

Clinique universitaire de médecine interne de Genève, Suisse
(Prof. G. Bickel)

LES LÉSIONS MYOCARDIQUES TARDIVES DU CHOC ANAPHYLACTIQUE EXPERIMENTAL DU LAPIN

Par

A. CRUCHAUD, C. BOUVIER & G. BICKEL

Décrites pour la première fois en 1904 par *Aschoff*, les modifications tissulaires consécutives au choc anaphylactique expérimental l'ont été ensuite par *Apitz* (1915) et par *Klinge* (1930) dont les travaux ont été poursuivis par *Vaubel* (1932).

Rich & Gregory (1943-1944) se sont tout particulièrement attachés à l'étude des artères et du myocarde de lapins chez lesquels ils partiquaient, au moyen de sérum de cheval, une injection sensibilisante intraveineuse suivie, dix-huit à dix-neuf jours plus tard, d'une injection déclenchante. Ces études ont été reprises par un grand nombre d'expérimentateurs qui ont conservé la méthode originale de *Rich & Gregory* (*McKeown*, 1947; *Crawford & Nassim*, 1951; *Sheikh*, 1951; *Orbison*, 1952) ou y ont apporté de multiples variantes soit en faisant suivre l'injection déchaînante d'autres injections d'antigène à des intervalles plus ou moins longs (*McKeown*; *More & Mclean*, 1949; *Sheikh*; *Orbison*) soit en préférant au sérum de cheval ses différentes fractions albuminique ou globuliniques (*Wissler & coll.*, 1949), ou d'autres antigènes tels que l'ovalbumine, l'albumine ou les globulines bovines (*Germuth*, 1953; *Germuth & coll.*, 1955, *Heptinstall & Germuth*, 1957), soit en modifiant le mode de sensibilisation (injections sous-cutanées ou intrapéritonéales), soit enfin en ne

pratiquant qu'une seule injection massive d'antigène (*Fox & Jones*, 1944; *Ehrich & coll.*, 1949; *Germuth*, 1953).

Dans la plupart des cas, ces expériences ont été à court terme et l'on a sacrifié les animaux de 24 heures à quelques jours après l'injection déclenchante ou l'injection unique d'antigène.

A notre connaissance, les seuls travaux étalés sur de longues périodes sont ceux de *Germuth* et de ses collaborateurs (1953 et 1955), *Ehrich* et collaborateurs, *Sheikh*, *Heptinstall & Germuth* et enfin *McKeown* dont la durée maximale a été, respectivement, de 28, 34, 45, 48 jours et 8 mois, les injections ayant été répétées toutes les quatre semaines dans ce dernier cas.

Il nous a paru intéressant d'étudier l'évolution, au cours des mois, des lésions produites par deux injections d'antigène, l'une sensibilisante, l'autre génératrice d'un choc anaphylactique.

MATERIEL ET TECHNIQUE

A la méthode d'injection de *Rich & Gregory*, nous avons préféré celle de *Bickel et coll.* (1956) et nous avons administré à 30 lapins, dans la veine marginale de l'oreille, une première injection de sérum de cheval à raison de 10 cc par kg de poids sans jamais dépasser 20 cc; treize à quatorze jours plus tard, une seconde injection, de 5 cc celle-là, a été pratiquée par la même voie.

Nos animaux, onze mâles et dix-neuf femelles, pesant de 1050 à 3200 g (moyenne 1700 g), ont été répartis en six groupes de 5 sujets chacun. Les différents groupes ont été sacrifiés 5, 10 et 15 jours, 1, 2 et 5 mois après l'injection déclenchante.

Les animaux ont été assommés d'un coup sur la nuque et les organes prélevés (cœur, rein, poumon et muscles striés) ont été fixés dans du formol neutre à 4 % puis, après enrobage en paraffine, ils ont été coupés à 8 μ et colorés par l'hématoxyline-éosine, la méthode de van Gieson, l'imprégnation à l'argent selon Tibor Pap ou Gomori; certaines coupes ont en outre été colorées au bleu de toluidine ainsi que par la méthode de Hotchkiss-McManus (P.A.S.).

Ajoutons que les réactions au moment de l'injection déclenchante ont été contrôlées par l'enregistrement d'un électrocardiogramme en dérivations standard et précordiales.

RESULTATS

Le tracé électrocardiographique de nos différents sujets a révélé la présence de troubles du rythme chez 17 d'entre-eux; 6 ont présenté des modifications de l'espace PQ, 7 des altéra-

tions de QRS (extrasystoles, bloc de branche ou changement d'axe), 9 des images transitoires d'infarctus et 27 des modifications de ST et de T.

Les tracés pathologiques n'ont que très rarement persisté plus de 30 minutes après l'injection déclenchante et nous n'avons trouvé que des électrocardiogrammes normaux au moment de sacrifier nos lapins, que ce soit 5 jours ou 5 mois après l'injection déchaînante.

Si, nous fondant sur l'anatomo-pathologie, nous essayons de décrire la progression des lésions, nous en arrivons à établir un schéma comprenant trois groupes selon le caractère d'acuité, de subacuité ou de chronicité des modifications observées :

1. *Stade aigu* (de quelques minutes à 5 jours après l'injection déclenchante).

Macroscopiquement, chez 3 animaux, le ventricule droit est modérément dilaté, tandis qu'il l'est de façon importante chez un quatrième dont la paroi ventriculaire est très mince.

L'aspect des lésions est nettement inflammatoire et « hyperergique » ; ses caractéristiques les plus frappantes sont la nécrose fibrinoïde qui atteint la media des artères de toutes tailles mais prédomine dans celles de moyen et petit calibre ; les infiltrats artériels où, malgré une active prolifération lymphoplasmocytaire, les éosinophiles sont très nombreux ; la nécrose en petits foyers des fibres myocardiques réalisant des images de microonfarctus et enfin, les hémorragies punctiformes.

A côté de ces altérations relativement spécifiques, il en est d'autres qui le sont moins et qui se retrouveront aux stades suivants :

l'oedème de la média intéresse surtout les artères de petit et moyen calibres. Il s'accompagne en général d'une pycnose des noyaux qui aboutit à la disparition des cellules pariétales avec création de zones déshabitées. Cet oedème se retrouve sous l'endothélium dont les cellules prolifèrent parfois activement, contribuant encore au rétrécissement de la lumière vasculaire ;

les verrucosités valvulaires et endocardiques ne sont pas fréquentes ; encore ne s'agit-il pas de proliférations de l'endothé-

lium mais d'infiltrats lympho-histio-plasmocytaires sous-endothéliaux.

2. *Stade subaigu* (de 10 à 30 jours après l'injection déclenchante).

Macroscopiquement 4 lapins sont porteurs d'une importante dilatation ventriculaire droite.

Sans avoir totalement disparu, les signes d'inflammation aiguë hyperergique se sont, à ce stade, bien atténués : la nécrose fibrinoïde artérielle en particulier est devenue rare alors que l'on trouve encore des infiltrats éosinophiles dans le myocarde et l'adventice des vaisseaux. Les petites nécroses myocardiques sont encore assez nombreuses ; l'oedème des parois artérielles, la pycnose des moyaux et la turgescence endothéliale sont fréquents.

A côté de ces lésions, on voit apparaître celles qui signeront la chronicité : épaississement fibreux de l'adventice des artères, sclérose interstitielle prédominant dans le ventricule droit où elle prend l'allure de bandelettes parallèles aux fibres myocardiques, aspect lymphoplasmocytaire et lymphohistiocytaire des infiltrats dont le caractère diffus a fait place, aussi bien au niveau des artères qu'au niveau du myocarde, à une forme plus granulomateuse.

Dans un seul cas, on note la présence de fibres collagènes dans la média d'une artère de dimensions moyennes.

3. *Stade chronique* (de 1 à 5 mois après l'injection déclenchante).

Macroscopiquement, chez 5 sujets de ce groupe, le ventricule droit est fortement dilaté tandis que la dilatation est discrète chez deux autres.

Ici, à l'opposé des stades précédents, où les lésions exsudatives sont prépondérantes, on assiste à l'installation progressive d'une atrophie musculaire accompagnant une fibrose intermysiale soit en bandelettes, soit stellaire lorsqu'elle prend naissance dans l'adventice des vaisseaux.

Les petites et moyennes artères sont particulièrement touchées car beaucoup d'entre-elles sont entourées d'un véritable manchon fibreux de sclérose adventitielle alors que dans

d'autres vaisseaux la fibrose est médiale, s'accompagnant d'une fragmentation, voire d'une destruction complète de la lame élastique interne.

A côté de ces lésions cicatricielles quoique encore en évolution, il persiste un état inflammatoire qui trouve son expression dans des troubles de la perméabilité vasculaire dont témoignent des images de tuméfaction et d'oedème des parois artérielles accompagnées d'une pycnose nucléaire, ainsi que des images d'exsudation périartérielle.

Les nodules valvulaires et sous-endocardiques ont tantôt un aspect cicatriciel tantôt un aspect évolutif; on ne voit nulle part de régénération musculaire.

DISCUSSION

Nos observations nous ont permis de constater qu'à la nécrose fibrinoïde des artères et aux infiltrats périvasculaires lymphoplasmocytaires et éosinophiles des stades aigu et sub-aigu, succède la cicatrisation avec tendance à la sclérose artérielle et à la fibrohyalinose périvasculaire.

Les infiltrats myocardiques lymphoplasmocytaires et éosinophiles ainsi que les nécroses miliaires des premiers jours font place à une fibrose intermysiale prenant naissance aussi bien dans l'adventice des artères qu'à partir du tissu conjonctif interfasciculaire.

Si *Klinge*, *Vaubel* ainsi que *Rich & Gregory* ont conclu à l'absolue identité des lésions obtenues au cours de l'anaphylaxie expérimentale avec celles du rhumatisme articulaire aigu et de la périartérite noueuse, beaucoup d'auteurs, tout en trouvant des points communs plus ou moins nombreux entre les lésions d'hyperergie et celles des maladies dites du collagène, ont cependant une opinion plus nuancée sur les identités morphologiques qui les lient (*Fox & Jones*; *McKeown*; *Wissler & coll.*; *More & McLean*; *Ehrich & coll.*; *Crawford & Nassim*; *Sheikh*).

Les modifications, survenues chez nos sujets nous incitent également à une certaine réserve car nous n'avons vu aucune

image évoquant un nodule d'Aschoff et les lésions artérielles n'ont en aucun cas le caractère de gravité et le mode de cicatrisation oblitérante ou anévrysmale propres à la périartérite noueuse.

Cela ne nous empêche pas de penser que des images de morphologie légèrement différente peuvent être l'expression de processus pathogéniques identiques.

Il est important de relever qu'une seule injection déclenchante de sérum de cheval chez des lapins auparavant sensibilisés, induit un processus de cicatrisation artérielle et myocardique qui ne paraît pas être stabilisé après cinq mois, comme le montre la persistance de lésions exsudatives (oedème sous-endothélial et médial des artères, pycnose des noyaux) et de lésions inflammatoires (infiltrats lymphoplasmocytaires myocardiques et sous-endocardiques).

Orbison a rapporté ces lésions et leur cicatrisation à l'action de l'injection sensibilisante; cela paraît peu vraisemblable lorsqu'on connaît la fugacité des lésions entraînées par un apport unique, même massif, d'antigène (*Germuth*). Il n'est pas impossible que la persistance des processus pathologiques soit le résultat de la formation d'autoanticorps sous l'effet de l'injection déchaînante. Cette hypothèse rejoint celle de l'autonocivité du plasma par trouble enzymatique (*Jimenez Diaz*, 1956) ainsi que celle émise par *Hill* (1957) selon laquelle, à la suite d'une incitation extérieure, les produits de catabolisme du tissu conjonctif deviendraient toxiques pour les cellules du système réticulo-endothélial qui fabriqueraient alors contre eux des anticorps.

Nous appuyons notre hypothèse sur le fait que, dès le deuxième mois qui suit l'injection déclenchante et alors que les lésions sont encore en pleine évolution, nous ne trouvons plus d'anticorps circulants spécifiques.

Ces faits pourraient expliquer, en clinique humaine, le développement de cardiopathies chroniques, chez des patients souvent encore jeunes, soumis à la sérothérapie ou traités par des médicaments connus pour provoquer des réactions de sensibilisation.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Apitz, K.*: Ueber anaphylaktische Organveränderungen bei Kaninchen. *Virchows Arch.* 289, 46-82, 1933.
2. *Aschoff, L.*: Zur Myokarditis-Frage. *Verh. dtsch. path. Ges.* 8, 8-46, 1904.
3. *Bickel, G., Fabre, J. & Blanc, W.*: Les cardiopathies allergiques. I. Etude expérimentale. *Arch. Mal. Coeur* 49, 401-418, 1956.
4. *Crawford, T. & Nassim, J. R.*: Cardiac lesions in rabbits following injections of horse serum. *J. Path. Bact.* 63, 619-628, 1951.
5. *Ehrich, W. E., Seifter, J. & Forman, C.*: Experimental serum disease. A pathogenetic study. *J. exp. Med.* 89, 23-36, 1951.
6. *Fox, R. A. & Jones, L. R.*: Vascular pathology in rabbits following administration of foreign proteins. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.* 55, 294-295, 1944.
7. *Germuth, F. G. Jr.*: A comparative histologic and immunologic study in rabbits of induced hypersensitivity of the serum sickness type. *J. exp. Med.* 97, 257-282, 1953.
8. *Germuth, F. G., Pace, M. B. & Tippet, J. C.*: Comparative histologic and immunologic studies in rabbits of induced hypersensitivity of the serum sickness type. II. The effect of sensitization to homologous and cross-reactive antigens on the rate of antigen elimination and the developments of allergic lesions. *J. exp. Med.* 101, 135-150, 1955.
9. *Heptinstall, R. H. & Germuth, F. G.*: Experimental studies on the immunologic and histologic effects of prolonged exposure to antigen. I. Distribution of allergic lesions following multiple injections of bovine albumin, bovine gamma globulin and albumin and globulin together with special reference to the occurrence of granulomatous arteritis. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 100, 71-98, 1957.
10. *Hill, J. C.*: Systemic lupus erythematosus. *Brit. med. J.* 2, 726-732, 1957.
11. *Jimenez Diaz, C.*: Collagen and allergic disease. *Acta med. scand.* 154, 297-302, suppl. 312-316, 1956.
12. *Klinge, F.*: Die Eiweissüberempfindlichkeit (Gewebsanaphylaxie) der Gelenke. *Beitr. Path. Anat.* 83, 185-216, 1930.
13. *McKeown, E. F.*: Experimental serum carditis and its relationship to rheumatic fever. *J. Path. Bact.* 59, 547-555, 1947.
14. *More, R. H. & McLean, C. R.*: Lesions of hypersensitivity induced in rabbits by massive injections of horse serum. *Amer. J. Path.* 25, 413-445, 1949.
15. *Orbison, J. L.*: Studies on hypersensitivity arteritis in rabbits. *Arch. Path.* 53, 352-362, 1952.
16. *Rich, A. R. & Gregory, J. E.*: The experimental demonstration that periarteritis nodosa is a manifestation of hypersensitivity. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 72, 65-88, 1943.
17. - - Experimental evidence that lesions with the basic characteristics of rheumatic carditis can result from anaphylactic hypersensitivity. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 73, 239-254, 1943.

18. *Rich, A. R. & Gregory, J. E.*: Further experimental cardiac lesions of the rheumatic type produced by anaphylactic hypersensitivity. *Bull. Johns Hop. Hosp.* 75, 115-134, 1944.
19. *Sheikh, A. H.*: Hypersensitivity reactions to horse serum in the blood vessels of rabbits. *J. Path. Bact.* 63, 629-634, 1951.
20. *Vaubel, E.*: Die Eiweissüberempfindlichkeit (Gewebshyperergie) des Bindegewebes; experimentelle Untersuchungen zur Erzeugung des rheumatischen Gewebsschadens im Herzen und den Gelenken. *Beitr. Path. Anat.* 80, 374-418, 1932.
21. *Wissler, R. W., Smull, K. & Lesh, J. B.*: The effects of various horse serum fractions in producing cardio-vascular and renal lesions in rabbits. *J. exp. Med.* 90, 577-594, 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.