

Institut Léon Fredericq, Physiologie, Université de Liège, Belgique.

FACTEURS HUMORAUX ET AGENTS D'ORIGINE TISSULAIRE DANS LA GENESE DU CHOC ANAPHYLACTIQUE DU RAT

Par

J. LECOMTE & A. CESSION-FOSSION

Les mécanismes responsables du choc anaphylactique du rat ne sont pas encore établis avec précision. Certes l'histamine et la 5-hydroxytryptamine endogènes sont libérées dans les premières minutes qui suivent le conflit antigène-anticorps (bibliographie dans *Lecomte & Salmon 1967*) ; des kinines sont formées à partir des kininogènes plasmatiques (*Lecomte & Salmon 1968*).

Mais l'importance des réactions cardio-vasculaires qui sont la conséquence de ces mécanismes pathogéniques autopharmacodynamiques pris isolément, ne semble pas en relation directe avec celle du collapsus anaphylactique lui-même.

Avant de poursuivre l'inventaire des substances endogènes éventuellement activées lors du choc de sensibilisation, nous avons voulu éliminer le rôle de principes en rapport éventuellement avec la formation au sein du plasma des complexes antigène-anticorps eux-mêmes. C'est pourquoi nous avons entrepris l'étude analytique ci-dessous qui, à l'aide de perfusions de sang de rat sensibilisé ou de circulation croisée, s'efforce de mettre en évidence les parts humorales et tissulaires dans la genèse du collapsus anaphylactique.

TECHNIQUES

1 - Certains rats ont été activement sensibilisés au moyen d'une solution à 1 pour cent d'ovalbumine purifiée en NaCl aq 0.9 pour cent mélangée à un égal

volume d'adjuvant de Freund. Ce mélange est injecté par la voie intramusculaire à la dose de 0,5 ml une fois par semaine, durant 3 semaines. Huit jours après la dernière injection intramusculaire, les animaux reçoivent 0,5 ml de la seule solution d'ovalbumine par la voie intrapéritonéale: la période de sensibilisation dépasse donc un mois. Après 10 jours, du sang est prélevé par ponction du sinus rétro-orbitaire; l'analyse du sérum par une technique de précipitation semi-quantitative permet de vérifier si un taux suffisant d'anticorps circulants a été synthétisé. Seuls les animaux préparés de manière efficace, ainsi qu'en témoigne la concentration plasmatique en précipitines, sont retenus pour les essais ultérieurs. Les animaux servant à notre analyse ont été utilisés dans le courant du mois qui suit la détermination de leur taux d'anticorps circulants.

Une fois le niveau de contrôle de la pression artérielle mesuré, certains rats anesthésiés ont reçu par la voie intraveineuse 0,5 à 1 mg/100 g d'une solution fraîche d'ovalbumine à 1 pour cent en NaCl 0,9 pour cent; nous provoquons ainsi un choc anaphylactique dans des conditions dites de contrôle; pareilles expériences témoins sont réparties au hasard dans tous les essais que nous avons effectués; ils servent à vérifier la réactivité des animaux au fur et à mesure que les délais s'allongent entre la provocation du choc et la détermination du taux d'anticorps.

2 - Nous avons également utilisé des rats normaux, de 250 g environ, provenant d'un même élevage.

3 - Une circulation croisée a été établie entre un rat sensibilisé - le perfuseur - et un autre, normal - le récepteur -. A cette fin, les deux animaux sont anesthésiés au nembutal sodique (2,5 mg/100 g par voie intrapéritonéale). Le perfuseur subit, après canulation d'une jugulaire et trachéotomie, l'isolement de ses deux carotides primitives. L'une d'entre elles est raccordée à un manomètre à mercure: elle servira à mesurer la pression artérielle et à décider de l'installation du choc anaphylactique. L'autre est reliée à une canule anastomotique qui pénètre dans l'une des jugulaires du receveur.

Ce dernier subit en effet une cathétérisation de ses deux veines du cou: l'une reçoit un cathéter qui servira aux injections intraveineuses diverses; à l'autre aboutit l'anastomose qui provient du perfuseur. Une carotide est isolée et est raccordée à un second manomètre à mercure. Ainsi s'enregistre la pression artérielle du receveur.

Comme la pression artérielle du perfuseur est toujours supérieure à la pression veineuse du receveur, et d'autant plus que les deux sinus carotidiens du premier sont mis au repos, le circuit sanguin qui s'établit lorsque l'anastomose carotido-jugulaire est ouverte, amène nécessairement le sang du perfuseur dans la circulation du donneur. Cette anastomose est fermée au début d'expérience et ne sera rendue perméable qu'aux moments choisis pour la démonstration.

4 - Des rats sensibilisés ont été saignés à blanc, et leur sang recueilli sur héparine (1 mg⁰/100). A des aliquots du volume des sangs mêlés ainsi prélevés, on ajoute *in vitro* des quantités croissantes d'ovalbumine de poule, de manière à obtenir des concentrations variant en antigène de 0,5 mg/ml à 5 mg/ml. Après

3 minutes de contact à 37° C, le mélange sang-ovalbumine renfermant les complexes antigène-anticorps formés *in vitro* est infusé par la voie jugulaire à un rat normal dont on enregistre la pression artérielle.

On apprécie de la sorte les réactions vasomotrices éventuellement déclanchées par le plasma modifié par le décours des réactions immunologiques qui se sont effectuées *in vitro*.

Délibérément, la verrerie n'a pas été siliconnée de manière à faciliter éventuellement la formation de substances pharmacologiquement actives.

RESULTS

1. *Infusion de sang homologue hépariné*

Le rat normal qui reçoit en injection continue, durant 3 min, 1 ml de sang complet provenant d'un animal sensibilisé, subit durant l'infusion une élévation modérée de la pression artérielle, de 1 à 1.5 cm Hg. Celle-ci disparaît rapidement en quelques minutes dès la fin de l'infusion.

Un seul rat sur les 10 animaux qui ont subi cette transfusion, a présenté une chute importante de la pression artérielle, de 6 cm Hg durant plus de 15 minutes.

La hausse de la pression artérielle s'explique par l'accroissement de la masse sanguine circulante.

2. *Administration de sang où les réactions anticorps-antigènes ont eu lieu « in vitro »*

Afin de respecter la latence qui marque le début des phénomènes anaphylactiques généraux du rat, nous avons infusé le sang hépariné prélevé chez les animaux sensibilisés, 3 minutes après le mélange de ce dernier — renfermant les anticorps — avec l'antigène ovalbumine. Les quantités de cette dernière ont été choisies de manière à reproduire autant que possible les concentrations qui, dans le plasma circulant, sont sûrement à l'origine du collapsus anaphylactique.

Quelles que soient les concentrations finales en ovalbumine (0,5 à 5 mg/ml) obtenues en présence d'une même teneur en anticorps circulants, l'infusion de ce mélange jusqu'à un total de 3 ml en une fois, provoque ou une élévation régulière de la

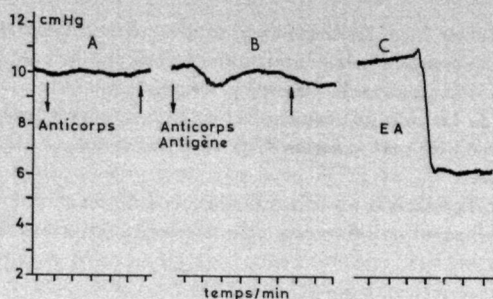


Fig. 1.

Enregistrement de la pression artérielle d'un rat normal.

En ordonnées, la pression en cm de Hg; en abscisses, le temps en minutes.

En A administration de 1 ml de sang hépariné à 1.10^{-3} recueilli par saignée de 3 rats sensibilisés à l'ovalbumine.

En B administration de 1,5 ml d'un mélange de 1 ml de sang recueilli comme ci-dessus et de 2 mg d'ovalbumine dissous dans 0,2 ml NaCl.

En C: 5 mg d'acide ellagique déclenchant une chute importante de la pression artérielle.

Aucune chute significative de la pression artérielle n'est observée après l'une ou l'autre perfusion.

pression artérielle générale ou une chute modérée de cette dernière qui ne dépasse pas 1 cm Hg. L'animal normal qui a reçu pareilles administrations intraveineuses du complexe antigène-anticorps formé *in vitro*, ne présente aucune atteinte cardiovasculaire comparable à celle du choc anaphylactique.

L'acide ellagique (5 mg/ml à raison de 10 mg en 5 min) entraîne chez le rat normal qui a été transfusé à l'aide de sang renfermant pareils complexes antigène-anticorps, une chute de la pression artérielle identique à celle observée chez les animaux contrôles n'ayant subi aucune perfusion préalable. Leur teneur en kininogènes plasmatiques circulants n'a pas été modifiée (Gautvik & Rugstad 1967).

3. *Epreuve de circulation croisée entre rat sensibilisé et animal normal*

Lorsque la pression artérielle des deux rats réunis par l'anastomose carotido-jugulaire s'est stabilisée, l'ouverture du

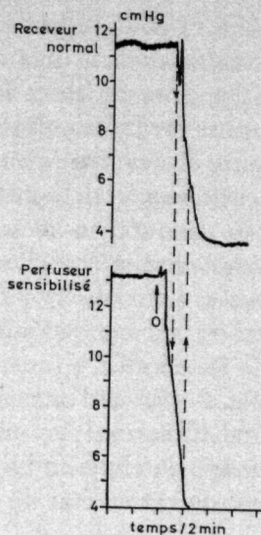


Fig. 2.

Enregistrement de la pression artérielle de 2 rats.

En haut, l'animal qui reçoit le sang carotidien d'un autre, sensibilisé, dont la pression s'enregistre en bas.

En ordonnées, la pression, en cm de Hg; en abscisses, le temps en minutes. Le déroulement des deux tracés concorde exactement sur l'échelle du temps. Tracé inférieur: en O, administration de 1 mg/100 g d'ovalbumine déclenchant le choc anaphylactique. Tracé supérieur, de ↓ à ↑, ouverture de l'anastomose carotido-jugulaire, à un moment où la pression artérielle du perfuseur témoigne de l'installation du choc anaphylactique.

Le passage du sang de l'animal en choc entraîne une chute importante de la pression artérielle du receveur.

circuit permettant le passage du sang du perfuseur chez le récepteur, entraîne chez ce dernier une élévation transitoire du niveau tensionnel: ici encore, celle-ci témoigne de l'augmentation de la masse sanguine.

Si pareille transfusion s'effectue au moment où la pression artérielle du transfuseur diminue suite à l'injection intraveineuse déclenchante de l'ovalbumine – pratiquée 3 à 4 min auparavant, c'est-à-dire lorsque le choc anaphylactique s'installe –, la pression artérielle du receveur diminue d'emblée. L'hypotension artérielle ainsi déclanchée de manière immédiate est pro-

portionnelle en intensité et en durée à la période d'ouverture de l'anastomose. Si celle-ci est brève, la chute de pression est transitoire. Si elle est prolongée, alors le receveur entre lui-même en état de collapsus cardiovasculaire.

A noter que la saignée concomitante qui affecte le perfuseur aggrave, chez lui, le choc anaphylactique et accélère son décès.

La Fig. 2 illustre le décours du choc anaphylactique chez l'animal activement sensibilisé injecté d'ovalbumine et la chute de la pression artérielle qui s'observe chez le récepteur. A l'autopsie de ce dernier, aucune atteinte macroscopique des principaux viscères n'a été décelée.

Il est donc possible, à l'aide d'une circulation croisée, de reproduire chez l'animal normal les manifestations cardiovasculaires du choc anaphylactique en lui infusant, au moment opportun, le sang total du rat en état de collapsus de sensibilisation.

DISCUSSION

1. Le rat normal supporte sans manifestation vasomotrice importante, la transfusion de 1 à 3 ml de sang complet provenant d'un autre animal, sensibilisé ou non, qui, au moment de l'échange, se trouve dans des conditions cardiovasculaires normales.

2. La formation des complexes antigène-anticorps au sein du sang total, dans un milieu où ils sont susceptibles de servir de points d'agglutination pour les plaquettes et les leucocytes, ne déclenche ni libération ni formation de substances vasoactives, endogènes.

Il importe de signaler toutefois que les kinines qui auraient éventuellement été formées par activation enzymatique suite au contact avec le verre, les canules et les seringues ont eu toute chance d'être détruites par les kininases circulantes (*Margolis* 1958, 1960).

De toute manière, d'un point de vue mécanique, les complexes antigène-anticorps sont incapables, à eux seuls, d'entraîner des répercussions cardiovasculaires macroscopiquement décelables.

3. Le passage du sang de l'animal sensibilisé en état de choc anaphylactique dans la circulation d'un rat normal entraîne une diminution de la pression artérielle de ce dernier. Des éléments expérimentaux qui viennent d'être discutés plus haut, il faut admettre que a) cette hypotension ne dépend pas du simple passage du sang étranger lui-même, b) celle-ci n'est pas explicable sur une base purement mécanique par l'introduction d'embolies de nature immunologique dans le système vasculaire du perfuseur. Il faut ainsi conclure que des éléments étrangers au plasma circulant lui-même interviennent pour entraîner l'effondrement de la pression artérielle du receveur. Nous croyons attribuer ces éléments à une participation tissulaire; les cellules lésées par le conflit antigène-anticorps libèrent des principes vasodilatateurs dont l'inventaire reste à compléter.

CONCLUSION ET RESUME

A l'aide d'expériences de circulation croisée, on peut montrer que le sang du rat sensibilisé en état de choc anaphylactique provoque une diminution importante de la pression artérielle chez le rat normal receveur.

Cette hypotension artérielle ne dépend ni de la transfusion en tant que telle, ni des embolies de nature immunologique éventuellement formés dans le sang transfusé.

SUMMARY

A cross circulation has been established between a sensitized rat and a normal one. A cardiovascular collapse is observed in the non sensitized animal when the plasma is transfused at the onset of the anaphylactic shock induced in the first one.

Antigen-antibody complexes are not involved in the pathogenesis of the vascular collapse.

BIBLIOGRAPHIE

Gautvik, K. & Rugstad, H.: Brit. J. Pharmacol. 31, 390, 1967.

Lecomte, J. & Salmon, J.: Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique, 1967, VII' série, t. VII, p. 529.

Lecomte, J. & Salmon, J.: Arch. internat. Physiol. Bioch., 76, 209.

Margolis, J.: J. Physiol. (London), 144, 1, 1958.

Margolis, J.: J. Physiol. (London), 151, 238, 1960.

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.