

# Effet de l'histamine et de ses antagonistes sur l'axa hypophyso-surrénalien

Autor(en): **Halpern, B.N. / Benos, S.A.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **8 (1952)**

Heft 1-2: **Symposium über die Beeinflussung des reaktiven Geschehens durch Hypophyse und Nebennierenrinde = Symposium on the influence of the hypophysis and the adrenal cortex on biological reactions = Symposium sur l'influence de l'hypophyse et de la corticossurrénale dans les réactions biologiques**

PDF erstellt am: **23.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307062>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Laboratoire de Pathologie expérimentale de la Clinique propédeutique de l'Hôpital Broussais (Professeur: M. Pasteur Vallery Radot et C.N.R.S.) Paris

## **Effet de l'histamine et de ses antagonistes sur l'axe hypophyso-surrénalien**

**Par B. N. Halpern et S. A. Benos**

Si l'on établit une comparaison entre les propriétés physiologiques de la cortisone et celles des antihistaminiques de synthèse (voir tableau I), on s'aperçoit que si certains de leurs effets sont divergents il y a un grand nombre de syndromes à l'égard desquels ils possèdent une action très similaire.

Il paraît évident que la cortisone est incapable d'inhiber les manifestations anaphylactiques et allergiques qui résultent de la réaction antigène-anticorps ainsi que les effets physiologiques de l'histamine chez l'animal et chez l'homme, alors que les antihistaminiques de synthèse agissent avec netteté sur ces syndromes.

Par contre, toute une série de syndromes pathologiques dont la base physiopathologique est un trouble de la perméabilité capillaire, ou qui résultent d'une agression microbienne ou irritative sont influencés d'une manière similaire par ces groupes de substances.

Les recherches de *Levine* (54) montrent que la cortisone accroît la résistance de l'animal surrénalectomisé vis-à-vis des agressions toxiques ou traumatiques. Ceci est à rapprocher du fait établi par *Halpern et Wood* (55), démontrant une augmentation surprenante de la résistance de la souris surrénalectomisée à l'égard de l'histamine par un traitement antihistaminique.

Devant ces faits, il a paru légitime de se demander si dans certaines conditions expérimentales les antihistaminiques de synthèse ne sont pas capables de stimuler ou d'inhiber les fonctions de l'axe hypophyso-surrénalien.

L'effet de l'histamine sur la libération des hormones corticotropes a été déjà signalé par *Sayers et Sayers*, *T. G. Liang et Long* (56, 57, 58) en 1945, qui ont interprété celui-ci comme relevant d'un processus agressif banal. Tel n'est pas l'avis de *W. D. Gray et P. L. Munson* (59), qui ayant étudié le temps de mise en activité de l'hypophyse à la suite

Tableau 1

| Syndrome   | Effet de la cortisone ou de l'adrenocorticotrophine hypophysaire (ACTH) | Effet des antihistaminiques de synthèse |
|--|---|---|
| Anaphylaxie active ou passive chez le cobaye, chien, lapin . . . . . | — (1, 2)  | +++ (3, 4)                              |
| Phénomène de Schultz-Dale  | — (5)   | +++ (6, 7, 8)                           |
| Phénomène d'Arthus . . . . .   | ? (9, 10, 11)   | ++ (12)                                 |
| Phénomène de Schwartzman . . . . .                                   | + (13, 14)  | + (15, 16)                              |
| Réaction de Prausnitz-Küstner . . . . .                              | — (17)  | ++ (18)                                 |
| Réactions cutanées allergiques chez l'homme . . . . .                | — (19)  | ++ (20, 21)                             |
| Réactions cutanées histaminiques chez l'homme                        | — (22)  | +++ (23, 24, 25, 26, 27)                |
| Allergie tuberculique chez le cobaye . . . . .                       | ? (28, 29, 30, 31, 32)  | ? (34, 32)                              |
| Eczéma expérimental chez le cobaye . . . . .                         | ++ (35)   | ++ (35)                                 |
| Troubles de la perméabilité capillaire (colorants) . . . . .         | ++ (36)   | ++ (37, 38)                             |
| Œdème expérimental par les polysaccharides chez le rat . . . . .     | ++ (ACTH) (36)  | +++ (38), (40)                          |
| Phénomènes inflammatoires et irritatifs . . . . .                    | +++ (41, 42, 43, 44)  | +++ (45, 46, 47, 48)                    |
| Facilitation des infections expérimentales ou spontanées . . . . .   | +++ (49, 50)  | +++ (51, 52)                            |
| Inhibition de la croissance du jeune animal . . . . .                | +++ (53)  | — (53 a)                                |

d'administration d'histamine concluent à une action excito-sécrétoire spécifique de cette dernière sur la glande hypophysaire.

Les expériences de *M. L. Gordon* (60) et celles plus récentes de *P. A. Nasmyth* (61) ont par ailleurs éliminé la possibilité de l'intervention de l'hormone médullo-surrénale dont la sécrétion est stimulée par l'histamine, l'action de l'histamine demeurant inchangée après la médullectomie. Nous-mêmes (62, 63) avons pu confirmer que:

1. L'histamine injectée à des doses relativement faibles (1 mg/100) détermine chez le rat a) une chute du nombre des éosinophiles circulants, b) une baisse du taux d'acide ascorbique dans la surrénale.

2. L'éosinopénie n'a pas lieu après la surrénalectomie.

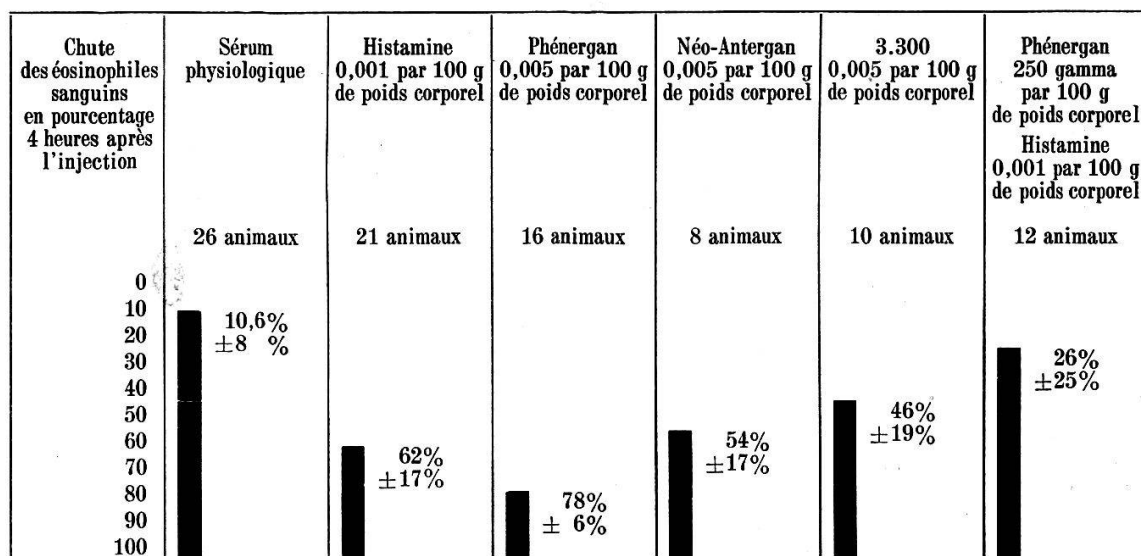
3. L'éosinopénie n'a pas lieu après l'hypophysectomie.

Il nous a paru intéressant d'étudier quel est l'effet des antihistamini-

ques sur ces phénomènes. Nous avons englobé dans cette étude deux antihistaminiques de synthèse chimiquement différents: le phénergan et le néo-antergan. A cet égard signalons que si *P. A. Nasmyth* (61) a déjà observé une baisse du taux d'acide ascorbique sous l'effet du néo-antergan chez le rat, ces résultats sont controuvés par *Teppermann* (64) et ses collaborateurs qui n'ont observé qu'une faible inhibition de la baisse de l'acide ascorbique surrénalien sous l'effet de l'administration de l'histamine par le prétraitement avec plusieurs antihistaminiques de synthèse.

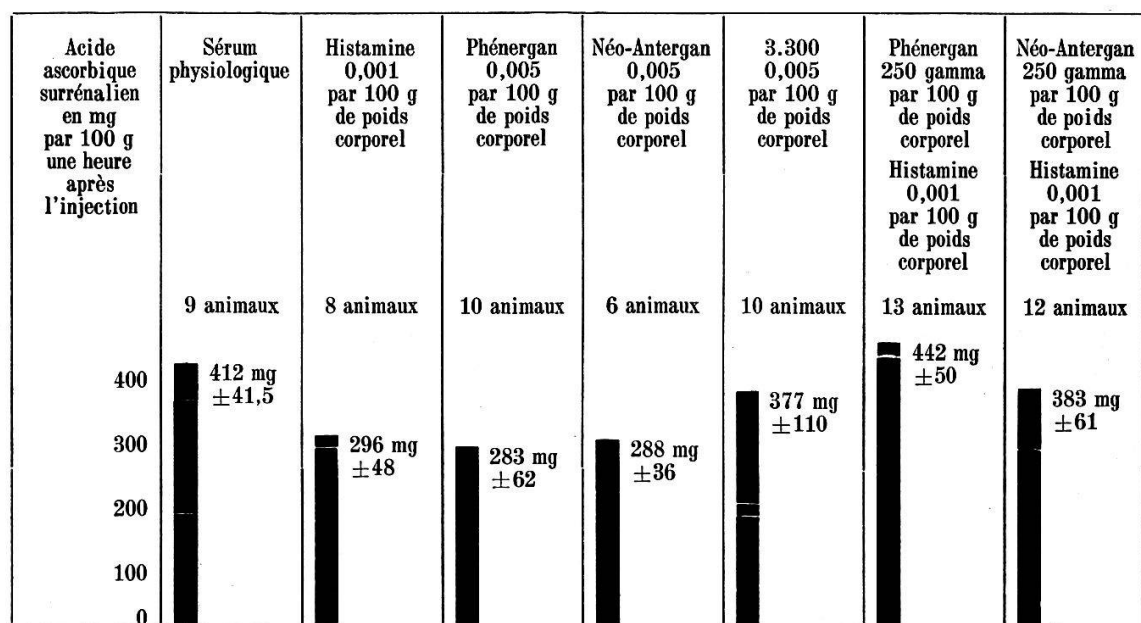
Graphique 1

Action de l'histamine et des antihistaminiques de synthèse sur l'éosinophilie sanguine chez le rat



Graphique 2

Action de l'histamine et des antihistaminiques de synthèse sur l'acide ascorbique surrénalien chez le rat



Nos résultats schématisés par les graphiques no 1 et 2) nous conduisent aux conclusions suivantes :

1. Les antihistaminiques (phénergan et néo-antergan) administrés à des doses faibles, c'est-à-dire 250  $\gamma$ /100 g, ne produisent eux-mêmes aucune modification significative du taux des éosinophiles sanguins ni d'acide ascorbique surrénalien.

2. A ces doses, les antihistaminiques inhibent régulièrement l'effet de 1 mg/100 g d'histamine sur l'éosinophilie sanguine et le taux d'acide ascorbique surrénalien.

3. A des doses plus élevées, les antihistaminiques sont doués d'un effet analogue à celui de l'histamine, c'est-à-dire, déterminent une chute des éosinophiles dans le sang périphérique et une baisse du taux de l'acide ascorbique dans les surrénales.

4. Cette action semble bien être liée à la propriété antihistaminique puisque le 3300 R.P. dérivé très voisin du phénergan mais dépourvu de propriétés antihistaminiques (65, 66) n'a déterminé que des effets très irréguliers.

#### *Discussion et résumé*

A faibles doses les antihistaminiques inhibent l'action stimulatrice de l'histamine sur l'axe hypophysosurrénalien. A des doses plus élevées les corps antihistaminiques exercent eux-mêmes une action analogue à celle de l'histamine. Si l'on accepte l'opinion de *Gray* et *Munson* (59) que l'histamine stimule électivement la glande hypophysaire, il est frappant de constater que cet effet antagoniste des antihistaminiques sur une propriété excito-sécrétoire de l'histamine sur une glande endocrine contraste avec l'absence d'effet antagoniste de ces substances à l'égard de l'action sécrétoire de l'histamine sur les glandes exocrines.

#### *Summary*

In weak doses, anti-histaminics inhibit the stimulating action of histamine on the hypophyso-adreno-cortical axis. In stronger doses, the anti-histamines themselves exert a similar action to that of histamine. If the opinion of *Gray* and *Munson* that histamine stimulates electively the pituitary gland is accepted, it is striking that this antagonistic action of anti-histaminics on an excito-secretory property of histamine upon an endocrine gland contrasts with the absence of antagonistic effect of these substances with regard to the secretory action of histamine upon the exocrine glands.

1. *Leger, J., Leith, W., et Rose, B.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) 69, 465 (1948).
- 2. *Dworetzky, M., Code, Ch. F., et Higgins, M.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) 75, 201 (1950).
- 3. *Halpern, B. N.*: Acta Allerg. 1950, Suppl. I, 164.
- 4. *Rose, J. M.*,

Feinberg, A. R., Friedländer, J., et Feinberg, S. M.: J. Allergy (Am.) **18**, 149 (1947). –  
 5. Harris, S., et Harris, T. N.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **74**, 186 (1950). –  
 6. Halpern, B. N.: Arch. Int. Pharmac. et Ther. **68**, 339 (1942); Acta Allerg. **1948**. –  
 7. Staub, A. M., et Bovet, D.: C. r. Soc. Biol. **185**, 818 (1937). – 8. Ackermann, D., et  
 Maurer, H.: Arch. Physiol. **247**, 459 (1944). – 9. Fischel, E. E.: Bull. N. Y. Acad. Med.  
**26**, 255 (1950). – 10. Frederick, G., Germuth, J., Oyama, J., et Ottinger, B.: J. exper. Med.  
 (Am.) **94**, 139 (1951). – 11. Dougherty, T. F., et Schneebeli, G. L.: Proc. Soc. exper. Biol.  
 a. Med. (Am.) **75**, 854 (1950). – 12. Benacerraf, B., et Fieschel, E. E.: Proc. Soc. exper.  
 Biol. a. Med. (Am.) **71**, 349 (1949). – 13. Shwartzman, G.: Science **3**, 303 (1950). – 14. Shwartz-  
 man, G.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **75**, 175 (1950). – 15. Bovet, D., et Walthert,  
 F.: Ann. Pharm. Franç. suppl. 1944. – 16. Vallery-Radot, P., Halpern, B. N., et Reber, H.:  
 Sem. Hôp. Par. **26**, 1811 (1950). – 17. Mauric, G., Holtzer, A., et Delbarre, F.: Soc.  
 Franç. d'Allergie 21 nov. 1950. – 18. Radot, P. V., Mauric, G., Halpern, B. N., Domart, A.,  
 et Holtzer, A.: Sem. Hôp. Par. **24**, 666 (1948). – 19. Feinberg, S. M., Dannenberg, Th. B.,  
 Malkiel, Saul: J. Allergy (Am.) **22**, 195 (1951). – 20. Friedlaender, S., et Feinberg, S. M.:  
 J. Allergy (Am.) **17**, 129 (1946). – 21. Serafini, U.: J. Allergy (Am.) **19**, 256 (1948). –  
 22. Voir No 19. – 23. Celice, J., et Durel, D.: Presse méd. **1942**, 539. – 24. Parrot, J. L.:  
 C. r. Soc. Biol. **137**, 378 (1943). – 25. Serafini, U.: Attual. di Terap. Antiallerg. Suppl.  
 al fasc. 4, Milano 1946, Vinciana Edit. – 26. Friedlaender, S., et Feinberg, S. M.:  
 J. Allergy (Am.) **17**, 129 (1946). – 27. Bain, N. A.: Proc. roy. Soc. Med. **42**, 615 (1949). –  
 28. Harris, S., et Harris, T. N.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **74**, 186 (1950). –  
 29. Stoerk, H. C.: Fed. Proc. **9**, 345 (1950). – 30. Long, D. A., et Miles, A. A.: Lancet  
**1950**, I, 492. – 31. Long, G. B., et Favour, C. B.: Bull. Hopkins Hosp., Baltim. **87**, 186  
 (1950). – 32. Halpern, B. N., Mauric, Holtzer et Briot: Soc. Franç. Allerg. 20 févr. 1951.  
 – 33. Reubi, F.: Helv. med. Acta **1946**, 13, Suppl. 18. – 34. Crieip, L. H., Levine, M. I.,  
 et Aaron, T. H.: Amer. Rev. Tbc. **59**, 701 (1949). – 35. Halpern, B. N., et Duesberg:  
 Soc. Franç. Allerg. 19 juin 1951. – 36. Selye, Hans: Canad. med. Assoc. J. **61**, 553  
 (1949). – 37. Halpern, B. N.: Dans Acquisitions Médicales Récentes. Flammarion, Paris  
 1948. – 38. Halpern, B. N., et Briot, M.: Arch. Int. Pharmac. **82**, 247 (1950). – 39.  
 in R. Mach: 5e Journée de Therap. clin. 1951. Librairie de l'Université de Genève,  
 p. 73. – 40. Halpern, B. N., et Briot, M.: à paraître. – 41. Spain, D. M., Molomut, N.,  
 et Haber, A.: Amer. J. Path. **87**, 186 (1950). – 42. Spain, D. M., Molomut, N., et Haber, A.:  
 Science **112**, 335 (1950). – 43. Taubenhau, M., et Amromin, G. D.: J. Labor. a. clin. Med.  
 (Am.) **36**, 7 (1950). – 44. Thomas, L., et Magargab, W.: J. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.  
**74**, 829 (1950). – 45. Meyer, R. L.: J. Invest. Dermat. **8**, 67 (1947). – 46. Pellerat, J.,  
 et Murat, M.: C. r. Soc. Biol. **143**, 1082 (1949). – 47. Halpern, B. N., et Reber, H.: C.  
 r. Soc. Biol. **143**, 257 (1949). – 48. Ducrot, M.: C. r. Soc. Biol. **143**, 1577 (1949). – 49.  
 Michael, M., Martin, Jr., Cummings, M., et Bloom, W.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.)  
**75**, 613 (1950). – 50. Spain, D. M., and Molomut, N.: Amer. Rev. Tbc. **62**, 337 (1950). –  
 51. Halpern, B. N., Dumas, J., et Reber, H.: C. r. Soc. Biol. **143**, 1563 (1949). – 52.  
 Halpern, B. N., Benacerraf, B., Pean, V.: et Salva, J. A.: C. r. Soc. Biol. **144**, 667 (1950).  
 – 53. Palmer, L. G., Katonah, F., et Augrist, A.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.)  
**77**, 215 (1951). – 53 a. Taubenhau, M.: Bull. de l'Acad. Suisse Sci. Méd. **8**, 54 (1952).  
 – 54. Levine, R.: Symposium sur l'influence de l'hypophyse et de la Cortico-  
 surrénale sur les réactions biologiques. – 55. Halpern, B. N., et Wood, D. R.: Brit.  
 J. Pharm. a. Chem. **5**, 510 (1950). – 56. Sayers, G., et Sayers, M. A., Liang, T. G., et  
 Long, C. N. H.: Endocrinology (Am.) **37**, 96 (1945). – 57. Sayers, G., et Sayers, M. A.:  
 Endocrinology (Am.) **40**, 265 (1948). – 58. Sayers, G., et Sayers, M. A.: N. Y. Acad.  
 Sci. **50**, 522 (1949). – 59. Gray, D. W., et Munson, L. P.: Endocrinology (Am.) **48**, 471  
 (1951). – 60. Gordon, M. L.: Endocrinology (Am.) **47**, 13 (1950). – 61. Nasmyth, P. A.:  
 J. Physiol. **112**, 215 (1951). – 62. Halpern, B. N., et Benos, S. A.: C. r. Soc. Biol. **145**, 31  
 (1951). – 63. Halpern, B. N., et Benos, S. A.: C. r. Soc. Biol. **145**, 531 (1951). –  
 64. Teppermann, J., Rakieten, N., Birmie, J. H., et Diermerer, H. F.: Pharm. a. exper.  
 Ther. **101**, 144 (1951). – 65. Halpern, B. N.: Arch. int. Pharmac. et Ther. **74**, 313  
 (1947). – 66. Halpern, B. N.: J. Allergy (Am.) **18**, 263 (1947).

*Discussion:*

*B. Rose (Montreal):* I must differ with *Halpern* on two points. Firstly, it is not correct to say that the synthetic antihistamine compounds control all allergic manifestations. This is particularly true regarding asthma.

Second, with reference to the effect of ACTH or cortisone on edema such as that due to angioneurotic edema (*Quincke*) or chronic urticaria, we have found that these hormones do not exert much clinical effect. It is only on a few of the acute forms such as penicillin urticaria that a rapid and sometimes lasting effect may be expected.

These differences do not detract from his theoretical considerations since the same may be said of the antihistamines as for cortisone.

*A. Jung (Zürich): Halpern* hat gezeigt, daß Cortison eine antiödematöse Wirkung habe. Bei Patienten sieht man aber neben dieser Wirkung auch eine ödemfördernde. Das ist eine der großen Schwierigkeiten der Cortisontherapie, daß sich ein großer Teil der im Tierexperiment gefundenen Wirkungen umkehren kann im Verlauf der Behandlung Kranker. Daher ist auch kein einfacher Test möglich zur Beurteilung der Cortison- und ACTH-Therapie. Auch der Eosinophilentest ist nicht allein maßgebend. Denn wir sehen Besserungen mit Steigerung der Eosinophilen. Soweit wir dabei eine neue Abweichung vom Normalzustand haben, müssen wir allerdings nach einer Normalisierung streben und die Cortisontherapie unterbrechen, wenn die Eosinophilen stärker steigen oder der Thorn-Test sich umkehrt.

*W. Zimmermann (Trier):* Bei Versuchen mit Zufuhr von Cortison und anderen Hormonen kann man die NNR nicht als Konstante einsetzen; man muß vielmehr berücksichtigen, daß physiologische Schwankungen vorkommen, daß auf besonders starke Maxima – gemessen an Hand der 17-Ketosteroidausscheidung – besonders ausgeprägte Minima folgen, und daß es unter meteorotropen Einflüssen (Föhn) zu starker Anregung der NNR kommen kann. Es ist in bezug auf die Wirkung zugeführter Hormone sicher nicht gleichgültig, ob man diese zu einem Zeitpunkt erhöhter oder verminderter NNR-Funktion appliziert.