

## KURZE MITTEILUNGEN

*Bis am 20. des Monats bei der Redaktion eingehende kurze Mitteilungen werden in der Regel am 15. des folgenden Monats veröffentlicht*

## L'affinité de l'histamine pour les substances cancérigènes et l'action solvant

Le médiateur véhicule ou solvant dans lequel une substance chimique cancérigène est administrée pose un vaste problème en raison des modifications qu'il entraîne généralement dans l'activité de la substance chimique<sup>1-3</sup>. Ainsi, on a cru voir une accélération de l'incidence tumorale avec les huiles d'origine végétale ou minérale<sup>4-7</sup> et une inhibition avec les graisses d'origine animale<sup>8-11</sup>, mais ces résultats furent confirmés par les uns<sup>12</sup>, et infirmés par les autres<sup>13</sup>; il arrive, aussi, qu'on obtienne des effets opposés avec le même solvant pour peu que la substance, au lieu d'être appliquée, soit injectée<sup>14</sup>.

Il semble que dans l'immense variété des solvants utilisés, seule la tricapriline soit pratiquement sans effet, ce qui lui vaut la dénomination de solvant idéal<sup>15</sup>. Avec les autres solvants, il existe vraisemblablement une « action solvant ».

Cette action complexe, multiple et contradictoire dans l'ensemble des cas apparaît nette et claire pour certains composés lipohydrophiles non ioniques du type « Tween » (Tw)\* et poly-éthylène-glycol (PEG)<sup>17-20</sup>. RISKÁ et SETALA, en particulier, leur ont consacré une étude approfondie et sont arrivés à grouper des résultats concluants quant à l'existence de l'action solvant<sup>17, 18</sup>.

Dans les expériences de RISKÁ et SETALA, le 3,4-benzopyrène (B) et le 9,10 diméthyl 1,2 benzanthracène (DMBA) appliqués localement sont rendus considérablement plus actifs lorsqu'ils sont dissous dans les Tw. Au contraire, la dissolution des corps cancérigènes dans les PEG empêche totalement la cancérogenèse dans des conditions identiques. RISKÁ et SETALA signalent aussi que la concentration du solvant modifie l'action de celui-ci d'une manière inattendue.

L'effet solvant, évident quant à son existence, est demeuré obscur quant à ses causes et à son processus. Une théorie abandonnée aujourd'hui s'est édifiée sur le caractère hétérosécifique des graisses; des tentatives furent orientées sur le degré de saturation des chaînes d'acides gras, tentatives qui tombèrent une à une lorsqu'on entreprit de saturer ces graisses<sup>3, 12</sup>. De récentes recherches axées sur la toxicité du véhicule et sur la pénétration de la substance se sont révélées tout aussi vaines pour les raisons suivantes vérifiées par RISKÁ et

SETALA<sup>21, 22</sup>: 1° les Tw ne sont pas toxiques; 2° le Zéphirool, chlorure d'alkyldiméthylbenzylamonium, solvant qui inhibe la cancérogenèse, assure une pénétration plus rapide de la substance que les Tw; 3° les hydrocarbures peuvent pénétrer les structures cutanées appliqués sous forme de cristaux.

Ainsi, le problème reste-t-il entier.

Etant donné la fixation élective des substances cancérigènes par l'histamine<sup>23</sup>, on pouvait se demander s'il n'existait pas un lien entre l'effet solvant et cette réaction.

La recherche actuelle montre que ce lien est réel et, pour établir une telle réalité, elle s'appuie sur les expériences décisives de RISKÁ et SETALA. L'étude concerne également B et DMBA. Les solvants choisis sont les Tw<sub>20</sub>, Tw<sub>80</sub>, PEG<sub>400</sub>, PEG<sub>600</sub>, PEG<sub>1500</sub> qui figurent parmi ceux utilisés dans les expériences de RISKÁ et SETALA et qui, dans les conditions d'observations, donnent des milieux transparents se prêtant à l'examen dans l'ultraviolet. Les produits ont la même origine que ceux utilisés par les auteurs cités.

L'expérience est conduite en milieu aqueux car c'est là que les échanges biologiques se produisent. Conformément à la technique citée<sup>18</sup> et afin de prélever une quantité de substance qui s'échelonne sur une gamme aussi rigoureuse qu'étendue, on fait une solution de la substance dans l'acétone puis on verse dans les tubes un volume déterminé de cette solution. L'acétone une fois évaporé, les tubes contiennent un poids déterminé de substance active. On introduit alors les différents milieux aqueux. Les tubes sont répartis en cinq séries :

- Série I : substance cancérigène + solution de Hi ;
- Série II : substance cancérigène + solvant Tw + eau ;
- Série III : substance cancérigène + solvant PEG + eau ;
- Série IV : substance cancérigène + solvant Tw + solution de Hi ;
- Série V : substance cancérigène + solvant PEG + solution de Hi.

Les taux varient de 0,01 à 0,5 % pour la substance cancérigène, de 0,05 à 50 % pour le solvant, de 10 à 40 % pour Hi. La durée du contact est de 2 jours à 20 jours, la température 25 à 40°C. Les mélanges sont examinés dans l'ultraviolet. L'examen spectral donne les résultats suivants :

\* Les Tween sont des esters d'acide gras et d'anhydride de sorbitol condensés sur une chaîne d'oxyde d'éthylène. Le chiffre désigne l'acide gras ayant servi à l'estérification. Ainsi : Tw<sub>20</sub> = acide laurique; Tw<sub>80</sub> = acide oléique, etc.

- Série I : Le complexe histamine-substance n'apparaît tout au plus qu'à l'état de traces faibles.
- Série II : Une solubilisation franche de la substance se produit.
- Série III : Ne donne pratiquement rien.
- Série IV : Une solubilisation de la substance se produit mais plus nette et plus grande que dans la série II. L'écart entre les valeurs données par la série IV et la série II est d'autant plus considérable que Hi est plus concentrée (fig. 1).
- Série V : La solubilisation de la substance se produit dans certains cas particuliers. Etudiés aux concentrations où ils ont inhibé la tumorigénèse dans les expériences de RISKÁ (con-

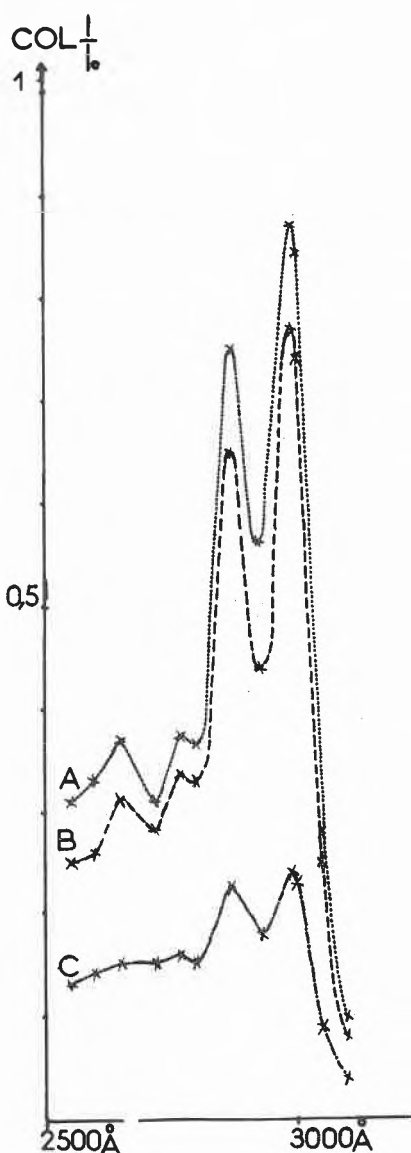


Fig. 1. Densité optique observée sous 0,01 mm d'épaisseur par rapport au milieu contenant DMBA

Courbe A : DMBA 0,025%,  $T_{w_{80}}$  8%, Hi : 2 M. 19 jours de contact  
 Courbe B : DMBA 0,025%,  $T_{w_{80}}$  8%, Hi : M. 19 jours de contact  
 Courbe C : DMBA 0,025%,  $T_{w_{80}}$  8%,  $H_2O$ . 19 jours de contact

centration : 25%) et observés dans les mêmes conditions que les Tw, ils ne font apparaître ni la substance, ni le complexe histamine-substance. Il y a lieu de signaler cependant que, pris à un taux plus élevé (50%) leur comportement est différent : la réaction se produit faiblement. Mais, si l'on ramène à 25% la concentration maximale du solvant par addition d'eau ou bien d'histamine aqueuse dans le même flacon, la substance précipite et la réaction de l'histamine est interrompue même si le contact se prolonge de 8 jours à 40°C. On rejoint ici encore RISKÁ et SETALA lorsqu'ils prévoient que la concentration du véhicule modifie l'action de celui-ci<sup>12, 18</sup>.

Le résultat était établi *in vitro*; il appelle une vérification *in vivo*. Cette vérification a été faite avec le concours de CH. CHAMPY. Nous avons montré que les corps cancérogènes placés à la surface d'un organe riche en nerfs histaminiques font disparaître la réaction microchimique de l'histamine sur une certaine profondeur en 48 h.<sup>23</sup> Nous étudions aujourd'hui l'action comparée d'un Tw et d'un PEG sur cette même réaction.

L'expérience est faite sur la sous-maxillaire de rat comme précédemment en appliquant à droite le 3,4 benzopyrène mélangé au Tw 80, à gauche le 3,4 benzopyrène mélangé au poly-éthylène-glycol 400, toutes proportions égales. A droite, on observe la disparition des nerfs : le 3,4 benzopyrène a bien fixé l'histamine. A gauche, les nerfs sont parfaitement colorés, leurs plus fines terminaisons et les plus superficielles apparaissent : le poly-éthylène-glycol a bien protégé l'histamine contre l'action d'une substance active (figure 2).

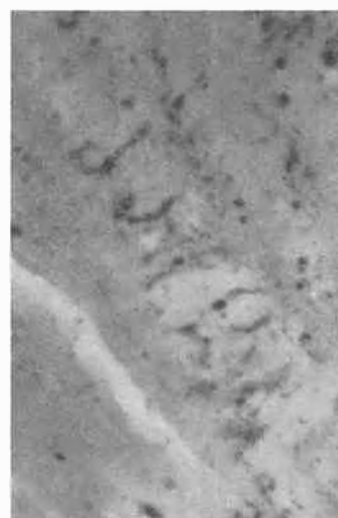


Fig. 2. Sous-maxillaire de rat badigeonnée de B en solution dans le PEG<sub>400</sub>. Nerfs visibles autour d'un vaisseau

Ce lien entre l'action particulière des solvants sur l'incidence tumorale et la réaction de l'histamine semble confirmer que la captation de l'amine par les substances

actives est un élément essentiel de la cancérisation et le solvant se relève ainsi non seulement un véhicule mais encore un médiateur dont l'action atteint le mécanisme profond de la cancérisation.

La réaction de l'histamine au nitrite mercurieux paraît extrêmement sûre. En dépouillant des travaux sur la formation de l'histamine à partir de l'histidine par l'histidine décarboxylase, travaux qui établissent la présence de cet enzyme dans diverses parties du système nerveux, nous avons été frappés de la coïncidence très exacte de leurs données avec les résultats microchimiques obtenus sur les nerfs histaminiques : prépondérance de cet enzyme dans le sympathique adrénalinergique, dans quelques nerfs sensitifs et présence en faible quantité dans certains centres nerveux<sup>24-32</sup>. Cependant la relation de l'histamine avec les substances cancérogènes comme toute relation générale comporte nécessairement certaines restrictions. En effet, le caractère cancérogène d'une substance, s'il paraît vraisemblablement lié à la fixation d'un facteur de croissance neuro-hormonal (Hi) dépend aussi des constantes physico-chimiques qui caractérisent la dite substance. Ainsi par exemple sa solubilité plus ou moins grande dans l'eau peut-elle entraîner une perte d'activité en raison d'une élimination facilitée. Il n'est donc pas impossible de rencontrer une substance qui vérifie la relation sans entraîner la cancérogenèse du fait de l'instabilité relative des systèmes en contact.

Il importe bien de considérer l'ensemble des choses et de faire une synthèse.

#### Résumé

On observe une relation entre l'action de certains solvants sur la cancérogenèse et la complexion de l'histamine par les substances cancérogènes. Les solvants du type Tw qui accroissent l'incidence tumorale provoquée par une substance chimique intensifient la réaction de l'histamine avec cette substance et les solvants du type PEG qui retardent la tumorigenèse inhibent cette réaction. La relation est établie *in vitro* par l'étude spectrale et vérifiée *in vivo* par la méthode histo-chimique.

#### Bibliographie

1. H. WEIL-MALHERBE, *Biochem. J.* 40 (1946) 351 et 363.
2. PH. SHUBIK et J. SICE, *Cancer Res.* 16 (1956) 728.
3. F. DICKENS, *Brit. Med. Bull.* 4 (1946-1947) 348.
4. L. C. STRONG, *Arch. Pathol.* 37 (1944) 131-5.
5. M. ATHIAS et M. T. FURTADOS-DIAS, *C.R. Soc. Biol.* 127 (1938) 237.
6. P. R. PEACOCK et S. BECK, *Brit. J. Exper. Pathol.* 19 (1938) 315.
7. W. F. DUNNING, M. R. CURTIS et F. D. BULLOCK, *Amer. J. Cancer* 28 (1937) 681.
8. J. B. MURPHY et E. STURM, *Cancer Res.* 1 (1947) 477.
9. P. R. PEACOCK, *Proc. Leeuwenhock Vereeniging*, Amsterdam, Juin 1935.
10. A. F. WATSON, *Amer. J. Cancer* 25 (1935) 753.
11. L. C. MORTON et G. B. MIDER, *Proc. Soc. Exper. Biol.* 41 (1939) 357.
12. F. DICKENS et H. WEIL-MALHERBE, *Cancer Res.* 2 (1942) 560, 4 (1944) 426, 6 (1946) 161.
13. M. B. SHIMKIN et H. B. ANDERVONT, *Publ. Health Rep.* 55 (1940) 537.
14. J. J. MORTON et G. B. MIDER, *Publ. Health Rep.* 55 (1940) 670.
15. M. B. SHIMKIN et H. B. ANDERVONT, *J. Nat. Cancer Inst.* 1 (1940) 57.
16. A. HADDOW, *Brit. Med. Bull.* 14 (1958) 94.
17. K. SETALA, P. HOLSTI et S. LUNDBOM, *Acta Unio Int. Cancrum* 13 (1957) 280.
18. E. B. RISKA, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 114 (1956) 34 et 45.
19. F. BIELCHOWSKY et D. LINDSAY, *34 th Rep. Brit. Emp. Cancer Comp.* 1956, 370.
20. L. BERENBLUM et N. HARAN, *Cancer Res.* 15 (1955) 510.
21. E. RISKA, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 115 (1956) 78.
22. K. SETALA, *Acta Unio Int. Cancrum* 13 (1957).
23. S. HATEM, *Chimia* 13 (1959) 158 et 160.
24. L. G. ABOOD et R. W. GERARD, *J. Cell. Compar. Physiol.* 43 (1954) 379.
25. W. BLOCH et H. PINOSCH, *Biochem. Z.* 1936, 288-92.
26. U. S. V. EULER, *Ciba Foundation Symposium on Histamine, London 1956*, p. 235. U. TRENDELENBURG, *ibid.* p. 278. E. WERLE, *ibid.* p. 264.
27. P. HOLTZ et R. HEISE, *Arch. exper. Pathol. Pharmacol.* 186 (1937) 377.
28. P. HOLTZ et E. WESTERMANN, *Naturwiss.* 43 (1956) 37.
29. H. KWIATOWSKI, *J. Physiol.* 102 (1943) 32.
30. T. NAITO et K. KURIAKI, *Arch. exper. Pathol. Pharmacol.* 232 (1958) 481.
31. R. W. SCHAYER, *J. Biol. Chem.* 109 (1952) 245.
32. H. T. GRAHAM, T. W. HANNEGAN et C. M. NOURSE, *Biochim. Biophysica Acta* 20 (1956) 243.

SIMONE HATEM

D<sup>r</sup> ès sc. phys.

21, rue de l'Ecole-de-Médecine, Paris VI<sup>e</sup>  
Laboratoire du C.N.R.S.