

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

ABSENCE DE REACTIONS ANAPHYLACTIQUES AU NIVEAU DES VAISSEAUX CORONAIRES DU LAPIN

Par

J. LECOMTE

Chez le lapin sensibilisé, la physiopathologie du muscle cardiaque soumis à la réaction antigène-anticorps (5, 6, 7) et les lésions anatomopathologiques qu'il subit au cours du choc anaphylactique (20 à 24) ont été souvent analysées.

Les répercussions de ces mêmes phénomènes sur le système vasculaire coronaire sont moins connues. Chez le lapin (1, 14), comme chez le cobaye (15, 16), le passage de l'antigène spécifique dans les vaisseaux sensibilisés provoquerait leur constriction.

Nous allons examiner, chez l'animal activement sensibilisé, les réactions coronaires qui, *in vivo*, accompagnent le choc anaphylactique et, *in vitro*, les effets de la perfusion de ces vaisseaux à l'aide de l'antigène spécifique.

TECHNIQUE

Les lapins, d'un poids moyen de 2 kg. sont sensibilisés au sérum de cheval ou au blanc d'œuf de poule. Ils reçoivent, 3 semaines avant l'essai, 3 injections quotidiennes successives de l'antigène choisi, à raison de 5 ml., injecté par voie sous-cutanée dans la région cervicale.

Au moment de l'essai, le sang de ces lapins préparés ren-

ferme un taux suffisant de précipitines spécifiques, décelées à l'aide d'un *ring-test* qualitatif.

A. — Chez le lapin anesthésié au nembutal (40 mg/kg), vagotomisé et soumis à la respiration artificielle, le thorax est ouvert sur la ligne médiane et le péricarde incisé.

Le choc anaphylactique est alors provoqué par l'injection intraveineuse d'une solution stérile de blanc d'œuf de poule frais, dilué au quart par le sérum physiologique, puis filtré. La profondeur du choc est appréciée par l'enregistrement de la pression artérielle carotidienne. Le comportement du cœur durant le collapsus de sensibilisation est ainsi directement observé. Lorsque le choc est maximum, les poumons et le cœur sont prélevés rapidement en bloc. Ce dernier est suspendu immédiatement par l'aorte à l'appareil de perfusion, selon *Langendorff*. Les détails de l'enregistrement du débit coronaire sont donnés ci-dessous.

En outre, quelques vérifications de l'état de vascularisation de l'organe, ont été effectuées chez certains animaux décédés lors du choc, en injectant dans l'aorte, par voie rétrograde, sous une pression de 5 cm. de mercure, une solution de 0,5 % de bleu de méthylène. Des coupes macroscopiques sérieées du cœur permettent d'observer la pénétration du colorant dans le myocarde.

B. — La perfusion du système coronaire du cœur isolé a été effectuée selon la technique de *Langendorff*, à l'aide de l'appareil construit par *van Remoortere* (2, 3). Le dispositif utilisé permet l'administration successive soit de liquide de Locke normal, soit d'une solution saline de composition analogue renfermant, en outre, l'antigène étudié. La pression de perfusion est fixée à 50 cm. d'eau. Le nombre de gouttes qui s'échappent du système veineux coronaire est enregistré, par période de 30 secondes, à l'aide du totalisateur de *Fleisch*. Durant toute la durée de l'expérience, les ventricules sont maintenus en fibrillation par l'application sur l'épicarde droit d'un courant alternatif de 4 volts, selon les recommandations de *Katz* (3, 4).

C. — Les lapins utilisés sont tantôt des animaux témoins, *non sensibilisés*, qui seront soumis à la perfusion des substances servant d'antigènes ou de peptone, étudiée à titre de contrôle, tantôt des animaux sensibilisés au sérum de cheval ou au blanc d'œuf de poule, qui seront respectivement exposés à l'action des antigènes correspondants. Un dernier groupe rassemblera les essais effectués en utilisant les cœurs prélevés chez les animaux en état de choc anaphylactique, selon la démarche expérimentale décrite en A. —

Les solutions renfermant l'antigène à perfuser à travers le système coronaire sont préparées extemporanément en diluant soit le sérum de cheval, soit le blanc d'œuf cru dans le liquide de Locke, qui sera éventuellement filtré. La peptone de Witte a été directement dissoute dans ce dernier liquide. Toutes ces solutions sont parfaitement limpides. Leur pH a chaque fois été ajusté à 7,4. Elles sont saturées constamment en oxygène.

D. — Les perfusats qui s'écouent de l'apex ont été recueillis et leur volume mesuré. Leur teneur en histamine libre a été dosée biologiquement en se servant de la dépression tensionnelle provoquée, chez le Chat auparavant atropiné (1 mg/kg), par les doses faibles d'histamine (0,2 à 1 μ g).

RESULTATS

A. — a) Lors de l'installation du choc anaphylactique, le cœur du lapin subit des modifications importantes. L'artère pulmonaire augmente de volume; le ventricule droit se distend; bientôt, l'oreillette correspondante se dilate à son tour. Le volume du ventricule gauche reste normal (5 à 8).

D'abord accéléré, le rythme cardiaque se ralentit, devient irrégulier. La force des battements diminue fortement lorsque la pression artérielle s'effondre. Le sinus coronaire, la grande veine coronaire et les veines interventriculaires sont alors fortement distendues. Leur section élective provoque une hémorragie importante et incœrcible. Les artères coronaires, rarement accessibles à l'examen direct, semblent de calibre normal.

b) Lors du décès entraîné par le choc, la même turgescence

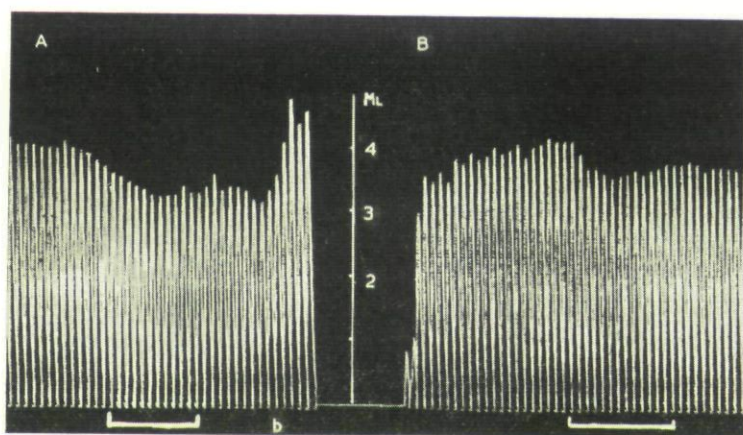


Fig. 1.

Enregistrement du débit coronaire à l'aide du totalisateur de *Fleisch*.

En A: Le cœur a été prélevé chez un animal normal.

En B: idem, chez un animal sensibilisé.

Chaque goutte s'écoulant de l'apex élève le stylet de 1 mm. Automatiquement, il retombe à zéro toutes les 30 secondes. La hauteur atteinte est proportionnelle au débit. Toute augmentation de ce dernier se traduit donc par une élévation, toute diminution, par un abaissement du tracé. La perfusion utilise au début le liquide de Locke normal.

Le trait horizontal signale le passage de l'ovalbumine en solution à 0,1 %. La coronaro constriction légère provoquée par cette dernière présente la même intensité, que le lapin ait été ou non sensibilisé au préalable.

En A: Le passage de la cystéamine (b) provoque l'augmentation habituelle du débit coronaire.

veineuse est apparente. Après l'excision du cœur, l'injection rétrograde dans le tronc aortique d'une solution de bleu de méthylène, sous une pression de 5 cm. de mercure, entraîne la coloration immédiate de tout l'arbre coronaire. Les parois myocardiques gauche et droite sont teintées en bleu dans toute leur épaisseur.

c) Lorsque le cœur est prélevé au maximum de l'hypotension anaphylactique ou immédiatement après le décès dû au collapsus de sensibilisation, puis suspendu de suite à l'appareil de *Langendorff*, la perfusion coronaire atteint son régime maximum dans les mêmes délais que chez les organes témoins. Le

débit coronaire est d'emblée égal ou supérieur à celui que l'on observe chez les lapins normaux (Figure 1).

La perfusion provoque une récupération immédiate de contractions myocardiques vigoureuses. Phénomène habituel, l'installation de la fibrillation ventriculaire s'accompagne d'une augmentation légère du débit coronaire (3).

Rien ne permet donc de distinguer le cœur prélevé au cours du choc anaphylactique de l'organe détaché d'un animal intact.

B. — Chez les lapins normaux, comme chez les animaux sensibilisés, le perfusion du système coronaire a été conduite de la manière suivante. Le cœur est rapidement prélevé chez l'animal subitement étourdi par un coup sur la nuque. Il est immédiatement fixé par l'aorte à la canule correspondante de l'appareil à perfusion. Celle-ci est donc mise en train moins de 3 minutes après le sacrifice de l'animal. La fibrillation ventriculaire est aussitôt déclenchée. La perfusion est ainsi poursuivie à l'aide du liquide de Locke normal jusqu'à stabilisation du débit et récolte à l'apex d'un liquide clair ne donnant plus ni la réaction d' *Esbach* pour les protéines, ni la coloration bleue peroxydase du pyramidon en présence d'hémoglobine. L'organe est donc lavé, autant que possible, du sang qu'il renferme.

Les solutions renfermant l'antigène sont alors perfusées.

a) *Sérum de cheval.*

1. *Lapin normal* (24 essais).

A la concentration de 0,01 %, le sérum de cheval provoque régulièrement une augmentation du débit coronaire, dont l'intensité varie de 15 à 45 % selon les cœurs utilisés. Lors de perfusions successives, l'accroissement du liquide perfusé, quoique qualitativement reproductible, diminue progressivement d'intensité.

A la concentration de 0,1 %, l'augmentation du débit est plus marquée et dépasse régulièrement 50 % des valeurs témoins. Cet effet, reproductible, s'atténue au cours des passages successifs du sérum de cheval.

A partir de 1 %, le sérum provoque une augmentation immédiate du débit, suivie d'une diminution nette, mais d'installa-

tion plus lente. Ces deux effets sont qualitativement reproductibles.

2. *Lapin sensibilisé* (38 essais).

A la concentration de 0,01 %, le sérum de cheval provoque une augmentation nette du débit coronaire, dont l'intensité est la même que celle observée chez les animaux témoins. Cette dilatation immédiate est reproductible au cours des passages successifs de l'antigène sur la même préparation.

A la dose de 1 %, le sérum provoque une réduction nette du volume de la perfusion. Cette diminution du débit s'observe également lors des applications successives de l'antigène.

b) *Blanc d'œuf de poule*.

1. *Lapin normal* (30 essais).

Le blanc d'œuf dissous dans le liquide de Locke, à concentration inférieure à 0,01 %, ne provoque aucune modification du débit coronaire.

Aux concentrations allant de 0,01 à 0,05 %, le blanc d'œuf provoque une diminution du débit, réversible lors du lavage à l'aide du liquide de Locke normal et reproductible dans les limites de constance de la préparation.

A doses supérieures à 0,5 %, le chute du débit devient irréversible. La perfusion du système coronaire à l'aide d'une solution de phénergan (10 μ g/ml.) ne prévient ni ne corrige cette diminution du volume perfusé.

2. *Lapin sensibilisé* (30 essais).

Les mêmes variations reproductibles du débit coronaire s'observant pour les mêmes concentrations de blanc d'œuf (Figure 2).

Les vaisseaux coronaires, sensibilisés ou non, réagissent de la même manière à l'apport du sérum de cheval et de blanc d'œuf de poule. Ces matériels antigéniques complexes possèdent une activité pharmacodynamique propre, qualitativement différente, qui n'est pas modifiée par l'état de sensibilisation préalable de l'animal. Au fur et à mesure que la perfusion coro-

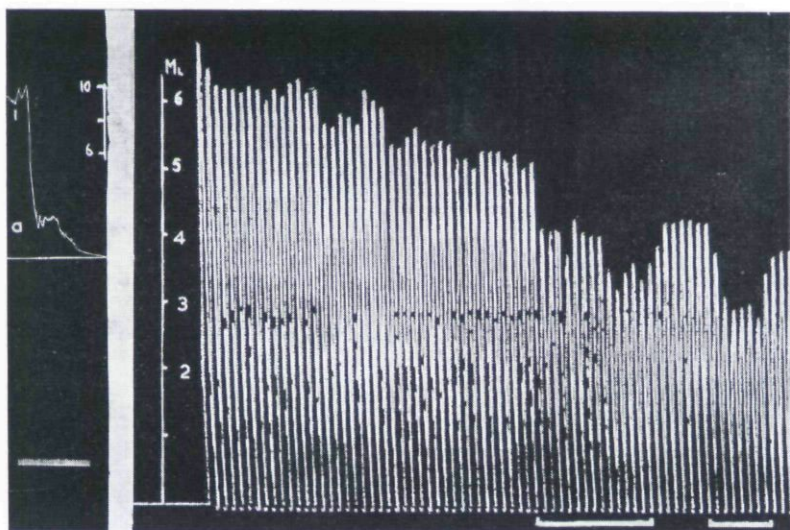


Fig. 2.

La cartouche gauche représente l'évolution de la pression artérielle carotidienne d'un lapin sensibilisé au blanc d'œuf, et anesthésié au nembutal (30 mg/kg) et vagotomisé. Temps: 5 sec.

En a: Lors de l'injection de l'antigène spécifique par voie intrafémorale, choc anaphylactique amenant la pression au zéro du manomètre. A ce moment, le thorax est ouvert et le cœur prélevé. Il présente alors l'aspect typique du choc: dilatation du ventricule droit et distension de l'artère pulmonaire.

La figure droite est l'enregistrement du débit coronaire de ce même cœur, suspendu immédiatement à l'appareil de perfusion. Elle démontre l'installation rapide d'un débit remarquablement élevé, qui témoigne de l'intégrité de l'arbre coronaire (Comparer avec le débit des cœurs prélevés dans les conditions circulatoires normales, Fig. 1).

Le passage successif, marqué du trait blanc, d'une solution d'ovalbumine à 0,1 %, entraîne une chute reproductible du débit coronaire. Cette dernière n'est pas d'origine allergique.

naire se prolonge, la réactivité des vaisseaux diminue. C'est là un phénomène constant (3). Semblable paralysie vasomotrice s'installe avec la même vitesse après les contacts répétés avec le sérum de cheval ou le blanc d'œuf, que le lapin ait été ou non sensibilisé.

Après le premier contact avec ces substances, les vaisseaux coronaires se dilatent avec la même intensité lors de l'injection

du phénergan (50 μg) (2), ou de cystéamine (100 μg) (9) quelle qu'ait été la préparation antérieure de l'animal.

Ici encore, aucun caractère ne distingue donc les réactions vasomotrices coronaires des animaux sensibilisés.

c) *Peptone*.

Dissoute à 0,5 % dans le liquide de Locke, la peptone provoque soit une diminution nette et reproductible (9 essais), soit une augmentation du débit coronaire (10 essais).

Dissoute à 2 %, tantôt elle réduit le débit (6 essais), tantôt elle l'augmente de façon régulière (4 essais).

C. — Le cœur prélevé au cours du choc anaphylactique présente — nous l'avons déjà dit — un débit coronaire analogue à celui des animaux témoins.

L'administration du blanc d'œuf ou du sérum de cheval provoque, aux concentrations données ci-dessus, des variations du débit analogues à celles déjà décrites en étudiant les organes prélevés chez des animaux non soumis au choc.

Les substances coronarodilatatrices : phénergan (50 μg) et cystéamine (100 μg) sont également actives aussi bien avant qu'après le passage de l'antigène. La paralysie vasomotrice de la préparation s'installe à la même vitesse que chez les témoins normaux.

D. — Le passage de l'antigène spécifique dans le système coronaire sensibilisé ne provoque aucune augmentation de la teneur du perfusât en histamine libre, dont la concentration reste inférieure à 0,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. avant, pendant et après le contact avec l'antigène (8 essais).

DISCUSSION

A. — Le cœur prélevé chez le lapin en état de choc anaphylactique, puis immédiatement suspendu à l'appareil de perfusion selon *Langendorff*, récupère rapidement des battements efficaces. La force contractile du myocarde n'est donc pas altérée après la réaction antigène-anticorps. Ces faits, déjà établis

(6, 7), confirment l'absence d'une défaillance cardiaque primitive dans l'installation du choc anaphylactique du lapin.

Nos expériences prouvent, en outre, qu'au moment où l'animal entre en collapsus ou décède lors du choc, le débit coronaire est normal.

Il ne s'agit pas d'une dérivation éventuelle du liquide perfusé par des anastomoses artéro-veineuses superficielles (10), puisque la masse myocardique se colore après injection aortique du bleu de méthylène, preuve nouvelle de la perméabilité complète de l'arbre coronaire.

Aucun obstacle à la circulation cardiaque n'existe donc lors du choc anaphylactique.

B. — Les réactions allergiques sont, par définition, l'expression de l'union d'un antigène donné avec les anticorps correspondants. Elles sont indépendantes des propriétés pharmacodynamiques des substances antigéniques utilisées. La fixation de celles-ci sur les anticorps correspondants implique la disparition, ou tout au moins l'atténuation des réactions allergiques lors des apports successifs rapprochés de l'antigène : ainsi s'explique le stade d'antianaphylaxie.

Les variations du débit coronaire qui suivent l'administration *in situ* d'ovalbumine ou de sérum de cheval, sont indépendantes de l'état de sensibilisation antérieure du sujet. Chez les lapins préparés, elles sont analogues qualitativement aux perturbations provoquées par ces mêmes substances chez les animaux neufs : il s'agit de réactions pharmacodynamiques propres au matériel protéique antigénique, assimilables aux effets de la peptone. Enfin, elles ne sont pas supprimées par les apports successifs de ce dernier.

Aucune variation du débit d'origine spécifiquement allergique n'est donc provoquée *in vitro* lors de la perfusion des vaisseaux coronaires sensibilisés, à l'aide de l'antigène préparant.

Nos conclusions, compatibles avec les observations de *Lau-
noy* (11, 12) et de *Demoor* (13), sont en contradiction avec les constatations de *Rijlant* (14), *Andrus* et *Wilcox* (15), *Wilcox* et *Seegal* (16), qui décrivent une vasoconstriction

coronaire anaphylactique. Ces auteurs utilisent, pour provoquer une réaction allergique, des concentrations en antigène de loin supérieures à celles que nous avons choisies. De telles concentrations élevées sont propres à l'apparition des réactions vasomotrices propres au matériel antigénique. En outre, les mêmes auteurs étudient le débit coronaire du cœur battant. Or le rythme et l'amplitude des battements cardiaques sont affectés par la réaction antigène-anticorps (11 à 13, 17, 19).

Une cause d'erreur s'introduit ainsi dans l'estimation du débit coronaire, lui-même fonction du tonus myocardique (3, 4).

C. — L'examen anatomo-pathologique du cœur du lapin ayant survécu au collapsus anaphylactique met en évidence des lésions de nécrose en foyer, localisées au niveau du seul myocarde droit (20 à 24). Celui-ci est distendu lors du choc par l'accumulation du sang en amont de l'obstacle artériel pulmonaire. L'engorgement rétrograde de l'oreillette droite, qui en est la conséquence, gêne le retour du sang coronaire et explique la turgescence des sinus et troncs veineux cardiaques lors du choc. La combinaison de ces deux facteurs mécaniques : stase veineuse rétrograde et distension exagérée de la paroi ventriculaire droite, expliquerait la production élective à son endroit des foyers nécrotiques (24). Une constriction coronaire importante affecterait l'une et l'autre moitié du muscle cardiaque et entraînerait des lésions d'ischémie au sein des deux parois ventriculaires.

Enfin, les électrocardiogrammes enregistrés lors du choc témoignent de l'existence d'arythmies de types variés (25, 26) et parfois d'altérations des contours ventriculaires, d'origine ischémique (26 à 29). Ici encore, celles-ci peuvent dépendre de l'anoxie aiguë associée à l'hypotension générale et à la stase veineuse rétrograde. Elles ne sont pas nécessairement le témoin d'une constriction coronaire spécifique (29).

Les troubles de la dynamique cardiaque, lors du choc anaphylactique du lapin, ne s'expliquent pas par des modifications du calibre coronaire. Ils dépendent passivement des altérations qui affectent la circulation pulmonaire.

D. — Aucune augmentation de la teneur en histamine libre ne

suit la réaction antigène-anticorps localisée au niveau du myocarde. Celle-ci se comporte comme l'intestin grêle, qui libère peu d'histamine endogène lors du conflit anaphylactique (30).

CONCLUSIONS ET RESUME

Chez le lapin, nous avons constaté que :

a) Le cœur, prélevé lors du choc anaphylactique, ne présente aucune modification active du système coronaire. Le débit de la perfusion de ce système est, d'emblée, élevé, ses réactions vasomotrices sont normales.

b) *In vitro*, la perfusion du système coronaire du cœur sensibilisé à l'aide de l'antigène correspondant ne provoque aucune réaction vasomotrice d'origine allergique.

c) *In vitro*, aucune libération d'histamine endogène n'est décelable lors de la perfusion, à l'aide de l'antigène spécifique, du système coronaire sensibilisé.

d) Aucune participation coronaire n'est évidente dans la pathogénie du choc anaphylactique du lapin.

BIBLIOGRAPHIE

1. Andrus, E. & Wilcox, H.: J. Exp. Med., 69, 545, 1939.
2. Lecomte, J., Van Remoortere, E. & Mazzella, H.: Arch. internat. Physiol., 60, 8, 1952.
3. Van Remoortere, E., Lecomte, J., Nelemans, F. & Mazzella, H.: Arch. internat. Pharmacodyn., 95, 466, 1953.
4. Katz, L. N., Lindner, E., Neinstein, W., Abramson, D. & Jockim, K.: Arch. internat. Pharmacodyn., 69, 413, 1938.
5. Auer, J.: J. Exp. Med., 14, 476, 1911.
6. Coca, A.: J. Immunol., 4, 219, 1919.
7. Drinker, C. & Bronfenbrenner, J.: Immunol., 9, 387, 1924.
8. Grove, E.: J. Immunol., 23, 125 et 147, 1932.
9. Vandeberg, L.: Arch. internat. Pharmacodyn., 90, 346, 1954.
10. Hirsch, S.: Acta Anatomica, 8, 168, 1948.
11. Launoy, L.: C. R. Soc. Biol., 72, 403, 1912.
12. — C. R. Soc. Biol., 72, 815, 1912.
13. Demoor, J.: Arch. internat. Physiol., 18, 369, 1921.
14. Rijlant, P.: Arch. internat. Physiol., 23, 375, 1924.
15. Wilcox, H. & Andrus, E.: J. Exp. Med., 67, 169, 1938.
16. Wilcox, H. & Seegal, H.: J. Immunol., 44, 219, 1942.

17. *Heymans, C.*: C. R. Soc. Biol., 85, 419, 1921.
18. *Rijlant, P.*: C. R. Soc. Biol., 88, 1208, 1923.
19. - Arch. internat. Physiol., 23, 61, 1924.
20. *Apitz, K.*: Arch. path. Anat., 289, 46, 1933.
21. *Ehrich, W., Seifter, J. & Forman, C.*: J. Exp. Med., 89, 23, 1949.
22. *More, R. & Kobernick, S.*: Arch. Pathol., 51, 361, 1951.
23. *Rich, A. & Gregory, J.*: Bull. J. Hopk. Hosp., 73, 239, 1943 et 75, 115, 1944.
24. *Herbertson, B.*: J. Path. Bact., 66, 211, 1953.
25. *Auer, J. & Robinson, G.*: J. Exp. Med., 18, 450, 1913.
26. *Mikulicich, G.*: J. Allergy, 22, 249, 1951.
27. *Mikulicich, G. & Oester, Y.*: Am. J. Physiol., 171, 592, 1952.
28. - - J. Allergy, 24, 227, 1953.
29. *Criep, L.*: Arch. intern. Med., 48, 1098, 1931.
30. *Schachter, M.*: Brit. J. Pharmacol., 8, 412, 1953.

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.