

Institut de Clinique et de Pathologie médicales (Prof. J. Roskam)
Université de Liège, Belgique

ACTION DES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE ET DES ANESTHÉSIOQUES LOCAUX SUR LE PURPURA CUTANÉ PROVOQUÉ PAR L'HUILE DE CROTON

Par

J. LECOMTE et Y. BOUNAMEAUX¹

Les antihistaminiques de synthèse s'opposent au développement des abcès provoqués chez le lapin par l'injection sous-cutanée de *Salmonella typhi murium*. Ils favorisent ainsi la pénétration de ces microorganismes et l'animal meurt de septicémie (1). Cette action anti-inflammatoire, confirmée par Petri et ses collaborateurs (2) peut-elle être mise en évidence en utilisant d'autres irritants, chimiquement mieux définis que les produits dérivés de l'activité bactérienne ?

TECHNIQUES

Nous avons utilisé comme irritant chimique l'huile de croton Ph.B.IV. Celle-ci diluée extemporanément au quart par l'huile officinale neutre stérile, est injectée à raison de 0,1 ml. dans le tissu sous-cutané dorsal de souris blanches, d'un poids moyen de 20 g. Quatre-vingt dix minutes après cette administration, les animaux sont tués au gaz d'éclairage, la peau détachée et retournée. Les lésions produites sont observées sur la surface interne du tégument.

¹ Chargé de recherches du Fonds National de la Recherche scientifique.

Les substances dont nous recherchons l'éventuelle action sont diluées dans du sérum physiologique stérile (NaCl à 0,9 %). Elles sont administrées par voie intrapéritonéale sous un même volume (0,25 ml.) 15 minutes avant l'application sous-cutanée de l'huile de croton. Voici ces substances : bichlorhydrate d'histamine *Beytout*, théphorine *Roche*, phénergan, largactil, antergan, néoantergan *Spécia*, nupercaïne et dial *Ciba*, calcistine *Boehringer*, gluconate calcique *Sandoz*, xylocaïne *Astra*, methycaïne *Lilly*, novocaïne *Spécia*, cocaïne *N.C.F.*, nembutal *Abbott*.

Des lésions produites par l'huile de croton, les pétéchie sont les plus faciles à repérer et à dénombrer. Elles nous ont servi à chiffrer l'intensité de l'irritation. En outre, les données obtenues ont été soumises au contrôle statistique en appliquant les formules détaillées ci-après. Chez les animaux témoins, nous calculons le nombre moyen M'_t de taches hémorragiques cutanées et son σ selon la formule $\sigma = \frac{\sum \Delta^2}{n^1}$, où Δ représente la différence entre chaque valeur observée et la moyenne arithmétique du groupe considéré, et n^1 le nombre des essais. Nous éliminons toutes les valeurs dépassant $M'_t \pm 2\sigma$. La nouvelle moyenne M_t est calculée ainsi que son σ et son σ_1 que l'on obtient en appliquant la formule $\sigma_1 = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ où n représente le nombre d'animaux utilisables.

Les pétéchie comptées chez les animaux traités subissent le même traitement statistique, à l'exception toutefois de l'élimination des valeurs supérieures à $M \pm 2\sigma$.

Le coefficient de *Bernoulli*, significatif s'il est supérieur à 1,70 (ce qui représente une probabilité $P = 0,9837$), est obtenu par l'application de la formule suivante :

$$\Theta = \frac{M_t - M}{\sqrt{\sigma_{tt}^2 + \sigma_1^2}}$$

où M_t et σ_{tt} représentent la moyenne arithmétique du nombre témoin de pétéchie et son σ_1 ; et M et σ_1 , les valeurs correspondantes chez les animaux traités.

L'application du théorème de *Bernoulli* est justifiée : les résultats expérimentaux observés au sein des différents lots témoins se répartissent sur une courbe de *Gauss* symétrique.

RESULTS

1. — Chez les animaux témoins, l'huile de croton provoque l'apparition dans le tissu sous-cutané dorsal d'une réaction inflammatoire dont le type général est le suivant : à l'endroit où l'huile a été retenue, la vasodilatation capillaire constitue un fond érythémateux, formant un ovale irrégulier dont le grand axe atteint 1 à 2 cm. Les vaisseaux, fortement dilatés, tranchent nettement sur cette zone hyperhémiee et oedématisée, bordée par une couronne de petites pétéchies de 1 à 2 mm. de diamètre. Ces taches hémorragiques sont les témoins les mieux apparents des altérations vasculaires d'origine inflammatoire produites par l'huile de croton. Leur nombre est proportionnel à l'intensité de la réaction provoquée. Elles sont facilement identifiables, par conséquent aisément dénombrées.

2. — L'administration intrapéritonéale d'histamine (100 μ g/10 g.) 15 minutes avant l'huile de croton, accroît le nombre des pétéchies (Tableau I).

3. — Tous les antihistaminiques de synthèse, à la dose étudiée, provoquent une nette réduction des lésions qui suivent l'injection de l'huile de croton (Tableau I). L'histamine augmente — nous l'avons dit — leur intensité, mais cette aggravation est totalement inhibée par une injection de phénergan pratiquée quinze minutes après celle de l'amine. Dans ces conditions d'ailleurs, l'antihistaminique conserve son activité propre. De même les effets aggravants des ions calcium sont neutralisés lorsque ces ions sont administrés en même temps qu'un histaminique de synthèse, la luvistine (sous une forme pharmaceutique déposée, la calcistine).

4. — Les anesthésiques locaux n'ont pas une action aussi homogène que les antihistaminiques de synthèse. En effet, si la cocaïne et la nupercaïne accroissent le nombre de pétéchies

TABLEAU I

Nomenclature	Dose mg/20 gr	Nombre d'animaux	Action	Θ	P.
Histamine	0,2	20	Aggravation	2,53	>0,999
Antergan	1.	20	Diminution	4,20	>0,999
Néoantergan	1.	20	Diminution	2,25	0,998
Théphorine	1.	20	Diminution	2,98	>0,999
Phénergan	1.	19	Diminution	7,46	>0,999
Largactil	1.	20	Diminution	9,17	>0,999
Gluconate calcique	25	20	Aggravation	1,88	0,99
Luvistine et Gluconate cal- cique	1 24				
(Calcistine)		20	Diminution	4,10	>0,999
Phénergan 15' après histamine	1. 0,2	20	Diminution (suppression de l'aggrava- tion provoquée par l'histamine)	9,7	>0,999

TABLEAU II

Nomenclature	Dose mg/20 gr	Nombre d'animaux	Action	Θ	P.	Léthalité en p. 100
Cocaïne	0,2	20	Aggravation	1,74	0,985	5
Novocaïne	2	17	Diminution	4,8	>0,999	15
Xylocaïne	2	14	Diminution	4,26	>0,999	30
Méthycaine	0,2	20	Diminution	2,19	0,998	0
Nupercaïne	0,2	19	Aggravation	2,01	0,996	0
Dial	1	20	Diminution	6,35	>0,999	0
Nembutal	3	7	Diminution	4,03	>0,999	60

observées, la novocaïne, la xylocaïne et la méthycaine le diminuent (Tableau II).

L'action inhibitrice des deux barbituriques, dial et nembutal, utilisés à doses narcotiques, est particulièrement nette.

DISCUSSION

1. — L'action irritative de l'huile de croton observée *in vivo* se manifeste d'abord par l'accolement aux parois veineuses des thrombocytes et des leucocytes, bientôt embolisés dans le courant sanguin ; ensuite, par la rupture des petites veinules (3). Ces lésions sont facilement mises en évidence au niveau de la circulation mésentérique du lapin à l'aide de la technique de *Hugues* (4). Le siège électivement veineux de ces lésions dépend de la résorption du toxique au niveau des capillaires et de sa fixation sur l'endothélium situé immédiatement en aval.

On peut donc inhiber le développement des lésions vasculaires, toute condition mécanique circulatoire étant inchangée, en supprimant la résorption du toxique par diminution de la perméabilité capillaire ou en accroissant la résistance de la paroi veineuse. Ces deux mécanismes peuvent naturellement être associés.

Inversement, tout facteur qui augmente l'intensité des lésions, peut agir soit en fragilisant la paroi vasculaire, soit en favorisant la résorption du toxique. Ce dernier mécanisme permet de comprendre l'action aggravante de l'histamine.

2. — Le rôle joué par la libération de l'histamine endogène dans la pathogénie des lésions vasculaires provoquées par l'huile de croton est négligeable, car cette libération ne reproduit, au niveau du mésentère du lapin, aucune des altérations qui suivent le contact avec cette huile (5). Ce n'est donc pas grâce à un antagonisme spécifique que les antihistaminiques de synthèse inhibent le purpura. D'ailleurs, cette inhibition n'est pas proportionnelle à leur pouvoir de neutralisation des effets toxiques de l'histamine.

La chlorpromazine, antihistaminique faible (6), supprime le purpura de façon beaucoup plus nette que le néoantergan, comme en témoigne la comparaison de leur Θ respectif. Les souris sont à ce moment profondément endormies, refroidies, plongées dans le collapsus cardiovasculaire. La dépression des centres vasomoteurs que produit également l'anesthésie profonde à l'aide des barbituriques, suffit à elle

seule à réduire l'importance des lésions. Dans ces conditions circulatoires fortement altérées, la signification du test que nous utilisons devient aléatoire. D'autre part, les antihistaminiques de synthèse ne provoquent pas tous une dépression brutale du système nerveux central: les souris injectées de théphorine et de néoantergan ont un comportement en apparence normal. Ces substances inhibent néanmoins le purpura, mais non à la faveur d'un quelconque collapsus circulatoire.

Quels sont les mécanismes qui peuvent expliquer cette inhibition? Les antihistaminiques de synthèse réduisent la perméabilité des muscles striés à l'eau distillée (11) et aux ions (7). Ils modifient directement la paroi des hématies dont ils augmentent la résistance à l'action hémolytique de l'uréthane (8). Ils accroissent, tant chez l'homme que chez l'animal, la résistance vasculaire étudiée par la technique de la dépression barométrique (10) et diminuent les passages extravasculaires des liquides plasmatiques (11). Les anesthésiques locaux s'opposent aux phénomènes de perméation ionique (7) et au développement d'oedèmes d'origines diverses (9). Les antihistaminiques et les anesthésiques locaux peuvent donc inhiber les lésions vasculaires provoquées par l'huile de croton, indépendamment de toute réduction de la circulation locale, parce qu'ils diminuent la perméabilité et augmentent la résistance vasculaires.

Comme antihistaminiques et anesthésiques locaux sensibilisent les effets de l'adrénaline (13), elle-même inhibitrice du purpura (14), peut-être cette nouvelle propriété commune intervient-elle dans la suppression des lésions hémorragiques.

L'inhibition du purpura provoqué par l'huile de croton semble donc pouvoir être interprétée en fonction de l'action conjointe de plusieurs facteurs, dont tous ne sont sans doute pas connus. Quoi qu'il en soit, le pouvoir anti-inflammatoire des antihistaminiques de synthèse comporte des composantes non spécifiques (15) dont l'importance varie selon l'épreuve choisie pour les étudier.

RESUME

1. — Les antihistaminiques de synthèse, quelques anesthésiques locaux, l'anesthésie profonde à l'aide des barbituriques inhibent le purpura provoqué chez la souris par l'administration sous-cutanée d'huile de croton.

2. — La réduction de la vascularisation cutanée provoquée par la chlorpromazine et la narcose barbiturique explique leur action inhibitrice.

3. — L'inhibition due aux antihistaminiques est associée à une réduction de la perméabilité vasculaire et à une augmentation de la résistance de la paroi veineuse.

4. — L'aggravation des lésions purpuriques provoqué par l'histamine et les ions calciques est supprimée par les antihistaminiques de synthèse.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Halpern, B., Dumas, I. & Reder, H.*: C. R. Soc. Biol. 143, 1563, 1949.
2. *Petri, G., Csipak, J., Kovacs, A. & Bentzik, M.*: Arch. internat. Pharmacodyn. 91, 32 et 176, 1952.
3. *Hugues, J.*: Communication personnelle.
4. — Arch. internat. Physiol. 61, 565, 1953.
5. *Lecomte, J.*: en préparation.
6. *Courvoisier, S., Fournel, J., Ducrot, R., Kolski, M. & Koetschet, P.*: Arch. internat. Pharmacodyn. 92, 305, 1953.
7. *Fleckenstein, A. & Hardt, A. M.*: Klin. Wschr. 27, 360, 1949.
8. *Friedberg, O.*: Aerzt. Wschr. 6, 29, 1951.
9. *Bickel, G.*: C. R. IId Congrès de Thérapeutique, Bruxelles, 1949, Arscia, Bruxelles, in 8°.
10. *Diem, E.*: Cardiologia 10, 25, 1946.
11. *Blumencron, W. & Borkenstein, E.*: Wien. klin. Wschr. 62, 777, 1950.
Della Santa, R., Plattner, H. & De Beule: Rev. Med. Suisse Rom. 67, 716, 1947.
12. *Halpern, B.*: C. R. IId Congrès de Thérapeutique, Bruxelles, 1949, Arscia, Bruxelles, in 8°.
13. *Lecomte, J. & Fischer, P.*: Arch. internat. Pharmacodyn. 91, 79, 1952.
14. *Bounameaux, Y. & Lecomte, J.*: Arch. internat. Pharmacodyn. 1955. sous presse.
15. *Lecomte, J.*: Acta Allergologica 5, 88, 1952.

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.