Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen

Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences

médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 11 (1955)

Heft: 1-2

Artikel: Cortisone et gestation

Autor: Bickel, G. / Secretan, P.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307212

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 01.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Clinique médicale universitaire de Genève

Cortisone et gestation

Par G. Bickel et Ph. Secretan

L'étude de la physiologie des glandes surrénales a clairement précisé, au cours des dernières années, l'influence dominante exercée par le cortex surrénalien sur le fonctionnement des glandes sexuelles. On sait, en particulier, qu'en plus des hormones du type de la désoxycorticostérone, dont l'effet dominant se manifeste sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes, et de celles du type de la cortisone, dont l'action principale porte sur le métabolisme des hydrates de carbone et des protéines, la corticosurrénale sécrète de nombreux stéroïdes dont l'effet majeur s'exerce sur la sphère génitale. Les principaux de ces produits, doués selon leur constitution chimique de propriétés androgéniques, cestrogéniques ou lutéiniques, sont l'adrénostérone, l'androstènedione, la 11-hydroxy-iso-androstérone, l'œstrone, la progestérone et la 17-hydroxy-progestérone.

Du point de vue clinique, l'action de la corticosurrénale sur la sphère génitale a été reconnue à une époque où la physiologie endocrinienne était encore à l'état de germe. Les observations d'Apert, qui datent du début de notre siècle, ont en effet permis de reconnaître l'origine surrénalienne du virilisme intersexuel et l'on englobe aujourd'hui, sous la dénomination générale de syndrome adrénogénital, le pseudohermaphroditisme du nouveau-né, la macrogénitosomie précoce de l'enfant et la virilisation ou la féminisation secondaires de certains adultes.

La différenciation des hormones corticosurrénales en minéralocorticostéroïdes, en glucocorticostéroïdes et en stéroïdes d'action génitale ne présente cependant pas de valeur absolue et n'a de signification que dans la mesure où l'on tient compte de l'effet dominant de chacun de ces produits. Aucun des stéroïdes de ces trois groupes n'est complètement dépourvu de l'activité des stéroïdes des autres groupes. C'est pourquoi, la maladie de Cushing, dont on sait qu'elle est due à une hyperproduction de stéroïdes du type de la cortisone, s'accompagne fréquemment d'une légère rétention de sel et d'eau, assez souvent d'une dégénérescence kystique des ovaires et plus rarement d'une tendance à la féminisation chez l'homme, à la masculinisation chez la femme. Insignifiante à l'état normal, l'action de la cortisone sur la sphère génitale tend à s'affirmer au cours des cures hormonales prolongées, telles qu'on les applique aujourd'hui de plus en plus couramment au traitement de la polyarthrite rhumatismale et de diverses maladies allergiques. Il n'est pas rare d'observer en pareil cas, surtout lorsque la dose quotidienne de cortisone atteint ou dépasse 75 mg, soit une diminution de la puissance sexuelle chez l'homme, soit aussi des désordres menstruels pouvant aller jusqu'à l'aménorrhée chez la femme. Ces perturbations génitales sont dans la règle facilement corrigées par l'administration d'une dose appropriée de testostérone ou d'œstrogènes.

On s'est naturellement demandé, en raison de l'action déprimante exercée par la cortisone sur les fonctions ovariennes, si l'administration massive ou prolongée de cette hormone n'était pas susceptible d'entraîner chez la femme, soit une stérilité temporaire, soit, en cas de fécondation, des anomalies plus ou moins sévères dans l'évolution de la grossesse ou dans le développement du fœtus.

En ce qui concerne l'action stérilisante de la cortisone, facilement mise en évidence chez l'animal par l'administration de doses massives de glucocorticostéroïdes, on se rendit rapidement compte qu'elle pouvait être tenue pour négligeable chez la femme. La posologie utilisée par les thérapeutes est en effet très inférieure à celle susceptible de faire obstacle à l'ovulation ou à la fécondation, et l'on connaît de multiples exemples de grossesses survenues au cours de traitements cortisoniques ininterrompus.

Si la cortisone, administrée aux doses thérapeutiques usuelles, peut être considérée comme dépourvue d'effet anticonceptionnel, on ne connaît que fort peu, jusqu'ici, l'action de cette hormone sur l'évolution de la grossesse elle-même, de même que sur le comportement du fœtus. Le problème a été abordé, cependant, par quelques expérimentateurs et par divers cliniciens, avec des résultats non seulement discordants, mais souvent contradictoires. La plupart des expérimentateurs insistent, en effet, sur l'action souvent catastrophique exercée par la cortisone sur le cours de la gravidité et sur la vitalité du fœtus, tandis que divers cliniciens signalent au contraire la parfaite innocuité du traitement. Ces discordances nous ont engagés à reprendre l'étude de la question, du point de vue expérimental aussi bien que du point de vue clinique.

1. Etude expérimentale

Les expériences par lesquelles on a tenté de préciser l'action des glucocorticostéroïdes sur l'évolution de la grossesse et sur le comportement du fœtus ont été pratiquées, soit avec de la cortisone, soit avec de l'ACTH. Les résultats obtenus avec ces deux types d'hormone sont pratiquement les mêmes, vu que l'action de la corticotrophine se réduit toujours à une décharge de corticostéroïdes, parmi lesquels ceux du groupe de la cortisone sont les plus abondamment libérés.

Les résultats de ces expériences, généralement peu nocives pour la mère, ont été, dans la règle, néfastes pour le fœtus. On observa, en effet, selon les techniques utilisées, soit l'abortus peu de jours après l'instauration du traitement (Robson et Sharaf), soit la mise-bas de fœtus de taille anormalement petite, en partie résorbés ou complètement macérés (Courrier et Colonge), soit la mort des petits dans les heures immédiatement consécutives à la naissance (Glaubach et Antopol), soit encore, en cas de mise-bas d'animaux viables, la présence de malformations diverses (Fraser et Fainstat; Kalter et Fraser).

Intéressantes pour le physiologiste, la plupart des expériences cidessus rapportées sont dépourvues de signification pour le clinicien. Elles ont été régulièrement pratiquées, en effet, selon une posologie beaucoup plus élevée que celle de la thérapeutique usuelle, les doses injectées à l'animal étant jusqu'à cent fois plus fortes que celles utilisées par les cliniciens. On ne saurait, dans ces conditions, en tirer aucune conclusion valable quant aux éventuels dangers de la thérapeutique cortisonique pour la femme enceinte.

Dans le but de mieux situer le problème, nous avons tenté de déterminer, chez la rate blanche gravide, d'une part la dose de cortisone tolérée sans dommage par cet animal et par sa progéniture, d'autre part la dose susceptible de provoquer chez le fœtus, non pas les accidents graves jusqu'ici signalés, mais une altération significative de l'image morphologique des capsules surrénales.

Expériences personnelles. Nos expériences ont été conduites sur des rates albinos d'un poids moyen de 180 g. Les femelles sont traitées dès la mise en couples jusqu'à la mise-bas. Les fœtus sont sacrifiés dès la naissance, pesés et autopsiés. Les surrénales sont ensuite pesées à l'état frais, puis fixées en formaline. Les coupes histologiques, après enrobage de la glande en paraffine, sont colorées à l'hématoxyline-éosine.

Lors d'un premier essai, nous avons injecté quotidiennement 1,25 mg de cortisone par voie sous-cutanée, ce qui correspond, pour un homme de 60 kg, à une dose journalière d'environ 400 mg, posologie qui dépasse sensiblement celle utilisée en clinique pour les traitements de longue haleine (50 à 75 mg dans la règle). Cette dose, parfaitement tolérée par la mère, s'est avérée trop minime pour entraîner chez le fœtus une modification quelconque du développement général, ni aucune altération de la morphologie des glandes surrénales. Le poids des animaux issus de rates traitées, de même que le poids de leurs surrénales, se révélèrent identiques à celui des témoins. Pas plus que l'exploration macroscopique, l'étude histologique des capsules surrénales ne décela d'anomalie appréciable.

Lors d'une deuxième série d'expériences, nous avons élevé la dose quotidienne de cortisone à 3 mg, cette dose étant également administrée pendant toute la durée de la grossesse. Six sur dix des animaux traités et quatre sur six des témoins mirent bas vingt à vingt-trois jours plus tard. Il nous fut impossible de préciser si les rates demeurées

improductives étaient réellement non gravides ou si elles avaient avorté, puis dévoré leur progéniture immature, comme elles le font fréquemment de leurs fœtus parvenus à terme. Cependant, aucune de ces rates improductives n'a été trouvée porteuse, à l'autopsie, de fœtus macérés, ni n'a présenté de signes de résorption embryonnaire intra-utérine.

Les résultats enregistrés au cours de cette deuxième série d'expériences sont fort différents de nos premières constatations. La taille des fœtus issus de mères traitées est de toute évidence réduite par rapport à celle des témoins: leur poids moyen est de 4,68 g, tandis que celui des témoins est de 5,74 g. Cette différence peut paraître minime et l'on peut s'étonner de ce qu'elle soit perceptible à l'œil. Les fœtus traités n'en ont pas moins un aspect débile, hypotrophique, tandis que les témoins sont plus volumineux, avec des téguments plus fermes et plus turgescents. Aucune malformation n'a été observée chez les animaux issus de mères traitées.

L'aspect des capsules surrénales est, lui aussi, très caractéristique: les glandes sont manifestement plus petites chez les fœtus d'animaux traités que chez les témoins. Le déficit pondéral confirme cette impression générale: 2,18 mg contre 3,64 mg en moyenne, ce qui indique une réduction proportionnellement plus accentuée pour les surrénales (40%) que pour le poids total de l'animal (20%). On observe, par ailleurs, que les surrénales ont une teinte jaune-safran chez les témoins, alors que chez les animaux traités elles présentent une coloration grisâtre, le parenchyme ayant un aspect gélatineux et peu différencié.

L'examen histologique vient à l'appui des constatations macroscopiques. Les surrénales des témoins ont une morphologie assez dissemblable de celle des glandes des animaux adultes, en ce sens surtout que la différenciation des divers types cellulaires y est sensiblement moins marquée. Comparées à celles des témoins, les surrénales des animaux issus de mères traitées par la cortisone sont nettement modifiées. Au faible grossissement (fig. 1) on est frappé par l'élargissement relatif de la zone glomérulaire, et plus encore par l'amincissement de la zone fasciculaire. Au fort grossissement, les



Fig. 1. A droite: surrénale de rat nouveau-né témoin (grossissement 75 ×). – A gauche: surrénale de rat nouveau-né issu de mère traitée par la cortisone pendant toute la gestation, à la dose quotidienne de 17 mg/kg (même grossissement). Réduction marquée des dimensions de la glande des animaux traités. Zone glomérulaire d'aspect sensiblement identique chez les animaux traités et chez les témoins. Réduction importante de la zone fasciculaire chez les animaux traités.

cellules de la zone glomérulaire sont qualitativement superposables chez les témoins et chez les animaux traités; il en est tout autrement au niveau de la zone fasciculaire; les cellules des rats traités présentent un cytoplasme réduit, finement granuleux; la différenciation y est peu marquée; les noyaux sont fortement basophiles, fréquemment picnotiques; les vacuoles adipeuses sont fortement amenuisées, cette anomalie étant particulièrement accentuée au niveau du tiers externe de la substance fasciculaire (fig. 2).

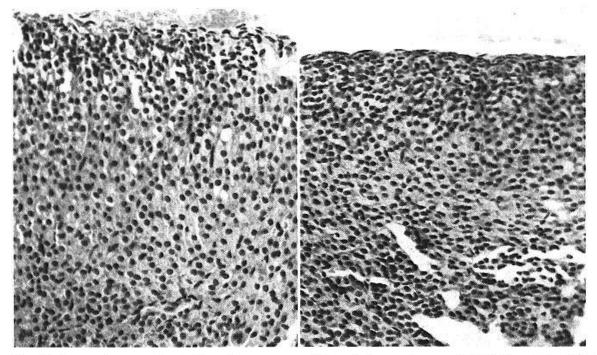


Fig. 2. A gauche: surrénale de rat nouveau-né témoin (grossissement 190 ×). – A droite: Surrénale de rat nouveau-né issu de mère traitée par la cortisone (même grossissement). Réduction importante de l'épaisseur de la zone fasciculaire chez les animaux traités, avec différenciation cellulaire peu marquée, réduction du cytoplasme et tendance au basophilisme des novaux.

Il résulte de ces expériences que la cortisone, administrée à la rate portante, tout au long de la gravidité, selon une posologie correspondant aux doses les plus élevées utilisées en thérapeutique humaine (7 mg/kg) ne détermine aucune anomalie significative dans l'évolution de la gestation et ne se répercute en aucune façon sur le développement du fœtus, ni sur l'aspect morphologique de ses glandes surrénales. Celles-ci se présentent comme strictement identiques à celles des témoins.

Des anomalies importantes apparaissent en revanche lorsque la dose quotidienne de cortisone est élevée à 17 mg/kg, ce qui correspondrait, pour une femme de 60 kg, à environ 950 mg de glucocorticostéroïdes par jour, soit dix à douze fois la dose thérapeutique recommandée pour les traitements de longue haleine. Alors que la grossesse évolue de façon apparemment normale, sans aucun inconvénient pour la mère, les petits naissent avec une taille de 20% inférieure à celle des témoins, parfaitement viables, mais avec un aspect malingre. Leurs glandes surrénales, comparées à celles des animaux nés de mères non traitées, présentent un

déficit pondéral de 40%, de même que d'importantes altérations histologiques de la zone fasciculaire. Celle-ci est nettement amincie, formée de cellules peu différenciées, à protoplasma réduit, relativement pauvre en lipides, présentant des noyaux fortement basophiles et souvent picnotiques. Ces modifications surrénaliennes se superposent à celles récemment décrites par Schmidt et Hoffmann chez les jeunes guenons nées de mères traitées, dans les 17 à 67 derniers jours de leur grossesse, par des doses de cortisone proportionnellement un peu plus faibles (3 mg/kg) que celles administrées à nos rats lors de notre premier essai.

Dans aucune de nos expériences, nous n'avons observé la tendance aux avortements, ni les malformations réalisées par les expérimentateurs qui utilisèrent des doses massives de cortisone.

Si l'on compare le résultat de nos expériences à ceux enregistrés par les autres auteurs, on peut en expliquer les discordances par plusieurs facteurs:

1. Rôle de la posologie. Comme on devait s'y attendre, les effets nocifs de la cortisone sont d'autant plus marqués que la dose quotidienne est plus élevée et que les animaux sont traités durant une période plus prolongée. Les auteurs, qui ont utilisé des doses superposables à celles administrées par les thérapeutes n'ont observé aucune influence défavorable, ni sur la santé de la mère, ni sur le cours de la grossesse, ni sur le développement des fœtus.

A posologie plus élevée on observe successivement, selon l'importance de la dose, une prolongation anormale de la grossesse, une insuffisance pondérale des fœtus, la mort prématurée de la progéniture, le développement de malformations diverses, l'avortement plus ou moins précoce, la macération ou la résorption des fœtus.

2. Rôle de l'espèce animale. Il existe, dans la sensibilité à la cortisone de la mère et des fœtus, des différences considérables selon l'espèce animale envisagée. Alors que la souris et le rat présentent une résistance considérable à l'agressivité de l'hormone (Courrier et Baclesse, Fraser et Fainstat, Davis et Plotz), la lapine est beaucoup plus sensible et les doses de cortisone de 15 mg, correspondant pondéralement aux plus fortes doses utilisables en thérapeutique humaine, provoquent déjà chez elle des avortements et des résorptions fœtales.

Les mêmes différences de sensibilité s'observent en ce qui concerne la réaction histologique des surrénales fœtales. Alors que des doses quotidiennes de cortisone supérieures à 15 mg/kg, administrées tout au long de la grossesse, nous ont seules permis d'obtenir chez le rat une réduction notable des dimensions de la zone fasciculaire, les mêmes altérations s'observent chez la guenon avec des doses journalières d'ACTH voisines de 3 mg/kg, doses qui représenteraient, pour une femme de 60 kg, en viron 180 mg de corticotrophine par jour. Il est vraisemblable, si l'on se base sur l'une de nos observations personnelles, que la situation est, dans l'espèce humaine, assez bien superposable à ce qu'on observe chez les singes supérieurs, puisque nous avons assisté à des accidents transitoires d'hypocorticisme chez un nouveau-né dont la mère avait été traitée, au cours de sa grossesse, par des doses de cortisone ne dépassant pas, dans la règle, 75 à 100 mg par jour.

3. Rôle de la période de la gestation à laquelle on administre la cortisone. La sensibilité des animaux de laboratoire à la cortisone présente des différences notables, selon la période de la gestation dans laquelle on administre cette hormone. Ainsi, la souris paraît être remarquablement fragile dans les jours immédiatement consécutifs à la fécondation. Administrant à des souris portantes, durant quatre jours consécutifs, de 1,25 à 2,50 mg d'hormone, Fraser et Fainstat réalisèrent des malformations fœtales, généralement sous forme de palatoschisis, dans un pourcentage de cas d'autant plus élevé que l'expérience avait débuté de façon plus précoce. Ces auteurs ont néanmoins observé quelques fœtus porteurs de fentes palatines persistantes, alors même que leur mère n'avait été mise en traitement qu'à partir du dix-septième jour de la gestation, c'est-à-dire, cinq jours environ après le délai normal de fermeture de la fente naso-maxillaire. La cortisone, concluent ces auteurs, serait apte non seulement à inhiber ou à ralentir le processus normal de l'ossification, mais encore à créer des lésions dégénératives. Cette nocivité de la cortisone pour les premiers stades de la vie embryonnaire a été également démontrée sur le poulet par Karnofsky.

Chez le lapin, au contraire, la période critique s'inscrit durant la seconde moitié de la gestation, comme l'ont démontré tout d'abord Courrier et Colonge, puis De Costa et Abelman. Ces auteurs, expérimentant sur plusieurs séries d'animaux et adoptant pour chaque série, à posologie constante de 15 mg de cortisone par jour, des durées de traitement variables en fonction du degré d'avancement de la gestation, notent régulièrement que le fœtus de lapin est d'autant plus sensible à la cortisone que la grossesse est plus proche de son terme.

Le retentissement sur la gestation de l'hormonothérapie maternelle se traduit ainsi, sur l'évolution de la gestation comme sur le comportement du fœtus, par des perturbations dont l'importance est fonction directe de l'espèce animale, de la période à laquelle on administre la cortisone, de la durée de la cure. L'avortement et la résorption embryonnaire constituent des accidents, qui sont le plus souvent immédiats, survenant au cours du traitement ou aussitôt après la suspension de celui-ci. L'avortement peut cependant se produire avec un certain retard: le fœtus expulsé présente alors une maturité plus grande que celle qui devrait correspondre à la date d'arrêt du traitement (DeCosta et Abelmann). Le bouleversement de l'équilibre endocrinien de la femelle gestante sous l'effet de la cortisone se traduit encore par des grossesses prolongées avec fœtus morts, comme si l'hormone perturbait le mécanisme de déclenchement de l'accouchement.

Les anomalies fœtales sont diverses. Elles se résument essentiellement en un état hypotrophique global, volontiers accompagné de malformations, de même qu'en une atrophie des surrénales, dont le déficit pondéral peut s'inscrire du simple au double comparativement aux témoins. L'atrophie intéresse, de l'avis de tous les auteurs, essentiellement la zone fasciculaire des surrénales. Elle peut s'accompagner d'une atrophie massive du thymus, constatée chez le singe par Schmidt et Hoffmann.

La pathogénie de la nocivité de la cortisone à l'égard du processus de la gestation et vis-à-vis du fœtus lui-même n'est pas entièrement expliquée. Il est compréhensible, naturellement, que la rupture d'équilibre engendrée par l'introduction dans le système endocrinien d'une dose excessive de glucocorticostéroïde, si voisin par sa structure chimique des stéroïdes qui commandent la gestation, puisse être l'origine d'un boule-versement métabolique important.

Le mécanisme de l'atrophie des corticosurrénales est plus facile à saisir. Il se produit, sous l'effet de la cortisone administrée à dose excessive, une inhibition de l'hypophyse embryonnaire. La sécrétion hypophysaire d'ACTH, stimulant physiologique de la corticosurrénale, est dès lors fortement inhibée, d'où la mise au repos et l'atrophie secondaire du cortex. La même hypothèse peut s'appliquer à l'hypotrophie fœtale, l'inhibition de l'antéhypophyse entraînant, parallèlement au déficit d'ACTH, une pénurie d'hormone de croissance. Il est vrai, cependant, que Schmidt et Hoffmann, dans les expériences qu'ils pratiquèrent chez le singe, n'observèrent que d'infimes différences entre les hypophyses des animaux issus de mères traitées et les animaux témoins.

2. Etude clinique

Faisant contraste avec les constatations pessimistes de la plupart des expérimentateurs, on trouve dans la littérature une dizaine d'observations de malades ayant reçu sans dommage apparent, au cours de leur grossesse, des cures plus ou moins prolongées de cortisone ou d'ACTH. Le traitement hormonal fut entrepris chez elles à diverses périodes de la gestation, en raison de formes graves de polyarthrite rhumatismale (Singh et Miller), de pemphigus (Samitz et Wiggal, Samitz et Greenberg), de dermatite herpétiforme (Katzenstein et Morris), de lupus érythéma-

teux généralisé (Degos, Delort et Labet), ou encore dans le but de contrecarrer le développement d'une érythroblastose fœtale (Dærner et Nægele Anderson et Barr). Dans tous ces cas, la grossesse évolua de façon normale, l'accouchement se produisit à terme et l'enfant naquit en parfaite santé.

Dans toutes ces observations, exception faite de celle de Degos et coll.¹, le traitement hormonal ne fut appliqué que durant une période limitée, allant de 7 à 87 jours, de telle sorte qu'on peut se demander si la grossesse aurait évolué de la même façon en cas de traitement ininterrompu de neuf mois. Il nous paraît utile, pour cette raison, de rapporter ici l'observation d'une malade qui reçut de la cortisone de façon ininterrompue du premier au dernier jour de sa grossesse. Celle-ci évolua d'ailleurs de façon strictement normale mais se signala pour le bébé, quelques heures après sa naissance, par des accidents transitoires d'hyposurrénalisme aigu.

Observation. Madame P. R., mariée à 24 ans, contracte deux ans plus tard, peu après la naissance de son premier enfant, une polyarthrite rhumatismale d'évolution rapidement progressive.

La maladie s'annonce, au printemps 1950, par des engourdissements et des picotements dans les doigts et le poignet gauches, puis au niveau de la cheville droite, manifestations bientôt suivies d'une légère tuméfaction des tissus périarticulaires. Au cours des mois suivants, l'affection s'étend aux coudes et aux genoux, tandis que l'appétit faiblit et que s'installe une fébricule irrégulière, atteignant volontiers 37,6 à 37,8 degrés le soir. Le diagnostic de polyarthrite rhumatismale s'impose, confirmé par une vitesse de sédimentation globulaire accélérée à 46 et 82 mm en 1 et 2 heures.

Un traitement d'injections d'allochrysine, mis en œuvre dès le début de juillet 1950, donne malheureusement lieu, dès la cinquième injection, à une dermatite érythémato-prurigineuse intense, se transformant bientôt en érythrodermie desquamative généralisée. Cette affection, rapidement jugulée par un traitement combiné de BAL et de cortisone, est suivie d'une détente remarquable mais très passagère de l'état rhumatismal.

La maladie reprend, avec une intensité accrue, dès le début d'octobre 1950, touchant non seulement la totalité des articulations des membres, mais aussi les épaules, les hanches, la colonne vertébrale et les articulations temporo-maxillaires. Simultanément, la vitesse de sédimentation s'accélère à 98 et 126 mm en 1 et 2 heures. Trois tentatives de reprendre la chrysothérapie, en variant les produits injectés, aboutissent rapidement à des manifestations d'hypersensibilité, de telle façon que cette thérapeutique doit être définitivement abandonnée.

Dans le courant de l'hiver suivant, la malade reçoit de fortes doses de salicylate de soude, d'aspirine, de pyramidon, médications qui déterminent une légère sédation des douleurs, mais qui n'empêchent pas la vitesse de sédimentation globulaire de s'accentuer à 116-135 mm, tandis qu'apparaissent des épanchements importants dans les articulations des genoux, des poignets et des coudes. Un essai de traitement butazolidinique soulage rapidement la malade mais doit être bientôt abandonné, du fait de l'apparition d'œdèmes, de nausées et de vomissements presque ininterrompus.

¹ Cette observation paraîtra in extenso dans un prochain fascicule des Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie. Il n'est malheureusement donné aucune indication, quant à la posologie appliquée dans le bref compte rendu publié par la Presse médicale (18 sept. 1954).

C'est dans cette situation qu'on entreprend, le 20 juillet 1951, un traitement de cortisone, à la dose initiale de 100 mg par jour. Cette médication entraîne, dans l'espace d'une dizaine de jours, la disparition complète des douleurs, la régression totale des épanchements synoviaux et une remarquable récupération fonctionnelle. La posologie quotidienne est alors progressivement abaissée, en l'espace de quatre semaines, jusqu'à la dose de 62,5 mg par jour, dose qui permet à la malade de reprendre une existence sensiblement normale et de s'occuper, sans fatigue excessive, de son ménage et de son enfant. Elle ressent cependant encore, surtout dans les premières heures de la matinée, quelques douleurs facilement combattues par l'ingestion d'un ou deux grammes d'aspirine. La sédimentation globulaire se maintient, avec quelques fluctuations, au voisinage de 15 à 25 mm, la première heure, de 30 à 50 mm, la seconde heure, témoignage évident de l'action purement symptomatique de la thérapeutique hormonale. Diverses tentatives d'interrompre, voire même de réduire l'administration de cortisone sont régulièrement vouées à l'échec, de telle façon que le traitement est poursuivi, sans interruption, durant vingt mois consécutifs, facilité par l'observation d'un régime alimentaire pauvre en sel. Durant toute cette période, la dose de cortisone varia, au gré des inévitables fluctuations de la maladie, entre 50 et 100 mg par jour.

Aucun incident ne vint, en dehors d'un état cushingoïde très léger, compliquer la conduite du traitement. Les menstruations demeurèrent régulières et un léger abaissement du métabolisme basal (déviation de -15%) fut facilement corrigé par l'administration quotidienne de 0,05 g d'extrait de thyroïde.

C'est dans ces conditions relativement favorables que survint, dès le mois de mai 1953, un arrêt des menstruations, en relation non pas avec une inhibition ovarienne due à l'hormonothérapie, mais bien avec un début de grossesse. On n'observa cependant pas, au cours de l'évolution de cette dernière, la régression escomptée de la polyarthrite. On se trouva ainsi contraint, non sans quelque appréhension, à continuer, tout au long de la grossesse, l'administration régulière de cortisone, à la dose moyenne de 65 mg par jour.

L'accouchement se produisit, le 14 février 1954, sans aucun incident pour la mère. On prit la précaution, dans le but d'éviter tout phénomène d'hypocorticisme, d'élever à 200 mg le jour de l'accouchement, à 150 mg le lendemain, puis à 100 mg les cinq jours suivants, la dose quotidienne de cortisone.

La situation se révéla moins favorable pour l'enfant, bébé du sexe masculin, pesant 3 kg 650, bien conformé, en parfaite santé apparente. Trente six heures après sa naissance, il commença à s'agiter, puis à crier violemment. Deux heures plus tard, il entrait dans un état de torpeur progressive, puis dans un subcoma entrecoupé de crises convulsives. Averti de cette situation, nous conseillons de doser la glycémie et d'injecter dans une veine, à titre d'essai, quelques centimètres cubes de sérum glucosé. L'enfant sortit de sa torpeur au cours même de cette injection, qui apportait ainsi la preuve de la nature hypoglycémique des accidents, d'ailleurs confirmée quelques heures plus tard par le dosage du sucre sanguin (0,36 g/l).

L'enfant reçut, durant les huit jours suivants, de l'eau sucrée par voie d'infusion et par voie buccale, de même que de faibles doses de cortisone (5 puis 3 mg par jour) et d'ACTH (2 puis 1 unité par jour). Au bout d'une semaine, il était parfaitement normal, avec une glycémie à jeun de 0,88 g/l et un poids de 3 kg 800. Il est aujourd'hui âgé de huit mois, pèse 7 kg 250 et continue à se bien porter. La santé de sa mère se maintient également favorable, grâce à l'administration quotidienne de 50 à 65 mg de cortisone.

Il s'agit donc d'une femme de 28 ans, atteinte d'une forme sévère de polyarthrite rhumatismale chronique, présentant une intolérance absolue aux sels d'or et ayant reçu, pour cette raison, durant plus de trois ans, un traitement régulier de cortisone, aux doses quotidiennes de 50 à 100 mg par jour. Une grossesse survient en cours de traitement, grossesse qui, contrairement à l'attente, ne déclenche pas l'amélioration du rhumatisme qu'il est classique d'observer en pareil cas. La maladie conserve son entière sévérité, nécessitant la poursuite ininterrompue de la thérapeutique hormonale, sans modification de la posologie habituelle de la cortisone. La malade reçoit ainsi, dans l'espace de neuf mois, une dose totale de cortisone légèrement supérieure à 16 grammes, sans qu'en soient influencés ni l'évolution de la grossesse, ni l'accouchement lui-même, ni les suites de couches.

L'enfant, né à terme, avec un poids de 3650 g, était, en conformité avec ce qu'ont observé les divers auteurs qui administrèrent de la cortisone ou de l'ACTH à des femmes enceintes, normalement constitué et en parfaite santé apparente. Il présenta néanmoins, trente-six heures après sa naissance, des accidents transitoires d'hypoglycémie comateuse, rapidement jugulés par l'administration combinée de glucose, de cortisone et d'ACTH.

Bien qu'il ne nous ait pas été possible, en raison de la rapidité des événements, de pratiquer chez l'enfant un bilan des électrolytes, et de rechercher en particulier l'existence d'une hyponatrémie ou d'une hyperkaliémie, tout porte à croire que les accidents observés chez lui furent la traduction d'un hypocorticisme surrénalien aigu, analogue à celui qu'on observe, lors de la suppression brutale du médicament, chez la plupart des sujets ayant reçu un traitement prolongé de cortisone. Il est en effet plausible que le fœtus, qui bénéficia tout au long de la grossesse, par l'intermédiaire du sang maternel, d'une ration excessive de glucocorticostéroïdes, naisse, de même que nos rats et de même que les singes de Schmidt et Hoffmann, avec des surrénales hypoplasiques et peu actives. L'administration de quantités décroissantes de cortisone, comme traitement de substitution, et l'injection d'une dose appropriée d'ACTH, en vue de stimuler le cortex surrénalien momentanément déficitaire, constituent naturellement en pareil cas la mesure thérapeutique la plus efficace. On y adjoindra avec profit l'administration d'une quantité appropriée de glucose, la déficience de la zone fasciculaire du cortex s'extériorisant essentiellement par des manifestations d'hypoglycémie.

Comparée aux divers faits jusqu'ici publiés, notre observation s'y identifie par l'évolution strictement normale de la grossesse, par l'innocuité du traitement cortisonique pour la mère, de même que par la naissance, à terme, d'un enfant viable et parfaitement conformé. Elle s'en distingue par le fait que le nouveau-né présenta, moins de 48 heures après sa naissance, des accidents transitoires d'hyposurrénalisme cortical.

Cette insuffisance corticosurrénale est, nous l'avons vu, facile à interpréter. Le fœtus, jouissant durant toute la gestation, du fait du traitement de sa mère, d'un apport anormalement élevé de cortisone, n'en élabore lui-même qu'une quantité insignifiante. Ses surrénales demeurent dès lors hypoplasiques et se révèlent incapables, les premiers jours de la vie extra-utérine, de répondre de façon immédiatement satisfaisante aux besoins de ses nouvelles conditions d'existence.

Deux conditions sont nécessaires à l'apparition de cet hypocorticisme transitoire du nouveau-né: 1. la mère doit avoir reçu une dose de cortisone relativement élevée, voisine de 75 à 100 mg par jour, c'est-à-dire, à la limite des quantités tolérables sans inconvénient durant une période prolongée; 2. le traitement maternel doit avoir été pratiqué jusqu'au terme de la grossesse, son interruption dans les dernières semaines de la gestation entraînant ipso facto la correction de l'hypoplasie des surrénales du fœtus.

Ni l'une ni l'autre de ces deux conditions ne se trouvent remplies dans la plupart des faits jusqu'ici communiqués, exception faite de l'une des observations de Kline, Inkley et Pritchard. Celle-ci concerne une ouvrière de fabrique atteinte de béryliose pulmonaire, qui reçut de l'ACTH dans les premiers mois de la grossesse, puis de la cortisone, de façon ininterrompue, les 87 derniers jours de celle-ci. Or l'enfant présente, 48 heures après sa naissance et de façon transitoire, les mêmes accidents hypoglycémiques que le nouveau-né dont nous avons relaté l'histoire.

On peut conclure de ces observations que l'administration à la femme enceinte, soit de façon transitoire, soit tout au long de la grossesse, d'une dose quotidienne de cortisone ne dépassant pas 50 à 60 mg par jour, dose correspondant à la posologie de sécurité maxima des traitements de longue haleine, ne présente pas d'inconvénient sérieux pour la mère et ne paraît exercer aucune répercussion importante sur le développement de l'enfant.

Lorsque la posologie quotidienne, sans pouvoir être considérée, du point de vue thérapeutique, comme réellement excessive, atteint ou dépasse, dans les dernières semaines de la gestation, 75 à 100 mg par jour, on peut observer chez l'enfant, dès le deuxième ou le troisième jour de l'existence, des accidents d'hypocorticisme transitoire, dus au fait que la corticosurrénale, inhibée dans son développement par l'apport quotidien d'un excès de cortisone, n'acquiert que progressivement, dans l'espace d'environ une semaine, sa capacité fonctionnelle normale.

Les discordances apparentes entre les résultats enregistrés par les expérimentateurs et les observations des cliniciens s'expliquent parfaitement à la lueur des faits que nous rapportons. Elles tiennent essentiellement, si l'on fait abstraction de la sensibilité particulière de chaque espèce animale, à la diversité des doses de cortisone utilisées, de même qu'à la durée du traitement et à la période de la gestation où il est pratiqué.

1. Du point de vue expérimental:

- a) L'administration de cortisone aux animaux en état de gestation est généralement sans inconvénient pour la mère, alors même qu'on utilise des doses d'hormone beaucoup plus élevées que celles qui correspondent à la posologie thérapeutique usuelle.
- b) Inoffensive pour le fœtus aux doses correspondant à la posologie thérapeutique habituelle, la cortisone devient de plus en plus agressive pour lui au fur et à mesure qu'on élève la quantité d'hormone quotidiennement administrée.
- c) La sensibilité fœtale vis-à-vis de la cortisone injectée à la mère varie dans de fortes proportions selon l'espèce animale. Elle est particulièrement marquée chez les singes supérieurs, moins importante chez le lapin et atteint son minimum chez le rat et la souris.
- d) La nature des accidents observés chez le fœtus varie, pour une même espèce animale, selon la période de la gestation où l'on pratique l'expérience et selon l'importance de la dose injectée à la mère. On observe, selon les cas, l'avortement peu de jours après l'instauration du traitement, la mise-bas de petits de faible taille, souvent macérés ou partiellement résorbés, une mortalité excessive de la progéniture et, plus rarement, diverses malformations fœtales.
- e) Lorsque la dose de cortisone administrée à la mère ne dépasse que de peu celle correspondant à la posologie thérapeutique usuelle, la seule anomalie constatée chez le fœtus consiste en une diminution du volume et du poids des capsules surrénales, réalisée aux dépens exclusifs de la zone fasciculaire du cortex.

2. Du point de vue clinique:

- a) La cortisone, administrée aux doses thérapeutiques usuelles, durant une partie ou tout au long de la grossesse, n'exerce dans la règle aucune répercussion nocive sur la santé de la mère, sur l'évolution de sa grossesse, sur la marche de l'accouchement, ni sur le développement et la viabilité du fœtus.
- b) Lorsque la posologie de la cortisone, sans pouvoir être considérée comme excessive, atteint ou dépasse, dans les dernières semaines de la grossesse, 75 à 100 mg par jour, il peut en résulter chez le nouveau-né, dès le deuxième ou le troisième jour de l'existence, des manifestations transitoires d'hypocorticisme.
- c) Ces accidents d'hypocorticisme s'expliquent par le fait que la corticosurrénale du fœtus, inhibée dans son développement par l'apport

régulier d'un excès de cortisone, n'acquiert que progressivement, dans l'espace d'environ une semaine, sa capacité fonctionnelle normale.

Zusammenfassung

1. Experimentelle Ergebnisse:

- a) Trächtigen Muttertieren kann im allgemeinen Cortison ohne Schaden verabreicht werden, selbst in Mengen, welche die üblichen therapeutischen Dosen bedeutend übersteigen.
- b) Bei Verwendung üblicher therapeutischer Dosen ist Cortison auch für den Foetus harmlos. Seine Schädlichkeit nimmt aber mit steigenden Tagesmengen stetig zu.
- c) Die Empfindlichkeit der Foeten gegenüber dem dem Muttertier injizierten Cortison ist bei den verschiedenen Tierarten recht verschieden. Besonders ausgesprochen ist sie bei den höheren Affen, weniger ausgeprägt beim Kaninchen und erreicht ihr Minimum bei der Ratte und der Maus.
- d) Die Natur der bei den Foeten ein und derselben Tierart beobachteten Schädigungen wechselt je nach dem Zeitabschnitt der Trächtigkeit, der zur Ausführung des Experimentes gewählt wird und je nach der dem Muttertier verabreichten Dosis. Je nachdem beobachtet man schon wenige Tage nach Beginn der Behandlung einen Abortus, den Wurf von Jungtieren geringer Größe, die oft mazeriert oder teilweise resorbiert sind, eine auffallende Mortalität der Nachkommenschaft oder, seltener, verschiedene fötale Mißbildungen.
- e) Wenn die dem Muttertier verabreichte Cortisonmenge die gebräuchliche therapeutische Dosierung nur wenig übertrifft, so besteht die einzige Anomalie des Foetus in einer Verminderung von Volumen und Gewicht der Nebennieren, welche ausschließlich auf Kosten der Zona fasciculata geht.

2. Klinische Ergebnisse:

- a) Das während eines Teiles oder der ganzen Schwangerschaft in üblichen therapeutischen Dosen verabreichte Cortison übt in der Regel weder auf die Gesundheit der Mutter noch auf den Verlauf von Schwangerschaft und Geburt, noch auf die Entwicklung und die Lebensfähigkeit des Foetus einen Einfluß aus.
- b) Wenn die Dosierung von Cortison in den letzten Wochen der Schwangerschaft 75 bis 100 mg pro Tag erreicht oder überschreitet, ohne als eigentlich exzessiv gelten zu müssen, so können sich beim Neugeborenen vom zweiten oder dritten Tage an vorübergehende Manifestationen eines Hypocortizismus zeigen.

c) Diese Fälle von Hypocortizismus lassen sich damit erklären, daß die Nebennierenrinde des Foetus durch die regelmäßige Zufuhr von Cortison im Überschuß in ihrer Entwicklung gehemmt wird und ihre normalen funktionellen Fähigkeiten nur langsam, im Zeitraum von etwa einer Woche, entwickelt.

Riassunto

1. Dal punto di vista sperimentale:

- a) La somministrazione di cortisone ad animali in gravidanza non presenta di regola inconvenienti per la madre, anche se si adoperano dosi molto più elevate di quelle della posologia terapeutica usuale.
- b) Per il feto il cortisone è innocuo in dosi corrispondenti alla posologia terapeutica abituale, ma diventa sempre più nocivo a mano a mano che si aumenta la dose quotidiana di questo ormone.
- c) La sensibilità del feto rispetto al cortisone iniettato alla madre varia notevolmente secondo la specie animale. E molto pronunciata nelle scimmie superiori, meno nel coniglio e raggiunge un minimo nel ratto e nel topo.
- d) La natura degli incidenti osservati nel feto varia, per una determinata specie animale, a seconda del periodo di gestazione al momento dell'esperimento e secondo la dose iniettata alla madre. Si osserva, secondo i casi, l'aborto pochi giorni dopo l'inizio del trattamento, il parto di piccoli di proporzioni ridotte, spesso macerati o parzialmente riassorbiti, una eccessiva mortalità della progenie e, più raramente, diverse malformazioni fetali.
- e) Quando la dose di cortisone somministrata alla madre supera di poco quella usata nella posologia terapeutica abituale, l'unica anomalia riscontrata nel feto consiste in una diminuzione del volume e del peso delle capsule soprarenali, dovuta unicamente a una ipotrofia della zona fascicolare della sostanza corticale.

2. Dal punto di vista clinico:

- a) Il cortisone, somministrato nelle dosi terapeutiche usuali durante una parte o anche tutta la gravidanza, non esercita di regola effetti nocivi sulla salute della madre, sull'evoluzione della gravidanza, sul decorso del parto e nemmeno sullo sviluppo e la vitalità del feto.
- b) Quando la posologia del cortisone, pur non essendo eccessiva, raggiunge o sorpassa nelle ultime settimane della gravidanza 75 o 100 mg al giorno, il neonato può mostrare, a partire dal secondo o terzo giorno di vita, manifestazioni passeggere di ipocorticismo.
- c) Questi incidenti di ipocorticismo si spiegano con il fatto che le capsule soprarenali del feto, inibite nel loro sviluppo da un continuo

apporto eccessivo di cortisone, non acquistano la loro capacità funzionale normale che progressivamente, nello spazio di circa una settimana.

Summary

1. From the experimental point of view:

- a) The administration of cortisone to animals during gestation is generally not disadvantageous to the mother, even when doses are used which are much higher than the usual therapeutic dose.
- b) Cortisone is inoffensive to the foetus in doses corresponding to the usual therapeutic dose, but it becomes more and more aggressive the higher the daily dose is raised.
- c) Foetal sensibility to cortisone injected to the mother varies to a great degree with the species of animal. It is particularly marked in the higher apes, less important in the rabbit, and minimal in the rat and the mouse.
- d) The nature of the accidents observed in the foetus vary within one species according to the period of gestation in which the experiment is effected and according to the size of the dose injected to the mother. There may be cases of abortion a few days after the beginning of treatment, or a litter of undersized individuals, often macerated or partially absorbed, or an excessive mortality of the young, or, more rarely, diverse foetal malformations.
- e) When the dose of cortisone administered to the mother does not greatly exceed the usual therapeutic dose, the only anomaly found in the foetus is a diminution of volume and weight of the adrenals, affecting only the fascicular zone of the cortex.

2. From the clinical point of view:

- a) Cortisone administered in the usual therapeutic doses throughout a part or the whole extent of the pregnancy does not as a rule have any noxious repercussions upon the health of the mother, the development of the pregnancy, the process of the delivery, or upon the development and viability of the foctus.
- b) When the dose of cortisone, without being considered excessive, attains or exceeds in the last weeks of the pregnancy 75-100 mg per diem, it may result in transitory signs of hypocorticism in the new-born from the second or third day of life.
- c) These accidents of hypocorticism can be explained by the fact that that the adrenal cortex of the foetus is inhibited in its development by the regular supply of cortisone and only acquires its normal functional capacity progressively, within about one week after birth.

Anderson, J. R., Barr, G. M., et Slessor, A.: Brit. med. J. 2, 542 (1952). - Bickel, G.: Schweiz. med. Wschr. 83, 1151 (1953). - Courrier, R., et Colonge, C.: C. R. Acad. Sci. (Paris) 232, 1164 (1951). - Courrier, R., Colonge, C., et Baclesse, M.: C. R. Acad. Sci. (Paris) 233, 333 (1951), - Davis, E. M., et Plotz, E. J.: Endocrinology 54, 384 (1954). -DeCosta, E. J., et Abelman, M. A.: Amer. J. Obstet. Gynec. 64, 746 (1952). - Degos, R., Delfort, J., et Labert, R.: Presse méd. 62, 1235 (1954). - Dærner, A. A., Nægele, C. F., Regan, F. D., Shanaphy, J. F., et Edwards, W. B.: J. Amer. med. Ass. 147, 1099 (1951). - Fraser, F. C., et Fainstat, F. D.: Pediatrics 8, 527 (1951). - Glanbach, S., Antopol, W., et Graff, S.: Bull. N.Y. Acad. Med. 27, 398 (1951). - Kalter, H., et Fraser, F. C.: Nature (London) 169, 665 (1952). - Karnofsky, D. A., Ridgway, L. P., et Patterson, P. A.: Endocrinology 48, 596 (1951). - Katzenstein, L., et Morris, A. J.: New Engl. J. Med. 250, 366 (1954). - Kline, E. M., Inkley, S. R., et Pritschard, W. H.: Arch. industr. Hyg. 3, 549 (1951). - Robson, J. M., et Sharaf, A. A.: J. Physiol. (Lond.) 114, 11P (1951). - Samitz, M. H., et Wiggall, R. H.: Arch. Derm. Syph. (Chicago) 64, 379 (1951). - Samitz, M. H., Greenberg, M. S., et Coletti, J. M.: Arch. Derm. Syph. (Chicago) 67, 10 (1953). - Schmidt, J. G., et Hoffmann, R. A.: Endocrinology 55, 125 (1954). - Singh, B. P., et Miller, L. F.: Amer. J. Obstet. Gynec. 63, 452 (1952).