

MISE EN EVIDENCE DU RÔLE DES FACTEURS
IRRITATIFS ET DES TRAUMATISMES DANS LA
LOCALISATION ÉLÉCTIVE DES ANTICORPS
DANS LES ORGANES DE CHOC¹

Par

B. N. HALPERN, G. BIOZZI et B. BENACERRAF
Paris

Les manifestations allergiques sont conditionnées par la réaction spécifique entre l'antigène et les anticorps fixés sur les cellules. La présence d'anticorps circulants, révélée par la réaction de Prausnitz-Kustner, ne s'accompagne pas forcément de symptômes cliniques. Relativement nombreux sont les sujets qui ont des réactions positives sans signes cliniques. Les troubles cliniques apparaissent un jour sous l'effet de facteurs contingents.

Quels sont les facteurs qui déterminent en clinique la fixation des anticorps dans tel ou autre tissu qui devient l'organe de choc en allergie? Ce problème n'a pas trouvé d'explication satisfaisante et n'a fait l'objet que d'hypothèses plus ou moins spéculatives. Cependant, les cliniciens ont souvent exprimé l'idée qu'en dehors des facteurs héréditaires, dont il est malaisé d'affirmer l'intervention, certains éléments contingents peuvent jouer un rôle déterminant dans les choix de l'organe de choc (1). Parmi ces derniers les irritations occasionnelles, les traumatismes répétés, les infections locales, les lésions professionnelles peuvent favoriser l'apparition des

¹ La réalisation de ces recherches a été subventionnée par la Caisse Nationale de Sécurité Sociale, par l'entremise du Prof. Louis Bugnard, que nous sommes heureux de remercier ici.

troubles allergiques au niveau de l'organe exposé. Tout se passe comme si ces facteurs lésionnels « ouvraient la porte » aux anticorps présents dans les humeurs.

Le manque de données expérimentales n'a pas permis d'asseoir ces observations cliniques, un peu disparates, sur une base solide et valable.

Les résultats expérimentaux, que nous rapportons ici montrent qu'il est possible d'influencer et d'orienter, dans une certaine mesure, la fixation des anticorps dans un organe par des procédés externes.

Il est aisé de mettre en évidence, chez le cobaye, la réaction anaphylactique au niveau de la peau lors de la sensibilisation passive de cet animal (2, 3). Un antisérum de lapin titré, un sérum antiovalbumine par exemple, est administré au cobaye par voie veineuse; lorsque l'antigène (ovalbumine) est injecté, un certain temps après (voir plus loin), par voie intradermique en même temps qu'une solution de bleu d'Evans par voie veineuse, on observe, 10 minutes après, à l'endroit de l'injection de l'antigène, une accumulation locale élective du colorant sous forme d'une tache bleue, intense, facilement visible sur la face interne de la peau retournée.

Cette accumulation locale du colorant est conditionnée par l'histamine libérée au cours de la réaction antigène-anticorps, qui produit une augmentation de la perméabilité capillaire dans cette zone. Cette réaction est parfaitement spécifique et peut être évaluée quantitativement.

La durée de la période latente, qui s'intercale entre le moment de l'injection de l'antisérum et le moment où l'injection intradermique de l'antigène déclenche la réaction positive, est fonction de la dose d'anticorps injectée. Ceci est d'ailleurs vrai également pour l'anaphylaxie passive générale. Benacerraf et Kabat (4) ont, en effet, montré que si l'on administre au cobaye, par voie veineuse, une dose d'anticorps de 10 gammas de N d'antiovalbumine, le choc anaphylactique n'apparaît que 48 heures après; mais si cette dose est portée à 100 γ de N on peut déclencher un choc anaphylactique mortel déjà 4 heures après l'injection. Que cette période latente

traduise la durée nécessaire pour la fixation par les cellules des anticorps transmis, ceci ressort des recherches de Halpern et Benacerraf (5) effectuées à l'aide de la technique de Schultz-Dale: avec des doses d'anticorps de 10 gammas de N, le délai requis pour obtenir une réaction positive est de 48 heures; avec 100 gammas de N, l'organe réagit déjà après 4 heures et avec 300 gammas de N, on peut mettre en évidence une réaction spécifique et caractéristique du muscle lisse 1 heures après l'injection.

Il ressort de ces essais que la période latente correspond au délai de la fixation cellulaire des anticorps et qu'elle est constante pour une quantité donnée d'anticorps. Le but visé par ces nos recherches était d'établir si par des procédés expérimentaux, il était possible de modifier la durée, de la période de latence. Notre idée directrice était de voir, en premier lieu, si des facteurs modificateurs de la perméabilité locale du lit vasculaire, analogues à ceux qui interviennent incidemment en clinique, étaient susceptibles d'influencer le rythme et l'intensité de la fixation locale des anticorps dans ces endroits. Une telle démonstration apporterait une base expérimentale solide à l'interprétation des faits cliniques.

RESULTS

Ces expériences ont été réalisées sur le cobaye (6, 7). Un sérum antiovalbumine de lapin titré a été administré aux cobayes par voie endoveineuse à une dose de 10 gammas de N d'anticorps. Avec cette dose d'anticorps, la réaction ne devient franchement positive que 48 heures après l'injection (voir tableau). A plusieurs séries d'animaux, ayant reçu cette dose d'anticorps, nous avons appliqué immédiatement après l'injection de l'antisérum, diverses irritations cutanées locales: injection intradermique de quantités faibles d'histamine, injection intradermique d'eau distillés, de serum homologue, d'hyaluronidase, pincement de la peau, application d'un tube contenant de l'eau chauffée à 60°. On a alors exploré à des intervalles de temps différents l'apparition de la réaction

positive lors de l'injection intraveineuse de l'antigène en même temps qu'une solution de bleu d'Evans.

L'effet possible sur la perméabilité capillaire de l'agent irritant seul a été exploré. Dans les conditions expérimentales adoptées par nous l'application de l'agent irritant ou traumatisant seul n'a provoqué en aucun cas d'effet propre sur la perméabilité capillaire, se traduisant deux heures après, par une extravasation locale du colorant. Enfin, la constatation de l'absence de réaction lorsque l'antigène est injecté chez le même animal dans une autre région, où l'irritant n'a pas été appliqué, constitue la preuve péremptoire qu'une réaction positive correspond bien à la fixation élective locale d'anticorps à un taux élevé. Les résultats de ces expériences ont été résumés dans le tableau n° 1.

Les chiffres relatés plus haut sont parfaitement explicites : une injection intradermique d'une dose minimum (0.5 à 3

TABLEAU 1

Effet de diverses agressions traumatiques sur la fixation des anticorps dans la peau. L'anticorps a été injecté par voie veineuse et l'antigène spécifique (ovalbumine: 5 mg) a été administré par voie endoveineuse à des intervalles de temps différents.

Nature de l'agression	Dose d'anticorps injectés en gammas par 100 g	Intensité de la réaction cutanée									
		Heures après l'injection									
		1	2	3	4	5	8	12	24	48	
Néant	100 ¹	—	—	+	+++						
Néant	10 ¹	—	—		—		—	—	+	+++	
Histamine											
0,05 gammas	10	—	—	—	—		—	—			
0,5 „	10		++								
3 „	10	+	+++								
25 „	10	—	±								
Eau distillée	10	+	+++								
Pincement ...	10	+	++								
Chaleur	10	+	+++								

¹ Dans cette expérience l'antigène a été injecté par voie intradermique.

gammas) d'histamine, un traumatisme par pincement, par la chaleur, ou une injection d'eau distillée etc., déterminent à ces endroits, deux heures après l'injection d'anticorps, l'accumulation locale et une fixation préférentielle d'anticorps à un taux qui n'est atteint, dans les autres régions, que 48 heures après.

Il y a lieu de faire remarquer qu'avec des doses plus élevées d'histamine, 25 à 50 gammas, les résultats sont beaucoup moins favorables. Il est probable que l'oedème et la vasoparalyse provoqués par ces doses élevées d'histamine déterminent des troubles circulatoires locaux avec obstruction des capillaires empêchant, par un processus mécanique, l'accumulation et la fixation des anticorps circulants. Cette action défavorable de doses élevées d'histamine sur la perméabilité capillaire peut être mise en évidence par l'emploi des colorants à poids moléculaires élevés. Dans ces cas, on note également que, seule, la zone périphérique se colore alors que le centre reste peu coloré. En utilisant une échelle des doses d'anticorps, nous avons établi, que pour obtenir chez un animal normal un taux local d'anticorps équivalent à celui fixé après traumatisme dans un délai de deux heures, il faudrait injecter 10 à 20 fois cette dose d'anticorps. Que cette action soit due non pas à l'agent irritant, tel que l'histamine, ceci devient évident de la constatation que la réaction anaphylactique n'apparaît qu'après deux heures de latence alors que l'effet de l'agent irritant, s'il devait se produire, serait maximum dans les premières 15 à 30 minutes après son application.

Nous devons souligner que ce délai de deux heures de latence n'a jamais pu être réduit: il doit correspondre au temps minimum nécessaire pour fixer une quantité d'anticorps permettant de rendre réaction visible.

Des recherches identiques ont été réalisées sur d'autres animaux, chez lesquels on avait tenté de provoquer une fixation préférentielle des anticorps, passivement transmis, sur les cellules bronchiques, en soumettant les animaux immédiatement après l'injection des anticorps à une inhalation de divers

irritants: aérosols d'histamine, d'acide acétique, vapeurs d'ammoniaque, air chaud, etc. A des délais variables, allant de 1 à 24 heures, les animaux ont été soumis alors, soit à l'inhalation d'aérosols d'ovalbumine, soit à l'injection intra-veineuse de cet allergène. Des expériences parallèles ont été réalisées, bien entendu, sur des animaux ayant reçu la même quantité d'anticorps, mais qui n'ont pas subi l'effet de l'agent irritant. La fixation bronchique des anticorps se révélait par l'apparition, lors de l'administration de l'antigène, d'un spasme bronchique violent entraînant parfois la mort de l'animal par asphyxie.

Les résultats obtenus à l'aide de cette technique peuvent être ainsi résumés: chez les cobayes du groupe témoin, ayant reçu une dose de 10 gammas de N d'anticorps, les animaux n'ont jamais présenté de symptômes de bronchospasme, même 24 heures après l'injection.

Chez les animaux ayant reçu la même dose d'anticorps, mais qui furent soumis à une inhalation d'un agent irritant, 50 p. 100 environ ont présenté des symptômes graves d'asphyxie qui ont entraîné la mort chez 18 p. 100 des animaux. Les meilleurs résultats ont été observés avec les aérosols d'histamine.

Il est certain que ce dernier procédé expérimental ne se prête pas à une évaluation quantitative aussi rigoureuse que le précédent. Il en ressort néanmoins que le processus de fixation sélective observé au niveau de la peau peut être mis en évidence au niveau de l'arbre bronchique. Ceci élargit incontestablement la valeur de cette réalisation expérimentale.

Ces résultats conduisent à une seule interprétation possible: un traumatisme ou une irritation locale, même peu intenses, peuvent favoriser une fixation rapide, intense et préférentielle d'anticorps présents dans la circulation dans la zone affectée par l'hyperémie et la congestion artificiellement induites. Par quel mécanisme agit le facteur irritatif ou traumatique? Les résultats expérimentaux ne permettent pas d'affirmer avec certitude que ceci se produise exclusivement par l'alté-

ration de la perméabilité capillaire. Cependant l'existence d'une période de latence minimum requise, même lors de l'application de l'agent irritant, et un certain parallélisme entre l'action sur la perméabilité capillaire de l'agent traumatique et le taux d'anticorps fixés sur les cellules, elles-mêmes, permettent de postuler que la perméabilité capillaire constitue un facteur essentiel.

Il serait certes présomptueux de vouloir attribuer à ces résultats une valeur trop générale et de prétendre, que ces résultats expliquent tout le mécanisme de la fixation des anticorps au niveau de l'organe de choc. Nous savons que, même chez l'animal normal, la répartition des anticorps n'est pas absolument homogène dans les divers organes.

De même varient les quantités d'histamine dans les divers organes et la facilité avec laquelle on peut en déterminer la déplétion.

Notre intention était de démontrer, à l'aide des données expérimentales rigoureuses et quantitatives, que les facteurs irritatifs contingents peuvent influencer la localisation préférentielle des anticorps dans tel ou tel autre tissu. Elles montrent également l'action particulièrement efficace de l'histamine.

Il n'est pas interdit de penser qu'en pathologie clinique la séquence des phénomènes est la suivante: les anticorps circulants se trouvent, à un moment donné fixés à un taux élevé dans une zone à la suite d'un traumatisme, d'une irritation chimique ou infectieuse. Lors du contact avec l'antigène il y a libération locale d'histamine. Cette histamine ainsi libérée détermine à son tour une nouvelle et intense fixation d'anticorps. Ainsi s'expliquerait la localisation et le choix électif de l'organe de choc, problème demeuré mystérieux et vivement débattu.

(Laboratoire de Médecine Expérimentale de la Clinique Médicale Propédeutique de l'Hôpital Broussais (Professeur Pasteur Vallery Radot), Centre National de la Recherche Scientifique et Association Claude Bernard).

REFERENCES

- 1) *Feinberg, S. M.*: Allergy in Practice 1 vol. 1946, The Year Book Publ. C°.
- 2) *Ovary, Z.*: Bolletino della Società Italiana di Biologia Sperimentale, 27, 1, 1951.
- 3) - Internat. Archives Allergy and Applied Immunology, 3, 162, 1952.
- 4) *Benacerraf, B. & Kabat, E. A.*: J. Immunol., 62, 517, 1949.
- 5) *Benacerraf, B. & Halpern, B. N.*: C. R. Soc. Biol., 148, 1565, 1949.
- 6) *Benacerraf, B., Biozzi, G. & Halpern, B. N.*: J. Immunol., 73, 318, 1954.
- 7) *Biozzi, G., Halpern, B. N. & Benacerraf, B.*: Acta Allergologica, 6, Suppl. III, p. 184.

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.