

Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie Médicales
(Prof. H. Van Cauwenberge), Université de Liège, Belgique.

INFLUENCE D'UN INHIBITEUR DE L'HISTIDINE DECARBOXYLASE SUR L'HISTAMINO-LIBERATION PRODUITE CHEZ L'HOMME PAR L'INJECTION INTRADERMIQUE DE 1935 L ET LA REACTION ANAPHYLACTIQUE LOCALE

Par

M. RADERMECKER¹

L'histamine tissulaire des mammifères provient en partie de la décarboxylation de l'histidine grâce à un enzyme spécifique. Cette histidine décarboxylase découverte depuis longtemps chez l'animal (*Werle* 1936; *Holtz et coll.* 1937) n'a été reconnue que récemment chez l'homme (*Hartman et coll.* 1961). Un dérivé de la benzyl-1-isoquinoléine, le 554 L², administré par voie orale au cobaye, s'est révélé inhibiteur de l'histidine décarboxylase et capable de diminuer le stock d'histamine endogène de cet animal (*Parrot et coll.* 1959).

Sur la base de ces observations, ce produit a été utilisé comme traitement symptomatique des maladies allergiques. Il est dénué de toute toxicité et paraît efficace dans la plupart des affections atopiques répondant aux critères de l'hypersensibilité de type immédiat (*Castelain* 1963; *Genevrier et coll.* 1964; *Besson* 1964). L'objet de la présente note est de vérifier si le 554 L peut diminuer la teneur en histamine de la peau de l'homme. Dans ce but, nous avons étudié, chez ce dernier, l'in-

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

² Hypostamine *Promedica*.

fluence de ce médicament sur l'histamino-libération provoquée par l'injection intradermique de 1935 L et par la réaction anaphylactique locale déterminée par l'introduction de divers allergènes dans la peau d'individus sensibilisés.

MATERIEL ET METHODES

Notre étude porte sur 16 individus normaux et 8 asthmatiques présentant des réactions cutanées nettement positives à différents pneumallergènes. L'âge des sujets varie de 17 à 55 ans.

Nous avons utilisé:

1. le 1935 L¹ (4'4 dihydro-4 (4'oxyphényl)-4 (3"méthyl-4"oxyphényl butylamine 2), en solution à 10^{-3} dans le liquide physiologique.

2. le *dichlorhydrate d'histamine*, en solution à $0,5 \times 10^{-4}$ dans le liquide physiologique.

3. des solutions pour tests intradermiques: mélange de pneumallergènes A₁ et A₂ Bencard.

4. le 554 L² (2 méthyl 6-7 méthylènedioxy 8 méthoxy 1 (4'-5'-6' triéthoxy 7' aminophthalidyl) 1-2-3-4 tétrahydroisoquinoléine), en comprimés dosés à 100 mg.

Nous administrons par voie intradermique aux sujets normaux, 0,02 ml et 0,1 ml de la solution à 10^{-3} de 1935 L, soit respectivement 20 et 100 µg. En plus de l'histamino-libérateur, les patients allergiques reçoivent: 0,02 ml de la solution à $0,5 \times 10^{-4}$ d'histamine et 0,03 ml des solutions A₁ et A₂ de pneumallergènes auxquels ils sont sensibilisés.

Les injections sont pratiquées dans un ordre constant au niveau de l'avant-bras gauche. La lecture de la réaction cutanée est réalisée environ 15 minutes plus tard.

Les sujets reçoivent alors, à l'exclusion de toute autre médication, oralement et pendant au moins 24 heures, 3 à 6 comprimés de 554 L, régulièrement répartis sur le nyctémère. Deux à trois heures après la dernière ingestion de 200 mg de ce médicament, les mêmes injections sont pratiquées dans le derme de l'avant-bras opposé et selon le même ordre.

La réponse cutanée, avant et après administration de 554 L, est estimée par la mesure (en mm) du diamètre moyen de l'oedème et de l'érythème.

La signification des différences existant entre les moyennes arithmétiques des résultats observés est appréciée par le test de Student-Fisher. Sont retenues comme significatives des variations correspondant à un $P < 0,05$.

¹ Fourni gracieusement par les Laboratoires *Labaz* s. a; Bruxelles.

² Nous remercions vivement les Laboratoires *Promedica* pour le don des échantillons nécessaires.

R E S U L T A T S

Les réactions cutanées individuelles au 1935 L, à l'histamine et aux pneumallergènes ainsi que leur moyenne arithmétique avant et après l'administration de 554 L sont représentées dans les tableaux I et II, respectivement pour les sujets normaux et les patients asthmatiques.

TABLEAU I
Influence du 554 L sur la réaction cutanée produite chez l'homme normal par l'injection intradermique de 20 µg et de 100 µg de 1935 L.

1935 L (Sol 10 ⁻³)	Avant 554 L				Après 554 L			
	0,02 ml		0,1 ml		0,02 ml		0,1 ml	
	P*	E*	P*	E*	P*	E*	P*	E*
Sujets								
1	14	48	16	50	11	48	12	43
2	10	46	14	47	10	50	13	47
3	9	16	13	20	9	16	15	25
4	13	56	17	59	9	46	14	49
5	12	44	16	53	11	46	12,5	43
6	15	46	16	46	12	40	14	47
7	16	33	19	50	14	45	17	40
8	12	50	14	52	13	40	17	55
9	14	46	16	42	12	47	18	55
10	13	32	13	36	10	37	12	39
11	12	37	20	48	10	48	13	49
12	17	43	20	43	13	50	17	48
13	11	55	25	75	15	57	14	52
14	11	40	12	40	11	31	12	36
15	10	35	13	40	13	37	15	41
16	12	45	12	48	12	60	17	66
Moyenne	12,5	42	16	46	11,5	43,6	14,5	46
σ en mm	± 2,1	± 9,5	± 3,4	± 11,1	± 1,7	± 10	± 2	± 9
P					0,13	0,68	0,13	1

* Diamètre moyen exprimé en mm.

La réponse du tégument, dans les deux groupes considérés, à une même dose d'histamine ou d'histamino-libérateur, présente de grandes fluctuations d'un individu à l'autre, comme en

atteste la valeur élevée de la déviation standard. Les moyennes des résultats observés après traitement par le 554 L ne sont pas statistiquement différentes des valeurs initiales. Chez l'homme donc, le 554 L ne modifie généralement pas la réponse cutanée provoquée par le 1935 L, par l'histamine et par la réaction antigène-anticorps intradermique.

TABLEAU II
*Influence du 554 L sur les réactions cutanées
de l'homme asthmatique, à l'injection intradermique de 1935 L, d'histamine
et de divers pneumallergènes.*

	Sujets	1935 L (100 µg)		A ₁		A ₂		Histamine (1 µg)	
		P*	E*	P*	E*	P*	E*	P*	E*
Avant 554 L	A	13	50	10	36	11	43	9	37
	B	12	43	11	39	—	—	10	41
	C	—	—	17	44	12	41	—	—
	D	16	59	8	45	11	57	9	39
	E	14	43	13	40	11	48	10	45
	F	12	53	10,5	53	10	49	9	47
	G	14	40	8	32	12	33	11	36
	H	16	50	8	35	8	30	9	38
	Moyenne	13,8	48,2	10,6	40,5	10,7	43	9,5	40,4
	σ en mm	± 1,5	± 6,1	± 2,9	± 6,2	± 1,6	± 8,6	± 0,7	± 3,8
Après 554 L	A	13	50	8	36	10	37	10	43
	B	11	47	12,5	48	—	—	8	42
	C	—	—	8	42	11	47	—	—
	D	20	57	15	64	8	48	11	50
	E	16	44	10	35	9	36	11	36
	F	14	50	12	55	13	49	9	40
	G	14	49	9,5	30	10	36	12,5	36
	H	14	45	8	32	9	32	10	41
	Moyenne	14,5	48,8	10,3	42,7	10	40,7	10,2	41
	σ en mm	± 2,6	± 3,9	± 2,4	± 11,2	± 1,2	± 6,4	± 1,4	± 4,4
P		0,61	0,84	0,8	0,61	0,27	0,54	0,61	0,76

* Diamètre moyen exprimé en mm.

DISCUSSION

L'histamine endogène est normalement présente, en plus ou moins grande quantité, dans tous les organes des mammifères. Elle est particulièrement abondante dans les couches cellulaires en contact avec le milieu extérieur (peau, poumon, intestin). Chez le rat notamment, la peau est le tissu le plus riche en histamine (*Halpern et coll.* 1961). La presque-totalité de l'histamine tissulaire est concentrée sous une forme inactive dans les granules des mastocytes (*Riley* 1959). Elle peut être libérée entre autres soit par des protéases activées au cours de la réaction antigène-anticorps (*Schild et coll.* 1951), soit par de nombreuses substances dites histamino-libératrices. Parmi celles-ci, le 1935 L s'est révélé très actif chez l'homme, tant en injection intradermique qu'administré par voie générale (*Le-comte* 1957).

Il est actuellement certain que l'histamine des tissus provient de la décarboxylation de l'histidine, grâce à un enzyme spécifique: l'histidine décarboxylase (*Schayer* 1952). Cette dernière peut être inhibée par de nombreux corps dont le D catéchol et les flavonoïdes, mais *in vitro* seulement. Le 554 L s'avère par contre également actif chez l'animal *in vivo*. En effet, si un cobaye reçoit du 554 L, l'activité histidine décarboxylase d'un broyat de ses reins diminue environ de moitié, la teneur en histamine de ses tissus est fortement réduite et l'iléon des animaux ainsi traités ne répond plus à l'action d'un libérateur d'histamine (*Parrot et coll.* 1959). Ces effets sont maximum environ 3 heures après l'ingestion de 100 mg de 554 L.

Il faut cependant remarquer que la quantité de médicament administrée à l'animal est, par kilo de poids, beaucoup plus forte que celle utilisée dans le traitement des maladies allergiques et dans notre expérimentation.

Nos résultats nous permettent donc de conclure que, chez l'homme, le 554 L à la dose de 300 à 600 mg par jour, ne modifie pas le stock d'histamine endogène de la peau. Les effets de ce produit, observés chez l'animal, ne semblent pas

pouvoir être invoqués pour expliquer certains succès thérapeutiques obtenus chez l'homme.

RESUME

L'histamine tissulaire des mammifères provient presque exclusivement de la décarboxylation de l'histidine, grâce à un enzyme spécifique.

Le 554 L, inhibiteur *in vivo* de cette histidine décarboxylase, diminue le stock d'histamine endogène du cobaye auquel il est administré.

Chez l'homme, par contre, il ne modifie pas les réactions cutanées dues à l'histamino-libération provoquée par l'injection intradermique de 1935 L et de différents allergènes chez des individus sensibilisés.

Les faits observés chez l'animal ne semblent donc pas pouvoir être extrapolés à l'homme pour expliquer les succès obtenus avec ce médicament dans la lutte contre les maladies allergiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Besson, J.: Etude de l'action d'un hypohistaminémiant de synthèse (554 L). *Génie Médical* n° 201, 1964.
- Castelain, P. J.: Etude clinique de l'action d'un inhibiteur de l'histidine-décarboxylase (L 554) sur certaines manifestations allergiques. *Marseille Médical* 2, 1-9, 1963.
- Genevriér, R., Claude, M., Toutée, F. & Choquet, P. H.: Les hypohistaminémiants de synthèse dans le traitement des rhinites allergiques. *Semaine des Hôpitaux* 17, 1054-1056, 1964.
- Halpern, B. & Neveu, Th.: Comparaison de la répartition tissulaire de l'histamine endogène et exogène. *J. de Physiol.* 53, 360, 1961.
- Hartman, W. J., Clark, W. G. & Cyr, S. D.: Histidine decarboxylase activity of basophils from chronic myelogenous leukemic patients. Origin of blood histamine. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)* 107, 123-125, 1961.
- Holtz, P. & Heise, R.: Über die Entstehung von Histamin aus Histidin durch Ascorbinsäure und Sulfhydrylkörper. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 186, 269, 1937.
- Lecomte, J.: Libération of endogenous histamine in man. *J. Allergy* 28, 112, 1957.
- Parrot, J. L. & Laborde, Cl.: Inhibition de l'histidine-décarboxylase *in vivo* par certains dérivés de la benzyl-isoquinoléine. *J. Physiol. (Paris)* 51, 546-547, 1959.

- Riley, J. F.*: The mast cells, Livingstone, éd. Edinburgh, 1959.
- Schayer, R. W.*: Biogenesis of Histamine. J. Biol. Chem. 199, 245-250, 1952.
- Schild, H. O., Hawkins, D. F., Mongar, J. L. & Herzheimer, H.*: Reactions of isolated human asthmatic lung and bronchial tissue to a specific antigen. Lancet 2, 376, 1951.
- Werle, E.*: Über die Bildung von Histamin aus Histidin durch Tierisches Gewebe. Biochem. Z. 288, 292, 1936.

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.