

Institut de Physiologie, Université de Liège (Prof. J. Lecomte)
Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie Médicale,
Université de Liège (Prof. H. van Cauwenberge), Belgique.

EVALUATION DE L'ACTIVITE BRONCHOMOTRICE DE LA 5-HYDROXYTRYPTAMINE (5HT) CHEZ LES SUJETS NORMAUX ET ASTHMATIQUES

Par

R. MARCELLE¹, R. BOTTIN, J. JUCHMES & J. M. PETIT

Parmi les agents à caractère autopharmacodynamique susceptibles d'intervenir dans les phénomènes allergiques de type immédiat, prend place la 5 hydroxytryptamine (sérotonine; 5-HT). Ainsi, *in vitro*, les réactions antigène - anticorps libèrent la 5HT contenue dans les plaquettes de lapin (Humphrey & Jacques 1955). De même chez certaines espèces animales, cette amine endogène s'avère capable de reproduire lors de son activation certains des troubles observés lors de manifestations anaphylactiques: hypotension artérielle générale, hypertension pulmonaire, hyperperistaltisme intestinal, bronchospasme (Comroe et coll. 1953, Herxheimer 1953 a, Bhattacharya 1955, Davidson et coll. 1957, Lecomte 1960, bibliographie in Erspermer 1966).

En clinique, des accès de dyspnée asthmatiforme ont été décrits chez les porteurs de tumeurs carcinoïdes productrices de 5HT (Thorson et coll. 1954, Waldenström & Jungberg 1955). Toutefois, l'inhalation de cette substance n'altère pas les valeurs spirométriques de sujets normaux. Elle ne les modifie que de manière inconstante chez les individus souffrant

¹ Chargé de Recherches du F.N.R.S.

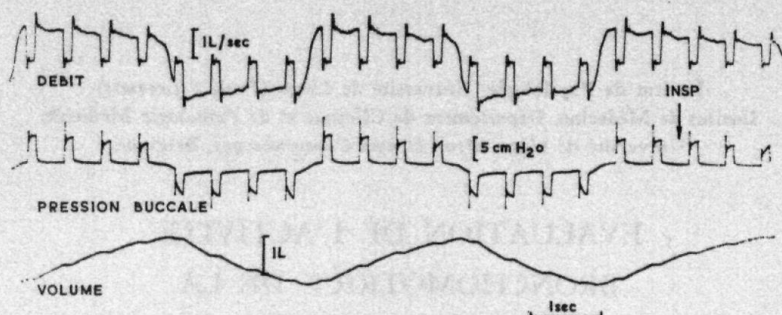


Fig. 1.

De haut en bas, successivement: chez un sujet normal, enregistrements de débit aérien, de pression buccale et de volume pulmonaire au cours des interruptions de 140 msec se succédant à la fréquence de 1,92/sec. Lors de chaque interruption, le débit aérien s'annule et la pression buccale varie d'une valeur correspondant au gradient de pression dynamique au moment considéré. Le rapport de cette valeur à celle du débit aérien qui lui correspond, fournit une mesure instantanée de résistance dynamique pulmonaire.

d'asthme allergique (*Herxheimer 1953 b, Michelson & Holander 1956, Panzani & Pascal 1961*).

Au moyen de la méthode de l'interruption du courant aérien, qui autorise la mesure de la résistance dynamique pulmonaire et la recherche de l'asynchronisme ventilatoire, nous avons voulu préciser l'activité bronchoconstrictrice éventuelle de la 5HT chez des sujets sains ou des malades asthmatiques.

METHODES

a) *Techniques*. L'interrupteur de courant aérien (*Petit et coll. 1963*) se ferme à la fréquence de 1,92/sec, pendant une durée de 140 msec lorsqu'on mesure la résistance dynamique pulmonaire (*Fig. 1*). Pour la mise en évidence de l'asynchronisme ventilatoire (*Fig. 2 et 3*), deux durées d'interruption successives, l'une de 12 msec, l'autre de 120 msec, sont utilisées (*Petit et coll. 1964*).

La pression buccale est déterminée au moyen d'un électromanomètre (*Elema*) dont la réponse, linéaire au delà d'une fréquence de 60 cycles par seconde (*Petit et coll. 1962*) autorise un enregistrement fidèle des variations de pression associées aux interruptions. Un pneumotachographe (*Fleisch 1956*) raccordé à un manomètre différentiel (*Elema*) mesure le débit aérien dont l'intégration électrique (*Elema*) fournit les variations de volume courant. Les trois variables sont inscrites simultanément (*Fig. 1*) au moyen d'un inscripteur à projection

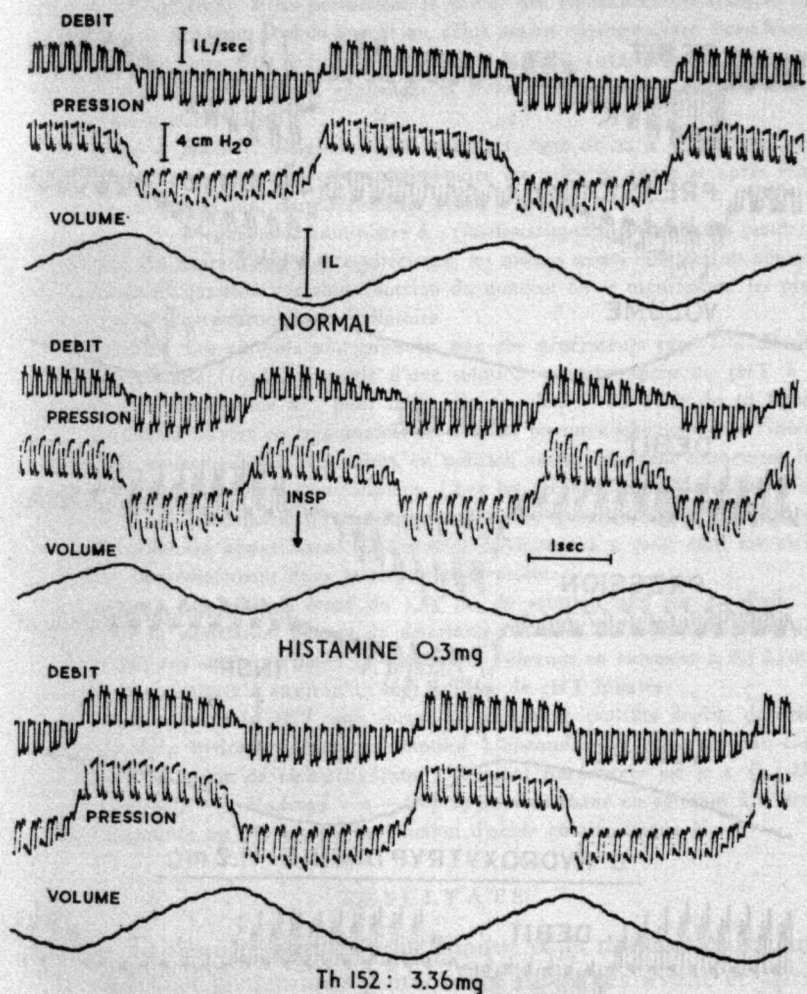


Fig. 2.

Dans les trois parties de la figure sont enregistrés de haut en bas, le débit aérien, la pression buccale et le volume courant pendant les interruptions successivement courtes (12 msec) et longues (120 msec) du courant aérien chez un sujet asthmatique. A la suite de l'inhalation de 0,3 mg d'histamine, apparaissent des inégalités de pression buccale témoignant d'un asynchronisme ventilatoire. Ce dernier disparaît sous l'influence d'un bronchodilatateur à action directe sur la musculature bronchique (Alupent®).

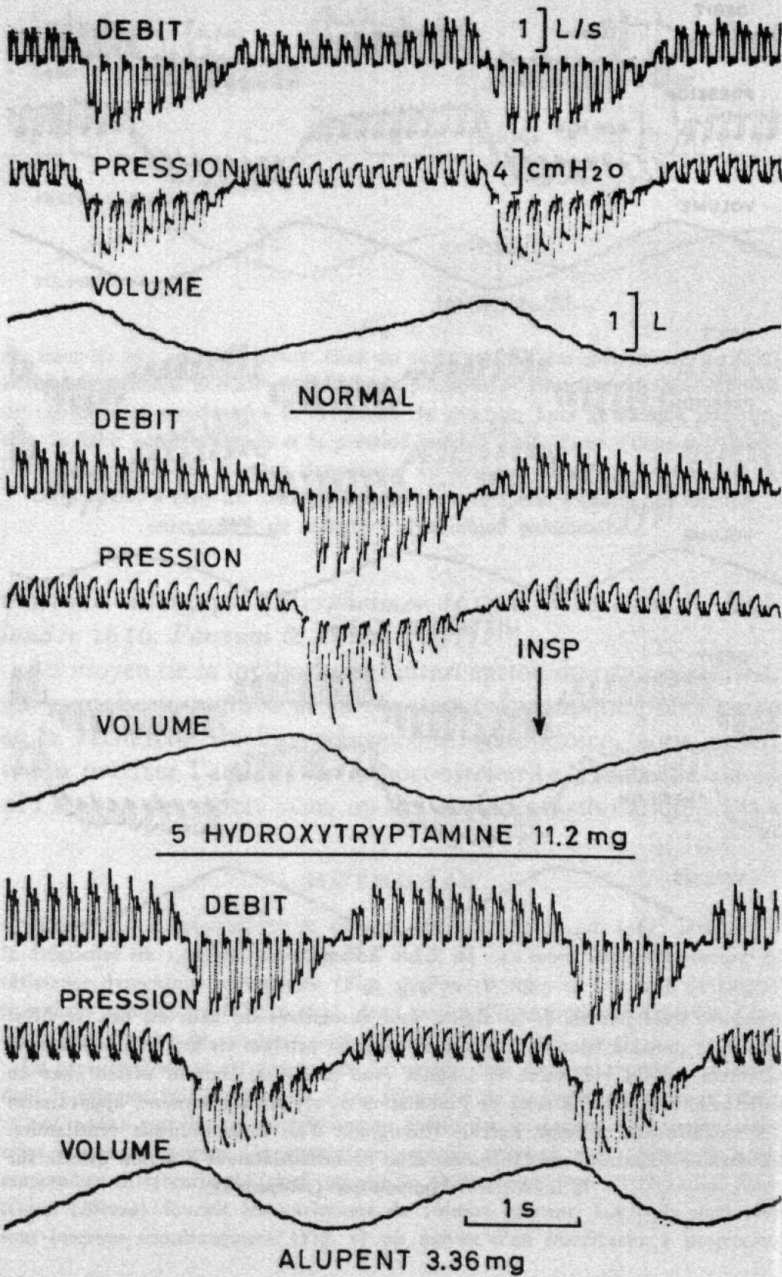


Fig. 3.

d'encre (*Mingograf*). Elles permettent le calcul des résistances dynamiques en rapportant le gradient alvéolo-buccal au débit aérien correspondant (*von Neergaard & Wirz* 1927, *Otis & Proctor* 1948, *Jeker & Wyss* 1952, *Mead & Whittenberger* 1954). Elles autorisent également la recherche de l'asynchronisme ventilatoire (*Petit et coll.* 1964).

b) *Sujets et procédé.* Vingt-six sujets normaux, âgés de 22 à 33 ans sont examinés. Leur résistance dynamique pulmonaire est calculée avant et après l'inhalation, pendant 5 mn, d'un aérosol de 5HT.

Cet aérosol est également administré à 11 asthmatiques, au maximum pendant 5 minutes. Au cours d'une séance ultérieure, les mêmes sujets inhalent un aérosol d'histamine en quantité variable, fonction du moment où se manifestent les premiers signes d'asynchronisme ventilatoire.

c) *Aérosols.* Les aérosols sont produits par des générateurs type D₂₄ décrits par *Dautrebande* (1958), à partir d'une solution extemporanée de 5HT à 2 pour cent et d'histamine à 1 pour mille. Ils circulent à un débit de 40 L/mn dans un circuit ouvert en communication avec le pneumotachographe et l'interrupteur de courant aérien. Les sujets, en position assise, respirent calmement les aérosols étudiés à travers l'interrupteur. Chez les asthmatiques, l'administration de l'agent bronchoconstricteur est interrompue dès que des signes d'asynchronisme ventilatoire apparaissent. Un aérosol d'Alupent à 2 pour cent est alors introduit immédiatement dans le circuit respiratoire.

La densité des aérosols étant de 1,85 ml de solution par 100 L. d'air, la mesure de la ventilation permet de déterminer la dose de substance active inhalée. Chez nos sujets normaux la ventilation s'élevant en moyenne à 8,5 L/mn, on peut donc estimer à environ 15 mgr la dose de 5HT inhalée.

d) Nous utilisons la 5HT sous forme de sérotonine (sulfate double de créatinine et de 5 hydroxytryptamine) Sandoz. L'histamine est fournie par *Calbiochem* sous forme de bichlorhydrate. L'Alupent *Boehringer* est le 1 (3,5-Dihydroxyphenil). - 1 Hydroxy - 2 - Isopropylaminoethane en solution à 2 pour cent, tamponnée au pH 3,5 par adjonction d'acide chlorhydrique N./10.

RESULTATS

1) Le Tableau 1 reprend pour chaque sujet normal les valeurs de résistance dynamique pulmonaire mesurées avant et après

Fig. 3.

Les conditions d'enregistrement et la disposition de ceux-ci sont identiques à celles de la Fig. 2. Dans ce cas, l'inhalation d'une forte dose de 5 HT détermine des modifications du barogramme buccal comparables à celles succédant à l'inhalation d'histamine. De même, les signes d'asynchronisme ventilatoire disparaissent à la suite de l'administration d'un bronchodilatateur (Alupent®).

TABLEAU I

Résistance dynamique pulmonaire mesurée chez des sujets normaux avant et après l'administration d'un aerosol de 5 Hydroxytryptamine à 2 pour cent, pendant 5 minutes.

Sujets	Résistance Dynamique Pulmonaire (cm H ₂ O/L/sec)		
	Contrôle avant	5 Hydroxytryptamine Aerosol 2% pendant 5 mn (15 mgr)	
		après 1 mn	après 5 mn
1. B.R.	2,2	2,3	2,3
2. M.L.	2,6	2,9	2,7
3. D.G.	1,9	2,0	2,1
4. J.J.	2,1	2,1	2,2
5. L.J.	2,6	2,8	2,6
6. L.R.	4,4	4,5	4,5
7. S.M.	3,6	3,6	3,7
8. D.F.	1,3	1,4	1,4
9. B.S.	2,3	2,4	2,3
10. A.P.	2,2	2,4	2,3
11. T.A.	3,6	3,7	3,6
12. B.N.	2,4	2,5	2,5
13. D.T.	2,3	2,3	2,4
14. W.R.	3,5	3,5	3,5
15. B.B.	2,6	2,4	2,4
16. J.L.	1,3	1,3	1,2
17. H.G.	2,1	1,9	1,9
18. D.V.	3,9	3,6	3,7
19. K.T.	1,5	1,4	1,5
20. D.L.	3,4	3,4	3,3
21. R.S.	2,6	2,4	2,4
22. L.L.	1,6	1,5	1,5
23. Z.L.	1,9	1,9	1,8
24. B.R.	2,7	2,5	2,4
25. D.S.	2,9	2,7	2,7
26. L.D.	3,4	3,2	3,2
Moyennes	2,56	2,51	2,54

l'inhalation de 15 mgr de 5HT. Les variations de ce paramètre sont faibles et s'effectuent, dans des proportions comparables, dans le sens soit d'une discrète augmentation, soit d'une légère diminution par rapport aux valeurs de contrôle.

Les moyennes des résultats obtenus avant et après administration de 5HT (respectivement après 1 et 5 mn) s'avèrent ainsi pratiquement identiques.

2) L'inhalation de 5HT n'a amené un asynchronisme ventilatoire que chez deux asthmatiques (Tableau 2). Chez les 9 restants, le calibre bronchique n'a subi aucune modification significative. Par contre, l'inhalation d'histamine a entraîné chez tous ces sujets un asynchronisme ventilatoire, témoignant d'un bronchospasme net. Les doses actives d'histamine sont en moyenne 12 fois inférieures à celles encore inefficaces de 5HT.

TABLEAU 2

Comparaison de l'activité bronchoconstrictrice de l'Histamine et de la 5-Hydroxytryptamine chez des sujets asthmatiques.

Sujets	Histamine		5 hydroxytryptamine	
	Dose mgr.	Apparition d'un asynchronisme ventilatoire	Dose mgr.	Apparition d'un asynchronisme ventilatoire
1. G.A.	0,32	+	15,00	o
2. D.G.	5,20	+	15,00	o
3. T.G.	1,00	+	15,00	o
4. G.J.	0,80	+	11,20	+
5. J.G.	0,80	+	15,00	o
6. W.M.	1,20	+	15,00	o
7. B.A.	0,64	+	15,00	o
8. M.J.	0,32	+	15,00	o
9. V.T.F.	1,20	+	15,00	o
10. V.J.	1,20	+	15,00	o
11. A.R.	0,64	+	14,40	+
Moyennes	1,21	100%	14,60	18%

DISCUSSION

Alors que chez les sujets normaux, l'histamine provoque une augmentation de résistance dynamique pulmonaire qui atteint en moyenne 30 pour cent de la valeur de contrôle (Marcelle 1963), la 5HT inhalée à dose deux fois plus forte, ne dé-

termine aucune variation appréciable. Cette constatation est en accord avec d'autres auteurs (*Herxheimer* 1953 b, *Michelson & Hollander* 1956, *Panzani & Pascal* 1961). La 5HT est donc dépourvue d'activité bronchoconstrictrice chez les individus sains.

Chez les asthmatiques, l'action bronchospastique de cette amine est également moindre que celle de l'histamine: elle apparaît moins fréquemment et ne se manifeste que pour des doses plus importantes. Cette observation confirme les résultats de *Panzani & Pascal* (1961) mais s'oppose à ceux de *Herxheimer* (1953 b). Selon ce dernier, chez les asthmatiques, la 5HT serait douée d'une activité bronchospastique comparable à celle de l'histamine et de l'acétylcholine. Toutefois, cet auteur n'a examiné que 6 sujets au moyen de techniques spirométriques moins précises que celle de l'interruption du courant aérien dans l'appréciation des variations du calibre bronchique.

Par ailleurs l'activité bronchomotrice de la 5HT semble liée à l'espèce animale: elle apparaît intense chez le cobaye (*Herxheimer* 1953 a, *Bhattacharya* 1955) et nette chez le chat (*Comroe et coll.* 1953); au contraire, elle est nulle chez le chien (*Douglas & Toh* 1953). Chez l'homme sensibilisé, elle s'avère faible et inconstante tandis qu'elle est nulle chez l'homme normal.

Cette activité sélective pourrait être en rapport avec les mécanismes destructeurs de cette amine (*Magali et coll.* 1956) dont l'efficacité serait variable selon l'espèce animale et peut-être d'un individu à l'autre. Cette dernière hypothèse pourrait expliquer la faible fréquence du bronchospasme résultant de l'inhalation de 5HT contrairement à l'hyperréactivité bronchique des asthmatiques vis-à-vis de l'histamine.

Le rôle de la 5HT dans les réactions bronchiques de nature allergique apparaît beaucoup moins probable que celui de l'histamine, sinon nul. Les épreuves de provocation bronchique au moyen d'histamine décèlent donc le terrain asthmatique avec plus de sûreté que les épreuves utilisant la 5HT.

RESUME

Les variations de calibre bronchique de sujets sains et asthmatiques sont appréciées au moyen de la méthode de l'interruption du courant aérien à la suite de l'inhalation d'aérosols de 5HT et d'histamine.

Contrairement à l'histamine, la 5HT ne possède aucune activité bronchoconstrictrice appréciable chez l'individu normal. Chez les sujets asthmatiques, cette activité est également réduite comparativement à celle de l'histamine. L'inhalation d'histamine, en tant que test pharmacodynamique du terrain asthmatique, apparaît donc plus significative.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Bhattacharya, B. K.*: A pharmacological study of the effect of 5HT and its antagonists on the bronchial musculature. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 103, 357, 1955.
2. *Clements, J. A., Sharp, J. T., Johnson, R. P. & Elan, J. O.*: Estimation of pulmonary resistance by repetitive interruption of airflow. *J. Clin. Invest.* 38, 1262, 1959.
3. *Comroe, J. H., van Lingen, B., Stroud, R. C. & Roncoroni, A.*: Reflex and direct cardiopulmonary effects of 5-OH-tryptamine (sérotonine). Their possible role in Pulmonary embolism and coronari thrombosis. *Am. J. Physiol.* 173, 379, 1953.
4. *Dautrebande, L.*: Studies on aerosols, V.R. 530, AEC Research and Development Report. Office of Technical Services, Department of Commerce, Washington, 1958.
5. *Davidson, J., Sjoerosma, A., Loomis, L. N. & Udenfriend, S.*: Studies with the serotonin precursor 5. hydroxytryptophane in experimental animals and man. *J. Clin. Invest.* 36, 1594, 1957.
6. *Douglas, W. W. & Toh, C. C.*: The respiratory stimulant action of 5 hydroxytryptamine (Serotonin) in the dog. *J. Physiol.* 120, 311, 1953.
7. *Erspamer, V.*: 5 Hydroxytryptamine and related substances in *Handbuch der Sp. Pharmabiol.* (E.W.). XVIII b. *Springer* ed. New York, Hudley, 1966.
8. *Fleisch, A.*: Le pneumotachographe. *Helv. Physiol. Acta*, 14, 363, 1956.
9. *Herxheimer, H.*: The bronchial reaction of Guinea-pigs to 5HT (serotonine). *J. Physiol.* (a), 120, 65 p., 1953. Further observations on the influence of 5HT on bronchial function. *J. Physiol.* (b), 122, 49 p., 1953.
10. *Humphrey, J. H. & Jacques, R.*: The release of histamine and 5HT (serotonine) from platelets by antigene—Antibody reaction (*in vitro*). *J. Physiol.* 128, 435, 1955.

11. *Jeker, R. & Wyss, F.*: Vergleichende Bronchialwiderstaandsmessungen mit des Verschleissdruck- und Oesophagusdruckmethode. *Helv. Med. Acta* 19, 383, 1952.
12. *Lecomte, J.*: Rôle de la 5HT dans la pathogénie des réactions allergiques. *Acta Allergol. suppl.* 7, 81, 1960.
13. *Magali, S. I., Stefanini, S. & Smith, F. E.*: Vasopressor effect of 5HT creatinin sulfate in man. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 92, 433, 1956.
14. *Marcelle, R.*: Aerosol d'histamine et résistance dynamique pulmonaire de l'homme. *Int. Arch. Allergy* 22, 45, 1963.
15. *Mead, J. & Whittenberger, J. L.*: Evaluation of airway interruption technique as a method for measuring pulmonary airflow resistance. *J. Appl. Physiol.* 6, 408, 1954.
16. *Michelson, A. L. & Hollander, W.*: The effect of serotonin on respiration in asthmatic subjects. *J. Clin. Invest.* 35, 724, 1956.
17. *Otis, A. B. & Proctor, D. F.*: Measurement of alveolar pressure in human subjects. *Amer. J. Physiol.* 152, 106, 1948.
18. *Panzani, R. & Pascal, N.*: L'action de la 5 hydroxytryptamine (serotonine) en aerosols chez les asthmatiques. *Int. Arch. Allergy* 18, 199, 1961.
19. *Petit, J. M., Marcelle, R., Troquet, J. & Damoiseau, J.*: Caractéristiques techniques d'un interrupteur de courant aérien. *Rev. Franc. Et. Clin. Biol.* 8, 303, 1963.
20. *Petit, J. M., Marcelle, R. & Troquet, J.*: Quelques exigences techniques des mesures de résistance dynamique pulmonaire par interruption du courant aérien au cours des tests de provocation. *Acta Tub. Pneum. Belg.* 53, 194, 1962.
21. *Petit, J. M., Marcelle, R., Pirnay, F., Damoiseau, J. & Boccar, M.*: Intérêt comparé des méthodes d'interruption du courant aérien à un ou deux temps pour la mise en évidence de l'asynchronisme ventilatoire. *Acta Tub. Pneum. Belg.* 55, 283, 1964.
22. *Thorson, A., Björck, G., Björkman, F. & Waldenström, J.*: Malignant carcinoid of small intestine. *Amer. Heart J.* 47, 795, 1954.
23. *von Neergaard, R. & Winz, R.*: Die Messung der strömungswiderstände in den Atemwegen des Menschen insbesondere bei Asthma und Emphysem. *Z. Klin. Med.* 105, 51, 1927.
24. *Waldenström, J. & Ljungberg, E.*: Studies on the functional influence from metastasing carcinoid tumours and their possible relation to interamine production. *Acta Med. Scand.* 152, 293, 1955.

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.