

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

SUR QUELQUES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DU CROMOGLYCATÉ DISODIQUE CHEZ LE RAT

Par

J. LECOMTE

Le cromoglycate disodique (INTAL, FLP 670), substance de synthèse originale, a été introduite depuis peu en thérapeutique pour prévenir les accès broncho-spastiques des malades asthmatiques (*Howell & Altounyan 1967, Kennedy 1967*). Son efficacité vient encore d'être récemment démontrée par *Chen et al.* (1969).

Cette substance répond à la formule suivante: disodium 1,3 bis (2 carboxychromone-5-yloxy)-2-hydroxypropane tétrahydrate. Son mode d'action est encore inconnu. Le cromoglycate paraît s'opposer à la libération de certains médiateurs lors de la réaction antigène-anticorps qui s'effectue notamment au sein d'un broyat tissulaire obtenu à partir de poumon humain sans que les réactions broncho-motrices correspondantes à ces médiateurs soient affaiblies (*Cox 1967*).

Pour notre part, nous avons étudié chez le rat l'influence du cromoglycate sur les effets vasomoteurs de quelques substances endogènes en relation avec les manifestations anaphylactiques générales de cette espèce, ainsi que sur les propriétés cardio-vasculaires des catécholamines.

Nous espérons de la sorte contribuer à une meilleure connaissance des propriétés pharmacologique du produit et peut-être participer à l'élucidation de ses activités anti-asthmatiques.

TECHNIQUES

Nos essais ont été conduits chez 15 rats normaux et chez 10 animaux sensibilisés au préalable à l'ovalbumine de poule, selon *Lecomte & Salmon* (1967).

1. Les rats ont été anesthésiés au nembutal sodique (3 mg/100 g) par la voie intrapéritonéale. Après trachéotomie, un cathéter est introduit dans la veine jugulaire, tandis que l'artère carotide est reliée à un manomètre à mercure. Chaque rat reçoit ensuite 2 mg/100 g d'héparine.

2. Chez les animaux normaux, nous avons recherché le pouvoir anti-histaminique, anti-sérotonine, anti-bradykinine du cromoglycate. Nous avons également vérifié son activité éventuelle sur les processus histamino-libérateurs et kinino-formateurs.

Nous avons chaque fois procédé de la même manière. Après avoir établi l'activité hypotensive de chacun de ces agents dans les conditions normales, le cromoglycate a été administré, puis les injections de l'antagoniste ont été répétées. Par comparaison des valeurs obtenues, on peut déterminer quel rôle attribuer au cromoglycate. Son administration est parfois répétée à plusieurs reprises ainsi que celle des agonistes en cause.

In fine, dans certains cas, une substance amino-libératrice, le 1935 L, butylamine substituée étudiée par *Feldberg & Lecomte* (1954), est injectée à raison de 0,5 mg/100 g. Dans d'autres cas, une solution d'acide ellagique est infusée, à raison de 1 mg/g jusqu'à 10 mg en une fois, ou encore de sulfate de dextran de PM 500.000 à 60 mg/ml est administré à raison de 1 ml en 3 min jusqu'à 100 mg/100 g. L'un et l'autre agents possèdent une activité kinino-formatrice *in vivo* chez le rat (*Gautvik & Rugstad* 1966, *Lecomte & Damas* 1968).

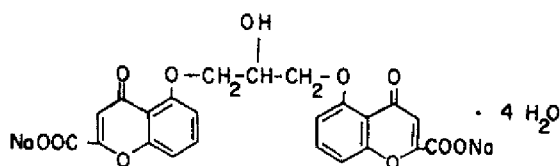
A titre complémentaire, nous avons recherché les activités adrénolytiques α et β du cromoglycate en administrant comme agonistes la noradrénaline (0,5 μ g à 1 μ g/100 g) d'une part et l'isopropylnoradrénaline (0,05 à 0,1 μ g/100 g) d'autre part, selon le schéma expérimental défini ci-dessous.

Afin d'utiliser au maximum le produit mis à notre disposition, nous avons été amené à traiter le même rat par plusieurs agonistes en séries séparées; à titre d'exemple: noradrénaline puis histamine; noradrénaline puis bradykinine; etc. en une succession que nous savons par ailleurs sans aucune influence réciproque.

3. Les rats sensibilisés ont reçu par la voie intraveineuse d'abord le cromoglycate, ensuite 1 mg/100 g d'ovalbumine. Cette quantité de l'antigène préparant provoque chez le seul rat sensibilisé au préalable un collapsus cardiovasculaire qui atteint son maximum en 5 à 10 min. Fréquemment le rat décède des suites du choc. Pareille quantité d'ovalbumine n'a aucune activité chez le rat normal.

4. Le disodium cromoglycate nous a été gracieusement fourni par *Fisons Pharmaceutical Ltd*, Loughborough, Leicestershire, Angleterre. Il appartient au

batch no 1686/C. Il se présente sous forme d'une poudre blanche amorphe facilement soluble dans NaCl 0,9 pour cent aqueux. Toutes nos solutions sont préparées extemporanément.



RESULTATS

1. Le cromoglycate, en administration intraveineuse rapide permettant d'injecter 20 mg en 1 min, ne provoque en règle générale aucune réaction cardio-vasculaire: la pression artérielle reste stable ainsi que la fréquence du pouls. Chez 3 rats sur 15, une hypotension artérielle de faible intensité (2 cm Hg durant 3 min) a suivi l'administration de 10 mg/100 g en 30 sec. Après avoir reçu 50 mg/100 g au total, d'autres animaux n'ont montré aucun comportement particulier. On peut conclure que le produit est bien toléré, sans aucune toxicité immédiatement apparente. (Voir Fig. 1).

Au cours de nos essais, le cromoglycate a été le plus souvent injecté de manière fractionnée: de 2 en 2 mg/100 g ou de 5 en 5 mg/100 g jusqu'à un maximum de 50 mg/100 g.

A l'examen macroscopique, les viscères des rats tués 1 à 2 heures après la dernière administration de ce produit ne montrent aucune anomalie.

2. Les effets hypotenseurs déclenchés par 0,5 à 2 μ g/100 g de bichlorhydrate d'histamine sont régulièrement diminués par le cromoglycate à partir de 5 mg/100 g. La réduction de la chute de pression atteint 25 pour cent au maximum pour 10 mg/100 g. Comparé à celui des dérivés phénothiaziques, ce pouvoir anti-histaminique est fort faible (Lecomte 1967).

3. Les effets hypotenseurs de la 5-HT (0,25 à 0,75 μ g/100 g) ne sont pas modifiés même après injection de 25 à 50 mg/100 g du produit. Aucun effet anti-sérotonine n'est ainsi apparent.

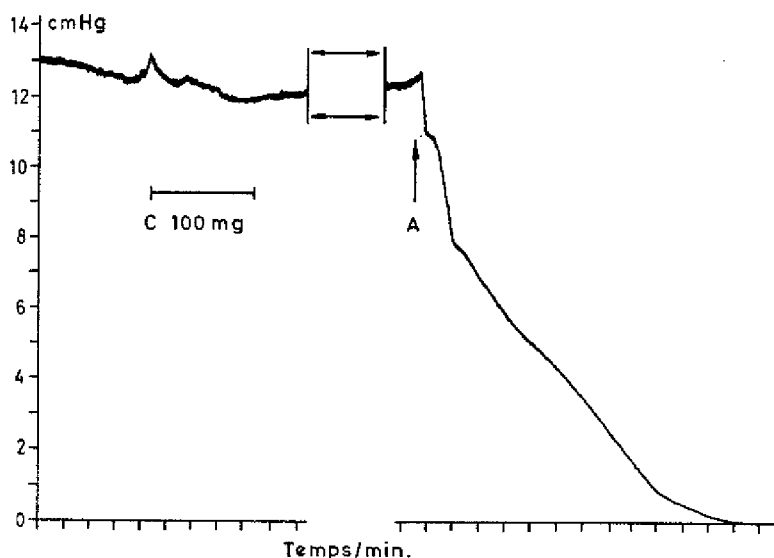


Fig. 1.

Enregistrement de la pression artérielle carotidienne d'un rat sensibilisé à l'ovalbumine de poule depuis 6 semaines. L'animal a reçu, depuis 10 min, 50 mg/100 g de cromoglycate par la voie intraveineuse (C). On lui injecte en A: 2 mg d'ovalbumine dissoute dans 1 ml de NaCl 0,9 pour cent.

Le choc anaphylactique déclenché par cette injection n'est pas modifié par l'injection antérieure de cromoglycate.

4. Chez le rat traité de 10 ou 25 mg/100 g de cromoglycate depuis 60 min, le 1935 L, butylamine substituée amino-libératrice, entraîne les mêmes réactions cardio-vasculaires que chez les contrôles: après une élévation légère de la pression, s'installe une hypotension artérielle de plus en plus accentuée qui, finalement, aboutit à l'arrêt respiratoire, puis au décès.

L'instauration de la respiration artificielle dans le décours de cette hypotension ne prévient ni ne corrige la chute de la pression.

5. La diminution rapide et brève de la pression artérielle provoquée par des quantités de bradykinine variant de 0,5 à 1 μ g/100 g est réduite de 10 à 20 pour cent dès que la

quantité de cromoglycate atteint 10 mg/100 g. Cet effet anti-bradykinine augmente légèrement pour 20 mg/100 g.

6. Compte tenu de cette diminution légère des effets de la bradykinine, l'hypotension artérielle que déclenchent les agents kinino-formateurs *in vivo*, tels l'acide ellagique et le sulfate de dextran, n'est pas sensiblement modifiée. Le cromoglycate n'a donc aucun pouvoir inhibiteur sur les processus kinino-formateurs.

7. A la dose de 25 mg/100 g, le cromoglycate réduit de 50 pour cent la hausse de pression déclenchée par 0,5 à 1 μ g/100 g de noradrénaline. De même, à niveau de référence similaire, il atténue l'hypotension artérielle provoquée par 0,25 à 0,5 μ g/100 g d'isopropylnoradrénaline. Il est ainsi doué d'un net pouvoir adrénolytique double de type α et β .

8. L'administration de 1 mg/100 g d'ovalbumine de poule aux rats qui ont été sensibilisés à cet antigène, entraîne les mêmes manifestations vasomotrices, que l'animal en cause ait été ou non traité par 50 mg/100 g de cromoglycate 10 à 15 min auparavant. Dans chaque cas, l'animal réagit par une hausse de la pression, de courte durée, suivie d'une diminution progressive qui atteint 3 à 4 cm Hg en 5 à 8 min.

Le cromoglycate n'exerce sur cette épreuve générale aucune action anti-anaphylactique.

DISCUSSION

1. Le cromoglycate est remarquablement toléré lors de son administration intraveineuse rapide jusqu' à 50 mg/100 g. Cette bonne tolérance corrobore les résultats de Cox (1966) qui conclut à une absence de toxicité chronique chez le rat et le lapin.

2. Il est doué d'une activité anti-hisaminique, anti-bradykinine, anti-catécholamines qui, toutefois, n'abolit jamais complètement l'activité hypotensive ou hypertensive de ces différentes amines. Il ne possède aucun pouvoir anti-5-HT. On pourrait donc ranger le cromoglycate dans la famille des anti-amines à action antagoniste modérée, car les doses ac-

tives sont fort élevées, nullement comparables aux concentrations que permet d'obtenir la thérapeutique.

3. Le cromoglycate n'empêche pas les processus d'aminolibération mis en place par des agents de faible poids moléculaire, tel le 1935 L. Il ne peut davantage freiner ni l'installation ni le décours du choc anaphylactique, pas plus que l'activation de certains processus kinino-formateurs.

En ce qui concerne la mise en circulation ou la genèse d'agents endogènes susceptibles de participer au déterminisme de certaines réactions allergiques générales, le cromoglycate s'avère inactif, à l'instar d'ailleurs des anti-amines beaucoup plus puissantes étudiées par *Lecomte & Salmon* (1967).

4. Les résultats que nous avons obtenus ne permettent pas d'ajouter un élément interprétatif nouveau à l'action anti-asthmaticque du cromoglycate. Ils montrent toute la difficulté d'extrapoler à l'homme souffrant d'atopie, les constatations de l'expérimentation animale, en l'occurrence assez banales.

CONCLUSIONS

Le cromoglycate, doué chez l'homme asthmatique d'une action préventive sur les accès broncho-spastiques, possède chez le rat une activité anti-histaminique légère, un pouvoir anti-bradykinine fort limité, un antagonisme net pour les effets α et β des catécholamines. Toutefois, il n'empêche ni les processus d'aminolibération, ni l'activation de certains enzymes kinino-formateurs. Il ne prévient pas le choc anaphylactique.

BIBLIOGRAPHIE

- Chen, J., Moore, N., Norman, P. & Van Metre, T.*: J. Allergy 43, 89, 1969.
Cox, J.: Nature 126, 1328, 1967.
Feldberg, W. & Lecomte, J.: Brit. J. Pharmacol. 10, 254, 1955.
Gauvik, K. & Rugstad, M.: Brit. J. Pharmacol. 31, 390, 1967.
Howell, J. & Altounyan, R.: Lancet 2, 539, 1967.
Kennedy, M.: Acta Allergol. 22, 485, 1967.
Lecomte, J.: Arch. int. Pharmacodyn. 167, 285, 1967.
Lecomte, J. & Damas, J.: Arch. int. Pharmacodyn. 176, 403, 1968.
Lecomte, J. & Salmon, J.: Bull. Acad. Roy. Méd. Belg., VIIe série, 8, 529, 1967.

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.