

Institut de Clinique et de Pathologie médicales (Dir.: Prof. Roskam),
Université de Liège.

REACTIONS DES VAISSEAUX MESENTERIQUES DU LAPIN NORMAL OU SENSIBILISE AU CONTACT DIRECT DE L'ANTIGENE SPECIFIQUE

Par

J. LECOMTE et J. HUGUES

La fenêtre de *Clark* (1) permet d'observer, chez le lapin, les réactions des vaisseaux de l'oreille. *Abell* et *Schenck* ont, grâce à elle, précisé les manifestations qui accompagnent le choc anaphylactique et le phénomène d'*Arthus* provoqués par le sérum de cheval (2).

Nous avons repris ces recherches en utilisant une technique particulière d'exposition et d'irrigation du mésentère respectant ses connexions vasculo-nerveuses (J. H. 3).

TECHNIQUE

1. Nous avons utilisé des lapins dont le poids est voisin de 2 Kg. (minimum : 1,9 Kg.; maximum : 2,150 Kg.). Les animaux dont la paroi abdominale est rasée sont maintenus à jeûn depuis la veille au soir. La narcose au chloralosane (80 mg/Kg) est instaurée 15 minutes avant la laparotomie.

L'animal une fois fixé sur une gouttière de Claude Bernard légèrement modifiée, on pratique l'ouverture de la paroi abdominale au thermocautère sur une longueur de 5 cm. au niveau de la ligne médiane. Le premier temps permet l'incision

¹ Reçu pour publication le 15 juillet 1952.

du revêtement cutané, le second celui du plan musculo-péritonéal.

Avec les plus grandes précautions, en évitant tout étirement du mésentère, une anse de la portion terminale de l'intestin grêle est alors extériorisée. Un fil de lin fixe le méso-appendice à la paroi qui est suturée de part et d'autre de l'anse ainsi mise à jour en évitant de comprimer son pédicule.

L'animal, dans sa gouttière, est porté devant le microscope et basculé de telle manière que l'incision abdominale se trouve à la hauteur d'une cuve qui remplace la platine du microscope. Nous avons disposé dans cette cuve une table de verre sur laquelle est étendue très délicatement la portion extériorisée de l'intestin, recouverte ensuite d'un drap ajouré. Les anses intestinales baignent dans un liquide renouvelé continuellement. Sa température est maintenue à 38° C grâce à un serpentin immergé dans de l'eau chaude, et son niveau dans la cuve affleure la table d'observation. Le même liquide s'écoulant par un tube effilé monté sur micromanipulateur, permet une irrigation constante, par goutte à goutte, de la membrane mésentérique elle-même. La température en est réglée par une lampe à filament de carbone.

Instruits par l'expérience de *Chambers* et de ses collaborateurs (4), nous avons choisi comme liquide laveur, du liquide de Ringer gélatiné (1 % de gélatine), tamponné à un pH 7,4 par du bicarbonate de soude et du phosphate acide primaire de soude. Dans ces conditions, nous estimons, après ces auteurs, que la circulation mésentérique conserve des caractères normaux pendant 2 à 3 heures.

Nos expériences ont principalement porté sur des artérioles ou des veinules d'un calibre compris entre 20 et 80 microns que nous observions à l'aide d'un oculaire Leitz périplan 10 × et des objectifs Zeiss planachromatique 9 × ou à immersion à l'eau 40 ×.

2. Les lapins sensibilisés, au nombre de 12, ont reçu par voie sous-cutanée 5 ml/Kg de sérum de cheval, durant 6 jours consécutifs. Ils ont été utilisés 3 semaines plus tard ; 6 autres lapins n'ont reçu auparavant aucune injection de protéine étrangère.

RÉSULTATS

A. Au cours de nos expériences nous avons rencontré une série de *manifestations pathologiques*. Définissons – les tout d'abord en précisant que :

1. – Nous décrivons sous le nom d'*épaississement de la paroi vasculaire* un gonflement généralisé de l'endothélium qui va jusqu'à réduire la lumière vasculaire. Il n'est pas dû à un accollement de plaquettes ou de leucocytes.

2. – L'*accolement aux parois* des éléments figurés du sang circulant est de deux types :

- a) les leucocytes restent bien individualisés ;
- b) ils se superposent à une traînée visqueuse adhérant fortement à la paroi, se détachant d'elle en embols amorphes.

Des observations répétées nous ont montré que semblables traînées représentent très vraisemblablement des amas de plaquettes moulant étroitement la surface endothéliale.

3. – L'accolement à la paroi peut s'accompagner d'une *migration rapide des éléments blancs* dans l'épaisseur même du mésentère.

4. – L'*envahissement des tissus périvasculaires par des amas de globules rouges* est fréquemment rencontré. La brèche endothéliale qui permet cette extravasation est rarement visible, mais le passage discontinu des hématies s'observe très aisément. Généralement, les globules rouges forment autour du vaisseau un véritable manchon. L'érythrodiapédèse est parfois telle qu'elle provoque une hémorragie visible à l'œil nu.

B. *Irrigation du mésentère à l'aide du liquide standard.*

Au cours d'expériences de contrôle, avant tout contact avec le sérum, les 12 lapins immunisés et les 8 lapins normaux ont subi l'irrigation d'une petite portion du mésentère à l'aide du liquide standard durant 8 à 20 minutes. Peu de modifications ont été observées : épaississement endothélial chez 50 % des lapins de chaque groupe, léger accollement des leucocytes, manchon hémorragique périveineux très discret chez 2 lapins sensibilisés. En règle générale, une irrigation de 20 minutes ne provoque au niveau du mésentère que des modifications vasculaires peu importantes (4).

C. Irrigation du mésentère des lapins sensibilisés à l'aide du sérum de cheval dilué à moitié avec le liquide standard.

Cette fois les modifications sont fort importantes et très précoces. Elles se situent uniquement au niveau des troncs veineux (diamètre : 20 à 50 μ). Les artérioles correspondantes ne présentent aucune modification, ni de leur diamètre, ni de leur morphologie.

Les lésions veineuses sont les suivantes :

1. — Epaississement de l'endothélium qui ne va jamais jusqu'à occlure la lumière du vaisseau.
2. — Accolement précoce des leucocytes et surtout des plaquettes de Bizzozero, 3 à 4 minutes après le début de l'irrigation, tout le long des parois, jusqu'à constituer un véritable enduit, surtout bien visible à l'endroit des confluent veineux. A ce niveau, en effet, les plaquettes sanguines accolées forment de véritables filaments battant au gré du courant. Chez 11 des 12 animaux étudiés, elles se détachent à répétition et les masses constituées à la fois de leucocytes et de plaquettes intimement mêlés s'embolisent dans le courant sanguin. On peut de la sorte voir naître une succession impressionnante d'embols microscopiques 5 à 8 minutes après le début de l'irrigation.

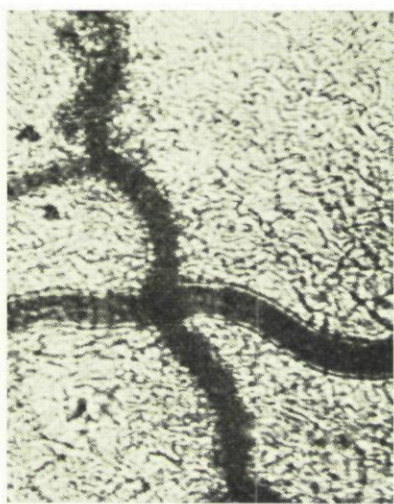
A la fin du premier quart d'heure, des manchons périveineux sont constitués en différents endroits du champ où la circulation de retour peut s'arrêter par oblitération de la lumière (voir ci-dessus), mais jamais des modifications du diamètre vasculaire par contraction vasculaire n'ont pu être mises en évidence. Environ 20 à 30 minutes après le début de l'irrigation à l'aide du sérum, la circulation veineuse mésentérique est fortement diminuée.

D. Irrigation du mésentère des lapins normaux à l'aide du sérum de cheval dilué à moitié avec le liquide standard.

Toutes les modifications rencontrées chez les animaux sensibilisés se retrouvent chez les lapins normaux : gonflement de l'endothélium, accolement plus marqué des leucocytes, constitution de manchons périveineux avec arrêt de la circulation.

*Fig. 1.*

Lapin sensibilisé. Liquide laveur normal. Veinules mésentériques présentant un aspect normal. Grossissement: 228 $\times$.

*Fig. 2.*

Lapin sensibilisé. Mésentère en contact depuis 5 minutes avec un liquide contenant l'antigène. Aspect normal d'une artériole (vaisseau horizontal).
Diapédèse débutante autour d'une veinule (vaisseau vertical)

Grossissement: 228 $\times$.



Fig. 3.

Lapin sensibilisé. Mésentère en contact depuis 15 minutes avec un liquide contenant l'antigène. Arrêt de la circulation dans plusieurs veinules. Manchon cellulaire important entourant une petite veine. Tache purpurique dans le coin inférieur droit. Grossissement: 228 $\times$.

Mais l'accolement des plaquettes aux parois vasculaires et l'apparition d'embols multiples n'ont pu être observés que dans 2 cas sur 6, avec d'ailleurs une latence fort longue (18 et 20 minutes).

Ni modifications artériolaires, ni réduction des diamètres vasculaires par contraction vasculaire.

DISCUSSION

1. L'irrigation du mésentère à l'aide du sérum de cheval dilué entraîne des lésions importantes qui ne dépendent pas de l'état de sensibilisation antérieure de l'animal.

Les réactions allergiques spécifiques que tentait de mettre en évidence la technique utilisée, sont donc peu apparentes : elles se traduisent par l'accolement plus précoce des leucocytes et des plaquettes à la paroi veineuse, par la formation sub-séquent d'embols répétés.

2. Ces résultats sont en contradiction avec les données d'*Abell* et *Schenck* (2). Non seulement nous n'avons pu mettre en évidence aucune modification des artérioles, mais encore il nous est apparu que la plupart des manifestations décrites par ces auteurs, les manchons périveineux notamment, peuvent très bien résulter d'une altération des vaisseaux mis en contact d'un agent d'irritation banal, en l'absence de toute sensibilisation.

Nous observons avec *Graña* et *Essex* (5) que l'accolement leucocytaire aux parois veineuses n'a pas non plus de caractère spécifique. Il suit l'irrigation du mésentère à l'aide d'une solution renfermant des substances à poids moléculaire élevé.

Rappelons aussi que selon *Roskam* (6), la thrombopénie consécutive à l'administration intraveineuse de semblables solutions (dont la gélatine) dépend d'un pareil accolement non spécifique et n'implique aucune destruction des plaquettes.

3. Quel pourrait être le mécanisme responsable de l'adhérence précoce des plaquettes sanguines à la paroi veineuse et de la formation ultérieure des embols veineux ?

Il est légitime de supposer qu'elles traduisent une lésion de l'endothélium de la veine, ainsi qu'en font foi les recherches histologiques pratiquées au niveau de foyers inflammatoires d'étiologie variée (6, 7, 8).

L'accolement des plaquettes aux parois, leur agglutination en thrombus suivie de la formation d'embols semblent donc bien à l'origine de la thrombopénie observée chez le lapin sensibilisé (6).

L'histamine joue-t-elle un rôle déterminant dans cette adhérence ? C'est ce que nous nous proposons de vérifier.

4. L'administration au cobaye et au lapin de sérum antiplaquette spécifique permet à *Bedson* (7) et à *Roskam* (6, 9) d'observer des lésions hémorragiques comparables à celles que nous avons décrites.

Le mécanisme d'action du sérum antiplaquette n'est pas superposable entièrement à celui de la réaction anaphylactique étudiée.

En effet, dans nos expériences, le lapin doit élaborer l'anticorps dirigé contre les protéines du cheval et le stocker ensuite dans ses propres tissus. Dans le choc par sérum anti-plaquette, l'animal reste passif : deux composants normaux de l'organisme, plaquettes et endothélie, jouent le rôle d'antigènes auxquels viennent s'unir, lors de l'injection, les anticorps produits par un animal différent.

La réaction allergique produite par l'introduction parentérale du sérum antiplaquette a une composante endothéliale spécifique. Le phénomène d'Arthus péritonéal que nous avons réalisé montre des lésions vasculaires analogues à celles décrites par *Bedson* chez le cobaye (7). Pour une part au moins, ces altérations vasculaires sont une composante générale de toute inflammation allergique.

RESUME

L'irrigation du mésentère de lapins normaux ou sensibilisés au sérum de cheval à l'aide d'un liquide renfermant l'antigène spécifique a permis de mettre en évidence :

1. la toxicité du sérum de cheval pour les tissus irrigués ;
2. le peu de spécificité des réactions morphologiques observées.

Seules, la précocité et l'intensité de l'accolement des plaquettes et des leucocytes aux parois veineuses semblent révéler une réaction allergique. Faute d'être mesurables, ces caractères ne sont guère pathognomoniques.

La signification du phénomène est discutée.

SUMMARY

Mesenteric vessels of normal or horse-serum sensitized rabbits are exposed and irrigated with a special horse-serum solution under cinematographic observation.

Local vascular reactions are the same whether allergic or not.

In sensitized rabbits, the blood platelets are more quickly adherent to the venous walls and embolized in the blood stream.

Neither arteriolar nor venous contractions are observed.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei dem normalen und sensibilisierten Kaninchen, werden die Gefäße des Mesenteriums photographisch systematisch untersucht, wenn sie mit den spezifischen Antigen, d.h. Pferdeserum, verwäscht werden.

Die Toxizität des Pferdeserums für das Mesenteriumgefäßsystem ist wichtig. Es gibt kein grosser Unterschied zwischen den Reaktionen der Venen des nicht sensibilisierten und den des allergisierten Kaninchens. Bei diesem werden die Blutplättchen an die Wände schneller und fester verklebt, und früher in den Blutbahn wie Embolien freigesetzt.

Die Arterien bleiben unbeeinflusst. Man beobachtet keine Kontraktion der Gefäße.

BIBLIOGRAPHIE

1. Clark, E. R. et Clark, E. L.: Am. J. Anat., 1943, 73, 215.
2. Abell, R. et Schenck, H.: J. Immunol. 1938, 34, 195.
3. Hugues, J.: Sous presse.
4. Chambers, R. et Zweifel, B. W.: Am. J. Anat., 1944, 75, 173.
5. Graña, A. et Essex, H.: Am. J. Physiol., 1949, 158, 396.
6. Roskam, J.: C. R. Soc. Biol., 1921, 84, 844; Physiologie normale et pathologique du globulin (plaquette de Bizzozero), Presses Universitaires de France, 1927, in 8°, 153 pp.
7. Bedson, J.: Journ. Path. Bacter., 1922, 25, 94.
8. Apitz, K.: Zeitschr. ges. exp. Med., 1933, 80, 699.
9. Roskam, J.: Le Sang, 1934, 8, 129.

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.