

**Modalités de l'inhibition des effets de l'histamine,
des substances histamino-libératrices et de la 5-hydroxytryptamine
sur la perméabilité capillaire par leurs antagonistes.**

par P. LIACOPOULOS, B. N. HALPERN et A. LIACOPOULOS-BRIOT.

Dans un travail antérieur (1), nous avons étudié les aspects quantitatifs et qualitatifs de l'antagonisme de certains antihistaminiques de synthèse à l'égard des modifications de la perméabilité capillaire produites par l'histamine, les substances histamino-libératrices et la réaction anaphylactique. Nous avons observé que, pour certaines substances, cet antagonisme revêtait l'allure d'un antagonisme compétitif, alors que pour d'autres, on n'observait pas de relations directes entre les doses antagonistes.

Si, pour le premier groupe, on pouvait admettre que l'histamine était le facteur dominant sinon exclusif, cette interprétation ne convenait pas pour le second type d'antagonismes. Dans ce dernier cas, il fallait admettre l'intervention d'autres médiateurs non influencés par les antagonistes de l'histamine.

Nous avons étendu ces recherches et nous apportons, dans cette étude, de nouveaux documents qui, basés sur l'emploi d'un autre

(7*) L. Binet et G. Wellers. *J. de Physiol.*, 1949, t. 41, p. 130 A.

(1) B. N. Halpern, P. Liacopoulos et M. Liacopoulos-Briot, *C. R. Soc. Biol.*, 1956, t. 150, p. 313.

groupe d'antagonistes, indiquent que, chez le Rat, la 5-hydroxytryptamine est libérée concomitamment avec l'histamine sous l'effet de l'administration des substances histamino-libératrices.

Le problème n'est pas sans une certaine complexité du fait que certaines substances, telles que la prométhazine, considérée longtemps comme antagoniste spécifique de l'histamine, sont en fait douées de propriétés antagonistes à l'égard de la 5-hydroxytryptamine. Pour clarifier la question il est donc important d'utiliser, à titre de référence, des antagonistes, aussi spécifiques que possible, de chacun des deux médiateurs étudiés. Grâce à ces données de référence, il est possible de démasquer et d'interpréter l'effet d'une substance à action complexe. Ce sont précisément les résultats de ces recherches que nous exposons dans cette étude.

Matériel et techniques. — Les expériences ont été réalisées sur le Cobaye et le Rat albinos « Wistar ». Le critère choisi a été le trouble liminaire de la perméabilité capillaire obtenue par l'injection intradermique de la substance étudiée et objectivée par l'extravasation locale du bleu d'Evans administré préalablement par voie veineuse. L'évaluation du degré de la perméabilité capillaire a été faite après sacrifice de l'animal sur la face interne de la peau retournée.

Les produits étudiés ont été dissous, à des concentrations variables, dans du sérum physiologique à 9 p. 1000 et injectés dans un volume de 0,05 ml. Le bleu d'Evans a été administré à la dose de 0,25 ml d'une solution à 5 p. 1000 par voie veineuse, immédiatement avant l'injection intradermique des substances à l'étude. Une injection de même volume du sérum physiologique a toujours été pratiquée chez le même animal à titre de témoin. Les animaux ont été sacrifiés par décapitation 10 minutes après.

Nous avons considéré, comme effet liminaire, la dose de la substance qui provoque une tache bleue de 6 à 8 mm de diamètre. Le sérum physiologique seul ne produit qu'une tache punctiforme à l'endroit même du traumatisme.

Dans nos conditions expérimentales, les doses-seuil de diverses substances étudiées chez l'animal normal ont été : 1) pour le bichlorhydrate d'histamine : 1,5 µg chez le Rat et 0,5 µg chez le Cobaye ; 2) pour la 5-hydroxytryptamine-crétinine-sulfate (5-HT) : 0,05 µg chez le Rat et >250 µg chez le Cobaye ; 3) pour le 48/80 : 0,01 µg chez le Rat et 1 µg chez le Cobaye ; 4) pour le 1935 L : 0,01 µg chez le Rat ; 5) pour le dextran : 1,5 µg chez le Rat. Ces deux dernières substances sont sans effet chez le Cobaye.

Pour l'anaphylaxie cutanée locale nous avons utilisé des anticorps de lapin anti-ovalbumine et la dose liminaire causant une réaction anaphylactique locale a été de 0,008 µg d'anticorps. La technique utilisée pour l'anaphylaxie a été décrite antérieurement (2).

Les substances antagonistes étudiées ont été : la mépyramine, la prométhazine, la chlorpromazine et le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD 25). Ces produits ont été injectés par voie hypodermique 30 minutes avant et aussi loin que possible de l'endroit de l'injection des substances capillaro-perméabilisantes.

Résultats. — La dose-seuil active sur la perméabilité capillaire étant connue chez l'animal normal, on cherche à en déterminer la valeur après injection de la substance antagoniste. Nous avons établi les modifications des valeurs de la dose-seuil des substances agissant sur la perméabilité capillaire pour au moins trois doses différentes de substances inhibitrices, ce qui nous a permis de construire la courbe qui exprime la relation des doses antagonistes. La figure 1 résume nos résultats.

L'analyse de ces résultats permet d'affirmer qu'il existe au moins trois situations : dans le premier groupe, la dose-seuil de la substance agissant sur la perméabilité capillaire s'élève en fonction directe de la dose de l'antagoniste. Le rapport des doses antagonistes revêt une fonction sensiblement linéaire.

Si l'on considère les situations les plus simples, où l'on a recours à une substance chimique définie comme facteur capillaro-perméabilisant, on peut admettre que la mépyramine est l'antagoniste le plus

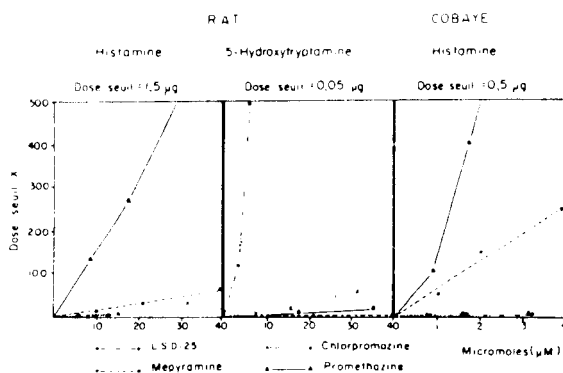


Fig. 1. — Effet inhibiteur de la mépyramine, de la prométhazine, de la chlorpromazine et du diéthylamide de l'acide lysergique sur le trouble linéaire de la perméabilité capillaire provoqué par l'histamine et la 5-hydroxytryptamine chez le Rat et par l'histamine chez le Cobaye.

En ordonnées, le nombre d'« unités » capillaro-perméabilisantes (doses-seuil). En abscisses, les concentrations des substances antagonistes en micromoles.

spécifique de l'histamine et l'amide de l'acide lysergique, l'antagoniste de la 5-hydroxytryptamine. La faible élévation du seuil d'action de la 5-hydroxytryptamine chez l'animal traité par la mépyramine et celle de l'histamine chez l'animal traité par la LSD 25 doit être considérée comme non spécifique. La prométhazine, qui est beaucoup plus active que la mépyramine sur le trouble de la perméabilité capillaire provoquée par l'histamine, est douée de propriétés antagonistes importantes à l'égard de la 5-hydroxytryptamine. La chlorpromazine, très active sur la lésion vasculaire provoquée par la 5-hydroxytryptamine, n'est pas dépourvue de certaines propriétés antihistaminiques. Ceci est en accord avec les résultats de Gyermek et coll. (3).

(3) L. Gyermek, I. Lazar et Ax. Csak, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1956, t. 107, p. 62.

Une autre constatation qui s'impose est la suivante : la 5-hydroxytryptamine est pratiquement sans effet sur la perméabilité capillaire chez le Cobaye, alors qu'elle est (en poids) 30 fois plus active que l'histamine chez le Rat. Par contre, l'histamine est plus efficace chez le Cobaye que chez le Rat. A cet égard, nos résultats concordent avec ceux de Sparrow et Wilhelm (4), bien que la dose d'histamine choisie par nous comme dose liminaire soit sensiblement plus élevée que celle des auteurs anglais.

Considérons maintenant les cas où l'agent agissant sur la perméabilité capillaire est une substance endogène. Pour ce qui est de l'anaphylaxie cutanée passive et de l'action de l'anaphylatoxine chez le Cobaye, le médiateur impliqué semble être exclusivement l'histamine. Il est vrai que les doses d'antagonistes requises sont plus élevées que dans les essais où l'on utilise l'histamine en nature, mais ceci est la règle dans tout antagonisme où le médiateur est endogène. Contrastes

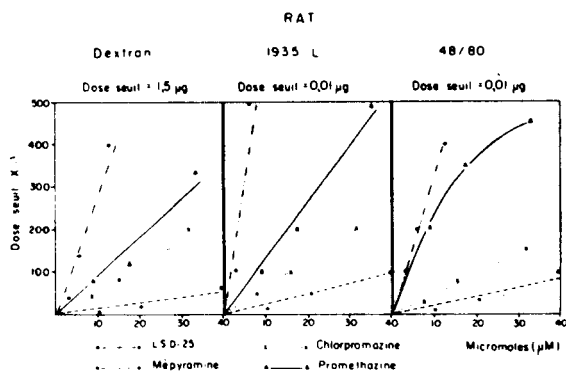


Fig. 2. — Action de la mépyramine, de la prométhazine, de la chlorpromazine et du diéthylamide de l'acide lysergique sur le trouble liminaire de la perméabilité capillaire provoqué par le dextran, le 1935 L et le 48/80 chez le Rat.

En ordonnées, le nombre d'« unités » capillaro-perméabilisantes (doses-seuil). En abscisses, concentration des solutions antagonistes en micromoles.

tant avec l'efficacité des antihistaminiques, le LSD 25 est dépourvu de toute action sur l'anaphylaxie du Cobaye.

Par contre, dans les essais qui comportent l'emploi du 48/80, du 1935 L et du dextran chez le Rat, les résultats obtenus indiquent qu'il y a une libération simultanée des deux substances : l'histamine et la 5-hydroxytryptamine. En effet, si les antihistaminiques sont capables d'inhiber le trouble de la perméabilité capillaire provoqué par ces substances, le LSD 25 et la chlorpromazine se montrent, à cet égard, encore plus actifs.

Pour ce qui est du 48/80, d'autres auteurs ont confirmé la libération de la 5-hydroxytryptamine avec cette substance chez le Rat. Nous-

(4) E. M. Sparrow et D. J. Wilhelm. *J. of Physiol.*, 1957, t. 137, p. 51.

mêmes avons pu mettre en évidence la mise en liberté de la 5-hydroxytryptamine avec le 48/80, mais aussi avec le 1935 L et le dextran.

Discussion des résultats. — Si, chez le Cobaye, l'histamine paraît être le médiateur dominant sinon exclusif, le rôle de la 5-hydroxytryptamine doit être considéré comme tout à fait négligeable quant à ses effets vasculaires chez cette espèce animale. Par contre, chez le Rat, des deux substances endogènes actuellement isolées, la 5-hydroxytryptamine constitue certainement, dans de nombreux syndromes, le facteur prépondérant.

Pour nous limiter aux syndromes créés par les substances histamino-libératrices, on peut affirmer, à la lumière de nos résultats, que la 5-hydroxytryptamine est bien plus que l'histamine responsable des

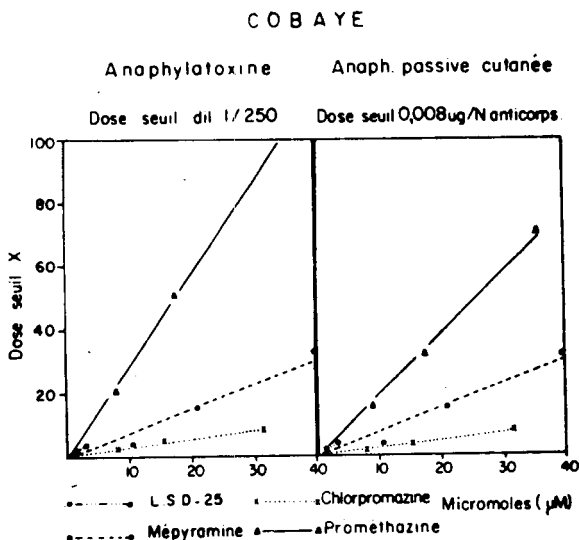


Fig. 3. — Action inhibitrice de la mépyramine, de la prométhazine, de la chlorpromazine et du diéthylamide de l'acide lysergique sur le trouble liminaire de la perméabilité capillaire provoqué par l'anaphylatoxine (à gauche) et l'anaphylaxie locale (à droite) chez le Cobaye.

En ordonnées, le nombre d'« unités » capillaro-perméabilisantes (doses-seuil). En abscisses, concentration des solutions antagonistes en micromoles.

symptômes graves : œdème, hyperperméabilité capillaire, collapsus, que provoquent ces corps chez le Rat. C'est peut-être la raison pour laquelle elles n'agissent pas chez le Cobaye.

Ceci explique aussi la faible activité protectrice des antihistaminiques du type mépyramine dans les syndromes alors que la prométhazine, qui est douée à la fois de propriétés antagonistes à l'égard de l'histamine et à l'égard de la 5-hydroxytryptamine se montre efficace. Le rôle important de la 5-hydroxytryptamine, dans la genèse des troubles vasculaires provoqués par les substances histamino-libéra-

trices, est confirmé en outre par l'action antagoniste remarquable de la chlorpromazine et surtout du LSD 25 qui sont ses antagonistes les plus efficaces.

Conclusions. — Nous avons établi les modifications de la dose-seuil de l'histamine et de la 5-hydroxytryptamine sur la perméabilité capillaire en fonction des doses croissantes de mépyramine, de prométhazine, de chlorpromazine et du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD 25) chez le Rat et le Cobaye.

La 5-hydroxytryptamine est environ 30 fois plus active que l'histamine sur les capillaires chez le Rat. Le Cobaye, plus sensible que le Rat à l'histamine, ne réagit pratiquement pas à la 5-hydroxytryptamine.

La mépyramine est un antagoniste spécifique de l'histamine, alors que le LSD 25 est l'inhibiteur spécifique de la 5-hydroxytryptamine sur la perméabilité capillaire. La prométhazine est beaucoup plus active que la mépyramine sur les effets de l'histamine et elle est en outre douée de propriétés antagonistes à l'égard de la 5-hydroxytryptamine.

La chlorpromazine, antihistaminique de faible activité est douée de propriétés anti-5-hydroxytryptamine. La réaction anaphylactique locale du Cobaye ne semble relever que d'un mécanisme histaminique.

Par contre, pour ce qui est des effets du dextran, du 1935 L et du 48/80 chez le Rat, les deux médiateurs, histamine et 5-hydroxytryptamine sont impliqués et le rôle de la 5-hydroxytryptamine semble être prédominant.

(Clinique médicale propédeutique de l'Hôpital Broussais (Directeur : M. Pasteur Vallery-Radot), Centre national de la Recherche scientifique et Centre de Recherches allergiques de l'Association Claude-Bernard).