

(Institut Léon Fredericq - Physiologie. Prof. J. Lecomte,
Université de Liège, Belgique.

REACTIONS BRONCHOMOTRICES DE L'HOMME SAIN APRES BLOCAGE DES RECEPTEURS β ADRENERGIQUES

Par

R. MARCELLE*, R. BOTTIN, J. JUCHMES & J. LECOMTE

Les malades asthmatiques présentent une hypersensibilité de la musculature lisse des bronches aux agents bronchoconstricteurs: acétylcholine, histamine, bradykinine et 5-hydroxytryptamine. Cette hypersensibilité élective se traduit soit par un abaissement de la concentration liminaire des substances bronchomotrices soit par une augmentation de l'intensité de leur action locale, lorsqu' on la compare, dose pour dose, à celle qu'elles exercent chez les individus normaux (*Marcelle* (5), *Lecomte et al.* (4), *Marcelle et al.* (7, 9)). Elle caractérise le terrain asthmatique. L'origine et la nature de cette hypersensibilité ne sont pas encore élucidées. S'agit-il de mécanismes ou centraux ou ganglionnaires? Faut-il l'interpréter comme une modification intrinsèque de la réactivité des fibres musculaires lisses? Est-elle acquise ou innée?

Les fibres bronchiques lisses de l'homme ou normales (*Marcelle & Petit* (6)) ou hypersensibles (*Petit & Marcelle* (13)) sont relâchées par l'isopropylnoradrénaline, ce qui implique qu'elles sont porteuses de récepteurs adrénergiques de type β et qu'elles sont susceptibles de réagir par un relâchement lors de la stimulation des fibres post-ganglionnaires orthosympathiques correspondantes ou lors de l'excitation de la médullo-surrénale. Cette bronchodilatation trouve d'ailleurs

* Chercheur qualifié du Fonds National de la Recherche Scientifique.

emploi thérapeutique quand il s'agit de couper les crises asthmatiques. Le blocage des récepteurs β par des agents inhibiteurs sélectifs, en supprimant toute possibilité de bronchodilatation réflexe ou homéostasique, peut-il démasquer un effet bronchopastique d'origine parasympathique ou provoquer une augmentation de la réactivité musculaire lisse aux substances constrictrices aboutissant à la création d'un état d'hypersensibilité comparable à celle que présentent les sujets asthmatiques?

C'est ce que nous avons recherché, au cours de ce travail, tout en vérifiant les nombreuses opinions formulées jusqu'à présent au sujet de ces mêmes hypothèses.

TECHNIQUES

1. Nos recherches se sont poursuivies chez 67 adultes normaux, pour la plupart de sexe masculin, âgés de 20 à 47 ans. Aucun ne présente d'antécédents allergiques avérés.

2. Les résistances dynamiques ont été calculées en déterminant les pressions intra-pulmonaires à l'aide de la technique de l'interruption instantanée du débit aérien, couplée à l'enregistrement pneumotachographique simultané de ce même débit. Les détails de l'appareillage mis en oeuvre, notamment les caractéristiques de l'interrupteur, ont déjà été décrits (*Petit et al.* (11, 12), *Marcelle & Petit* (6)). Nous n'y reviendrons pas ici. Signalons que les résultats fournis par notre technique permettent le calcul direct de la valeur des résistances dynamiques, que l'on mesure de manière continue, pendant la durée même de l'administration, par aérosol, de l'agent bronchomoteur analysé. Ces caractéristiques de notre technique lui confèrent son originalité et sa supériorité sur la plupart de celles qui ont été jusqu'ici mises en oeuvre pour aborder la même étude.

3. L'aérosol est fourni au sujet par l'intermédiaire d'un système sac-boîte. Il est produit par des générateurs type D¹ 24, selon les conditions précisées par *Dautrebande* (2). Celles-ci garantissent la pénétration des micelles dans la profondeur de l'arbre respiratoire et leur captation par les structures bronchiques étudiées. De cette manière, 1, 85 ml de la solution est dispersé par 100 d'air. Connaissant la concentration de la solution utilisée, on détermine aisément la dose de substance inhalée en calculant le volume inspiré.

4. Les essais sont poursuivis de la manière suivante: le sujet, au repos depuis au moins une heure, est examiné en position assise. Il respire d'abord à travers l'interrupteur de courant aérien, l'air atmosphérique contenu dans l'un des ballons du système sac-boîte, afin de s'adapter à l'appareillage. Après détermination des résistances dynamiques pulmonaires dans ces conditions de contrôle, le sujet est connecté par une simple manœuvre de valve à un deuxième sac contenant

l'aérosol dont on étudie les effets. Selon l'expérience en cours, il pourra être mis en communication sans temps perdu avec un troisième ou un quatrième aérosol, ou encore ramené à l'inhalation d'air atmosphérique.

L'ensemble de ces déterminations dont on observe l'évolution de manière continue et immédiate (pression intra-pulmonaire, débit, volume inhalé) dure de 10 à 20 minutes selon le plan suivi pour l'expérience. Les résistances dynamiques sont calculées en établissant le rapport $R = \frac{P}{\dot{V}}$.

5. La suppression de la broncho-dilatation orthosympathique par suite du blocage des récepteurs β , est obtenue par l'inhalation de propranolol. Celui-ci répond au 1-isopropylamino-3-(-1-naphtyloxy) propan-2-ol.HCl. Il est déposé sous le nom d'Inderal par les Laboratoires ICI. Il est considéré, d'un point de vue pharmacologique, comme un antagoniste des effets β adrénergiques sans aucune activité sympathicomimétique intrinsèque. Le produit nous a été fourni gracieusement par la firme ICI que nous remercions. L'isoprotérénol, isopropyl noradrénaline (Aleudrine) nous a été offert par la Maison Boehringer. L'histamine (bichlorhydrate) est de marque Calbiochem; l'acétylcholine, d'origine Ciba.

RESULTS

1. Action propre au propranolol

Nous avons administré à 21 sujets un aérosol à 1 pour cent de propranolol durant 3 minutes. Compte tenu du volume inspiré, la quantité du produit ainsi inhalé atteint en moyenne $\pm 4,8$ mg.

Cette inhalation entraîne, en moyenne une augmentation de 16 pour cent des résistances dynamiques, comparées aux valeurs en conditions témoins. L'augmentation ainsi provoquée est faible par rapport aux valeurs absolues des résistances, qui s'élève à ± 3 cm H₂O/L/sec. Elle est du même ordre de grandeur que celle qui est déclanchée chez les mêmes sujets par l'inhalation d'un aérosol de liquide physiologique (NaCl 0,9 pour cent) ajusté à pH 3,5 par HCl. Cette solution est isopH avec celle de l'Indéral.

Ce dernier, bien toléré par les sujets normaux qui n'accusent aucun signe thoraco-pulmonaire, n'est donc pas à l'origine, aux doses inhalées, d'une modification spécifique des résistances dynamiques au courant aérien.

Afin de décider si les récepteurs β adrénergiques sont alors bloqués, 22 sujets ont respiré à la suite de l'aérosol de pro-

TABLEAU 1
Action sur les résistances dynamiques du propranolol.

Nomenclature des aerosols	Nombre de sujets	Dose inhalée (en mg)	Durée d'inhalation (en minutes)	Effets sur les résistances dynamiques (% des témoins)
NaCl 0,9 %, pH 3,5	9	—	3	+ 18,7
Propranolol	21	± 4,8	3	+ 16
Isoprotérénol	29	± 3,2	2	— 18
Propranolol, puis Isoprotérénol	22	± 4,8 ± 3,2	3 2	0

pranolol un autre dispersat renfermant de l'isopropyl noradrénaline, à 1 pour cent durant 2 minutes: cette inhalation correspond à l'introduction dans les voies pulmonaires de 3,2 mg de l'amine sympathicomimétique. Alors que chez le sujet qui n'a pas reçu d'Indéral, les résistances dynamiques diminuent de - 15 pour cent et que la fréquence cardiaque s'élève de 16 pour cent, le traitement préalable par le propranolol supprime à la fois la broncho-dilatation et la tachycardie provoquées par l'isopropyl noradrénaline (Tableau 1). La dose d'Indéral inhalée est donc suffisante pour assurer le blocage des récepteurs β sur lesquels vient normalement se fixer l'aleudrine.

On doit admettre qu'à doses suffisantes pour bloquer les récepteurs β adrénergiques, aussi bien bronchiques que myocardiques l'Indéral ne modifie pas de manière spécifique le tonus des voies aériennes.

2. *Action du propranolol sur les effets broncho-constricteurs de l'histamine et de l'acétylcholine*

Le blocage des récepteurs β ayant été ainsi contrôlé, nous avons recherché si l'individu traité par cette dose d'Indéral réagit de manière exagérée lors de l'inhalation des agents broncho-constricteurs classiques: histamine et acétylcholine. Nous en avons au préalable établi l'action sur les résistances

TABLEAU 2

Modification de l'action des broncho-constricteurs.

Nomenclature des aerosols	Nombre de sujets	Dose inhalisée (en mg)	Durée d'inhalation (en minutes)	Effets sur les résistances dynamiques (% des témoins)
1. Histamine 1 %	31	8	5	+ 30
Indéral +	11	4.8	3	+ 36
Histamine 1 %		8	5	
2. Acétylcholine 1 %	24	8	5	+ 28
Indéral +	8	4.8	3	
Acétylcholine 5 %		8	1	+ 20

dynamiques à l'aide d'analyses conduites avec la même technique chez d'autres groupes de sujets (*Marcelle* (5), *Marcelle et al.* (7)).

L'ensemble de ces résultats est repris dans le Tableau 2. On peut y lire que l'inhalation préalable d'Indéral ne modifie pas l'intensité de la broncho-constriction induite par l'histamine ou l'acétylcholine. Celle-ci reste, en valeurs absolues, comparable à celle que l'on enregistre chez les témoins non traités.

DISCUSSION

1. L'augmentation des résistances bronchiques induites par le propranolol est peu importante. Elle ne paraît pas spécifique, puisqu'elle est quantitativement analogue à celle que provoque l'inhalation d'une solution saline isotonique de même acidité. Durant cette augmentation des résistances, la bronchodilatation normalement induite par l'isopropyl noradrénaline est ou compensée ou supprimée. On peut toutefois affirmer qu'un blocage des récepteurs β s'est établi puisque l'accélération cardiaque liée à l'inhalation de cette amine est simultanément supprimée (*Dornhorst & Robinson* (3), *Black et al.* (1)). Or la fixation sur les récepteurs β myocardiques suppose que l'Indéral a franchi en quantité suffisante la barrière alvé-

olaire. Toute probabilité existe donc pour que la concentration de ce produit réalisée au niveau des récepteurs bronchiques, soit suffisante et efficace. La dose inhalée est par ailleurs du même ordre de grandeur que celle qui a été injectée par la voie intraveineuse au cours de recherches analogues (*Zaid & Beall* (14), *Ouelette & Reed* (10)).

2. En présence d'un blocage des récepteurs β , l'action broncho-constrictrice de l'histamine et de l'acétylcholine atteint le même ordre de grandeur que chez le sujet non traité: le niveau finalement atteint est identique à celui que provoquent ces agents constricteurs utilisés seuls (*Marcelle* (5); *Marcelle et al.* (7)). On peut estimer que l'on rejoint en chaque circonstance la valeur maximum de la broncho-constriction qu'il est possible d'induire pharmacodynamiquement chez le sujet normal. De toute manière, exprimée en pour cent des valeurs contrôles, cette augmentation pharmacologique des résistances bronchiques est inférieure à celle que l'on mesure chez l'asthmatique soumis aux mêmes inhalations, en dehors de toute administration antérieure d'Indéral (*Marcelle et al.* (7)).

3. De ces résultats négatifs, on peut tirer quelques considérations sur les commandes autonomes de la musculature bronchique chez le sujet normal. Le tonus orthosympathique broncho-dilatateur, associé aux effets analogues de l'adrénalinémie plasmatique ne paraît pas remplir un rôle essentiel. Il en va de même en ce qui concerne le tonus parasympathique, qui ne paraît pas accentué par la paralysie adrénergique. Rappelons que l'atropine n'est pas bronchodilatatrice (*Marcelle et al.* (7)). Il résulte de l'ensemble de ces constatations qu'il est difficile d'admettre que, chez l'asthmatique, l'hypersensibilité de la musculature lisse dépende d'une réduction d'activité, ou congénitale ou acquise, du contrôle orthosympathique.

Que par ailleurs les malades asthmatiques tolèrent difficilement l'Indéral et qu'ils soient particulièrement affectés par son administration implique qu'au cours de cette maladie, une activité compensatoire de nature orthosympathique dilatatrice contribue à l'ouverture de certains conduits bronchiques. Il peut s'agir d'une manifestation homéostasique adrénergique

non spécifique que supprime le blocage des récepteurs β . On peut aussi admettre que les fibres lisses réagissent alors de manière non spécifique par un bronchospasme accentué.

CONCLUSIONS ET RESUME

A la dose de 4,8 mg administrée en aérosol, le propranolol, bloqueur des récepteurs adrénergiques de type β , n'exerce aucune activité broncho-constrictrice spécifique. Il neutralise la dilatation provoquée par l'aleudrine. Il ne potentie pas les effets broncho-constricteurs qu'exercent régulièrement l'histamine et l'acétylcholine.

Le blocage des réactions homéostasiques adrénergiques n'est donc pas suffisant pour créer, une hypersensibilité bronchique analogue à celle qui caractérise la maladie asthmatique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Black, J. W., Crowther, A. F., Shanks, M. G., Smith, L. H. & Dornhorst, A. C.: *Lancet* 1, 1080, 1964.
2. Dautrebande, L.: *Studies on aerosols U. R. 839*. AEC Research and Development Report. Office of Technical Services, Dept. of Commerce, Washington, 1958.
3. Dornhorst, A. C. & Robinson, B. F.: *Lancet* 2, 314, 1962.
4. Lecomte, J., Petit, J. M., Melon, J., Troquet, J. & Marcelle, R.: *Arch. int. Pharmacodyn.* 137, 232, 1962.
5. Marcelle, R.: *Int. Arch. Allergy* 22, 45, 1963.
6. Marcelle, R. & Petit, J. M.: *Int. Arch. Allergy* 23, 167, 1963.
7. Marcelle, R., Petit, J. M., Melon, J. & Troquet, J.: *Int. Arch. Allergy* 26, 215, 1965.
8. Marcelle, R. & Petit, J. M.: *Int. Arch. Allergy* 26, 105, 1965.
9. Marcelle, R., Bottin, R., Juchmes, J. & Petit, J. M.: *Acta Allergologica*, à paraître.
10. Ouellette, J. J. & Reed, C. E.: *J. Allergy* 37, 102, 1966.
11. Petit, J. M., Marcelle, R., Troquet, J. & Melon, J.: *Arch. internat. Physiol. Bioch.* 70, 134, 1962.
12. Petit, J. M., Marcelle, R., Troquet, J. & Damoiseau, J.: *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.* 8, 303, 1963.
13. Petit, J. M. & Marcelle, R.: *Rev. Méd. Liège* 18, 772, 1963.
14. Zaid, G. & Beall, G. N.: *The New England J. Med.* 275, 580, 1966.

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.