

Actions de l'histamine sur le système vasculaire du Lapin étudiées au moyen du radiosodium (1*),

par F. MOREL et M. MAROIS.

Il convient de bien distinguer deux actions principales de l'histamine sur le système vasculaire : une action hémodynamique et une action sur la perméabilité capillaire.

1) Après injection intraveineuse unique d'histamine à la dose de 100 à 500 gamma/kg, l'action hémodynamique se traduit chez le Lapin par une ascension rapide et constante de la pression dans l'artère pulmonaire (2*).

Au niveau systémique, il se produit en général une hypertension fugace suivie d'une hypotension prolongée. Parfois la poussée hypertensive manque. Cette action systémique s'expliquerait par une constriction artériolaire et une importante vasodilatation capillaire (3*). Le débit circulatoire est diminué. Le sang s'accumule à la périphérie, au niveau du réseau capillaire.

2) D'autre part, l'histamine agit sur la perméabilité capillaire. La membrane capillaire devient anormalement perméable aux protéines du sang (4*) et aux colorants à grands poids moléculaire, comme par exemple le bleu Trypan (5*) Halpern, en outre, a montré que la fluorescéine traverse plus rapidement la barrière hémato-oculaire (6*). Mais pour Chambers et Zweifach (7*), le facteur dose serait capital : aux fortes concentrations (par exemple en injection locale), l'histamine produit des lésions irréversibles de l'endothélium capillaire. Il n'est pas certain que l'histamine augmente la perméabilité capillaire à des doses insuffisantes pour provoquer ces lésions.

Méthode. — Nous avons abordé le problème des effets de l'histamine sur la masse sanguine circulante et sur les échanges capillaires par une méthode très différente de celles employées généralement. Cette méthode consiste à injecter par voie intraveineuse une petite quantité connue de radiosodium ($^{23}_{11}\text{Na}$) en solution isotonique et à mesurer ensuite les variations de sa concentration dans le sang artériel grâce à de nombreux et très fréquents prélèvements de sang. Nous avons décrit et discuté cette méthode précédemment (8*). Rappelons que la courbe de la concentration du radiosodium dans le sang en fonction du temps permet de distinguer successivement plusieurs phases :

(1*) Nous exprimons ici notre très vive reconnaissance à M. F. Joliot-Curie, ainsi qu'à M. P. Süe qui nous ont permis de poursuivre ces recherches en nous fournissant le radio-sodium chaque fois qu'il a été nécessaire.

(2*) R. A. Woodbury et W. F. Hamilton, *J. of Pharm. and exp. Therap.*, 1941, t. 71, p. 293.

(3*) H. H. Dale cité par B. N. Halpern, *Acquisitions médicales récentes*, 1948, p. 251, Flammarion édit., Paris.

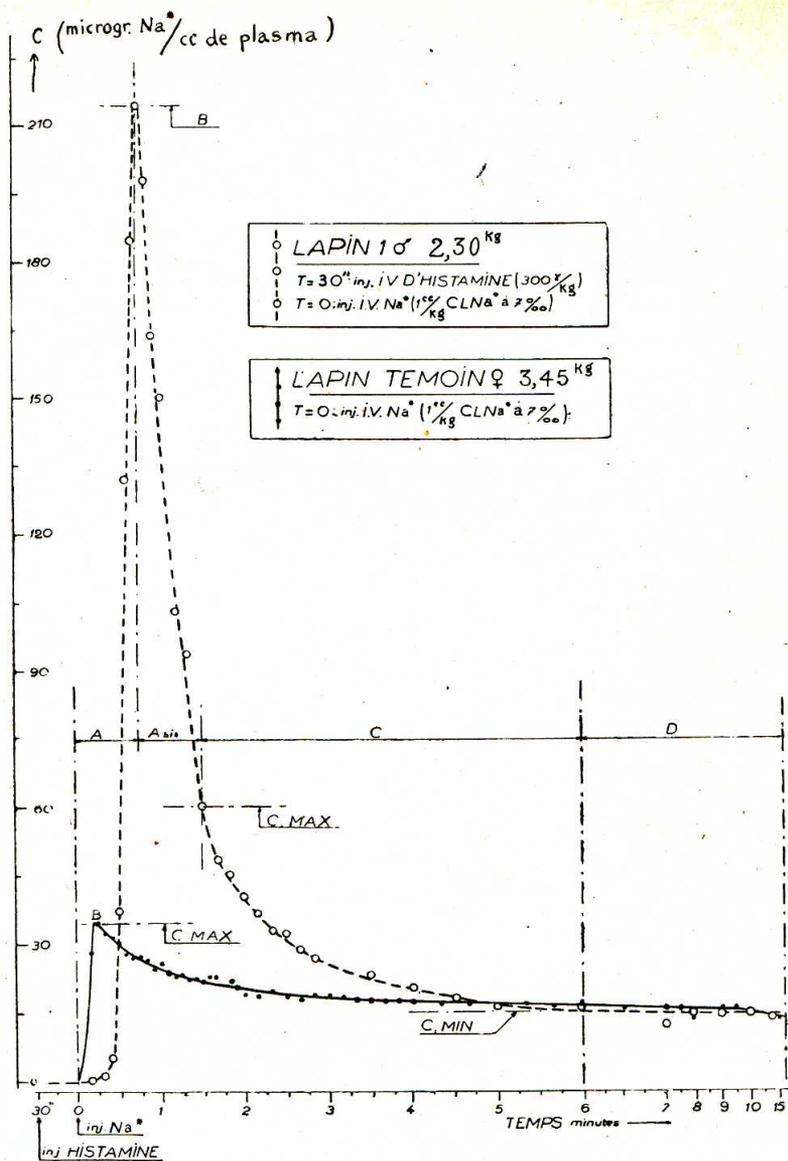
(4*) Mc Carrell et Drinker, *Amer. J. Physiol.*, 1941, t. 133, p. 64 ; Stead et Warren, *J. Clin. Invest.*, 1944, t. 23, p. 279.

(5*) B. N. Halpern, *Acquisitions médicales récentes*, Flammarion édit., Paris, 1948, p. 251.

(6*) B. N. Halpern, L. Guillaumat et S. Cruchaud, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1948, t. 142, p. 622.

(7*) R. Chambers et B. W. Zweifach, *Physiol. Rev.*, 1947, t. 27, p. 436.

(8*) F. Morel et M. Marois, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1948, t. 142, p. 1366.



A. Une courte phase d'ascension qui correspond au mélange circulaire du radiosodium, et dont la durée dépend de la vitesse du sang et du débit cardiaque.

B. Un maximum (Cmax) qui permet d'apprécier indirectement le volume du sang circulant (V_i) à partir de la dose de radio-sodium injectée (Q)

$$V_i = \frac{Q}{C \text{ max}}$$

C. Une décroissance exponentielle qui traduit le passage progressif du radiosodium à travers les parois capillaires. L'analyse de cette décroissance permet de calculer la quantité de sodium qui s'échange sans cesse entre liquides interstitiels et sang circulant à travers les capillaires de l'ensemble de l'organisme.

D. Un palier (Cmin). Le radiosodium est uniformément réparti dans les liquides extracellulaires (« espace sodium »), dont le volume V est égal à $\frac{Q}{C \text{ min}}$

Dans nos essais avec l'histamine, nous avons procédé de la façon suivante : lapins non anesthésiés ou anesthésiés au Penthotal (45 mg. par kg.) selon les cas ; injection de bichlorhydrate d'histamine (300 gamma par kg.) dans la veine jugulaire 30 secondes avant l'injection du radiosodium. Nous avons mesuré la valeur hématocrite avant et pendant l'expérience et dans plusieurs cas, nous avons enregistré la pression carotidienne.

Résultats. — Le graphique permet la comparaison de deux courbes de concentration du radiosodium dans le plasma obtenues l'une dans un essai témoin, l'autre après injection d'histamine. La même quantité de radiosodium par kg. de poids avait été injectée aux deux lapins (un cm³ de ClNa* à 7 p. 1.000 par kg.).

Effets hémodynamiques de l'histamine. — Quand nous injectons le radiosodium pendant la phase hypertensive qui marque le début de l'action de l'histamine, la première partie de la courbe de concentration du radiosodium dans le sang manifeste les effets hémodynamiques de l'histamine (phase A, B, A bis du graphique).

A. Retard dans l'apparition du radiosodium dans le sang artériel.

B. Concentration maximum beaucoup plus forte que chez les témoins.

A bis. Chute brutale de la concentration du radiosodium au moment où la pression artérielle s'effondre.

Ralentissement du courant sanguin et diminution du débit cardiaque.

Masse sanguine circulante très diminuée.

La masse sanguine circulante augmente au moment où le spasme artériolaire se résout.

Quand nous injectons le radiosodium plus tardivement pendant la phase hypotensive (lapin IV) ces effets hémodynamiques manquent. Le tableau I montre quelques résultats quantitatifs relatifs aux effets hémodynamiques de l'histamine.

Tableau I.

Phase	Témoins (10 lapins)	Lapins histaminés			
		I	II	III	IV
A (durée en sec.)....	10 à 15	45	35 à 40	65	15
B $\left(\frac{C_B}{C \text{ min}}\right)$	2,1 à 2,7	15	11	18	4,7
Tension carotidienne (en cm Hg).....	9,5 à 10,5		14	12	8,5

Pour les lapins I, II et III, le radiosodium a été injecté pendant la phase hypertensive de l'histamine (30 sec. après une dose de 30 γ /kg. d'histamine). Pour le lapin IV, le radiosodium a été injecté pendant la phase hypotensive (2 minutes après la même dose d'histamine).

Effets de l'histamine sur la perméabilité capillaire. — L'étude mathématique de la décroissance exponentielle (9*) qui caractérise la phase C de la courbe (cf. graphique) permet de mesurer :

1) le taux de décroissance de la concentration du radiosodium dans le sang = K = pente de la droite obtenue en coordonnées semi-logarithmiques [$\log(C - C_{\text{min}})$].

2) le pourcentage de la quantité totale de sodium contenue dans le sang circulant qui s'échange avec le sodium des liquides extravasculaires à chaque seconde = % Na (1/sec.).

3) la perméabilité vasculaire au sodium, soit la quantité totale de sodium qui traverse les parois des vaisseaux à chaque seconde (par kg.) = P (mg. de Na/sec. kg.).

Tableau II.

	Témoins	Lapins histaminés		
		I	II	IV
V_t (pour 100 du poids)	6 à 10	4,9*	4,4*	4,75
K	1/130 à 1/175	1/164	1/140	1/153
% Na (1/sec.)	0,7 à 1	1,08	1,26	1,18
P (mg. Na/sec. kg.) ..	2 à 2,6	1,8	1,9	1,9
V (pour 100 du poids)	16 à 21	21	19	22

* Pour les lapins I et II, nous avons déterminé le volume du plasma circulant pendant cette phase à partir de la valeur de la concentration du début de la décroissance exponentielle. Nous avons donc négligé la filtration capillaire qui a pu se produire pendant la phase hypertensive de l'histamine.

(9*) F. Morel et M. Marois, *Arch. des Sciences Physiol.*, 1949, sous presse.

Dans nos essais avec l'histamine, la phase C tombait juste pendant la phase hypotensive de son action. Nous n'avons pas observé de modification du taux de décroissance K sous l'influence de l'histamine (cf. tableau II), ni de variation de la valeur hématocrite (10*). Les légères modifications du % Na et de P sont la conséquence de la diminution du volume du plasma circulant (V₁) encore appréciable pendant la phase hypotensive de l'histamine*.

Conclusions. — L'utilisation du radiosodium dans l'étude des actions de l'histamine chez le lapin :

— met en évidence pendant la phase hypertensive, une diminution considérable du volume sanguin circulant qui s'atténue presque complètement quand la tension s'effondre ;

— permet de mesurer le taux des échanges du sodium à travers les parois capillaires entre plasma circulant et liquide interstitiel de l'ensemble de l'organisme. Nous n'avons pas observé de variations de ce taux chez le lapin, pendant la phase hypotensive de l'action de l'histamine injectée par voie veineuse.

Le volume des liquides extracellulaires calculé à partir de la dernière phase de notre courbe, n'est pas affecté par l'histamine.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus par Gellhorn, Merrell et Rankin, avec la même méthode au cours du choc traumatique chez le chien (11*).

(Laboratoire de morphologie expérimentale et d'endocrinologie du Collège de France).

(10*) F. P. Underhill et S. C. Roth, *J. Biol. Chem.*, 1922, t. 54, p. 6.

(11*) Gellhorn, Merrell et Rankin, *Amer. J. Physiol.*, 1944, t. 142, p. 407.