

Institut de Clinique et de Pathologie médicales, (dir. Prof. Roskam),
Université de Liège.

LIBERATEURS D'HISTAMINE ET INTRADERMO- REACTION TUBERCULINIQUE CHEZ L'HOMME

Par

J. LECOMTE et CH. BORENSZTAJN

MacIntosh et *Patton* classent sous le nom de libérateurs d'histamine une série de substances (diamines, diguanidines notamment) qui possèdent en commun le pouvoir de libérer l'histamine tissulaire sous une forme active (1).

Parrot avait déjà reconnu à la spermine la même action pharmacodynamique (2). — L'un de nous a décrit la libération d'histamine que provoquent la tryptaflavine et la cystinamine (3).

L'administration intradermique de ces substances provoque une triade de *Lewis* typique en entraînant une déplétion importante du stock local d'histamine tissulaire (1, 4, 5).

Nous avons vérifié si cette diminution en amine biogène au moment de l'injection de la tuberculine peut modifier le décours de l'intradermoréaction de *Mantoux* recherchée chez l'homme.

TECHNIQUES

1 — Nous utilisons comme libérateurs d'histamine les corps suivants injectés dans le derme à la dose indiquée :

a) cadavérine (<i>Roche</i>)	0,1 cc à 1 %
b) diaminodécane	0,1 cc à 1 %

c) spermine (Roche)	0,1 cc à 1 %
d) cystinamine (Labaz) (1591 L)	0,1 cc à 1 %
e) tryptaflavine (Bayer)	0,1 cc à 0,1 %
f) stilbamidine (May et Barker)	0,1 cc à 1 %

Ces substances sont injectées 5 minutes avant la tuberculine.

La stilbamidine a en outre été administrée 15 minutes après la tuberculine.

2 - Nous avons pratiqué chez une trentaine de patients sans tuberculose cliniquement avérée, une série d'intradermo-réactions à la tuberculine vieille de Koch, préparée par l'Institut Pasteur de Bruxelles et diluée au 1/500. La dilution est faite extemporanément à l'aide de sérum physiologique.

Chez un même patient, nous injectons dans le derme de la surface de flexion de l'avant-bras ou de la face externe du bras, 0,1 cc de la solution témoin, et, de 6 en 6 cm, sur une même ligne axiale, la tuberculine à même concentration, au niveau des zones dermiques traitées par les libérateurs d'histamine.

3 - La lecture de l'intensité de la réaction suit les canons proposés par Canetti (6). Après 48 heures, une papule centrale d'un diamètre de 10 à 15 mm s'écrira +; de 15 à 20 mm, ++; de 20 à 25 mm, +++; supérieur à 25 mm, ++++. Si la réaction tuberculinique modifiée par les agents pharmacodynamiques varie par rapport au témoin dans une mesure trop faible pour amener une différence dans le nombre de croix, nous introduisons le symbole $\pm$. Celui-ci n'a donc qu'une valeur comparative. Ainsi, si la réaction-témoin s'étend sur 14 mm et la réaction modifiée sur 11 mm, elles s'écriront respectivement + et $\pm$.

RESULTATS

1 - Les libérateurs d'histamine injectés dans le derme de l'homme provoquent l'apparition constante d'une triade de Lewis typique : érythème et papule varient cependant d'intensité selon les sujets traités et la drogue utilisée.

L'ordre d'activité des drogues appréciée par la mesure du diamètre des réactions immédiates s'établit comme suit, aux doses utilisées :

stilbamidine
cystinamine (1591 L)
diaminodécane
spermine
cadavérine
tryptaflavine.

TABLEAU I

Témoïn	Stilbami- dine	Cystina- mine	Diamino- decane	Cadaverine	Spermine	Trypaflavine
1	+++	+---		+++	+++	
2	++-	+---			++-	
3	+---	+---			---	
4	++-	+---			++-	
5	++-	+---			+---	
6	++-	+---				
7	+++	+---		++±	++-	
8	+++	++-		+---	++-	
9	++-	---		+---		
10	+++	---		+++	++-	
11	+++	+++	++-			
12	+++	++-	++-			
13	+++	+---	+---	+++		
14	+++	+---	---			
15	+---	---	---			
16	+++	++-	---			
17	+++	+---	+---			
18	+++	---				
19	+++	+---				
20	+---	+---				
21	++-	+---				++-
22	+---	+---				+---
23	+---					+---
24	++-					++±
25	+±-					+±-
26	++-					++-
27	++-					++-

La stilbamidine a, dans plusieurs cas, provoqué une zone de nécrose dans la région injectée. Nous n'avons pas repris ces patients dans nos études ultérieures.

2 - L'action des libérateurs d'histamine sur le développement de l'intradermoréaction de *Mantoux* figure dans le tableau I. On peut y voir que la stilbamidine, la cystinamine et le diaminodécane sont certainement inhibiteurs. La spermine, la cadavérine et la tryptaflavine ne possèdent aucune activité régulière.

TABLEAU II

	Témoïn	Stilbamine 15' après
1	+ + —	+ ± —
2	+ — —	± — —
3	+ + —	+ ± —
4	+ ± —	+ — —
5	+ ± —	+ — —
6	+ ± —	+ + —
7	+ + —	+ + —
8	+ + —	+ + —
9	+ + +	+ + +
10	+ + —	+ + —
11	+ ± —	+ — —

Ce pouvoir inhibiteur est donc parallèle à l'activité histamino-libératrice.

3 — A quel moment l'inhibition s'installe-t-elle ?

Pour en décider, nous avons injecté la stibamidine 15 minutes après l'administration de la tuberculine.

L'activité empêchante de cette diguanidine est alors fortement réduite.

DISCUSSION

1 — Les libérateurs d'histamine privent la peau d'une partie de son stock d'histamine. Ils peuvent permettre d'étudier le rôle que joue cette dernière dans la pathogénie des réactions allergiques de nature tuberculinique.

L'intervention de l'histamine dans le déterminisme de la réaction allergique immédiate est bien établie (12, 13). Par contre selon *Canetti* (6) et *Rich* (7), aucun élément ne permet d'affirmer une participation quelconque de l'amine biogène dans la genèse de la papule allergique de type tuberculinique.

On pourrait conclure de nos expériences que la présence de l'histamine dans le derme est nécessaire pour que la papule allergique atteigne son plein développement. Ces observations viendraient ainsi compléter nos premières constatations : les

anti-histaminiques de synthèse injectés localement inhibent la réaction de *Mantoux* (8).

2 — Mais la déplétion histaminique locale est la conséquence de la présence dans le derme d'une substance : stilbamidine, cystinamine, cadavérine qui jouit de propriétés pharmacodynamiques propres. Ces substances retardent l'apparition des colorants vitaux dans la peau du lapin irritée par le chloroforme (test d'Ambrose et de Eds), (9-10). L'une d'elles, la cystinamine, inhibe l'œdème atopique provoqué chez le rat par le blanc d'œuf injecté par voie parentérale (11).

Ces propriétés généralement considérées comme l'apanage des substances à action antiinflammatoire sont, en l'occurrence, associées au pouvoir histamino-libérateur. Aussi est-il difficile de décider au premier abord quelle est la cause de l'inhibition de la réaction de *Mantoux*.

Or, la cystéinamine ($\text{HS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ ou 1573 L) inhibe l'œdème au blanc d'œuf (11) ainsi que le passage du bleu, dans une mesure légèrement inférieure à la cystinamine (10) mais elle n'est pas libératrice d'histamine.

Propriété antiinflammatoire et libération d'histamine ne sont donc pas obligatoirement associées. Comme la papule allergique tuberculinique est réduite par le 1573 L sans libération de l'histamine cutanée, l'action antiinflammatoire des diamines étudiées pourrait, plutôt que leur pouvoir histamino-libérateur, conditionner l'activité de la stilbamidine, du diaminodécane et de la cystinamine.

Il est d'ailleurs d'expérience clinique courante que l'existence d'une sensibilité, de type anaphylactique, à certaines protéines de la tuberculine brute, entraîne la formation d'un érythème immédiat dont la pathogénie histaminique est avérée (12, 13). La chute de l'histamine tissulaire que provoque sans doute cette première réaction du type anaphylactique n'inhibe en rien le développement de la réponse différée, de type tuberculinique.

RÉSUMÉ

- 1) – La stilbamidine, la diaminodécane, la cystinamine, libérateurs d'histamine, inhibent l'intradermoréaction tuberculinique recherchée chez l'homme, lorsqu'ils sont administrés avant l'antigène.
- 2) – Cette inhibition est liée au pouvoir anti-inflammatoire que possèdent la stilbamidine, le diaminodécane et la cystinamine. Le rôle inhibiteur de la déplétion tissulaire locale en histamine est plus problématique.
- 3) – Le rôle de l'histamine dans la pathogénie de la papule tuberculinique ne peut être affirmé après étude de l'action des substances histaminolibératrices.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Stilbamidine, Diaminodecane und Cystinamine, schwächen die menschliche Tuberkulinhautreaktion wenn sie kurz vor der Tuberkulin in die Haut injiziert werden.
2. Diese Beeinflussung der Entzündung ist unspezifisch. Die Freisetzung des Hauthistamins scheint nicht der Hauptfaktor der antiallergischen Wirkung dieser Pharmaka.
3. Es ist unmöglich, die Rolle des Histamins in der Pathogenese der allergischen Spätreaktion (Tuberkulin Typus) mit Hilfe der Histaminliberatoren klar zu machen.

SUMMARY

1. Dermal tuberculin allergic reaction in man is suppressed or reduced by stilbamidine, diaminodecane or cystinamine when injected locally before the allergen.
2. These substances have antiinflammatory properties and their antiallergic activity depends probably on this virtue. Dermal histamine depletion seems not to be turned to account.
3. The role of histamine in the pathogenesis of delayed allergic reactions (tuberculinic type) cannot be ascertained after using local injection of histamine liberators.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) McIntosh, F. & Paton, W.: Journ. of Physiol., 109, 190, 1949.
- 2) Parrot, J. I.: C. R. Soc. Biol., 142, 631, 1948.
- 3) Lecomte, J.: Arch. internat. Pharmacodyn. Thérap. 1953, sous presse.
- 4) Feldberg, W. & Paton, W.: Journ. of Physiol., 114, 490, 1951.
- & Talesnik, J.: Journ. of Physiol., 111, 3 P, 1952.
- 5) Mongard, J. L. & Schild, H. O.: Journ. of Physiol., 118, 461, 1952.
- 6) Canetti, G.: Allergie tuberculeuse chez l'homme, Flammarion, Paris, 1946.
- 7) Rich, A. R.: The Pathogenesis of Tuberculosis, 2e éd., Thomas, Springfield, 1951.
- 8) Lecomte, J. & Borensztajn, Ch.: Acta allergologica, 5, 88, 1952.
- 9) Ambrose, A. & de Eds, F.: Jour. exp. Pharmacol. Therap., 40, 359, 1947.
- 10) Lecomte, J. & Borensztajn, Ch.: C. R. Soc. Biol. 1952, sous presse.
- & van Cauwenberge, H.: inédit.
- 11) - - Vliers, M. & Goblet, J.: Ann. Endocrin., 1953, sous presse.
- 12) Serafini, U.: Journ. Allergy, 9, 256, 1948.
- 13) Swain, H. & Becker, E.: Journ. Allergy, 23, 441, 1952.

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.