

Laboratoire de Pathologie et Clinique médicales A.
Prof. Roskam, Université de Liège, Belgique.

ETUDE MICROKINEMATOGRAFIQUE
DES REACTIONS VASCULAIRES ALLERGIQUES
MESENTERIQUES DU LAPIN SENSIBILISE
A L'OVALBUMINE

(Film Kodachrome 16 mm)

Par

J. HUGUES et J. LECOMTE

TECHNIQUE

1. La technique que nous avons utilisée pour l'étude cinématographique des réactions vasculaires suivant, chez l'animal normal ou sensibilisé, l'application locale de serum ou d'ovalbumine, est, inspirée de *Chambers* et *Zweifach*, celle à laquelle nous avons eu recours dans nos travaux antérieurs (1, 2).

Le choix d'ovalbumine dans les présents essais repose sur le fait que, chez l'animal neuf, le sérum de cheval provoque des altérations endothéliales veineuses immédiates, absentes si l'on recourt au blanc d'œuf de poule. Cette protéine est donc un antigène mieux approprié à l'étude des réactions fonctionnelles et morphologiques qui se manifestent après la sensibilisation de l'animal.

2. L'appareil de microcinématographie utilisé est illustré par les premières scènes du film. On y voit la caméra solidement fixée à une charpente métallique scellée dans le mur du laboratoire. Elle ne présente aucun contact avec le microscope: nous évitons de la sorte la transmission des vibrations mécaniques à l'objet en observation.

Le tube du microscope surplombe une cuve spécialement adaptée où flotte l'intestin. Un réservoir latéral renferme la solution d'ovalbumine qu'un tube effilé déverse goutte à goutte sur la membrane mésentérique.

Les caractéristiques optiques sont détaillées dans un mémoire antérieur.

3. Le lapin, de 1.8 Kg à 2 Kg, est anesthésié au chloralose. L'abdomen est ouvert sur la ligne médiane; l'appendice est fixé sur la paroi à l'aide de son méso.

L'anse intestinale la plus proche est extériorisée et baignée dans la cuve. Les connexions vasculo-nerveuses sont intactes. Le diamètre des vaisseaux étudiés varie de 15 à 70 μ . La membrane mésentérique peut être irriguée soit à l'aide du liquide standard, analogue à celui de *Chambers* et *Zweifach* (3), soit à l'aide d'une solution analogue additionnée de l'antigène. La température est maintenue constante à 38° C.

4. Trois jours de suite, 25 lapins ont reçu, 3 semaines avant l'intervention, 5 ml d'ovalbumine native, dans le tissu sous-cutané du cou.

Cette méthode d'immunisation permet d'obtenir un taux satisfaisant d'anticorps circulants qui peuvent être mis en évidence dans le serum par un ring-test qualitatif.

La réaction allergique mésentérique est sollicitée par une solution d'ovalbumine native, en solution à 0.1 % dans le liquide de *Chambers* et *Zweifach* (3).

Le débit de l'irrigation est de 1 ml/minute. Elle dure de 10 à 15 minutes. La quantité totale d'ovalbumine administrée ne dépasse pas 100 mg dont une partie importante n'est d'ailleurs pas retenue par le mésentère et s'écoule directement dans la cuve. Cette imperfection technique rend impossible une administration strictement quantitative d'un antigène donné.

RESULTATS

1. Chez l'animal non sensibilisé, le contact des feuillets mésentériques et de l'ovalbumine de poule à concentration

dix fois supérieure à celle utilisée chez les animaux anaphylactisés n'est suivie d'aucune modification vasculaire.

2. Chez l'animal traité par l'ovalbumine, le liquide standard n'entraîne aucune lésion. Une série importante de lésions vasculaires est déclenchée par le passage local de l'ovalbumine. Elles sont donc de type anaphylactique.

Nous avons précisé antérieurement les termes anatomopathologiques qui vont servir à leur description (1).

a) Dans les 5 premières minutes qui suivent le contact avec l'antigène les parois veineuses subissent des modifications complexes. Les cellules endothéliales gonflent légèrement. Les leucocytes et les plaquettes s'accrochent à l'endothélium jusqu'à constituer un véritable enduit qui réduit fortement la lumière vasculaire. Ces amas de thrombocytes et de leucocytes étroitement accolés subissent le long des parois une lente migration passive sous l'influence du courant sanguin, lui-même beaucoup plus rapide. Le diamètre extérieur du vaisseau ne subit aucune modification. La lumière est donc rétrécie par un apport cellulaire extrinsèque, sans rapport avec une réaction vaso-motrice propre. A ce moment, ni d'ailleurs par la suite, aucune altération artérielle. Au niveau des capillaires (5 à 10 μ de diamètre), le gonflement des cellules endothéliales est parfois mieux visible.

b) A partir des 6 premières minutes, le courant veineux entraîne des embols nettement reconnaissables par leur coloration blanc jaunâtre dans le flot rouge des hématies. Leur longueur varie de 5 à 10 μ . Ils se succèdent à un rythme variable selon les animaux mais peuvent défiler à raison de 3 à 4 par minute.

L'observation des carrefours veineux permet d'en saisir la formation. Ils résultent du brusque décrochage pariétal de l'enduit thrombocyto-leucocytaire qui adhère mal à l'endothélium. Brusquement libérés dans le courant, ces embols ramonent sur leur passage les amas lâchement accrochés. Ils s'accroissent ainsi fort rapidement et atteignent leur volume maximum à l'entrée des grosses veines où nous cessons de les observer.

Quelques fois les embols sont brusquement arrêtés par les éléments accolés à la paroi. Ils bloquent alors le courant veineux. Le vaisseau est rempli, derrière l'embol, par les hématies arrêtées. On peut alors observer facilement dans la lumière les embols arrêtés, dont la constitution leucocyto-thrombocytaire est évidente. Le thrombus arrêté se remet-il en mouvement, le courant veineux se rétablit et les embols poursuivent leur course.

Les artères ne charrient aucun embol.

Les capillaires leur donnent également naissance selon le processus déjà décrit au niveau des veines.

c) Après 15 minutes d'irrigation, les parois veineuses se laissent traverser par de véritables éjaculations d'hématies. Il est impossible de prévoir l'endroit des solutions de continuité et d'en distinguer les contours, il s'agit bien de brèches au travers desquelles les hématies quittent le vaisseau, envahissent le tissu périvasculaire par éclusées successives, agrandissant, semble-t-il, rapidement le pertuis. Elles s'étalent en un éventail de plus en plus étendu, se glissent le long de la veine, la ceinturent d'un véritable manchon de globules rouges imbriqués les uns contre les autres.

L'étendue du processus hémorragique peut être telle qu'une tache purpurique est visible à l'œil nu sur la pâleur du mésentère.

Les lésions veineuses et périveineuses vont de pair avec l'accolement thrombo-leucocytaire. Les embols y naissent facilement jusqu'à ce que le courant veineux s'arrête complètement.

Jamais les artères ne sont entreprises. Les capillaires, fréquemment bloqués montrent des ruptures moins étendues, vite limitées dans leur croissance par l'arrêt de la circulation.

d) Après 30 minutes de contact avec l'antigène, il ne persiste guère de circulation veineuse. Poursuivant un cours irrégulier et lent à travers les parois altérées par les cellules adhérentes ou ceinturées de leur couronne d'hématies, quelques rares thrombi s'avancent par saccades.

Les artères, dont le diamètre et les parois sont inchangées, tranchent par leur intégrité sur ces tissus profondément modifiés.

Aucun gonflement œdémateux n'est nulle part visible dans le tissu interstitiel. Le mésentère est parsemé, à l'œil nu, de grosses taches purpuriques confluentes le long des nervures vasculaires.

e) Il est possible d'irriguer un secteur restreint du mésentère sensibilisé. L'apparition des lésions localisées déjà décrites n'empêche pas la reproduction de manifestations identiques lors d'un second apport de l'antigène. Si l'on étale sous le microscope une seconde zone mésentérique restée jusque là intacte, elle réagit de façon absolument superposable à la première, dans les mêmes délais.

3. Chez l'animal neuf ou sensibilisé, le dépôt sur le mésentère d'une solution d'histamine 2 HCl à 1 ‰ entraîne une constriction nette des artères mésentériques (diamètre supérieur à 100 μ). Celles-ci sont difficilement visibles au microscope car elles sont noyées dans un tissu adipeux abondant. Les variations précises de leur calibre sont difficilement mesurées par l'observation microscopique.

La constriction artériolaire proximale est peut-être à l'origine du ralentissement net de la circulation au niveau des vaisseaux en aval (diamètre de 10 à 15 μ). En effet, aucune diminution de leur calibre intrinsèque ne peut être observée. La reprise d'une circulation veineuse normale ne s'accompagne ni d'accolement leucocytaire local, ni de formation d'embols. Aucune lésion morphologique n'est donc provoquée par l'apport externe d'histamine à dose massive. Cette dernière favorise d'autre part la formation du clou hémostatique.

4. L'injection dans la veine de l'oreille d'histamine 2 HCl provoque le décès du lapin dans un délai de 3 à 4 minutes.

Au niveau du mésentère, aucune réaction particulière n'est alors visible: les battements artériels diminuent jusqu'à disparaître, les veines se congestionnent. Le flot sanguin de retour se ralentit, puis s'arrête. Mais aucune lésion pariétale

ne s'ébauche, aucune modification non plus du diamètre vasculaire au niveau des artérioles de calibre inférieur à 50 μ .

5. Le choc anaphylactique général, provoqué par l'injection rapide de 10 mg d'ovalbumine par voie intraveineuse, présente une symptomatologie analogue à celle du choc histaminique: l'arrêt circulatoire ne s'accompagne d'aucune modification ni morphologique ni fonctionnelle des vaisseaux observés.

Dans un seul des 5 lapins étudiés, le passage de rares embols veineux a précédé le décès brutal de l'animal.

6. L'administration de phénergan (10 mg/Kg) par voie intraveineuse provoque un ralentissement net, mais transitoire (inférieur à 5 minutes), de la circulation avec accentuation des ondes systoliques, aussi bien chez l'animal normal que sensibilisé. Chez ce dernier, l'irrigation avec l'antigène 15 à 30 minutes après l'injection entraîne des lésions en tous points identiques à celles déjà décrites chez les animaux sensibilisés non soumis à l'antihistaminique.

7. L'irrigation locale à l'aide d'une solution de thrombine (topostasine Roche) renfermant 600 un./ml entraîne, après une latence de 6 à 10 minutes, des lésions vasculaires comparables à celles que nous venons de décrire. Même accolement pariétal, mêmes thrombi descendant rapidement le cours des veines, mêmes raptus hémorragiques.

Mais les artères sont également altérées et présentent à la fin de l'irrigation un aspect entièrement superposable à celui des veines qui leur sont accolées.

DISCUSSION

De ces observations se dégagent deux notions primordiales:

- a) la localisation à l'endothelium *veineux* des lésions vasculaires,

b) le rôle des leucocytes et des thrombocytes dans leur développement.

a) Seules les parois veineuses sont altérées au cours des réactions allergiques locales. Cette localisation est en rapport avec la résorption transpariétale de l'antigène. En effet, l'administration de ce dernier par voie endoveineuse, à dose non mortelle, provoque des lésions artérielles visibles à l'examen histologique (4, 5) à l'observation microphotographique des vaisseaux du lapin et de la souris (6, 7, 8) ou après artériographie (9).

Le siège veineux des manifestations granulopexiques lors d'injection intracutanée d'histamine (10, 11) ou d'un antigène est bien connu. Il est en outre le seul atteint dans le décours des réactions allergiques de type *Arthus* (12) et des inflammations de type *Shwartzman* (13).

b) L'observation de la paroi vasculaire met en évidence un gonflement endothélial modéré. Il est peut être le témoin de l'altération de la perméabilité vasculaire (14, 15) qui marque toute inflammation allergique. Mais les altérations éventuelles de l'endothélium veineux sont rapidement masquées par l'accolement secondaire des plaquettes et des leucocytes. Nous assistons de la sorte à la constitution des lésions déjà décrites par les anatomopathologistes (16, 17) et en particulier par *Stetson* au cours d'études histologiques du phénomène de *Shwartzman* (13) et d'*Arthus* (12). La technique que nous employons nous permet d'affirmer que le thrombus naît de la paroi véritablement couverte d'un tapis leucocyto-thrombocytaire, dans les premières minutes qui suivent la réaction antigène-anticorps.

L'arrêt du thrombus embolisé dans la lumière veineuse est un phénomène accessoire. L'oblitération qui en résulte est, à distance, le témoignage d'une atteinte pariétale et n'implique nullement un accolement thrombocytaire au sein du courant sanguin lui-même.

Ce fait suggère que les thromboses plaquettaires décrites

par *Stetson* au cours du rhumatisme polyarticulaire aigu (18) sont le témoin d'une lésion inflammatoire pariétale de même nature que celles que nous avons provoquées.

L'origine de la thrombopénie et de la leucopénie qui accompagnent le choc anaphylactique est particulièrement bien mise en évidence par nos observations directes des vaisseaux. Il s'agit d'un accolement de ces éléments figurés aux parois veineuses, fixation d'ailleurs réversible. Dans les présentes observations, cet accolement est sûrement d'origine anaphylactique. Toutefois, il est possible de le reproduire en injectant dans la circulation des molécules organiques d'un poids moléculaire élevé (19, 20) ou en irriguant le mésentère à l'aide de thrombine (observations personnelles).

c) L'histamine administrée par certains par voie intra-artérielle, engendre des lésions mésentériques importantes (21) dont le déterminisme exact n'est pas connu. Nous ne les retrouvons pas après irrigation locale. La réaction anaphylactique mésentérique n'est donc pas la conséquence d'une libération éventuelle d'histamine. Nos résultats sont aussi comparables à ceux de *Croxatto* (22).

L'absence de protection par l'injection préalable de phénergan, antihistaminique actif chez le lapin (14, 23) plaide également contre l'étiologie histaminique de certaines lésions allergiques primitives.

CONCLUSIONS

L'irrigation du mésentère de lapin à l'aide d'une solution renfermant de l'ovalbumine permet de mettre en évidence chez le seul lapin sensibilisé une série de réactions vasculaires importantes dont les principaux caractères sont les suivants:

1. Elles se localisent exclusivement au niveau des capillaires et des veines.
2. Elles se marquent par un précoce et important accolement à la paroi de thrombocytes et de leucocytes qui s'emboli-

sent ensuite dans le courant veineux ou provoquent l'arrêt de la circulation de retour.

3. Des manchons hémorragiques périveineux dus à des solutions de continuité de la paroi parfois étendues font plus tardivement leur apparition.

La signification de ces phénomènes est discutée. Le rôle de l'histamine dans leur genèse ne peut être établi.

SUMMARY

Irrigating the mesenterium of sensitized rabbits with a solution of ovalbumin leads to a series of important vascular reactions at the level of the veins and capillaries:

1) Early adhesion of thrombocytes and leucocytes to the vascular wall with embolization and later obstruction of the vessel lumen.

2) Development of perivenous hemorrhages through vascular wall gaps.

The significance of these phenomena is discussed. The role eventually played by histamine in their genesis is not clear.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Lecomte, J. et Hugues, J.*: Acta Allergol. 5, 261, 1952.
2. *Hugues, J. et Lecomte, J.*: Arch. int. Pharmacodyn. et Thérap. 93, 126, 1953.
3. *Chambers, R. et Zweifach, B.*: Am. J. Anat. 75, 173, 1944.
4. *Crawford, T. et Nassim, J. R.*: J. Path. Bact. 63, 619, 1951.
5. *Lotta, H., Gillin, D. et Janeway, C.*: Arch. Path. 51, 260, 1951.
6. *Abell, R. et Schenck, H.*: J. Immunol. 34, 195, 1938.
7. *Ebert, R. et Wissler, R.*: J. Lab. Clin. Med. 38, 497, 1951.
8. *McMaster, P. et Kruse, H.*: J. Exp. Med. 89, 583, 1949.
9. *Pasteur-Vallery-Radot, Ledoux-Lebard, Hamburger, J., Hugo, A. et Calderon, L.*: Presse médicale. 3 juillet, 1935.
10. *Kawano, K.*: Arch. Path. Japon. 1, 72 et 78, 1952.
11. *Ovary, Z.*: Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 3, 293, 1952.
12. *Stetson, C.*: J. Exp. Med. 93, 489, 1951.
13. — J. Exp. Med. 94, 347, 1951.

14. *Halpern, B. N.*: C. R. Congrès de Thérapeutique, Bruxelles, 1949, in 8°, Arscia, 1950.
15. *Aikawa, J. et Marrell, G.*: J. Clin. Invest. 30, 360, 1951.
16. *Rich, A. R.*: C. R. Congrès d'Allergie, Zurich, 1951, p. 1, in 8°, Karger, Bâle, 1951.
17. *Bohrod, G.*: C. R. Congrès d'Allergie, Zurich, 1951, p. 127, in 8°, Karger, Bâle, 1951.
18. *Stetson, C.*: J. Exp. Med. 94, 493, 1951.
19. *Roskam, J.*: Physiologie normale et pathologique du globulin, in 8°, Presses Universitaires de France, Paris, 1927, 153 p.
20. *Grana, A. et Essex, H.*: Am. J. Physiol. 158, 396, 1949.
21. *Ungar, G., Contiades, X. et Grossiord, A.*: C. R. Soc. Biol. 120, 328, 1935.
22. *Croxatto, O.*: Bull. John Hopkins Hosp. 90, 439, 1952.
23. *Reuse, J.*: Ann. Soc. Roy. Sc. Méd. Natur. Bruxelles, 2, 1, 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.