

Travail des Laboratoires de l'Hôpital Franco-Musulman, Paris.

GLUCINIUM, SELENIUM ET PHOTOALLERGIE

Par

H. JAUSION, A. MAZABRAUD & G. LEMOUX

ARGUMENT

S'il est deux éléments suspects de créer des troubles dermo-pathiques, de contact ou de projection, ce sont le *Glucinium* ou *Beryllium*, et le *Selenium*.

Ils ont, de par ailleurs, des rapports, dès longtemps connus, avec le rayonnement lumineux, la luminescence, la fluorescence.

C'en était assez pour justifier leur étude dans le cadre de cette *photoallergie*, homologués par *Duke* en 1925, et par trop centrée, selon nous, sur les porphyries, qui ne la justifient qu'imparfaitement. Nous en avons ainsi rapporté, lors de deux Congrès Internationaux récents (Photobiologie, Turin 1957, et Dermatologie, Stockholm 1957).

Le Beryllium ou Glucinium, est le métal issu de silicates doubles, dont l'émeraude. Il donne, entre autres composés, un oxyde, la *glucine*, et un *silicate de zinc et de glucinium*, particulièrement agressifs. Ses sels ont servi de ciment pour la confection des manchons à incandescence, de revêtement fluorescent pour les lampes tubulaires, et sont également employés dans l'industrie atomique, pour la télévision, pour les radars. Be ou Gl, *de nombre atomique 4* de masse atomique 9,013, de valence 2, *fournit 2 isotopes naturels Be⁹ et Be¹⁰; ce*

dernier émet, sous énergie de 0,56 MeV, des rayons beta, mais pas de gammas.

L'intérêt de Be, du point de vue de l'expérimentation photobiologique, réside, tant dans son aptitude à fournir des compositions *luminescentes*, qu'à susciter une pathologie très spécifique, celle des *Beryllioses*, intoxications massives d'abord, puis *pneumodermoconioses*, consistant en *beryllioses pulmonaires*, *aigues*, ou *chroniques*, à images radiologiques micronodulaires, enfin *granulomes cutanés berylliques*, du type, ou *folliculaire*, ou *nécrotique* (*Bolgert & Bussert*); *réactions irritatives cutanéomuqueuses*; *dermites eczématiformes* du tégument exposé; enfin *néoplasies osseuses expérimentales et non spontanées*, du type *ostéosarcome*, suscitées électivement chez le *Lapin* par la *glucine*, et surtout par le *silicate de zinc et de beryllium*.

Le *Selenium*, satellite du Tellure, est surtout un sous-produit de l'industrie des pyrites et du Soufre, qu'il escorte aussi dans ses gisements. Ce métalloïde connaît des utilisations industrielles multiples: vulcanisation du caoutchouc, pigmentation du verre et de la céramique, préparation de parasitocides. Il rejoint le beryllium, en technique radio-électrique, puisqu'il est le matériau de choix pour cellules photoélectriques. Se, de *nombre atomique 34*, de *masse atomique 78,96* (et *moléculaire Se⁸: 631,68*), de *valence 2,4*, *fournit 6 isotopes naturels, dépourvus d'émission corpusculaire et ionisante*. A son sujet, les protocoles d'une expérimentation actinique ne sauraient être entachés de la moindre contamination radio-active.

Frustrateurs de glycogène et de glutathion sanguin, ces sels du métalloïde aboutissent à des *seleniotoxicoses*, par *blocage des processus d'oxydoréduction*. Les selenites ne sont pas sans témoigner d'un certain *ostéotropisme*. Au cours du grillage des pyrites, et de nombre d'autres manipulations industrielles du selenium, surviennent chez les ouvriers exposés des *intoxications aiguës ou chroniques*, et des *dermites de contact*.

Mais la *seleniose* la plus typique est cette *dystrophie kératinienne*, qui affecte le bétail des Montagnes Rocheuses, chevaux, poneys, mulets, bovins, porcins, voire volailles, lorsqu'ils

consomment certains végétaux (*Astragalus*, *Asters*, *Atriplex*) qui poussent sur les schistes argileux, riches en pyrites selenifères. Ce mélange de kératoxérose et de kératomalacie, c'est l'ancien *Alkali Disease* de Fort Randall (Nebraska) *Madison* 1856, devenu le *Bobtailed disease* de *Robinson* 1931. Il serait dû, selon *Fabre & Truhaut*, à une perturbation de la transmethylation: la méthionine, échangeur lipotrope, agent électif de la transulfuration et de la transmethylation, partant de la detoxication selenique, s'avérerait ainsi le pivot des altérences sébo-kératinienues.

L'incidence photopathologique du selenium date de 1912, et des mémorables recherches de Victor Henri: Sur des protozoaires, baignés dans un sol de selenium colloïdal fluorescent, puis irradiés par des UV, seuls mouraient ceux qui absorbaient des grains métalloïdiques.

Ces données caractéristiques du métal Beryllium et du métalloïde Selenium nous ont suggéré leur essai en vue de leur assigner un possible rôle en photoallergie, ou photoanaphylaxie, phénomène à discerner essentiellement du phototraumatisme, simple, ou aggravé par des catalyseurs, (photodynamisme), voire compliqué d'issues morbides, (photobiotropisme).

Comme nous l'avons dit antérieurement, à ces petites molécules, on ne pouvait décemment attribuer qu'un rôle d'haptènes, qui se fussent copulés avec de grosses molécules protéiques, pour former des allergènes, et susciter, par combinaison subite avec un anticorps tissulaire, une décharge d'histamine ou d'histaminoïdes. Resterait également possible le rôle d'une photolyse, laissant à la lumière activée la seule responsabilité d'une protéolyse et d'une libération de substance H. Nous avons trop raisonné de ces éventualités pour nous soucier ici d'un exposé complet.

Nous n'ouvrons de parenthèses que pour deux médiateurs, plus récemment incriminés que l'histamine, l'*hyaluronidase*, et la *sérotonine*.

L'*hyaluronidase*, substance H, dont le rôle déjà pressenti par Craps, Alechinsky, N. & L. Konings, Coulon, Tomberg, défini par le regrette Charpy & Temime, puis remarquablement précisé par Delmotte dans sa thèse, pourrait être, selon Charpy, neutralisée et « remédiée » par l'Héparine. Ces faits concorderaient assez bien avec la conception, révisée depuis Holmgren & Wilander, puis Asboe Hansen, d'un mastocyte, à la fois héparinocyte et histaminocyte (Riley & West) : libération parallèle d'histamine et d'héparine au cours du shock peptonique, et enrichissement synchrone des mastocytes dans les tissus

La Serotonine, ou enteramine, ou 5-hydroxytryptamine (5-H.T), secrétée, dans le tractus digestif, par les cellules chrom' et argentaffines de Kulchitzky Masson, capables de susciter une néoplasie « ambigue », bien que métastasiante, pour constituer le syndrome carcinoïde, peut être également tenue pour une expression ou un médiateur allergique. Dans le service du Professeur Miescher, de Zurich, Lucien Craps & Theodor Inderbitzin, ont vérifié, au cours d'expériences méticuleuses, que dans un conflit antigène-anticorps localisé au tégument, avec augmentation de la perméabilité capillaire, génératrice d'œdème, et constitution d'un infiltrat inflammatoire, les mastocytes libéraient un tiers environ de l'histamine totale, et probablement une quantité équivalente de 5-hydroxytryptamine. Et néanmoins . . . ils croient à l'appoint indispensable, voire à l'action prédominante de ferments protéolytiques, qui, même à doses infinitésimales, seraient susceptibles de reproduire les manifestations morphophysiologiques de l'anaphylaxie cutanée.

EXPERIMENTATION

A. — Nous avons utilisé, comme éléments primordiaux :

1°) Le *Beryllium*, en suspensions, ou, pour mieux dire, en solutions sursaturées dans H^2O , soit d'oxyde de Beryllium, ou glucine, soit de silicate de Be et de Zn, au 1/30°. Nous tenons ces deux produits, dont le second d'obtention difficile, de l'ex-

trême amabilité du Professeur *Peyses*. Leur manipulation, toujours dangereuse, exige quelques précautions.

2°) Le *Selenium colloïdal*, soit sous forme de sol aqueux à 0,2 ‰; soit sous les espèces d'une préparation en excipient de polyéthylène glycol à la concentration de 2,2 ‰, taux présumé opportun pour la mycolyse, et qui a pu déterminer une mortalité anormale chez quelques Lapins. Nous devons ces préparations à l'obligeance des laboratoires de l'Opocalcium.

B. — Les autres réactogènes, médiateurs, ou vagomimétiques, que nous avons employés, le furent :

1°) l'*Ovalbumine* au 1/1000

2°) le Chlorhydrate d'*Histamine* à 1/2000 (soit 0,5 mg par ml)

3°) le Sulfate double de *5-hydroxytryptamine* et de *créatine* (*sérotonine*, *enteramine*, *5-H-T*) aimablement fourni par les laboratoires de pharmacologie Sandoz, S. A. Bâle, Suisse, (Doct. *Fauchamp & Orelli*), en solution H²O de 100 gammas pour 1/10° de ml, et que nous avons injecté sous volume intradermique de 1/10° de ml. titrant par conséquent 100 gammas de produit actif.

4°) l'*Hyaluronidase* testiculaire (*Byla*), titrant 150 T.R.U. par ml.

5°) le Nitrate de *Pilocarpine* à 1/100,

6°) la *Prostigmine* à 1/2000,

7°) le chlorure de *Choline* à 1/50.

Ces quatre derniers réactifs ont été utilisés sous la forme de leurs préparations thérapeutiques d'usage courant.

Du fait de l'objection qui avait été soulevée, à notre propos, lors d'un précédent congrès, par le Prof. *Burckhardt*, à savoir que le Rat blanc était un mauvais animal d'épreuve pour les tests photiques et photoallergiques, nous nous sommes surtout adressés à des Lapins, aussi bien albinos que tachetés, et de robe claire ou sombre, et avons exploré, tant les macules pigmentées que les aires moins pigmentées ou achromiques. Les résultats, pour cette expérimentation très spéciale, ne nous ont pas paru concorder avec l'adage, pourtant généralement valable, et qui veut que, seules les robes claires, ou les zones albini-

santes de tous pelages, soient les plus accessibles aux accidents de lumière !

Nous avons pratiqué de la sorte, par métal ou métalloïde, quatre séries d'expériences, sur des lots ainsi définissables ; par exemple, pour le Selenium :

1° *Série* : Lapins non irradiés, ni « ante », ni « post », et testés par le selenium non irradié au préalable, en intradermiques ou en onctions d'abord pures, puis additionnées d'ovalbumine, d'histamine, d'hyaluronidase, de sérotonine, de pilocarpine, de prostigmine, de choline, avec témoins autonomes pour chacun de ces réactifs.

2° *Série* : Autres Lapins, soumis aux mêmes épreuves, transcutanées ou intradermiques, mais irradiés $\frac{1}{2}$ heures après les tests, et à leur niveau, pendant 30 minutes, et à 30 centimètres.

3° *Série* : Lapins non irradiés (ni « ante », ni « post ») éprouvés au selenium irradié, seul, ou stimulé par ovalbumine, histamine, hyaluronidase, sérotonine, pilocarpine, prostigmine, chlori-choline, chacun de ces réactifs faisant lui-même l'objet d'un test à part, exempt de selenium.

4° *Série* : Autant de Lapins éprouvés par le métalloïde préalablement « illuminé », et les mêmes agents pharmacodynamiques, conjugués ou non au selenium UV activé, ont été cette fois irradiés, dans les mêmes délais de $\frac{1}{2}$ heure (qui, après tâtonnements, nous ont paru les plus opportuns) et dans les mêmes conditions de temps et de distance.

Ces quatre séries, énoncées pour le Selenium, ont été reproduites avec le Beryllium. Le selenium colloïdal a été essayé, répétons-le, sous la forme de sols aqueux à 0,2 ‰, et aussi en excipient inerte du type carbowax au titre de 2,0 ‰. Le beryllium a été engagé sous les espèces des deux sels de maniement « périlleux », l'oxyde (glucine), et le silicate double de Zn et de Gl, ostéotropes, tous deux en suspension aqueuse au 1/30°.

Les irradiations lumineuses ont été effectuées avec une seule source, la lampe SP 500 watts Philips, dont nous avons maintes fois notifié les constantes physiques. Cette lampe à haute pression et à refroidissement forcé par courant continu d'eau,

est munie d'une fenêtre de quartz. Elle a, dans l'axe du tube, une brillance de 30.000 bg cm^2 , et *son flux lumineux est de 15.000 lumens* pour un rayonnement dirigé. La répartition spectrale énergétique, dont nous possédons également l'enregistrement graphique, s'échelonne surtout entre 3600 et 6000 angströms, avec plusieurs clochers, dont le plus émergent correspond à la raie 4558 angströms.

Au cours de ces expériences, et pour les 8 séries (4 par métal ou métalloïde), et pour divers essais préalables ou confirmatifs, environ 250 Lapins ont été sacrifiés, en dehors de ceux qui, notamment du fait des applications seleniques, ont encouru une mort anticipée, et que leur nécropsie n'a point expliquée (bactériose et coccidiose en particulier).

La moitié des animaux morts après selenium, qu'il y ait eu ou non irradiation consécutive, témoignaient à l'autopsie d'une alvéolite œdémateuse, et l'un d'entre eux de pleurésie et de péricardite sérofibrineuse.

Trente Rats blancs, et autant de Cobayes, ont fait l'objet des mêmes expériences, et ont servi de *témoins animaux*. Nous avons pratiqué parallèlement la section des poils aux ciseaux, la tonsure à la tondeuse, et l'épilation, créatrice de microtraumatismes, qui faussent l'histopathologie, et nous paraît à rejeter.

1°) Lapins, Cobayes, Rats blancs, ont en gros tous réagi, mais faiblement à l'injection dermique d'ovalbumine seule, et légèrement plus à l'intradermique d'un mélange de beryllium ou de selenium colloïdal et d'ovalbumine. Les Rats blancs ont été de tous ces animaux ceux dont les manifestations cutanées apparaissaient les plus discrètes.

2°) L'irradiation pratiquée au lendemain d'une préparation « antigénique » d'un tel ordre, et renouvelée 4 jours durant, n'a rien apporté de supplémentaire, sinon une « extinction »!

3°) Signalons toutefois, qu'à titre exceptionnel (fréquence approximative de 1 : 30 essais) 1 seul Lapin et 1 seul Cobaye, simultanément éprouvé par Se et Be, additionnés d'ovalbumine, et n'ayant pas témoigné d'allergie locale avant

irradiation, ont présenté dans les 10 heures consécutives à l'exposition aux rayons, une dermite fortement exoséreuse.

4°) Enfin tous les animaux qui firent l'objet d'applications de pommade au selenium colloïdal, au taux de 2,2 ‰, n'ont témoigné d'aucune réaction allergique, ni avant, ni après l'irradiation; mais ils ont fourni de nombreux décès (40 %).

5°) Les intradermiques isolées de réactogènes ou de modificateurs divers n'ont fait preuve d'aucun *potentiel allergisant* « caractéristique ». Tel fut le cas pour Ovalbumine, Histamine, Hyaluronidase, Serotonine, Pilocarpine, Prostigmine, Choline.

6°) Par contre l'adjonction de Selenium, et surtout de Beryllium, ou des deux éléments conjointement fournis, a paru susciter quelque positivité.

7°) Il ne semble pas que la seule irradiation SP 500, du type solaire, ait apporté de surcroît décisif dans les conditions évidemment très limitées d'une expérimentation, qui, pour être d'une grande portée numérique, ne s'en est pas moins révélée d'un rendement assez médiocre.

8°) Par contre l'irradiation *préalable* (de même durée et à même distance que pour les animaux, du métal, ou du métalloïde avant les essais, purs ou « doppés ») a paru nettement décisive, comme si elle correspondait à une franche activation du produit éprouvé. L'élévation thermique, qui a pu atteindre 43° au terme de l'irradiation, ne nous paraît pas une explication suffisante de ce regain d'activité.

C'est même la conclusion ferme que nous pouvons légitimement tirer de ces épreuves.

9°) Toutefois, parmi les réactogènes additionnels, les médiateurs, ou les vagomimétiques, il nous semble possible d'instituer une hiérarchie.

C'est à la *Serotonine*, que revient indiscutablement l'apanage d'exalter une allergie « naissante » et qui n'eut été qu'au seuil de la manifestation. Puis vient l'*Ovalbumine*, le plus souvent allergène toute seule, et qui, avec *Histamine* et *Hyaluronidase*, paraît fomentatrice d'œdème et de rougeur, sans qu'on puisse toutefois codifier la loi de préséance entre ces deux médiateurs. Et la place n'est pas négligeable des *para-*

sympathicomimétiques, Choline surtout, puis Pilocarpine et Prostigmine.

Pour enregistrer cette gamme d'efficacités, nous avons, tant avec Beryllium, qu'avec Selenium, tenté d'échantillonner toute la collection de ces essais sur quelques Lapins témoins, et c'est à eux que nous avons dû la possibilité de confirmer, de confronter et d'enregistrer ces réactions.

10°) S'il est toutefois un fait que nous devions placer en exergue, c'est *le contraste entre le défaut d'action photo-allergisante des rayons, après tests intradermiques, stimulés ou non* (et nous avons pu, sur divers sujets, échelonner les expositions, en les répartissant sur plusieurs jours, de façon à nous convaincre sans le moindre doute) *et la portée considérable de l'activation lumineuse du métal ou du métalloïde, avant son insertion dans le derme*. Nous retrouvons, en somme, les conclusions strictes de l'expérience de *V. Henri*, concernant Selenium et infusoires.

11°) On eut pu penser, en pareil cas, à l'éveil d'une activité ionisante, et à la provocation seconde d'un rayonnement corpusculaire. Mais outre que la loi ne saurait être la même, nous l'avons vu, pour Beryllium et Selenium, l'un plus riche que l'autre en éventualités isotopiques naturelles, les comptages β et γ (compteur cloche pour les betas, compteur à scintillation pour les gammas) que nous devons à la complaisance de notre grand ami *Jacques Leloup*, assistant au Museum et attaché à la Recherche Scientifique (Service du Prof. *M. Fontaine*), ont été probants dans le sens d'une stricte négativité, quel que fut l'échantillon soumis.

12°) Ajoutons néanmoins que le dommage selenique intercurrent s'est traduit, pour nos animaux, par une mort *respiratoire*, parfois antérieure d'ailleurs au phototraumatisme expérimental. Au lieu que la première des injures berylliques, avec ou sans appoint photique, a eu tendance à s'exprimer par une granulomatose cutanée.

13°) Parallèlement, l'atteinte sanguine nous a paru nulle, dans l'un comme dans l'autre cas, et de tous les hémogrammes pratiques sur nos animaux, il ressort que :

- a) il n'y a eu ni lésions, ni anomalies, des cellules de la série rouge, ni des thrombocytes;
- b) il n'y a pas eu davantage de frustration hémoglobique;
- c) il n'apparaît différemment, ni mono, ni lymphocytose;
- d) nous n'avons enregistré, ni granulocytose, ni neutropénie;

e) et surtout les chiffres des éosino, et des basophiles se sont montrés d'une normalité et d'une banalité uniformes, comme si ces cellules électives n'avaient jamais eu à intervenir, même dans les situations léthales.

14°) Les protocoles histologiques des cas les plus typiques, qu'il se soit agi de Beryllium ou de Selenium, ont donné lieu à un compte rendu moyen, que nous croyons légitime de traduire comme suit :

A) *Selenium.*

Les modifications tissulaires observées sont caractérisées par l'importance des réactions périfocales par rapport à la limitation du foyer lésionnel; ce foyer est représenté par une petite zone de *nécrose éosinophile*, semée de quelques polynucléaires.

Les modifications périfocales s'étendent à toute l'épaisseur du derme; elles sont essentiellement caractérisées par un infiltrat diffus, à cellules rondes, témoignant pourtant d'une prédominance périvasculaire. Du derme superficiel au derme profond les capillaires intéressés par la coupe sont dilatés; leurs noyaux apparaissent saillants et s'entourent d'un manchon inflammatoire à cellules rondes. Cet infiltrat cellulaire s'accompagne d'une exsudation séreuse limitée, qui dissocie le tissu conjonctif périvasculaire. Ces phénomènes de congestion active sont relativement étendus par rapport aux dimensions de la zone injectionnelle.

La *fréquence des éosinophiles* évaluée sur les colorations standard, et en particulier après méthode de May Grünwald, *apparaît considérable!*

B) *Beryllium*.

Les observations que nous avons pu faire sur les coupes du granulome beryllique à son début, peuvent, nous semble-t-il, se schématiser comme suit:

Le fait important est la présence d'un foyer inflammatoire, dont le centre est nécrosé. Quelles que soient les dimensions de ce foyer, réduites ou étendues, la *nécrose éosinophile* en occupe une large part. Cet espace focal est semé d'éléments cellulaires polychromes: mononucléés et polynucléés. Ces derniers granulocytes, qui étaient exceptionnels ou absents sur les coupes des lésions seleniques, représentent ici l'élément dominant. Par contre, *l'éosinophilie cellulaire s'avère nettement inférieure à celle que suscitait l'injection de selenium*. Au voisinage immédiat du foyer, les vaisseaux apparaissent dilatés, et entourés d'épais manchons inflammatoires, à cellules rondes.

Nous devons faire remarquer ici que les suspensions utilisées sont physiquement assez dissemblables. Seul le Selenium était en suspension colloïdale. Les cristaux de Beryllium, de dimensions importantes, répondaient chimiquement soit à l'oxyde de beryllium, soit au silicate double de Zn et de Be.

Mais il convient d'insister, en se référant au texte de *Bussert & Bolgert*, sur le point que de telles lésions ne revêtent pas l'aspect tuberculoïde, et qu'on y chercherait vainement des cellules géantes du type Langhans. Il ne s'agit pas davantage de formations folliculaires à cellules épithéloïdes! Précisons toutefois que les examens n'ont porté que sur des lésions prélevées à la 24° heure, consécutive au trauma photique.

CONCLUSIONS

De la somme qui précède, dégageons nos conclusions, au terme d'une expérimentation, longue, fastidieuse, et réputée (par ceux qui nous ont confié les sels de beryllium) franchement dangereuse pour les expérimentateurs.

1°) Même renforcés par des adjuvants multiples, réactogènes, médiateurs d'allergie, parasymphaticomimétiques, Beryllium et Selenium, ne se sont révélés, ni photodynamiques, ni

photoallergènes. Ils ne sauraient être tenus, *abstraction faite de l'éosinophilie tissulaire ou cellulaire* qu'ils provoquent, pour des agents de « physical allergy ».

2°) Par contre, il est hors de doute, que Beryllium et Sélénium, préalablement activés par un rayonnement du type solaire, riche en UV, s'avèrent, même initialement dépourvus de toute possibilité d'irradiation corpusculaire ou ionisante, de puissants réactogènes, qu'ils soient aidés ou non, comme précédemment défini.

3°) Les kératoxéroses et les kératomalacies spontanées du « Bobtailed disease », ne peuvent être retrouvées dans les sélénioses expérimentales de courte observation, qui ne s'en révèlent pas moins hautement toxiques pour l'économie.

Les Beryllioses ont pris prétexte du très bref délai de nos essais pour affirmer leur tropisme cutané, et une certaine aptitude à fomenter des granulomes, encore indifférenciés à un stade aussi précoce.

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.