

Institut Léon Fredericq (Physiologie),
Université de Liège, Belgique

HYPERSENSIBILITE DU SYSTEME NERVEUX VEGETATIF ET CHOC ANAPHYLACTIQUE DU LAPIN

Par

J. LECOMTE

Selon *Reilly* et ses collaborateurs (1934 et 1935), la mise au contact de fibres nerveuses végétatives avec toute une série d'agents irritatifs ou toxiques, provoque chez le cobaye et chez le lapin l'éclosion rapide au sein des organes correspondants d'atteintes vasculaires qui, parfois, entraînent la mort de l'animal. Selon *Decourt* (1951), les dites lésions peuvent être schématisées de la manière suivante :

« La réaction organique immédiate se traduit par une vasodilatation simple pour les atteintes le plus légères. Lorsque l'atteinte est plus forte, on voit apparaître des phénomènes d'exosérose (œdème à l'intérieur des tissus, ou suintements externes), qui traduisent l'augmentation de la perméabilité cellulaire, une diapédèse leucocytaire et, dans les cas extrêmes, des hémorragies causées par des ruptures vasculaires, et des nécroses ».

Ces lésions ont aussi été régulièrement reproduites chez le rat par *Yamaguchi* et ses collaborateurs (1960), lors d'irritations prolongées des filets efférents post-ganglionnaires du système ortho-sympathique. Elles pourraient s'expliquer selon *Fritz & Levine* (1951) en attribuant aux catécholamines qu'elles libèrent deux ordres de propriétés : les unes intéressent les fibres musculaires lisses : elles rendent compte de l'activité vasoconstrictrice de ces amines et expliquent les variations *in*

situ du débit sanguin. Les autres se traduisent par des modifications de l'endothélium, avec gonflement d'abord, formation d'œdèmes et d'hémorragies ensuite. La vasoconstriction permanente, par l'anoxie qu'elle entraîne, aggraverait les lésions endothéliales et conduirait finalement à la vasodilatation paralytique avec stase circulatoire et hémorragies diffuses (voir Ramey et al., 1951, ainsi que Ramey & Goldstein, 1957).

Parmi les processus susceptibles d'irriter les fibres nerveuses végétatives. Reilly et ses collaborateurs (1936) rangent les réactions antigène-anticorps qui se déroulent au contact intime des troncs nerveux. Mais, outre cette action lésionnelle banale, l'injection préparante de l'antigène, lorsqu'elle s'effectue dans les tissus qui entourent les nerfs végétatifs, entraînerait, probablement par un accroissement de la synthèse des anticorps et de leur fixation périphérique, une aggravation des manifestations anaphylactiques ultérieures. Cette fixation, en effet, s'effectuerait dans ces conditions, surtout au niveau des fibres post-ganglionnaires du système nerveux végétatif, qui s'avérerait extrêmement sensible aux effets de la réinjection déclenchante.

C'est cette hypersensibilité que nous avons tenté de mettre en évidence chez le lapin sensibilisé au blanc d'oeuf de poule selon la technique de Reilly.

TECHNIQUES

a) Préparation des lapins.

Les lapins normaux, adultes, d'un poids moyen de 2 kg, maintenus à jeun depuis 24 heures, sont anesthésiés au nembutal (30 mg/kg, par voie intraveineuse). Ils sont ensuite laparotomisés: l'incision court à partir de l'appendice xyphoïde jusqu'au tiers moyen de l'abdomen. L'estomac et les masses intestinales sont reclinées vers la droite et la région sous-diaphragmatique est ainsi dégagée. Le pôle supérieur de la surrénale gauche, ainsi que les piliers diaphragmatiques servent de repère pour l'introduction de l'aiguille qui servira à l'injection. Celle-ci s'effectue à 1 cm du pôle surrénalien, de manière à distendre tous les tissus où court le nerf splanchnique gauche. A l'aide de 1 ml de blanc d'oeuf de poule frais, nous réalisons une injection périssplanchnique, ainsi qu'elle est décrite par Reilly et ses collaborateurs (1936); après avoir retiré l'aiguille, nous nous assurons qu'aucun reflux important ne gagne la cavité abdominale. La viscosité du

blanc d'oeuf intervient d'ailleurs pour limiter cette diffusion. La paroi abdominale est enfin suturée en deux plans.

Douze animaux ont ainsi été préparés. Tous ont supporté sans aucun dommage l'administration rétro-péritonéale du blanc d'oeuf. Aucune manifestation anormale n'a témoigné de lésion ou de dysfonctionnement gastro-intestinaux, même transitoires.

b) *Déclenchement du choc.*

Trois semaines après le contact préparant, les lapins sont à nouveau anesthésiés au nembutal. La carotide gauche est isolée et, après administration d'héparine (5 mg/kg), elle est connectée à un manomètre à mercure. Les variations de la pression artérielle témoigneront des réactions anaphylactiques.

1. Quatre lapins ont reçu, par voie intraveineuse, 0,5 ml/kg d'une solution de blanc d'oeuf dilué au quart. Cette quantité est suffisante pour déclencher chez les animaux sensibilisés par d'autres voies, un choc anaphylactique mortel.

2. Huit lapins ont subi une nouvelle laparotomie. L'endroit qui a servi à l'injection préparante est repéré, puis du blanc d'oeuf dilué y est injecté à raison de 0,5 ml/kg. Nous nous assurons que les tissus périsplanchniques gauches sont bien distendus par le produit. L'aiguille est laissée en place durant 5 minutes afin d'éviter tout reflux abdominal.

Quelques-uns des lapins ainsi traités ont subi trois heures après une administration intraveineuse de 0,5 ml/kg de blanc d'oeuf dilué.

3. A la fin de certains essais, spécifiés plus loin, les surrénales sont prélevées, leur contenu en catécholamines est déterminé selon la technique de von Euler (voir Dresse & Lecomte, 1960).

RESULTS

a) Quatre lapins sensibilisés selon la technique de Reilly ont été injectés de l'antigène par voie intraveineuse. Ils ont réagi comme les animaux préparés selon les techniques d'immunisation habituelles après 30 secondes, la pression artérielle subit une chute rapide, amenant le niveau tensionnel aux environs de 2 à 3 cm Hg. La respiration s'arrête aussitôt et les animaux meurent en collapsus complet.

A l'ouverture de la cage thoracique, le coeur droit se montre dilaté. L'artère pulmonaire est turgescente. L'examen de l'abdomen ne révèle aucune lésion hémorragique; les anses grêles s'avèrent normales ainsi que la région qui a servi antérieurement à l'injection préparante. Seule une légère fibrose cicatricielle engaine le pôle supérieur de la surrénale gauche, au sein

de laquelle les filets splanchniques peuvent être facilement isolés.

b) Les trois lapins sensibilisés qui ont reçu l'administration déchaînante de blanc d'oeuf à l'endroit même où l'injection préparante avait été effectuée, n'ont montré aucune réaction tensionnelle générale. Durant toute la période de contrôle qui s'est étendue sur 3 heures, la pression artérielle n'a subi aucune modification et l'examen de la cavité abdominale ne révèle aucune lésion viscérale macroscopique. L'endroit injecté et les tissus voisins sont infiltrés d'un œdème translucide qui s'accompagne d'une composante hémorragique fort réduite. Les rares pétéchies qui marquent la périphérie de la zone œdématisées sont analogues à celles qui caractérisent toute lésion allergique locale, quels que soient sa situation et le mode de préparation des animaux.

Les différentes plaies opératoires suturées, les animaux ont été laissés en vie 24 heures. Passé ce délai, la réouverture de la cavité abdominale n'a révélé aucune lésion particulière: pas d'infarctissement hémorragique, pas d'épanchement sanguin.

c) Les cinq lapins restants ont reçu en un premier temps une injection déchaînante de blanc d'oeuf dilué dans la région périsplanchnique gauche. Après enregistrement continu de la pression artérielle durant 2 heures, qui ne montre aucune variation significative du niveau tensionnel, et après observation directe de la région abdominale, qui ne témoigne d'aucune atteinte, une seconde injection déchaînante est pratiquée par voie intraveineuse (0.5 ml/kg). Cette dernière a régulièrement provoqué une chute importante de la pression artérielle, avec ralentissement des mouvements respiratoires et hyperpéristaltisme intestinal, toutes manifestations comparables à celles qui caractérisent le choc anaphylactique du lapin. Quatre animaux ont survécu à cette injection et ont récupéré progressivement un niveau tensionnel normal. A ce moment, la réinjection de la même quantité de blanc d'oeuf n'a plus été suivie de variations tensionnelles, le state d'antianaphylaxie étant installé.

Les animaux morts en choc, comme les lapins tués après la dernière administration intraveineuse, montrent les atteintes

cardio-pulmonaires pathognomoniques. Par contre, la cavité abdominale n'est le siège d'aucune lésion spéciale.

Les surrénales ont été prélevées dès le décès.

TABLEAU 1

Teneur en catécholamines des surrénales ($\mu\text{g/g}$) prélevées chez les lapins ayant subi un choc anaphylactique.

	Total des deux surrénales	
	Adrénaline	Nor-adrénaline
Témoins sensibilisés, sans choc ¹	370	110
Témoins sensibilisés par voie sous-cutanée, morts après choc ¹	220	58
Témoins préparés selon Reilly, morts après choc	198	65

¹ Ces valeurs sont reprises de *Dresse & Lecomte*, 1960.

d) Le Tableau 1 rassemble les indications obtenues par le dosage des catécholamines surrénaliennes. Celui-ci a été pris comme témoin de l'activité des fibres splanchniques préganglionnaires éventuellement intéressées par l'atteinte immunologique.

On peut lire dans le tableau que le déclenchement du choc anaphylactique chez les animaux traités selon *Reilly* détermine une chute importante de la teneur en adrénaline des glandes surrénales. Cette déplétion est analogue à celle qui affecte les lapins préparés selon les voies classiques et décédés en collapsus anaphylactique. En outre, après administration de l'antigène, d'abord locale puis générale, la teneur en adrénaline et en noradrénaline de la surrénale gauche est identique à celle de droite. Ainsi, les surrénales gauches, pour un poids moyen de 171 mg, renferment 32,8 μg d'adrénaline et 9,17 μg de noradrénaline. A droite, ces valeurs atteignent respectivement 156 mg, 29 et 9,6 μg .

Aucun comportement particulier de la surrénale gauche, plus exposée selon la théorie aux lésions d'origine immunologique, ne peut être ainsi décelé par l'analyse précise de son activité biochimique.

DISCUSSION

1. La technique de sensibilisation que nous avons adoptée reproduit les conditions expérimentales définies par *Reilly et al.* (1934, 1935, 1936). L'injection déclenchante s'effectue sûrement dans la région périssplanchnique, puisque ce nerf est intéressé par les processus de réparation secondaires à l'administration locale du blanc d'oeuf. L'utilisation de ce dernier antigène, au lieu du sérum de cheval, représente la seule différence entre nos expériences et celles des auteurs français. Elle suffit cependant à faire disparaître l'hypersensibilité éventuelle du système nerveux végétatif au conflit immunologique. Les lapins préparés selon la technique de *Reilly* réagissent exactement comme les animaux qui ont été sensibilisés par les voies classiques.

2. La participation du système nerveux orthosympathique aux troubles d'origine allergique est bien démontrée: si les structures préganglionnaires ne sont guère sensibles à l'action directe des réactions antigène-anticorps qui s'effectuent *in situ* (*Engelhardt & Roser*, 1957), par contre les cellules chromaffines médullo-surréaliennes sont parfois directement stimulées. Une adrénalino-excrétion a été mise en évidence immédiatement après le passage de l'antigène, dans la glande sensibilisée perfusée par *Malmejac et al.* (1950) chez le chien, ainsi que chez le lapin, par nous-même (*Lecomte*, 1961). Cette stimulation directe s'ajoute à la mise en circulation des catécholamines qui résulte du collapsus cardio-vasculaire et qui traduit la mise en place réflexe, via les centres vaso-moteurs, des processus homéostasiques destinés à corriger le choc. Peut-être est-ce là l'explication de l'hyperexcitabilité des fibres orthosympathiques post-ganglionnaire décrite par *Chauchard* (1952) au cours des atteintes anaphylactiques générales.

De toute façon, la participation neuro-végétative aux troubles d'origine allergique s'avère ou de peu d'importance dans la genèse de ces troubles, ou secondaire à leur déroulement.

3. Si le choc est déclenché par l'administration intraveineuse de l'antigène chez un animal qui a été préparé par les voies

classiques, les nécroses hémorragiques décrites par *Reilly et al.* (1936) font généralement défaut. Les signes qu'ils attribuent à l'hyperexcitation des systèmes autonomes sont alors absents. D'ailleurs, là où les lésions hémorragiques sont apparentes lors du choc, elles s'expliquent le plus souvent par de simples considérations d'ordre mécanique: ainsi la stase portale chez le chien entraîne l'anoxie des endothélia qui cèdent sous la hausse concomitante de la pression veineuse locale. De même les infarctus hémorragiques du cœur droit du lapin sont le témoin de l'hypertension droite associée à la distension exagérée du ventricule correspondant (*Herbetson*, 1953).

L'étude de la genèse des lésions hémorragiques microscopiques, qui sont à l'origine du phénomène d'Arthus, démontre que ces dernières sont strictement limitées à l'endroit où s'effectue la résorption de l'antigène et ne se distribuent pas selon une topographie nerveuse quelconque. Elles ne sont pas sous la dépendance de phénomènes vasomoteurs, mais bien d'altérations endothéliales veineuses (*Lecomte & Hugues*, 1957).

Enfin, contrairement aux conceptions de *Reilly* (1936), les amines sympathicomimétiques susceptibles d'être libérées au niveau des cellules effectrices lors de la stimulation postganglionnaires orthosympathique ne comptent pas parmi les médiateurs endogènes responsables des lésions anaphylactiques. Elles sont douées d'une activité anti-allergique importante: non seulement elles corrigent l'hypotension du choc anaphylactique, mais encore elles réduisent les crises d'asthme expérimental chez l'homme comme chez le cobaye (*Herxheimer & Rosa*, 1953).

Il est vraisemblable que les phénomènes décrits par *Reilly* (1936) se manifestent uniquement lors de circonstances très particulières. Il est, jusqu'à présent, téméraire d'en étendre le champ d'application à toutes les réactions anaphylactiques.

CONCLUSIONS ET RESUME

1. En observant les conditions expérimentales définies par *Reilly* et son école (1936), il nous a été impossible de pro-

voquer, chez le lapin sensibilisé au blanc d'oeuf, des lésions hémorragiques étendues. Ni l'administration préparante, effectuée dans les tissus périsplanchniques, ni les réinjections déchaînantes, intraveineuses ou rétropéritonéales, n'ont déclenché des hémorragies ou des nécroses.

2. L'hypersensibilité du système nerveux végétatif au conflit antigène-anticorps ne semble pas un phénomène général.

SUMMARY

Rabbits sensitized to egg white (perisplanchnic injection) by Reilly's method present anaphylactic shock just like animals sensitized by subcutaneous route.

BIBLIOGRAPHIE

- Chauchard, B. & Chauchard, P.*: C. R. Soc. Biol., 146, 1723, 1952.
Decourt, P.: Phénomènes de Reilly et syndrome général d'adaptation de Selye, in 8°, éd. Hesperis, Tanger, 1951.
Dresse, A. & Lecomte, J.: Arch. internat. Physiol. Bioch., 68, 541, 1960.
Engelhardt, G. & Roser, F.: Arch. exp. Path. Pharmacol., 230, 9, 1957.
Fritz, I. & Levine, R.: Am. J. Physiol., 165, 456, 1951.
Herbetson, D.: J. Path. Bact., 66, 211, 1953.
Herxheimer, H. & Rosa, L.: Brit. J. Pharmac., 8, 177, 1953.
Lecomte, J.: Allergie und Asthma, 1961, sous presse.
Lecomte, J.: Rôle du système nerveux sympathique dans la genèse des phénomènes de sensibilisation. A paraître.
Lecomte, J. & Hugues, J.: Int. Arch. Allergy, 10, 342, 1957.
Malmejac, J., Gross, A. & Plane, P.: Bull. Acad. Nat. Med., p. 353, 1950.
Ramey, E. & Goldstein, M.: Physiol. Rev., 37, 155, 1957.
Ramey, E., Goldstein, M. & Levine, R.: Am. J. Physiol., 165, 450, 1951.
Reilly, J., Rivalier, E., Compagnon, A. & Laplane, R.: C. R. Soc. Biol., 116, 24, 1934 et Ann. Méd., 38, 235, 1935.
Reilly, J., Rivalier, E., Compagnon, A., Friedmann, E., Pham, H. & Dubuit, H.: Ann. Méd., 39, 165, 1936.
Yamaguchi, Y., Tsuchiya, M., Tadayoshi, A. & Kobayashi, K.: Keio J. Med., 9, 91, 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.