto*

1. Grazie ad osservazioni istologiche, esami ematologici e dosaggi biochimici concordanti, esperimenti su animali e specialmente sul topo, permettono di affermare che il radicale salicilico stimola per via ipofisaria la secrezione dei 17-idrossicorticosteroidi da parte della corteccia surrenale e provoca così un netto aumento del tasso dei corticoidi ematici.

2. Come potevano far prevedere a) esperimenti su animali, b) le sindromi d'iperfunzione corticale apparse in seguito ad intensa terapia salicilica, continua e prolungata, c) inoltre lo spettro d'azione comune ai salicilati, all'A.C.T.H. e ai corticoidi cortisone-simili, l'elevazione del tasso ematico dei 17-idrossicorticosteroidi, che una somministrazione abbastanza energica di salicilati provoca nell'uomo, può spiegare, almeno parzialmente, la sua efficacia nelle malattie del collagene e stati analoghi.

3. Nessuna delle obiezioni formulate fino ad oggi contro il concetto «terapia salicilica quale trattamento ormonopoietico» resiste all'analisi.

### *Summary*

1. On the basis of histological observations, of haematological examinations and biochemical dosages, experiments on animals (especially

the rat) have shown that the radical salicyl stimulates, via hypophysis, the secretion of 17-hydroxy-corticosteroids by the adrenal cortex, and causes in consequence a significant hypercorticoidaemia.

2. As would be expected from a) animal experiments, b) syndromes of hypercorticism observed under intensive, continued and prolonged salicylate therapy, and c) even the spectrum of action common to salicylates, A.C.T.H. and cortison-like corticoids, the raising of the blood level of 17-hydroxy-corticosteroids, which large doses of salicylates produce in man, may explain, at least partly, their effectiveness in collagen diseases and similar conditions.

3. None of the objections raised at present against the idea of «salicylotherapy hormonopoietic medicamentation» can stand up to analysis.

#### *Index bibliographique*

Le lecteur trouvera une bibliographie étendue, relative au chapitre I de cet article, dans *Roskam, J.*: Une médication hormonopoïétique: la salicylothérapie, dans *Polonovski, M.*: Exposés annuels de biochimie médicale, XV<sup>e</sup> série, Masson éd., Paris, 1953, 31-51; *Roskam, J.*, et *van Cauwenberge, H.*: a) Symposium Europeo sul Cortisone, Soc. editrice Rede, éd., Milan, 1953, 302-317; b) 4<sup>e</sup> Congrès intern. de Thérap., Rome, 1954, 407-427; c) III<sup>e</sup> Réunion des Endocrinologistes de Langue française, Bruxelles, juin 1955, Rapports, Doin et Masson, éd., Paris, 1955, 282-303; *van Cauwenberge, H.*: Arch. int. Pharmacodyn. et Thérap. (sous presse).

Voici les indications bibliographiques concernant les autres chapitres.

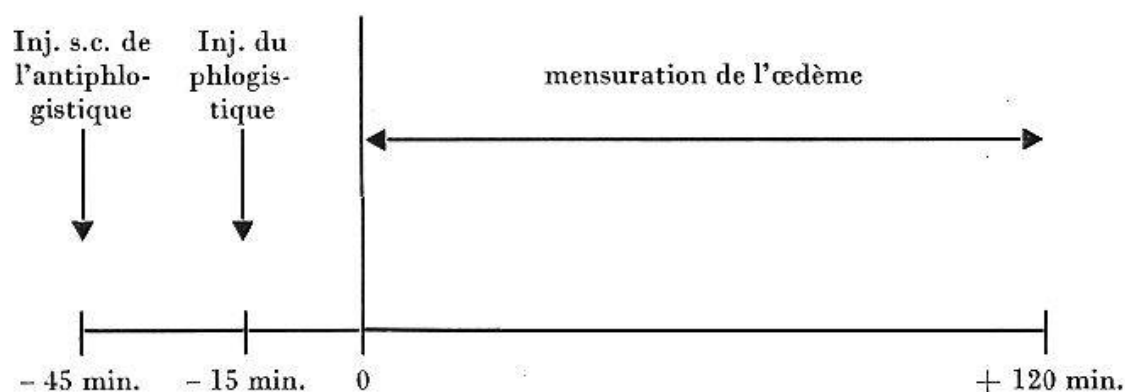
1. *Bayliss, R. I. S.*, et *Steinbeck, A. W.*: Lancet **266**, 1010 (1954). – 2. *Böe, J.*, et *Stöa, K. F.*: Acta Endocrin. **12**, 201 (1953). – 3. *Cope, C. L.*, et *Hurlock, B.*: Mem. Soc. Endocr. **2**, 25 (1953). – 4. *Coste, F.*, *Bourel, M.*, *Delbarre, F.*, et *Weissenbach, R.*: Presse Méd. **61**, 979 (1953). – 5. *Domenjoz, R.*: Sur le mécanisme d'action des substances anti-inflammatoires, in *Hazard, R.*: Actualités pharmacologiques, VII<sup>e</sup> série, Masson, éd., Paris, 1954, 73-94. – 6. *Done, A. K.*, *Ely, R. S.*, et *Kelley, V. C.*: J. Pediat. **44**, 153 (1954). – 7. *Gray, C. H.*: Ann. Endocr. (Paris) **14**, 869 (1953) et **15**, 22 (1954). – 8. *Ingle, D. J.*: a) *J. Endocr.* **23**, 8 (1952); b) 5<sup>th</sup> Symposium Colston Res. Soc. Bristol, 1952, Butterworths Sc. Publ. éd., Londres, 1953, 177; *J. Amer. pharm. Ass.* **42**, 247 (1953). – 9. *Ingle, D. J.*, et *Meeke, R. C.*: Amer. J. Physiol. **171**, 600 (1952). – 10. *Kelemen, E.*, *Majoros, M.*, *Ivanyi, J.*, et *Kovacs, K.*: Experientia (Basel) **6**, 435 (1950). – 11. *Kelemen, E.*, *Majoros, M.*, *Soltész, R.*, et *Tanos, B.*: Dtsch. med. Wschr. **77**, 1317 (1952). – 12. *La Barre, J.*, et *Hans, M. T.*: 4<sup>e</sup> Congrès intern. Thérap., Rome, 1954, 375. – 13. *Marson, F. G. W.*: Ann. rheum. Dis. **12**, 296 (1953). – 14. *Meade, B.*, et *Smith, M. J. H.*: Lancet **260**, 773 (1951). – 15. *Nelson, Don H.*, *Sandberg, A. A.*, *Palmer, J. C.*, et *Tyler, F. H.*: J. clin. Invest. **31**, 843 (1952). – 16. *Roskam, J.*, et *van Cauwenberge, H.*: Presse méd. **60**, 1344 (1952). – 17. *Roskam, J.*, et *van Cauwenberge, H.*: Presse méd. **62**, 165 (1954). – 18. *Roskam, J.*, *van Cauwenberge, H.*, *Vivario, R.*, et *Vliers, M.*: Presse méd. **63**, 1105 (1955). – 19. *Roskam, J.*, *van Cauwenberge, H.*, *Dreze, Ch.*, et *Vliers, M.*: 3<sup>e</sup> Congrès européen de Rhumatologie, Communications, La Haye, 1945 (sous presse). – 20. *Roskam, J.*, *van Cauwenberge, H.*, et *Mutsers, A.*: Lancet **261**, 375 (1951). – 21. *Smith, M. J. H.*: a) Lancet **262**, 991 (1952); b) Biochem. J. **52**, 649 (1952); c) Nature **170**, 240 (1952). – 22. *Smith, M. J. H.*, *Gray, C. H.*, et *Lunnon, J. B.*: Lancet **266**, 1008 (1954). – 23. *Thorn, G. W.*, *Jenkins, D.*, et *Laidlaw, J. C.*: Recent Progress in Hormone Research, Acad. Press Inc., New-York, éd., 1953, **8**, 171. – 24. *Tronchetti, F.*, et *Nello, R. P.*: Folia

Endocr. (Pisa) 4, 663 (1951) et 5, 341 (1952). – 25. *Ungar, G., Damgaard, E., et Hummel, F. P.*: Amer. J. Physiol. 171, 545 (1952). – 26. *van Cauwenberge, H.*: Arch. int. Pharmacodyn. (sous presse). – 27. *van Cauwenberge, H., et Lecomte, J.*: Mém. Acad. roy. Méd. Belg., collection in 8°, IIe série, 3, fasc. 7, 1955, 75 pages. – 28. *West, H. F.*: Mem. Soc. Endocr. 2, 39 (1953).

#### Discussion:

*R. Demole* (Lausanne): L'acide salicylique a-t-il une action exclusivement hormonale ou faut-il lui attribuer encore un effet local personnel?

*R. Domenjoz* (Bâle): En complément de la citation par *M. Roskam*, je voudrais donner des précisions concernant la méthode utilisée par mes collaborateurs et par moi-même. Au point de vue temps, nos expériences sont disposées de la façon suivante:



L'application du salicylate, 30 minutes avant l'injection de la formaline et 45 minutes avant le début de la mesure de l'œdème fournit un intervalle de temps suffisant pour la résorption du produit. Cette affirmation est possible parce que dans les mêmes conditions d'examen, le salicylate est actif contre l'œdème au dextran et détermine la déplétion surrénalienne caractéristique. D'après *M. Roskam*, le système hypophyso-surrénalien est mis hors de fonctionnement par le Numal que nous employons dans nos expériences. Dans la littérature, la question a souvent été discutée, dans quelle mesure l'anesthésie influence les réponses adrénohypophysaires. Or, nous obtenons – toujours dans les mêmes conditions expérimentales – une réaction à l'A.C.T.H. présentant une corrélation absolument satisfaisante entre les doses appliquées et l'effet antiphlogistique. Nous nous croyons donc en droit d'escompter un pouvoir de réaction du système adrénohypophysaire également envers le salicylate. Même si l'on admet, que le pouvoir de réaction de ce système soit modifié, d'après mon opinion, cette modification ne peut être que quantitative.

De nos résultats expérimentaux obtenus sur le rat, je voudrais retenir les suivants, qui me paraissent importants pour une discussion du mécanisme d'action du salicylate de soude (voir tableau p. 142).

Ces résultats permettent les conclusions suivantes:

1. Dans nos essais, le pouvoir antiphlogistique du salicylate se limite à l'œdème au dextran dans lequel la cortisone est inactive. Le salicylate est inactif contre l'inflammation à la formaline où la cortisone et l'A.C.T.H. sont hautement actifs. Nous en concluons que sur le rat, l'effet anti-inflammatoire du salicylate ne peut être attribué ni à une libération d'A.C.T.H., ni à une sécrétion d'hormones cortisonoïdes.

2. La déplétion surrénalienne constatée, prouve l'existence d'une composante d'action intéressant la surrénale. Ce phénomène de déplétion se retrouve également sur les mêmes animaux, où le salicylate fut inactif contre l'œdème à la formaline. Nous en concluons – ceci également sur la base d'autres recherches – que l'intensité de la déplé-

	Inhibition de l'œdème		Déplétion surrénalienne	
	à la formaline	au dextran	Acide ascorb.	Cholestérine
Animal normal (anésthésié)				
A.C.T.H.	+++	(+) à +	+++	+++
Cortisone	+++	0 à +	0 à +	+ à ++
Salicylate de Na	0	+++	+++	+++
Animal hypophysectomisé (anésthésié)				
Salicylate de Na	0 à (+)	+++	(+) à +	0
Animal adrénalectomisé (anésthésié)				
Salicylate de Na	action prophlo- gistique	0		

tion n'est pas en parallèle avec l'intensité du pouvoir antiphlogistique. La déplétion n'est pas une preuve pour l'activation surrénalienne dans le sens d'une libération d'hormones cortisonoïdes.

3. L'inhibition de l'œdème au dextran par le salicylate n'est pas modifiée par l'hypophysectomie. Cette action ne peut donc pas être due à une libération d'A.C.T.H. par l'hypophyse.

4. La surrénalectomie fait disparaître l'inhibition de l'œdème au dextran exercée par le salicylate. Ce résultat semble prouver une interaction des surrénales. Par les travaux de *Halpern* et d'autres auteurs, nous savons que la réaction au dextran est conditionnée par une libération d'histamine. Il reste à savoir, dans l'exemple cité, dans quelle mesure la participation des surrénales concerne la moelle, à part le cortex surrénalien.

5. Les résultats mentionnés pour le salicylate de soude ne permettent pas de généralisation en ce qui concerne d'autres produits antiphlogistiques, ils ne peuvent même pas être appliqués à l'acide acétylsalicylique, qui présente des caractéristiques d'action entièrement différentes de celles du salicylate de soude.

*J. Roskam* (conclusion): A la demande de M. *Demole*, je répondrai que le radical salicyl possède à côté de son action «A.C.T.H. producing» des propriétés pharmacodynamiques particulières, étudiées entre autres par M. *Domenjoz* et par mes collaborateurs MM. *Van Cauwenberge* et *Lecomte*. Se rapprochant des propriétés du phénergan (*Van Cauwenberge* et *Lecomte*), nous ignorons encore si elles interviennent, et comment, dans l'action thérapeutique – notamment antirhumatismale – des salicylés.

Le temps me fait défaut pour répondre de façon suffisamment détaillée à M. *Domenjoz*. Je voudrais toutefois préciser à nouveau certains faits, pour moi d'importance fondamentale.

1. Chez le rat, le maximum de déplétion de l'acide ascorbique et du cholestérol surrénaliens, le maximum d'hypercorticoïdémie ne se situe, tant s'en faut, pas avant la deuxième heure suivant l'injection.

Il en résulte que même si tout le salicylate injecté dans le péritoine est résorbé après 30 minutes, à l'instant où M. *Domenjoz* administre la substance phlogistique expérimentée (ce qui n'est pas prouvé), cette dernière, d'action immédiate, lèse les tissus d'un



organisme qui, à ce moment, ne fait qu'amorcer éventuellement son hypersécrétion cortico-surrénale.

Dès lors, il n'est pas étonnant que les effets des salicylés observés par lui dans ces conditions et sans doute dûs aux propriétés antihistaminiques de ces corps, lui soient apparus comme étrangers à toute stimulation du couple fonctionnel hypophyso-surrénal, pareille stimulation consécutive à l'administration intra-péritonéale de salicylés étant relativement tardive.

2. D'autre part, les barbituriques avec quoi les animaux de M. *Domenjoz* étaient endormis inhibent la réaction de l'axe hypothalamus-antéhypophyse-cortex surrénal à l'administration de salicylés *au niveau de l'hypothalamus*. En fait, ils empêchent l'antéhypophyse de sécréter en excès de l'A.C.T.H. Mais endormis par des barbiturates, les animaux continuent évidemment à réagir à la corticostimuline. C'est aux salicylés qu'ils ne réagissent pratiquement plus.

Ces deux remarques auxquelles je dois me limiter, s'opposent à ce que M. *Domenjoz* puisse conclure de ses recherches et de celles de ses élèves que l'action thérapeutique des salicylés ne s'explique pas par une action hormonopoïétique «*A.C.T.H. producing*» — ce qui, bien entendu, n'enlève rien de l'intérêt de ses expériences sur les propriétés non hormonopoïétiques des salicylés, souvent en concordance avec celles de mes collaborateurs.