

(Institut Léon Fredericq, Physiologie) Université de Liège, Belgique.

SUR L'ACTIVITE ANTIANAPHYLACTIQUE
D'UN DERIVE DU THIOXANTHENE
(BP 400 SANDOZ) CHEZ LE LAPIN

Par

J. LECOMTE

Le choc anaphylactique du Lapin se présente comme une réaction de sensibilisation généralisée particulièrement complexe intéressant en ordre principal les artérioles pulmonaires, les territoires vasculaires périphériques, la dynamique ventilatoire ainsi que certains éléments figurés du sang. Il s'explique par une obstruction du lit artériolaire pulmonaire, entraînant la stagnation de la masse sanguine circulante dans l'aire de retour, ventricule droit y compris. S'y associe une réduction importante du débit cardiaque, elle-même cause de la chute de la pression artérielle générale (*Merchie et al.* 1965).

Le déterminisme auto-pharmacodynamique du choc anaphylactique du Lapin n'est pas encore élucidé. Parmi les substances endogènes qui y participent, aucune d'entre elles ne peut reproduire, lors de son injection intraplasmatique isolée, l'ensemble du tableau symptomatique déclenché *in vivo* par l'union de l'antigène avec les anticorps auxquels il a donné naissance. En outre, les antagonistes les plus puissants soit de l'histamine soit de la 5-hydroxytryptamine n'inhibent pas la chute de la pression artérielle générale, caractéristique essentielle des lésions fonctionnelles anaphylactiques. De même, les substances qui suppriment l'hypotension induite par la bradykinine et la kallidine, tels certains dérivés de la phénylbutazone (*Lecomte* 1966) et l'homochlorcyclizine (*Troquet & Lecomte*

1961) ne font disparaître qu'une partie des symptômes du choc. D'où les deux voies principales qui s'offrent à l'interprétation du collapsus immédiat de sensibilisation: a) la conception dite mécanique où le blocage artériel pulmonaire est considéré comme le résultat d'une obstruction embolique des artérioles correspondantes, suite à la formation des agrégats protéiques antigène-anticorps garnis de thrombocytes; elle ne nous paraît pas devoir être retenue (*Lecomte* 1966); b) la conception dite polypharmacodynamique, qui explique le même obstacle par l'action vasoconstrictrice pulmonaire conjuguée de l'histamine, de la bradykinine, des polypeptides apparentés et de la 5-hydroxytryptamine. Les conséquences circulatoires de cette vasoconstriction sont encore aggravées par le pouvoir vasodilatateur périphérique de ces médiateurs.

Selon cette dernière conception, améliorerait ou ferait disparaître les répercussions cardiovasculaires du choc anaphylactique, tout agent pharmacodynamique qui s'opposerait aux effets moteurs synergiques exercés par l'ensemble des substances libérées par les phases initiales du conflit immunologique. C'est pourquoi nous nous sommes particulièrement intéressé à l'étude du BP 400, dérivé du thioxanthène synthétisé par les laboratoires *Sandoz* et généralement considéré comme un anti-amine, c'est-à-dire comme capable de s'opposer de manière efficace à l'histamine, à la sérotonine, à l'acétylcholine, aux catécholamines ainsi qu'à la bradykinine et à la kallidine (document *Sandoz*, 1963).

Voici le résultat de nos observations.

TECHNIQUES

1 - Nous utilisons des lapins de 2 à 3 kg, de l'un et l'autre sexe. Les uns sont normaux; les autres sont sensibilisés au blanc d'oeuf de poule, à raison de 5 ml par jour, par voie sous-cutanée, durant 3 jours. Ils sont repris 3 semaines après ces injections préparantes. Aucun adjuvant n'a été associé au blanc d'oeuf.

2 - Les animaux sont anesthésiés au nembutal sodique, à raison de 25 mg/kg. Cette dose induit une narcose peu profonde. Après trachéotomie, la pression artérielle est enregistrée à la carotide. Les vagues ne sont pas coupés.

Les injections sont pratiquées par les veines soit auriculaire soit jugulaire.

3 - Les substances suivantes sont utilisées: bichlorhydrate d'histamine *Calbiochem*, sulfate double de créatinine et de 5-hydroxytryptamine (Sérotonine *Sandoz*), bradykinine et kallidine synthétiques *Sandoz*, chlorhydrate de 1. noradrénaline *Calbiochem*. Le choc est déclenché par 1 ml/kg d'une solution de blanc d'oeuf diluée au quart par NaCl 0,9 pour cent, homogénéisée et filtrée. Cette dose tue régulièrement le lapin sensibilisé en moins de 10 minutes.

Le BP 400: 9-(N-méthyl pipéridylidène-4') thioxanthène *Sandoz* a été dissous dans l'éthanol pur, à raison de 1 ou de 2 pour cent selon le type d'essai en cours. Ce mode de solubilisation nous a imposé une série de contrôles à l'aide du solvant éthanol (Ethanol pur *Merck*).

RESULTATS

A - *Ethanol, pris comme solvant*

L'administration intraveineuse d'éthanol pur est mal tolérée. Elle entraîne, si elle est pratiquée rapidement, une chute de la pression artérielle qui, pour 0,5 ml/kg par voie intraveineuse, peut se transformer en collapsus cardio-vasculaire complet et irréversible. La respiration s'arrête soudainement, quelques secousses musculaires sont enregistrées. Si l'injection est poursuivie plus lentement, en 3 à 5 minutes, la chute de la pression n'est pas immédiate; elle s'installe avec une certaine latence, de 10 à 15 minutes. Le niveau antérieur est récupéré en 30 à 45 minutes. Au total, 1,5 ml/kg sont généralement tolérés en l'espace de 90 minutes.

A dose réduite (0,05 ml/kg) rapidement poussée par la voie intraveineuse, l'éthanol entraîne une hypotension artérielle, de 3 à 4 cm Hg. Elle est transitoire: en 3 à 4 minutes, elle est complètement dissipée. Il y a donc intérêt à dissoudre le BP 400 dans une quantité minimum d'alcool, de manière à réduire l'incidence de l'effet solvant. En règle générale, dans les essais où le BP 400 est mis en oeuvre, la quantité d'éthanol finalement administrée ne dépasse pas au total 0,5 ml/kg, en plusieurs doses successives, espacées d'au moins 20 minutes.

L'éthanol, à raison de 1 ml/kg, injecté en quantités fractionnées, réduit fortement l'activité hypertensive de la noradrénaline (à partir de 5 jusqu'à 15 µg/kg). Il augmente par

contre l'intensité et la durée de l'hypotension induite par la bradykinine ou par la kallidine (0,5 à 2,5 $\mu\text{g/kg}$). Cette dernière dose (2,5 $\mu\text{g/kg}$) peut tuer d'emblée le lapin dont l'alcoolémie vient d'être augmentée.

A la dose de 1 ml/kg administré en doses fractionnées, l'éthanol ne modifie pas ou aggrave le collapsus cardiovasculaire d'origine anaphylactique. La pression artérielle, après une latence de 50 à 90 secondes, s'effondre rapidement et l'animal décède 3 à 4 minutes après l'injection intraveineuse de l'antigène.

B - BP 400

1 - Le BP 400 en solution alcoolique à 1 pour cent a été administré lentement par la voie intraveineuse. Dès que la quantité administrée dépasse 1,5 mg/kg, soit 3 à 4 mg en une fois, la pression artérielle subit une chute importante accompagnée de polypnée. Cette hypotension ou bien conduit à la mort ou bien se stabilise à un niveau inférieur aux valeurs de référence.

A doses plus réduites (0,25 à 0,5 mg/kg), le BP 400 entraîne soit une chute transitoire de la pression artérielle suivie d'un retour immédiat à la normale, soit d'une hausse modérée et peu durable de cette dernière. L'animal est polypnéique et souvent pris d'agitation passagère.

En doses fractionnées réparties durant 3 à 4 heures, le lapin tolère 5 à 6 mg/kg de BP 400. La pression artérielle subit alors généralement une diminution progressive dont l'origine est difficile à déceler. S'agit-il d'un effet spécifique ou d'une incidence du solvant? De toute manière, l'animal est fortement polypnéique. Cette polypnée superficielle cède immédiatement lors d'une administration supplémentaire de nembutal sodique (10 mg/kg).

En injection intrapéritonéale, la dose de 10 mg/kg est en général bien supportée sans hypotension artérielle. L'animal est polypnéique.

2 - Jusqu'à 4 mg/kg par voie intraveineuse, ou 10 mg/kg

par voie intrapéritonéale, le BP 400 n'exerce aucune action antagoniste sur la chute de la pression artérielle induite par la kallidine ou par la bradykinine (1 à 2 $\mu\text{g/kg}$). Elle garde la même intensité et la même durée. L'effet adrénalino-excréteur des polypeptides n'est pas électivement modifié, car la hausse tensionnelle qui fait suite à la phase initiale d'hypotension persiste inchangée après l'injection du dérivé du thio-xanthème.

In vivo et pour la posologie en cause, le BP 400 ne peut être considéré ni comme un anti-kallidine, ni comme un anti-bradykinine.

3 – Les effets cardio-vasculaires biphasiques complexes que déclenche l'histamine (100 à 200 $\mu\text{g/kg}$) sont modifiés par le BP 400. A partir de 0,5 mg/kg, la seule hausse artérielle est supprimée, ce qui a pour conséquence une augmentation de l'intensité et de la durée de l'hypotension histaminique. Cette hypotension n'est plus modifiée, même si la posologie du BP 400 est portée à 5 mg/kg.

Ici encore, aucun effet antagoniste limitant la chute de la pression artérielle induite par l'histamine ne peut être attribué au BP 400.

4 – Les lapins traités par cette substance ont réagi lors de l'administration de la noradrénaline (5 à 15 $\mu\text{g/kg}$) soit par une hausse de pression équivalente à celle enregistrée dans les conditions contrôle, soit par une hypotension artérielle légèrement moins marquée, indice d'une réduction légère des effets vasoconstricteurs de cette catécholamine.

5 – L'hypotension artérielle régulièrement induite par les doses élevées de 5-hydroxytryptamine (25 à 50 $\mu\text{g/kg}$) est fortement atténuées, voire complètement abolie par le BP 400. A partir de 0,5 mg/kg, on peut déjà attribuer à cette dernière une activité anti-sérotonine puissante.

De l'ensemble de ces constatations, on peut décider que, sur l'appareil cardio-vasculaire du lapin *in toto*, le BP 400 n'est ni antikinine, ni anti-histamine, du moins en ce qui concerne les activités vasodilatatrices de cette dernière. Il est doué d'un pouvoir adrénolytique peu important. Par contre, il se

comporte comme un anti-sérotonine puissant. L'utilisation de doses plus élevées de BP 400, jusqu'à 20 mg/kg injectés par la voie intrapéritonéale conduit à des conclusions analogues.

6 — Les animaux sensibilisés soumis à l'action déclenchante de l'antigène ont réagi de la manière détaillée pour chacun d'entre eux dans le Tableau 1. On peut y lire que le BP 400, administré au total soit par la voie intraveineuse jusqu'à 5 mg/kg, soit par la voie intrapéritonéale jusqu'à 20 mg/kg, exerce un effet anti-anaphylactique inconstant. Sur les 10 animaux traités, 5 sont morts, 5 ont survécu en dépit d'une chute de pression immédiate parfois importante. Rappelons que la quantité d'antigène déclanchante tue 100 pour cent des animaux témoins préparés dans les mêmes conditions que les lapins recevant le dérivé du thioxanthème.

TABLEAU 1

Effets du BP 400 sur les répercussions cardio-vasculaires immédiates du choc anaphylactique du lapin.

Lapins	BP 400		Effet sur le pression artérielle générale	Résultat après 15'
	Voie d'administration	Dose (mg/kg)		
1	I.V.	2,5	chute importante	décès
2	I.V.	3	— transitoire	survie; polypnée
3	I.V.	4	— légère	survie; polypnée
4	I.V.	5	— importante	décès
5	I.V.	5	— importante	décès
6	I.P.	10	— transitoire	survie; polypnée
7	I.P.	14	— transitoire	survie; polypnée
8	I.P.	20	— immédiate	décès
9	I.P.	20	— immédiate	décès
10	I.P.	18	— lente	recupère
	I.V.	3		

DISCUSSION

1 — L'éthanol exerce chez le lapin des propriétés pharmacodynamiques non négligeables qui sont susceptibles d'interférer

avec celles que possède le BP 400. Il augmente notamment les effets vasodilatateurs de la bradykinine et de la kallidine. Cette potentiation est parallèle à la modification de la réactivité adrénergique du lapin: dès que les effets vasopresseurs de la noradrénaline sont supprimés, l'hypotension due aux polypeptides est fortement accrue. On peut ainsi interpréter cette potentiation en admettant que la riposte adrénergique simultanée a été supprimée: les propriétés vasodépressives des polypeptides s'exercent désormais sans limitation endogène (*Lecomte et al.* 1964). Puisque, chez le lapin, les adrénolytiques entraînent une prolongation et une augmentation de l'intensité des effets vasodilatateurs des polypeptides, on peut admettre que dans les conditions normales, les répercussions vasomotrices dues à ces derniers dépendent de la conjugaison des 2 composantes au moins: la vasodilatation directe d'une part, la vasoconstriction adrénergique de nature indirecte d'autre part. L'aggravation du collapsus anaphylactique dû à l'éthanol peut s'expliquer de la même manière, par la suppression de la riposte médullo-surrénalienne et orthosympathique déclenchée par la chute brutale de la pression artérielle.

2 — Le peu de solubilité du BP 400 dans les solvants aqueux nous a contraint de le dissoudre dans l'éthanol pur. Nous avons, dès lors, eu recours à des solutions concentrées afin de réduire au minimum la quantité d'éthanol susceptible d'interférer avec l'action propre du produit utilisé.

Aux doses de ce dernier efficacement tolérées par le lapin, aucun effet anti-kallidine ou anti-bradykinine n'a été décelé, pas plus d'ailleurs qu'aucune des propriétés anti-histaminiques décrites *in vitro* à l'aide de l'iléon de cobaye. On peut expliquer cette dernière divergence par la toxicité du BP 400 qui interdit d'atteindre des concentrations suffisantes au sein des liquides interstitiels, par conséquent au niveau des récepteurs correspondants. Par ailleurs, les effets hypotenseurs qu'exerce l'histamine chez le lapin sont particulièrement rebelles à l'action des antihistaminiques de synthèse (*Reuse* 1949).

Par contre, le BP 400 est nettement anti-sérotonine. Il supprime l'hypotension artérielle sans la remplacer par une hausse

de la pression. De la sorte apparaît l'indépendance totale des récepteurs pour l'histamine d'une part, pour la 5-hydroxytryptamine d'autre part.

3 – Le BP 400 s'avère doué de propriétés anti-anaphylactiques. Nos résultats sont ainsi en accord avec ceux décrits par *Girard* (1963) ; ce dernier utilise cependant des animaux dont la sensibilisation recourt à l'adjuvant de Freund et chez lesquels le déclenchement du choc n'est pas régulièrement suivi de la mort de l'animal. La protection que confère le BP 400 vis-à-vis de l'auto-intoxication anaphylactique s'avère cependant limitée.

Elle ne s'explique pas par la seule neutralisation des effets hypotenseurs de la 5-hydroxytryptamine, car les autres antagonistes de cette dernière, les dérivés de l'acide lysergique entre autres, ne réduisent pas les effets néfastes du choc anaphylactique, pas plus que la déplétion tissulaire préalable en cette amine qu'induit la réserpine.

Le pouvoir anti-anaphylactique pourrait s'expliquer par l'excitation des centres respiratoires provoquée par le BP 400. Celle-ci supprime l'apnée précoce qui accompagne le collapsus anaphylactique et, d'emblée, prévient les conséquences néfastes de l'anoxie qui lui est associée (*Troquet* 1964).

CONCLUSIONS

Chez le lapin, le BP 400, dérivé du thioxanthène synthétisé par les laboratoires *Sandoz*, exerce à partir de la dose de 0,5 mg/kg, une nette activité anti-sérotonine : elle annule parfois complètement le pouvoir hypotenseur de cette amine.

Par contre, même jusqu'à 5 mg/kg par voie intraveineuse ou 20 mg/kg par voie péritonéale, elle ne neutralise pas l'hypotension artérielle déclenchée par l'histamine, par la bradykinine, ou par la kallidine.

Elle supprime, chez certains animaux, les conséquences néfastes immédiates du choc vasculaire d'origine anaphylactique. Cette protection semble due à une stimulation centrale qui favorise, par la mise en place des processus homéostatiques correcteurs, la persistance d'une ventilation suffisante.

BIBLIOGRAPHIE

- BP 400: Notice documentaire polycopiée, Laboratoire Sandoz, Bâle, 1963.
- Girard, J. P.: *Med. Exp.*, 9, 400, 1963.
- Lecomte, J.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, 161, 463, 1966.
- Lecomte, J., Troquet, J. & Cession-Fossion, A.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, 147, 518, 1964.
- Merchie, G., Troquet, J. & Colinet-Lagneaux, D.: *J. de Physiol. (Paris)*, 57, 658, 1965.
- Reuse, J.: *Ann. Soc. Roy. Sc. méd. nat., Bruxelles*, 2, 1, 1949.
- Troquet, J.: *Int. Arch. Allergy*, 24, 356, 1964.
- Troquet, J., Colinet-Lugneaux, D. & Spronck, A.: *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 10, 742, 1965.
- Troquet, J. & Lecomte, J.: *C. R. Soc. Biol.*, 155, 1406, 1961.

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.