

Du Laboratoire de Médecine Expérimentale
(Chef: Dr. B. N. Halpern) de la Clinique Médicale de l'Hôpital Broussais
(Chef: Prof. Pasteur Valléry-Radot), Paris.

RECHERCHES SUR L'ACTION DE DIVERSES SUBSTANCES ANTI-ASTHMATIQUES ET ANTISPASMODIQUES SUR LE BRONCHO- SPASME EXPERIMENTAL¹

PAR

V. AASTED FRANDSEN²

Il est universellement reconnu que la dyspnée se produisant au cours de l'accès d'asthme bronchique est due soit à une contraction spastique de la musculature lisse des bronchioles, soit à l'œdème de la muqueuse, soit encore à l'hypersecretion de mucosités visqueuses. D'après Rackemann (1944) le spasme dans la musculature lisse constitue – en tout cas chez les jeunes – l'élément primordial de l'accès asthmatique. Cette musculature lisse est contrôlée par le système nerveux autonome et on sait qu'une stimulation du système para-sympathique (Dixon & Brodie, 1903) ou l'administration de l'acétylcholine (Alexander & Paddock, 1921, Carmichael & Fraser, 1933) produit une contraction de la musculature, alors que l'excitation du système sympathique (Dixon & Ranson, 1913) ou l'injection d'adrénaline (Thornton, 1932) en provoque le relâchement.

Comme Halpern (1952) l'a signalé, il est singulier de

¹ Ce travail a pu être réalisé grâce à une subvention de la Caisse Nationale de la Sécurité Sociale et la Société Pasteur danoise.

² Adresse: Frederiksberg Hospital, Copenhague D.

constater que dans la thérapie de l'asthme, on trouve que l'adrénaline et ses dérivés se montrent d'une grande efficacité, tandis que l'atropine est presque sans effet dans le traitement de la crise d'asthme. Pourtant les lois pharmacodynamiques qui régissent le comportement du système nerveux autonome démontrent qu'il est plus facile d'arrêter un spasme en inhibant le système nerveux qui détermine le spasme qu'en influençant le système inhibiteur antagoniste. D'après ces lois on pouvait s'attendre à ce que l'atropine eut un effet plus grand que l'adrénaline. Il apparaît également difficile d'expliquer pourquoi la théophylline exerce un effet favorable sur le bronchospasme au cours de l'asthme, car l'effet spasmolytique de cette substance est minime (Halpern & Stiffel, 1952).

Il a paru donc intéressant d'examiner l'effet de l'adrénaline de la théophylline et de l'atropine sur le bronchospasme provoqué *in vivo* et *in vitro* chez le cobaye, soit à l'aide de l'histamine, soit de l'acétylcholine. Les recherches ont inclus également l'action de la papavérine qui est un de nos spasmolytiques les plus puissants agissant directement sur la fibre musculaire lisse.

TECHNIQUE

On a employé pour la détermination du bronchospasme, la méthode introduite par Dixon & Brødle (1903) avec les modifications décrites par Halpern (1942).

Le cobaye (poids environ 300 g.) a été uréthanisé par l'injection intrapéritonéale de 1 g. d'éthyluréthane par kilo. On a introduit une canule permanente dans la veine jugulaire par laquelle les substances étudiées ont été injectées. En outre, on a introduit dans la trachée un cathéter en verre à quatre branches, mis en communication avec une pompe à respiration artificielle de Palmer qui insufflait de 15 à 20 ml. d'air atmosphérique avec une fréquence de 28-30 par minute. Le cathéter trachéal était en outre lié à une résistance élastique et à un manomètre qui enregistrait des oscillations de pression dans le système sur un kymographe tournant lentement.

Après l'installation de la respiration artificielle, on a réalisé un pneumothorax bilatéral afin de soustraire le système de toute influence de la respiration spontanée. Les substances bronchoconstrictrices ont été employées à une dose provoquant un bronchospasme d'amplitude moyenne; la dose moyenne était pour l'acétylcholine de 20,4 et pour l'histamine de 5,1 γ .

Dans la méthode dite « tracheal-chain » on a employé la technique indiquée par Macht & Giu-Ching Ting (1921) avec la modification suivante: Des cobayes d'un poids d'environ 250 g. ont été tués par coup sur la nuque et les poumons avec la trachée ont été enlevés. Sous sérum physiologique la trachée était coupée en petits anneaux qu'on reliait entre eux à l'aide de fil de coton de façon à former une chaîne comprenant de 12 à 15 anneaux. La chaîne a été placée dans un récipient contenant une solution de Ringer oxygénée. La température du bain ambiant était maintenue à 37° C. Au commencement la chaîne est assez fortement contractée mais au bout d'une demi-heure et après des lavages répétés, le relâchement est suffisant pour que l'expérimentation puisse commencer. La contraction et surtout le relâchement se font très lentement. La substance empêchant le bronchospasme a été introduite dans l'appareil une minute avant celle déterminant le bronchospasme.

Les doses ont été choisies pour provoquer des contractions d'amplitude moyenne; la dose moyenne pour l'acétylcholine était de 0,5 γ et pour l'histamine de 0,87 γ .

RÉSULTATS

Les résultats obtenus *in vivo* et *in vitro* sont indiqués sur les tableaux schématiques p. 324-25 où l'inhibition proportionnelle du bronchospasme par les diverses substances spasmolytiques est indiquée en valeurs moyennes.

Les valeurs sont rapportées en système de coordonnées et des courbes d'effet, en fonction de doses, ont été établies; la

dose qui provoque 50 % d'inhibition a été considérée comme l'expression de la puissance de la substance.

Dans les expériences sur bronchospasmes *in vivo* on a trouvé les chiffres suivants :

Dose provoquant 50 % d'inhibition.

De	Vis-à-vis	
	Acétylcholine	Histamine
adrénaline	0,9	0,6
atropine	0,7	35
papavérine	370	200
théophyline	4000	900

Dans les expériences *in vitro* suivant la méthode dite « tracheal-chain » on a trouvé les rapports d'activité suivants :

Dose provoquant 50 % d'inhibition.

De	Vis à-vis	
	Acétylcholine	Histamine
papavérine	26	6,4
théophyline	1000	500

Comme on s'y attendait, il était impossible de déterminer l'effet inhibiteur de l'adrénaline dans la méthode dite « trachealchain », étant donné que l'oxydation rapide de cette substance rendait l'effet très court par rapport aux contractions lentes. Les résultats obtenus avec l'atropine ont été trop variables pour qu'on puisse calculer sa puissance du nombre d'expériences réalisées.

DISCUSSION

Il ressort des expériences rapportées que l'adrénaline est la substance la plus efficace et que le théophyline est la substance la moins puissante à l'égard du bronchospasme ; l'atropine et la papavérine occupent une position intermédiaire excepté contre le spasme provoqué par l'acétylcholine où l'atropine et l'adrénaline sont également efficaces.

Inhibition du bronchospasme « in vivo ».

Théophylline	Inhibition en pour 100 de			
	Acétylcholine		Histamine	
Dose en mg				
0,6	0	(3)	39	(5)
1,2	1,5	(4)	67	(4)
2,5	34	(9)	77	(9)
5	60	(9)	86	(8)
10	80	(9)	95	(8)
Papavérine				
0,15	9	(5)	44	(5)
0,3	40	(7)	65	(8)
0,6	100	(8)	85	(7)
1,2	—	—	100	(6)
Adrénaline				
0,15	15	(3)	0	(3)
0,3	24	(6)	28	(5)
0,6	33	(8)	48	(8)
1,2	65	(9)	76	(8)
2,5	91	(10)	95	(9)
Atropine				
0,3	20	(5)		
0,6	43	(6)		
1,2	92	(8)		
2,5	100	(5)		
10			0	(5)
25			41	(7)
50			70	(8)
100			92	(8)

Si l'on compare ces résultats expérimentaux avec ceux obtenus par Herschfuss et al. (1951) on trouvera qu'ils concordent d'une manière satisfaisante malgré le fait que ces auteurs ont réalisé leurs expériences sur l'homme. Ces auteurs ont déterminé la baisse de la capacité vitale chez l'homme après injection intraveineuse d'histamine et de métacholine, et ont cherché à empêcher cette chute à l'aide de diverses substances antiasthmiques. Ils ont trouvé que l'atropine était efficace contre le spasme provoqué par le métacholine, et à un bien moindre degré contre le spasme provoqué par l'hista-

Inhibition du bronchospasme in vitro (tracheal-chain).

Théophylline	Inhibition en pour 100 de	
	Acétylcholine	Histamine
Dose en mg		
0,5		50 (8)
0,8	23 (8)	
1	50 (8)	81 (8)
2	76 (8)	100 (8)
3	83 (6)	
Papavérine		
0,006		47 (5)
0,012	32 (7)	85 (6)
0,025	61 (7)	
0,06	100 (7)	100 (6)

Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'expériences.

mine. En outre ils ont obtenu un bon effet avec l'adrénaline dans les deux sortes de bronchospasmes, alors que l'aminophylline ne montrait qu'un effet assez faible, son action étant avérée meilleure contre le spasme histaminique qu'à l'égard de l'acétylcholine.

Cependant, si l'on compare ces résultats avec les effets cliniques, on s'aperçoit qu'il n'y a pas ce parallélisme entre les résultats expérimentaux et les résultats thérapeutiques. Cependant, s'il est vrai que l'adrénaline reste la substance inhibitrice la plus efficace contre le bronchospasme aussi bien dans les essais sur l'animal que dans la clinique, il reste néanmoins vrai que l'atropine et le papavérine, qui sont sans effet en clinique, se montrent doués d'un effet antispasmodique plus fort que la théophylline sur les bronches. Et la théophylline est un de nos meilleurs remèdes antiasthmatiques!

La théorie émise par Young & Gilbert (1943), suivant laquelle l'effet du théophylline serait de nature purement spasmolytique, ne peut donc pas être maintenue sans réserves. Pour expliquer l'effet thérapeutique de la théophylline, il faut prendre en considération d'autres facteurs, et dans cet ordre d'idées on peut imaginer un effet central ou peut-être une modification circulatoire, comme il a été proposé par Osgood

& Ehret (1943). Il ne semble cependant pas qu'on n'ait trouvé encore d'explication satisfaisante de l'action de la théophyllamine dans l'asthme.

On peut supposer qu'une autre explication, sans doute la plus vraisemblable, du désaccord entre les résultats cliniques et expérimentaux se laisse relever de la différence patophysiologique. Le spasme provoqué par l'histamine et l'acétylcholine n'est pas comparable sans doute dans son mécanisme avec l'accès asthmatique. Les facteurs déterminants dans le bronchospasme asthmatique sont probablement beaucoup plus compliqués.

RÉSUMÉ

On a examiné l'effet de diverses substances antiasthmatiques et antispasmodiques sur le bronchospasme provoqué expérimentalement chez le cobaye.

On a constaté que l'adrénaline était la substance la plus efficace; viennent ensuite, par ordre décroissant, l'atropine, la papavérine et le théophylline.

BIBLIOGRAPHIE

- Alexander, H. L. & R. Paddock:* Arch. int. med. 27, 184, 1921.
Carmichael, E. A. & F. R. Fraser: Heart 16, 263, 1933.
Dixon, W. E. & T. G. Brodie: J. Physiol. 29, 125, 1903.
Dixon, W. E. & S. W. Ranson: ibid. 45, 413, 1913.
Halpern, B. N.: Arch. internat. Pharm. & Therap. 68, 339, 1942.
 — Communic. person. 1952.
Halpern, B. N. & C. Stiffel: Communic. person. 1952.
Herschfuss, J. A., H. J. Rubitsky, J. F. Beakey, E. Bresnik, L. Levinson & M. S. Segal: Int. Arch. of Allergy 2, 97, 1951.
Macht, D. I. & Giu-Ching Ting: J. Pharmacol. 18, 373, 1921.
Osgood, H. & F. E. Ehret: J. Lab. & Clin. Med. 28, 1415, 1943.
Rackemann, F. M.: J. Allergy 15, 249, 1944.
Young, R. H. & R. P. Gilbert: J. Allergy 12, 235, 1941.

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.