

ANALYSE EXPERIMENTALE DU MECANISME DE CERTAINES REACTIONS ALLERGIQUES

Par

A. D. ADO
Moscou, Russie

Dans une série de travaux de *A. D. Ado* et de ses collaborateurs (1937-1952) il a été démontré que les antigènes sériques et bactériens chez les animaux (chiens, lapins, chats) deviennent lors de l'anaphylaxie et de l'allergie excitants pour les chimio-récepteurs du sinus carotidien et pour les récepteurs des autres zones réflexogènes (tube intestinal, surrénales, rate, muscles du squelette). Dans cet article on publie quelques illustrations pour ces recherches publiées en russe en son temps ainsi que les nouvelles données électrophysiologiques se rapportant à cette question.

Lors des expériences sur l'excitabilité des chimio-récepteurs du ganglion carotidien chez les chiens adultes ayant une réactivité inchangée (naturelle) envers ses propres antigènes sériques ou les antigènes étrangers, ainsi qu'envers les antigènes complets de la fièvre typhoïde ou de la dysenterie du type Flexner, on n'a pas décelé d'action marquée de ces substances sur les chimio-récepteurs.

Les expériences effectuées pour étudier l'excitabilité des chimio-récepteurs du ganglion carotidien chez les animaux sensibilisés avec le sérum du cheval ont montré que déjà 5 ou 7 jours après la sensibilisation on notait une augmentation marquée de l'excitabilité de ces chimio-récepteurs envers les protéines du sérum examiné. L'injection du sérum à la dose de 0,5-1,0 ml. dans le courant de la perfusion du sinus carotidien provoquait un renforcement réflexe régulier et quelquefois une augmentation de fréquence des mouvements respira-

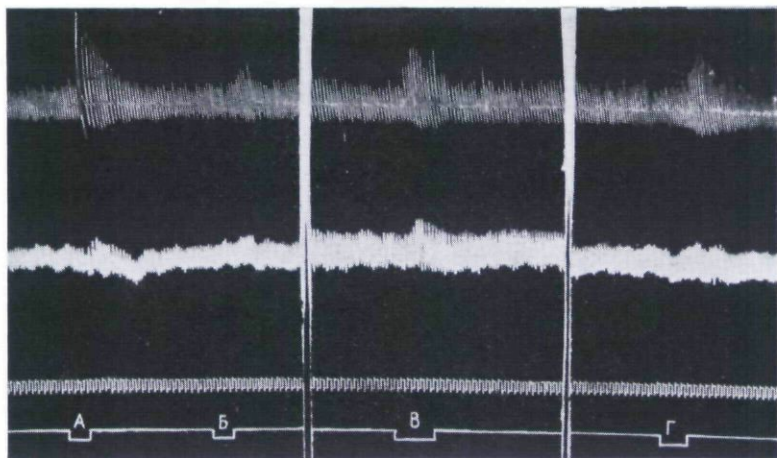


Fig. 1.

Le chien sensibilisé à serum de cheval.
Mouvement respiratoire pression femorale temps 2".
Injection dans le sinus carotidien isolé.

A = 100 γ acetylcholine. Б = 10 γ acetylcholine.
B = 1 ml serum de cheval. Γ = 100 γ acetylcholine.

toires et un trouble de la circulation dans l'organisme de l'animal. Ce renforcement de l'excitabilité des chimio-récepteurs lors de l'allergie est relativement spécifique. (v. fig. 1). L'excitation des chimio-récepteurs du ganglion carotidien et de la musculature du squelette par les antigènes sériques et bactériens est confirmée par les données électrophysiologiques (L. M. Ichimova, G. A. Erzina) (v. fig. 2).

Les expériences étaient faites sur des lapins et des chats. La région du sinus carotidien était isolée de la circulation et perfusée par la solution oxygénée de Tyrode. Dans une série d'expériences le sinus carotidien isolé avec le nerf sinusal était complètement extirpé de l'organisme de l'animal et perfusé dans un bain de paraffine en employant une résistance périphérique selon Starling. La perfusion était faite avec la résistance égale à 30-40 mm. de colonne de mercure. Les fibres du sinus-nerf examinées étaient détachées du rameau passant entre l'artère carotide interne et l'artère occipitale. Les bio-courants

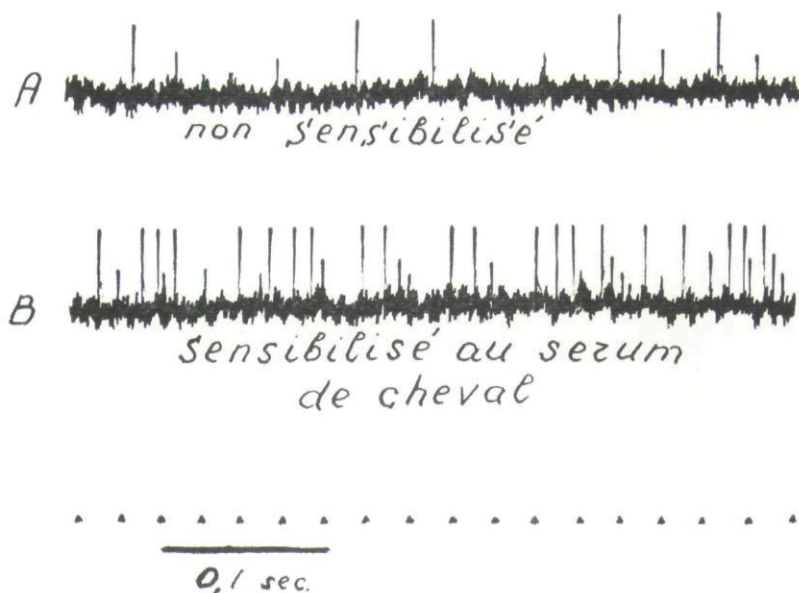


Fig. 2.

Nerf sinocarotidien du lapin.

Après d'injection déchaînante de serum dans le sinus

étaient dérivés unipolairement, l'électrode indifférente était posée sur la paroi de l'artère carotide commune. L'enregistrement des bio-courants était fait avec l'oscillographe MP-O 2 en utilisant le dispositif de renforcement de l'encéphalographe. Les animaux étaient sensibilisés par des injections sous-cutanées de sérum du cheval à la dose de 0,5 ml. faites tous les deux jours. Les expériences étaient effectuées le 15-m – 17-me jour après la dernière injection sensibilisante. Toutes les substances à examiner étaient injectées dans le courant de la perfusion du sinus carotidien à la dose de 0,5 ml. La perfusion était faite à la vitesse de 40–50 gouttes par minute.

La figure 3 représente les nombres des influx par seconde dans le nerf sinusal obtenus lors de l'excitation des chimio-récepteurs du sinus carotidien chez les lapins sensibilisés (8) ou non sensibilisés (10) avec le sérum du cheval, après l'action de 0,5 ml de sérum du cheval. On voit que, à mesure que l'état de sensibilisation se développait, la même dose de

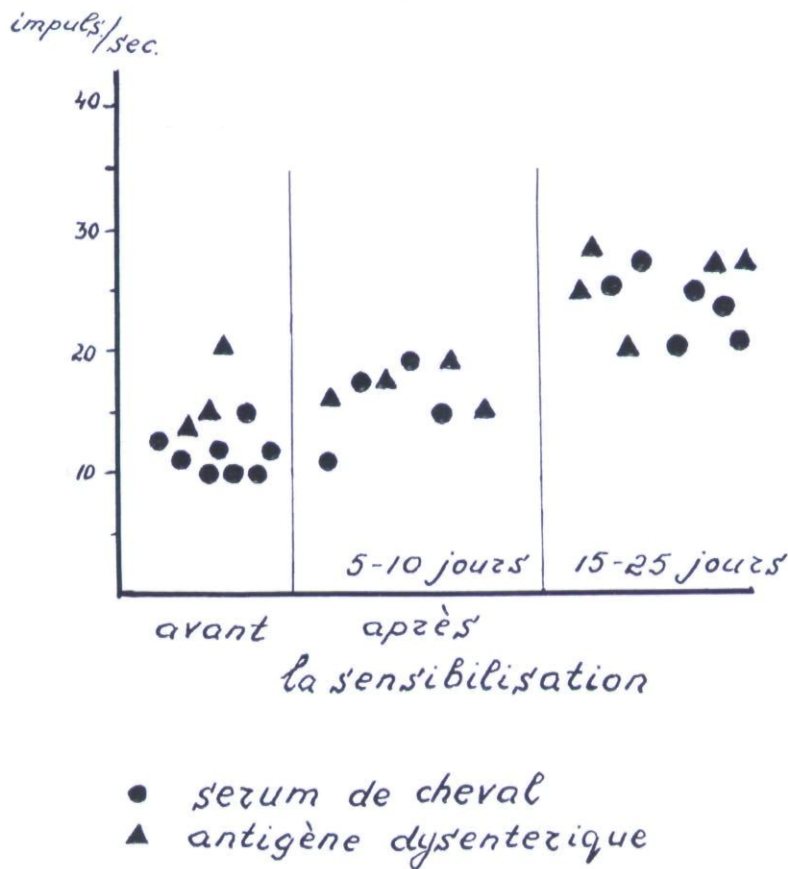


Fig. 3.

Nerfs sinocarotidiens des lapins sensibilisés au serum de cheval.

sérum provoque une augmentation considérable des influx dans le nerf sinusal chez le lapin sensibilisé à comparer avec le lapin non sensibilisé. En même temps cet état de sensibilisation s'accompagne d'une augmentation de l'excitabilité des chimio-récepteurs du sinus carotidien envers l'acétylcholine. Sur la figure 4 on voit que le nombre des influx par seconde dans le sinus-nerf chez cinq lapins se produisant sous l'action de 100 gammas d'acétylcholine reste sans changement dans les expériences faites avant et après l'action du sérum du cheval sur

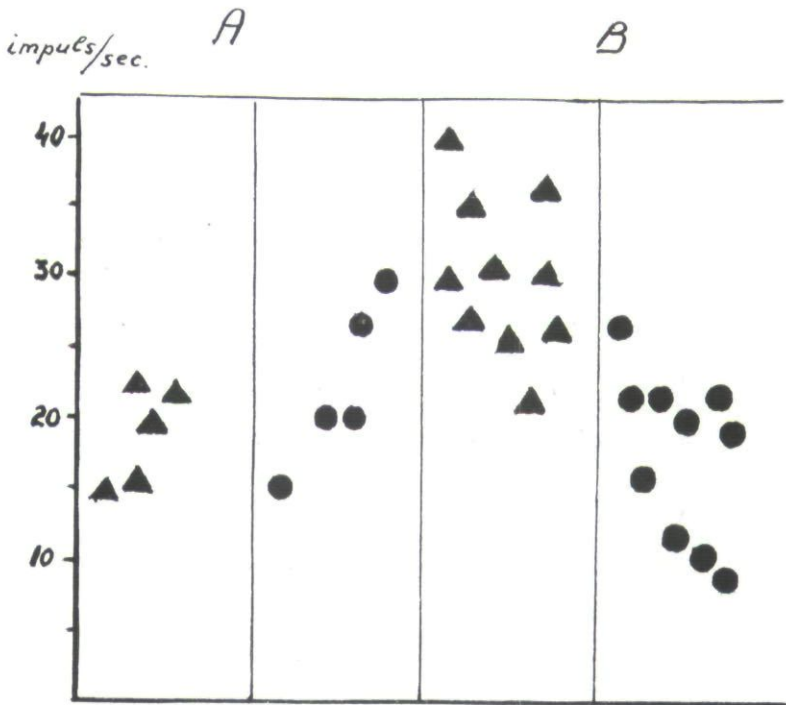


Fig. 4.

Excitabilité des nerfs sinocarotidiens des lapins au 100 γ acétylcholine.

A = non sensibilisés. B = sensibilisés au sérum de cheval.

▲ = avant l'injection de sérum de cheval.

● = après l'injection de sérum de cheval.

les chimio-récepteurs. Chez 10 lapins sensibilisés le nombre d'influx par seconde dans le sinus-nerf sous l'action de 100 gammas d'acétylcholine et avant l'effet de la dose déchaînante d'antigène est augmenté par rapport à la normale. Les expériences sur l'excitabilité des chimio-récepteurs envers 100 gammas d'acétylcholine après l'action de la dose résolvante du sérum du cheval ont montré que cette excitabilité était considérablement diminuée (voir fig. 4). Ainsi donc, l'action des antigènes sur les chimio-récepteurs des chiens et des lapins en état d'allergie modifie essentiellement leur excitabilité envers les excitants chimiques (acétylcholine, nicotine, etc.). En état

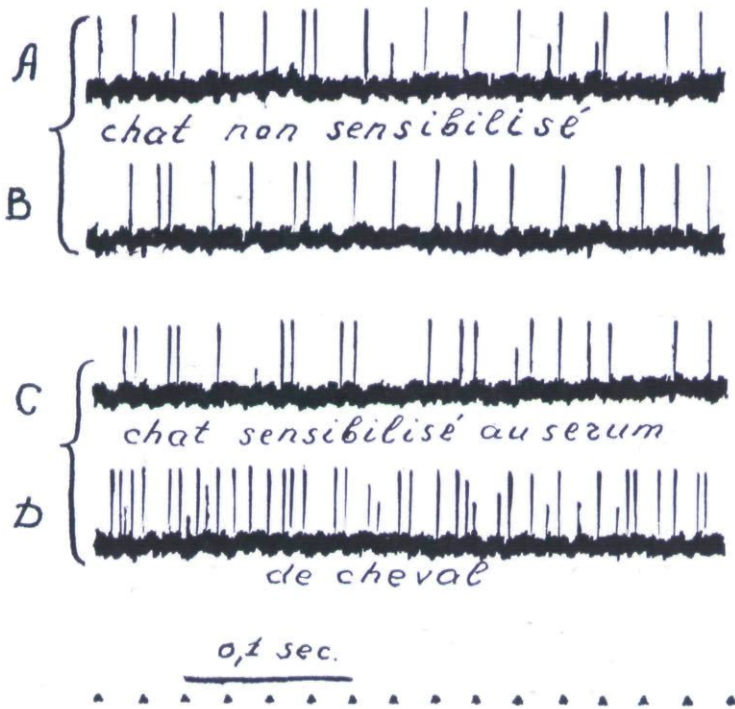


Fig. 5.

N. gastrocnemius du chat.

A = avant injection 0,5 ml du sérum de cheval dans l'artère du muscle.

B = après cette injection. C = avant injection 0,5 ml du sérum de cheval.

D = après cette injection.

d'allergie elle augmente. Après l'action résolvante de l'antigène elle diminue.

Les changements réflexes de la circulation et de la respiration chez les animaux sensibilisés s'observent également lors de l'action de l'antigène sur les chimio-récepteurs des muscles du squelette, du tube intestinal, du rat. Nous avons obtenu ces données électrophysiologiquement (G. A. Erzina) en étudiant l'effet des antigènes sériques sur les récepteurs des vaisseaux de la musculature du squelette (muscle gastrocnémien) chez le chat. L'injection du sérum du cheval dans l'artère du muscle perfusé ne provoquait pas de changements

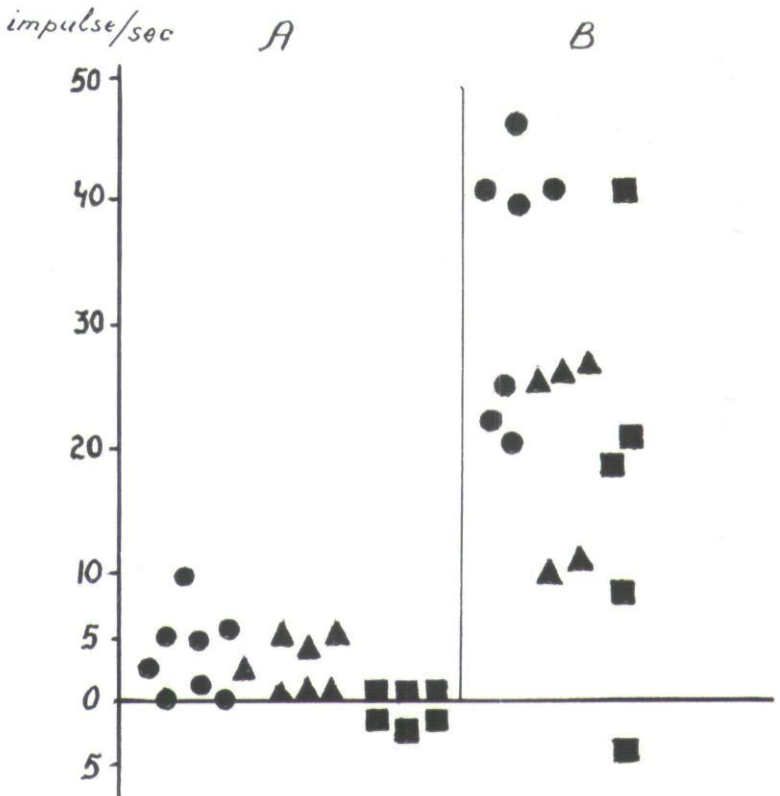


Fig. 6.

Nerfs du m. gastrocnemius du chat.

A = non sensibilisés. B = sensibilisés au serum de cheval.

● = serum de cheval. ▲ = toxine tétanique. ■ = antigène typhoïdique.

marqués des influx spontanés de la partie détachée (unité fonctionnelle) du nerf musculaire chez le chat non sensibilisé. Or, chez un animal sensibilisé une action pareille déterminait une forte augmentation de la fréquence des influx enregistrés dans le rameau détaché du nerf sensitif de ce muscle (v. fig. 5). Les données comparées sur le nombre d'influx enregistrés dans le rameau du nerf gastrocnémien chez les chats non sensibilisés (8) et sensibilisés (7) avec le sérum du cheval sont représentées sur la figure 6. Comme on le voit sur cette figure, l'action d'un antigène spécifique (sérum du cheval) et non

spécifique (toxine tétanique, toxine de la fièvre typhoïde) provoque une augmentation notable des influx venant du nerf en question chez le chat sensibilisé en comparaison avec le chat non sensibilisé.

Le rejet de l'adrénaline dans le sang par les surrénales est une des formes du réflexe partant des chimio-récepteurs des zones vasculaires réflexogènes lors de leur excitation par les antigènes dans l'allergie. Cette réaction a son importance en tant que facteur de mobilisation de l'activité du système hypothyso-adrénalique afin de sortir l'animal de l'état de choc anaphylactique.

Les expériences étaient effectuées sur des chiens soumis à la narcose à la morphine-hexénal. On faisait une injection intra-veineuse d'une solution de stabilisateur « synantrine » à 1 % à la dose de 1,5 ml pour 1 kgr de poids. L'animal était trachéotomisé. Le sinus carotidien était disséqué et isolé de la circulation générale à l'aide d'une ligature des artères carotide commune, occipitale, linguale, thyroïdale supérieure et d'autres petites artères. Le cul de sac formé de cette façon était perfusé par la canule introduite dans l'artère carotide commune (canule afférente) et l'artère linguale (canule efférente). La perfusion était faite par la solution de Tyrode chauffée à 38-40°. La solution de Tyrode était injectée dans le sinus du récipient de Mariotte à l'aide d'une pompe pulsatile.

Dans toutes (10) nos expériences nous avons opéré la surrénale gauche. Dans l'extrémité inférieure de la veine lombaire on introduisait une longue (10-15 cm) canule en verre par laquelle le sang veineux sortait de la surrénale gauche. Le sang était recueilli par portions de 10-12 ml dans des tubes à essai contenant chacun 1 ml de solution de citrate de sodium à 2 %. Après avoir attendu 20-30 minutes après la fin de l'opération pour donner le temps à l'adrénaline sécrétée par la surrénale au cours de l'opération de s'oxyder et de se détruire, nous commençons à recueillir le sang coulant de la veine lombaire. La première portion de sang était recueillie pendant la perfusion du sinus carotidien avec la solution de Tyrode, mais en l'absence de tous réflexes partant du sinus

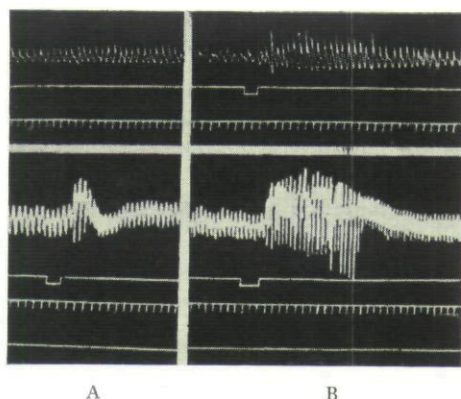


Fig. 7.

Mouvements respiratoires du chien donneur sensibilisé au vaccin dysentérique après l'injection du vaccin dans le sinus carotidien isolé.

A = chien sensibilisé (donneur). B = chien non sensibilisé (récepteur).

Pression fémorale du chien récepteur avant après l'injection 10 ml du sang surrenale.

carotidien. Habituellement en l'espace de 3 ou 4 minutes nous recueillions de 10 à 12 ml de sang.

Dans les expériences sur les chiens sensibilisés après avoir déterminé le excitabilité de leurs chimio-récepteurs envers l'acétylcholine ou la lobéline on injectait 1 ml d'antigène du vaccin dysentérique. En réponse à l'action du vaccin sur les chimio-récepteurs du sinus carotidien on observait chez le chien sensibilisé une forte augmentation des mouvements respiratoires.

Nous appelons le chien chez lequel nous recueillions le sang des surrénales « chien-donneur » pour le distinguer du « chien-receveur » sur lequel on pratiquait la recherche du taux de l'adrénaline dans les échantillons du sang prélevés.

Chez les chiens non sensibilisés l'action du vaccin dysentérique sur les chimio-récepteurs du ganglion carotidien ne provoquait pas d'augmentaion marqués de la sécrétion de l'adrénaline dans le sang de la veine surrenale chez le chien-donneur. Chez le chien sensibilisé, une action analogue déterminait une augmentation marquée du taux de l'adrénaline dans le sang de

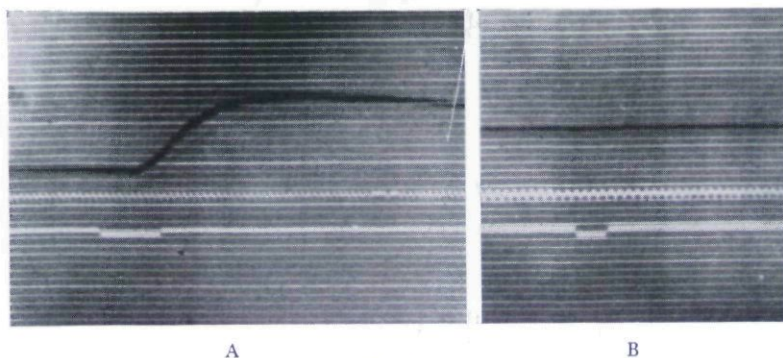


Fig. 8.

Le chien sensibilisé au serum de cheval.

A = vasodilatation après l'injection 0,5 ml. s. de cheval dans a. lingualis.

B = Idem après le dégénérescence de la chorda tympani.

la veine surrénale. On pouvait le voir sous forme d'une forte augmentation de la pression sanguine chez le chien récepteur (v. fig. 7). On sait que l'adrénaline est un fort excitant du système hypophyso-hypothalamique.

La grande littérature qui existe sur le problème du rôle du système hypophyso-surrénal dans le mécanisme de l'anaphylaxie est contradictoire (Dougherty, 1954, et d'autres). Les expériences faites par Ho Tcho-Tziao et Ma-Bao-li dans notre laboratoire ont montré que l'ablation de l'hypophyse 20 ou 30 jour avant l'expérience chez les rats blancs retarde le rétablissement de la circulation et la sortie de l'animal de l'état de choc anaphylactique ou anaphylactoïde (protéine de l'oeuf). L'injection de l'hormone adrénocorticotrope ou de la cortisone aux rats hypophysectomisés ne compense pas entièrement cet effet. L'ablation des surrénales efface les différences d'activité chez les rats sensibilisés et les rats témoins par rapport aux antigènes sus-indiqués.

Ce qui a de l'importance dans le mécanisme des réactions allergiques des organes du coeur, des vaisseaux sanguins, des organes à muscles lisses, c'est l'action excitante directe des antigènes sur les appareil d'innervation végétative de ces organes. Après la dégénérescence des vasodilatateurs cholin-

ergiques de la langue du chien l'hypérémie allergique du territoire vasculaire correspondant ne se produit pas. La figure 8 représente un thermogramme de la langue du chien (thermocouples) après l'injection de 0,5 ml de sérum du cheval dans l'artère linguale.

Nous avons retrouvé les mêmes relations en étudiant le mécanisme de la contracture anaphylactique de l'intestin isolé du cobaye et du lapin. Nous avons expérimenté l'action de la dose déchaînante du sérum du cheval sur le segment isolé de l'intestin du cobaye empoisonné au préalable par le demidrol dans la concentration de 10^{-6} , c'est à dire telle qui supprime sa réaction à l'histamine. Nous y avons obtenu une contracture anaphylactique typique de l'intestin isolé (M. M. Oundrizov, 1939).

D. V. Penkovskaïa (1947), travaillant dans notre laboratoire, n'a pas obtenu de résultats plaidant en faveur de la libération de l'histamine par les tissus de la langue du chien au cours d'une réaction allergique vaso-dilatatrice.

Un autre exemple de la réaction allergique du type cholinergique sans la participation de l'histamine est fourni par la contracture allergique du muscle de squelette que nous avons décrite en collaboration avec A. G. Guinétzinski (1944). Nous avons alors démontré que la dénervation motrice du muscle squelettique de la langue ou des extrémités d'un chien qui crée, comme on le sait, les conditions pour une forte augmentation de la sensibilité sélective du muscle envers l'acétylcholine, rend possible la reproduction des réactions allergiques de ces muscles à l'action déchaînante de l'allergène sérique sous forme d'une réaction motrice — la contracture. La contracture allergique du muscle squelettique augmente lors de l'ésérination, et l'acétylcholine prend part à son mécanisme à titre de chaînon intermédiaire.

A. M. Khomiakov (1950), travaillant dans notre laboratoire, a montré que l'empoisonnement des muscles de la langue par le dimédrol à des concentrations supprimant l'action excitante de l'histamine reste sans effet sur le développement de la contracture allergique des muscles de cet organe.

Il nous semble que les faits que nous venons de citer nous obligent à reconnaître qu'il n'existe pas de mécanisme universel déterminant l'action excitante des allergènes sur toute une série de fonctions gouvernées par le système nerveux végétatif. Il est également évident que l'histamine n'est pas un chaînon intermédiaire universel – anaphylotoxine – dans le mécanisme de différentes manifestations fonctionnelles des réactions allergiques. Pour cette raison, les problèmes du mécanisme de la réaction allergique des appareils d'innervation végétatifs peuvent être posés d'une façon nouvelle. Nos recherches sur le rôle des antigènes sériques et bactériens en tant qu'excitants du système nerveux indiquent une des voies pour son étude ultérieure.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Ado, A. D.*: Antigeni kak tcheresvitchaynye rasdragitely nervnoy sistemy, Moskva 1952.
2. *Ado, A. D.*: Trudy Kasanskogo Medicinskogo Instituta, v. 2-3, 117-126, 1940.
3. *Ado, A. D.*: Uspechi sovremennoy biologii, t. XXII, v. 1, 1-23, 1946.
4. *Ado, A. D. & Penkovskaya, D. B.*: Bulletin experimentalnoy biologii i meditsiny", t. XXI N 4, 1946.
5. *Ishimova, L. M.*: Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya, 5, 1958.
6. *Chomyakov, A. M.*: Trudi I – Vsesoyusnoi konferenzii patofiziologov v Kasani 1950.

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.