

# Evolution dans les indications thérapeutiques de la Cortisone

Autor(en): **Bickel, Georges**

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-307250>

## **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.

## Evolution dans les indications thérapeutiques de la Cortisone

Par Georges Bickel, Genève

Un peu plus de sept ans se sont écoulés depuis que *Kendall* et *Hench*, à la Clinique Mayo, administrèrent pour la première fois, avec un succès aussi remarquable qu'éphémère, de la cortisone à un malade atteint de polyarthrite rhumatismale évolutive. Malgré ce laps de temps déjà important, une grande incertitude plane encore sur les indications thérapeutiques de cette hormone.

Nous ne parlerons pas ici de la maladie d'Addison, du panhypopituitarisme et de l'insuffisance surrénale aiguë, affections dans lesquelles la carence en corticostéroïdes est certaine et constitue la manifestation cruciale de la maladie. Aussi la cortisone et ses succédanés constituent-ils ici la médication de substitution idéale, dont il serait aujourd'hui bien difficile de se dispenser.

Dans les affections rhumatismales, qu'il s'agisse de la polyarthrite évolutive de Charcot ou de la fièvre rhumatismale de Bouillaud, le rôle de la cortisone est en revanche plus effacé que ne le laissaient prévoir les succès initiaux. En opposition avec les rhumatologues américains, nous avons suggéré, dès 1950, que cette hormone devait être rigoureusement proscrite dans les premiers stades de la polyarthrite chronique, époque à laquelle la chrysothérapie, éventuellement combinée à une physiothérapie précoce, est capable de déterminer non seulement des améliorations durables, mais aussi quelques guérisons définitives. Cette opinion a peu à peu prévalu et les essais cliniques entrepris sur une grande échelle par le «British Medical Research Council» ont clairement démontré que la cortisone, administrée aux stades initiaux de la maladie, ne donnait pas de résultats supérieurs à ceux obtenus avec l'inoffensive aspirine.

Tout autre est la situation lorsque la polyarthrite, soit par son évolution naturelle, soit parce qu'elle a été traitée de façon trop tardive ou avec insuffisamment d'énergie, est devenue réfractaire à la chrysothérapie, au repos et aux analgésiques usuels. Le malade, menacé de devenir un infirme, trouvera alors dans la cortisone une aide d'efficacité souvent remarquable, lui apportant un inestimable réconfort et lui per-

mettant, pour autant qu'il n'est pas encore atteint d'ankyloses ou de subluxations indélébiles, de redevenir un membre actif et utile de la société. Entreprise en pareilles conditions, la corticothérapie constitue toujours un traitement de longue haleine, dont le but ne doit pas être la recherche d'une rémission symptomatique totale, mais seulement la réalisation d'une détente appréciable, sorte de compromis cherchant à donner au malade le maximum de bien-être compatible avec le minimum d'effets médicamenteux secondaires. La découverte de la prednisone, produit dépourvu, aux doses thérapeutiques usuelles, de tout effet significatif de rétention hydrosodique, constitue à ce point de vue un remarquable progrès, bien que ce produit soit doué d'une agressivité particulièrement marquée pour le tube digestif.

Ces traitements cortisoniques de longue haleine ne sont malheureusement pas dépourvus d'inconvénients. Ceux-ci ne relèvent que rarement d'une rétention hydrosodique ou d'une déplétion potassique, phénomènes facilement évitables par l'instauration d'un régime alimentaire approprié. On n'observe guère non plus, du fait que la posologie d'entretien ne doit pas dépasser 75 mg pour la cortisone et 20 mg pour la prednisone, le développement de manifestations diabétiques, de symptômes cushingoïdes ou d'accidents psychiques. D'autres dangers, particulièrement sournois et difficilement évitables, menacent cependant les malades, plus spécialement lorsque le traitement cortisonique doit être poursuivi sans interruption, chez des sujets ayant dépassé la cinquantaine, durant plusieurs années.

Nous disposons aujourd'hui de douze observations de rhumatisants chroniques ayant été soumis, durant plus de cinq ans, en raison de la gravité et du caractère irrémédiablement progressif de leur affection, à un traitement cortisonique ininterrompu, la dose quotidienne administrée étant généralement voisine de 50 à 60 mg et ne dépassant en aucun cas 75 mg. Chez huit de ces malades, la cortisone a été remplacée, au cours des six à huit derniers mois, par de la prednisone, substitution qui devait entraîner chez deux d'entre eux une hémorragie digestive grave, démontrant que la prednisone, pas plus que la cortisone, ne saurait être considérée comme un produit inoffensif. Ces accidents hémorragiques sont cependant assez généralement évitables par l'administration régulière d'hydrate d'aluminium colloïdal, de bismuth ou d'un anticholinergique.

Trois autres inconvénients, intimement liés aux traitements de longue haleine, sont plus difficiles à éviter.

Le principal d'entre eux tient au fait que la cortisone, *alors même qu'elle réduit à un minimum les manifestations inflammatoires de la poly-*

*arthrite et qu'elle en camoufle l'extériorisation clinique, n'empêche pas la progression, sournoise et régulière, des plus évolutives d'entre elles.* La vitesse de sédimentation globulaire, complètement normalisée chez la plupart des malades dans les premiers mois du traitement, ne tarde pas à se réaccélérer par la suite, de telle façon qu'après deux ans de traitement aucun de nos malades ne jouit plus, à moins qu'on élève les doses à une posologie incompatible avec les traitements prolongés, d'une sédimentation globulaire normale. Il n'est pas rare, au cours de la troisième ou de la quatrième année du traitement, d'enregistrer des chiffres supérieurs à 50 mm la première heure chez des sujets ne présentant que des tuméfactions articulaires minimales et des douleurs insignifiantes. La prise régulière de radiographies, de trois en trois mois ou d'année en année, montre en pareil cas que les lésions articulaires peuvent s'aggraver de façon impressionnante en dépit d'une accalmie clinique apparemment complète. Un de nos malades, depuis deux ans grabataire lorsque nous avons commencé son traitement, présente aujourd'hui, cinq ans et demi après le début de la cure, une destruction avancée de l'articulation de l'un de ses coudes, avec disparition presque complète des épiphyses, ce qui ne l'empêche pas de mener une existence active et de se servir utilement de son bras. La situation développée sous l'influence de la cortisone rappelle ici celle d'une arthropathie tabétique, affection dans laquelle le délabrement de l'articulation est compatible avec une excellente mobilité et une absence de toute manifestation douloureuse.

Le second inconvénient des traitements cortisoniques prolongés tient à la *décalcification diffuse* qu'ils déterminent au niveau du squelette. On sait, depuis les observations de *Demartini* et *Ragan*, qu'il peut en résulter des fractures spontanées, particulièrement fréquentes au niveau de la colonne vertébrale. Lorsque le traitement s'étend sur plusieurs années, l'augmentation d'excrétion calcaire peut provoquer la *formation de calculs urinaires* plus ou moins volumineux, comme nous en avons observé un exemple, il y a trois ans déjà, chez un jeune homme ayant reçu durant dix-huit mois, en raison d'une colite ulcéreuse grave, une dose quotidienne de cortisone comprise entre 50 et 150 mg. Il est probable, dans ce cas particulier, qu'une certaine gêne à l'absorption intestinale du calcium, et plus encore l'immobilisation forcée du malade jouèrent dans la genèse de l'ostéoporose et de la lithiase un rôle non moins important que celui du médicament. Recherchant dès lors systématiquement l'éventualité d'une lithiase rénale chez tous nos malades traités par la cortisone ou l'A.C.T.H., nous en avons rencontré trois nouveaux exemples, dont deux chez des rhumatisants non alités et dont les fonctions digestives étaient intactes. Il est probable que cette complication, qui, à notre

connaissance, n'a pas encore été signalée dans la littérature, s'observera plus fréquemment dès qu'on en connaîtra mieux la possibilité.

Un troisième inconvénient des traitements cortisoniques de longue haleine, alors même qu'on ne dépasse pas la dose limite de 75 mg de cortisone par jour, dérive de l'action hypertensive de cette hormone et de son effet stimulant de la sclérose vasculaire. Ces effets, pratiquement insignifiants chez les sujets jeunes, peuvent prendre une importance considérable chez les malades ayant dépassé la soixantaine et plus spécialement chez ceux qui sont déjà atteints, préalablement au traitement, d'une sclérose vasculaire ou d'une hypertension de quelque importance. Nous avons vu, en particulier, chez deux de nos rhumatisants chroniques âgés de 68 et 72 ans, la tension artérielle passer, dans l'espace d'une vingtaine de mois de 160/90 à 260/140 mm dans un cas, de 170/95 à 265/145 mm dans l'autre. Les deux malades, dûment avertis du danger de cette complication, préférèrent néanmoins les risques qu'elle comportait à l'invalidité qu'entraîna rapidement chez eux un essai d'interruption de la cortisonothérapie.

Sans tenir compte des autres actions secondaires, plus facilement évitables, de la corticothérapie de longue haleine, on voit que les bons effets de ce traitement sont grevés, même dans les cas où il est le plus impérieusement indiqué, de sérieux inconvénients. Nous estimons, pour cette raison, que la corticothérapie cortisonique ne s'applique guère à plus de 10 ou 15 pour cent des sujets atteints de rhumatisme chronique évolutif et qu'elle doit être réservée aux malades gravement atteints, qui ne sont soulagés ni par la physiothérapie, ni par la chrysothérapie, ni par l'aspirine ou la butazolidine, le dernier de ces produits constituant d'ailleurs, lui aussi, une thérapeutique d'exception.

Dans le *rhumatisme polyarticulaire aigu*, les indications de la cortisone, en dépit de la multitude des sujets jusqu'ici traités, demeurent des plus controversées. Alors que la plupart des auteurs américains et français estiment qu'un traitement cortisonique d'une durée de six à douze semaines réduit dans une forte mesure la fréquence des lésions valvulaires résiduelles, les statistiques du «Conseil de Recherche médicale britannique» concluent au contraire que la supériorité de la cortisone sur l'aspirine n'est nullement démontrée. Bien que nous soyons assez enclin à admettre la justesse de cette observation, nous pensons toutefois que la cortisone demeure strictement indiquée dans les fièvres rhumatismales sévères, surtout lorsqu'elles se compliquent de péricardite ou d'insuffisance cardiaque.

On voit, par ces quelques remarques, que les indications de la cortisone sont en fait, dans les affections rhumatismales, beaucoup moins fré-



quentes que ne le laissaient prévoir les premières observations et il n'est pas certain que la substitution de la prednisone à la cortisone soit susceptible de modifier cette situation. Les conditions ne sont pas très différentes dans les autres maladies dites du collagène et l'expérience nous a appris que la sclérodermie, la dermatomyosite et la périartérite noueuse ne répondent dans la règle que médiocrement à la cortisone. Une heureuse exception est constituée par le lupus érythémateux disséminé, affection dans laquelle la cortisone est fréquemment à l'origine de longues et complètes rémissions, pour autant cependant que l'atteinte rénale, source irrémédiable d'urémie, ne soit pas trop avancée.

A ces incontestables déceptions de la thérapeutique cortisonique, il est heureusement possible d'opposer diverses indications nouvelles, souvent inattendues ou paradoxales, dont nous ne pouvons donner ici qu'un bref aperçu. Nous nous bornerons, en raison du développement qu'on peut en attendre dans l'avenir, aux applications qui concernent les maladies infectieuses graves, les hémopathies malignes, les affections hépatiques et certaines formes d'insuffisance cardiaque.

1. *Maladies infectieuses graves.* Il est acquis que diverses infections, alors même qu'elles sont dues à des microorganismes sensibles à la chimiothérapie anti-infectieuse, résistent néanmoins à l'agressivité des antibiotiques et des sulfamidés. Cette résistance s'explique soit par l'action dominante des toxines, sur lesquelles la chimiothérapie demeure pratiquement inopérante, soit par le fait que les microbes se terrent à l'intérieur des cellules ou dans des lésions mal vascularisées, territoires dans lesquels les médicaments ne pénètrent qu'en quantités insuffisantes. La cortisone peut constituer en pareil cas, dans les situations apparemment les plus désespérées, une inestimable thérapeutique de renfort.

On sait que la cortisone a été considérée, dès sa découverte, par les expérimentateurs aussi bien que par les cliniciens, comme un produit susceptible d'exhalter les processus infectieux. On a enregistré, sous son influence, le réveil de foyers infectieux latents, la généralisation rapide de lésions tuberculeuses ou l'éclosion de septicémies sévères. Aussi, paraissait-il clair que la cortisone, en jugulant les réactions inflammatoires, diminuait du même coup certains processus de défense, qu'elle inhibait l'afflux local des polynucléaires et permettait une dissémination plus rapide des microbes dont elle n'atténuait en rien le pouvoir pathogène. On en conclut qu'il fallait toujours se méfier, chez les sujets traités par la cortisone, de l'apparition possible de complications infectieuses et qu'il fallait en proscrire l'emploi chez les tuberculeux, même peu gravement atteints.

En opposition avec ces expériences pessimistes, diverses constatations militaient en faveur de l'utilité éventuelle des corticostéroïdes dans le traitement des maladies infectieuses. C'est tout d'abord le fait qu'on observe, au cours de la plupart des infections sévères, d'importantes modifications du cortex surrénalien: manifestations d'hyperfonctionnement à la période aiguë, faisant partie de la réaction générale de défense de Selye; altérations régressives lors des infections chroniques, conditionnant en partie la diminution de résistance des malades.

La participation de la corticosurrénale à la lutte contre les infections s'observe avec une netteté particulière chez les addisoniens traités. Il est en effet indispensable, si l'on veut éviter à ces malades la catastrophe que représente pour eux n'importe quelle complication infectieuse, d'augmenter fortement, en toute occasion semblable, la posologie des corticostéroïdes et plus particulièrement de la cortisone. Ce n'est là qu'un exemple des phénomènes de «stress», dont on sait qu'ils s'accompagnent d'une augmentation considérable, parfois énorme, des besoins de l'organisme en glucocorticostéroïdes.

Cette double action de la cortisone, souvent néfaste et parfois hautement favorable, s'est révélée à nous, il y a plusieurs années déjà, à l'occasion d'une observation particulièrement frappante. Il s'agissait d'un homme de 32 ans, chez qui nous avons mis en œuvre, en raison d'un lupus érythémateux généralisé, un traitement de cortisone à la dose d'entretien de 100 mg par jour. Ce malade présenta, après cinq mois de traitement, une poussée sévère de tuberculose pulmonaire, évoluant à bas bruit, presque sans température et sans atteinte de l'état général, mais très richement bacillifère et aboutissant en quelques semaines à un creusement cavitaire massif. Une tentative d'interrompre le traitement cortisonique fut rapidement vouée à l'échec, du fait d'une aggravation instantanée du lupus érythémateux, avec fièvre de 39° et violente réaction polyarticulaire. Le malade reçut pour cette raison un traitement mixte, comportant d'une part, l'administration de streptomycine et d'isoniazide, d'autre part, la reprise du traitement cortisonique, à la dose quotidienne de 100 mg. Contrairement à nos appréhensions, la tuberculose régressa et guérit avec une rapidité extraordinaire, l'expectoration bacillifère se tarissant en moins d'un mois et la caverne disparaissant de la radiographie pulmonaire, sans laisser de traces, en l'espace d'une centaine de jours. Force était d'admettre que la cortisone, dont le rôle provocateur dans l'éclosion de la tuberculose ne pouvait être mis en doute, avait exercé par la suite, dès le moment où l'on avait mis en œuvre le traitement chimiothérapique adéquat, une véritable action de renfort de ce dernier. Il était dès lors permis d'énoncer ce principe,

dont nous avons par la suite à maintes reprises vérifié l'exactitude: *la cortisone, régulièrement inutile et souvent nocive lorsqu'on l'administre comme seul traitement d'une maladie infectieuse, peut exercer sur cette même affection une action éminemment favorable, dès le moment où l'hormone est administrée conjointement à la chimiothérapie spécifiquement appropriée.*

Il est évident que l'aide demandée à la cortisone, lorsqu'on l'applique au traitement des maladies infectieuses, ne saurait être le fait de ses seules propriétés anti-inflammatoires. Celles-ci ne sont cependant pas complètement inutiles, du fait qu'elles atténuent les réactions hyperergiques de certains malades, réactions susceptibles, en dépassant le but qu'elles se proposent, d'influencer défavorablement le cours de certaines infections. La cortisone possède en outre des propriétés désintoxicantes; elle modifie la perméabilité de certains vaisseaux et développe un effet substitutif lorsque les surrénales sont épuisées. Ce sont ces quatre propriétés qui commandent, en notre connaissance encore très imparfaite du sujet, les indications de la cortisone dans les maladies infectieuses. C'est dire qu'on songera au renfort de la cortisone dans les quatre circonstances suivantes:

a) lorsqu'une septicémie s'accompagne d'une destruction massive du cortex surrénalien, réalisant un *syndrome de Waterhouse-Friderichsen*;

b) dans les *maladies infectieuses avec forte production de toxines*, par exemple, dans la diphtérie maligne, les typhoïdes sévères et les staphylococcies hypertoxiques;

c) lorsque la *nature anatomique des lésions ou leur manque de vascularisation s'opposent à la pénétration des antibiotiques* dans l'intimité des foyers infectieux, ce qu'on observe en particulier dans certaines formes de tuberculose pulmonaire, dans les méningites cloisonnées et dans les septicémies staphylococciques multiabcédantes;

d) aux *phases hyperergiques des maladies infectieuses*, caractérisées par une prédominance des réactions tissulaires mésenchymateuses, l'organisme souffrant alors de ses propres réactions plus que de l'agent pathogène lui-même.

Dans toutes ces affections, et quel que soit le mécanisme par lequel on escompte l'action bienfaisante de la cortisone, celle-ci ne constituera jamais qu'une médication de secours, devant être administrée sous la couverture des antibiotiques appropriés et la guérison ne sera possible que dans la mesure où ceux-ci se révéleront capables d'anéantir l'agent infectieux en cause.

2. *Hémopathies malignes.* En dehors de l'action favorable qu'elle exerce dans certaines formes de purpura et d'anémie hémolytique, la cortisone



joue aujourd'hui un rôle important dans le traitement des leucémies aiguës et des poussées leucoblastiques des leucémies chroniques de l'adulte. Ici, comme dans les maladies infectieuses, l'action du glucostéroïde, peu importante et éminemment passagère lorsqu'on l'utilise isolément, consiste surtout à sensibiliser l'organisme à l'effet de certains antimitotiques, plus particulièrement de la 6-mercaptopurine. Comme l'a suggéré *Jean Bernard* et comme l'a confirmé notre collaborateur *Dubois-Ferrière*, la cortisone doit être administrée en pareil cas, pour déployer son effet maximum, non pas à la posologie habituelle de 100 à 300 mg, mais bien aux doses massives de 2 à 3 g par jour, ceci durant une période de plusieurs jours. On peut observer, sous cette influence, non seulement des rémissions hématologiques parfaites, mais aussi, de façon plus exceptionnelle, la réapparition passagère d'un myélogramme normal.

Sur six cas de leucose aiguë ainsi traités dans notre service, l'amélioration a été de règle, aboutissant quatre fois à une rémission bien marquée, la disparition des leucoblastes du sang circulant pouvant être complète en l'espace d'une quinzaine de jours. Cette rémission, toujours éphémère, devait durer de un à quatre mois, les rechutes successives se révélant de plus en plus réfractaires à l'effet du traitement. Il n'en reste pas moins que l'adjonction d'une dose massive de cortisone aux antimitotiques du type de la mercaptopurine et de la colcémide constitue dès maintenant un important enrichissement de la thérapeutique, jusqu'ici si désespérément ingrate, des leucoses aiguës de l'adulte.

Contrairement à nos craintes initiales, il est à souligner que l'organisme humain, qui réagit si souvent aux doses moyennes de cortisone par l'apparition de désordres électrolytiques ou d'un syndrome d'hypercorticisme, tolère de façon remarquable les doses massives de ce stéroïde. L'étude sérieuse des électrolytes du sang et de l'urine, telle qu'elle fut pratiquée en cours de traitement par nos collaborateurs, a elle-même démontré les répercussions insignifiantes de l'inondation hormonale ainsi réalisée. Il importe cependant de ne pas perdre de vue que la cortisone à fortes doses, surtout lorsqu'on l'administre aux sujets atteints d'hémopathies graves, détermine assez régulièrement la pullulation des *Candida albicans*, ce qui peut donner lieu non seulement à des stomatites ou à des entérocolites plus ou moins offensives, mais aussi à de véritables septicémies mycosiques.

3. *Affections hépatiques.* L'action anti-inflammatoire de la cortisone, le fait aussi qu'elle détermine un abaissement de la bilirubinémie chez les malades atteints d'affections hépatiques chroniques, ont engagé divers auteurs à appliquer cette hormone au traitement des ictères infectieux

et de la cirrhose du foie. Bien que les résultats enregistrés jusqu'ici soient contradictoires, il apparaît de plus en plus que la cortisone détermine fréquemment, dans l'une et l'autre de ces affections, une amélioration rapide de l'état général, accompagnée d'une reprise des forces et de l'appétit, ce qui permet une alimentation plus variée et plus riche en calories. Ce résultat, sans être spectaculaire, n'est cependant pas à dédaigner dans ces affections dont la thérapeutique est encore loin d'être définitivement fixée.

Il nous a paru, au cours de quelques essais récemment effectués chez des sujets atteints de cirrhose du foie à la phase ascitique, que la prednisone, au contraire de la cortisone qui entraîne volontiers en pareil cas une augmentation passagère de la rétention hydrosodique, était susceptible de déclencher chez ces malades une nette augmentation de la diurèse, portant sur l'excrétion du sodium et du chlore aussi bien que sur celle de l'eau. Des résultats analogues ont été enregistrés par *Cattan* et *Vesin* qui, traitant par la prednisone neuf cas de cirrhose ascitique évolutive, ont obtenu dans trois cas la disparition complète de l'ascite et des œdèmes, avec retour à un excellent état général, et dans deux autres cas, un arrêt momentané de la rétention hydrique, suivi d'une reprise de l'évolution sitôt après l'interruption du traitement. Nos propres résultats, sans être aussi décisifs, nous ont cependant montré l'indiscutable intérêt de ce nouveau mode de traitement des ascites.

4. *Insuffisance cardiaque réfractaire.* Tous les auteurs qui ont administré de l'A.C.T.H. ou de la cortisone aux sujets atteints de rhumatisme polyarticulaire aigu ont insisté sur le fait que ce traitement, parce qu'il entraînait régulièrement une rétention de sodium et d'eau, ne devait être mis en œuvre qu'avec prudence chez les malades dont l'atteinte myocardique s'accompagnait de manifestations d'asystolie congestive. On peut, en effet, assister en pareil cas à une augmentation rapide des œdèmes, effet qui est susceptible de contrecarrer dangereusement l'action bienfaisante des corticostéroïdes sur les lésions rhumatismales elles-mêmes. Cet inconvénient peut être évité, dans la plupart des cas, par l'instauration d'un régime dépourvu de sel, ou corrigé par l'administration d'un diurétique mercuriel.

En opposition avec ces constatations initiales, nous avons été frappé, dès nos premiers essais de traitement des cardiopathies rhumatismales par les corticostéroïdes, du fait que la rétention hydrosodique déclenchée par la cortisone n'était généralement que passagère et qu'elle pouvait être suivie, alors même qu'on continuait le traitement hormonal à doses relativement élevées, d'une importante augmentation de la diurèse. La quantité d'eau éliminée en quelques jours est alors susceptible de dé-

passer fortement celle initialement retenue sous l'influence de la cortisone. Cette constatation d'une *diurèse libératrice*, qui se rapproche singulièrement de celle observée chez les sujets souffrant de néphrose lipoïdique, nous a engagé à prescrire occasionnellement de la cortisone, aux doses de 75 à 200 mg par jour, à certains malades atteints d'insuffisance cardiaque grave, devenue réfractaire aux digitaliques, aux diurétiques mercuriels et à toutes nos mesures deshydratantes habituelles. Il nous a été possible, grâce à cette thérapeutique à première vue paradoxale, d'obtenir le déclenchement d'une diurèse importante chez plusieurs malades dont les manifestations asystoliques paraissaient parvenues au stade de l'irréductibilité définitive. Des observations du même ordre ont été récemment rapportées, aux Etats Unis d'Amérique, par *Schemm* et ses collab., qui semblent avoir utilisé surtout l'A.C.T.H., de même que par *Gilson* et *Qualls*, qui se servent indifféremment de l'A.C.T.H. ou de la cortisone.

En dépit des bons résultats occasionnellement obtenus, l'application des corticostéroïdes au traitement de l'insuffisance cardiaque congestive n'est théoriquement pas exempte de dangers, vu qu'il n'est pas toujours possible d'éviter, même au prix d'un régime strictement dépourvu de sel, le renforcement initial de la rétention sodique qui caractérise l'action de la cortisone. Aussi la découverte de la prednisone nous apporte-elle, du fait de la rétention sodique minima provoquée par ce produit, une sécurité, qui permettra vraisemblablement de l'appliquer non seulement avec succès, mais aussi sans arrière-pensée, au traitement de l'insuffisance cardiaque réfractaire. En fait, nous avons pu observer, au cours d'un traitement prednisonique d'une dizaine de jours, l'amélioration rapide de deux sujets apparemment parvenus, en raison de l'aspect irréductible de leur asystolie, au stade terminal d'une insuffisance cardiaque réfractaire. On enregistra chez ces deux malades, sous l'influence d'une cure comportant de 25 à 30 mg de prednisone par jour, une chute de poids atteignant 8 kg chez l'un, 14 kg chez l'autre. Fait intéressant, la détente ainsi obtenue s'accompagna dans les deux cas d'une réapparition de l'efficacité des diurétiques mercuriels.

Qu'on utilise la prednisone ou la cortisone, la diurèse déclenchée par les glucocorticoïdes dans les cardiopathies réfractaires n'est jamais immédiate. Elle ne s'annonce guère qu'à partir du deuxième au sixième jours du traitement, pour prendre assez rapidement son intensité maxima. Fait très particulier, la diurèse aqueuse nous a paru, dans plusieurs des cas ainsi traités, plus marquée que la diurèse sodique, ce qui donne à penser que l'effet de la cortisone peut être dissocié et porter plus électivement sur le métabolisme hydrique que sur le métabolisme du sel.

Le paradoxe de l'activité biphasique des glucocorticoïdes, tantôt anti-diurétique, tantôt franchement diurétique, n'est pas définitivement élucidé. Divers arguments, que nous avons discutés ailleurs, permettent d'admettre que l'intensification de la diurèse tient tout à la fois à une stimulation de la filtration glomérulaire, à une diminution de la réabsorption du sel et de l'eau, peut-être aussi à un effet de neutralisation de l'hormone hypophysaire antidiurétique, dont il est démontré qu'elle existe en quantité augmentée dans le sérum et l'urine des sujets atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

### *Résumé*

Les indications thérapeutiques des glucocorticoïdes se sont, au cours des sept années qui ont suivi la découverte de la cortisone, progressivement étendues et modifiées. Au fur et à mesure que se précisait et se rétrécissait leur champ d'application dans les maladies rhumatismales, des indications nouvelles se sont affirmées, dont la portée et la signification dépassent dès maintenant celles des applications primitivement envisagées. Tel est, en particulier, l'emploi de la cortisone et de la prednisone dans les états infectieux sévères, dans les hémopathies malignes, dans les cirrhoses hépatiques ascitiques et dans certaines insuffisances cardiaques réfractaires.

Plusieurs de ces indications nouvelles, bien qu'insuffisamment étudiées, présentent dès maintenant une importance primordiale et permettent d'estimer que nous sommes, dans le domaine de la thérapeutique cortisonique, au seuil d'une ère, qui nous permettra de lutter avec une efficacité accrue contre diverses maladies dont l'issue était jusqu'ici, sinon régulièrement fatale, du moins souvent incertaine.

### *Zusammenfassung*

Im Laufe der seit ihrer Entdeckung verflossenen 7 Jahre haben sich die therapeutischen Indikationen der Glukocorticoide progressiv erweitert und verändert.

In dem Maße, in welchem das Anwendungsgebiet für die rheumatischen Erkrankungen eine Präzisierung und Einschränkung erfuhr, haben sich neue Indikationen bestätigt, deren Tragweite und Bedeutung das ursprünglich in Aussicht genommene Ausmaß der Anwendung schon jetzt weit überragen. Dies gilt besonders für die Anwendung des Cortison und des Prednison bei schweren infektiösen Zuständen, bei malignen Erkrankungen des Blutes, bei ascitischen Lebercirrhosen und bei gewissen refraktären Herzinsuffizienzen. Mehreren dieser neuen Indika-



tionen kommt trotz der ungenügenden Erforschung heute schon eine primordiale Bedeutung zu, die den Schluß erlaubt, daß wir an der Schwelle eines Zeitalters stehen, in dem der Kampf gegen verschiedene Krankheiten, deren Ausgang bisher wenn auch nicht regelmäßig fatal, so doch zum mindesten des öftern ungewiß war, mit gesteigerter Wirksamkeit wird aufgenommen werden können.

### *Riassunto*

Nei sette anni che hanno seguito la scoperta del cortisone le indicazioni terapeutiche dei glicocorticoidi si sono progressivamente estese e modificate. Di mano in mano che la loro indicazione nelle malattie reumatiche si precisava e si restringeva il loro campo d'applicazione, si sono imposte delle nuove indicazioni la cui portata e significato oltrepassano già fin d'ora quelli delle applicazioni in un primo tempo previste. Così in particolare l'impiego del cortisone e del prednisone nei gravi stati infettivi, nelle emopatie maligne, nelle cirrosi epatiche ascitiche ed in certe forme irriducibili d'insufficienza cardiaca.

Alcune fra queste nuove indicazioni, anche se insufficientemente studiate, rivestono già fin d'ora una grande importanza e ci fanno ritenere d'essere, nel campo della terapia cortisonica, alle soglie d'un'era che ci permetterà di lottare con aumentata efficacia contro svariate malattie il cui esito fin'ora, se non regolarmente fatale, era spesso per lo meno incerto.

### *Summary*

The therapeutic indications for glucocorticoids have been progressively extended and modified in the course of the 7 years following the discovery of cortisone. As the field of application in rheumatic diseases has become more exactly defined and narrowed down, new indications have been confirmed, of which the bearing and significance already exceeds what was originally envisaged. This is especially true for the use of cortisone and prednisone in severe infections, in malignant haemopathy, in ascitic hepatic cirrhosis and in certain refractory cardiac insufficiencies.

Many of these new indications, although insufficiently studied, already show a primordial importance and permit the conclusion that we are at the threshold of an era in cortisone therapy which will make it possible effectively to tackle many diseases of which the outcome was, up to now, if not always fatal, at least very uncertain.