

Università di Pavia. Istituto di Patologia Medica e di Metodologia Clinica.
(Direttore Prof. G. Pellegrini)

SUR LE TRAITEMENT DES MALADIES EXANTHEMATIQUES AVEC LES ANTIHISTAMI- NIQUES DE SYNTHÈSE¹

Par

CARLO PIOVELLA

Les analogies entre l'exanthème de la rougeole et de la scarlatine et les manifestations cutanées de la maladie de sérum et d'autres réactions urticariennes d'une nature surement allergique, et pour lesquelles est désormais connue l'action des antihistaminiques de synthèse (A. de S.), nous ont porté à une tentative thérapeutique avec ces substances sur la rougeole, sur la scarlatine et sur la varicelle (1).

Les résultats, que nous allons développer dans cette communication, sont le résumé d'une année d'expérience de ce traitement : nous avons pu suivre 48 enfants malades de rougeole, 16 cas de varicelle, 8 de scarlatine, et un nombre important de témoins. Chez chaque enfant nous avons contrôlé soigneusement le jour du début de la fièvre et de l'exanthème, le nombre des leucocytes, la formule leucocytaire, la température pendant tout le cours de la maladie et l'image capillaire-scopique de la peau. Nous avons pu étudier l'action des A. de S. dans les différentes périodes de la maladie ; nous avons suivi aussi le développement de la maladie dans deux foyers de rougeole et de varicelle, qui se sont manifestés dans les services de la Clinique Pédiatrique.

¹ Communication présentée au Premier Congrès Européen d'Allergie. Paris 31 Mai et 1^{er} Juin 1950.

Les enfants, de 10 mois à 8 ans, furent traités avec les composés antihistaminiques les plus connus en Italie, le Bénadryl, le Phénergan, l'Antergan, le Néoantergan, la Pyribenzamine, l'Antistine, l'Antadril etc. Ces substances, si différentes par leur structure chimique, sont réunies sous un même nom à cause de leur réaction commune aux effets expérimentaux de l'histamine, mais elles n'ont pas montré une action identique. — Chez la plupart des enfants que nous avons traités elles se sont révélées utiles, bien que les plus efficaces soient les A. de S. qui donnent une action particulièrement remarquable sur la dilatation et sur la perméabilité capillaire (Halpern), c'est à dire le Phénergan et le Bénadryl. En général, nous avons poursuivi la dose thérapeutique, c'est à dire 60—100 mg. dans les 24 heures ; parfois nous avons employé avec avantage la voie parentérale (endomusculaire) surtout comme traitement d'attaque, mais on peut facilement dépasser ces doses, puisque nous avons remarqué que même des doses de 200 mg. en 16 heures ont seulement provoqué une légère somnolence, combattue par la benzédrine ou par d'autres analeptiques. Dans la rougeole, il n'a pas été nécessaire d'associer aucune thérapie symptomatique d'intérêt particulier ; en cas de complications seulement, les antibiotiques et les sulfamides étaient employés. Dans la scarlatine en particulier, l'association de pénicilline s'est toujours démontrée utile en arrêtant les complications éventuelles, causées par les streptococque hémolytique.

Vingt-quatre heures ou au plus quarante-huit heures à partir du commencement du traitement, l'exanthème de la rougeole pâlit « in toto », la fièvre s'atténue pour tomber en suite par lysis au dessous de la normale ; les leucocytes diminuent constamment de nombre, et l'image capillairoscopique des éléments d'exanthème prouve une remarquable réduction de la dilatation et de la congestion capillaire. L'exanthème disparaît définitivement en deux ou trois jours ; il en est de même de la fièvre. Toutefois, si le traitement est suspendu trop tôt (c'est à dire 24 heures seulement après le commencement, quand l'exanthème s'est atténué et tend à disparaître),

on assiste à la reprise de la température et de l'exanthème. Quand on reprend le traitement l'exanthème disparaît définitivement.

Ce sont là les résultats du traitement initial quand l'exanthème est déclaré. Si l'on commence le traitement quand l'exanthème n'est pas encore généralisé, ou si l'on soupçonne l'infection (notion de contagion ou constatation de taches de Kòplik, d'énanthème, etc.), l'administration d'A. de S. n'arrête pas la diffusion de l'exanthème, mais tout le cours de la maladie est très atténué : l'exanthème paraît éteint, d'une couleur violet-pâle, la fièvre a une seule ou au maximum deux pointes élevées, et tout l'aspect de la maladie rappelle le rougeole de Degkwitz. Le prurit est souvent insignifiant, faibles la photophobie, l'énanthème et l'inflammation des voies aériennes, pratiquement absente la desquamation, qui suit la maladie, très rapide par conséquent la reprise des conditions normales. Le développement des complications a été relativement rare chez les enfants traités ; on a seulement dans un cas constaté un épisode bronchopulmonaire aussitôt arrêté par la pénicilline, tandis que l'inflammation catharrale des bronches est plus fréquente. Il faut remarquer que plusieurs enfants avaient subi précédemment des épisodes tuberculeux pulmonaires ; ces enfants ont présenté une évolution bénigne de leur rougeole à la suite du traitement avec les A. de S. Jamais nous n'avons observé de complications éncéphalitiques chez les enfants traités.

Les leucocytes, qui dans la rougeole diminuent de nombre, ont montré une tendance à baisser encore : on n'a pas remarqué toutefois de chiffres inférieurs à 3.000 leucocytes par mmc., pas même dans les cas où l'on avait employé des doses d'A. de S. très élevées. Cette diminution était seulement transitoire, car même en continuant l'administration du médicament, le nombre des leucocytes tendait à remonter à des valeurs normales : nous avons remarqué ce même phénomène chez l'enfant normal, auquel l'administration des A. de S. provoque une diminution des leucocytes dans la première journée, suivie par un rapide retour à la normale, les jours

suivante, tout en continuant le traitement (2). Les éosinophiles montrent une augmentation constante à l'occasion de la diminution des leucocytes : quelques jours après on assiste au retour à la normale, même pour les éosinophiles. La présence de 18—20 éosinophiles pour cent, n'est pas rare après le commencement du traitement antihistaminique : on peut constater ce phénomène aussi chez l'enfant normal. Ce comportement paradoxal des éosinophiles pourrait vraisemblablement être mis sur le compte de l'hyperhistaminémie observée après l'administration des A. de S.

Dans la scarlatine nous avons constaté la même atténuation rapide, puis la disparition de l'exanthème, toujours définitive si l'on continuait le traitement, mais reparaisant si le traitement avec les A. de S. était suspendu. La fièvre diminuait moins promptement que dans la rougeole, on enregistrait, dans les jours suivants, une légère reprise de la température (37.1° — 37.4°), tandis que, rarement, on observait de l'hypothermie. L'aspect légèrement œdémateux du visage et l'hypérémie conjonctivale, montrent une amélioration évidente ; l'aspect de bien-être des enfants traités est tout à fait net en comparaison des témoins. Le comportement des globules blancs est identique dans les cas de scarlatine, bien que, dans ces cas, il n'y ait pas au commencement de leucopénie, mais plutôt une légère leucocytose.

Dans les cas de varicelle, les A. de S. empêchent l'éruption d'éléments papulo-vésiculaires caractéristiques ; ils font rapidement disparaître les éléments présents. Il faut remarquer que les enfants particulièrement éréthiques, présentant un prurit intense et des lésions de grattage, pleurant continuellement, trouvaient un soulagement évident dans ce traitement. L'examen capillaroscopique montre une réduction de l'intense dilatation capillaire de l'élément exanthématique, surtout à la périphérie de l'élément, avec réduction de l'engorgement de ces vaisseaux et de l'infiltration globulaire.

Si l'on cherche une explication pathogénique du mécanisme d'action des A. de S. dans ces maladies exanthématiques, c'est dans la détermination d'une éventuelle nature allergique de

ces maladies ou du moins de l'exanthème, que l'on rencontre le plus de difficultés. Nous savons que les virus sont d'excellents antigènes capables de déclencher dans l'organisme attaqué la formation d'anticorps, à cause d'une réaction immunologique bien connue aujourd'hui. Il existe toujours de considérables contrastes sur le problème de l'allergie bactérienne et nous n'entendons pas traiter ici la question. Nous nous limitons à signaler que d'après Keller (3), on peut distinguer pratiquement un groupe de « maladies allergiques » vraies et propres (rhume des foins, œdème géant de Quincke etc.) et de « maladies allergisantes » c'est à dire maladies qui, dans leur évolution, « font de l'allergie ».

Il est très probable que l'éruption exanthématique a sur ces maladies de l'enfance un mécanisme pathogénique analogue à celui des maladies allergiques classiques (c'est à dire qu'elles ont une pathogénie allergique) ; l'aspect anatomo-pathologique des manifestations exanthématiques de la maladie du sérum et de celles de la rougeole et de la scarlatine est identique. La caractéristique la plus importante, au point de vue immunologique, de ces maladies, est l'immunité absolue qui se présente une fois la maladie vaincue : ce fait de l'immunité absolue serait ramené, selon Hoffmann (4), à l'« exophylaxis » c'est à dire à l'immunité qui se présente toutes les fois que la peau intervient activement dans la production d'anticorps. La réaction entre l'antigène et l'anticorps provoque vraisemblablement la destruction de quantités considérables de virus et la mise en circulation de matériel protéique allergisant (v. Pirquet, Pacchioni et Francioni) (5) : ce matériel serait en fin de compte responsable de l'attaque de l'exanthème. La réponse de la peau à cette intoxication protéique, spécifique pour chaque maladie exanthématique (car les virus pathogènes sont spécifiques), offrirait une nouvelle production d'anticorps (cutanés) déterminant une immunité durable : il n'est pas exclu que la peau puisse être le siège, dans ces maladies déterminées, d'un véritable procès d'immunité istio-gène. En acceptant cette hypothèse, nous nous trouverions donc en présence de deux réactions

immunologiques d'antigène et d'anticorps ou mieux peut-être en présence d'une formation « biphasique » d'anticorps. La première phase commence le premier jour de l'infection ; elle est au maximum au moment où le nombre des anticorps est suffisant pour vaincre l'agent morbide ; elle aboutit à une violente réaction antigène-anticorps qui se manifeste avec l'acmé de la maladie. La deuxième phase, commence quand de nouveaux antigènes spécifiques se produisent provoquant d'une part l'exanthème et de l'autre la présence d'une réponse immunitaire de la peau (exophylaxis). Ces anticorps antitoxiques seraient les responsables de l'immunité absolue qui est le propre de ces maladies. Sans eux, c'est à dire sans formation d'exanthème, on n'acquiert pas dans ces maladies, une immunité permanente. L'A. de S. modérerait l'action toxique périphérique de ces substances provoqués par la destruction du virus, sans toutefois s'opposer à l'attaque d'un exanthème, bien qu'atténué, et par cela même sans s'opposer à la présence d'une immunité permanente.

Si nous admettons que l'exanthème, sinon toute la maladie exanthématique, doit être considéré, comme une manifestation allergique ou allergisante, quelle pourrait être l'action des A. de S. ? On a vu qu'ils agissent sur l'exanthème et sur la fièvre : si l'on admet que l'exanthème est provoqué par des substances protéiques à action toxico-allergisante (provoquées par la destruction du virus, avec une augmentation de la dilatation et de la perméabilité capillaire cutanée), il est logique de penser que les A. de S. modifient ou s'opposent à l'action toxique de ces substances sur les capillaires. On sait en effet qu'une des actions le plus évidentes des A. de S. est exercée sur la dilatation et sur la perméabilité capillaire (Halpern) (6). Le fait que, seuls les A. de S. montrant plus d'efficacité à s'opposer à l'augmentation de la perméabilité et de l'ectasie capillaire (Phénergan et Bénadryl) sont aussi les plus propres à combattre les manifestations exanthématiques est à retenir. Leur action sur la température n'est pas très facile à comprendre ; la fièvre pourrait être strictement liée pathogéniquement à la présence de l'exan-

thème; à la diminution de l'exanthème correspondrait une parallèle atténuation thermique. On doit toutefois rappeler que les A. de S. possèdent une activité hypothermisante soit expérimentalement soit sur l'enfant normal; nos recherches sur l'enfant normal et les recherches expérimentales de Halpern (7) (8) sur le lapin et sur le rat normal et surrénal-ectomisé, montrent que l'administration des A. de S. provoque une constante et évidente hypothermie, non durable chez l'enfant car, tout en continuant l'administration dans les jours suivants à des doses identiques, on constate quelques jours après le retour à la température normale. Cette activité hypothermisante, variable d'intensité selon le médicament antihistaminique, pourrait être rapportée à l'action déprimante bien connue sur le système nerveux central ; nous rappellerons que les plus fortes hypothermies se manifestent toutes les fois qu'il y a une considérable participation du système nerveux central comme par exemple dans l'anesthésie générale et l'intoxication aiguë par l'alcool (hypothermie des ivrognes).

RESUME

Au cours de la rougeole, de la scarlatine et de la varicelle, l'antihistaminique de synthèse atténue considérablement, supprime même, les réactions exanthématiques, provoque une rapide diminution de la fièvre, et la suppression du prurit, avec rétablissement très rapide des conditions générales.

L'action des antihistaminiques se traduit par un effet très favorable sur la maladie exanthématique, qui a un cours atténué et bref.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) *Piovella, A. et Piovella C.*: Bull. Soc. Med. Chir. Pavia I/II 369 ; 1949.
- 2) *Piovella, Clerici A. et Piovella, C.*: Acta Paediatrica Latina 3, 138 — 1950.
- 3) *Keller, W.*: Klin. Wschr. 17, 1529 ; 1938.

- 4) *Hoffmann* (dans l'œuvre « Allergia » de Capuani. Ed. Minerva M. Turin 1945).
- 5) *v. Pirquet, Pacchioni et Francioni*: Dans l'œuvre « Manuale di Pediatria de Frontali ». Ed. Paravia-Milan 1937.
- 6) *Halpern, B. N.*: Presse Médicale 65, 949 ; 1949.
- 7) — et *Briot, M.*: C. R. Soc. Biol. 143, 633 ; 1949.
- 8) — et *Chmel, L.*: C. R. Soc. Biol. 143, 636 ; 1949.

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.