

Institut Léon Fredericq (Physiologie) Institut de Clinique et de Pathologie médicales (Prof. J. Roskam) Laboratoire de Chimie médicale (Prof. C. Heusghem)
Liège, Belgique.

STIMULATION CORTICO-SURRENALIENNE PAR LIBERATION DE L'HISTAMINE ENDOGENE CHEZ L'HOMME

Par

J. LECOMTE, H. VAN CAUWENBERGE¹ & M. PALEM-VLIERS

Lors de l'administration systématique à certains malades d'une substance histamino-libératrice non toxique, le 1935 L, nous avons constaté chez quelques rhumatisants, une disparition rapide des douleurs articulaires. Cet effet analgésique, comparable à celui de l'aspirine dont le pouvoir « *ACTH-producing* » (6, 9, 11) est bien démontré, serait-il explicable par une perte des tissus malades en histamine endogène, ou dépendrait-il, de manière non spécifique, d'une stimulation cortico-surrénalienne secondaire?

Chez le rat, en effet, l'administration de substrates histamino-libératrices provoque une chute de la teneur des glandes surrénales en acide ascorbique. Cette déplétion a été considérée comme le témoin d'une hyperactivité cortico-surrénalienne en rapport — en partie — avec l'histamine libérée (3, 8, 10).

TECHNIQUES

1) Le matin à 8 heures, nous installons chez notre sujet une perfusion intraveineuse lente de liquide salé isotonique. A 9 heures, nous prélevons 30 ml de sang hépariné qui servira à la détermination de la corticoïdémie, dans les conditions basales.

¹ Associé du Fond National Belge de la Recherche Scientifique.

Sitôt le prélèvement effectué, nous injectons par voie intraveineuse des doses croissantes de 1935 L, et ainsi de suite jusqu'à une quantité suffisante (20 à 25 mg) pour provoquer l'apparition d'un syndrome histaminique important (2). A 10, 11 et 12 heures, les prélèvements de sang sont répétés.

Sept sujets ont été ainsi examinés.

2) Le dosage des corticostéroïdes plasmatiques a été réalisé suivant une technique personnelle (12), inspirée de celle de *Nelson et Samuels* (4) après hydrolyse fermentaire des glucurono-conjugués par la β -glucuronidase bactérienne (13). Nous dénommons les corticostéroïdes ainsi dosés, corticostéroïdes totaux sans méconnaître que notre technique n'a libéré que les glucurono-conjugués de corticostéroïdes et qu'il existe probablement aussi dans le torrent sanguin certains métabolites sulfo-conjugués.

3) Le 1935 L est un mélange équimoléculaire de 4.4' oxy-phényl 4.4'' oxy 3'' méthyl butylamine 2 et de sa forme dés-hydrogénée. Il nous a été gracieusement fourni par la firme *Labaz*, de Bruxelles.

RESULTATS

1) Nous avons administré à nos patients des doses de 1935 L lentement croissantes, afin d'éviter des réactions hypotensives brutales qui pourraient déclencher une sécrétion homéostatique d'amines sympathicomimétiques. Voici les phénomènes observés lors de ces injections: tous les patients ont souffert, après avoir reçu 0,2 mg/kg de 1935 L, d'érythème facial important avec prurit, picotement et tachycardie légère, mais sans variations tensionnelles. Cette vasodilatation à peine disparue, 0,4 mg/kg ont été réadministrés; de nouveau les mêmes symptômes apparaissent avec une intensité plus grande. Dès la fin de ces manifestations, 0,6 mg/kg sont immédiatement introduits dans la veine: de nouveau érythème, prurit, mais en outre, petites papules d'allure urticarienne dans les régions axillaires et la nuque. Peu après, alors que seule la rougeur a rétrocedé, l'injection de 0,8 mg/kg provoque un accroissement important de la réaction urticarienne qui, par la coalescence

des papules, se traduit finalement par un oedème céphalique de type Quincke.

Il est donc possible, à l'aide d'administrations étagées de 1935 L, de provoquer une libération importante de l'histamine endogène qui s'extériorise essentiellement par l'apparition de manifestations cutanées, en particulier un syndrome urticaro-oedémateux.

Un de nos malades toutefois, asthmatique avéré, a présenté en outre une crise de dyspnée particulièrement grave peu après l'injections de 0,4 mg/kg de 1935 L. Cette crise a été rapidement supprimée par la prométhazine (10 mg intraveineux).

2) Le tableau suivant illustre l'évolution de la corticoïdémie lors du développement et de la disparition du syndrome oedémateux provoqué par le 1935 L.

Teneur du plasma en corticostéroïdes après libération de l'histamine endogène.

Horaire	Teneur moyenne (μ g/100 ml.)	Valeurs extrêmes (μ g/100 ml.)
Avant la libération	55	34-78
1 heure après	140	76-198
2 heures après	45	30-112
3 heures après	132	109-156

Après une nette augmentation, la corticoïdémie subit une chute importante avant de s'élever à nouveau.

Rappelons que dans les conditions normales, sans aucune thérapeutique intercurrente, la teneur du plasma en corticostéroïdes atteint son maximum entre 7 et 8 heures du matin, puis tend ensuite à diminuer jusqu'à un minimum qui se situe vers 11 ou 12 heures. Les fluctuations nycthémérales physiologiques de la corticoïdémie ne se font donc pas dans le sens observé lors de nos essais.

DISCUSSION

1) Le syndrome oedémateux qui affecte les patients injectés de 1935 L dépend de la libération de l'histamine endogène.

En effet, à ce moment, l'histaminémie subit une nette élévation. Par ailleurs, ce syndrome est supprimé par l'administration préalable d'un antihistaminique de synthèse. Ces arguments ont été exposés en détail (2).

2) L'administration intraveineuse d'histamine provoque chez l'homme une éosinopénie qui témoigne d'une hyperactivité corticale (1). Celle-ci d'ailleurs a été mise à profit pour le traitement de certaines maladies du collagène (5). L'administration de 1935 L entraîne une hausse de l'histamine endogène qui, à son tour, déclenche l'hyperactivité cortico-surrénale. Celle-ci se traduit notamment par la hausse initiale de la teneur du plasma en corticostéroïdes. Bien que la libération de l'histamine tissulaire s'accompagne d'hémoconcentration, cette dernière n'est pas suffisante pour expliquer une hypercorticoïdémie d'une telle importance (9).

La chute brutale que subit la corticoïdémie à la seconde heure est plus difficile à expliquer: meilleure utilisation périphérique? Migration des hormones dans les espaces extracellulaires non plasmatiques? Ces deux hypothèses semblent à priori plausibles.

3) La libération de l'histamine endogène s'observe en pathologie humaine sous l'action d'agents pathogènes divers. Ainsi, nous l'avons mise en évidence chez un de nos malades souffrant de sensibilité anormale au froid. Chez lui l'épreuve du bain à 0° a provoqué une nette hyperhistaminémie et un accroissement de la teneur du plasma en corticoïdes surrénaux (7). En outre, au cours des maladies allergiques à déroulement aigu, tels le choc anaphylactique et les crises urticariennes, etc., la libération de l'histamine endogène s'accompagne régulièrement d'une hyperactivité cortico-surrénalienne (7).

Ainsi, en règle générale, à chaque hausse de l'histaminémie, quel que soit son mécanisme, correspond une élévation de la teneur du plasma en corticostéroïdes.

4) L'hypercorticoïdémie déclenchée par l'histamine endogène possède nécessairement des propriétés anti-inflammatoires, notamment antiallergiques, reconnues depuis longtemps à l'hydrocortisone et aux hormones corticales naturelles. Elle

va modifier par conséquent le décours de certaines maladies de sensibilisation dont elle abrègera l'évolution.

L'amélioration alors constatée n'est vraisemblablement pas en rapport avec l'appauvrissement des tissus malades en histamine endogène, mais bien, selon nous, avec une de ses conséquences: la stimulation cortico-surrénale. L'intervention de cette dernière doit, à priori, être soupçonnée dans toute action thérapeutique manifestée par les histamino-libérateurs.

CONCLUSIONS ET RESUME

- 1) La libération de l'histamine endogène provoquée chez l'homme par l'administration intraveineuse de 1935 L provoque l'apparition d'une hypercorticoïdémie. L'histamine libérée semble bien être l'agent cortico-stimulant.
- 2) La stimulation cortico-surrénalienne explique l'action anti-inflammatoire associée à la libération de l'histamine endogène.

BIBLIOGRAPHIE

1. Halpern, B. & Benos, S.: C. R. Soc. Biol., 31, 145 et 531, 1951.
2. Lecomte, J.: Rev. Belge Pathol., suppl. XI, 1956.
3. Nasmith, P.: Brit. J. Pharmacol., 9, 95, 1954.
4. Nelson, D. H. & Samuels, L. T.: J. Clin. Endocrinol. Metabol., 15, 365, 1954.
5. Perlstein, I.: Journ. Amer. Geriatric Soc., 3, 997, 1955.
6. Roskam, J.: Avantage de la salicylothérapie et d'une thérapeutique mixte corticoïdo-salicylée dans les maladies du collagène. Comm. IIE symposium internat. Maladies du Collagène, Milan, 3-4 novembre 1957.
7. Roskam, J., van Cauwenberge, H. & Lecomte, J.: Internat. Arch. Allergy, 9, 102, 1956.
8. Sayers, G. & Sayers, M. A.: Recent Progress in Hormone Research, 2, 81, 1948.
9. van Cauwenberge, H.: Arch. int Pharmacodynamie, 106, 473, 1956.
10. van Cauwenberge, H.: C. R. Soc. Biol., 150, 1828, 1956.
11. van Cauwenberge, H.: Proceedings of Symposium on Rheumatoid Arthritis, Stockholm, Avril 1957.
12. Vivario, R., van Cauwenberge, H., Vliers, M. & Heusghem, C.: Ann. Endocrinol., 15, 365, 1954.
13. Vliers, M., Heusghem, C. & van Cauwenberge, H.: Sem. Hôp., Paris, Arch. Soc. Franç. Biol. Méd., 32, B. 424/P et B/1173, 1956.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.