

Institut Léon Frédéricq (Physiologie), Institut de Clinique et de Pathologie
Médicales (Prof. J. Roskam), Université de Liège, Belgique.

HYPERSENSIBILITE AU FROID AU COURS DE CERTAINES MALADIES DE SENSIBILISATION²

Par

J. LECOMTE & H. VAN CAUWENBERGE¹

Certains sujets, par ailleurs normaux, présentent lors de l'exposition de leur tégument aux basses températures, une série de manifestations particulières, les unes, locales, strictement cantonnées aux territoires refroidis, les autres, générales, étendues à des organes dont la température n'a pas été directement modifiée. Ces manifestations, dont les principales seront décrites plus bas, caractérisent l'hypersensibilité au froid (voir notamment *Bickel*, 1948).

Cette dernière dépend d'une libération d'histamine à partir du tégument réfrigéré. La quantité d'histamine rendue active est-elle peu importante, seuls se manifestent des signes locaux: prurit, érythème et urticaire; est-elle plus grande, l'amine est résorbée dans la circulation générale provoquant de l'hyperacidité gastrique, de l'hypotension, de la tachycardie, etc. (*Horton & Brown*, 1932; *Roth & Horton*, 1937; *Steinhardt & Fischer*, 1953).

Les mécanismes qui commandent cette libération d'histamine sont mal connus. Quelquefois de nature immunologique, ils nécessitent, pour que l'amine soit mise en circulation, la fixation de certains autoanticorps sur les cellules dermiques une fois refroidies, l'intervention du complément et enfin le

¹ Associé du Fonds National de la Recherche Scientifique.

² Présenté à la reunion de la Société Belge d'Allergologie, Bruxelles, 21 mai 1960.

réchauffement des structures intéressées (*Becker, 1948; Jordan et al., 1951*). Mais chez la majorité des individus souffrant d'hypersensibilité au froid, pareille pathogénie n'a pu être démontrée, et les conditions d'apparition de ces phénomènes restent ignorées. Il s'agit, le plus souvent, d'une prédisposition congénitale sans aucun rapport avec une maladie de sensibilisation quelconque (*Urbach et al., 1941; Witherspoon, 1948*).

Nous avons eu l'occasion d'assister à l'éclosion et, parfois, à l'extinction de pareille hypersensibilité chez des malades allergiques lors d'une poussée de leur affection. Voici ces observations.

Cas n° 1.

La malade est âgée de 38 ans. Elle ne présente dans ses antécédents aucune affection de nature allergique. De même, ses ascendants et collatéraux paraissent indemnes de ces maladies.

Elle n'a jamais été traitée par injection parentérale de protéines étrangères.

En septembre 1957, à la suite d'une morsure de singe, la malade reçoit une injection sous-cutanée de sérum anti-tétanique. Quelques heures plus tard, la région infiltrée de sérum se couvre d'une papule chaude, douloureuse, qui se résorbe en 2 à 3 heures. Huit à 10 jours plus tard, des lésions purpuriques, de développement rapide, couvrent le tégument des membres inférieurs. Cette première poussée régresse en quelques jours, mais dans les semaines suivantes, de nouveaux éléments surgissent, en vagues successives. Certains de ces accès de purpura sont d'ailleurs accompagnés de douleurs articulaires avec tuméfaction locale et limitation nette de l'amplitude des mouvements.

En juin 1958, purpura et arthralgies sont toujours en évolution. En outre, ils se compliquent alors d'une atteinte rénale importante, avec oligurie, albuminurie et hématurie. Cette association purpura-néphrite-arthralgies impose le diagnostic de purpura rhumatoïde, dont l'étiologie serait vraisemblablement allergique. Le déclenchement de cette maladie peut être trouvé dans l'injection de sérum hétérologue, antigène bientôt, sans doute, relayé par quelque autre agent sensibilisant.

Parmi ces derniers, il faut citer des ingrédients entrant dans la constitution de certaines boissons alcoolisées. La malade a, en effet, remarqué que l'ingestion de Scotch déclenche régulièrement une poussée de purpura. D'ailleurs les cuti-réactions pratiquées avec ce liquide se marquent par une réaction locale urticarienne, témoin d'une sensibilisation active importante.

Le fait qui retiendra surtout notre attention est le suivant : l'installation de ce purpura rhumatoïde a été contemporain de

l'apparition d'une hypersensibilité au froid: la malade a remarqué que, depuis lors, le contact avec l'eau froide déclenche des réactions urticariennes typiques. Ainsi, au sortir des bains de mer, elle est régulièrement couverte de placards ortiés.

L'épreuve du bain froid, pratiquée au Service, a confirmé ces données anamnestiques. Plongés durant 15 minutes dans un bain à 0°, les avant-bras se sont couverts en quelques minutes d'un érythème démangeant, prélude à l'installation d'un œdème de type angioneurotique, résultant de la fusion de placards urticariens typiques.

La thérapeutique du purpura rhumatoïde a été longue et hasardeuse. Des corticoïdes ont été administrés, en même temps qu'un régime strict était imposé à la malade. Des fluctuations dans la sévérité du purpura et de l'atteinte rénale ont, durant toute l'année 1958, témoigné de la persistance des processus morbides.

En 1959, progressivement, une amélioration s'est dessinée qui s'est accompagnée de la disparition de l'hypersensibilité au froid.

Actuellement, les poussées de purpura sont exceptionnelles; elles surviennent surtout lorsque la malade se fatigue ou a des ennuis familiaux, on encore lorsqu'elle réduit de façon trop importante la dose cependant très modérée de corticoïdes qu'elle continue à prendre régulièrement (6 à 8 mg de triamcinolone par jour). Elle ne présente plus de signes d'hypersensibilité au froid.

Cas n° 2.

Notre malade est âgée de 27 ans. Son père souffre d'urticaire, accident qu'elle-même présente de manière régulière lors de l'ingestion de fraises. Elle aurait également souffert, dans l'enfance, de crises d'oppression respiratoire, transitoires, de déterminisme mal précisé.

Depuis 8 ans environ, la malade a remarqué que la pluie froide détermine, au niveau du tégument qui lui est exposé, l'apparition d'un érythème prurigineux, vite couvert d'urticaire. Les mêmes lésions sont déclenchées par les bains froids, en bref par tous les processus physiques qui entraînent une chute locale de la température cutanée.

En juin 1958, à l'entrée et à la sortie de sa chambre à coucher, la malade est prise d'éternuements en salves et de rhinorrhée abondante. Le diagnostic de rhinite vasomotrice allergique est alors porté, sans que l'étiologie en soit autrement précisée. L'hypersensibilité au froid s'aggrave alors manifestement: les lésions tégumentaires sont plus importantes et apparaissent pour une chute moins nette de la température.

La rhinite vasomotrice se complique, en juin, d'une toux coqueluchoïde, qu'améliore la chloromycétine. Mais en juillet, les phénomènes respiratoires s'aggravent, de la dyspnée surgit en crises, précédée d'une gêne rétrosternale et d'une hausse de la température. L'expectoration est muco-purulente et on y isole des staphylocoques dorés, des streptocoques et des bacilles coliformes.

Cette infection broncho-pulmonaire est traitée par les antibiotiques appropriés et, après deux mois, la dyspnée s'améliore. Des tests cutanés spécifiques ont été pratiqués. Ils ont montré que la malade est sensibilisée à la fois aux poussières de maison, aux champignons et aussi au staphylocoque et aux bacilles coliformes isolés des expectorations. Un mycolysat réalisé avec ces deux germes a été préparé et injecté à la malade dans un but de désensibilisation. Actuellement, les crises se sont fortement raréfiées.

Le fait à souligner, c'est la recrudescence de l'hypersensibilité au froid durant cette période d'infection broncho-pulmonaire compliquée de sensibilisation microbienne. Cette hypersensibilité a été surtout importante durant les mois d'été. En effet, pendant les vacances estivales, la malade a été incapable de prendre des bains de mer, auxquels elle s'adonnait auparavant avec grand plaisir. Elle était alors régulièrement couverte de placards ortiés.

La régression de l'affection pulmonaire et la cure de la rhinite vasomotrice s'est accompagnée d'une réduction marquée de l'hypersensibilité au froid. Actuellement, elle a complètement disparu.

Cas n° 3.

Notre malade est âgée de 18 ans. Son père souffre d'asthme depuis l'enfance; une tante paternelle est affectée d'urticaire chronique. Dès la puberté, elle a présenté des crises de coryza spasmodique, vraisemblablement déclenchées par les pollens, car les accès survenaient régulièrement l'été, lors des séjours campagnards de notre petite citadine. Toutefois, depuis 2 ans, les accès ont perdu leur caractère paroxystique. Ils sont devenus de plus en plus prolongés, apparaissant sans circonstance de lieu ou de temps bien précisés. L'hiver 1958-1959 notamment a été marqué par une recrudescence des phénomènes de congestion nasale, avec écoulement quasi permanent.

La malade, fort affectée de cette rhinorrhée, se plaint en outre de congestion sinusale, avec céphalées et asthénie.

L'examen rhinoscopique a montré une muqueuse nasale pâle, oedématisée, avec de nombreux polypes translucides, couverts d'une sécrétion abondante, limpide et peu visqueuse. L'examen cytologique y a mis en évidence de nombreux éosinophiles parfaitement reconnaissables. Pareille infiltration éosinophilique a été retrouvée lors de l'examen biopsique d'un polype.

La pratique des cuti-réactions a montré que la peau réagissait de manière spécifique à l'application locale d'extraits de poussières de maison et de différents pollens de graminées. La mise en évidence de cette polysensibilisation nous paraît expliquer l'évolution de l'affection: d'abord sensibilisée aux pollens, la malade a réagi dans la suite aux poussières de maison; de saisonnière, la rhinite vasomotrice est devenue permanente.

Cette transformation dans l'étiologie, sous la dépendance d'une extension des capacités antigéniques, a été accompagnée d'un phénomène nouveau: l'apparition d'une hypersensibilité au froid. Notre malade a constaté que les jours où la rhinorrhée était la plus marquée, elle était incapable d'affronter le froid extérieur sans ressentir d'abord un picotement désagréable au niveau du front, des narines, puis des mains, qui faisait rapidement place, lorsque les extrémités se réchauffaient, à du prurit et parfois de véritables sensations de cuisson douloureuse.

La peau, d'abord violacée, devenait rapidement érythémateuse, puis se couvrait de plaques urticariennes, étendues de manière très précoce à la région soumise au froid. Après 30 minutes, ces symptômes s'éteignaient de façon progressive.

L'existence de cette hypersensibilité au froid a été vérifiée par la technique de provocation à l'aide du bain glacé.

Immergée dans l'eau à 4°, durant 10 minutes, la main droite de la patiente, d'abord pâle, s'est progressivement colorée en rouge-violet durant le séjour dans le liquide glacé. Sitôt retirée du bain, la main, devenue prurigineuse, s'est couverte d'un érythème furieusement démangeant, puis d'une éruption urticarienne particulièrement dense.

La malade a été soumise à un traitement complexe. Elle a observé les mesures destinées à entraîner l'éviction de l'antigène alors en cause: les poussières de maison. Elle a subi, en outre, une cure de désensibilisation spécifique à l'aide d'extraits de ces mêmes poussières, à partir de décembre 1958, tandis que la prise quotidienne de prednisolone durant 15 jours, à raison de 10 mg, lui était prescrite.

Le résultat de cette thérapeutique a été favorable: la rhinorrhée a diminué rapidement. Nous ne discuterons pas afin de savoir quelle est la cause de cette amélioration. Par contre, nous insisterons sur la disparition concomitante de l'hypersensibilité au froid.

En effet, soumise au bain glacé en mars 1959, puis en juillet 1959, aucune réaction prurigineuse ou urticarienne ne s'est manifestée. L'hiver 1960 a été franchi sans incident nouveau.

La désensibilisation spécifique se poursuit encore. L'été 1959 a été marqué par quelques accès de poussées de rhume des foins, déclenchés par quelques excursions en Ardennes. Ils sont restés sans lendemain.

DISCUSSION

1. — Les malades dont nous rapportons l'histoire présentent en commun certains caractères morbides: a) toutes trois souffrent d'une affection allergique: asthme, rhume des foins, purpura rhumatoïde, dont les antigènes déterminants sont parfois identifiés avec précision. Ces affections sont sujettes à exacerbations. Ces poussées sont marquées soit par une extension de la gamme des antigènes en cause, soit par une augmentation de la fréquence des crises. b) Ces exacerbations sont contemporaines de l'installation ou de l'aggravation d'un phénomène nouveau: l'hypersensibilité au froid. Celui-ci évolue de manière parallèle à ces processus de sensibilisation, augmentant avec ceux-ci, pour diminuer lorsqu'ils disparaissent.

L'association transitoire d'une hypersensibilité au froid et d'une affection allergique n'est pas exceptionnelle. Elle a déjà été signalée par *Urbach et al.* (1943) ainsi que par *Wiseman & Adler* (1956).

2. — Les affections allergiques sont liées à l'action limitée d'un agent bien défini, mettant en branle des réactions spécifiques; l'hypersensibilité au froid est aspécifique, ne mobilise en apparence aucun processus immunologique et ne reconnaît le plus souvent aucune relation avec les processus de sensibilisation (*Hursh*, 1950).

Quel lien peut réunir ces deux ordres de manifestations, en apparence totalement distincts?

Les unes et les autres entraînent une libération de l'histamine tissulaire qui passe sous forme active dans les liquides interstitiels et le plasma.

a) L'examen des réactions tissulaires observées chez les malades allergiques montre que ces dernières s'accompagnent d'une libération d'histamine (bibliographie in *Lecomte*, 1956).

En outre, chez ces patients, le seuil de certains récepteurs, fibres musculaires lisses, bronchiques ou vasculaires, pour l'histamine éventuellement libérée à leur niveau, est fortement abaissé. Ainsi les effets broncho-constricteurs de l'histamine sont fortement accrus chez les sujets souffrant d'asthme allergique (*Lecomte & Petit, 1960*). Une crise de dyspnée est rapidement déclenchée par des aérosols qui, à cette concentration, laissent indifférents les sujets normaux. De même, l'histamine déposée sur la muqueuse nasale entraîne chez les seuls patients atteints de rhume des foins, des accès d'éternuements et de rhinorrhées (*Melon & Lecomte, 1958*).

b) L'hypersensibilité au froid témoigne de la libération de l'histamine à partir du tégument exposé à basse température. Au moment où les segments de membres, après avoir été plongés dans l'eau glacée subissent le réchauffement, l'histaminémie s'accroît, de l'hyperacidité gastrique, de la tachycardie, un érythème facial et de l'hypotension artérielle apparaissent, témoin de l'action de l'amine alors libérée. *In situ*, de la vasodilatation s'installe; la perméabilité des vaisseaux augmente; l'urticaire se dessine que les antihistaminiques de synthèse réduisent facilement (*Feinberg, 1945; Arbesman et al., 1946; Rose, 1948*).

3. — Chez les sujets normaux, l'application locale de chlorure d'éthyle ou tout autre processus entraînant un refroidissement circonscrit du tégument, sont suivis d'une libération de l'histamine cutanée. C'est ce qu'établissent les dosages de l'amine, effectués sur des pièces biopsiques (*Pellerat & Murat, 1945*). La libération de cette histamine tégumentaire entraîne d'ailleurs parfois l'apparition de lésions urticariennes limitées aux territoires ainsi congelés (*Hursh, 1950*).

Comme la quantité d'histamine que renferme le tégument des sujets normaux ou des malades atteints de maladies allergiques est identique, un même contact avec le froid libère chez les uns et chez les autres une dose d'amine équivalente. Si la réaction cutanée est cliniquement plus importante chez les sujets allergiques, c'est parce que ces derniers réagissent avec plus d'intensité à l'histamine.

Nous pouvons donc légitimement interpréter les phénomènes qui se déroulent chez nos patients de la manière suivante: ces malades allergiques réagissent avec une intensité particulière à l'histamine endogène libérée par le froid, mais cette sensibilité pour l'histamine n'est pas accrue de manière permanente; elle varie avec l'état de la maladie de sensibilisation. Peu importante lorsque celle-ci est quiescente, elle augmente fortement lors des processus évolutifs au point d'entraîner l'apparition clinique de phénomènes histaminiques d'origine endogène, jusque là sous-liminaires.

L'interprétation des phénomènes que nous proposons actuellement rend compte uniquement des fluctuations que l'on observe dans l'hypersensibilité au froid que présente certains sujets allergiques. Elle ne fournit, par ailleurs, aucune explication sur les mécanismes intimes qui commandent la libération de l'histamine cutanée lorsque le tégument est refroidi.

CONCLUSIONS ET RESUME

Présentation de 3 malades atteintes d'affections d'origine allergique: purpura rhumatoïde, asthme et rhume des foins. Ces trois patientes souffrent également d'une hypersensibilité au froid typique, dont les manifestations évoluent de manière parallèle aux accidents d'origine allergique. Plus ces dernières sont intenses, plus l'hypersensibilité au froid est apparente.

Les causes de cette évolution sont discutées: il s'agit probablement de fluctuations dans la sensibilité du tégument à l'histamine libérée par le froid.

BIBLIOGRAPHIE

- Arbesman, C., Koepf, G. & Lenzner, A.*: J. Allergy, 17, 275, 1946.
Becker, R.: Arch. int. Med., 81, 630, 1948.
Bickel, G.: Schwz. med. Wchschr., 78, 1260, 1948.
Feinberg, S. & Friedlander, S.: J. Allergy, 16, 196, 1945.
Horton, B. & Brown, G.: Proc. Staff Mayo Clin., 7, 367, 1932.
Hursh, L.: J. Applied Physiol., 2, 425, 1950.
Jordan, W., Pillemer, L. & Dingle, H.: J. Clin. Invest., 30, 11 et 22, 1951.
Lecomte, J.: Rev. Belge Pathol., suppl. XI, 1956.

- Lecomte, J. & Petit, J. M.*: Int. Arch. Allergy, 1960, sous presse.
- Melon, J. & Lecomte, J.*: Acta Allergol., 12, 245, 1958.
- Pellerat, J. & Murat, M.*: C. R. Soc. Biol., 139, 1141, 1945.
- Rose, B.*: J. Clin. Invest., 87, 553, 1948.
- Roth, G. & Horton, B.*: Proc. Staff Mayo Clin., 12, 129, 1937.
- Steinhardt, M. & Fischer, G.*: J. Allergy, 24, 335, 1953.
- Urbach, E., Linneweh, F. & Greenberg, S.*: Arch. Derm. Syph., 40, 987, 1939.
- Urbach, E., Herrman, M. & Gottlieb, P.*: Arch. Derm. Syph., 43, 366, 1941.
- Wiseman, R. & Adler, D.*: J. Allergy, 27, 50, 1956.
- Witherspoon, F., White, C., Bazmore, J. & Hailes, H.*: Arch. Derm. Syph., 58, 52, 1948.

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.