

Reçu le 14 décembre 1957.

5-HYDROXYTRYPTAMINE ET CHOC ANAPHYLACTIQUE DU LAPIN ⁽¹⁾

PAR

J. LECOMTE et P. FISCHER

(Institut de Clinique et de Pathologie médicales, Prof. J. Roskam ;
Laboratoire de Pathologie générale, Prof. Z. M. Bacq ; Université de Liège)

(2 figures)

La 5-hydroxytryptamine (5 HT) est une amine biogène. Constituant normal de certains tissus, son rôle physiologique n'est pas encore connu (ERSPAMER, 1955 ; Symposium on 5-hydroxytryptamine, Londres 1957). Elle est libérée au cours de certaines réactions pathologiques, notamment après quelques manifestations allergiques (Symposium on 5-hydroxytryptamine, 1957). Chez le rat, sa mise en circulation serait à l'origine, en association avec celle de l'histamine, de l'œdème, dit atopique, que provoque l'administration parentérale de blanc d'œuf ou de dextran (WEST, 1957, PARRATT et WEST, 1956). Chez la souris sensibilisée, la 5 HT serait responsable de la contracture anaphylactique de l'utérus (FINK, 1956).

Les plaquettes du lapin sensibilisé libèrent *in vitro* de la HT en même temps que leur histamine constitutive lorsqu'elles sont mises en contact avec l'antigène spécifique (HUMPHREY et JAKES, 1955).

Nous avons montré que la 5 HT est libérée au cours du choc anaphylactique du lapin (FISCHER et LECOMTE, 1956). Nos résultats, confirmés par UDENFRIEND et ses collaborateurs (1957), nous conduisent à rechercher si cette libération de la 5 HT endogène explique l'apparition du collapsus cardiovasculaire provoqué chez le lapin sensibilisé, par l'administration intraveineuse de l'antigène préparant.

⁽¹⁾ Recherches subventionnées par le Fonds National de la Recherche Scientifique (Belgique).

Techniques

I. — Les lapins, d'un poids moyen de 2 kg., ont été sensibilisés au blanc d'œuf de poule, à raison de 5 ml. injectés par voie sous-cutanée 3 jours consécutifs, 3 semaines avant l'expérience.

II. — *Recherche de l'excrétion urinaire de l'acide 5-hydroxy-indolacétique.*

a) Le jour de l'expérience, les lapins sont fixés dans une gouttière et une sonde est introduite par le canal urétral jusqu'à la vessie. Les urines sont recueillies d'heure en heure. A la 3^e heure, le choc anaphylactique est déclenché par l'injection intra-veineuse de 0,5 ml. de blanc d'œuf dilué au quart par une solution de chlorure sodique (NaCl 0.9 %).

b) L'excrétion urinaire de l'acide 5-hydroxyindolacétique a été mesurée selon la technique de UDENFRIEND et coll. (1956). Cette méthode consiste à extraire l'acide 5-hydroxyindolacétique de l'urine, d'abord par l'éther sulfurique, ensuite au moyen d'un tampon pH 7. Un dérivé coloré est enfin obtenu par réaction de l'acide avec l' α -nitroso- β -naphtol en milieu nitreux. L'intensité de la coloration est mesurée au spectrophotomètre de Beckman à la longueur d'onde de 480 m μ .

III. — *Recherche des propriétés pharmacodynamiques de la 5 HT.*

Les lapins, normaux ou sensibilisés, d'un poids moyen de 2 kg., sont anesthésiés au nembital sodique (25 mg./kg.), par voie intra-veineuse.

a) Chez certains, soumis à la respiration artificielle, le thorax est ouvert sur la ligne axillaire antérieure droite. L'artère pulmonaire est isolée et une canule reliée à un manomètre à eau permet de mesurer la pression artérielle qui règne dans la petite circulation. Simultanément, la tension générale est enregistrée à la carotide.

b) Chez d'autres, la pression générale est mesurée à l'artère fémorale. La peau d'une oreille est transilluminée et, à l'aide d'une cellule photoélectrique, l'intensité de la vascularisation cutanée est enregistrée (voir LECOMTE et VAN DE BERG, 1957).

c) Toutes les injections sont pratiquées par voie intraveineuse. Nous utilisons le sulfate double de créatinine et de 5-hydroxytryptamine (sérotonine *Abbott*).

IV. — *Recherche de l'activité anti-allergique des antagonistes de la 5 HT et de la réserpine.*

a) Trois semaines après la dernière injection préparante, les lapins, activement sensibilisés au blanc d'œuf, sont anesthésiés au nembutal et la pression artérielle est enregistrée à la carotide.

Après administration intraveineuse de certains alcaloïdes isolés de l'ergot de seigle, ou de dérivés de la phénothiazine, antagonistes de la 5 HT, en doses fractionnées pour éviter toute manifestation toxique immédiate, l'antigène est injecté à raison de 1 ml./kg. Les variations de la pression artérielle permettent de mesurer l'importance des réactions anaphylactiques immédiates ainsi provoquées.

A titre de contrôle, les effets tensionnels de la 5-hydroxytryptamine (100 µg./kg.) ont été enregistrés avant et après traitement de l'animal par les dérivés de l'ergot (¹).

b) La réserpine (*Serpasil Ciba*) substance libérant la 5 HT endogène, a été administrée aux lapins sensibilisés, à doses variant de 2.5 à 3.5 mg./kg., 1, 4, 6 et 24 heures avant l'injection déchainante de l'antigène spécifique.

Résultats

1. — *Dose minimum létale de l'antigène.*

L'intensité du choc provoqué par l'administration intraveineuse de blanc d'œuf est proportionnelle à la dose administrée. A partir de 1 ml/kg., tous les lapins décèdent en collapsus, dans les 5 minutes qui suivent l'administration déclenchante.

Les animaux décédés présentent tous une dilatation importante du cœur droit, conséquence de l'installation brutale d'un obstacle à la progression du sang dans la petite circulation.

(¹) Certains dérivés de l'ergot (LSD 25 et BOL 148) nous ont été aimablement fournis par le Professeur STOLL, de la firme *Sandoz*. Ils ont été dissous en eau distillée, immédiatement avant leur emploi.

La pression artérielle pulmonaire, fortement accrue lors du choc, témoigne de la présence de cet obstacle.

2. — Excrétion urinaire de l'acide 5-hydroxyindolacétique.

Chez les animaux non sensibilisés pris comme témoins et abandonnés durant 8 heures sans aucun traitement particulier, l'excrétion d'acide 5-hydroxyindolacétique, élevée au début, s'atténue progressivement pour se stabiliser à un niveau faible.

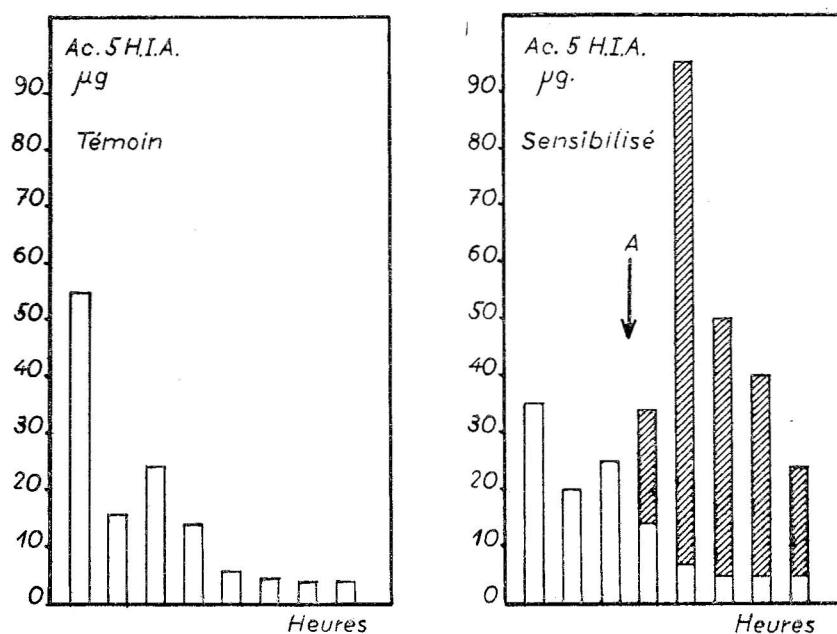


FIG. 1. — Elimination urinaire d'acide 5-hydroxyindolacétique, en μg , en fonction du temps, à gauche : chez un lapin normal, à droite : chez un lapin sensibilisé recevant par voie intraveineuse l'antigène spécifique (en A).

Chaque colonne représente la valeur de l'élimination de l'acide au cours de l'heure considérée. Chez le lapin sensibilisé, la partie hachurée représente le surplus que l'on peut légitimement attribuer à la réaction anaphylactique.

Chez les lapins sensibilisés, injectés par voie intraveineuse d'une dose faible de l'antigène spécifique (0.5 ml./kg.), l'excrétion d'acide 5-hydroxyindolacétique subit une hausse importante 2 heures après le choc et se maintient à ces valeurs élevées durant les 4 heures suivantes.

Puisque les lapins doivent survivre à l'injection de l'antigène, le choc provoqué a été peu intense. Il a néanmoins entraîné une réduction immédiate de la diurèse. Cette oligurie, d'origine circulatoire, intervient peut-être pour différer le moment de l'élimination maximum de l'acide.

Le choc est bien nécessaire pour le déclenchement de cette excrétion supplémentaire. En effet, chez les animaux sensibilisés vis-à-vis du blanc d'œuf qui reçoivent cet antigène par voie intrapéritonéale, dans des conditions telles qu'aucune réaction anaphylactique générale ne soit déclenchée, aucune élimination accrue d'acide indolacétique n'a été décelée.

En dépit de l'intensité réduite du choc provoqué chez ces lapins, le surplus d'acide indolacétique excrété par voie urinaire atteint 1 à 2 mg.

Cette excrétion correspond à la libération dans le sang circulant, à partir des tissus, d'une quantité beaucoup plus importante de 5-hydroxytryptamine, ensuite désaminée et éliminée sous forme de l'acide correspondant.

Quelles sont donc les réactions pharmacodynamiques susceptibles d'être provoquées par la 5 HT endogène ainsi libérée ?

3. — *Propriétés pharmacodynamiques de la 5 HT.*

a) L'administration intraveineuse de 5 HT provoque régulièrement une chute de la pression artérielle carotidienne. L'intensité de cette dernière varie selon les animaux considérés. La dose minimum active se situe aux environs de 25 $\mu\text{g./kg.}$ L'intensité de l'hypotension artérielle croît avec la dose injectée jusqu'à 250 $\mu\text{g./kg.}$ A partir de 300 $\mu\text{g./kg.}$, seule la durée de l'hypotension s'allonge.

Chez certains animaux, la chute tensionnelle est précédée d'une hausse tensionnelle fort brève (20 à 30 secondes) atteignant parfois 3 à 4 cm. Hg.

La dose mortelle est supérieure à 5 mg./kg.

b) La pression artérielle pulmonaire augmente immédiatement après l'injection intraveineuse de 5 HT. Cette hypertension est proportionnelle à la dose administrée. A partir de 250 $\mu\text{g./kg.}$, les effets de la 5 HT se prolongent 8 à 10 minutes.

c) La vascularisation cutanée subit, après injection de 5 HT, une réduction immédiate dont l'installation évolue de façon

strictement parallèle à celle de l'hypotension artérielle générale. A cette réduction, qui, pour la dose de 250 $\mu\text{g./kg.}$, dure 3 à 4 minutes, fait suite une augmentation nette de la vascularisation tégumentaire. La dose de 5 HT est-elle accrue, seule s'observe la réduction de la vascularisation cutanée, qui persiste toute la durée de la phase hypotensive.

La température de la peau est abaissée dans la mesure où sa vascularisation est diminuée.

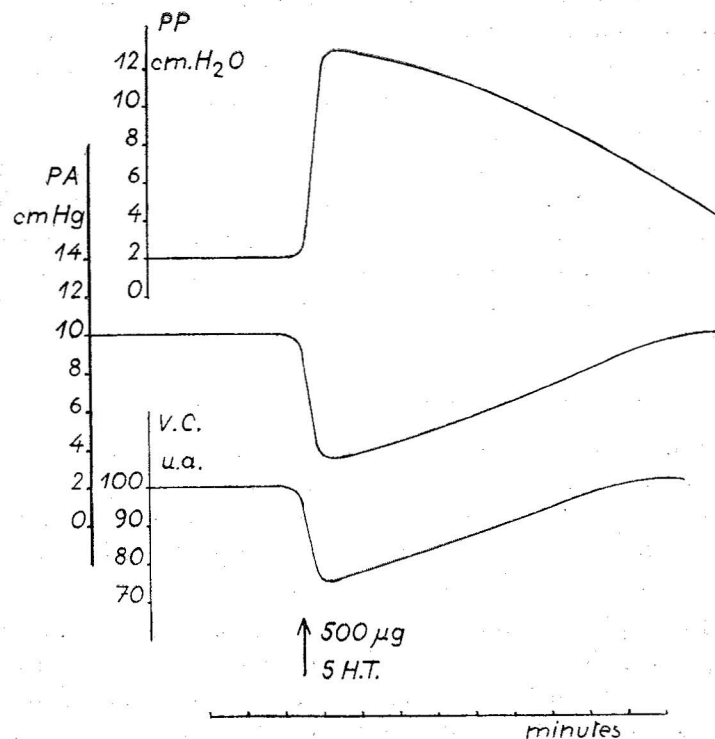


FIG. 2. — Représentation schématique des réactions tensionnelles et vasomotrices provoquées par l'administration intraveineuse de la 5-hydroxytryptamine.

en haut : pression artérielle pulmonaire, en $\text{cm. H}_2\text{O}$;

au milieu : pression artérielle générale, en cm. Hg. ;

en bas : vascularisation cutanée, en unités arbitraires;

temps : en minutes.

L'injection intraveineuse de 5-HT provoque une chute de la pression artérielle et une réduction de la vascularisation cutanée; simultanément, la pression artérielle pulmonaire s'élève.

d) Certains alcaloïdes extraits de l'ergot de seigle suppriment électivement les réactions vasomotrices générales et pulmonaires provoquées par la 5 HT.

Les propriétés pharmacodynamiques de ces dérivés ne seront pas spécialement envisagées dans ce travail (voir CERLETTI et KONZETT, 1956). Signalons simplement que l'ergotamine et le LSD 25 sont hypertenseurs ; les autres alcaloïdes énumérés tableau I font régulièrement baisser la pression artérielle. Cette hypotension artérielle est transitoire.

La chute de la tension carotidienne que provoque la 5 HT est régulièrement réduite dans une mesure variant de 60 à 80 % après administration de ces alcaloïdes, aux doses énumérées tableau I. Ils atténuent également la hausse de la pression artérielle pulmonaire.

Le Phénergan (prométhazine) et le Largatil (chlorpromazine) (MEIER, TRIPOD et WIRZ, 1957), à la dose de 10 mg./kg., entraînent également une réduction importante de l'hypotension artérielle générale due à la 5 HT. Ils ne peuvent cependant supprimer complètement tous les effets tensionnels de cette dernière.

4. — *Action de la réserpine sur le choc anaphylactique.*

a) L'injection de réserpine entraîne chez le lapin une forte augmentation de l'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxyindolacétique. Cette augmentation atteint son maximum dans la 3^e heure qui suit l'injection. La quantité totale d'acide excrétée en excès atteint parfois 1.5 mg. en 5 heures.

b) Les lapins sensibilisés qui ont reçu 3.5 mg./kg. de réserpine par voie intraveineuse, 1, 4 ou 6 heures avant l'expérience, réagissent comme les animaux sensibilisés non traités, lors de l'injection déclenchante de l'antigène. Le choc s'installe avec la même latence. L'hypotension artérielle est immédiate, importante au point d'entraîner le décès brutal de 8 des 9 animaux utilisés. A l'autopsie, turgescence importante de l'artère pulmonaire, distension du ventricule droit.

c) Des 7 lapins sensibilisés qui ont reçu 2.5 à 3.5 mg./kg. de réserpine 24 heures avant l'expérience, 4 sont décédés en résolution musculaire complète, après avoir traversé une longue période de somnolence.

Les 3 animaux restants ont réagi à l'injection intraveineuse de l'antigène comme les lapins sensibilisés non traités par réserpine. Ils montrent à l'autopsie les lésions cardiaques caractéristiques du choc (tableau I).

TABLEAU I

	Dose mg./kg.	Activité sur l'hypotension
Dérivés de l'ergot :		
— Ergotamine	3	0
— D. H. E. 45	4	0
— Hydergine	2	inhibition
— B. O. L. 148	3	0
— L. S. D. 25	2	inhibition
Réserpine :	2.5 à 3.5	
1 heure avant antigène		0
4 heures avant antigène		0
6 heures avant antigène		0
24 heures avant antigène		0

*Modifications pharmacodynamiques
de l'hypotension anaphylactique du lapin*

5. — *Action des antagonistes de la 5 HT sur le choc anaphylactique.*

a) Après avoir administré en doses fractionnées les alcaloïdes dérivés de l'ergot et attendu 10 à 15 minutes, nous avons injecté l'antigène à raison de 1 ml./kg. dans des conditions de stabilité parfaite du niveau tensionnel systolique et du rythme respiratoire.

L'action de ces substances sur l'hypotension anaphylactique est représentée tableau I.

Deux dérivés de l'ergot : la LSD 25 et l'hydergine sont certainement doués d'activité anti-anaphylactique. Ils suppriment de façon pratiquement complète toutes les variations tensionnelles qui normalement suivent, chez l'animal sensibilisé, l'injection de l'antigène spécifique. Quoique les autres substances étudiées neutralisent avec la même intensité les réactions vasomotrices dues à la 5 HT, elles s'avèrent sans action sur le choc anaphylactique.

b) La prométhazine (10 mg./kg.) et la chlorpromazine (10 mg./kg.) n'ont aucune action anti-anaphylactique. La dernière, administrée dans les mêmes conditions que les dérivés de l'acide lysergique, aggrave même l'intensité du choc et accélère le décès de l'animal.

Ici encore, il n'existe aucun parallélisme entre l'antagonisme par les effets vasomoteurs de la 5 HT et l'action de ces substances sur le choc anaphylactique.

Discussion

1. — Chez le lapin, la 5 HT provoque une chute tensionnelle lors de son injection intraveineuse. Nous retrouvons ainsi les résultats d'ERSPAMER. Or la 5 HT contracte les artérioles cutanées de l'oreille, celles du mésentère (LECOMTE et HUGUES, 1956) ainsi que les vaisseaux de l'arrière-train (MEIER, TRIPOD et WIRZ, 1957). L'hypotension, contemporaine d'une phase de vasoconstriction généralisée, peut au moins partiellement s'expliquer par la présence simultanée d'une contraction des artérioles pulmonaires. Celle-ci, créant un obstacle au niveau de la petite circulation, entraîne une réduction de la masse sanguine, elle-même à l'origine de l'hypotension générale (Bibliographie in LECOMTE J. et VAN DE BERG, L. 1957).

La 5 HT possède des propriétés vasomotrices analogues à celles de l'histamine. En effet, comme cette dernière, elle contracte les fibres lisses artériolaires (pulmonaires, mésentériques et cutanées). Au niveau du tégument, la vasoconstriction provoquée par l'une et l'autre amine est suivie d'une vasodilatation secondaire.

La mise en circulation de 5 HT lors du choc anaphylactique, dont témoigne l'excrétion urinaire accrue d'acide 5 indolacétique, aura donc pour conséquence un spasme des artérioles pulmonaires avec hypotension artérielle générale. Or ces manifestations vasomotrices sont précisément celles qui sont à l'origine du collapsus vasculaire de sensibilisation. Celui-ci dépend-il de la libération de la 5 HT endogène ?

2. — L'administration de réserpine entraîne une réduction importante des stocks tissulaires de 5 HT (SHORE, SILVER, BRODIE, 1955). L'appauvrissement des tissus en cette amine aura donc pour conséquence une mobilisation moins importante de cette dernière lors de l'administration ultérieure de l'antigène spécifique.

En dépit de cet appauvrissement en 5 HT endogène susceptible de participer à la genèse du collapsus de sensibilisation, le choc conserve, après traitement par réserpine, les mêmes caractéristiques que chez les lapins normaux. D'ailleurs, la suppression élective des effets vasomoteurs de la 5 HT à l'aide des alcaloïdes de l'ergot ou des dérivés de la phénothiazine n'entraîne pas la disparition de l'hypotension anaphylactique.

L'activité antiallergique de la LSD 25, excitant les centres vasomoteurs sympathiques est comparable à celle du pentaméthylénététrazol (LECOMTE, 1957) et s'explique par le maintien d'un tonus vasomoteur élevé, capable de s'opposer au développement du collapsus cardio-vasculaire. Le pouvoir anti-anaphylactique de LSD 25 ne peut s'interpréter en fonction de son antagonisme spécifique pour les effets de la 5 HT endogène.

3. — Bien que libérée en quantité importante lors du choc anaphylactique, la 5 HT paraît jouer un rôle secondaire dans la pathogénie de ce dernier, puisque la déplétion tissulaire en 5 HT et la suppression élective de ses effets cardio-vasculaire ne sont suivis d'aucune modification significative du collapsus de sensibilisation.

Ainsi, la libération d'une substance endogène à propriétés vasomotrices peut quelquefois être mise en évidence au cours du déroulement d'un processus pathologique. Cette démonstration n'est pas en soi suffisante pour affirmer le rôle pathogénique de cette substance. Celui-ci ne peut être assuré qu'en réunissant

un faisceau d'arguments où l'étude des inhibiteurs et celle des déplétions spécifiques possèdent une importance essentielle.

Conclusions

1. — Chez le lapin, la 5-hydroxytryptamine provoque simultanément une chute de la pression artérielle carotidienne et une hausse de la pression artérielle pulmonaire. Ces réactions vasomotrices sont, dans leurs grandes lignes, analogues à celles que déclenche l'injection intraveineuse de l'antigène spécifique chez le lapin sensibilisé.

2. — Le choc anaphylactique s'accompagne, chez le lapin, d'une libération de la 5-hydroxytryptamine.

3. — La déplétion tissulaire en 5-hydroxytryptamine préalable à l'administration déchainante de l'antigène ne modifie pas le décours du choc.

4. — Ni les alcaloïdes de l'ergot ni les dérivés de l'acide lysergique, ni certaines phénothiazines (prométhazine et chlorpromazine) ne montrent une activité anti-anaphylactique proportionnelle à leur pouvoir antagoniste pour les effets tensionnels de la 5-hydroxytryptamine.

5. — La 5-hydroxytryptamine ne joue aucun rôle majeur dans la pathogénie du choc anaphylactique du lapin.

BIBLIOGRAPHIE

- CERLETTI, A. (1955). — Neuropharmacology, 11^e serie, in 8^e, Josiah Macy Fond.,
CERLETTI, A. et KONZETT, H. (1956). — *Arch. exp. Path. Pharmac.*, **223**, 146.
ERSPAMER, V. (1954). — Il Sistema cellulare enterochromaffine e l'Enteramina,
in 8^e, *Rendiconti scientifici Farmitalia*, vol. I,
ERSPAMER, V. (1952). — *Arch. int. Med.*, **90**, 505.
FINK, M. (1956). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **92**, 673.
FISCHER, P. et LECOMTE, J. (1956). — *C. R. Soc. Biol.*, **150**, 1649.
HUMPHREY, J. et JAKES, R. (1955). — *J. of Physiol.*, **128**, 9.
LECOMTE, J. (1957). — *Arch. internat. Physiol. Bioch.*, **65**, 451.
LECOMTE, J. et HUGUES, J. (1956). — *Bull. Aca. roy. Méd. Belg.*, **21**, 195.
LECOMTE, J. et VAN DE BERG, J. (1957). — *Arch. internat. Physiol. Bioch.*, **65**, 36.
MEIER, R., TRIPOD, J. et WIRZ, E. (1957). — *Arch. internat. Pharmacodyn.*, **109**, 55.

- PARRATT, J. et WEST, G. (1956). — *J. of Physiol.*, **134**, 11 p.
- SHORE, P., SILVER, G. et BRODIE, B. (1955). — *Science*, **122**, 284.
- Symposium on 5-hydroxytryptamine*, Londres, 1957. *C. R.* (sous presse).
- UDENFRIEND, S., TITUS, E. et WEISSBACH, H. (1955). — *J. Biol. Chem.*, **216**, 499.
- WEST, G. (1957). — *Symposium on 5-Hydroxytryptamine*, Londres.
- WAALKES T., WEISSBACH, H., BOZICEVICH, J. et S. UDENFRIEND, (1957).
— *Journ. clin. Invest.* **36**, 1115.
-