



HAL
open science

”Agresseur - agression - agressé” et pathologie pulmonaire : essai sur les mécanismes de défense de l’appareil respiratoire et sur les facteurs de l’agression

Alain Perdrix

► **To cite this version:**

Alain Perdrix. ”Agresseur - agression - agressé” et pathologie pulmonaire : essai sur les mécanismes de défense de l’appareil respiratoire et sur les facteurs de l’agression. Médecine humaine et pathologie. 1973. dumas-04467984

HAL Id: dumas-04467984

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04467984>

Submitted on 20 Feb 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE
ET MÉDICALE DE GRENOBLE

1^{er} exempl

Année 1973

N° d'Ordre : 60

“AGRESSEUR – AGRESSION – AGRESSÉ”
ET PATHOLOGIE PULMONAIRE

ESSAI SUR LES MÉCANISMES DE DÉFENSE
DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE
ET SUR LES FACTEURS D'AGRESSION

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Monsieur PERDRIX Alain

Interne des Hôpitaux

[Données à caractère personnel]



soutenue publiquement le 25 Septembre 1973 devant la Commission d'Examen

MM. G. ARNAUD

Président

M. COULOMB

D. HOLLARD

B. PARAMELLE

**UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE
ET MÉDICALE DE GRENOBLE**

Année 1973

N° d'Ordre :

**"AGRESSEUR - AGRESSION - AGRESSÉ"
ET PATHOLOGIE PULMONAIRE**

**ESSAI SUR LES MÉCANISMES DE DÉFENSE
DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE
ET SUR LES FACTEURS D'AGRESSION**

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Monsieur PERDRIX Alain

Interne des Hôpitaux

[Données à caractère personnel]



soutenue publiquement le 25 Septembre 1973 devant la Commission d'Examen

MM. G. ARNAUD Président
M. COULOMB
D. HOLLARD
B. PARAMELLE

Nous remercions les membres de notre jury qui ont bien voulu accepter de juger notre travail,

MM. Georges Arnaud, notre président de thèse

Max Coulomb

Daniel Hollard

Bernard Paramelle à qui nous devons notre sujet. Nous tenons à le remercier plus particulièrement.

Nous avons été fortement aidé par

Jean-Marie Seigneurin, pour les bactéries et les virus

Bruno Gintz, pour les collagénoses.

Nous leur adressons nos remerciements.

Sur le plan technique, nous rendons hommage à

Edith Blangero

Danielle Extrat

Brigitte Pignard

et Geneviève Butor.

Sans elles, rien n'aurait pu être imprimé dans le temps aussi court que celui qui nous a été octroyé.

SOMMAIRE

Introduction	
<u>Chapitre I : Les divers moyens de défense de l'appareil respiratoire.</u>	
<u>Généralité</u>	p.3
I. Les moyens mécaniques : la filtration et l'épuration..	p.9
II. Les moyens biochimiques.....	p.17
III. Les moyens cellulaires - Les cellules macrophagiques..	p.23
L'inflammation.....	p.34
IV. Les moyens immunitaires.....	p.45
- l'incitation antigénique du système immunitaire.....	p.47
- l'élaboration des anticorps.....	p.55
- la réaction antigène-anticorps.....	p.67
- méthodes de diagnostic immunologique.....	p.88
V. Illustration des facteurs génétiques dans les mécanismes.	p.93
de défense du poumon.	
 <u>CHAPITRE II : Poumon et agresseur exo ou endogènes.</u>	
I. Les poussières minérales.....	p.107
II. Les affections bactériennes et virales.....	p.123
III. La pathologie mycotique.....	p.145
IV. Les poussières allergisantes et immunisantes - Réponse parenchymateuse.....	p.155
V. Les parasitoses pulmonaires.....	p.167
VI. L'agression bronchique exogène ou endogène.....	p.175
VII. L'agression iatrogène du poumon.....	p.183
 <u>Poumon et agresseur non déterminé.</u>	
VIII. La sarcoïdose.....	p.189
XI. Existe-t-il des maladies par auto-agression ?.....	p.193
L'auto-immunité. Place du syndrome de Goodpasture, des collagénoses et des états apparentés.	
Conclusion	p.215
Bibliographie	p.217

INTRODUCTION

L'intérêt croissant de la pneumologie est indéniable, surtout dans un domaine de plus en plus étudié qu'est l'immunologie et en ce sens l'appareil pulmonaire n'échappe pas au reste de la médecine.

L'immunologie de l'appareil respiratoire consiste, dans son sens strict, en ses possibilités de protection, alors que l'immunopathologie étudie l'immunité-maladie, c'est-à-dire les conséquences morbides de la réponse immunitaire.

Si l'on regarde le poumon au travers d'un prisme, chaque facette imprime une vision différente complémentaire des autres. Nous avons choisi la facette agresseur-agression-agressé car elle offre une incidence prodigieuse, elle projette une lumière particulière sur les affections pulmonaires. Connaître l'agresseur exogène, endogène, présumé ou inconnu, les mécanismes qui président à son caractère plus ou moins redoutable, la réponse de l'agressé c'est-à-dire le poumon avec des moyens qui lui sont propres ou empruntés au reste de l'organisme selon une urgence et une hiérarchie plus ou moins bien adaptée, tels sont les éléments moteurs de notre démarche. En fait, notre exposé sera inversé puisqu'il faut apprécier les moyens de défense et leur mise en jeu pour comprendre le plus ou moins grand handicap que subit l'organisme vis-à-vis de tel ou tel agresseur.

Nous ne cachons pas les écueils et les critiques innombrables inhérents à un sujet aussi vaste, mouvant, mal limité. Certains chapitres font l'objet actuellement d'études approfondies sur lesquelles aucune conclusion n'a encore été rapportée. Par souci didactique, il est vrai qu'également nous avons été conduits à scinder, à dissocier des notions intimement liées. Mais ce n'est qu'un Essai.

Quant à la bibliographie, elle est sans fin et avec l'insuffisance d'expérience qui est nôtre pour un tel sujet, il est probable que nous avons omis des articles magistraux de maîtres incontestés.

Ces critiques sont fondées ; mais l'intérêt réside dans le rassemblement sous une forme si possible synthétique et qui se voudrait cohérente, de notions éparses avec un effort d'unité pour mieux situer l'acquis par rapport au possible, replacer au sein de l'ensemble, pour mieux les définir, quelques axes de recherche actuels en ce domaine. Si les résultats ne sont pas au niveau des espoirs soulevés par ce titre, un résultat positif sera quand même acquis pour son auteur qui l'a fait avec difficulté, mais plaisir et persévérance.

Toutefois, précisons bien que nous limiterons notre sujet de trois manières :

- en n'apportant aucun travail original sous forme d'observations ou de conclusions personnelles, donc en ne procédant qu'à un exercice de compilation ;
- en excluant volontairement les affections pleurales, les greffes, les néoplasies
- en montrant les mécanismes généraux volontiers communs à de multiples affections sans entrer en permanence dans les détails.

Que l'on nous pardonne pour le manque d'harmonie et les redites dont certaines seront d'évidence volontaires.

Notre étude comportera deux chapitres :

- I. Les divers moyens de défense de l'appareil respiratoire et leur mise en jeu.
Les méthodes de diagnostic immunologique.
- II. En fonction des agresseurs connus ou présumés nous verrons dans le plus grand nombre possible de cas, les moyens qui président à l'agression et les réponses adaptées ou non du poumon.

CHAPITRE I

LES DIVERS MOYENS DE DEFENSE DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

GENERALITES

Pour situer notre discussion trois constatations s'imposent :

1) De par sa fonction et sa constitution le poumon est soumis à des agresseurs

- Soit exogènes, aériens, sous forme de particules minérales, végétales, de micro-organismes divers, de polluants atmosphériques...
- Soit endogènes, par le rôle de filtre vasculaire. Atteinte par les bactéries, les parasites, les cellules carcinomateuses...

Mais aussi cet émonctoire assure l'élimination de substances telles le CO₂, l'alcool, certains lipides, protéines, des composants toxiques...

- Soit agresseurs non encore clairement connus

Dans ce sens les constituants pulmonaires sont indissociables de ceux du reste de l'organisme. Toute maladie généralisée ou de système a bien des chances de retentir sur l'appareil respiratoire : maladies rhumatoïdes, collagénoses, affections d'un système réticulo-endothélial (sarcoïdose, Hodgkin, hémopathie), maladies considérées comme primitives ou auto-immunes, enfin, cas particulier des néoplasies broncho-pulmonaires primitives.

2) Pour lutter contre ces agents nocifs le poumon dispose de moyens de défense propres à cet organe ou communs au reste de l'organisme dans les réserves duquel il puise. L'ensemble est conditionné pour un rôle efficace. Ils sont situés tout le long des voies aériennes et dans le parenchyme.

- Les moyens particuliers du poumon comprennent la disposition des voies de conduction pour le flux aérien, le duo cil-mucus qui forme un véritable tapis roulant, les composés chimiques et immunologiques sécrétés localement ou venant du sérum par transsudation, les macrophages alvéolaires.
- Se surajoutent des moyens généraux identiques à ceux des autres tissus. Nombre de macrophages, microphages, formations lymphoïdes, sont responsables des réactions inflammatoires ou semblent avoir des réponses de nature plus spécifique, de nature immunologique (élaboration des différentes immuno-globulines, lymphocytes sensibilisés, mémoire vis-à-vis de certains agresseurs). Ces différents moyens s'intègrent en une réponse normalement adaptée.

- 3) Les résultats d'ensemble du conflit d'agression du poumon tiennent bien sûr à la qualité et la quantité de l'agresseur, mais surtout à la capacité de défense du poumon. "Une affection chronique procède initialement au moins d'une défaillance des mécanismes de défense" (Michel (187)). Ceci sous-entend une réponse coordonnée et suffisamment prolongée en synergie avec les mécanismes généraux de protection. Une faillite générale (notion de terrain que nous expliciterons plus loin) congénitale ou acquise, retentira sur les mécanismes de protection d'organe du poumon. Aussi ne faut-il pas s'étonner de la diversité des réponses individuelles pour un même agent pathogène.

Le plan de ce chapitre concernant les moyens de défense de l'appareil respiratoire comprend quatre rubriques artificiellement séparées puisque se superposant en permanence.

- I) Eviter que les particules inhalées pénètrent loin dans la voie respiratoire ou ne stagnent par l'utilisation de moyens mécaniques : configuration des voies, tapis roulant muco-ciliaire, prise macrophagique alvéolaire et rejet bronchio-laire.
- II) La protection des cellules bronchiques et alvéolaires contre les substances irritantes physiquement ou chimiquement, ou capables de se multiplier, par des moyens biochimiques de contact, par la qualité et la quantité du mucus, les corps qu'il contient, sécrétés in situ ou sériques transsudés (enzymes, anticorps).
- III) Protection également par des moyens cellulaires : activité phagocytaire des macrophages prépondérante dans un poumon normal, ou dans certaines conditions pathologiques par des cellules participant à l'inflammation.
- IV) Enfin, moyens immunologiques plus spécifiques et plus élaborés
Ils font intervenir la notion de cellules compétentes, d'antigènes, d'anticorps (IgG, IgA, IgE surtout).
Leurs réponses procèdent de plusieurs manières :
- Soit acquisition d'une protection plus complète et efficace se traduisant par une résistance accrue en cas de contact ultérieur : exemple : les vaccinations.
- Soit les nouveaux contacts avec l'antigène, entraînent une exacerbation des défenses, une hypersensibilité aux conséquences souvent graves pour le sujet :
- V) Facteurs génétiques influençant la défense broncho-pulmonaire.

exemple : l'allergie.

- Dans quelques cas la réponse s'avère nulle ; c'est la tolérance immunitaire, l'indifférence spontanée ou acquise.

Cette classification en quatre groupes ne correspond pas à la complexité du réel. Les différents moyens interfèrent entre eux selon une succession dans le temps et une puissance difficile à préciser.

Plusieurs auteurs ont fait une présentation dont nous nous inspirerons qui a deux mérites : didactique, ils ont simplifié ; pleins de nuances, ils laissent la porte ouverte sur les nombreuses variations individuelles, physiologiques et pathologiques. Citons Green (125), Gross (126), Voisin (303), Michel (187). La figure empruntée à Havez (134) schématise les principaux moyens de défense de l'appareil broncho-pulmonaire dont la suite de notre texte constituera le développement.

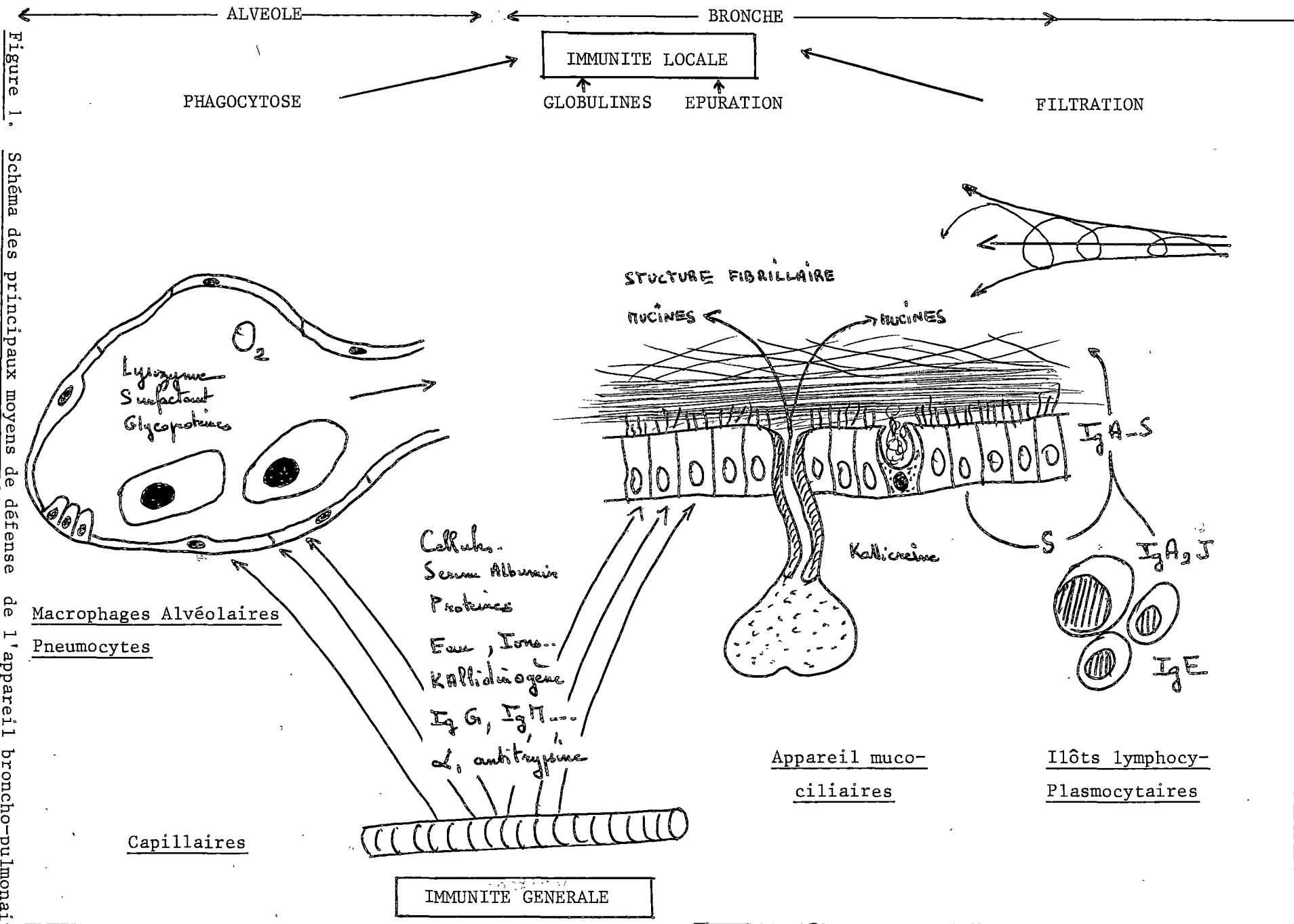


Figure 1.

Schéma des principaux moyens de défense de l'appareil broncho-pulmonaire

D'après Havez. Lille. Med. 1971 p 1218. (134)

I. Les moyens mécaniques associent deux systèmes complémentaires : la filtration et l'épuration.

- 1) La filtration aéro-dynamique des particules inhalées s'oppose à leur pénétration. Elle est assurée par les voies aériennes supérieures (filtre nasal très efficace vis-à-vis des plus grosses d'entre elles), les voies trachéales, toutes les voies bronchiques de conduction. Ces dernières représentent un système de branchement asymétrique dont le calibre diminue au fur et à mesure de leur division. Pour Policard et Galy (233), la vitesse de l'air décroît des bronches de gros calibres jusqu'aux bronchioles. D'autre part, l'écoulement de type laminaire devient à prédominance turbulent du fait des éperons bronchiques. Ainsi, les particules inhalées sont projetées contre les parois d'autant plus vite que leur diamètre est important et sédimentent d'autant plus rapidement que leur vitesse est faible.

Ces moyens physiques jouent un rôle incomparable, unique pour Green (125); en définitive :

- 90 % des particules minérales de 100 à 3 microns sont déposées dans les voies de conduction.
- Seule, une partie des éléments compris entre 0,5 et 3 microns pourront pénétrer les alvéoles et donc prétendre agresser la surface d'hématose.
- Celles inférieures à 0,2 ou 0,3 microns ne seront pas obligatoirement déposées dans les alvéoles car certaines d'entre elles seront retrouvées réexpirées.

2) A l'étage bronchique : épuration par "l'escalator muco-ciliaire" de Gross (126).

- a) Les cellules ciliées tapissent l'arbre trachéo-bronchique jusqu'aux bronchioles. Abondantes (5 à 10 ciliées pour une caliciforme), elles supportent à leur surface épithéliale 200 cils chacune et de nombreuses micro-villosités intercalées (Fig. 2).

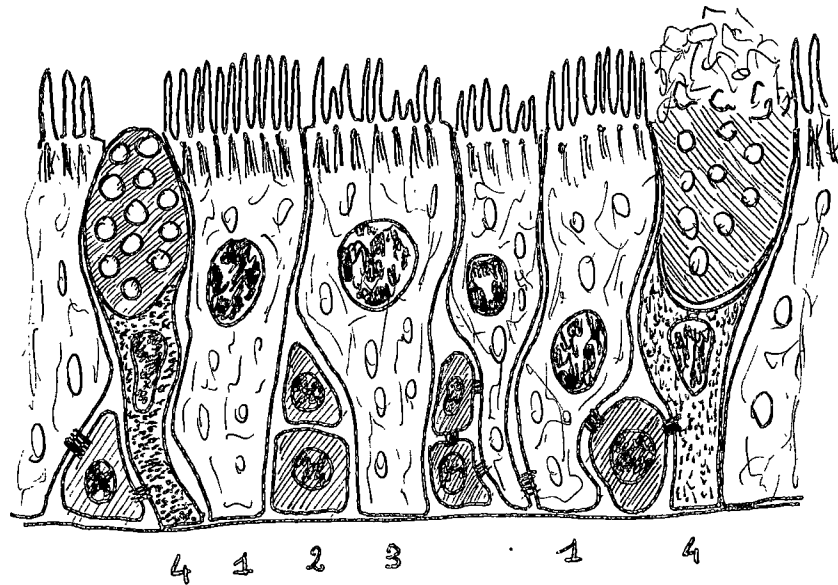
Les cils se meuvent de façon synchrone dans un sens défini (Fig. 3).

Ce sont de véritables saccades de coups de pieds avec un battement effectif et un processus de reprise cinq fois plus long. Leur fonctionnement automatique dépend de l'actinomyosine et de l'A.T.P. locale.

Les facteurs modifiant l'activité ciliaire sont nombreux. Nous pouvons citer :

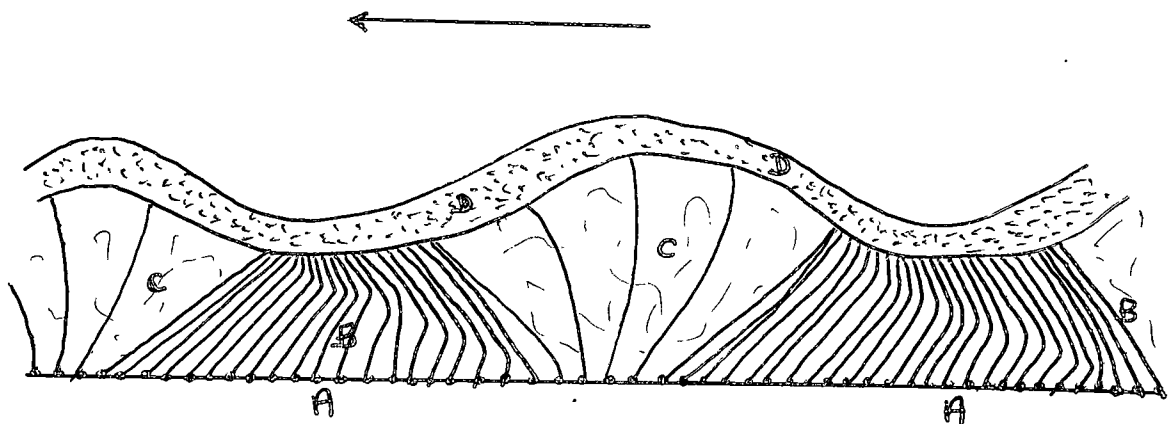
- la température
- le degré hygrométrique (fonction de la qualité du mucus)

- la fumée de tabac l'entrave de façon majeure ; on admet une inefficacité de 20 minutes à une heure lors de l'inhalation de fumée d'une cigarette et ceci d'autant plus que les autres facteurs de défense sont perturbés. Donc 20 cigarettes par jour...
 - les gaz de combustion ont un effet semblable
 - de même que l'acidose et l'anoxie locale
 - dans la bronchite chronique il n'est pas rare d'observer des battements ciliaires désordonnés parfois en opposition les uns avec les autres, d'efficacité nulle.
 - pour Laurenzi (160), la digitale a une action bénéfique sur la dépression ciliaire (tabac, hypoxie), par action directe sur les éléments contractiles ciliaires en présence d'ions Ca ++.
- b) Le tapis muqueux dont nous reverrons la composition biochimique, admet une structure fibrillaire organisée et un réseau à mailles sur lequel les cils exercent une traction. L'école Lilloise avec les nombreux travaux d'Havez ((134), (133), (135), (136)) insiste sur les critères rigoureux de qualité du mucus pour une bonne épuration (Fig. 4).
- une disposition sous forme de fibrilles élastiques et cohérentes".
 - une activité de surface entre les mailles, indispensable à l'adhérence des particules solides véhiculées.
- c) Le drainage se fait en permanence vers l'extérieur selon un trajet hélicoïdal. A l'aide de traceurs radioactifs, Hilding (138) en 1963 mesure une vitesse de déplacement de 10 à 15 millimètres par minute pour les petites bronches. 90 % des particules déposées sur le mucus sont épurées à l'extérieur en moins d'une heure.
- Mais l'efficacité d'ensemble laisse à désirer puisque :
- si le mucus est déjà épais ou en trop grande quantité, les cils sont paralysés ;
 - si la structure fibrillaire est détruite par les exo-enzymes bactériennes ou les protéases lysosomiales des macrophages alvéolaires détruits, les cils battent sur place, le mucus s'accumule, propice à une infection bronchique ;
 - Green (125) fait état chez des malades porteurs d'affections pulmonaires chroniques de multiples imperfections de la clearance, notamment aux bifurcations bronchiques ; il en est de même pour les nombreux îlots de métaplasie tout le long des voies bronchiques. La toux doit compenser



1. Cellule ciliée
2. Cellule basale
3. Cellule ciliée avec villosités
4. Cellule caliciforme.

Figure 2. D'après Policard et Galy p. 302 (233)



- A. Base d'implantation des cils
- B. Les cils
- C. Couche fluide profonde
- D. Couche muqueuse visqueuse de surface

Figure 3. Le coup de pied des cils.

D'après Policard et Galy p. 302 (233)

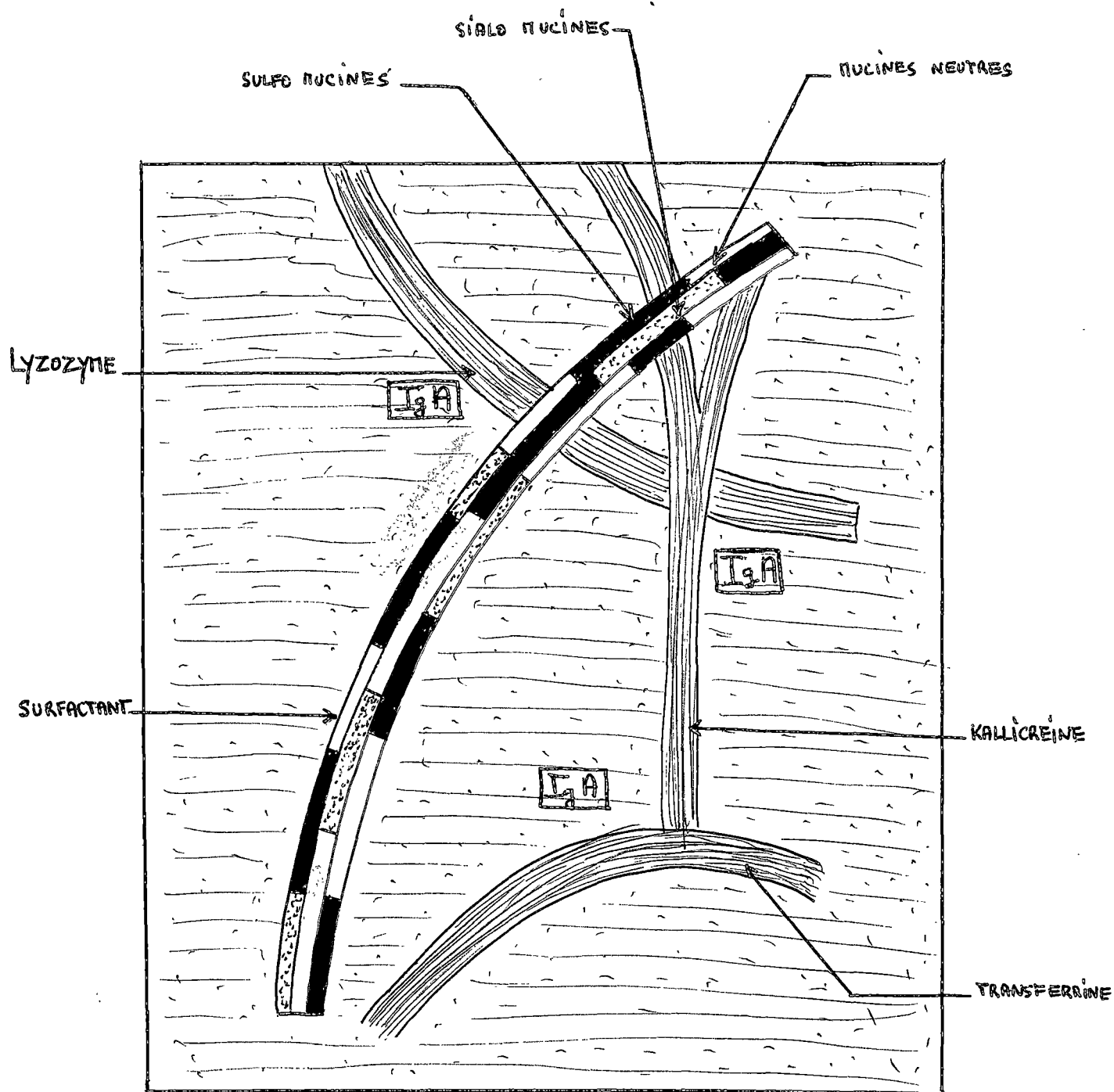


Figure 4. Structure fibrillaire du mucus d'après Michel p. 2895 (189)

ces déficits, pallier à ces handicaps.

3) A l'étage bronchiolo-alvéolaire la prise en charge des petites particules pour leur épuration est le jeu du film liquidien et des macrophages.

a) Le film liquidien résulte de surfactant sécrété par les pneumocytes granuleux, les cellules de jonction bronchio-alvéolaires et d'une transsudation venant des capillaires voisins. Le film de revêtement subit un mouvement vers les premières marches de l'escalator muco-ciliaire selon un processus obscur. On invoque pêle-mêle la dynamique des mouvements respiratoires, la contraction de la trame élastique alvéolaire, le rôle répulseur permanent du surfactant, une différence de pression lors de l'expiration entre alvéole et bronchiole. La qualité de ce film est fondamentale, tant pour son rôle dans le déplissement alvéolaire que pour l'épuration. Là aussi toute altération qualitative et quantitative entraînerait des conséquences fâcheuses pour la zone d'échange.

b) La prise en charge des particules par les macrophages admettront d'autres modalités d'épuration alvéolaire. (Fig 5)

Les macrophages, cellules d'origine mésenchymateuse à maturation locale font l'objet de travaux considérables. Nous les décrirons plus amplement dans les mécanismes cellulaires. Toutefois, nous pouvons déjà dire que trois caractères essentiels les situent (Policard et Galy (233)) :

- leur déplacement actif
- leur capacité phagocytaire considérable
- leur métabolisme élevé.

Dans un empoussiérage massif qui excède les capacités de phagocytose, la prise en charge serait aussi directe par le liquide de surface alvéolaire qui joue un rôle de ciment entre les particules et les conduit au tapis roulant bronchique. Dans d'autre cas, la pénétration du revêtement alvéolaire est évident avec passage dans l'interstitium où la phagocytose continuera. Pour Green, le devenir des particules phagocytées est variable :

. Certains macrophages restent dans les alvéoles sous forme de cellules à poussières.

. Le transport hors de l'alvéole se fait selon trois niveaux de clearance bronchiolo-alvéolaire différents, de toute façon moins satisfaisants que la clearance trachéo-bronchique. Utilisation de méthodes radio-actives (Laval (161)).

- la première, la plus rapide épure 50 % des particules déposées en un mouvement hélicoïdal à des vitesses variables selon les compartiments

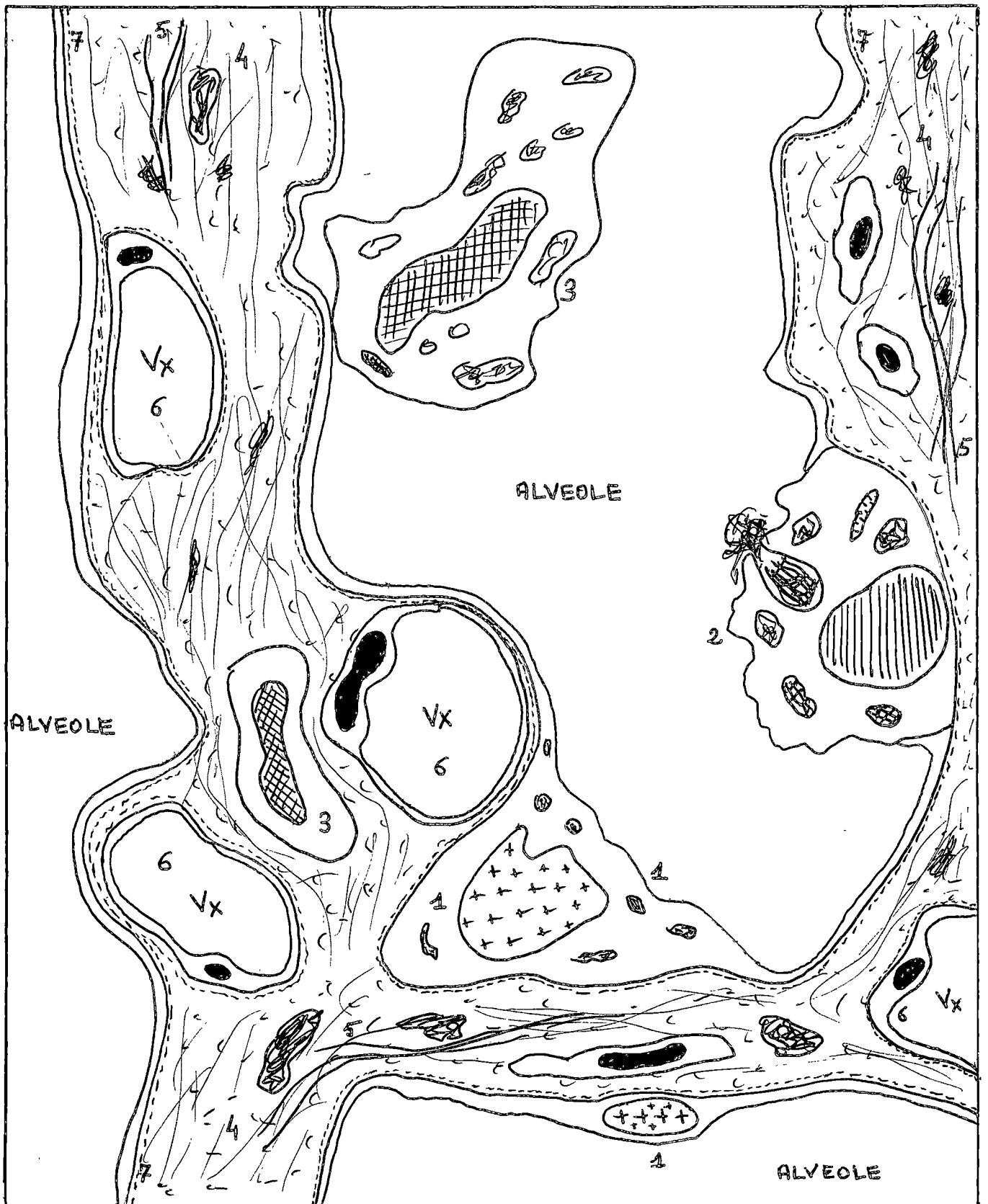
pulmonaires. Durée voisine de 24 heures

- la seconde clearance à demi-durée de vie de 5 jours, reflète la notion de flux des liquides de l'interstitium.
- la dernière à demi-durée de vie de 60 à 100 jours concerne les particules qui se meuvent en péri-vasculaire où elles nécessiteront de nombreuses phagocytoses.

Pour Laval de même que pour Policard (232), il est possible de décrire des passages de cellules phagocytaires des espaces interstitiels à la limite de la bronchiole terminale jusque dans les lumières bronchiolaires. Ces questions très importantes seront revues dans le cadre des pneumoconioses, notamment en rapportant les étonnantes conclusions de Gamsu (111) en 1973 avec la poudre de Tantale, par laquelle il affirme l'absence de clearance bronchiolo-alvéolaire (!)

4) Autre moyen mécanique, le courant d'air expiratoire permanent s'avère indispensable.

En effet, l'ensemble des zones hypoventilées et vite infectées le démontre ; au maximum la toux réflexe lors de l'irritation des zones sensibles des éperons bronchiques aurait deux finalités : par son violent courant d'air expiratoire, et par les phénomènes de contraction broncho-pulmonaires, elle aiderait l'évacuation du mucus et des particules. Précisons que si la toux productive doit être conservée et facilitée la toux d'irritation est inutile voire nuisible. En définitif, seule importe, dans tous les moyens mécaniques précités, la conception dynamique et non uniquement descriptive des phénomènes.



- | | |
|------------------------------------------|-----------------------|
| 1. Pneumocyte membraneux (type I) | 5. Fibres élastiques |
| 2. Pneumocyte granuleux (type II) | 6. Capillaire sanguin |
| 3. Macrophage alvéolaire | 7. Membrane basale |
| 4. Espace interstitiel avec
collagène | (en pointillé). |

Figure 5. Schéma de la paroi alvéolo-capillaire.

II. Les moyens biochimiques recouvrent un domaine hétérogène.

En effet, il existe une défense de contact au niveau des bronches par la sécrétion bronchique : mucines, éléments transsudés ou sécrétés localement, produits de dégradation.

Le parenchyme dispose également de composés biochimiques sériques (alpha 1 antitrypsine) ou sécrétés localement, (surfactant, lysozyme, interféron...) et bon nombres d'entre eux se déverseront dans le produit final qui est le mucus bronchique. Rappelons qu'un individu a une sécrétion bronchique physiologique de base mais jamais d'expectoration. Sa seule présence traduit un état pathologique. On doit à l'école Lilloise de Havez et de ses collaborateurs, la plupart des travaux concernant la sécrétion bronchique et l'expectoration. Nous ferons constamment appel à leurs conclusions. Leur technique d'étude associe l'ultra-centrifugation, les analyses biochimiques, immunologiques, histochimiques et rhéologiques.

Il est important de rappeler que par centrifugation, l'expectoration (résultat de la sécrétion bronchique elle-même, de produits alvéolaires et oro-pharyngés) sédimente en trois couches :

- au fond, une phase gélatineuse insoluble à structure fibrillaire. Sur des mucines bronchiques, les composés de base, se fixent de nombreuses protéines à activités biologiques diverses : lactoferrine, kallikréine, lysozyme, IgA...
- puis une phase aqueuse comprenant les différents éléments solubles dans l'eau, venus des bronches, du sérum, de la salive et nombre de produits de dégradation locale.
- enfin, un surnageant doué de propriétés tensio-actives, riche en phospholipides ; il contient du surfactant.

Pour reprendre une description plus dynamique selon un plan que nous adopterons, on peut considérer (Fig. 4) :

- 1) Un vaste réseau fibrillaire de mucines, sur les mailles duquel se trouvent
- 2) Des éléments transsudés du plasma
- 3) Des protéines et des enzymes qui traduisent un processus actif de synthèse locale
- 4) Des produits de dégradation enzymatique ou cellulaire.

Nous ne considérerons que les éléments susceptibles de jouer un rôle de défense contre les agressions.

- 1) Les mucines bronchiques (Havez (134), (135), (136)).

a) Structure. Elles représentent 60 à 70 % de la structure fibrillaire de l'expecto-

toration. Ce sont des glycanes unies à un axe polypeptidique. Le taux de fucose, d'acide sialique et de sulfate détermine leurs qualités physico-chimiques et biologiques : point iso-électrique, pouvoir d'hydratation, capacité de fixation à d'autres molécules (ions, protéines...).

Trois types principaux sont ainsi définis :

- les fucomucines, neutres, à activité A, B, ou H des groupes sanguins
 - les sialomucines, très acides produites par les cellules muqueuses
 - les sulfomucines, acides sécrétés par les cellules caliciformes et séreuses.
- Toutefois, à l'intérieur de ces trois types la composition chimique varie pour chaque individu dans des limites qui demeurent raisonnables.

b) Rôle

"Il apparaît que les mucines représentent à la surface de la muqueuse épithéliale une couche polyanionique qui va capter les protéines pour former ce tapis de structure micro-fibrillaire "(Havez (134)).

Si les différents rôles des mucines demeurent encore mal connus, leur principale fonction est liée à la capacité de fixation des protéines. De plus, l'équilibre de sécrétion entre les différentes mucines apparaît le meilleur garant d'une activité correcte (la mucoviscidose, la bronchite chronique en sont des exemples). Cet équilibre est sous la dépendance des mécanismes génétiques qui règlent la synthèse de ces enzymes.

Trois rôles paraissent certains :

- la protection de la muqueuse sous-jacente contre les altérations aérogènes et la dessiccation
- une structure fibrillaire indispensable à la traction ciliaire
- une activité de surface entre les mailles du réseau pour piéger les particules à épurer.

La structure fibrillaire dépend essentiellement des mucines acides, principales responsables des propriétés rhéologiques des sécrétions, mais aussi des protéines fixées ou adsorbées. Il est intéressant de signaler que l'addition d'IgA à une solution de mucine d'aspect fluide lui confère des propriétés élastiques en rapport avec l'apparition d'une structure fibrillaire (Havez).

Toute agression des mucines réalise des conséquences néfastes ; plusieurs exemples :

- certaines protéases lysosomiales, des exoenzymes bactériennes, perturbent à des degrés différents la polymérisation par fragmentation. L'action porte soit sur les mucines elles-mêmes soit sur des enzymes de leur métabolisme. Les cils battent sans efficacité d'où la stagnation des

sécrétions (Buerger (50), Keal (152)).

- un réseau fibrillaire dégradé, devient même cyto-toxique avec inhibition de l'activité phagocytaire et parfois mort des macrophages.
- inversement, dans certains stades de la bronchite, les fibres épaissies, unies en un amas de véritables filaments visqueux sortent des canaux excréteurs des glandes et sont si adhérents à la muqueuse qu'ils perturbent les mouvements ciliaires (Renaut cité dans Policard (233)).
- les sialomucines inhibent l'activité bronchospastique de la sérotonine. Or, certaines enzymes bactériennes (neuraminidase du diplocoque pneumoniae par exemple) ou enzymes virales inhibent l'action des sialomucines. La sérotonine induira alors un spasme. On comprend de ce fait la fréquence des bronchites spastiques lors d'infections bronchiques apparemment banales.
- enfin, dans l'asthme, la mucoviscidose, la bronchite chronique, au cours de certains traitements, il est noté d'importantes variations dans la répartition des trois types de mucines.

c) Sécrétion

La sécrétion bronchique se fait sous contrôle nerveux, vasculaire, hormonal et génétique.

Pour Policard et Galy les glandes bronchiques sécrètent en réponse à des stimuli du vague. La vagotomie et l'atropinisation dessèche l'expectoration. Les cellules caliciformes excréteraient préférentiellement en réponse à des stimulations directes par irradiations. La vaso-dilatation capillaire liée au X, au sympathique, l'inflammation, les gluco-corticoïdes, jouent surtout sur l'exsudation d'eau. Enfin, contrôle génétique de la sécrétion par les enzymes de transfert nécessaires à une synthèse harmonieuse des glucides.

2) Les éléments sériques transudés

- a) La présence de sérum albumine, d'orosomucoïdes, la sidérophylline en fonction de l'état de vaso-dilatation loco-régionale physiologique ou pathologique (inflammation...)
- b) L'un des moyens de défense sérique groupe les alpha 1 anti-trypsines (90 % des alpha 1 globulines en migration électrophorétique). Cette enzyme anti-protéolytique paraît inhiber l'activité de destruction d'enzymes bactériennes ou d'enzymes protéolytiques de leucocytes altérés sur notre parenchyme, notamment l'élasticité ; car depuis les travaux d'Erickson puis de Fagerhol (96), l'attention a été attirée sur une association fréquente entre déficit et emphysème diffus de type panlobulaire, déficit

lié à une tare génétique. Nous aborderons plus amplement cette question dans les atteintes congénitales des défenses ; nous pouvons déjà dire que :

- l'alpha 1 anti-trypsine sérique est synthétisée dans certaines cellules hépatiques.

- il existe d'autres protéines alpha 1 inhibitrices
- le risque de la tare, statistiquement faible contraste avec la fréquence des bronchopneumopathies chroniques chez lesquelles le taux sérique est habituellement normal. C'est dire l'intérêt d'approfondir nos connaissances sur l'alpha 1 anti-trypsine sécrétée localement dans les bronches.

c) Autre élément transudé, le complément à visages multiples reviendra dans les phénomènes inflammatoires, l'hypersensibilité semi-retardée...

3) Les protéines et les enzymes qui traduisent un processus actif de synthèse locale par les glandes bronchiques ou les cellules alvéolaires.

a) La transférine, d'origine glandulaire bronchique aurait un effet bactériostatique par son fort pouvoir de captation du fer nécessaire à la croissance bactérienne. Si elle joue un rôle dans les défenses de la muqueuse contre l'infection bronchique, les mécanismes exacts et leurs importances demeurent mal connus.

b) La kallibréine, également synthétisée dans les glandes trachéo-bronchiques est impliquée dans les réactions de broncho-spasme. Médiateur de l'inflammation, médiateur dans l'hypersensibilité immédiate, elle agit sur son substrat, le kininogène plasmatique en libérant des kinines, notamment la bradykinine à effet broncho-constricteur et vaso-dilatateur locaux. Encore faut-il qu'une augmentation de la perméabilité capillaire vienne libérer son substrat plasmatique dans le milieu tissulaire.

c) Le surfactant, synthétisé dans les cellules de jonction bronchiolo-alvéolaire et les pneumocytes granuleux, se comporte comme un élément tensio-actif indispensable dans l'aération des alvéoles. Son absence conduit au collapsus. L'hypoxie locale est néfaste à son activité. En dehors de son rôle mécanique, il est encore difficile de préciser la part qu'il prend dans la lutte anti-infectieuse.

d) Il paraît logique d'inclure l'interféron (ou les interférons) dans la défense des voies aériennes (Jasmin (150)). Toute cellule, y compris les macrophages (DeMaeyer (190)), contaminée par une infection virale élabore une substance qui s'oppose à la pénétration d'un autre virus (phénomène d'interférence) ainsi qu'à une extension du même virus à d'autres cellules ;

découverte en 1957 par Isaacs et Lindman. Presque tous les virus sont inducteurs d'interférons. Ces substances protéiques, non anticorps, n'agissent pas directement sur le virus lui-même mais rendent impossible la synthèse de protéines indispensables à la replication virale au niveau du complexe ribosomal de la cellule infectée (Regnard (242)).

L'intervention de l'interféron commence dès la phase de multiplication virale. L'apparition d'anticorps neutralisants étant trop tardive pour expliquer la guérison, honneurs reviennent aux interférons. Leur production cesse avec la guérison. Ils ne confèrent aucune protection postérieure à l'infection. Les corticoïdes diminuent leur production d'où l'aggravation évidente de certaines affections virales par ce seul traitement. Récemment, on aurait reconnu à l'interféron une activité également contre des micro-organismes bactériens ou fongiques.

e) Les immunoglobulines sécrétoires ou anticorps locaux

Dans la sécrétion bronchique, à côté des immunoglobulines sériques transsudées lors des phénomènes inflammatoires (IgG et IgM), on extrait des IgA sécrétoires en forte quantité ainsi que des IgE dans des proportions plus modestes.

Les formations lympho-plasmocytaires sous-muqueuses élaborent des molécules d'IgA, tandis que des cellules muqueuses des glandes synthétisent une glycoprotéine appelée pièce sécrétoire.

Les IgA sécrétoires associent deux molécules d'IgA soudées entre elles par la glycoprotéine, ce qui les rendraient plus résistantes aux enzymes protéolytiques.

Si la part des IgA de sécrétion dans la défense locale anti-infectieuse est bien admise (Vidal (294)) et fait l'objet de nombreuses recherches, par contre, celle des IgE n'est pas clairement établie.

f) Citons un facteur antiélastasique d'antidigestion du parenchyme sécrété par les macrophages (Blondin (39)), capable de supprimer l'activité estérasique de l'élastase des polynucléaires neutrophiles.

Enfin, les glycoprotéines produites par les macrophages, stimulent les phagocytes. Il en est de même pour les glycoprotéines des corps microbiens détruits.

4) L'exemple le plus frappant des produits de dégradation à activité de défense concerne le lysozyme libéré par les macrophages alvéolaires altérés. C'est un agent de mucolyse pour les germes Gram positif saprophytes ou pathogènes, du même type que celui des larmes ou de la salive. Les Gram négatifs plus

résistants, protègent l'acide muramique, point d'impact du lysozyme, par une couche externe de lipoprotéines. Son action sera facilitée par des anticorps, du complément qui fragiliseraient la paroi.

III. Les mécanismes cellulaires.

Les mécanismes cellulaires reposent sur un ensemble de cellules dont le point commun est la phagocytose. Le macrophage alvéolaire en est l'illustration type. Les macrophages sont capables de phagocyter des grosses particules, des cellules entières, les polynucléaires des particules plus modestes de faible taille.

Mais face à des injures réitérées, on doit distinguer avec Michel (187) :

- un poumon normal dans lequel les macrophages alvéolaires, histiocytes tissulaires, monocytes et polynucléaires du sang officient de façon correcte et efficace.
- d'un poumon pathologique qui, débordé dans ses moyens cellulaires ordinaires, fait appel à d'autres sources par l'afflux considérable d'éléments sanguins lors d'un état inflammatoire. Celui-ci va d'une simple réaction humorale et cellulaire aux granulomes véritablement organisés pour la défense au long cours.

Rappelons que la défense cellulaire est également assurée par le revêtement des conduits bronchiques, les pneumocytes granuleux et membraneux des alvéoles.

A. Les cellules macrophagiques. Les macrophages alvéolaires.

Metchnikoff en 1882 introduit la notion de phagocytose avec ses "cellules mangeuses de débris", Briscoe en 1908 l'appliquera aux cellules alvéolaires. Ce n'est pourtant que ces dernières années que le rôle des macrophages alvéolaires dans la défense du poumon reposera sur des bases expérimentales et cliniques irréfutables. Si nombre d'inconnues demeurent, les publications et revues générales récentes éclairent déjà un grand nombre de leurs activités. Nous ferons référence permanente aux travaux de l'Ecole Lilloise avec Gernez-Rieux, Voisin (303), Gaudier (112) ; à ceux de Basset (19) ; à l'étranger Berthong (31), Myrvik (209), Epstein (93).

Delaunay (85) estime que l'on ne peut donner une définition anatomique des macrophages alvéolaires mais uniquement fonctionnelle tant ils varient selon l'espèce, l'origine, l'état fonctionnel et pathologique, les conditions d'études. Policard et Galy (233) admettent trois caractéristiques essentielles : les déplacements actifs, leur capacité phagocytaire considérable, leur métabolisme élevé.

La récolte des macrophages alvéolaires humains procède de deux techniques :

- lavage d'un segment pulmonaire sous bronchoscopie
- ou lavage dans une pièce d'exérèse des segments pulmonaires encore sains.

Dans notre étude nous verrons successivement la morphologie, l'équipement enzymatique, l'origine, l'activité des macrophages, leur sort selon les types de nuisance, et les facteurs qui influencent leur activité.

- 1) Morphologie. La microscopie électronique, la microscopie électronique à balayage (Scanning) assure une analyse précise de ses caractéristiques anatomiques et fonctionnelles.

C'est un élément de grande taille, se déformant constamment. Ses prolongements cytoplasmiques d'aspect tourmenté témoignent de l'existence d'une membrane ondulante active (Fig. 6)

Dans le cytoplasme se disposent des mitochondries, des lysosomes, des inclusions multiples, preuves d'une intense activité enzymatique.

- 2) L'équipement enzymatique est beaucoup plus développé que celui d'un polynucléaire. Sont déjà identifiés plus d'une dizaine d'enzymes avec des protéases, estérases, phosphatases acides et alcalines (bons reflets de l'activité globale), lipases, glycosidases, ribonucléases, lysozymes, L.D.H... Elles sont contenues à l'intérieur des lysosomes (Verity (290), Lysosomes(324)

Ces cellules consomment beaucoup d'oxygène. En effet, l'énergie nécessaire à la phagocytose vient d'un processus de phosphorylation oxydative (à la différence des autres phagocytes qui réclament une glycolyse anaérobie). On voit par là le caractère aérobie obligatoire des macrophages et la dépression qu'entraîne l'hypoxie.

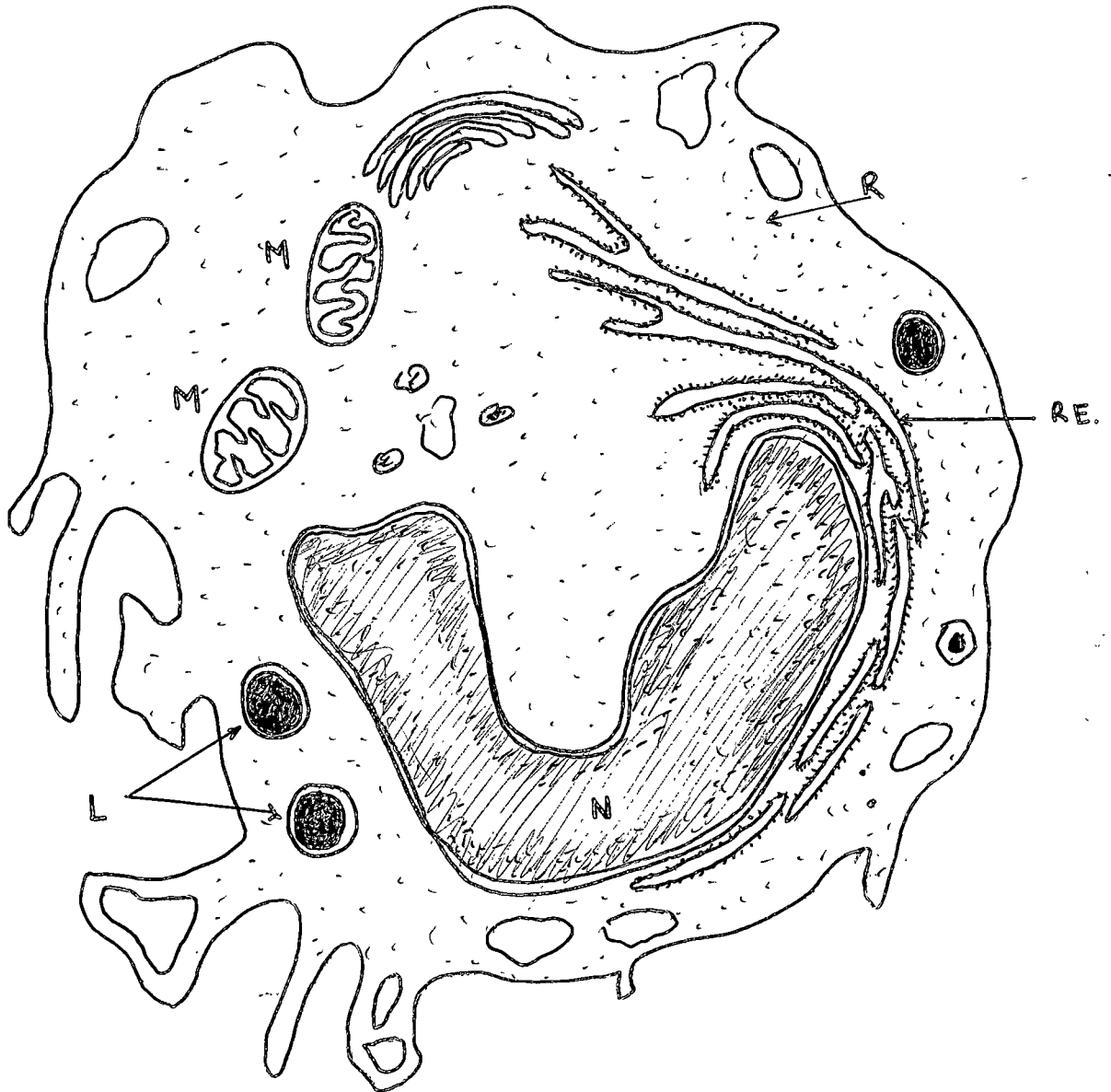
Une autre originalité de l'aérobose concerne leur métabolisme myélo-péroxydase (catalase dépendant) et l'élaboration d'eau oxygénée (H₂O₂) qui conditionnent la bactéricidie.

Le macrophage fabrique aussi, nous l'avons vu, du lysozyme, de l'interféron, un facteur anti-élastique.

Il intervient dans la dénaturation de composés lipidiques ou protéiques, de substances étrangères introduites dans le sang par voie parentale (expérience des colorants et de la migration des phagocytes jusqu'aux poumons) puis de leur épuration par voir bronchique.

Leur métabolisme élevé les condamne à une vie courte.

L'épuration et la bactéricidie d'un corps nécessitera parfois de multiples phagocytoses successives jusqu'à ce qu'il soit dénaturé, enfoui dans le poumon ou évacué dans la lymphe ou les voies aériennes.



- L : Lysosome
- M : Mitochondries
- N : Noyau
- R : Ribosomes
- RE : Réticulum endoplasmique

Figure 6 - Macrophages d'après Sell (262)

3) Origine des macrophages alvéolaires.

Nous ne reviendrons pas sur les longues discussions qui ont eu lieu à ce sujet depuis 50 ans sans pouvoir les clore de manière définitive (Voisin C (303), Van Furth (282), (283)).

On admet actuellement une origine médullaire à partir de cellules souches du système réticulo-endothélial (promocytes), d'histiocytes et de monocytes du sang circulant. Arrivé dans l'interstitium pulmonaire, le macrophage subit des divisions éventuelles et dans tous les cas une maturation locale. Cette différenciation progressive aboutirait à une lignée cellulaire parfaitement adaptée à la phagocytose et à la bactéricidie au prix d'une perte de leur capacité de division.

En dehors des macrophages purement alvéolaires, d'autres cellules sont douées des mêmes propriétés : histiocytes (tissu conjonctif), macrophages libres ou fixés de la rate et des ganglions, macrophages de la moëlle osseuse.

Lors d'une agression, par quel processus la mobilisation rapide des macrophages et leur afflux suffisant s'organisent-ils ! ?. Plusieurs éventualités seraient retenues :

- l'interaction directe entre les poussières inhalées et la paroi alvéolaire
- le chimiotactisme
- la stimulation des phagocytes par des lymphocytes-mémoire
- des facteurs humoraux ou nerveux stimulants mis en jeu par des récepteurs au niveau de l'appareil respiratoire.

4) L'activité des macrophages.

Ils participent à la défense alvéolaire de multiples façons.

Leurs fonctions essentielles sont :

- la captation des particules parvenues dans l'alvéole par la phagocytose, dont ils sont les véritables professionnels
- leur digestion, dénaturation et réduction en séquences élémentaires par les enzymes lysosomiaux
- leur transport par les plus nuisibles d'entre elles. Dans l'alvéole, le macrophage épure tel le balayeur de Gross (126) qui amasse sa poussière et la rejette par paquets
- la destruction de la virulence des particules par la bactéricidie dans la lutte anti-infectieuse.

a) La dynamique de la phagocytose se déroulerait de la façon suivante (Christol (68), Gaudier (112)) (Fig. 7) : déplacement des phagocytes, adhérence; ingestion et devenir des particules.

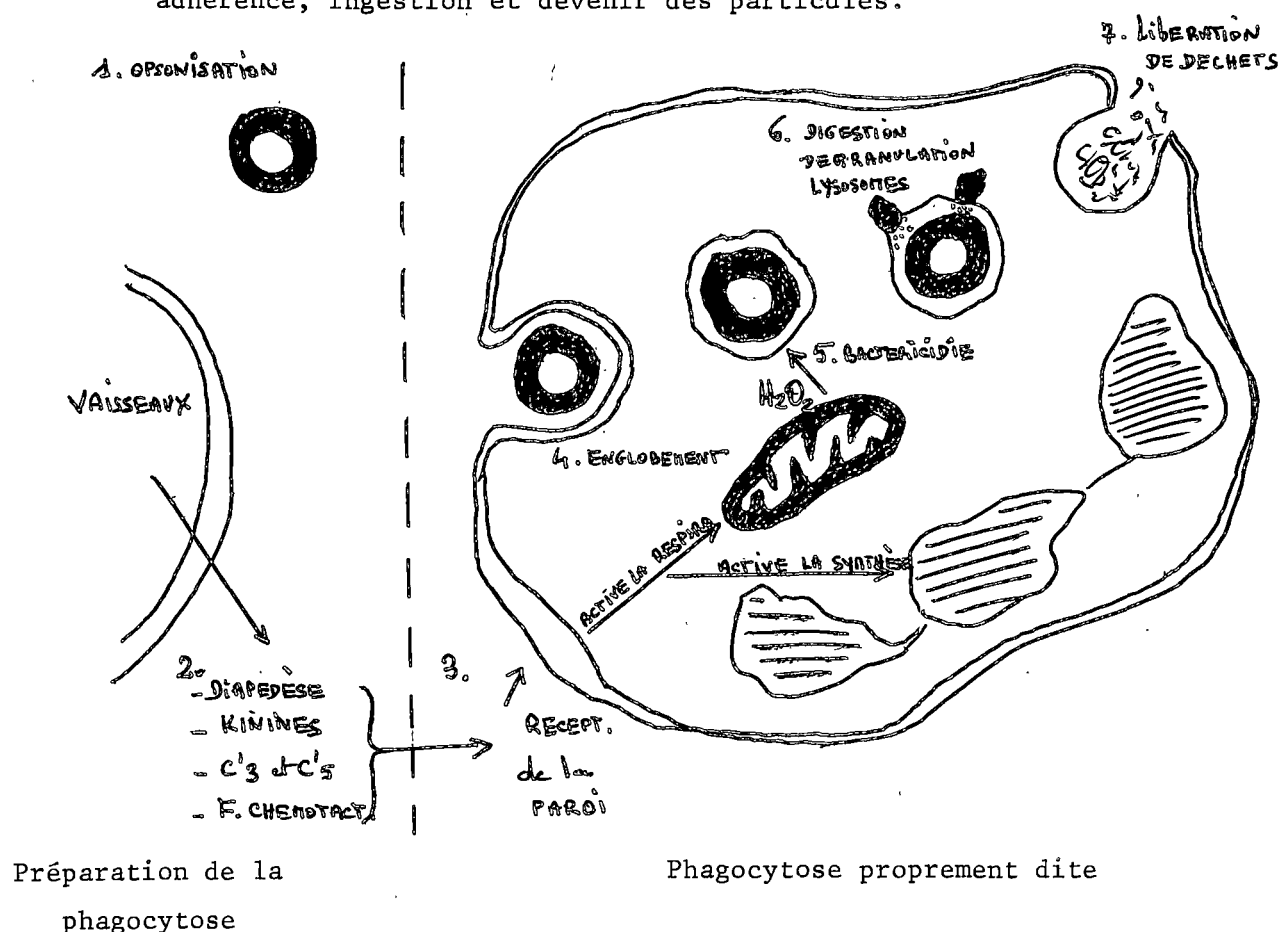


Figure 7. La Phagocytose d'après Vargue (287)

- le déplacement des phagocytes est rapide par les mouvements de la membrane ondulante qui émet des pseudopodes. Les macrophages sont attirés vers l'intrus par chimiotactisme à modalité mal connue. L'histamine, les endotoxines, les opsonines, les complexes antigènes-anticorps, le complément, les produits de dégradation les attirent. A l'inverse la quinine, l'acide lactique les repoussent.
- le phénomène d'adhérence ou d'accolement repose aussi sur les mouvements de membrane en présence d'ion Ca ++ et Mg ++. Leurs récepteurs de surface sont stimulés, les immunoglobulines G, les opsonines (IgG, IgM) substances facilitatrices capables de préparer la surface des bactéries et de les rendre moins résistantes à la phagocytose, le lysozyme, le complément, inciteraient les macrophages à l'ingestion.

- l'ingestion ou endocytose est une invagination. La Fig. 7 montre bien les phénomènes. Se constitue une vacuole de digestion, le phagosome, comparé à l'estomac de la cellule où se déverseront après accollement des lysosomes, les enzymes tandis que le métabolisme du phagocyte s'accroît.

- dans la dernière phase ou post-endocytaire, l'avenir des particules ingérées varie :

- . Soit destruction complète en séquences de bases avec le rejet des déchets (corps résiduels indigestes) ou leur thésaurisation,
- . Soit persistance et accumulation (exemple pour les pneumoconioses de surcharge). Pour les composés les plus toxiques l'altération des cellules occasionne leur mort, et de nouvelles phagocytoses.
- . Dans certains cas les micro-organismes peuvent se multiplier à l'intérieur du phagocyte.

b) La bactéricidie activité également fondamentale vise la mort des organismes vivants en même temps que les enzymes protéolytiques de l'endocytose interviennent (Fig. 7)

Quatre systèmes bactéricides sont déjà connus :

- la libération dans le phagosome d'eau oxygénée $H_2 O_2$ qui potentialise le puissant système bactéricide
- de la myélo-peroxydase
- la transférine intra-macrophagique ajouterait sa note
- enfin élaboration de radicaux libres.

Dans l'ensemble les macrophages, véritables bêtes de somme, absorberaient par phagocytose tout ce qu'ils rencontrent sans distinction ni choix. Toutefois, des macrophages, que certains surnomment immuns, phagocytes, ingéreraient de façon préférentielle les antigènes figurés contre lesquels l'organisme a été immunisé. On reconnaît derrière ce zèle l'incitation par les lymphocytes sensibilisés.

c) Rôle des macrophages dans l'information antigénique.

Certaines études actuelles semblent écarter les macrophages alvéolaires d'un rôle efficace dans l'information antigénique.

Pour Voisin C (303), un sur 10 ou 20 000 macrophages oeuvreraient dans ce sens. Il paraît pourtant vraisemblable en référence aux autres macrophages, qu'ils dégradent aussi les composés antigéniques, en séquences fondamentales de déterminants antigéniques puis, soit les libéreraient sur place d'où ils diffuseraient notamment dans la circulation lymphatique,

soit les garderaient en leur sein. De toute façon il nous faudra reparler des liens entre antigènes, transport, et stimulation des lymphocytes puis formation des plasmocytes et des lymphocytes sensibilisés.

5) Sort des macrophages alvéolaires selon le type de nuisance.

Nous n'exposerons ici que les lignes générales de l'expérimentation de l'Ecole de Voisin C

Deux méthodes d'études sont employées :

- Mise en évidence in vitro des interactions macrophages-agents pathogènes
- ou étude des macrophages alvéolaires récoltés chez des animaux soumis préalablement à des nuisances.

En général, dans le processus d'épuration, les macrophages subissent diverses évolutions (Voisin C (303)).

- dégénérescence dans l'alvéole
- évolution dans une organisation tissulaire au sein de l'alvéole
- passage dans l'interstitium où plusieurs éventualités lui sont théoriquement permises : soit rester sur place, ou bien suivre le chemin lymphatique vers les ganglions bronchiques et médiastinaux ou vers les espaces péri-vasculaires et péri-bronchiques jusqu'à passer dans le sang par diapédèse, soit enfin regagner les voies aériennes dans les jonctions bronchiolo-alvéolaires ou bronchiques.
- évacuation de l'alvéole vers les bronches et épuration muco-ciliaire.

Selon les particules ingérées, inorganiques ou organiques, le macrophage aura des sorts plus ou moins enviables, des dégénérescences plus ou moins rapides et profondes.

a) Les particules inertes absorbées auront un effet d'encombrement, une simple gêne pour ses inclusions intérieures et sa mobilité.

Au maximum, il prendra l'aspect de cellules à poussières tassées dans les alvéoles. Entrent dans ce groupe les substances amorphes, le charbon pur...

b) Les substances nocives comme la silice cristalline exercent volontiers leur toxicité ; la dégénérescence résulte de l'immobilisation cellulaire, de la perte de fonction des organites intra-cytoplasmiques, de la vacuolisation, de la diminution de consommation d'oxygène. Dans sa dislocation le phagocyte libère les substances adsorbées et ses propres constituants protéiques ou enzymatiques d'où appel de nouveaux macrophages

de réactions tissulaires de voisinage au contact des corps agressifs libérés. C'est ce processus qui est à la base des réactions pulmonaires aux poussières (pneumoconioses telle la silicose).

- c) Les micro-organismes infectants (bactéries, virus, candida, aspergillus, micropolyspores) sont éliminés plus ou moins rapidement selon leur variété. Après la phagocytose dans la majorité des cas, l'agent pathogène est désintégré en quelques minutes par les enzymes intra-cytoplasmiques. Parfois au contraire il se multipliera à l'intérieur de la cellule qui l'a phagocyté. C'est le cas non seulement des parasites cellulaires obligatoires comme les rickettsies ou les virus, mais également des bactéries comme le bacille tuberculeux. Cette situation a des conséquences néfastes car ils échappent à l'action des facteurs sériques bactéricides et antibiotiques.

Dans leur expérimentation l'Ecole Lilloise procède à l'inhalation chez un cobaye de trois types de micro-organismes. Par lavages répétés dans le temps, il récolte une moisson de macrophages

- avec candida albicans, l'épuration est complète c'est-à-dire qu'il n'y a plus d'unité viable en 5 ou 6 jours
- dans le cas d'aspergillus il faudra attendre 12 jours
- quant à micropolyspora faeni viabilité jusqu'à deuxième mois.

On évoque cette longue persistance de l'agent responsable pour expliquer les réactions immunologiques locales du "poumon de fermier" et le développement de granulomes diffus.

6) Facteurs influençant l'activité des macrophages alvéolaires.

Le rôle du macrophage alvéolaire dans la défense de l'appareil respiratoire laisse supposer que tout facteur déprimant son activité favorisera l'apparition d'une morbidité (Green (125)). Inversement, il est possible de définir des facteurs susceptibles de stimuler sa vigilance et son efficacité. La notion de "terrain" concept refuge trop facilement employé, recouvre de fait un ensemble de données dont certaines sont déjà parfaitement objectivées. Elles rendent compte des "susceptibilités individuelles".

LES FACTEURS DEPRIMANTS L'ACTIVITE DES MACROPHAGES se classent en constitutionnels, endogènes ou exogènes.

a) Les facteurs constitutionnels ou aptitude génétique.

Une diminution constitutionnelle des capacités des macrophages est envisagée depuis l'individualisation en 1957 des granulomatoses chroniques ou septiques de l'enfant.

Ce sont des défauts du pouvoir bactéricide par anomalies de constitution de l'équipement enzymatique cellulaire. Le macrophage mange mais ne peut détruire les micro-organismes absorbés (Vilde 297), (Douglas 88).

b) Les facteurs endogènes regroupent les variations du "milieu intérieur".

- l'acidose, l'hypoxie et l'hypercapnie ont un effet dépresseur.

Nombre d'insuffisances respiratoires chroniques par hypoventilation alvéolaire associent un tel mécanisme dans la g n se de leur surinfection chronique.

- l'alcool ingéré est éliminé en partie par l'émonctoire pulmonaire.

L'éthanol déprime le pouvoir bactéricide du poumon (LAURENZI 160).

- de même pour l'oedème alvéolaire

- les cortico ides entravent la fusion des lysosomes ou phagosomes contenant l'agent phagocyté d'où leur rôle néfaste (FURTH 283), en même temps qu'ils stabilisent avec bénéfice l'équipement enzymatique qui lors d'une forte agression cytotoxique aurait tendance à diffuser dans tout le cytoplasme.

- seuls les traitements immuno-dépresseurs de longue durée ont un effet nocif par appauvrissement en cellules alvéolaires libres, et faillite de leur pouvoir bactéricide (VOISIN C. 305). Les très courtes chimiothérapies paraissent sans aucune conséquence sur ce point précis.

- certains produits de dégradation des mucines, ou libérés des mailles du mucus inhibent les macrophages.

- effet dépresseur bien connu des stress généralisés.

c) Les facteurs exogènes. Les aérosols de polluants atmosphériques véritables hydres du monde industrialisé pr occuperont les phagocytes de façon sans cesse croissante.

- La fumée de tabac ralentit l'épuration bactérienne. Elle diminuerait la consommation d'oxygène et l'activité ATP ase des macrophages. Alors  pris de somnolence, le macrophage se laisse plus facilement surprendre par un agent quelconque.

- la pollution gazeuse : l'ozone, NO₂, SO₂, perturbent la fonction alvéolaire. Par contre le CO₂, CO, CH₄ ... seraient sans action ou plus faible !

- les poussières minérales lorsqu'elles exercent un effet cytotoxique agiraient sur la paroi lysosomiale avec libération d'enzymes endocellulaires à l'intérieur du macrophage.
- également les infections virales diminuent la mobilité et l'activité phagocytaire.

A L'INVERSE DES FACTEURS INTERVIENNENT POUR RENFORCER L'ACTION DES MACROPHAGES

- Il en est ainsi des immunoglobulines transsudées ou surtout secrétées localement, des opsonines qui préparent la phagocytose, les produits phlogogènes, ceux de dégradation cellulaire, les lymphocytes sensibilisés.
- Les polysaccharides des corps bactériens Gram négatif de la souche B.C.G., d'autres mycobactéries, favorisent (Stiffel 269) une résistance plus intense et prolongée en augmentant la phagocytose, le pouvoir bactéricide, le métabolisme des macrophages (effet de "Lantigen B").
- Les glycoprotéines par aérosols ou injectées par voies parentérales ont un rôle similaire. Elles font l'objet d'études extrêmement sérieuses et d'espoirs justifiés (Stimugen).

B. Les autres cellules macrophagiques interviennent quantitativement pour une faible part dans les conditions normales (en dehors de l'inflammation).

- 1) Les polynucléaires neutrophiles très mobiles, bien équipés en enzymes, ont également des propriétés de diapédèse, de phagocytose, de bactéricidie pour les bactéries mais non pour les parasites, les débris cellulaires lésés ou les matières inertes. La phagocytose s'exerce sur des particules qui proviennent de la dégradation des cellules et des germes (molécules essentielles du point de vue antigénique). Ainsi, la phagocytose qui présente l'antigène aux cellules immuno-compétentes, constitue une étape dans le développement de la réponse immunitaire.
- 2) Les polynucléaires éosinophiles (Honsinger 141), (Litt 172) ont en outre des caractères supplémentaires.
 - Ils participent à la réponse inflammatoire par leurs propriétés phagocytaires et enzymatiques (très grande richesse en granulation éosinophile de leur cytoplasme qui contient des enzymes comme les péri-oxydases, glycuronidases, phosphatases, cathepsine.)

- Mais quelle est la signification de leur présence dans les tissus, le sang ou l'expectoration. Trop souvent synonyme d'allergie, ils interviendraient pour résorber les complexes immuns antigène-anticorps, qui les attirent, et plus spécialement ceux qui comportent des IgE. Les éosinophiles sont soumis à un chimiotactisme également par les fractions C'567 du complément, par la fibrinolyse. On admet même qu'ils s'opposeraient sur place à l'action de l'histamine et de la sérotonine.
- Enfin, il faut signaler qu'on les retrouve dans certaines maladies qui ne sont pas atopiques comme l'asthme intrinsèque, la périartérite noueuse, l'hémosidérose primitive...

En définitive, présence et rôle non connus avec exactitude.

Dans les conditions habituelles les moyens de défense triomphent des offensives permanentes des agresseurs. La preuve en est la stérilité des voies sous-glottiques, l'épuration constante des particules par les voies aériennes et lymphatiques. Pourtant, il arrive que ces défenses soient débordées. L'altération des éléments protecteurs dont nous venons de parler, de leurs tissus sous-jacents, la composition propre des agents agresseurs déclenchent les processus d'inflammation, deuxième barrière de défense du poumon.

C. Les réactions inflammatoires

Trop longtemps, le sens "d'inflamare" (brûler) fut synonyme de "rubor, tumor, calor et dolor" de Celsius. Pour actualiser le mot inflammation avec MOVAT (208), on peut l'appliquer à tous les mécanismes humoraux et vaso-moteurs qui précèdent ou accompagnent les mobilisations de cellules du système immunitaire (phagocytes et cellules lymphoïdes). L'inflammation maintient sur place, dégrade, détoxifie les agents pathogènes, circonscrit et neutralise les désordres. Elle représente bien une seconde ligne de défense particulièrement puissante.

Lorsqu'un tissu est agressé, divers médiateurs sont libérés sur place. Ils influencent la micro-circulation (vaso-dilatation, augmentation de la perméabilité de la paroi capillaire avec oedème interstitiel), appellent des leucocytes sanguins (prédominance des polynucléaires au stade initial puis ensuite des mononucléaires macrophagiques et lymphocytaires). Enfin, réparation des tissus quand le stimulus inflammatoire est éliminé.

Mais le nombre considérable de facteurs mis en jeu dont beaucoup ont de multiples effets, montre bien que l'inflammation prendra des visages différents dans la lutte contre l'infection, les réactions d'hypersensibilité immédiates,

semi-retardées ou retardées...

Chaque médiateur pourra dans certains cas être lui-même cause d'une nouvelle inflammation. Elle ne sera donc ordonnée que si soumise à un contrôle rigoureux des grands métabolismes, du système immunologique, du système neuro-endocrinien sinon ses effets seront nuisibles et elle constituera l'inflammation maladie.

Par souci de clarté notre exposé empruntera à Amor (9) son plan sur l'inflammation.

1) "La logistique" de l'inflammation énumère les forces en présence et leurs attributions respectives avec :

- les initiateurs de la réaction inflammatoire
- les médiateurs sériques ou fixés sur des cellules
- la modification de la circulation
- l'afflux de cellules tissulaires ou sanguines

2) "La stratégie" ou succession des phénomènes dans le temps

- l'inflammation aiguë
- le passage à un état chronique
- la formation des granulomes

3) La régulation de l'inflammation

- les anti-inflammatoires endogènes
- le rôle du système nerveux et hormonal

Nous ferons également appel aux écrits de Movat (207), Vargues (287), Sell (262), Good et Fischer (122), Migne (192), Reid (243), Epstein (93), Forsher (104).

1) La logistique

- a) - Les initiateurs de la réaction inflammatoire sont mis en jeu simultanément ou indépendamment les uns des autres (Movat (208)).
- Les toxines comme les hémolysines, les coagulases, hyaluronidases (qui altèrent le collagène) excitent et attirent macrophages et polynucléaires
- Les antigènes qui déclenchent la réponse immunitaire (exemple dans les réactions d'hypersensibilité) stimulent indirectement l'inflammation.
- Lors de la coagulation dans une zone lésée, certains composés alors

activés sont phlogogènes. Les plaquettes lors de leur agrégation (phénomène précoce dans l'inflammation) libèrent de la sérotonine ; le facteur XII du contact ou facteur de Hageman activera en cascade le système des kinines.

La fibrine puissante source d'incitation pour un afflux de cellules, agira sur le système plasmine et le complément.

- Les produits de dégradation du collagène eux-mêmes
 - Les complexes immuns (antigène-anticorps) qui fixent le complément attireront directement les phagocytes ou indirectement par la stimulation de lymphocytes. Ceux-ci libérant à leur tour des médiateurs inciteront et fixeront au site inflammatoire les macrophages tout en augmentant la perméabilité vasculaire.
- b) - Les médiateurs de l'inflammation avec la sérotonine, l'histamine, la "slow réactive substance", le complément, certaines prostaglandines, la plasmine rendent compte des modifications humorales et cellulaires.
- La sérotonine supportée par les plaquettes, est libérée lors de leur agrégation. Elle accroît la perméabilité vasculaire.
 - Double action de l'histamine : une vasodilatation et un bronchospasme. Les polynucléaires basophiles, les mastocytes ou autres cellules d'individualisation difficile contiennent des granulations d'histamines. Des protéines basiques, des antigènes mettent en jeu les IgE avec dégranulation des cellules et donc libération de l'histamine. Il en serait de même par la fraction activée C'5 du complément. Nous reviendrons sur l'action des IgE fixée par son fragment Fc sur les sites de membrane des mastocytes et la libération de l'histamine dans l'hypersensibilité réaginique, l'asthme... Les plaquettes qui supportent également de l'histamine joindraient sa libération à celle de l'héparine.
 - Le système des kinines : est un ensemble de protéines présentes sous forme inactivée. Les kallicréines sécrétées par les glandes trachéo-bronchiques, les kallicréines lymphocytaires et plasmatiques induisent la première activation, les autres se poursuivant en cascade. On connaît les kinines sous le terme de bradykinine, kallidine (Steinbuch (267)). Ce sont de puissants vaso-dilatateurs, broncho-constricteurs, hypo-tenseurs et agents chimiotactiques qui font migrer les polynucléaires hors des vaisseaux et les font s'accumuler dans les tissus.

La mise en route du système par les kallikréines revient aux protéines dénaturées, aux protéases des cellules détruites, aux complexes antigène-anticorps ; dans le même sens, action du facteur XII et de la plasmine d'où une relation coagulation-inflammation évidente.

D'ailleurs dans les vascularites allergiques, la coagulation intracapillaire est bien souvent le point de départ de l'inflammation. Ces kinines seront rapidement détruites par des estérases.

- Autre système fondamental : le complément a fait l'objet d'études très poussées depuis 15 ans (Orange (122), Peltier (220), Migne (192)). A côté de son utilité dans l'hémolyse, c'est un élément primordial de la réaction inflammatoire même lorsqu'elle ne peut être rattachée à un conflit immunologique.

Actuellement neuf composants (scindés en 11 facteurs) identifiés interviendraient. Tous inertes à l'état natif, ils acquièrent des propriétés enzymatiques. La figure 9 permet de suivre les activations en chaîne avec les effets qui leur sont liés. On remarque que le facteur de Hageman XII, la plasmine, les complexes immuns sont les inducteurs les plus classiques.

- . Ces derniers rendent compte du rôle du complément dans l'inflammation dite spécifique de l'hypersensibilité.
- . Par la fraction C'1q seule fraction gamma globulinique, le complément se lie à l'anticorps fixé sur son antigène.
- . La fraction C'3 régit toutes les inductions majeures de la réaction inflammatoire : stimulation de la phagocytose par incitation des récepteurs de surface des polynucléaires et des macrophages, immuno-adhérence, chimiotactisme.
- . L'amphylatoxine C'5 dégranulerait les mastocytes et permettrait une libération d'histamine.
- . C'567 ont une action chimiotactique.
- . C'8 et 9 représentent les agents de la lyse cellulaire. Sous leur influence les tissus lésés délivrent les médiateurs les plus puissants de l'inflammation. Ces altérations cellulaires lors de l'intervention du complément dans l'hypersensibilité des réactions d'Arthus montrent bien l'impossible régression complète des phénomènes en quelques heures à l'inverse de l'hypersensibilité réaginique.

- Les prostaglandines PGE2 et PGF2 exagèrent l'inflammation (Brocklehurst (47)). Au contraire, PGE1 lutterait contre cet état notamment en contrôlant la libération d'enzymes lysosomiales, en stimulant

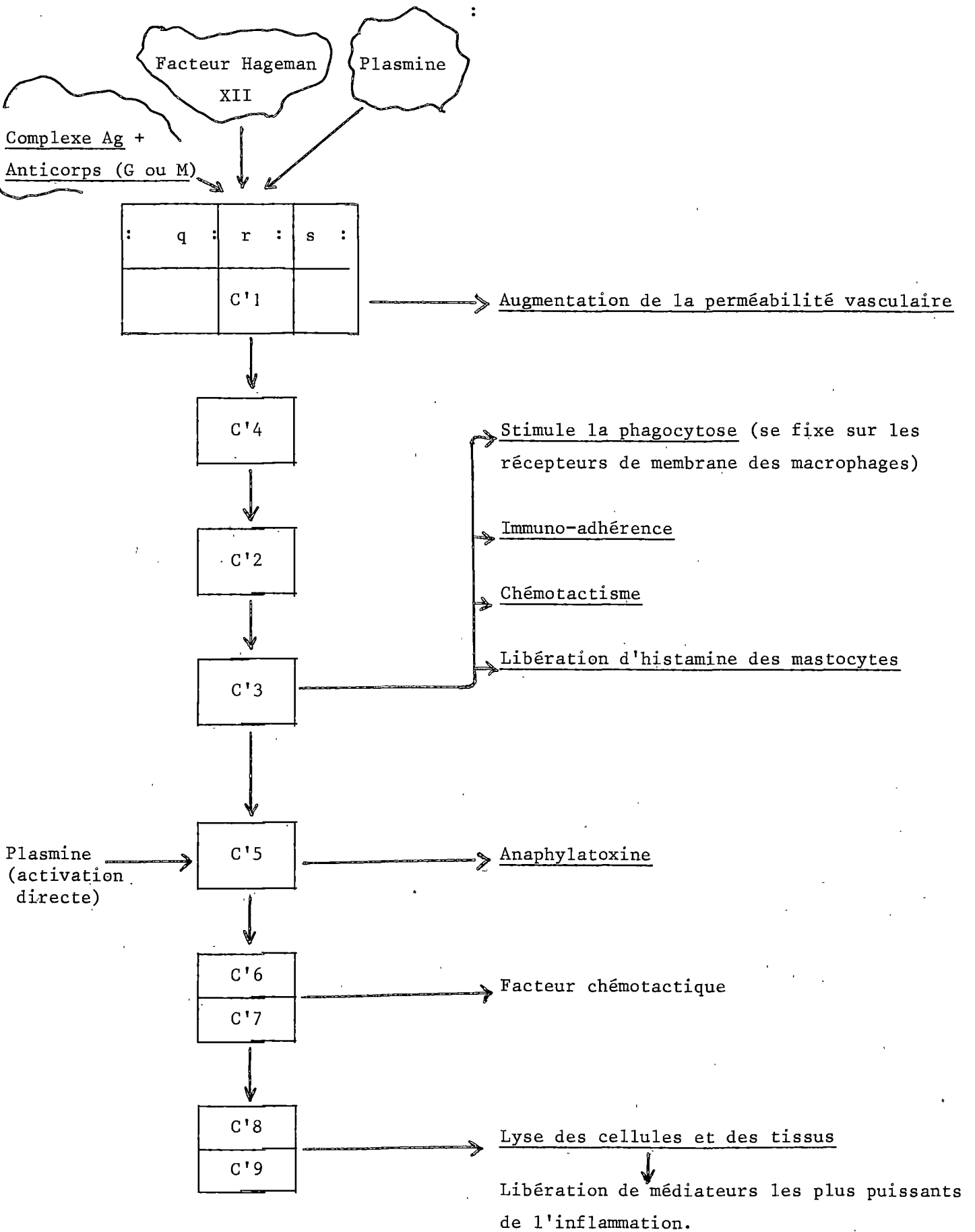


Figure 9. Le système Complément.

l'adénycyclase membranaire des mastocytes. Celle-ci renforçant l'AMP cyclique intra-cellulaire, réduirait la décharge d'histamine.

Les prostaglandines sont appelées à jouer un grand rôle sinon du point de vue thérapeutique du moins dans la connaissance du mécanisme cellulaire dont elles constituent un maillon indispensable.

- Les substances à réactions lentes (ou S.R.S-A) sont libérées par des mastocytes (ou d'autres cellules) durant l'anaphylaxie à un stade postérieur à celui de l'histamine. Elles déterminent une contraction lente des muscles lisses et sont la cause principale de la constriction bronchique chez l'homme. Leur action n'est pas bloquée par les antihistaminiques.

c) Les conséquences vasculaires de l'action des médiateurs actifs.

La microcirculation locale est perturbée (artéριοles, veinules, capillaires, lymphatiques). La stase par vaso-dilatation, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'extravasation plasmatique, les microthromboses expliquent l'oedème, la congestion...

d) Les éléments cellulaires de l'inflammation (diapédèse, multiplication, métaplasie, métamorphose).

- Les macrophages alvéolaires, les histiocytes locaux étant débordés, l'afflux de polynucléaires est le premier à intervenir puis celui des cellules mononucléaires du sang circulant.
Chémotactisme, margination, traversée des parois par diapédèse, englobement, phagocytose, élimination des déchets nous sont déjà connus. La mort des cellules combattantes libère dans le milieu ambiant des enzymes lysosomiales (protéases...) qui perpétueront la réaction inflammatoire.
- Lorsque le stimulus antigénique est identifié par les lymphocytes, ceux-ci sécrètent à leur tour des médiateurs lymphocytaires.
 - . Un facteur active le macrophage et le retient dans la zone du conflit (c'est le M.I.F.).
 - . D'autre part le facteur mitogène provoque la multiplication des lymphocytes par leur transformation blastique à partir de non sensibilisés.
 - . En même temps ils ont une action cytotoxique tissulaire directe.
- Les fibroblastes du tissu conjonctif, la substance fondamentale,

les fibres collagènes et élastiques jouent un rôle capital dans l'inflammation chronique, la limitation et l'évolution des granulomes, la cicatrisation des lésions.

Ainsi, il apparaît que les sacrifices cellulaires importent peu pour soustraire l'organisme au stimuli pathogène en le détruisant ou sinon en l'entourant pour qu'il puisse diffuser.

- Quant aux plasmocytes ils ne sont pas directement concernés dans ces phénomènes cellulaires de l'inflammation. Toutefois, certains de leurs anticorps en présence d'antigène activeront le complément, le système des kinines. Dans la sous-muqueuse et en péribronche, les nombreux îlots lympho-plasmocytaires d'individus atopiques élaboreront des IgE à tropisme bronchique impliquées dans l'hypersensibilité réaginique (immédiate).

2) Le déroulement de la réaction inflammatoire : "La logistique".

L'inflammation évolue en plusieurs phases (Fig. 10).

- a) Dans la phase précoce de l'inflammation aiguë dominant les facteurs humoraux c'est-à-dire ceux qui relèvent des médiateurs chimiques de la vasodilatation, de l'oedème, de la diapédèse.

Si le stimulus phlogogène cesse à ce stade, la guérison sera sans séquelles.

- b) Si non dans le second temps les phénomènes vasculaires sont moins évidents et l'infiltration cellulaire est au premier plan.

A l'afflux initial de polynucléaires, feront suite les cellules mononucléées : histiocytes tissulaires, monocytes, plasmocytes dont la part ne fera que croître à mesure que l'inflammation se pérennisera. De même les cellules conjonctives proliféreront.

La guérison à ce stade demandera plus de temps avec des séquelles plus ou moins graves (fibrose, distorsion des vaisseaux et des bronches, néovascularisation systémique...).

- c) L'infiltration de cellules mononucléées atteint son maximum lors de la formation des granulomes (Epstein (93)).

On peut imaginer que tout se passe comme si leur apparition était le point de rencontre entre :

- . la volonté de maintenir sur place l'agresseur quel qu'il soit par des cellules phagocytaires volontiers modifiées dans leur morphologie (cellules géantes, cellules épithélioïdes ou vaste syncytium de

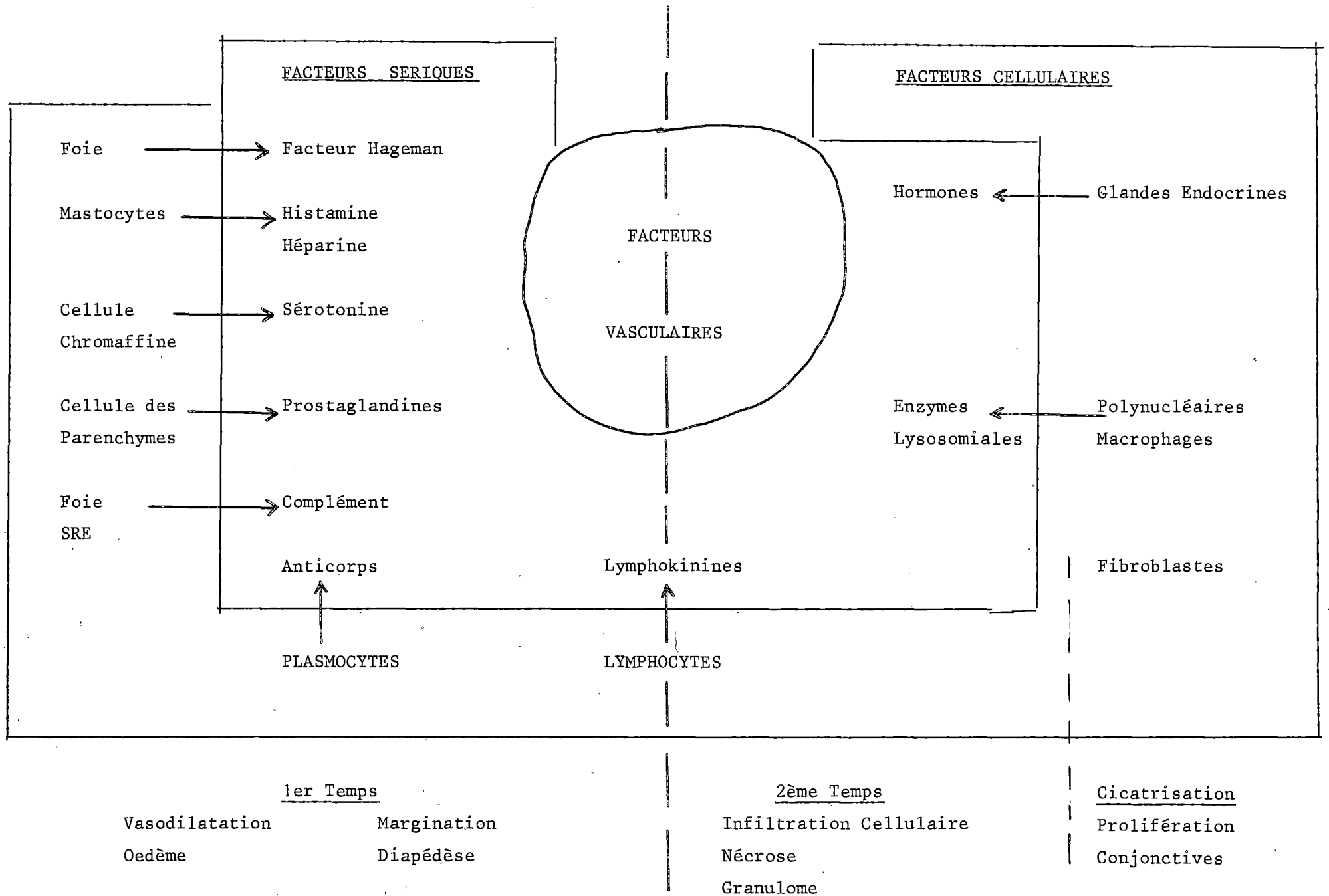


Figure 10 d'après AMOR (9)

Vie Médicale.

10 à 15 macrophages).

- . de s'entourer d'un halo d'hypersensibilité cellulaire par des lymphocytes en couronne et d'une sécrétion d'anticorps par les formations plasmocytaires.

- . de délimiter une exclusion du reste du parenchyme par des cellules conjonctives, des fibres de collagène en trousseau plus dense.

- On reconnaît dans cette énumération la structure d'un granulome.

- La plupart d'entre eux n'ont aucune spécificité (sarcoïdes, granulomes des alvéolites allergiques extrinsèques...). Ils évoluent vers une cicatrice fibreuse minime si l'agresseur est neutralisé ou détruit, sinon, on assistera à la multiplication des granulomes puis à la prédominance de plus en plus grande de la fibrose collagène, qu'elle détermine une mutilation de l'architecture ou qu'elle réalise une fibrose interstitielle diffuse vraie.

Rares sont les affections qui risquent d'imprimer leur stigmate propres au sein de la lésion : tuberculose (nécrose caséuse), parasitoses, mycoses. Dans ces cas, le diagnostic étiologique sera possible par l'étude histologique.

Les granulomes, véritables tumeurs inflammatoires, sont les lieux intenses de fabrication d'enzymes protéolytiques, source d'une nouvelle poussée inflammatoire. Ils participent aussi à l'élaboration d'anticorps par les formations lympho-plasmocytaires qui les composent ou à distance en stimulant l'immunité générale.

Epstein (93) repris par Sell (262) dissocie les granulomes des réactions cellulaires de l'hypersensibilité retardée. Alors que pour cette dernière, dans le type tuberculinique par exemple, les infiltrations cellulaires qu'elle suscite apparaissent entre 24 et 72 heures, la constitution des granulomes contenant des cellules géantes, voire épithélioïdes, requiert plusieurs semaines (tuberculose, sarcoïdose) à plusieurs mois (berylliose, silicose).

d) Comment expliquer le passage de l'inflammation aiguë à un état chronique voire même jusqu'au stade de granulome.

On invoque au moins deux ordres de faits, la persistance du stimulus, l'immunisation vis-à-vis des protéines de l'organisme modifié.

- La persistance du stimulus

- . Certains virus, le bacille tuberculeux, vivent intracellulaires.

C'est autour des macrophages qui gardent l'antigène en leur sein

que se perpétuera l'infiltration cellulaire et la réaction du tissu conjonctif conduisant au granulome.

- . La récurrence des complexes antigène-anticorps, une exposition répétée au risque allergique (spore de foin moisi...), un empoussiérage agressif permanent, et surtout l'aptitude du sujet à leur répondre (prédominance de l'hypersensibilité sur la neutralisation...) sont également responsables de poussées inflammatoires. Et ceci d'autant plus qu'un excédent d'anticorps, entraverait la digestion des complexes.

- L'immunisation vis-à-vis des protéines de l'organisme modifiées

Dans les maladies du collagène on invoque souvent cette pathogénie pourtant peu sûre. L'inflammation dégrade des protéines et pourrait rendre antigénique certains de leurs constituants ou même démasquer des sites antigéniques cachés. L'organisme s'immunise contre eux par production d'anticorps et par sensibilisation de lymphocytes qui à leur tour entretiendront la réaction inflammatoire.

La silice procède différemment en ce sens que sa forme cristalline rompt les parois lysosomiales des polynucléaires et des macrophages alvéolaires d'où la libération d'enzymes et des autres composants de la cellule dans le cytoplasme, puis dans le milieu intérieur. Certaines lipoprotéines seraient reconnues alors comme étrangères. Elles susciteraient l'élaboration d'anticorps et de l'hypersensibilité cellulaire.

La persistance de la silice même en quantité infime, laisse percevoir le risque évolutif de l'affection variable selon les individus.

e) Mécanismes de contrôle de l'inflammation

- Les moyens anti-inflammatoires endogènes permettent dans la majorité des cas d'empêcher le déclenchement de l'inflammation pour un stimulus à un niveau relativement bas, ou bien d'en limiter les effets dans l'espace et dans le temps. Nous regroupons ci-dessous un ensemble d'éléments qui oeuvrent dans ce sens.
 - . l'élimination du stimulus par les polynucléaires et les macrophages
 - . chaque cascade enzymatique est contrôlée à tous les niveaux par des inhibiteurs
 - . l'héparine, l'antithrombine, la plasmine évitent ou dispersent la coagulation
 - . L'alpha-1 antitrypsine agit contre les enzymes protéolytiques de tous ordres
 - . une alpha-2 globuline freine toute activation du système complément et kinine
 - . l'adrénaline, la N. adrénaline s'opposent aux effets vaso-dilatateurs et broncho-constricteurs

- . la prostaglandine PGE1, anti-inflammatoire, contrôle la libération des enzymes lysosomiales. De même, elle évite l'adhésion des plaquettes sur le tissu conjonctif.
- Le rôle du système nerveux est évident non seulement dans la motricité vasculaire ou la transmission des stimuli par le système neuro-végétatif, mais aussi dans les stress, les émotions, les conflits psychiques... En sont le témoin, l'apparition de crises d'asthme intrinsèque avec leur libération d'histamine, de S.R.S -A. Dans sa revue générale, Filou (100) souligne l'importance du psychisme, les effets de la dépression de l'humeur, des contrariétés... quant au déclenchement de manifestations de la série immunitaire.
 - Le rôle du couple hypophyso-surrénalien.
Par d'innombrables stimuli, l'hypophyse excite la sécrétion surrénalienne en cortisone, véritable anti-métabolite du tissu conjonctif et anti-inflammatoire en général.

Ainsi, sous le terme d'inflammation se masquent de multiples visages. Chaque stimulus pourra se révéler par un ou plusieurs de ces visages qui lui seront propres ou communs à un groupe d'agresseurs, et dont les conséquences, selon le type, auront une gravité variable.

IV. Les moyens immunitaires

Nous les avons volontairement séparés des moyens cellulaires pour bien signifier la place qu'ils occupent dans le jeu normal et pathologique du poumon. Si l'inflammation constitue la seconde ligne de défense, l'immunité spécifique correspond à un mécanisme plus élaboré et volontiers plus tardif. Cette troisième ligne de défense est fondée principalement sur l'activité de cellules de la lignée lymphoïde en réponse à un composé antigénique, c'est-à-dire étranger ou que l'organisme reconnaît comme n'étant pas un de ses propres constituants. Elle se manifeste au niveau cellulaire par l'apparition de cellules spécifiquement sensibilisées, et au niveau humoral par la synthèse d'anticorps spécifiques.

Dans l'appareil respiratoire, cette réponse ne diffère nullement de celle du reste de l'organisme. Il est hors de notre propos de détailler le système immunitaire. Toutefois, nous rappellerons brièvement au travers de l'incitation antigénique, de l'élaboration d'une réponse, des réactions antigène-anticorps, certains points qui nous intéressent plus particulièrement en pneumologie tant dans leur caractère adapté de défense, que déficitaire lors de la morbidité broncho-pulmonaire. Nous pourrions mieux admettre ainsi la place des méthodes de diagnostics immunologiques qui en découlent.

Notre étude se divisera en :

A. L'incitation antigénique du système immunitaire

1. La notion d'antigénicité
2. L'intervention des cellules phagocytaires
3. La reconnaissance de l'antigène et la stimulation des lymphocytes : les T et B lymphocytes
4. la réponse secondaire
5. Les lymphocytes responsables de l'immunité cellulaire
6. Les cellules formatrices d'anticorps

B. L'élaboration des anticorps - Les immunoglobulines

1. Propriétés générales
2. Les IgG
3. Les IgM
4. Les IgA sériques et sécrétoires
5. Les IgE

C. La réaction antigène-anticorps

1. Neutralisation

2. Hypersensibilité immédiate humorale-anaphylaxie - atopie - Type I
3. Anticorps cytotoxique - Type II
4. Hypersensibilité humorale semi-retardée. Phénomène d'Arthus - Type III
5. Hypersensibilité retardée, cellulaire, type tuberculinique - Type IV
6. Tolérance immunitaire.

D. Méthodes de diagnostic immunologique; Essai de synthèse

A. L'incitation antigénique du système immunitaire.

1. Les substances antigéniques

La définition d'un antigène est complémentaire de la réponse immunitaire qu'il détermine, qu'elle soit cellulaire ou (et) humorale.

Cette complémentarité est aussi bien fonctionnelle que structurale. Des antigènes nous ne ferons que citer les points suivants :

- a) L'organisme a un mécanisme inné qui lui fait reconnaître ce qui lui est propre de ce qui lui est étranger (le self or not self de la littérature scientifique). Cette aptitude développée dès le premier stade de la vie foetale, sous entend qu'un individu ne s'immunisera pas contre ses propres constituants alors qu'ils sont également antigéniques (Turk (280)).
Pourtant, dans certaines conditions, il perdra cette faculté et s'immunisera contre ses propres tissus qu'il ne reconnaît plus pour sien. C'est ce que l'on signale dans des maladies dites par auto-agression.
- b) Les antigènes ont deux caractéristiques essentielles :
 - leur spécificité est assurée par des groupes chimiques qui déterminent des sites antigéniques (variables selon la nature et l'ordre des amino-acides). Une molécule protéique peut porter plusieurs antigènes, chacun ayant également plusieurs sites antigéniques de même motif ou de motifs différents.
 - L'antigénicité correspond à la puissance qu'ils ont à former des anticorps. Elle dépend de la structure tertiaire, c'est-à-dire du degré d'enroulement dans l'espace. Les exotoxines sont des antigènes forts alors que les endotoxines n'ont qu'une faible antigénicité.
- c) Le poids moléculaire des antigènes est élevé. A l'inverse ceux des haptènes ou molécules antigéniques incomplètes sont faibles. Combinés à des protéines, ils leur font acquérir des déterminants antigéniques nouveaux contre lesquels le sujet s'immunisera. Nombre de produits à agressivité contenue produiront tout de même des dégâts par ce mécanisme.

2. L'intervention des cellules phagocytaires.

En ce qui les concernent nous avons signalé leur rôle dans le captage des antigènes et les réserves que Voisin (303) émettait au sujet des macrophages alvéolaires, pour cette fonction précise.

Quoi qu'il en soit, les macrophages captent l'antigène, l'hydrolysent, le réduisent en ses déterminants antigéniques. Ils pourraient détruire la plus grande partie, stocker une fraction, et libérer une autre fraction sous une

forme particulière. Pour cette dernière, à la suite de Fishmann et Adler, on estime que son transfert des macrophages aux lymphocytes est lié à un ARN macrophagique. Ce ne serait ni une réplique de l'antigène, ni un moule codé pour l'élaboration du futur anticorps (Bach (16), Good (122)).

"On ne sait pourquoi l'ARN transmet une information aux cellules immunologiquement compétentes et pourquoi le complexe ARN-antigène permet à l'antigène d'entrer en contact avec ces cellules et d'induire une réponse immunitaire plus sûrement que s'il était tout seul" (Sell (262)). L'antigène subirait en quelque sorte un traitement.

Moulias (205) fait remarquer que "la capacité génétique de la réponse envers un déterminant antigénique porté par polypeptide est conditionnée par la présence dans le macrophage d'enzymes nécessaires à la lyse du polypeptide.

L'immunogénicité relative des différents polypeptides est fonction de l'avidité relative des enzymes de dégradation protéique envers ces polypeptides. De même, certains phénomènes de tolérance induite par des fortes doses d'antigènes, pourraient être liés au blocage du système enzymatique de dégradation des protéines ou des polysaccharides par l'excès du substrat antigénique".

En tout cas, l'activité des macrophages est variable suivant le type d'antigène, son état physique, son dosage...

La coopération entre macrophages et lymphocytes est confirmée par les amas de lymphocytes autour d'un macrophage, la présence d'antigène sur les processus dendritiques des macrophages au contact des lymphocytes lors d'études en procédé radioactif, l'adjonction obligatoire de macrophages pour la transformation blastique lymphocytaire à un antigène. Inversement, interactions des lymphocytes sur les macrophages par certains de leurs médiateurs (M.I.F...) Mais retenir que tout n'est pas connu sur ce passage de l'antigène.

3. La reconnaissance de l'antigène - Stimulation des lymphocytes T et B lymphocytes.

Avant toute immunisation active, il existe un nombre peu élevé de cellules lymphoïdes capables de réagir avec un antigène donné ; elles sont quiescentes c'est-à-dire qu'elles ne produiraient aucun anticorps ni ne se multiplieraient tant qu'elles n'auraient pas rencontré l'antigène auquel elles sont sensibles. Ce sont des petits lymphocytes.

a) La reconnaissance de l'antigène.

Que ce soit d'une façon ou d'une autre, le déterminant antigénique entre en contact avec un petit lymphocyte (échevelé, taille mince, vie courte de 4 à 5 jours). La reconnaissance de l'antigène n'est possible par lui que

s'il possède des récepteurs de membranes véritables immunoglobulines de surface dont la présence est bien prouvée actuellement par différentes techniques (sérum antiglobuliniques, immuno-cytoadhérence, immuno-autoradiographie, immunofluorescence Renoux (11)). Ces sites immunoglobuliniques sont en anneaux, en mottes, en calottes polaires et le fait essentiellement des B lymphocytes. Le contact avec l'antigène directement ou en coopération avec des cellules d'autres lignées stimule un petit lymphocyte : il subit une transformation blastique. Celle-ci implique deux types possibles de lymphocytes dans sa transformation : les lymphocytes thymo-dépendants, les lymphocytes médullo-dépendants.

b) Dualité du système lymphoïde

Derrière un aspect uniforme, le mot lymphocyte recouvre des populations et des fonctions diverses. Plus que la morphologie, il convient de s'attacher aux phénomènes dynamiques des cellules, de leurs rapports entre elles. La différenciation est possible par marquage isotopique, immuno-chimique ou chromosomique. Millet et Good individualisent deux grandes classes à partir des cellules souches de la moëlle osseuse : les cellules T et les cellules B (Fig. 11).

- Les T lymphocytes

Après avoir subi l'influence de la partie épithéliale thymique soit directement soit à distance (promine ou la thymosine...), les lymphocytes se transforment en cellules thymo-dépendantes dont les étapes de maturation ultérieure seront responsables de l'hypersensibilité retardée, de l'immunité cellulaire en général, de la mémoire antigénique. Durée de vie longue de un à plusieurs mois.

- Les B lymphocytes

Après influence de structure proche de la bourse de Fabricius des oiseaux, directement ou à distance, les cellules B (Bone Marrow) participeront par leur différenciation ultérieure à l'hypersensibilité humorale en sécrétant des anticorps. Courte durée de vie de 4 à 5 jours.

Puis ces deux types cellulaires en proportion variable coloniseront les formations lymphoïdes, la rate, la moëlle osseuse, le thymus.

c) Division des cellules lymphocytaires. Coopération entre les deux types.

L'introduction d'un antigène détermine une stimulation des petits lymphocytes. Ceux-ci subiront une transformation blastique, source de divisions multiples et de stimulation de l'une, l'autre, ou les deux lignées cellulaires selon la figure 11.

Lymphocytes d'origine médullaire
Cellule souche sans propriété immunologique

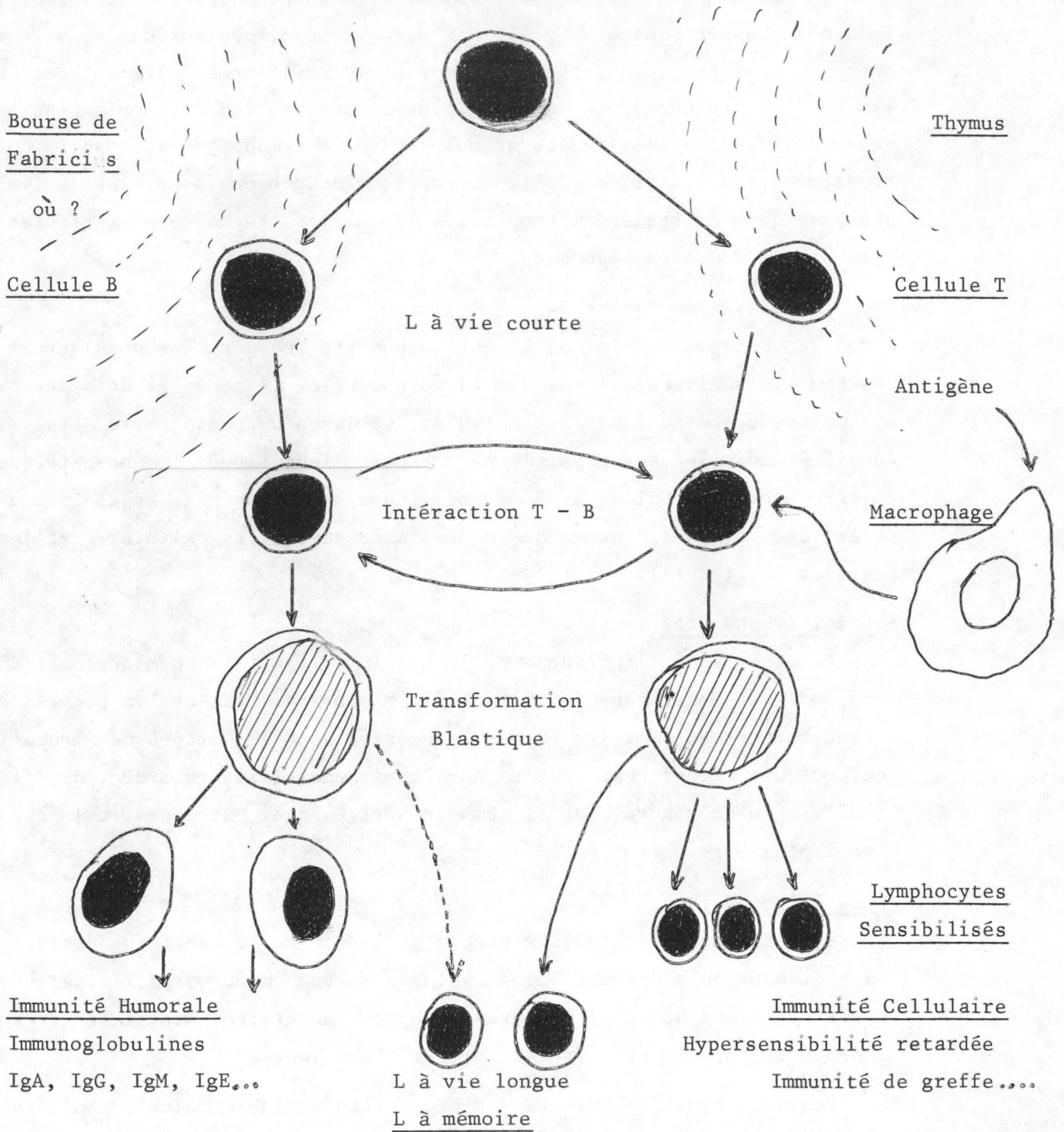


Figure 11 - Schéma général des 2 types cellulaires

Les cellules T après des divisions clonales nombreuses produiront des lymphocytes sensibilisés dont certains responsables de mémoire. Les cellules B se diviseront uniquement en deux cellules filles lymphoblastiques.

Chacune par maturation donnera un plasmocyte lieu d'élaboration des immunoglobulines.

En fait, pour que la réponse immunitaire soit complète, diversifiée et souple, le contact entre les deux types cellulaires est impératif.

Les modalités exactes de cette coopération restent discutées et hors de notre propos (contact direct, rôle d'un facteur soluble non spécifique ou transfert des molécules solubles spécifiques). Retenons que les cellules B par leur immunoglobuline de membrane reconnaissent la plupart des antigènes. La production d'anticorps par les cellules B n'est possible qu'après intervention des cellules T.

Même si cette schématisation est trop simple, il est bon d'insister sur chacun des types lymphocytaires car nombre de maladies broncho-pulmonaires procèdent ou s'accompagnent d'une dépression ou d'une stimulation soit de la lignée cellulaire T, B ou l'intervention de deux types avec les conséquences immunologiques qui en découlent dans la sarcoïdose, dans la maladie d'Hodgkin, les agammaglobulinémies...).

Ce schéma est bien entendu faux, car des travaux récents montrent clairement :

- la précarité de la distinction formelle entre deux populations différentes alors qu'on peut penser à deux activités différentes pour une même population
- la présence d'immunoglobulines de membranes pour les deux types de cellules
- la possibilité d'un pool mémoire d'origine commune.

Si l'on voulait conclure sur les réactions cellulaires après pénétration d'un antigène dans l'organisme, on pourrait les schématiser de la façon suivante : "quelques lymphocytes sensibilisés, recirculant en permanence, arrivent au contact de l'antigène. Ils y sont activés et quelques heures plus tard commencent à produire du M.I.F. Celui-ci immobilise et active les macrophages qui phagocytent, catabolisent, traitent l'antigène. Cet antigène traité (ARN antigène ?) est transmis aux lymphocytes locaux ou au ganglion régional ce qui augmente la population lymphocytaire sensibilisée.

Les enzymes lysosomiaux libérés des macrophages contribuent certainement aux lésions tissulaires et aux manifestations macroscopiques de la réaction d'H.S.R. Puis les lymphocytes subissent leur transformation blastique et prolifèrent tandis que le facteur mitogénique sécrété par ces cellules

opère un recrutement de lymphocytes non sensibilisés. Ces événements aboutissent à une accumulation considérable de cellules mononuclées au lieu de dépôt de l'antigène et au niveau du ganglion régional qui entraîne l'élimination rapide de cet antigène. La population cellulaire sensibilisée à ce dernier est désormais beaucoup plus importante et largement distribuée dans l'organisme, prête à une plus vigoureuse offensive et une rapide destruction en cas de nouveau contact" (Bensa ()).

4. La réponse secondaire

Si le même antigène est de nouveau en contact avec les cellules lymphoïdes (Bach ()) reconnaît à cette immunisation de rappel des mécanismes voisins de la réponse primaire. Les récepteurs de reconnaissance sont alors présents sur les cellules B et T en plus grande quantité, et il existe un plus grand nombre de cellules sensibles à l'antigène. Les anticorps circulants présents avant l'immunisation concentrent l'antigène sur les macrophages et amplifient la réaction qui fait intervenir, comme la réaction primaire, cellules B et T. La cinétique de la prolifération est rapide... Les anticorps sont de haute affinité. En bref, il s'agit d'une réponse analogue à la réponse primaire mais amplifiée par une sélection de cellules immunologiquement compétentes spécifiques. Moulias () quant à lui estime que la rapidité est liée à l'absence d'étape macrophagique, l'antigène réagissant directement avec le site réactif de la cellule lymphoïde.

On comprend dès lors l'intérêt des méthodes de vaccination par aérosols car dans ce cas, l'antigène microbien ou viral arrive au contact des muqueuses respiratoires où, par incitation itérative, s'établit une défense immunitaire locale (IgA sécrétoire des îlots lymphoplasmocytaires sous-jacents aux bronches), seule véritablement efficace comme les agresseurs vivants.

5. Les lymphocytes responsables de l'immunité cellulaire. (Fig. 12)

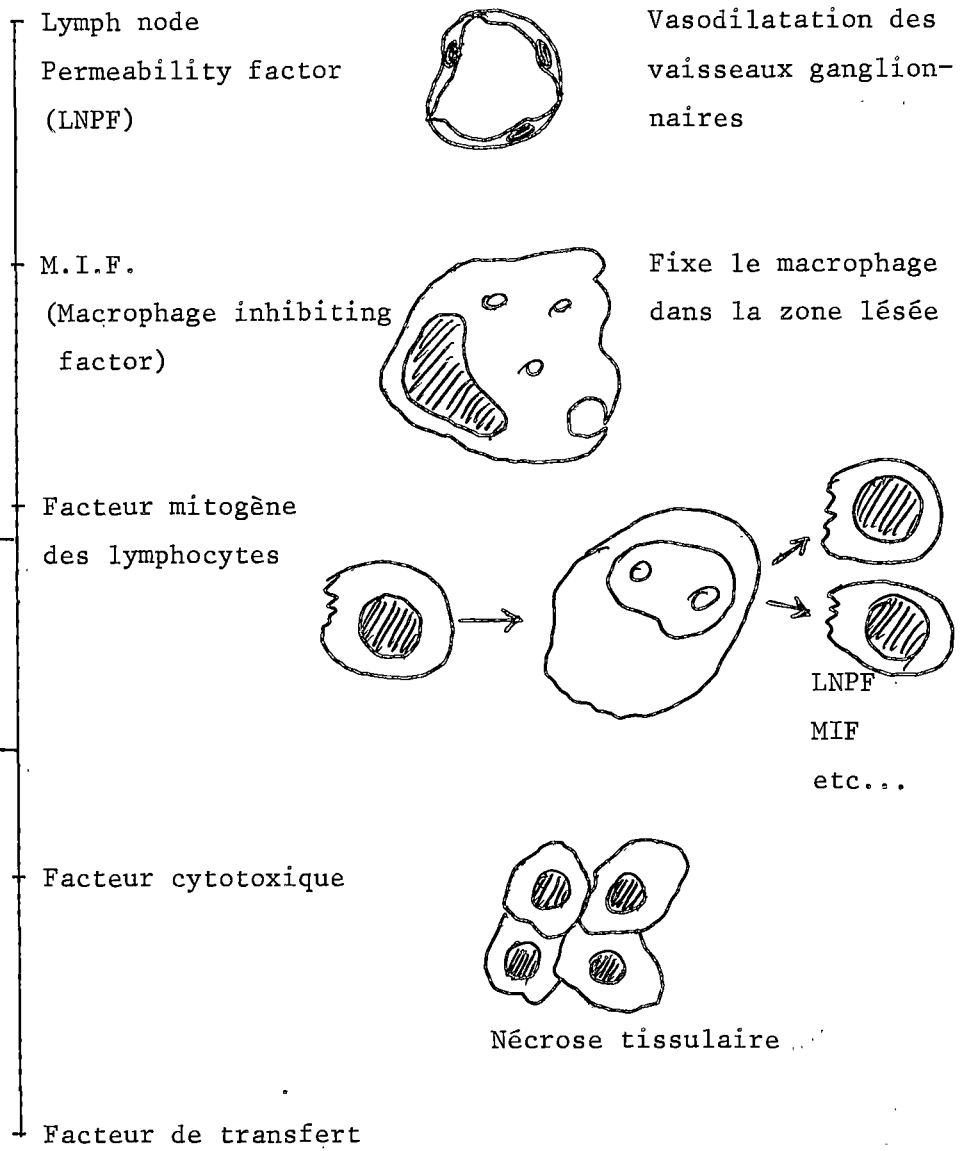
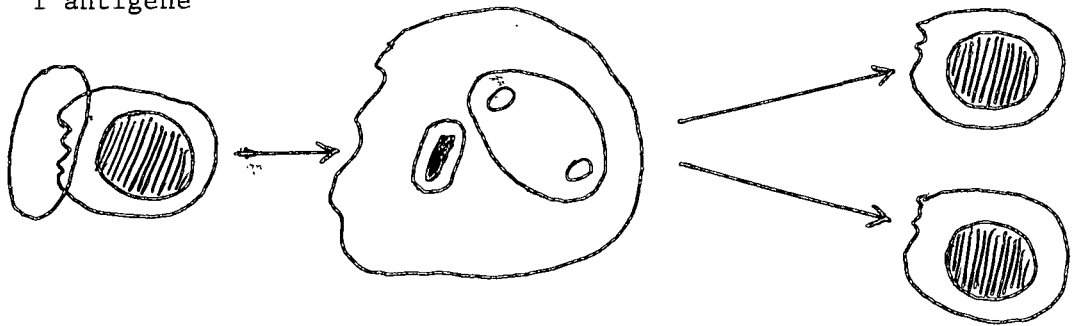
Les T lymphocytes élaborent des médiateurs de l'immunité à médiation cellulaire qui portent le nom de lymphokines. Des 14 connus, nous n'en retiendrons que 5 :

- le facteur de perméabilité (L.N.P.F.) provoque un trouble localisé de la perméabilité ganglionnaire ;
- le facteur inhibant la migration des leucocytes (M.I.F.) décelé par le test de migration des macrophages, bloque autour du stimulus les leucocytes qui ont franchi la paroi vasculaire ;
- le facteur mitogène provoque la multiplication des lymphocytes et peut-être également des macrophages en présence de l'antigène. Il est décelé par le

Antigène + Lymphocyte
Réactif à
l'antigène

Lymphoblaste

Lymphocytes
Sensibilisés



Mécanismes
d'action
du lymphocyte

Figure 12. Médiateurs du lymphocyte sensibilisé d'après Amor ().

test de transformation blastique des lymphocytes ;

- le facteur cytotoxique : au cours de leur transformation blastique des lymphocytes auraient la propriété de détruire des cellules de voisinage (tissulaires) qu'elles soient ou non porteuses de l'antigène responsable ;
- le facteur de Transfert (T.F.) de Lawrence (1966).

Les cellules mémoires thymo-dépendantes sont reconnues comme productrices d'un médiateur capable de stimuler spécifiquement les cellules non immunes et de leur faire acquérir une mémoire uniquement pour l'immunité de type cellulaire, c'est-à-dire la capacité de sécréter les autres médiateurs que nous venons de voir (Moulias (1967)).

Un des principaux caractères de l'immunité cellulaire est de ne pouvoir être transmise que par des lymphocytes vivants sensibilisés, ou des extraits préparés à partir de ces mêmes cellules contenant le facteur de transfert.

A côté de ces médiateurs, l'immunité cellulaire s'exprime également par une protection vis-à-vis de certains antigènes. Ceux-ci se combineraient avec les sites immunoglobuliniques de surface des lymphocytes aux propriétés neutralisantes, les fameux anticorps cellulaires !

En définitive les réactions à médiation cellulaire agissent pour Burnet comme une fonction de surveillance immunologique.

6. Les cellules formatrices d'anticorps circulants

Les plasmocytes ont une structure au service d'une synthèse intense de protéines anticorps par leur appareil sécréteur. En revanche, ils ont perdu la capacité de division. Si un plasmocyte n'élabore qu'un seul type d'immunoglobuline (IgG, IgM...), certains sont considérés comme doubles sécréteurs IgM puis IgG.

B. L'Elaboration des anticorps - Les Immunoglobulines

Les Anticorps se définissent pour Vargues () par :

- des critères opérationnels : nécessité de l'incitation d'un antigène inducteur ;
- des critères fonctionnels : leur combinaison spécifique avec ce même antigène.

La notion d'anticorps circulants recouvre les globulines immunes du groupe gamma, même si par leur charge électrique variable, leur mobilité électrophorétique s'étend des alpha 1 aux gamma pour les plus lentes.

En fait, si l'on possède autant d'immunoglobulines spécifiques qu'il y a d'antigènes, certains points communs permettent de les rassembler en grandes classes. Cinq jusqu'à présent ont été individualisées par des techniques physico-chimiques et immunologiques : IgG, IgM, IgA, IgE, IgD. Il n'est pas exclu qu'en fonction de nouvelles techniques d'isolement on ne soit pas amené à découvrir d'autres groupes ou à reclasser différemment certaines immunoglobulines mises sous telle ou telle appellation.

Dans la défense broncho-pulmonaire, les anticorps présents à ce niveau seront pour une part sériques transsudés, pour une autre sécrétés localement par un système assez original... Ceux-là, les IgA surtout, voient leur part d'intérêt et de responsabilité grandir sans cesse.

Toutefois, à côté des propriétés de défense pure de neutralisation des agresseurs avec les IgG, M ou A, il ne faut pas oublier le rôle des précipitines (IgG) et des réagines (IgE) impliqué dans les phénomènes d'hypersensibilité présents dans tant d'affections respiratoires.

Notre plan d'étude comportera :

1. Les propriétés générales des immunoglobulines
2. Les IgG
3. Les IgM
4. Les IgA
5. Les IgE

1. Propriétés générales des immunoglobulines

a) Structure commune

Depuis les travaux d'Edelman et Porter pour les IgG en 1962, l'analyse chimique et enzymatique dissocie les chaînes polypeptidiques des immunoglobulines en fragments et unités de base.

Tous les anticorps ont le même squelette général (Fig. 1) :

- 2 chaînes lourdes H (ou Heavy Chain) portent le déterminant antigénique caractéristique de la classe d'immunoglobuline G, A, M, D, E. Ces chaînes seront respectivement gamma, alpha, mu, delta, epsilon (Merklen ()). Elles portent en outre les fractions glucidiques. On individualise des sous-groupes G1, G2, ... A1, A2...
- 2 chaînes légères L (ou light chain) identiques pour toutes les classes, sont de 2 types kappa et lambda.

Nous ne parlerons pas de la structure primaire, secondaire..., ni de la conformation stérique des molécules.

L'hétérogénéité des immunoglobulines s'exprime à trois niveaux.

Pour Seligman :

"Les caractères isotypiques sont communs à tous les individus d'une même espèce et définissent la classe et sous-classe des immunoglobulines.

Les spécificités allotypiques sont caractéristiques de chaque individu et sont l'expression d'un polymorphisme génétique.

Quant aux caractères idiotypiques, ils reflètent la structure primaire et la conformation moléculaire spécifique d'un site anticorps donné".

b) Propriétés

Le clivage enzymatique détermine des fragments soit Fab, soit Fc (Fig. 13).

- Le fragment Fab (antigen-binding-fragment) comprend une chaîne légère et la partie N terminale d'une demi-chaîne lourde.

Fab porte le site anticorps qui permet une combinaison sélective avec un antigène donné. Ce site apparaît comme le réceptacle par une structure spatiale complémentaire de celle du déterminant antigénique. Donc un antigène peut nécessiter plusieurs anticorps ou sites anticorps pour le neutraliser. Inversement, une molécule d'anticorps a plusieurs sites. Seuls ceux qui stériquement sont compatibles avec la molécule d'antigène seront utilisés.

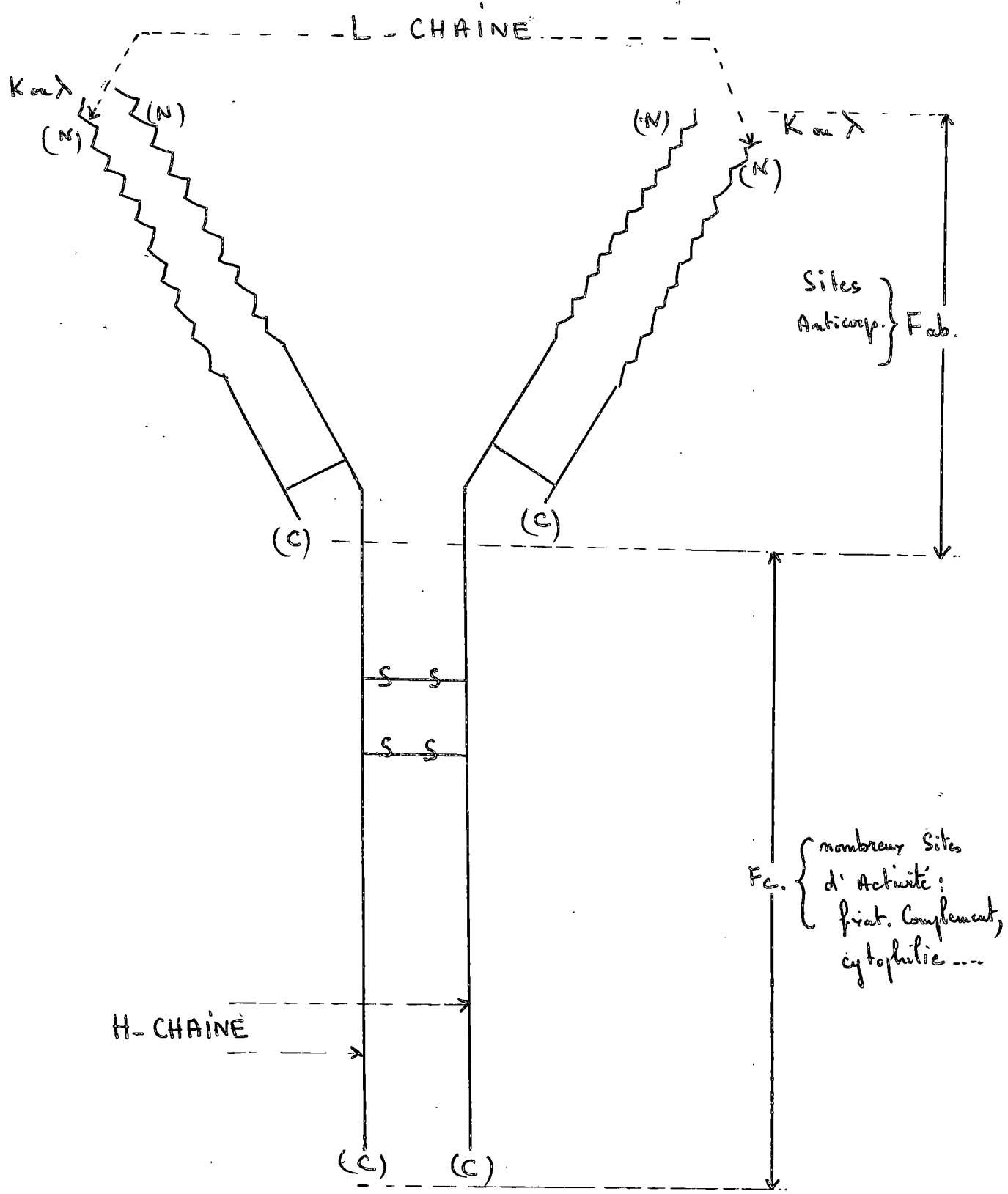


Figure 13. Structure générale des immunoglobulines.

- Le fragment Fc (cristallisable - fragment) est formé de demi-chaînes lourdes avec leur C-terminal. Sur différents sites de ce fragment sont localisées les activités limitées à des réactions générales de précipitation, fixation du complément, réponses allergiques... (Kouchner (157)).

c) Métabolisme

- La synthèse des anticorps sous contrôle génétique est une réponse à des stimuli. Leur fabrication est inséparable de celle des autres molécules protéiques selon le schéma classique (intervention d'un ADN nucléaire, d'un ARN messager, de transfert, puis ARN ribosomal).

Les cellules fabriquent les chaînes lourdes et légères indépendamment les unes des autres. Pour chacune d'elles, leur excès provoquera leur dégradation. Le contrôle génétique explique bien certaines hypo ou agammaglobulinémies, la maladies des chaînes lourdes...

- Répartition

Les méthodes de dosage sérique ne rendent compte pour les IgA et IgE que d'un aspect parcellaire. Dans le sang, la masse globale des gammaglobulines est représentée en majorité par les IgG et IgA.

Les dosages dans les sécrétions bronchiques veulent éviter l'écueil précédent notamment pour les IgA et E.

Enfin, on ne peut actuellement mesurer les globulines élaborées au niveau des lieux d'inflammation chronique alors que l'on sait qu'elles ne diffusent pas forcément à distance. Beaucoup vivent et meurent sur place.

- Se rappeler que la demi-durée de vie des IgG est de 23 jours, 6 jours pour les IgA, 3 jours pour les IgE sériques alors qu'elle est de 10 jours à 20 jours lors de leur fixation tissulaire.

d) L'exploration qualitative et quantitative est réalisée au moyen

- de l'électrophorèse,
- de l'immunoélectrophorèse,
- de l'immunodiffusion
- ou même de l'ultra-centrifugation analytique.

e) La classification des anticorps en immunoglobulines G, M, ..., repose sur des caractères immunochimiques. Parfois, on ne connaît qu'une activité, d'où la dénomination de précipitines, réagines, d'anticorps bloquants... Si bien souvent ces propriétés seront rattachées à un groupe d'une classe

comme les IgG pour les anticorps précipitants, inversement toutes les précipitines ne seront pas des IgG, de même pour les réagines avec les IgE.

Voyons maintenant les caractéristiques principales de chaque classe sous l'angle d'étude qui nous intéresse.

2. Les IgG (Fig 14) les mieux étudiées car les plus abondantes (10 à 15 g/l) et les myélomes à IgG les plus fréquents.

a) La fonction anticorps est portée par le fragment Fab.

Rôle de neutralisation des virus ou des bactéries.

Les IgG trachéo-bronchiques ne seront présentes qu'au cours des épisodes infectieux car elles viennent forcément du sang.

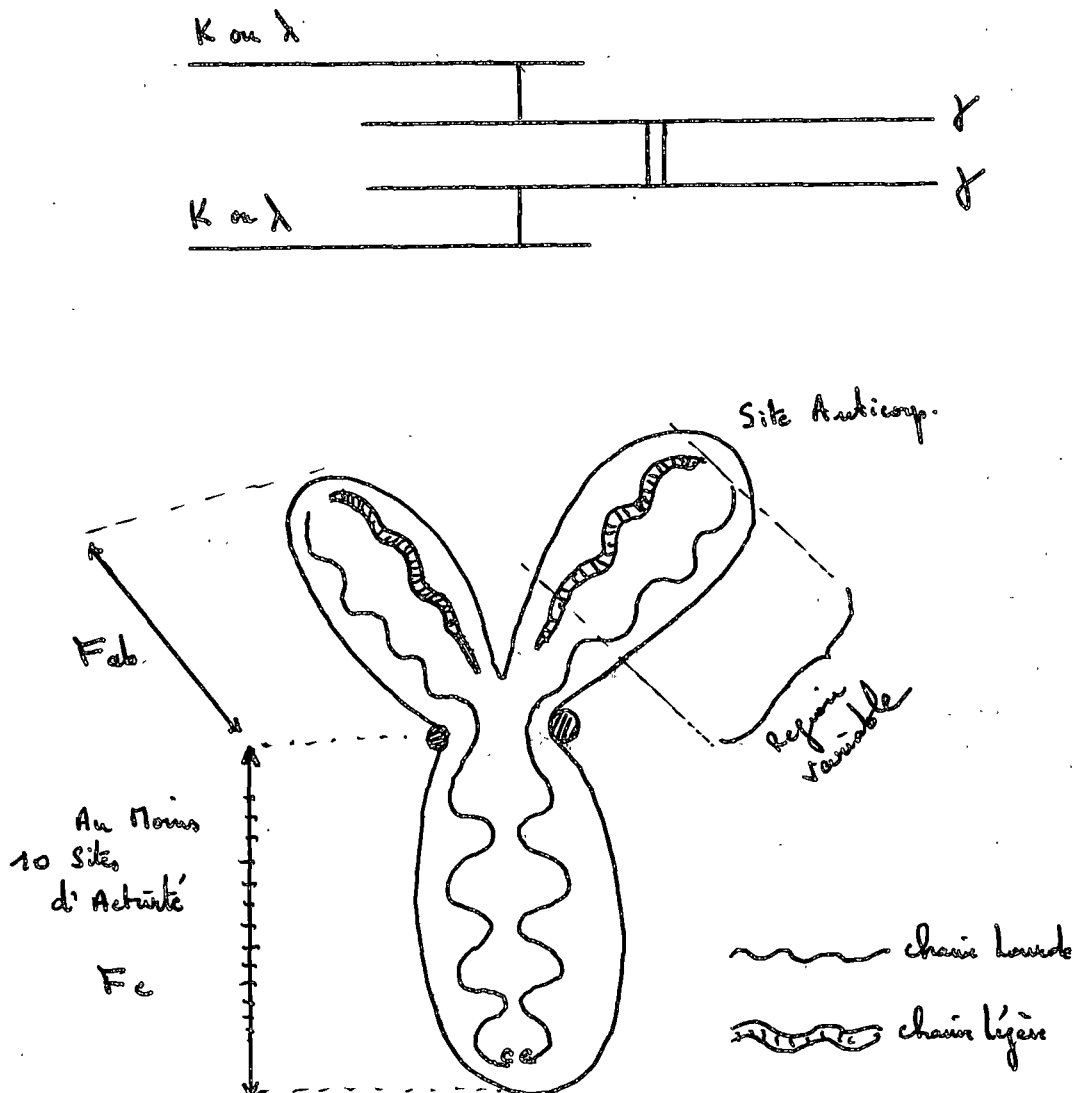


Figure 14. Structure de l'IgG

b) Le fragment Fc supporte au moins 10 sites (Vargues (287)).

Certains ne deviendront actifs qu'après fixation de l'antigène.

- Site de fixation du complément par sa fraction C1q. Cette adsorption n'est possible que si la molécule se trouve déformée par combinaison avec l'antigène ou bien que plusieurs molécules d'IgG se trouvent en contiguïté (antigène polyvalent). Les précipitines IgG dans l'hypersensibilité semi-retardée relèvent de ce mécanisme (aspergillose, granulomatoses exogènes allergiques...). Le complément activé déclenchera des phénomènes toxiques et lytiques (Halpern 130)
- Site de fixation sur des récepteurs macrophagiques
- Site de transfert placentaire
- Site de régulation du métabolisme de l'IgG
- Site d'interaction avec la protéine A du staphylocoque
- Site de l'activité opsonique facilitant la phagocytose
- Site de réaction avec le facteur rhumatoïde (immunologiquement lié c'est le test de Waaler Rose, ou immunologiquement modifié, c'est le test au latex).
- Site d'activité antigénique iso et allotypique.
- Site de fixation aux cellules, d'où le terme d'anticorps cytophiles. Selon des phénomènes mal connus, ils pourraient également donner des réactions d'anaphylaxie (Merklen (186)).

3. Les IgM. Pentamère en forme d'étoile (Fig. 15), cette macroglobuline a un coefficient de viscosité élevé. Les IgM sont avant tout intra-vasculaires.

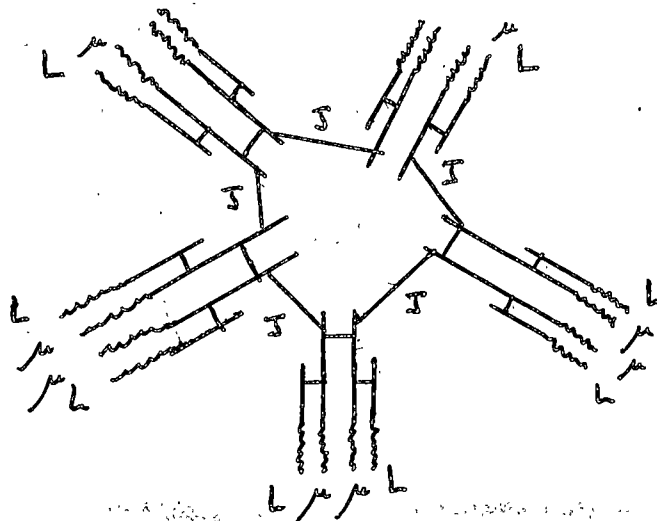


Figure 15. IgM d'après Vargues (287)

a) Les pattes du fragment Fab portent des sites anticorps. Tous les dix ont la même affinité immunologique.

Leurs propriétés neutralisantes sont

- qu'ils interviennent comme première classe d'immunoglobuline (avant les IgG) lors d'une réponse primaire.

- que ce sont par destin des globulines de défense dans les viroses.

D'autre part, sa forme hérissée lui procure des actions agglutinantes développées.

b) Par son fragment Fc, l'IgM fixe un peu le complément (Seligman ('')) donc intervient dans des réactions cytotoxiques et cytolytiques (Sell ('')).

4. Les IgA diffèrent selon que leur étude porte sur le sérum ou les sécrétions bronchiques.

. Les IgA sériques sont des monomères ou dimères à des concentrations dans le sérum 5 fois moindre que les IgG donc de 2 à 3 g/litre.

Les infections respiratoires chroniques chez les agammaglobulinémiques ont depuis longtemps attiré l'attention sur le rôle de ces déficiences dans leur genèse. Plus particulièrement des déficits isolés en IgA constitutionnels ou acquis chez des personnes sujettes à des épisodes itératifs.

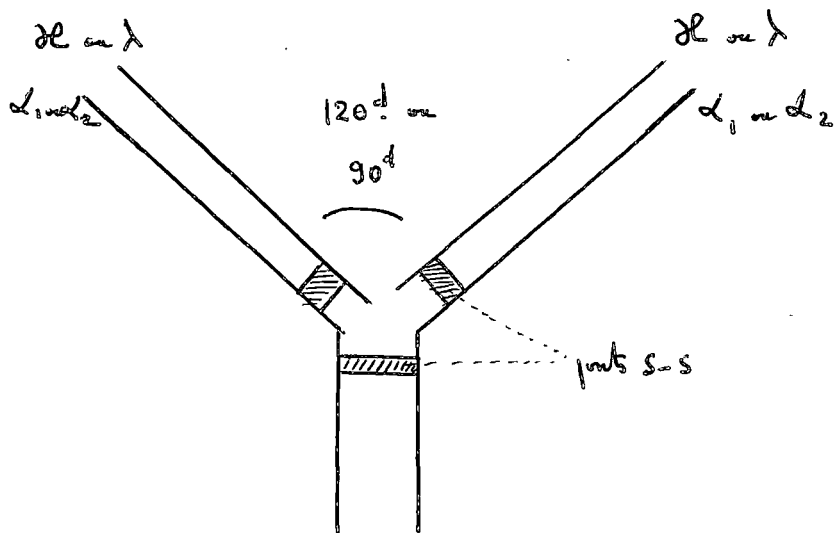
De quelle responsabilité accuser les IgA alors que chez la plupart des bronchitiques chroniques surinfectés le taux des anticorps circulants est davantage élevé que chez les témoins. D'autre part, il existe des déficits latents en IgA sans trouble respiratoire (Michel (17)).

. En réalité, l'IgA de sécrétion ou IgA-S, s'attribue le premier rôle du fait de ses particularités. Les nombreuses constatations d'inactivation de virus, d'hémophilus, de pneumocoque administrés par voie nasale orientaient dans ce sens, d'autant que la concentration de ces sécrétions en IgA était très forte.

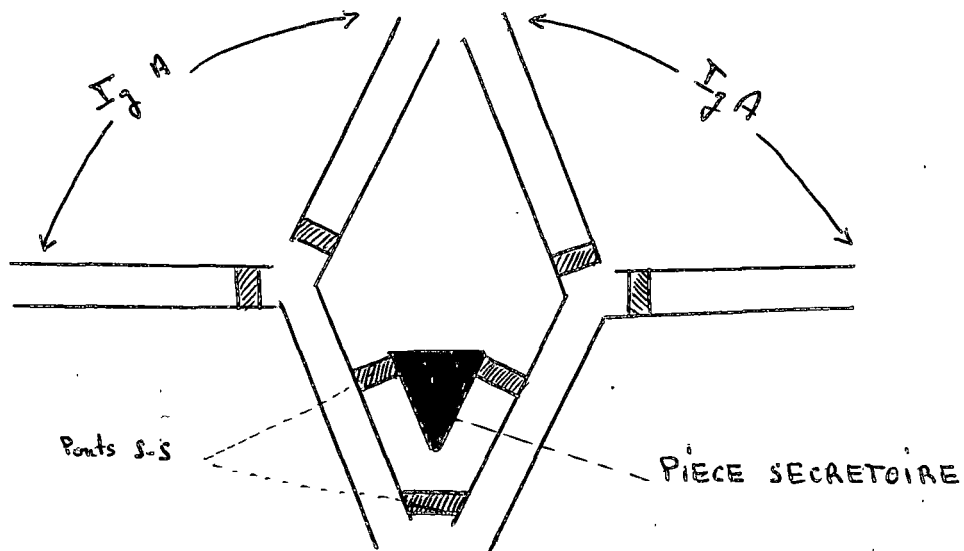
Principale immunoglobuline des sécrétions externes, elle joue un rôle important de défense locale du tractus rhinobronchique.

a) Structure de l'IgA-S (fig. 16)

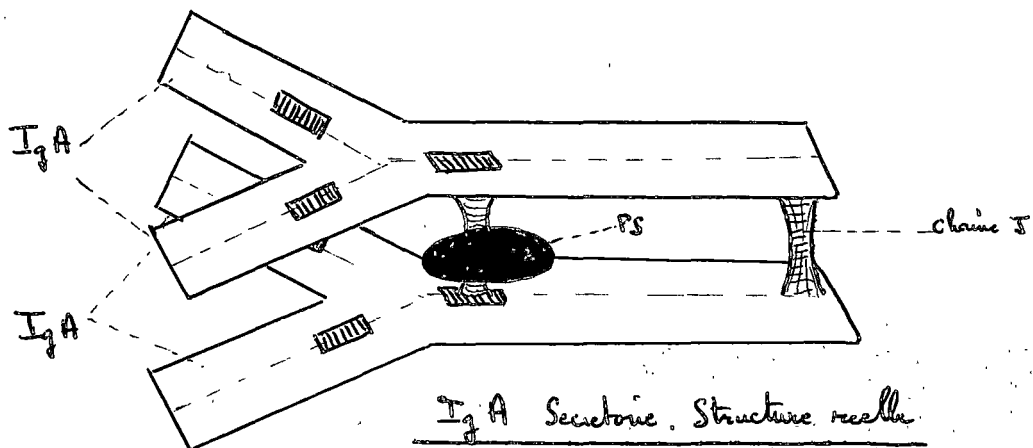
En plus des chaînes lourdes et légères, la particularité réside dans un fragment supplémentaire appelé pièce de transport ou pièce sécrétoire (selon le terme de Hanson). C'est une glycoprotéine. Ainsi l'IgA sécrétoire serait formée de deux molécules d'IgA associées entre elles par une pièce sécrétoire et une chaîne de jonction J. Cette architecture lui ferait acquérir une résistance plus grande aux enzymes protéolytiques et aux destructeurs de toute nature.



Ig A Serique

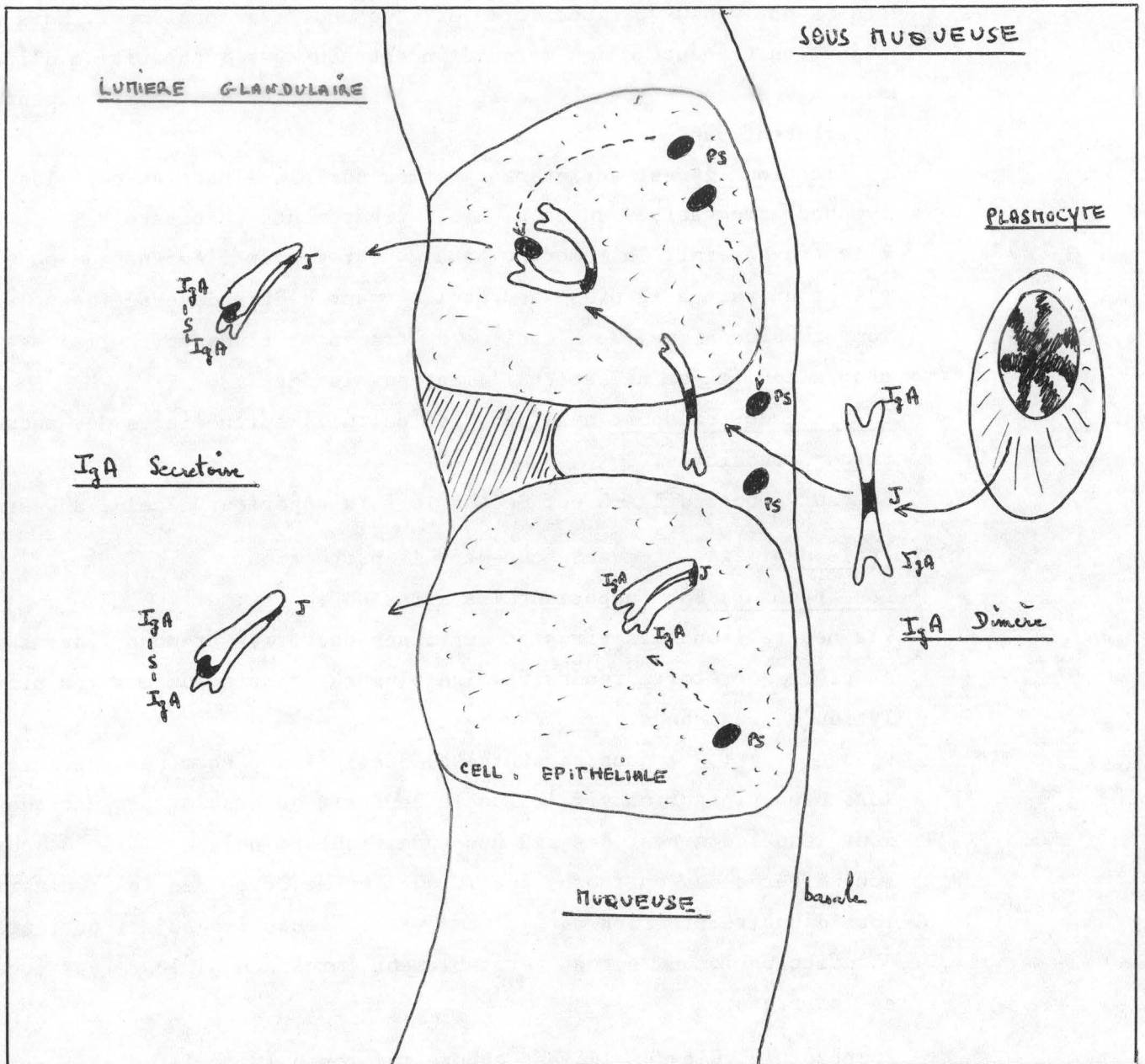


Ig A - S - Ig A secretorie



Ig A Secretorie. Structure réelle.

Figure 161 IgA sérique et sécrétaire d'après Paupe et Renaux (219)



La pièce sécrétaire peut se lier aux dimères sécrétés par les plasmocytes sous-muqueux, soit dans les espaces intercellulaires, soit dans les cellules épithéliales mais toujours avant de passer dans la lumière glandulaire.

Figure 17. D'après Paupé J. et Renoux M.
dans les immunoglobulines et la réaction
immunitaire.

b) Origine de l'IgA-S (Fig. 17)

Certains ont voulu voir une forme sérique modifiée localement. Mais si l'injection veineuse d'IgA marquées n'entraîne pas l'apparition d'IgA radioactives bronchiques, on doit conclure que les deux compartiments n'interfèrent pas.

- La fraction IgA est entièrement formée sur place par les cellules lymphoplasmocytaires du chorion des revêtements respiratoires. Elle traverserait la membrane basale pour gagner l'épithélium où elle s'unirait à la pièce sécrétoire avant d'être déversée dans la lumière bronchique. Ce mécanisme de transport trans-épithélial est propre aux IgA et ne sert nullement aux IgG et IgM.
- La pièce de transport naît dans les cellules épithéliales des muqueuses rhino-bronchiques.

Le taux global d'IgA-S est de 4 à 10 fois supérieur à celui du sérum.

c) Le rôle de l'IgA est avant tout dans la protection.

- Les fragments Fab supportent les sites anticorps.

Ils neutralisent les virus et certaines bactéries et nous l'avons vu, sa pièce sécrétoire rendrait l'IgA plus résistante aux enzymes protéolytiques, aux chocs...

Vidal () () dans sa synthèse, décrit les phénomènes suivants : lors d'une infection virale locale apparaît un exsudat plasmatique dans lequel dominant des IgG non spécifiques ; puis en 15 à 20 jours sont libérés des anticorps spécifiques en majorité des IgA ; ainsi lors d'une réinfection par le même virus, seuls les sujets porteurs d'anticorps locaux seront véritablement immunisés si leur taux local est suffisant.

Pourtant le rôle des IgA est encore mal connu (Michel (1977)). Car si le dosage systématique chez certains sujets infectés a révélé qu'ils manquaient des IgA sécrétoires, l'immense majorité d'entre eux possède ces immunoglobulines en excès. Mais présence ne veut pas dire efficacité. Pour cet auteur, seul importe de définir leur valeur fonctionnelle. Ces immunoglobulines jugulent-elles l'affection ou n'en sont-elles que les stigmates ? Sont-elles des anticorps antimucines (Havez (1970)), des auto-anticorps ? Quoi qu'il en soit, leur rôle neutralisant est prouvé à condition que leur union à la pièce sécrétoire soit correcte. Michel nous rappelle à ce sujet que la métaplasie puis l'atrophie progressive de la muqueuse au cours de l'évolution de la bronchite chroniques diminuent la capacité de production des pièces sécrétoires et par conséquent d'IgA efficaces.

- Le fragment Fc recouvre les propriétés de précipitation, d'agglutination, mais aucun site ne fixe le complément.
- La pièce sécrétoire par sa composition glyco-protéique stimule l'activité phagocytaire des macrophages.

Cet ensemble de données pose la question des vaccinations dans leur composition, leurs voies d'administration, sachant que l'application sur les voies respiratoires d'une substance antigénique provoque des taux d'anticorps toujours plus élevés que lors d'une administration par voie parentérale.

Question également concernant l'emploi des gammaglobulines non spécifiques. Et celles du commerce ne contiennent aucune IgA. De plus, fort taux sérique ne veut pas dire bonne défense locale.

Rappelons que les gammaglobulines (gammas G) ont une action stimulante directe sur les macrophages et ce seul fait justifierait qu'elles ne tombent point trop vite sous le couperet.

5. Les IgE

Leur connaissance a fait faire un grand pas dans la compréhension des phénomènes réaginique de l'hypersensibilité immédiate. Prenant pour constatation que chez des malades allergiques l'activité réaginique n'est pas supprimée par les sérums anti-G, A, D, ou M, Ishizaka en 1966 (117) suppose l'existence d'une autre classe qu'il nomme IgE. L'année suivante Johanson et Bennich, d'un myélome, isoleront une protéine à activité réaginique qu'ils purifieront et dont ils feront la synthèse.

a) Structure. Elle est représentée par le figure 18.

b) Dosage

Des nombreuses méthodes, nous retiendrons deux techniques quantitatives et qualitatives (Halpern (118)), avec

- le dosage global radio-immunologique des IgE sériques ou bronchiques sécrétés localement,
- le RAST ou radio-allergo-sorbent-test, permet l'étude de chaque type d'IgE spécifique en rapport avec un conflit par pollen, acarien, parasitose... Echelle de 8 graduations semi-quantitatives.

Les taux normaux sont faibles, de l'ordre de 200 à 700 nanogrammes par millilitres de sérum. La brève durée de vie (3 à 4 jours dans le sérum), l'affinité considérable à se fixer sur les tissus où ils persisteront

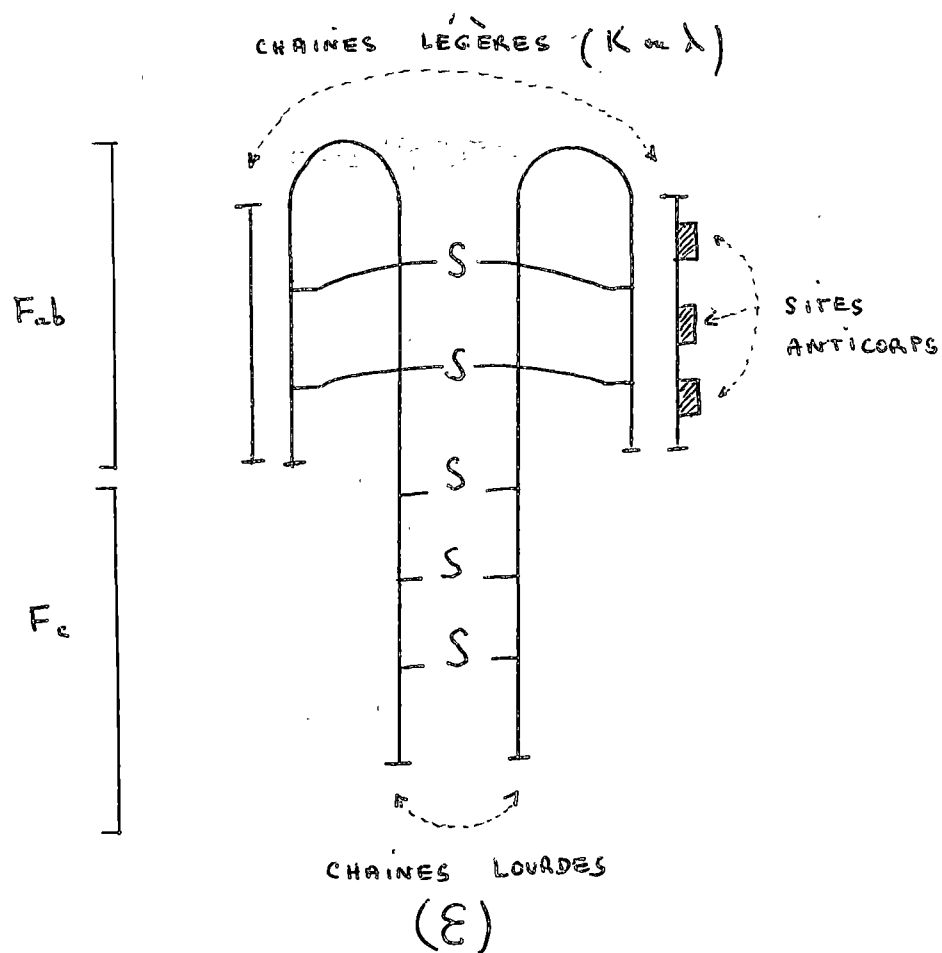


Figure 1.1.1.1.1.1

de 10 à 20 jours, soulignent l'importance du moment où l'on fait le prélèvement.

La concentration d'IgE dans les sécrétions nasales ou bronchiques plus forte que dans le sang suggère sa sécrétion par les muqueuses respiratoires de façon similaire à celle des IgA mais par un processus différent (Mc Combs (1)).

c) Rôle de l'IgE

Ces anticorps dont le seul nom a trop tendance à signifier hypersensibilité immédiate n'ont-ils aucune action bénéfique ?

Bonnet () fait remarquer que l'individu normal fabrique des IgE mais à des concentrations 2 à 3 fois plus faibles que les sujets atopiques.

Quel est donc le rôle de cette sécrétion de base chez les sujets normaux ?

Avec beaucoup d'inconnus, il est déjà possible de résumer le rôle des IgE à la fois chez les sujets normaux et dans les mécanismes d'hypersensibilité.

- par leur fragment Fab, le rôle dans la défense contre les infections

est avancé par certains, contesté par d'autres. De toute façon, leur présence sur les lieux mêmes d'une réponse inflammatoire banale suggère qu'elles jouent un rôle.

- Benveniste () suppose que les IgE élaborées par chaque individu seraient responsables de l'élimination rapide de protéines dénaturées non fonctionnelles, hors de la circulation sanguine avant qu'elles ne soient l'objet d'une défense de l'organisme à caractère immunitaire.
- Dans leur rôle d'anticorps, les fragments Fab se replient sur l'antigène. L'activité réaginique n'est possible que si par ailleurs leur fragment Fc est déjà fixé sur les cellules.

Les IgE ont une affinité pour certains tissus : peau, muqueuse respiratoire, tube digestif et pour les récepteurs de cellules comme les mastocytes, les basophiles et même les plaquettes localisées à ces niveaux. Ce sont des anticorps cytophiles. Un délai de quelques jours sera nécessaire pour que ces anticorps sensibilisent les cellules de la peau ou des bronches.

Puisque la présence d'IgE n'est pas la propriété de l'allergie, il convient d'admettre avec Bonnet () que l'atopie est caractérisée non seulement par une susceptibilité réaginique anormale responsable de taux élevés, mais également par la fixation et la concentration d'IgE dans certains territoires, les organes cibles, déterminés génétiquement.

La combinaison de l'allergène aux sites anticorps provoque une modification du fragment Fc de l'IgE, elle-même responsable de variations d'activité des membranes de récepteurs alpha. Les réactions enzymatiques en chaîne qui nous sont familières libèrent alors des substances vasoactives : histamine, SRS-A, Ishizaka (1977) (1978).

Anfosso () fait état de résultats de dosages globaux dans les affections à activité réaginique : augmentation des IgE dans les 2/3 des cas d'asthme atopique, d'allergie aux poussières, de rhume des foins, d'eczéma atopique...

La désensibilisation en thérapeutique porte sur l'inhibition de la libération de médiateurs, car des petites doses d'allergène en sous-cutané font fabriquer par l'organisme de préférence des anticorps bloquants IgG. Ceux-ci lors d'un nouveau contact avec l'allergène, le capteront avant qu'il ne parvienne aux tissus sur lesquels se sont déjà fixées les IgE.

Mais l'activité réaginique est-elle supportée en exclusivité par les IgE ? Non pour Merklen (17) qui incrimine une fraction très faible d'IgG dont l'activité va dans ce sens.

- En dehors de l'atopie, des antigènes particulièrement puissants comme ceux des parasites, des protéines hétérologues, suscitent la montée d'anticorps et grossièrement un taux élevé d'éosinophiles. Dans certaines affections comme l'hémosidérose pulmonaire qui n'a rien à voir avec l'allergie, des taux élevés d'IgE sont également retrouvés.
- De même rôle des IgE dans les maladies à immuns complexes (Arthus, type III de l'hypersensibilité). Benveniste (18) démontre que pour faire passer à travers la paroi vasculaire les complexes immuns antigènes-anticorps circulants ou simplement les IgG précipitantes sériques dans le secteur interstitiel, il y a nécessité d'un mécanisme de type anaphylactique qui modifiera les données vasculaires locales et dans lequel il implique IgE et basophiles sanguins.
- Le fragment Fc ne comporte aucun site de passage trans-placentaire ni de fixation du complément d'où la labilité extrême des désordres de l'activité réaginique.
- Enfin, un fait curieux signalé par Greaves et Bastoff : les lymphocytes d'un sujet allergique associés à du pollen responsable des désordres, fabriquent des IgE mais subissent également une transformation blastique alors que l'on sait cette dernière sous l'influence d'une hypersensibilité cellulaire prédominante, mais de ce fait non exclusive.

C. La réaction antigène-anticorps.

- . Face à un composé étranger antigénique, les réactions de l'organisme concourent à neutraliser ses effets nocifs. Les anticorps prennent une part active dans ce domaine. De plus, la mise en évidence d'une mémoire servira à réagir plus rapidement lors de contacts ultérieurs avec le même agresseur. Le corps acquiert une protection de plus en plus grande.

Les vaccinations s'appuient sur ce principe.

- . Au contraire, dans certaines circonstances ou chez certains individus à comportement immunologique particulier, les contacts réitérés exacerberont la sensibilité à l'Antigène. Cet état d'hypersensibilité groupé sous le nom d'allergie revêt des formes multiples.

Depuis leur classification, Gell et Coombs (11) la définissent en :

- type I (IgE dépendante)
- type II (anticorps à cytotoxicité, anticorps anti-tissus)
- type III (maladie des complexes immuns)
- type IV (à médiation cellulaire - Hypersensibilité Retardée).

Cette hypersensibilité est donc un état acquis, spécifique, responsable d'une réaction différente lors d'un nouveau face-à-face, l'organisme étant sensibilisé au premier contact (Biot (1977)).

Chaque type induit une expression pathologique propre volontiers causée par la libération de médiateurs connus ou non. Il permet également des méthodes diagnostiques spécifiques. Toutefois leur association est fréquente et un même agresseur peut mettre en jeu plusieurs types d'hypersensibilité (Mc Combs (1977)).

A l'inverse dans certains cas, lors de l'introduction d'un antigène s'installera une réponse nulle ou indifférente qui caractérise le phénomène de tolérance.

Il faut bien remarquer qu'une tendance actuelle de la pneumologie est de disséquer la pathologie broncho-pulmonaire, de l'analyser, puis de rattacher telle ou telle affection à un ou plusieurs mécanismes de base avec leurs conséquences propres. Coombs (1977), Turner-Warwick (1977), Mc Combs (1977), Parish (1977), Pasquazzi (1977), Thibault (1977)...

De façon schématique dans le cadre de la réaction antigènes-anticorps, nous étudierons :

1. La neutralisation des effets nocifs. La protection.
2. L'hypersensibilité type I
3. Type II
4. Type III
5. Type IV
6. Les phénomènes de tolérance.

1. La neutralisation des effets nocifs, les anticorps protecteurs.

Les anticorps protecteurs quand ils existent, ne représentent qu'une minorité parmi les anticorps élaborés par un organisme au contact d'une bactérie, virus, parasite...

Si nous produisons autant d'anticorps qu'il y a de déterminants antigéniques, la majorité d'entre eux ne joue aucun rôle dans la protection. Les anticorps protecteurs se répartissent en IgG, IgA, IgM.

Ils interviennent directement sur les agents pathogènes eux-mêmes ou sur les moyens qu'ils emploient pour manifester leur pouvoir d'agression.

- a) Lyse de certaines bactéries par l'anticorps en présence de complément et de lysozyme.
- b) Les anticorps agglutinants tentent de bloquer l'agent pathogène à sa porte d'entrée.
- c) Ils augmentent l'efficacité de la fonction phagocytaire. Nous retrouvons là des notions déjà vues avec l'opsonisation de l'antigène par l'anticorps pour que le macrophage les phagocyte avec plus de sélectivité et de rapidité. Par leur site actif sur leur fragment Fc, les IgG se lient aux phagocytes en présence de complément : c'est l'immunoadhérence. D'autre part, toujours avec le complément, les anticorps sensibilisent les agents pathogènes aux enzymes de digestion des cellules qui les ont englobés. Ainsi, de façon imagée, on pourrait dire que l'opsonine à vocation protectrice, attendrit l'antigène, le rend plus séduisant au macrophage en même temps que par ailleurs elle stimule l'activité phagocytaire de ces mêmes cellules.
- d) Protection également en neutralisant le ou les facteurs toxiques élaborés par les micro-organismes : antistreptolysines, kinases, antistaphylolysines. Les très nombreux types d'enzymes produits par les bactéries hémolysines, coagulases... seront neutralisées par autant d'anticorps correspondants.
- e) Dans les viroses, l'organisme élabore des anticorps qui recouvrent le virus et le neutralisent, mais cette action n'est possible que si l'installation de la maladie comporte un stade de diffusion sanguine du virus. En fait, dans la guérison, la part majeure revient à l'interféron et à l'immunité cellulaire.

2. Type I. IgE dépendant ; est encore connu sous le terme d'hypersensibilité immédiate.

a) Conditions d'apparition

- Depuis Richet et Portier en 1902 (), l'allergie suppose un contact avec l'immunogène dit "préparant" ou "sensibilisant", au-delà duquel toute nouvelle introduction de ce dernier provoquera l'apparition de signes cliniques plus ou moins sévères (Bonnet ()) : Ce sont les contacts "déchaînants ou " déclenchants".

Ces réactions vont à l'encontre de l'immunité (ana = contre ; phylaxie : protection).

- L'anaphylaxie généralisée ne suppose aucune prédisposition constitutionnelle mais l'intervention d'antigènes puissants sollicitant violemment les capacités réagiques de l'organisme : réinjection de protéines hétérologues, fissuration de kyste hydatique...

- L'anaphylaxie localisée, qui seule nous retiendra, est la faculté de fabriquer des réagines à des taux élevés (Davis ()), et de les fixer en des organes préférentiels ou organes cibles : bronches, peau... De même que pour Bonnet (), l'anaphylaxie localisée est admise relever des lois de l'hérédité et se transmet vraisemblablement selon le mode dominant. Ici la cause déclenchante est constituée par des substances antigéniques peu puissantes qui ne peuvent devenir nocives que chez les individus prédisposés ou individus atopiques. Becker (), Evans (), apportent des arguments dans ce sens.

Salvaggio () suggère que les personnes atopiques diffèrent des non atopiques par leur perméabilité plus élevée des muqueuses aux antigènes inhalés et du plus grand nombre de mastocytes fixés dans les muqueuses respiratoires.

b) Les antigènes.

Les substances anaphylactisantes sont de nature antigénique variée : pollen, squames, plumes, poussières, débris d'acariens... moisissures, pénicilline...

c) Chronologie

L'hypersensibilité immédiate débute par définition dans les minutes qui suivent l'union de l'antigène inhalé ou circulant avec l'anticorps réagique (union par le fragment Fab de l'anticorps).

Ce caractère immédiat est fondamental et les manifestations débiteront entre une et trente minutes après le contact.

d) Les anticorps

- L'activité réagique repose sur les IgE (Ishizaka ()). Nous ne reviendrons pas sur leurs caractères et leurs rôles définis plus haut (page 65).

Elle ne fixe pas le complément.

- Certains auteurs estiment toutefois que des IgG pourraient fixer le complément, et interviendraient dans des affections réagéniques même si leur part n'est pas prépondérante (Vargues (), Merklen ()).

e) La réaction d'hypersensibilité - Les médiateurs.

Par leur fragment Fc, les IgE fixées sur les mastocytes localisés sous la muqueuse respiratoire ou sur des basophiles circulants, sensibilisent leurs membranes. La présence de l'antigène sur l'anticorps fait que sa disposition structurale se modifie. Il activera les récepteurs alpha de la cellule, dont la stimulation fera décroître la production d'AMP cyclique (Fig. 19). La dégranulation suit et libère de l'histamine, de la SRS-A et des kinines. Ces médiateurs et d'autres, plaquettaires notamment, sont responsables de l'oedème, de la vaso-dilatation, du bronchospasme que la SRS-A prolonge, de l'hyperactivité des glandes bronchiques (Mc Combs ()). Il n'y a pas de destruction cellulaire, ni de complément engagé (Thibault ()).

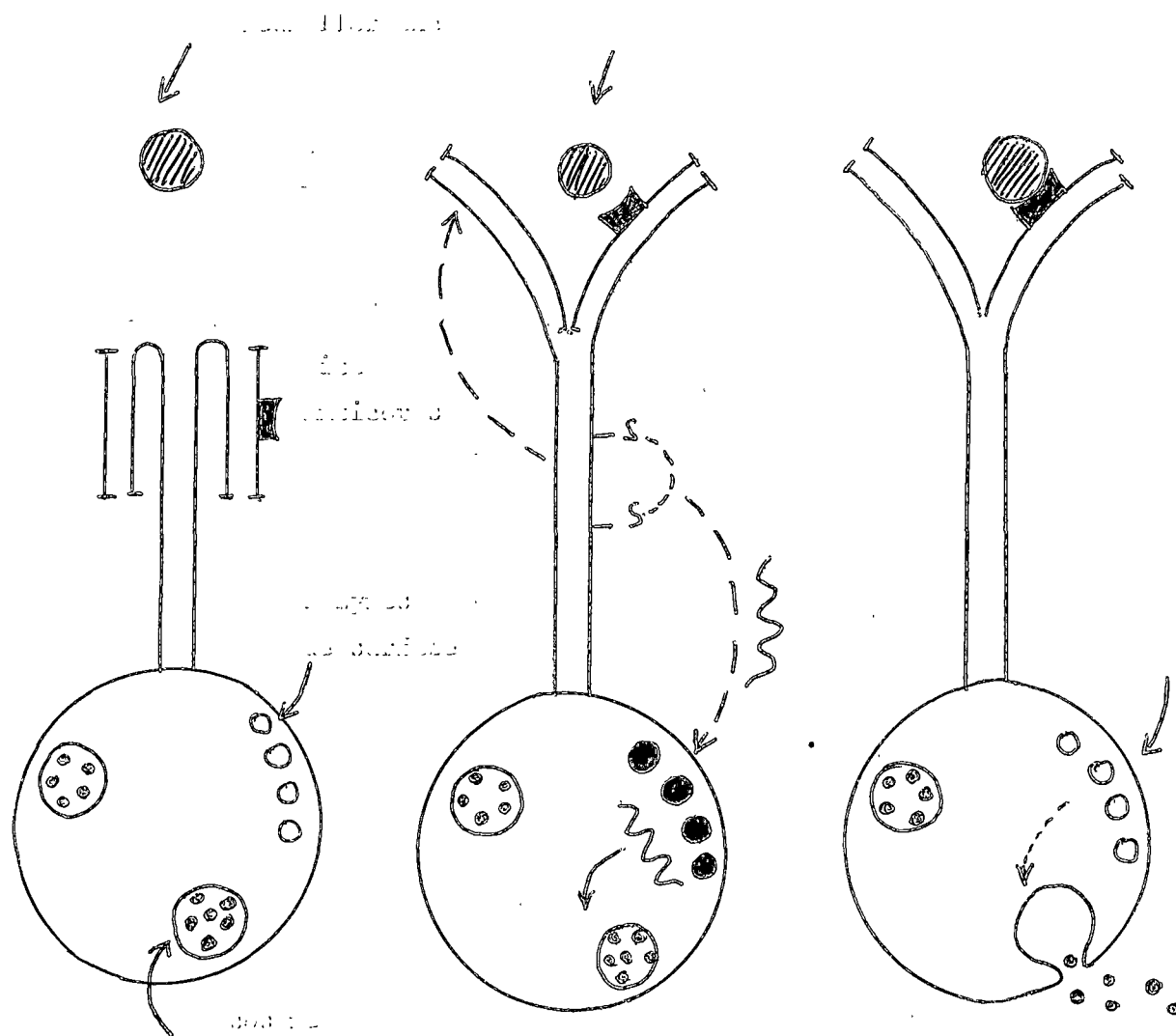


Figure 19. Principales étapes de la réaction réagénique d'après Bonnet (42).

La figure 1, plus complexe dans la pathologie asthmatique montre qu'à côté des alpha, des bêta-récepteurs sont disponibles. Ceux-ci vont avoir une action contraire. Leur stimulation en effet, en accroissant l'activité de l'adényl cyclase fait synthétiser en plus grande quantité de l'AMP cyclique à partir de l'ATP, d'où l'inhibition de la dégranulation. Nous avons marqué les différentes drogues qui jouent sur les alpha ou les bêta-récepteurs soit pour les stimuler, soit pour au contraire les inhiber. Sell (11) dans son étude sur le contrôle de l'atopie et des réactions anaphylactiques, décrit la théorie des récepteurs bêta-adrénergiques. Un atopique n'a pas une stimulation correcte de ses bêta-récepteurs comme elle le serait si son homéostasie était normale. Chez un individu normal, par contre, la stimulation des récepteurs alpha ne produit réaction d'hypersensibilité car les bêta-récepteurs contre-balancent immédiatement et l'effet final est nul.

A noter que certains types de prostaglandines inhiberaient la libération des SRS-A, en agissant sur les bêta-récepteurs adrénérgiques comme le fait l'isoprotérénol.

A l'heure actuelle, il faut bien le reconnaître, le déclenchement de l'allergie n'est que partiellement expliqué par ces mécanismes et les IgE. En effet, les médiateurs pourraient directement induire les réactions ainsi qu'une fraction activée du complément, l'anaphylatoxine (Vargues (12)).

f) Anatomiquement

Dans l'asthme allergique, l'oedème, l'infiltration par les polynucléaires éosinophiles n'ont aucune spécificité. Leur réversibilité en quelques heures sans séquelle est un point en faveur de l'activité réaginique.

g) Manifestations cliniques

Les affections broncho-pulmonaires qui relèvent du type I présentent des points communs : elles surviennent par crises, à début brutal et à fin rapide. Dans le cas de l'asthme allergique, la violente crise de bradypnée expiratoire est plus le fait de l'oedème et de l'hypersécrétion que du bronchospasme. Ces manifestations sont directement liées à la libération des médiateurs (vaso-dilatation artériolaire, augmentation de la perméabilité capillaire, contraction des fibres musculaires lisses modérée).

L'éosinophilie sanguine, tissulaire et de l'expectoration va de pair avec l'hypersensibilité immédiate pour les raisons que nous avons déjà vues Honsinger (13).

h) Transfert passif

Les sujets atteints ont une sensibilité cutanée spécifique aux antigènes qui déclenchent les crises.

L'allergie immédiate peut être transmise passivement par injection de sérum d'un sujet sensibilisé à un autre qui ne l'est pas. C'est la réaction de transfert passif de l'hypersensibilité cutanée de Prausnitz-Kustner.

In vitro, en présence de réagines d'un sujet immun, des basophiles subiront une dégranulation à l'origine du test de Shelley.

i) Les affections qui mettent en jeu l'hypersensibilité de type I sont bien connues.

- le rhume des foins, le coryza spasmodique
- l'asthme bronchique atopique
- certaines formes d'aspergillose bronchique allergique.

3. Type II

Cette hypersensibilité fait appel à des anticorps cytotoxiques ou des anticorps antitissus (classification de Gell et Coombs (114)).

Les anticorps circulants réagissent par l'intermédiaire du complément avec des antigènes cellulaires ou tissulaires pour provoquer des lésions anatomiques. Les exemples classiques sont les anémies hémolytiques, certaines glomérulonéphrites.

Dans le poumon, le syndrome de Goodpasture représente ce type avec le plus de certitude. Si les anticorps ne sont pas encore bien définis (Mc Combs (184)), les dégâts qu'ils suscitent font l'objet de nombreuses études (Beirne (24), Koffler (156), Poskitt (237), Imbasciati (144), Lewis (170)). L'union de l'antigène à l'anticorps en présence de complément acquiert une toxicité pour les tissus voisins et paraît nécessiter la présence de polynucléaires. Ils fragmentent et épaississent de façon irrégulière les membranes basales alvéolaires et glomérulaires. L'immuno-électrophorèse révèle parfaitement bien non pas des dépôts antigènes-anticorps le long des membranes basales, mais une atteinte directe des anticorps sur les tissus qui représentent les antigènes en question, et ceci en présence de complément.

L'expérimentation suggère que les deux types de basales, alvéolaires et glomérulaires, ont des similitudes antigéniques : il s'agirait donc d'une auto-agression.

De très nombreux anticorps-antipoumons sont retrouvés dans des maladies très différentes comme le cancer, la tuberculose, l'emphysème... qui n'ont rien d'auto-immunes. Ils résultent simplement des lésions pulmonaires elles-mêmes et n'en sont pas la cause (Turner Warwick (281)). D'autres anticorps n'ont même pas une spécificité d'organe comme les anticorps nucléaires.

Ainsi, la présence d'un taux élevé d'anticorps antipoumons circulants n'est pas en elle-même suffisante pour qu'une maladie auto-immune existe, encore faut-il que l'on puisse les mettre en évidence au niveau des lésions, voire reproduire expérimentalement des dégâts anatomiques identiques après transfert passif (Mc Combs (184)).

On ne sait pas la part exacte qui revient au type II dans le mécanisme de rejet des greffes.

4. Type III. Maladie des complexes immuns solubles - Phénomène d'Arthus - Hypersensibilité humorale semi-retardée.

Ces termes souvent employés les uns pour les autres ne sont pas superposables. En effet, nous verrons que la déposition des complexes immuns dans le déclenchement du phénomène d'Arthus réclame une préparation par un type I. Le caractère semi-retardé (c'est-à-dire 4 à 8 heures après le conflit) pour les lésions n'est pas évident dans nombre de formes subaiguës ou chroniques des granulomatoses exogènes allergiques, ou de vascularites allergiques. Aussi, est-ce plus par référence à un mécanisme général et à la présence d'anticorps précipitants avec formation de complexes immuns que des affections aussi diverses que celles qui suivent seront regroupées sous cette rubrique.

Ces réactions d'hypersensibilité sont définies par l'existence de complexes antigènes-anticorps capables de se déposer dans la couche sous-endothéliale des vaisseaux ou le long des membranes basales où ils joueront le rôle de stimuli.

La réaction d'Arthus est une réponse cutanée liée à la précipitation d'anticorps quand l'antigène est placé dans la peau, à condition que le sujet soit sensibilisé au préalable (4ème injection d'Arthus (13)). Cette réaction est, un oedème, un ~~...~~ et une hémorragie locale survenant quelques heures (de 2 à 6) après l'injection.

a) Les antigènes

Le poumon est atteint aussi bien quand les antigènes proviennent par voie parentérale que lorsqu'ils sont inhalés en excès (pneumopathies interstitielles 'inhalation).

Leur composition est variable : protéines diverses, composés iatrogènes, mais aussi un ensemble que l'on groupe sous l'appellation de poussières organiques allergisantes comme les poussières végétales ou organiques, des bactéries, des levures, des champignons...

b) Les anticorps précipitants - La notion de terrain

La plupart des individus soumis à ces agresseurs exogènes ou endogènes les détruiront, les neutraliseront. Certaines personnes par contre, formeront en excès des précipitines. Ces anticorps n'appartiennent pas à une classe homogène d'immunoglobuline et il s'agit non d'une structure particulière mais plutôt d'une propriété spéciale à certains anticorps de former des complexes solubles en présence de leurs antigènes correspondants (Bonnet (42)). Ce sont des IgG de préférence, parfois des IgM, voire des IgA, dont on sait que leur fragment Fc a un site de fixation tissulaire. Comment comprendre cette disposition à fabriquer des précipitines. Halpern (130) admet que l'administration d'un antigène induirait simultanément et de façon faiblement décalée dans le temps, la synthèse de plusieurs familles d'anticorps. Chacune modifierait alors la réactivité de l'animal à cet antigène selon ses propriétés (IgE, IgG précipitants, IgG neutralisants). Simultanément se dérouleront des phénomènes de compétition et sensibilisation avec fixation des anticorps et formation de complexes qui créeront des lésions dont certaines d'entre elles requerront pour se développer pleinement la coopération de deux types d'anticorps. Par exemple, pour la réaction d'Arthus, une activité réaginique de départ initie les effets des complexes immuns. On comprend dès lors qu'un fort taux d'IgG neutralisant comme l'injection de gamma-globulines au préalable, empêche l'action histotoxique des complexes selon ce phénomène de compétition.

c) La formation des complexes

- . Elle est obtenue dès que le taux d'anticorps circulant est suffisant mais les lésions tissulaires ne surviendront que si les complexes sont formés en excès modérés d'antigènes et fixent le complément. Si au contraire les anticorps sont en excès, les agrégats sont insolubles et le système réticulo-endothélial les phagocytera. Ces complexes s'établissent dans la circulation tant que l'antigène persiste à ce niveau (Mc Combs (184)). Si les antigènes sont inhalés, selon Cochrane (72), les complexes se forment par interaction d'un anticorps et d'un antigène, diffusant chacun dans la paroi qui les sépare. Le système du complément s'active alors au lieu de leurs dépôts.
- . Si les complexes immuns sont formés en équivalence d'antigènes et d'anticorps, les altérations qu'ils produiront pourront être associées à la formation de granulome d'hypersensibilité (Thibault (273)) : exemple : dans les granulomatoses exogènes allergiques.

Le déroulement des phénomènes

Ces complexes de grande taille pénètrent l'endothélium des vaisseaux et se logent le long des membranes basales des capillaires et des artérioles. A ce niveau après fixation, le complément subit une activation selon les séquences habituelles. Sans revenir sur les détails (Cf. complément), l'activation de C' 1 4 2 3 exerce un effet de contraction sur les fibres lisses, augmente la perméabilité capillaire et entraîne une agglutination des plaquettes. Les thrombi plaquettaires libèrent des amines vasoactives, histamine, sérotonine (Cochrane (71)), au simple contact des complexes immuns (Seligman (260)). L'activation de C' 5 6 7 provoque la margination des polynucléaires et leur diapédèse. Ils vont phagocyter les agrégats immuns. Les enzymes lysosomiales libérés, outre leur action protéolytique, activent le système des kinines. Ainsi se réalise la vascularite allergique avec inflammation, thrombose des vaisseaux, nécrose des structures tissulaires voisines.

Si le rôle principal est attribué aux anticorps précipitants fixant le complément, d'autres anticorps interviennent en augmentant la perméabilité capillaire et en favorisant le contact entre antigènes et anticorps (Seligman (258)). Benveniste (28) attribue ce rôle aux IgE. Même si leur taux est faible, ils suffisent à amorcer la réaction et en effet, le taux d'IgE est généralement normal dans les pneumopathies allergiques interstitielles. Toutefois, il faut reconnaître que les dosages d'IgE spécifiques de l'antigène incriminé ne semblent encore pas avoir été rapportés.

d) L'étude des lésions anatomiques

L'aspect macroscopique de la réaction étudiée par Guibert (127) se caractérise par un érythème, un oedème, un degré variable d'hémorragie et de nécrose apparaissent après une à deux heures et atteignant son maximum après huit heures, vingt-quatre heures ou même plus.

En microscopie

- Au début, l'oedème est manifeste avec infiltration de polynucléaires en périvasculaire, thromboses des vaisseaux, dégénérescence de la paroi vasculaire avec degré variable d'hémorragie, soulèvement de l'endothélium.
- Après douze heures, l'infiltration par des cellules mononucléaires venant du sang et des histiocytes locaux remplace, les polynucléaires. Aussi, la difficulté est grande pour différencier par l'examen histologique la réaction d'Arthus d'un type retardé.

D'ailleurs, dans les affections pulmonaires de ce type, la présence fréquente de granulomes signe la participation de l'hypersensibilité retardée (Basset (20), Spector (266), Eskenasy (94) car leur formation réclame des délais plus importants que l'hypersensibilité semi-retardée ne leur permettrait.

La succession des événements dans lesquels les complexes immunologiques d'antigènes et d'anticorps précipitants fixent le complément, ainsi que les altérations des vaisseaux, la participation des cellules rend compte de la lenteur avec laquelle le type III se déroule et les lésions irréversibles qu'elles créent (Guibert (127).

par technique d'immunofluorescence, on a pu révéler des agrégats comportant des IgG, des IgM ou des IgA dans les tissus vasculaires et péri-vasculaires, comme la présence de complément.

Bonnet (42) résume ainsi les caractères particuliers de ce type d'hypersensibilité de type III

- l'apparition plusieurs heures après le contact antigénique correspondant à la mise en place de la réaction inflammatoire
- le caractère nécrotique local (vascularite) et la non réversibilité absolue du processus
- l'absence de phénomènes vasomoteurs intenses et de bronchospasmes
- l'inefficacité des drogues antihistaminiques et l'influence heureuse des corticoïdes qui stabilisent la paroi lysosomiale des neutrophiles.

e) Le transfert passif de l'affection est possible par du sérum de sujet immun. C'est une hypersensibilité humorale pure.

f) Les manifestations cliniques sont polymorphes

Depuis les travaux de Pepys (225), un très grand nombre d'affections bronchopulmonaires ou plus diffuses dans l'organisme admettent pour une part plus ou moins importante dans leur déclenchement, des complexes immuns. Les pneumopathies immuno-allergiques (Molina (196)), les phénomènes d'Arthus en pathologie respiratoire (Charpin (63)), les anticorps précipitants (Biguet (33)) deviennent même une mode. Les maladies les plus caractéristiques feront l'objet d'une étude plus loin.

Toutefois, pour les pneumopathies interstitielles d'hypersensibilité (poumon de fermier...), nous voudrions revenir sur les dénominations d'aiguës, subaiguës et chroniques. Seules les formes aiguës surviennent 4 à 6 heures après l'inhalation des composés organiques avec leur évolution en dent de scie à chaque nouveau contact.

Les formes subaiguës et chroniques n'offrent pas ces caractères cliniques. Dans tous les cas, la présence de granulomes diffus dans les deux champs sous forme de miliaire traduit une hypersensibilité à médiation cellulaire. Les tests cutanés à réaction semi-retardée, parfois les tests d'inhalation, la présence de précipitines en immunodiffusion d'Outchelony ou en immunoélectrophorèse constitueront un faisceau d'arguments en faveur du diagnostic étiologique.

A côté de ces granulomatoses exogènes, d'autres affections par complexes immuns dans l'aspergillose, les vascularites de l'angéite et de la péri-artérite noueuse, certaines formes d'asthme semi-retardé (Bonnet (41), d'infiltrats labiles (Mc Combs (184), Turiaf (279), d'atteintes bactériennes comme *Hemophilus Influenzae*, *Pseudomonas*... (Turner-Warwick (281)).

5. Type IV - Hypersensibilité à médiation cellulaire. Hypersensibilité retardée selon le terme de Chase.

Etudes de Coombs (73), Mackaness (176) de l'Ucla conférence (323).

Cette réaction d'hypersensibilité est commandée par des lymphocytes sensibilisés, par leurs médiateurs, car aucune propriété anticorps circulante ne peut être mise en évidence. De même, il est admis que le complément n'intervient pas.

Pour Revillard (249), l'hypersensibilité retardée ne peut être définie que par une série de propriétés que nous nous attacherons à préciser.

"L'exemple même de cette hypersensibilité est l'allergie tuberculinique. Ce n'est pas un excellent modèle puisque l'allergène est de nature chimique incomplètement connue. Mais en raison de son importance en physiologie et de la facilité de son observation, la réaction cutanée tuberculinique a été très étudiée" (Vargues (287)).

a) Rappel du phénomène de Koch (1891) - La réaction tuberculinique.

- L'inoculation sous-cutanée de bacilles tuberculeux vivants à un cobaye neuf fait apparaître, aux alentours du 10ème - 14ème jour, un nodule, puis une ulcération, enfin une tuberculose généralisée mortelle en 2 à 3 mois.
- Par contre, chez un cobaye tuberculinisé depuis 5 à 6 semaines, la même injection produit en 48 heures une induration inflammatoire suivie d'une nécrose qui, en s'éliminant, laissera une ulcération plane temporaire. Cette différence de réponse est l'indice d'une sensibilisation vis-à-vis du bacille tuberculeux. De même, on peut mettre en

évidence cette sensibilisation par l'emploi de bacilles tuberculeux tués ou de tuberculine brute ou purifiée.

Ainsi, chez un sujet indemne de toute hypersensibilité retardée liée à un contact précédent avec le bacille tuberculeux, la tuberculine inoculée diffusera dans le derme, sans laisser de trace, car sans barrière pour la retenir.

A l'inverse, chez un sujet soumis à un contact actuel ou ancien avec le bacille tuberculeux, une infiltration dermique apparaîtra au point d'inoculation en 48 heures, comme si l'organisme sur ses gardes limite l'agresseur tuberculinique à la place de l'injection par un afflux de cellules mononuclées. Cette survenue retardée de 2 jours caractérise bien ce type d'hypersensibilité.

- b) En fait, l'hypersensibilité retardée intervient dans nombre d'affections au cours desquelles les antigènes responsables sont extrêmement variés :
Corps microbiens, viroses, mycoses, parasitoses, réactions de rejet de greffes, immunité antitumorale, maladies auto-immunes, substances chimiques protéiques ou non mais étrangères...
- c) La réaction anatomique est constituée par une infiltration de cellules lymphocytaires et monocytaires venant du sang, en un manchon périveineux, et diffusion aux alentours dans les tissus voisins à l'endroit où se localise l'antigène, sans hémorragie ou nécrose permanente cependant. Le nombre des cellules croît rapidement pendant les 24 à 48 premières heures.
- d) Le rôle des cellules sensibilisées
Ces cellules compétentes procèdent ici des T lymphocytes, seuls capables de reconnaître l'antigène après un premier contact, qu'ils fixent spécifiquement par leur immunoglobuline de surface. Cette réaction qui débute moins d'une heure après l'injection ou le contact est l'équivalent d'une réaction antigène-anticorps à la surface des cellules (Waksman (318)). Stimulés par l'antigène, les lymphocytes sensibilisés subiront une transformation blastique, une multiplication cellulaire, tandis que de nombreux médiateurs lymphocytaires seront libérés qui expliqueront bien les modifications anatomiques et le temps de latence à la constitution des lésions (Mackness (177)). On sait que le sérum anti-lymphocytaire inhibe la réaction d'hypersensibilité retardée (Waksman (318)). On admet qu'un petit nombre seulement de lymphocytes présents dans la

réaction cellulaire est sensibilisé et ordonne la réaction aux autres cellules qui infiltrent le site, par la libération de médiateurs dont nous rappellerons brièvement l'action présumée car en fait, leur rôle direct et respectif in vivo dans l'hypersensibilité retardée n'est démontré, pour Sell (262), de manière convaincante. Cet auteur juge vraisemblable qu'après contact avec l'antigène, le lymphocyte libère un facteur de chémotactisme, un facteur de stimulation, et un autre d'inhibition de migration qui servent à attirer et à fixer les macrophages au lieu de l'agression. Le nombre des cellules sensibilisées croît rapidement sous l'action du facteur de transfert de Lawrence. Sous son influence et celle d'un anticorps cytophile, serait conférée aux cellules neutres la capacité de reconnaître l'antigène. Le facteur de stimulation des lymphocytes fait croître leur nombre, le facteur de perméabilité lymphocytaire amplifiera la réaction inflammatoire par l'accumulation d'un plus grand nombre de cellules. Quant au facteur cytotoxique, il se verra attribuer les lésions tissulaires dans l'aire de la réaction et l'altération de cellules libère des enzymes lysosomiales dont les excès conduiront parfois à une nécrose ou à une caséification (Mc Combs (184)).

Mais insistons à nouveau pour dire que le mécanisme exact de l'hypersensibilité retardée dans ses fondements reste encore mal connu (Thibault (273)).

- e) Il est possible de transférer passivement une hypersensibilité retardée à un antigène donné à un sujet neuf par injection de cellules lymphoïdes provenant de donneurs sensibilisés mais non pas par le sérum de ce même sujet immunisé.
- f) Un très grand nombre d'affections comporte une hypersensibilité retardée.
- . Dans les maladies bactériennes et non seulement tuberculeuses, virales, mycosiques et parasitaires, il est fréquent d'observer des anticorps circulants et une immunité cellulaire testée par intra-dermo-réactions spécifiques. Si celles-ci donnent d'excellents tests diagnostiques, par contre elles ne sont d'aucune utilité pour indiquer une évolutivité des affections supposée.
 - . L'hypersensibilité retardée intervient également dans l'atteinte pulmonaire au cadmium, beryllium, dans le poumon rhumatoïde, les collagénoses comme la sclérodermie, la granulomatose de Wegener... de même dans les réactions de greffon contre l'hôte, la protection contre la malignité...
 - . Il est des cas où, précédant l'hypersensibilité retardée, d'autres

types sont présents :

- Dans les alvéolites allergiques extrinsèques, types I, III, IV ;
- Dans les mycoses, types I, III, IV, ou les parasitoses, types I, IV ;
- Les maladies auto-immunes, types II, IV.

A noter que le développement d'une hypersensibilité retardée suppose une aptitude qui est générale à tous les individus ou presque à l'inverse des autres types d'hypersensibilité qui n'apparaissent que chez certains individus ou en fonction de conditions bien précises, notamment lors d'un apport massif d'antigènes...

Deux questions viennent alors immédiatement :

- l'hypersensibilité retardée est-elle utile ou nuisible et quels sont ses rapports avec l'immunité cellulaire ?
- les relations entre hypersensibilité retardée et formation des granulomes d'hypersensibilité.

g) L'hypersensibilité retardée est-elle utile ou nuisible ?

Cette question ne peut se séparer de l'étude des relations hypersensibilité retardée - immunité cellulaire.

Sans vouloir entrer dans le détail de la tuberculose, il faut dire que c'est par elle que nos connaissances ont pu progresser dans ce domaine.

- L'hypersensibilité retardée est à l'origine de la caséification, de la liquéfaction des masses, phénomènes qui provoquent une extraordinaire multiplication du bacille tuberculeux (Gernez-Rieux (116)).

Il en est de même pour les réactions exsudatives péricocales, de l'érythème noueux, des polyarthralgies. L'apparition de la nécrose caséuse exige au moins le délai d'acquisition de l'hypersensibilité tuberculeuse. Une tuberculose sans allergie serait une granulomatose lente et progressive sans réaction locale, focale ou générale, sans cavité, sans nécrose et sans poussée successive (cité par Lemenager (169)).

- A l'inverse, des arguments plaident en faveur d'une allergie étroitement liée aux réactions immunitaires de défense dont témoignent pour Lemenager (169) :

- le parallélisme entre la résistance spécifique et l'hypersensibilité spontanée ou acquise par vaccination et l'on sait la division par 2 ou 3 du risque tuberculeux chez les sujets soumis au B.C.G. ;

- . l'immunité de surinfection déterminant le processus abortif de la seconde inoculation dans le phénomène de Koch ;
 - . le rôle inhibiteur et limitatif sur l'infection, des phénomènes de thromboses et d'exsudations fibrineuses périfocales.
- En fait, l'hypersensibilité et la résistance ne sont pas liées entre elles. Si par commodité durant près d'un siècle ces deux notions furent confondues, actuellement hypersensibilité et immunité sont deux aspects nettement séparés et de nombreux faits le démontrent :
- . l'injection de bacilles tués provoque des réactions tuberculiques positives sans conférer une immunité ;
 - . inversement, une désensibilisation par des injections répétées de tuberculine négative l'allergie en respectant l'immunité ;
 - . certains médicaments bloquent les réactions allergiques et maintiennent l'immunité ;
 - . mais, chez certains sujets ayant une hypersensibilité tuberculique positive, l'administration de B.C.G. à fortes doses et répétée par voie buccale, négative les réactions tuberculiques tout en renforçant l'immunité (non spécifique au minimum) selon les travaux d'auteurs brésiliens.
- Qu'en est-il du cas particulier de l'anergie ?
- . Soit il s'agit d'une atteinte tuberculeuse massive avec extension à l'appareil lymphatique et dépression du système immunitaire des T lymphocytes,
 - . Soit elle survient au cours de certaines maladies et la suppression de cette hypersensibilité, comme au cours de la rougeole, est isolée sans que la réaction contre le bacille tuberculeux n'apparaisse véritablement modifiée.
 - . Les néoplasies majeures ou évolutives dépriment volontiers à la fois l'immunité cellulaire et l'allergie et l'on sait que la réapparition de cette dernière serait le signe d'une meilleure défense, entendons par là de l'immunité.
 - . Enfin, les corticoïdes semblent déprimer plus l'immunité cellulaire que l'hypersensibilité.

Ainsi, si très souvent liée à l'immunité cellulaire, l'hypersensibilité de test plus facile en est un bon reflet, il ne faut pas méconnaître les possibles dissociations. Les méthodes d'étude que nous citerons à la fin de ce chapitre s'appuieront sur ces notions.

h) Seconde question : relation entre l'hypersensibilité retardée et la formation des granulomes d'hypersensibilité.

Plusieurs auteurs séparent nettement ces deux aspects (Epstein (93), Sell (262)), là aussi différents bien qu'il y ait des similitudes. En effet, la constitution de la réaction granulomateuse est beaucoup plus tardive (car elle demande plusieurs semaines à plusieurs mois) que l'hypersensibilité retardée aisément évidente en 2 à 4 jours.

- . Si le rôle de défense est certain, par contre le rôle biologique des granulomes est mal connu. Ils se forment en réponses qui toutes ne dépendent pas d'une hypersensibilité retardée, notamment à une substance soluble en faible quantité, ou à une réaction d'hypersensibilité à un antigène soluble, ou à un corps étranger.
 - . Les granulomatoses peuvent même être induites expérimentalement par injection d'adjuvant complet de Freund (Basset (20)). Les localisations sont dans les zones périfonchovasculaires, juxta-vasculaires et sous-pleurales, et les lésions voisines de celles de la sarcoïdose ou des granulomes d'hypersensibilité avec leurs réactions en couronne, grandes cellules réticulo-endothéliales comprenant des phagocytes, histiocytes, cellules épithélioïdes, cellules géantes, volontiers des lymphocytes en périphérie entourés d'une plus ou moins grande réaction fibroblastique et conjonctive.
- Bien sûr ces granulomes sont également présents dans la tuberculose, la silicose, des parasitoses, des mycoses...

La figure 20 tente de regrouper les différentes notions établies à propos des types d'hypersensibilité.

Encore une fois, insistons sur le fait que cette classification, par certains aspects, est arbitraire, qu'elle ne se superpose pas entièrement avec les affections qui sont groupées dans chaque cadre, et qu'il est probable qu'un jour prochain, en fonction de nouvelles techniques plus précises, de connaissances plus approfondies, on sera à même de la modifier.

Ce n'est que par mesure didactique que nous conserverons la schématisation de Gell et Coombs. 1968 2ème édition (114).

6. Les phénomènes de tolérance

Etudier les phénomènes de tolérance dans les mécanismes de défense du poumon paraît contradictoire. Notre propos voudrait rappeler que certaines affections pulmonaires sont en relation ou ont pour conséquence des déficits du système

Figure 20

LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE

	Type I	Type II	Type III	Type IV
	Hypersensibilité immédiate Réaginique	Anticorps cyto-toxiques Acps anti-tissus	Hypersensibilité semi-retardée	Hypersensibilité retardée
Chronologie	0 à 30 mn		30 mn à 4 h	18 h à 40 h
Manifestations générales	Choc anaphylactique	A. hémolytique	Maladie sérique voisine des phénomènes d'Arthus	Choc tuberculinique
Anticorps	- Réagines IgE - exceptionnel ^t des IgG (?)	Cytotoxiques Antitissus en présence de complément C'	Précipitines IgG surtout, (IgM, IgA) en présence de complément	Cellulaires lymphocytes circulants sensibilisés T lymphocytes
Macros-copie	Bronchoconstriction + érythème + oedème	Lyse cellulaire	Voies aériennes périphériques + Hémorragie + nécrose	nodule induré
Histologie	Réaction à polynucléaires éosinophiles	Ex : altération des membranes glomérulaires et alvéolaires	Thrombose vasculaire + nécrose avec polynucléaires	Infiltration lymphocytaire et histiocytaire Granulome
Transfert	Par sérum	Par sérum exceptionnel ^t (?) + svt par cell.	par sérum	Par cellules lymphoïdes sensibilisées
Médiateurs	<u>Libération de médiateurs actifs</u> - Histamine - Slow Reactive Substance - A - Bradykinine - Sérotonine ...	?	non individualisés n'interviennent pas directement ?	Libération de médiateurs : • <u>Migration Inhibiteur Factor</u> • <u>Lymph Node Permeation Factor</u> • fact. de chémotactisme • fact. de stimulation lymphocytaire • fact. de transfert • fact. cytotoxique
<u>Type de maladie</u>	1. <u>Asthme allergique.</u> 2. <u>Certaines aspergilloses bronchiques</u>	1. Maladies auto-Immunes 2. Syndrome de Goodpasture 3. Rejet de Greffe ?	1. <u>Granulomatoses exog. allergiq.</u> 2. Aspergilloses 3. Asthme allerg. semi-retardé 4. Vascularités allergiques	1. <u>Tuberculose</u> 2. <u>Sarcoïdose</u> 3. <u>Allergies microb.</u> 4. <u>Kyste hydatique</u> 5. La plupart des IDR 6. Bactéries et virus 7. Silicose, berylliose

lymphoïde, T lymphocytes en particulier, que ce soit dans l'immuno-suppression, le cadre général des néoplasies.

La tolérance pourrait se définir comme la perte par l'organisme de la capacité de réagir immunologiquement à des substances ou à des cellules antigéniques dans les conditions usuelles (Renoux (245)). Cette incapacité s'applique soit à un seul antigène ou groupe de mêmes antigènes dans la tolérance spécifique, soit plus globale pour tous les antigènes quels qu'ils soient dans la tolérance non spécifique, qu'elles soient naturelles ou acquises.

Il est admis que dans les conditions habituelles l'organisme ne s'immunise pas contre ses propres constituants alors qu'ils sont eux-mêmes doués de propriétés antigéniques. Lorsque les récepteurs de surface des lymphocytes sont synthétisés et correspondent à un auto-antigène, le clone engagé prématurément dans une réaction immune se verra détruit immédiatement ; et ainsi les substances, les cellules ou les composés antigéniques en général, présentés à un stade initial de ce que l'on appelle l'indifférenciation immunologique, c'est-à-dire pendant la vie in utero et durant les premiers jours de la vie pour la seule immunité humorale, seront tolérés toute la vie. Inversement, dès la maturité, c'est-à-dire dès la mise en place du système lymphoïde compétent, tout nouveau composé antigénique présenté, risquera d'être reconnu comme étranger et l'organisme bien sûr s'immunisera contre lui.

a) La tolérance spécifique ne s'exerce que vis-à-vis d'un ou de quelques antigènes.

Elle est induite par la constitution particulière de certains antigènes, leurs très fortes ou très faibles doses, leur composition chimique simple, leur voie d'introduction. Cette tolérance sera rare pour les antigènes cellulaires.

En revanche, elle sera rompue par l'injection de substances antigéniques voisines d'une autre tolérée (antigènes artificiels qui changent la protéine porteuse, ou des haptènes), ou par le transfert de cellules lymphoïdes sensibilisées d'un sujet immun. Après l'action destructrice des cellules lymphoïdes, il serait possible de rompre la tolérance et de créer ultérieurement une immunisation. Enfin, la tolérance est rompue par l'injection de l'adjuvant de Freund couplé à l'antigène toléré (Vargues (287)).

Comment interpréter ces faits ?

Tolérance et immunité paraîtraient se situer au niveau des macrophages. Mitchison repris par Sell (262) admet que selon une certaine dose et constitution physique de l'antigène, celui-ci serait d'abord capté par les

macrophages puis s'en suivraient les étapes macrophages - petits lymphocytes que nous avons déjà décrites.

Au contraire, si l'antigène est très diffusible ou à des doses faibles ou très fortes, l'atteinte du lymphocyte provoque le blocage de ses sites récepteurs et la tolérance apparaît (!).

Pour Burnet, la prolifération clonale de la cellule lymphoïde stimulée est abolie.

- b) La tolérance non spécifique concerne toutes les populations lymphoïdes de l'organisme avec dépression globale de la surveillance immunologique pour tous les antigènes ou la majorité d'entre eux.

Elle apparaît lors de la destruction des organes lymphoïdes primaires comme la thymectomie néonatale, le drainage du canal thoracique, la thérapie par le sérum antilymphocytaire, ou par traitement immuno-dépresseur avec irradiation, cobalthérapie, agents alkylants ou anti-métaboliques. Les corticoïdes agiraient soit par l'intermédiaire de la dépression macrophagique, soit par leurs propriétés anti-inflammatoires et soit enfin par leur dépression du système lymphoïde.

Il faut dire que rarement nous arrivons à obtenir des phénomènes de tolérance complète et prolongée, et que tous les degrés existent entre l'immunité adaptée et la dépression totale, et que ces états intermédiaires ne sont pas sans risque pour la protection de l'organisme humain ou animal.

- c) Certains sujets auront une dépression de leur système lymphoïde par immaturité congénitale, soit avec atteinte de la cellule souche, comme dans le syndrome immunodéficitaire mixte, soit avec une atteinte prédominante de lignée des T lymphocytes.

- d) L'auto-immunité.

L'organisme tolère ses propres antigènes, (rappel sur les clones détruits ou interdits).

La modification de ces mêmes antigènes, de façon même minime sous l'influence de l'âge, d'une agression, d'un composé chimique voisin, les fait apparaître comme étrangers. La dérèglement des clones interdits conduira à l'immunisation et en conséquence à une auto-agression.

La compréhension des maladies auto-immunes nécessite une définition beaucoup plus dynamique qu'une simple auto-agression trop contemplative, sur laquelle nous reviendrons lors de la question : existe-t-il des maladies auto-immunes bronchopulmonaires ?

e) Dans le cas des tumeurs malignes, l'organisme tolère la présence et le développement en dehors de l'homéostasie, des cellules néoplasiques. Ceci suppose une surveillance immunologique défaillante et par conséquence logique, on tente en clinique de la renforcer au maximum, notamment dans sa défense non spécifique, macrophagique par exemple, tout autant qu'immunitaire spécifique.

A l'inverse, lors de greffe, la tolérance est l'objectif à atteindre par les moyens chimiques ou biologiques, comme le sérum antilymphocytaire, pour éviter que le tissu lymphoïde ne s'organise en agresseur et ne provoque le rejet du greffon. Ce sujet particulier est hors de notre travail.

D. Les méthodes de diagnostic immunologique dans les affections broncho-pulmonaires : abords synoptiques

Nous synthétisons ci-dessous les moyens offerts au clinicien pour étayer son diagnostic, de même que nous rapportons également les techniques plus perfectionnées, moins courantes qualifiées de "recherche" par DELMAS-MARSALET (322). Nous divisons artificiellement en défense humorale et en défense cellulaire par souci didactique, bien que dans cette division l'arbitraire soit grand et que des méthodes relèvent des deux à la fois, comme le test de transformation lymphoblastique autant utilisé dans l'allergie immédiate, semi-retardée que l'hypersensibilité cellulaire retardée.

I. L'interrogatoire

Enquête, séméiologie, épidémiologie.

II. Mise en évidence de l'agresseur antigénique

Corps microbiens, bacilles tuberculeux, corps fongiques, micropolyspore, autres pneumallergènes ...

III. Méthodes de diagnostic mettant en jeu la défense humorale

Nous renvoyons à la figure 21.

D'autres tests en association

- tests cutanés intradermiques avec les allergènes

dans l'hypersensibilité réaginique (fixations des anticorps aux cellules) et semi-tardive (anticorps circulants et précipitants).

- tests d'anaphylaxie cutanée passive de Praunitz Kustner

dans le type I.

- les tests de provocation ou épreuve de suppression réadmission (inhalation d'antigène spécifique)

dans les types I et III.

EXPLORATION DE L'IMMUNITE HUMORALE

	Exploration de dépistage	Investigations compl ^{res}	Examens de "recherche"
Etude des Immuno-globulines	<ul style="list-style-type: none"> ◦ <u>Electrophorèse</u> des protéines sériques ◦ <u>Immunoélectrophorèse</u> avec antisérum anti IgL ◦ <u>Immunoélectrophorèse</u> recherche des précipitines spécifiques ◦ <u>Double diffusion</u> en gelose (Outcherlony) ◦ <u>Dosage radio-immunologiques</u> des IgE 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Etudes des immuno-globulines dans les <u>sécrétions</u> (IgA...) ◦ <u>Dosage quantitatif</u> des immunoglobulines (Mancini) ◦ <u>RAST</u> dosage des IgE spécifiques 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Etude des isotypes allotypes d'immunoglobulines ◦ Enquête immunologique familiale.
Etude diagnostique des anticorps spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Réaction de précipitation, agglutination, déviation complément... neutralisation... ◦ <u>Immunofluorescence</u> ◦ Titre des anticorps après vaccination ◦ antistaphylolysines ◦ antistreptolysines 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Etude dynamique de la réponse à une stimulation antigénique provoquée (Divasta...) ◦ Recherche d'<u>auto-anticorps</u> par immunofluorescence indirecte (antinoyau, mitochondrie, muscle lisse...) 	
Etude de la production d'anticorps. Echelon cellulaire.			<ul style="list-style-type: none"> ◦ Mise en évidence des IgL dans les cellules lymphoplasmocytaires
Etude du sérum du malade		<ul style="list-style-type: none"> - sur des lymphocytes de gens normaux <ul style="list-style-type: none"> ◦ cytotoxicité ◦ agglutination - tests de dégranulation de Basophiles de Shelley 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Production "in vitro" d'IgL par culture de cellules immunologiques. ◦ Production d'anticorps par les lymphocytes : techniques de plages d'hémolyse.

FIGURE 21

- le dosage de l'alpha 1 - antitrypsine ; voire la détermination des phénotypes, du système des Pi
- le dosage du complément (fraction C'3)
- l'histaminémie, le pouvoir histaminopexique du sérum.

IV. Méthodes de diagnostic mettant en jeu la défense cellulaire

Rapportées dans la figure 22.

METHODES DIAGNOSTIQUES METTANT EN JEU LA DEFENSE CELLULAIRE

Exploration de dépistage	Exploration complémentaire	Examen de "Recherche"
<p><u>Intradermo-réaction</u></p> <p>Tuberculine brute ou purifiée</p>	<p><u>Intradermo-réaction</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - à la candidine - la streptokinase - l'histoplasmine <p><u>Hypersensibilité cutanée induite par</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - le Dinitrochlorobenzène D.N.C.B. - le Dinitrofluorobenzène D.N.F.B. 	
<p>Eosinophilie Leucocytose</p>	<p>Etudes des leucocytes en survie : Dysphagocytose</p>	<p>Idem pour les macrophages alvéolaires</p>
<p>Comptage des lymphocytes</p>		<ul style="list-style-type: none"> - test d'inhibition des macrophages (M.I.F.) - facteur de transfert - autres lymphokines - transfert passif de lymphocytes - cytotoxicité des lymphocytes pour des cellules-cibles possédant l'antigène
<p>Test Transf. Lymphoblast. (T.T.L.)</p> <ul style="list-style-type: none"> - en <u>présence de mitogènes non spécifiques</u> . P.H.A. 	<p>T.T.L.</p> <ul style="list-style-type: none"> - en <u>présence de mitogènes non spécifiques</u> . Pokeweed, S.A.L. . Anticorps anti-IgL - en <u>présence de mitogènes spécifiques</u> : les antigènes responsables 	<p>T.T.L. avec incorporation de thymidine Tritiée</p> <ul style="list-style-type: none"> - en présence de P.H.A. - en culture mixte
	<p>Test des Rosettes naturelles de Biozzi.</p> <p>Immunocytoadhérence</p>	

FIGURE 22

V. ILLUSTRATIONS DES FACTEURS GENETIQUES DANS LES MECANISMES DE DEFENSE DU POUMON

S'il est vrai que le rôle du tabac, de la pollution atmosphérique sont indéniables, on peut se demander si dans nombre d'affections respiratoires chroniques il n'existe pas une prédisposition génétique.

Pour reprendre le plan adopté jusqu'à présent, c'est essentiellement pour les moyens :

- mécaniques : le mucus avec la mucoviscidose,
- biochimiques : le déficit en alpha 1 antitrypsine,
- cellulaires : les dysphagocytoses,
- immunologiques : les déficits de l'immunité humorale (a ou hypogammaglobulinémies), et de l'immunité cellulaire (alymphophtisies), combinés à des degrés variables.

A. La mucoviscidose

La plus fréquente des maladies à transmission héréditaire, d'expression pluriviscérale chez les homozygotes, elle touche le système glandulaire muqueux et séreux dans son ensemble (Dutau (92)) ; elle associe des sécrétions excrines particulièrement épaissies à un déficit pancréatique externe.

1. Les manifestations cliniques sont aussi disparates qu'une bronchopathie chronique, une sclérose évolutive du pancréas.

La précocité du diagnostic et du traitement a permis dans les formes homozygotes une espérance de vie jusqu'à l'adolescence.

- Chez le nouveau-né, le tableau est celui d'un ileus méconial, d'ictère par rétention post-néo-natal, de détresse respiratoire aiguë souvent mortelle.
- Chez le nourrisson chez lequel s'expriment de 80 à 90 % des formes de la maladie, surtout vers deux à trois mois, apparaissent des manifestations broncho-pulmonaires traînantes, des selles fréquentes, abondantes et graisseuses, un retard pondéral.
- Chez l'enfant, la forme est plus volontiers à type de D.D.B.
- Quant aux formes de l'adulte, à révélation tardive, elles sont de réalité encore discutée.

2. Les lésions anatomo-pathologiques

Pour le pancréas sont connues sous le terme de fibrose kystique.

Pour le poumon, ce sont des lésions diffuses, aspécifiques, liées directement à l'anomalie des sécrétions bronchiques et à la surinfection : mucopus obstruant les conduits, plages d'hypercrinie des glandes bronchiques, zones

d'atélectasie et d'emphysème.

En fait, tous les organes sont atteints à des degrés divers.

3. Le diagnostic repose pour Di Sant Agnese sur au moins deux des quatre symptômes qui suivent :

- la notion d'une tare familiale avec des enfants décédés dans des manifestations analogues,
 - l'existence d'une atteinte pulmonaire chronique et rebelle,
 - la mise en évidence de signes de déficit pancréatique externe,
 - et la recherche d'une anomalie sudorale pratiquée par le test à la sueur : hyperconcentration en Na, Cl, K des sécrétions externes de ces malades.
- + L'étude du mucus dans des cas expérimentaux apporte des éléments intéressants (Havez (133)). Pour cet auteur, la complexité du mucus ne permet pas d'affirmer une véritable hyperviscosité plus élevée. Les anomalies majeures portent sur l'effondrement des protéoglycannes de sécrétions, alors que les mucines acides (sialo et sulfomucines) apparaissent abondantes. Pour Havez, le caractère général de l'affection est de toucher toutes les cellules ayant un potentiel de synthèse des protéoglycannes.
- + Si dans le sérum les immunoglobulines, notamment les IgA, sont élevées globalement, dans les sécrétions bronchiques on note une fréquente baisse des pièces sécrétoires des IgA-S.

4. Etude pathogénique et génétique

Les perturbations du mucus sont jugées responsables de la plupart des symptômes et des complications ; il empêche le jeu ciliaire, favorise l'obstruction bronchique propice aux infections qui entraîne à son tour une hypersécrétion et rapidement le cercle vicieux est créé.

L'isolement d'un facteur sérique protéinique qui inhiberait la réabsorption de sodium par les canaux excréteurs des glandes (cité par Hennequet (137)) oriente vers une pathologie de sécrétion-absorption par des phénomènes dits "de membrane".

Le caractère héréditaire se transmet selon un mode récessif autosomique avec une fréquence de un pour 2000 naissances pour les homozygotes. C'est donc bien la plus fréquente des maladies génétiques. La fréquence des hétérozygotes se situe à 5 % de la population générale. Mais il faut bien préciser que cette anomalie génétique ne peut encore être assimilée à une déviation métabolique ou à un déficit enzymatique (Hennequet (137)).

Des formes dégradées de la maladie rencontrées chez les hétérozygotes favoriseraient l'apparition de la bronchite chronique (Voisin C. 309)

B. Déficit en alpha 1 anti-trypsine

C'est depuis vingt seulement que Jacobson a redécouvert que le sérum de sujet normaux inactive les enzymes protéolytiques, phénomène déjà décrit par Hildebrant en 1893 pour la trypsine. Or les malades qui ont un déficit complet présentent des lésions d'emphysèmes diffus avec une fréquence significative.

1. L'alpha 1 antitrypsine a déjà été définie dans les moyens biochimiques de défense (page 19).

Elle migre pour sa plus grande part avec les alpha 1 globulines dont elle constitue 90 %.

De ses différentes actions, nous avons retenu (Bousquet (43) :

l'inactivation des enzymes protéolytiques bactériennes, des leucocytes altérés, voir du lysozyme, inhibition tryptique mais aussi chymotryptique, contre l'élastase, la collagénase, la plasmine, la thrombine, les diverses protéases d'origine fongique ou leucocytaire. Dans ce sens lui est attribué un rôle protecteur contre les dégradations parenchymateuses et vasculaires.

La synthèse hépatique de tout ou partie de l'alpha 1 antitrypsine ne doit pas faire oublier celle sécrétée.

2. Manifestations cliniques en rapport avec un déficit.

Laurrel et Eriksson, en 1963, découvrent que les porteurs du déficit sérique majeur sont le plus souvent des emphysemateux.

Actuellement, on admet que 5 à 10 % des cas d'emphysème sont rapportés à cette tare ; emphysème grave, de type panlobulaire (diffus primitif) (Brun (48), retrouvé parfois dans la même famille, débutant tôt (15 à 35 ans), sans être précédé d'épisodes bronchitiques, prédominant au niveau des lobes inférieurs et s'accompagnant fréquemment d'amaigrissement (Lebeau (163). Les sujets sont les "Pink Bloaters" des auteurs anglosaxons signifiant par là des gaz du sang longtemps normaux ou en hypoxie isolée. Les hétérozygotes feraient un emphysème à un stade plus tardif (après 50 ans. On comprend donc l'intérêt du dépistage sur les grandes séries (Vidal (293).

3. Les méthodes diagnostiques utilisent l'électrophorèse simple en gélose, l'immunodiffusion radiaire de Mancini, plus volontiers que l'immuno-électrophorèse spécifique ou des techniques qui leur sont dérivées et améliorées par les auteurs suédois. Selon la technique, le déficit intermédiaire atteint 60 % de la normale (qui est de 1,2 à 2 mg/ml), le déficit bas de 10 % de la normale. Pour compléter les dosages, on précisera la tare par l'étude des phénotypes (voir plus loin).

4. La pathogénie reste encore obscure, aussi faut-il tout faire pour éviter l'aggravation de facteurs extérieurs comme le tabac, les surinfections bronchiques.

Plusieurs hypothèses ont été émises dont deux méritent mention : (Bousquet (43))

- Pour les uns, la maladie pulmonaire est due à l'action destructrice des enzymes protéolytiques libérées constamment dans le poumon et anormalement inactivées.

- Pour d'autres, il y a perte de l'élasticité pulmonaire par défaut d'inhibition de l'élastase, qui alors détruit plus librement les fibres élastiques.

5. L'anomalie génétique se transmet selon un mode récessif, c'est-à-dire que seuls les homozygotes ont un déficit complet (Eriksson) ou selon un mode codominant pour Fagerhol (96).

Le gène de l'alpha 1 antitrypsine présente de nombreux allèles ou variantes dont l'ensemble est appelé par Fagerhol : Protease Inhibitor System ou système Pi.

Par des dosages immunochimiques, neuf gènes allèles sont répertoriés à partir de 18 phénotypes. L'allèle Pi^Z en variante ZZ correspondant à l'homozygote, de même Pi^S pour SS... ; MS étant hétérozygote.

De nombreux points obscurs demeurent car :

- Les individus porteurs de la tare homozygote n'ont pas tous de troubles bronchopulmonaires ;

- D'autre part, le risque de la tare statistiquement faible contraste avec la fréquence des bronchopneumopathies chroniques au cours desquelles les taux sériques sont habituellement normaux sinon légèrement augmentés (Geisler (113));

- C'est peut-être pour cela qu'il faudrait définir, à côté des alpha 1 antitrypsines, le rôle d'autres protéines alpha 1 inhibitrices, ainsi que le rôle exact des alpha 1 antitrypsines sécrétées localement dans les

bronches, indépendamment de celles qui ont transsudé.

C. Le déficit de la bactéricidie leucocytaire. Tare constitutionnelle de la lignée phagocytaire.

La granulomatose chronique ou septique familiale, seul exemple que nous prendrons, illustrera le trouble génétique de la macrophagie.

Individualisée récemment, cette exceptionnelle maladie survient chez le jeune garçon : il est sujet à des infections répétées, soit ganglionnaires, soit cutanées, pulmonaires, hépatiques, d'évolution souvent mortelle.

On relève la fréquence importante de micro-organismes intercurrents comme le candida dans ces affections.

L'étude immunologique confirme que les immunoglobulines sont à des taux normaux ou augmentés, les tests d'hypersensibilité retardée non perturbés. Il s'agit d'un dysfonctionnement phagocytaire présent à la fois chez les polynucléaires et les macrophages en général. Les premiers temps de la phagocytose se déroulent normalement : chimiotactisme, opsonisation et ingestion des bactéries (Gaudier (112)), mais le défaut de bactéricidie rend compte de la persistance de vie chez certaines bactéries ingérées. En effet, il existe un caractère sélectif du déficit leucocytaire vis-à-vis de certains germes (Vilde (297)).

La bactéricidie est sous la dépendance entre autres d'un système myélo-peroxydase - H_2O_2 . Le nombre de systèmes enzymatiques mis en jeu permet de comprendre que de nombreux sites métaboliques peuvent être en défaut (Douglas (88)). Mais dans cette maladie, la nature exacte du déficit enzymatique reste ignorée, alors que par contre, dans une maladie voisine, a été mis en évidence chez des filles un défaut de glutathion peroxydase.

D'ailleurs "in vitro" deux tests permettent l'approche diagnostique :

- la dépression de la consommation d'oxygène des leucocytes,
- l'étude du pouvoir bactéricide des polynucléaires (Gaudier (112)), en présence de diverses bactéries, divers champignons.

Cette affection héréditaire, liée au sexe, est autosomique récessive, et donc ne s'exprime que chez les homozygotes, ce qui sous-entend une fréquence non négligeable des porteurs de la tare.

A côté de cette maladie, de très nombreuses autres procèdent également d'un dysfonctionnement phagocytaire héréditaire par de probables anomalies soit dans l'existence, soit dans le fonctionnement enzymatique.

D. Déficit de l'immunité humorale et cellulaire (Table Ronde (322)).

1. Des carences immunitaires sont évoquées (Leveque (322))

- Chez l'enfant, devant des infections respiratoires à répétition, aussi bien des voies hautes que bronchopulmonaires, une entérocolite aiguë, une pyodermite rebelle, dont les agents infectieux responsables appartiennent à tous les groupes : pneumocoque, staphylocoque, viroses, sans oublier le pneumocystis carinii et les candida.

Dans d'autres cas, on a affaire à des manifestations atypiques ou trompeuses. A cet âge, les carences portent aussi bien sur les cellules (ex : l'alympocytose congénitale) qu'humorales (ex : l'agammaglobulinémie de Bruton).

- Alors que chez l'adulte, les descriptions se limitent essentiellement aux hypogammaglobulinémies, à rechercher devant une bronchorrhée chronique avec ou sans broncheectasies, des pneumopathies, pleurésies, affections O.R.L. récidivantes ou désespérantes dans leur durée.

2. Les explorations para-cliniques ont fait l'objet des figure 21 page 89, et 22 page 91.

3. Classification des syndromes de déficit immunitaire primitif (Seligmann (322)).

Nos connaissances sur le système immunitaire permettent de distinguer deux séries de syndromes immuno-déficitaires, selon que l'atteinte intéresse la lignée thymo-dépendante (T lymphocytes) ou la lignée médulo-dépendante (B lymphocytes).

Nous avons signalé déjà la coopération entre les deux types de filières qui rend compte de l'association fréquente au cours d'une même maladie des deux types de déficits (Seligmann) et de la gravité du pronostic à court terme pour certaines maladies dès l'installation d'une infection broncho-pulmonaire par exemple.

a) Les déficits de l'immunité humorale par atteinte de la lignée des B lymphocytes.

- L'agammaglobulinémie (Maladie de Bruton).

Chez les garçons, cette maladie héréditaire récessive liée au sexe contraste avec une immunité cellulaire normale; il n'y a pas de formation d'anticorps circulants ni de plasmocytes.

- Certains déficits dissociés en immunoglobulines : dysgammaglobulinémie ou hypogammaglobulinémie avec l'absence isolée d'IgA dont la carence dans les sécrétions locales bronchiques est particulièrement grave, ou bien déficit en IgG et IgA avec augmentation nette des IgM.

- b) Déficit prédominant de la lignée des T lymphocytes avec le syndrome de Di George. Cette embryopathie vraisemblable entraînant un défaut de développement des 3e et 4e arcs bronchiaux (absence complète, de plus, de thymus et de parot.) voit une atteinte très marquée de l'immunité cellulaire.
- c) Les syndromes immuno-déficitaires mixtes probablement par atteinte de la cellule souche du système immunitaire, groupe dans lequel on retrouve
- l'agammaglobulinémie alymphocytaire de type Suisse (état récessif autosomal ou lié au sexe qui conduit à la mort avant la fin de la deuxième année)
 - le syndrome de Gitlin (déficit primitif avec lymphopénie)
 - auxquels est rattaché le syndrome de Nezeloff (210) déficit de l'immunité cellulaire presque pur : alymphocytose avec IgG normales (en fait, il existe fréquemment des déficits discrets des immunoglobulines).
- d) Les syndromes immunitaires complexes avec
- l'ataxie telangiectasie
 - le syndrome de Wiskott-Aldrich (déficit notamment des anticorps polysaccharidiques qui interviennent dans la lutte anti-microbienne et virale ; maladie récessive liée au sexe).

Logiquement, on peut penser qu'à côté d'états pathologiques franchement caractérisés, il doit exister chez nombre d'individus, des déficiences plus minimes, passagères ou définitives, qui expliquent le caractère "capricieux des susceptibilités individuelles" vis-à-vis de l'infection(322).



La présentation des moyens de défense en mécaniques, biochimiques, cytologiques et immunologiques, donne une impression statique, morcelée. Encore une fois, insistons pour dire qu'elle n'a qu'une valeur schématique pour clarifier les faits. En effet, seule importe une conception dynamique ; ces moyens ne travaillent pas isolés mais en interrelation permanente, intégrés qu'ils sont pour une efficacité adaptée.

Pour tenter de conclure ce chapitre sur les moyens de défense, nous ne pouvons que nous rapporter à la figure 23 établie d'après Green "in defense of the lung" (125). Celle-ci schématise des poumons situés sous un parapluie de défense les protégeant contre l'environnement.

Chaque individu est caractérisé PAR SON PROPRE PARAPLUIE. Et aucun ne possède un équipement à l'abri de critiques, soit par défaut congénital en enzymes cellulaires, en produits de sécrétions ou en autres fonctionnements, soit par défaut acquis lors des variations métaboliques générales de l'individu comme dans une maladie aiguë ou chronique, par exposition trop prolongée aux particules agressives de l'environnement.

Dans son article, cet auteur explique ainsi les variations individuelles de susceptibilité aux différents agents de l'environnement et par là-même les variations individuelles d'expression de la maladie.

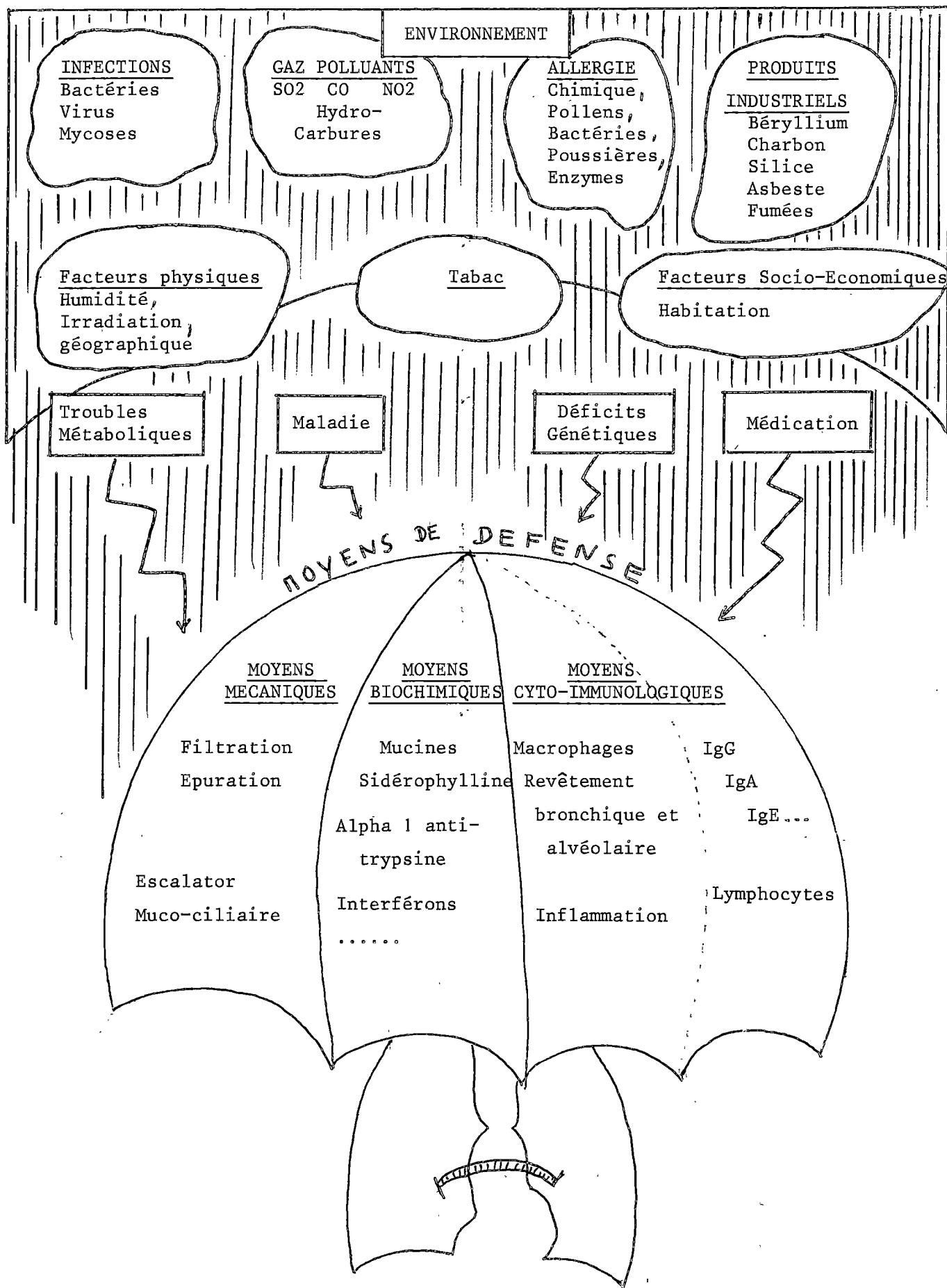


Figure 23. Représentation schématique de la lutte entre les facteurs d'environnement et les défenses de l'hôte. D'après Green (125)

CHAPITRE II

LES AGRESSEURS BRONCHO-PULMONAIRES

Il n'est pas dans notre intention de traiter toute la pathologie broncho-pulmonaire. Pour présenter clairement ces notions, il ne suffit pas de garder l'angle de vision qui nous a conduit jusqu'ici, trop schématique car :

- un même agresseur procède souvent de plusieurs manières pour produire des dommages (voie d'introduction, qualité, quantité, synergie avec d'autres...)
- un même agresseur souvent met en jeu un ou demultiples mécanismes de protection dont nous avons tenté d'exposer l'intérêt et les limites
- l'expression d'une pathologie sous son aspect clinique univoque peut relever de plusieurs agresseurs, de la faillite de tel système de défense ou de leurs associations défectueuses.

Dans nos généralités concernant cette étude, nous avons laissé entrevoir que de par sa fonction et sa constitution, le poumon est soumis à des agressions exogènes aérogènes, ou endogènes (rôle de filtre vasculaire du poumon et d'émonctoires pour de nombreuses substances), ou agresseurs non déterminés avec précision comme les maladies de système, les maladies dites par auto-agressions, les néoplasies.

Bien souvent, un même type d'agresseur procèdera aussi bien par atteinte exogène qu'endogène (bactéries, virus...). Nous tenterons d'atténuer au maximum ce caractère catalogue, panoramique touche-à-tout d'affections juxtaposées en ne gardant qu'un petit nombre d'agresseurs assez typiques que nous schématiserons, et en négligeant volontairement les autres.

.../...

PLAN D'ETUDE DU CHAPITRE II

POUMON ET AGRESSEUR EXO OU ENDOGENE

- I. Les poussières minérales
- II. Les affections bactériennes et virales
- III. La pathologie mycotique
- IV. Les poussières allergisantes et immunisantes - Réponse parenchymateuse.
- V. Les parasitoses pulmonaires
- VI. L'agression bronchique exogène ou endogène
- VII. L'agression iatrogène du poumon.

POUMON ET AGRESSEUR NON DÉTERMINÉ

- VIII. La sarcoïdose
- IX. Existe-t-il des maladies par auto-agression ?
L'auto-immunité.
Place du syndrome de Goodpasture, des collagénoses et des états apparentés.

POUMON ET AGRESSIONS EXOGENES (AEROGENES) ET ENDOGENES

I. LES AGRESSIONS PAR POUSSIÈRES MINÉRALES ou "pneumoconioses" selon le terme de Zenker en 1866.

A. Généralités

"Pour comprendre la diversité des maladies secondaires à l'inhalation de poussières, deux notions sont indispensables : la connaissance des processus d'épuration pulmonaire et de leurs perturbations éventuelles, et celle des conditions de nocivité propres à chaque type de poussière" Voisin C. (309).

1. Les processus d'épuration pulmonaire (Policard (232), Collet (231)).

Dans les moyens mécaniques et biochimiques, nous avons déjà soulevé ce point.

Rappelons que 90 % des poussières inhalées sont éliminées avant d'atteindre les alvéoles par l'escalator mucociliaire. 8 à 9 % de ces poussières de granulométrie inférieure à 3 ou 4 microns, rejoindront les premières après leur phagocytose alvéolaire. Si certaines demeurent dans les cellules à poussières tassées dans les alvéoles, près de 1 % restant fait l'objet d'une épuration lymphatique. Dans ce cas, les poussières gagnent l'interstitium pulmonaire, cheminent par les voies lymphatiques, soit libres, soit le plus souvent dans les macrophages au niveau des gaines péribronchiques et péri-artérielles. Une part s'accumule sur place, une autre gagne les tissus sous-pleuraux, une troisième rejoint les voies bronchiolaires (Policard (232)), une dernière fraction sera véhiculée par la circulation lymphatique générale (ganglions bronchiques et trachéaux, ganglions du tronç coeliaque...).

Nous rappelons également que la clearance d'épuration bronchiolo-alvéolaire mesurée par des techniques radio-actives (Le Bouffant, Laval (161)) conclut à trois niveaux : 24 h pour 50 % des particules, 5 jours (demi-durée de vie) et 60 à 100 jours.

Morrow et Gibb auparavant, avaient démontré que l'élimination globale (bronchiolo-alvéolaire + trachéo-bronchique) suivait approximativement une loi exponentielle : dans la première heure, les 4/5e des particules inhalées seraient éliminés ; dans les heures qui suivent, la moitié des particules restantes disparaît chaque heure ; l'élimination se continuera ainsi d'une façon de plus en plus lente et peut durer des années (Amodru (10)).

Ce n'est pas du tout l'avis de Gamsu (111) qui en 1973, après une expérimentation par la poudre de tantale, tire des conclusions différentes quant aux clearances aux différents niveaux.

Les particules de 2 à 4 microns, qualibrées, sont suivies par radiographie en série. Cet auteur divise l'arbre trachéo-bronchique en cinq zones, chacune ayant une clearance particulière :

- 1° : de la trachée jusqu'aux bronches lobaires : diminution de 50 % des particules en 5,5 heures et complètement en quatre jours.
- 2° : les bronches segmentaires : la demi-clearance est réalisée en 13 heures, l'épuration totale en 13 jours.
- 3° : pour les petites bronches : demi-clearance en 33,5 heures, épuration totale en 16 jours.
- 4° : correspondant aux trois dernières générations de bronchioles : aucune épuration dans les 48 premières heures, demi-clearance en 90 heures, épuration totale en 21 jours.
- 5° : ce sont les bronchioles terminales et respiratoires ; elles n'auraient aucune clearance. Gamsu aurait même remarqué que la quantité de tantale augmente jusqu'à la 48 ème heure puis persiste inchangée jusqu'à 15 mois avec un étalement et une diffusion du tantale au sein des alvéoles au cours des mois.

Il paraît difficile d'admettre une absence complète de clearance bronchiolo-alvéolaire tellement en désaccord avec les autres méthodes d'études, cette absence démontrerait la discontinuité dans les mécanismes physiques d'épuration. Quelle est la correspondance entre tantale et autres particules inhalées en permanence ?

Il est classique de citer Reif et Bubrecher qui estiment à 6 ou 7 kilogrammes l'empoussiérage inhalé pendant la vie professionnelle d'un mineur en Ruhr et qui constatent en incinération des poumons et des ganglions, que 99 % des poussières ont disparu, du fait des mécanismes d'épuration.

Si dans les conditions normales le poumon est protégé contre les dépôts excessifs, il est aisé d'imaginer que toute lésion des voies aériennes qui filtrent, celle de la muqueuse bronchique qui épure, toute atteinte du parenchyme qui bloquerait la circulation lymphatique, favorisent l'accumulation des poussières dans l'interstitium en amas coniotiques dont le devenir est lié également au type de poussière.

De très nombreuses études tentent d'identifier les particules minérales dans les poumons (Martin (181)) avec la microscopie électronique à balayage, la spectrophotométrie de masse, les micro-analyses par sonde, la diffractométrie X.

2. Les conditions de nocivité propres à chaque type de poussières sont classées selon leur nature et leur retentissement pulmonaire (Voisin C. (309), Champeix (61)).

a) Les poussières inertes responsables des pneumoconioses de surcharge.

Elles n'entraînent théoriquement aucune réaction sur les macrophages ou de la part des tissus voisins. Leur inhalation en excès déborde les possibilités d'épuration. Si elles sont sans conséquence pour la fonction respiratoire malgré des surcharges anatomiques impressionnantes, elles fragilisent l'appareil broncho-pulmonaire aux agressions bactériennes (mycobactériennes ou autres) et virales. L'antracose, la barytose, la sidérose sont dans ce cas.

Actuellement de nombreux auteurs reviennent sur cette notion "d'inerte" pour considérer une fraction même minime de silice associée dans le charbon, le fer..., qui expliquerait que la surcharge dite simple n'existe que rarement, la petite fraction de silice intervenant pour une nocivité propre.

b) Les poussières sclérogènes minérales ou métalliques dont le type est le quartz.

Elles provoquent une fibrose bronchopulmonaire évolutive. Ces pneumoconioses sclérogènes présentent chacune des caractères anatomiques, radiologiques et fonctionnels particuliers. Les plus graves sont représentées par la silicose pure, l'asbestose (amiante), la berylliose chronique (beryllium).

c) Le plus souvent les pneumoconioses sont à poussières mixtes car les empoussiérages sont complexes. On trouve alors associées des particules minérales ou métalliques non sclérogènes à d'autres qui renferment du bioxyde de silicium. Selon l'importance de ce dernier, les pneumoconioses iront d'une simple surcharge dominante à la sclérose mutilante évolutive.

d) Enfin, certaines poussières seront allergisantes

L'exemple en est le beryllium.

Aujourd'hui, il faut concevoir un rôle pathogène non seulement lié au type de poussières mais aussi à l'état physique sous lequel elles se présentent.

B. La silicose (sclérose mutilante par excellence)

Nous ne pouvons que soulever quelques points à son sujet.

En 1870, Visconti identifie la silice parmi les poussières réputées agressives ; il crée alors le terme de "silicose".

La pathogénie de la maladie silicotique reste encore en grande partie obscure et ce n'est pas faute de travaux.

L'hypothèse d'un conflit antigènes-anticorps entrevue par Caplan est soutenue par des auteurs, notamment de l'école milanaise avec Vigliani

d'une maladie immunitaire auto-entretenu avec Voisin G.A. (314)

"En effet ne fait pas une silicose qui veut et l'expérience a depuis longtemps prouvé que, face à un risque silicogène identique, les individus répondent de manière fort différente. Les uns semblent s'accommoder remarquablement de l'aérosol de silice quotidiennement reçu, alors que d'autres constituent sur plusieurs années, ou parfois très rapidement, les différentes lésions pulmonaires qui permettent par la radiographie d'identifier l'affection. Ceci tendrait à prouver que le poumon de certains sujets ne sensibiliserait à l'inhalation des poussières nocives en raison d'une susceptibilité individuelle particulière ou d'une "anomalie générale tissulaire" dont il reste à découvrir les raisons profondes" Voog (52).

C'est clairement démontrer la part individuelle dans la constitution de la maladie et de comprendre les essais pour modifier les facteurs qui aggravent l'affection.

1. La silice

La nocivité de l'empoussiérage dépend :

- de la teneur en bioxyde de silicium (Si O₂),
- de l'état cristallographique (structure cristalline du quartz, de la tridymite et de la cristobalite),
- de la taille des particules (inférieure à 3 microns elles risquent de pénétrer les alvéoles),
- du poids des particules inhalées donc de la teneur qui rejoint la notion de seuil.

Si la teneur de quartz est comprise entre 0 et 5 %, les amas de cellules chargées de poussières altèrent peu la structure du poumon. Par contre, Voisin C. (302) montre que si le quartz a une teneur supérieure à 10 %, les lésions iront des amas coniotiques aux lésions fibro-coniotiques nettes.

S'il existe des silicoses vraies et pures (sableurs, concasseurs de galets, tunnels...), le plus souvent la poussière est mixte : fondeur, céramique, charbon...

2. Le mécanisme d'action de la silice est rappelé dans la revue générale de Legrand (167).

Tout commence par la phagocytose des macrophages alvéolaires. Les particules de silice libre et cristalline exercent sur les macrophages, à l'exclusion des autres cellules, une activité cytotoxique : immobilisation cellulaire, arrêt des mouvements des organites intra-cytoplasmiques et apparition de vacuoles. La consommation d'oxygène diminue puis s'interrompt (Voisin C. (303), Ulmer (282)).

Mc Combs (184) rappelle que la silice AF⁺ ou NI⁺ est la seule poussière minérale capable d'induire la lyse des macrophages qui l'ont phagocytée au travers d'une altération de la membrane du phagosome.

La silice cristalline libère des substances cytotoxiques (Kessel (153) comme les acides polysiliciques au contact de la membrane ; puis l'activation d'une phospho-lipase A intracellulaire dégrade les phospholipides de la membrane. Il se produit un enrichissement marqué en lysophosphatides extrêmement cytotoxiques. Ces perturbations du métabolisme sont interprétées comme le phénomène initial des lésions. Du fait de la porosité de la membrane du phagosome, les ferments lysosomiaux se déversent alors dans le cytoplasme ; l'effondrement de l'activité "phosphatases acides" des macrophages confirme leur destruction. Puis ils se désintègrent et rendent la liberté à la poussière de quartz qui pourra être de nouveau phagocytée.

Alors des processus immunitaires secondaires interviendront : fixation du complément, gammaglobulines, cellules lymphocytaires.

L'éclatement des macrophages libère également des lipoprotéines qui lui sont propres et des composés antigéniques phagocytés. L'organisme s'immunisera contre tout ce matériel qu'il reconnaît comme étranger. L'immunité est stimulée.

Ainsi, c'est ce cercle vicieux entre la phagocytose des poussières et l'auto-destruction enzymatique des phagocytes, l'intervention de processus immunitaires secondaires (complément, gammaglobulines, cellules lymphoplasmocytaires) qui constitueraient la cause de la silicogénèse pour Vigliani (295) et Pernis (226).

Voisin G.A. (314) défend quant à lui la prééminence de l'influence de l'hyper-sensibilité retardée. A cela, il faut ajouter que la lyse des macrophages stimulerait l'activité fibroblastique ; il existe d'ailleurs une corrélation entre la cytotoxicité des différentes formes de silice libre, la lyse des macrophages, et la stimulation de l'activité fibroblastique. Les réactions inflammatoires à leur tour favoriseront le blocage de l'épuration lymphatique et l'accumulation de particules.

3. La formation des lésions silicotiques

a) Les particules de silice pénètrent dans le tissu interstitiel en regard des bronchioles terminales et respiratoires par passage direct. L'intervention de la phagocytose et de la lyse des macrophages n'aurait lieu que dans le tissu péribronchiolaire et périvasculaire c'est-à-dire dans les lieux les plus riches en macrophages et histiocytes.

+ Il s'agirait de deux types de silice appelés AF et NI.

La silice qui a cheminé dans les lymphatiques sera arrêtée par les ganglions bronchiques, interbronchiques où elle induira la même réaction fibreuse. Plus rarement, un processus identique se constituera dans l'alvéole par création de néocollagène au contact des macrophages lysés. Par conséquent, la fibrose habituelle est de type mutilant diffus, exceptionnellement de type interstitiel diffus pariéto-alvéolaire.

Pour Policard et Galy (233) :

- Les dépôts coniotiques les plus simples sont des rassemblements de quelques macrophages à poussière sans réaction collagène ;
- les amas coniotiques sont des dépôts importants commençant à engainer les bronchioles sans aucune réaction appréciable (granulomes silicotiques) ;
- dans les amas fibro-coniotiques, il existe une réaction collagène en fibrilles avec apparition d'une zone centrale ronde sclérohyaline caractéristique de la silicose.

b) La structure du nodule fibrohyalin (Papa (235) associe :

- le noyau central anhyste, hyalin est composé de globulines d'anticorps précipités (immunoélectrophorèse et immunofluorescence) ; fixation de complément à ce niveau ;
- puis une structure fibrillaire en bande de collagène concentrique et tourbillonnante. Elle contient des poussières isolées ;
- en périphérie une couronne cellulaire d'histiocytes, lymphocytes, plasmocytes, macrophages et fibroblastes ;
- autour du nodule, le tissu pulmonaire est remanié par un emphysème péri-lésionnel (amas étoilé en tête de méduse), avec altération de calibre des bronchioles.

c) L'évolution des lésions silicotiques varie selon la nature de l'exposition, les facteurs individuels, l'action de facteurs exogènes.

- . Les remaniements péribronchiolaires et alvéolaires ne sont pas toujours évolutifs. Pour certains auteurs, l'aspect de "pinhead" ou ponctuation (p) très fines, rétrocede après cessation du risque.
- . Dans d'autres cas, la formation du tissu fibreux serait suffisante pour séquestrer le processus pathogène. Les nodules silicotiques guéris paraissent totalement privés d'auréole périphérique et de précipités gammaglobulinémiques (Vigliani (295)). Ils subissent une calcification assez fréquemment.
- . Par contre, certains nodules une fois formés ont une tendance évolutive : augmentation de volume, confluence.

Non seulement la persistance des particules de quartz contribue, même après cessation de l'empoussiérage, à entretenir la lyse des macrophages et donc le processus, mais interviennent des facteurs exogènes indiscutables comme la tuberculose (48 % pour Vigliani et Pernis), les viroses, bactéries diverses et facteurs endogènes comme l'âge, l'état immunitaire, l'hypersensibilité retardée. En ce qui concerne la tuberculose, ces mêmes auteurs attribuent cette prédisposition au déficit d'une phagocytose correcte, au "blocage" des voies lymphatiques. Inversement, effet favorisant de la tuberculose sur l'action fibrogénétique de la silice. Radiologiquement seront vues toutes les formes depuis les punctuations, micronodules, opacités confluentes et masses pseudo-tumorales.

Enfin, certaines formes à poussière mixte évoluent vers la fibrose massive progressive avec atteinte de larges zones du poumon même là où les dépôts de poussière sont modestes. Pour Pernis (227) elles sont le fait d'une accumulation considérable de macrophages attirés par des lymphocytes, des réactions antigènes-anticorps. Malgré tout, les raisons de cette évolution vers une atteinte massive ne sont pas clairement connues.

En définitive, si l'on n'admet aucune relation directe entre la dose totale de silice et la gravité de la pneumoconiose, force est donc de faire jouer un rôle prédominant aux facteurs individuels constitutionnels ou acquis dans le comportement immunologique d'un sujet.

4. Aspects immunologiques de la silicose.

De nombreux auteurs se sont attachés à mettre en évidence un profil immunologique de la silicose, tant local au niveau des lésions, que général : Pernis (226), Voisin G.A. (313), Fritze (106), Hagadorn (128).

a) Les facteurs immunitaires dans les nodules silicotiques

Par immunofluorescence de globulines antigamma, la structure du hyalin dans les lésions fraîches apparaît comme des dépôts d'IgG et d'IgM mais pas ou peu d'IgA. Les nodules silicotiques qui les contiennent consomment du complément (Fritze (106), Mc Coombs (184)).

De nombreuses cellules plasmocytaires tout autour produisent des immunoglobulines, tandis que les lymphocytes en couronne stimulent la réaction par leurs médiateurs et dispersent une hypersensibilité retardée sur une vaste aire.

b) Les anomalies dans le sérum ne permettent de retrouver aucune personnalité à l'affection : augmentation des alpha 1 anti-trypsines, élévation globale des globulines gamma (M plus que A) pour Fritze (106) et Hadagorn (128).

L'exposition au quartz s'accompagne fréquemment d'une baisse du complément sérique.

c) Présence de facteurs rhumatoïdes (latex et Waaler Rose)

La fréquence varie de 15 à 25 % des silicotiques surtout s'ils portent des opacités massives.

Une pneumoconiose survenant chez des sujets porteurs d'arthrite rhumatoïde apparaît sous forme d'opacités parenchymateuses rapidement évolutives et d'un type particulier. Les nodules sont mixtes, à la fois silicotiques et rhumatoïdes (aspect de rangs concentriques de cellules à poussière et de fibroblastes en couches palissadiques). Le syndrome de Caplan Collinet, à sérologie positive dans 100 % des cas, est un argument de plus en faveur d'une théorie immunitaire pour Cabanel (52).

d) Les phénomènes immunitaires de type retardé

Un état d'hypersensibilité à médiation cellulaire augmente la réaction de fibrinogénèse au quartz. A l'inverse, Voisin G.A. (314) a bien prouvé qu'une hypersensibilité liée à la présence d'anticorps circulants diminuait sensiblement la fibrose.

L'hypersensibilité retardée déclenchée au site de l'agression du quartz, augmente le nombre et l'activité des macrophages qui, par leur lyse, pérenniseront l'affection. Elle ne semble avoir aucun rapport avec l'hypersensibilité retardée générale testée par la tuberculine. Les antigènes responsables de ces phénomènes d'hypersensibilité cellulaire sont exogènes comme les antigènes bactériens libérés lors de la lyse des macrophages ou des protéines étrangères, ou endogènes puisqu'il existe certaines réactions d'auto-agression dans le syndrome de Caplan.

e) De plus, le quartz joue un rôle d'adjuvant de l'immunité en particulier de l'hypersensibilité cellulaire, et la production d'anticorps par l'intermédiaire de la formation d'une réaction granulomateuse et de l'action directe sur les macrophages et les lymphoplasmocytes locaux. en quelque sorte, il remettrait en circuit les endotoxines bactériennes stockées dans le système réticulo-endothélial en même temps que d'autres substances pyrogènes.

f) Chez certains silicotiques sont décelés des auto-anticorps capables de réaction avec les fibroblastes pulmonaires humains.

Hagadorn trouve que des IgM et IgG venant du sérum de patients silicotiques qui réagissent avec le tissu pulmonaire normal in vitro, suggère que des anticorps antipoumons sont présents dans ce sérum ; mais les résultats sont controversés.

Ainsi, si la silice peut influencer les réactions immunitaires, celles-ci commandent le développement de la silicose.

Toutes les théories immunitaires de la silicose laissent percevoir que les réactions dépassent leur but. Il ne s'agit plus de protection du poumon contre la silice, mais d'un emballement, d'un mécanisme auto-entretenu de Pernis (par les désordres des macrophages lysés et de leur contenu dispersé dans un organe qui réagit contre eux), d'un cercle vicieux pour Voisin G.A. (où le quartz augmenterait les réactions d'immunité cellulaire et les réactions d'immunité cellulaire augmenteraient la fibrogénèse au quartz).

5. Les facteurs qui influencent l'apparition ou la gravité d'une pneumoconiose

L'absence de rapport direct entre le dépôt de poussière dans le poumon et la pneumoconiose a fait rechercher des facteurs qui semblent présider à son installation ou favoriser au contraire l'épuration et la protection du poumon.

a) Nous ne reviendrons pas sur le comportement immunologique du silicotique.

b) L'état des particules

Hormis le pourcentage de silice, la qualité des particules importe⁺¹.

Certaines matières minérales ont un effet protecteur par enrobage de la silice cristalline, que ce soit par une substance amorphe comme le charbon pur (Voisin C. (312)), le fer, et plus encore l'aluminium (Voisin C. (302)). De plus, l'aluminium stimulerait l'activité phagocytaire⁺².

c) L'association silice - gaz irritants

Les vapeurs nitreuses, le chlore, SO₂, perturbent les cellulés bronchiques, modifient le système d'épuration.

Champeix (61) rend cette association responsable de silicose aiguë survenant fréquemment chez des jeunes.

d) Effet protecteur des macrophages

De nombreuses études aux Charbonnages de France (Policard), l'école lilloise (Tacquet, Voisin), l'école milanaise (Vigliani et Pernis) expérimentent des substances qui protégeraient le poumon d'un empoussiérage agressif par l'intermédiaire d'aérosols quotidiens.

+1. Des facteurs de gravité, il existe une part purement mécanique de violence des particules sous l'influence de la respiration dès que le sujet n'a plus la constitution pulmonaire idéale.

+2. Il a été prouvé que l'aluminium provoquerait par lui-même une fibrose.

L'effet protecteur des macrophage est le fait aussi bien de substances qui diminuent l'agressivité des particules que de celles qui renforcent la stabilité macrophagique.

- Le polyvinyl pyrrolidone en aérosol matinal à faible dose renforce la membrane des lysosomes des phagocytes et augmente parallèlement le nombre des macrophages alvéolaires (Ulmer (282)).
- Il en est de même pour les oestrogènes.
- C'est dans ce sens que vont les tentatives pour lutter contre l'effet des acides polysiliciques par des substances capables de prévenir les effets cytotoxiques sur les macrophages. D'autre part, les recherches visent à individualiser les inhibiteurs naturels qui doivent certainement exister dans le poumon.
- De même l'inhalation d'hydroxyde ou de sels d'aluminium suffirait à prévenir, chez les travailleurs exposés au risque silicotique, toute apparition de la maladie. On admettrait même que l'hydroxyde ou certains sels d'aluminium auraient pour effet de stabiliser une silicose déjà solidement installée (Rebeyrol (240)) à propos des laboratoires des Charbonnages de France.
- Les corticoïdes à forte dose faciliteraient l'élimination de silice par les voies lymphatiques mais n'auraient aucune action protectrice sur les macrophages (Voisin C. (302)). A faible dose, s'ils n'inhibent pas la formation scléreuse, ils abaissent les gammaglobulines, la résistances aux infections et l'activité phagocytaire.

e) Enfin, Belasco (25) juge probable un déficit anti-élastasique chez certains pneumoconiotiques.

Pour conclure, insistons encore sur l'évolution habituelle des agressions infectieuses modifiée par le terrain pulmonaire empoussiéré (Policard (234), et inversement l'aggravation de celui-ci après chaque infection, qu'elle soit tuberculeuse ou virale, avec leur fréquent "retentissement atélectasique de polysténoses infectieuses". D'ailleurs, Policard et Galy (233) insistent sur la prédisposition à l'infection tuberculeuse "une mycobactérie non pathogène ou de virulence atténuée qui ne crée pas de lésion chez un sujet normal, déterminera des lésions tuberculeuses si le sujet est empoussiéré...".

L'association tuberculose-poussière peut créer une lésion spéciale conduisant à une fibrose analogue aux condensations de la fibrose pulmonaire massive (tuberculo-pneumoconioses)".

C. L'abestose ou pathologie de l'amiante.

La pneumoconiose n'en est d'ailleurs qu'un aspect puisque Legrand (166) dans son étude décrit également des atteintes pleurales, péricardiques et péritonéales.

1. Notions générales sur l'amiante et les professions exposées

L'amiante est un silicate de chaux et de magnésie utilisé comme protecteur thermique et contre la corrosion.

S'il n'existe aucune mine en France, les nombreuses utilisations industrielles en font un risque croissant pour ne pas dire inquiétant. La structure fibreuse de l'amiante convient parfaitement au tissage, la propriété incombustible le font rencontrer dans les fibro-ciments, les agglomérés... et comme garniture de freins de voiture.

L'extraction a doublé en 10 ans (entre 1960 et 1970).

Des différentes compositions en silice, magnésium, fer, manganèse, aluminium..., nous retiendrons :

- l'amiante bleu ou crocidolite, utilisé en isolation,
- l'amosite, le tremolite, qui font partie du groupe général des amiantes amphiboles, ont des propriétés carcinogènes (bronchiques et pleurales),
- l'amiante blanc ou crysotile est particulièrement apte au filage.

2. L'agression de l'amiante est très différente de la silicose.

Il semble que l'action des particules soit uniquement mécanique (Champeix (61)). Si toutes sont agressives, les plus pathogènes seraient celles de taille moyenne, entre 10 et 100 microns de longueur sur 2 à 3 microns d'épaisseur.

- L'épuration trachéo-bronchique évite qu'elles n'arrivent aux alvéoles. Tout contact avec les cellules bronchiques, irrite, les fait desquamer ou devenir métaplasiques.
- Certaines atteindront néanmoins l'alvéole, soit par voie canaliculaire, soit en perforant la paroi bronchiolaire. Là, les fibres vont se transformer en corps asbestosiques, c'est-à-dire prennent une forme d'haltère par leur enrobage au moyen d'une gangue d'albuminate de fer : "curious bodies" des auteurs anglais.

Les pointes acérées, leur groupement en "buisson" font desquamer les cellules alvéolaires. Pour Vigliani, les macrophages, après absorption de fibres, se transformeraient en fibroblastes et stimuleraient la fibrose en libérant des facteurs.

- Les fibres passent également la paroi alvéolo-capillaire par effraction où elles seront prises en charge par les macrophages ou transformées en corps asbestosiques. Pour certaines d'entre elles qui restent libres, la migration se fait dans les voies lymphatiques périvasculaires et sous-pleurales.

Ces notions font comprendre les réactions fibrosantes inégales de l'asbestose d'un territoire à l'autre, maximum dans les bases et en périciliaire, et le risque de l'atteinte pariéto-alvéolaire.

3. Les études anatomo-pathologiques

Sur les coupes, on retrouvera associés :

- des corps asbestosiques diffus notamment alvéolaires,
- une pneumonie réticulée atrophique,
- mais surtout une pneumonie réticulée hypertrophique avec infiltration lymphocytaire, granulome macrophagique à corps étranger,
- une fibrose de la cloison inter-alvéolaire, périfonchiolaire et bronchique, sans jamais de hyalinose ou de nécrose à l'inverse de la silicose, à tendance extensive, qui explique bien les signes cliniques, le profil fonctionnel et radiologique (toile d'araignée de Champeix, verre dépoli...).
- des épaissements pleuraux fréquents, véritable pachypleurite pariétale⁺ hyaline, calcifiée par plaques souvent diaphragmatiques (dans 20 % des cas, les calcifications surviennent après une longue durée d'exposition).

4. Les réactions immunitaires paraissent minimales dans cette affection considérée avant tout comme agression mécanique dominante. L'atteinte des macrophages et la stimulation de la fibroblastogénèse ne semblent pas faire intervenir des mécanismes d'immunisation, d'hypersensibilité surajoutés.

5. Trois questions sont liées à la notion d'asbestose

- a) La présence de corps asbestosiques dans l'expectoration est fréquente même chez les sujets non exposés de manière évidente à l'amiante (Avril (120)). Il est démontré qu'une population citadine peut expectorer des corps asbestosiques lorsqu'elle est à proximité d'industries qui travaillent l'amiante, et au contact direct des émanations de la circulation automobile. Seule leur abondance malgré le retrait au risque serait pathologique.
- En fait, des travaux récents signalent que ces fameux corps asbestosiques n'ont rien de spécifique, car tout corps métallique ou fibre de verre favorise la formation d'une gaine de protéines chargée en ferritine.

+ Cette pathologie de la plèvre pariétale, hors du sujet, serait interprétée comme un "ramassage mécanique" des fibres d'asbeste par les franges graisseuses horizontales sur chaque cote dont la position varie lors des mouvements respiratoires.

Ce serait donc plus des corps ferrugineux que des corps asbestosiques.

b) Asbestose des cancers bronchiques

Sans vouloir entrer dans les détails, nous pouvons signaler que l'amiante bleu cancérigène contient du 3-4 benzopyrène fixé à des huiles minérales et des métaux.

Dans les mines ou dans les usines de transformation de l'asbeste, le risque pour les ouvriers est extrêmement fort. Pour certains auteurs, c'est par l'intermédiaire de la fibrose que le processus carcinogène bronchique s'installerait. Certains travaux paraissent montrer que même si l'exposition persiste et que l'on prend des précautions pour éviter la fibrose, aucun développement néoplasique n'est plus fréquent ailleurs.

Champeix (61) n'est quant à lui nullement de cet avis.

c) Asbestose et mésothéliome pleural

Dans 60 à 80 % des mésothéliomes pleuraux publiés jusqu'à présent, il existe une exposition à l'amiante notamment lors de l'extraction, mais jamais lors de sa transformation ! Quel est le rôle exact de l'asbeste dans ce domaine ? Des fibres d'amiante intra-pariétales, des corps ferrugineux associés ?

D. La beryllose

Si l'agression au beryllium est peu fréquente, l'intérêt de la beryllose réside dans sa situation à la fois de pneumopathie toxique, de pneumopathie fibrosante et de pneumopathie immuno-allergique, affection avec laquelle la sarcoïdose jouit d'une similitude étonnante (Van Ganse (285)).

1. L'agresseur

Le beryllium est un métal rare extrait du beryl ou silicate d'aluminium et de beryllium.

L'oxyde, les sulfates, chlorures, fluorures sont responsables de la toxicité lors de l'extraction, de la fabrication des alliages spéciaux, des tubes fluorescents, dans l'industrie aéronautique et spatiale en plein essor.

2. L'agression se manifeste de plusieurs manières :

- soit sous forme de pneumopathie aiguë ou subaiguë s'apparentant par instants à une atteinte irritative et toxique directe lors des expositions massives,
- soit de façon beaucoup plus insidieuse sous une forme chronique très mal connue qui fait intervenir des processus immunitaires.

3. Dans la beryllose chronique, les désordres anatomiques sous forme de granulomes (Stoeckle (270)) sont identiques à ceux d'autres maladies où intervient l'hypersensibilité retardée comme la sarcoïdose entre autres. Quelques arguments distinctifs cependant avec les gigantesques cellules anormales, une éventuelle nécrose, une fibrose qui n'atteint ni l'extension, ni la démesure de la silicose (Epstein (93)).

Par l'atteinte pariéto-alvéolaire, on comprend le tableau de fibrose interstitielle diffuse classique sous-entendu par cette maladie.

Or des granulomes seraient présents en péribronchiolaire en abondance.

Aussi ne faut-il pas s'étonner qu'à côté des 36 % de profils fonctionnels de fibrose interstitielle diffuse, de 20 % de syndrome restrictif isolé, Andrews (11) retrouve 39 % de syndrome obstructif pur.

4. Les preuves de l'intervention de phénomènes immunitaires.

En 1955, Sneddon effectue des patch-tests au sulfate et nitrate de beryllium puis au fluorure ; chez les sujets exposés, la réaction est positive en deux jours et la biopsie à la troisième semaine révèle un granulome épithélioïde. Pour Epstein (93), le patch-test détecterait non la maladie, mais un simple phénomène de contact avec le beryllium.

Seules les IgG seraient augmentées et Resnick (248) l'admettrait comme élément significatif.

L'influence de l'hypersensibilité est témoignée par le faible pourcentage de travailleurs exposés développant la formation des granulomes, le fait qu'il s'écoule plusieurs mois à plusieurs années avant que la maladie ne devienne manifeste, et qu'il n'existe aucune relation entre la quantité de beryllium présente dans les tissus et l'intensité ou la durée des symptômes (Van Ganse (285)).

Mais la beryllose est différente des autres pneumoconioses car l'atteinte pathologique ne siègerait pas uniquement au niveau du poumon : elle s'étendrait au foie, à la rate, aux ganglions lymphatiques, aux téguments. Les nombreuses altérations biochimiques rapportées par Van Ganse avec l'hypercalciurie, l'hyperuricémie témoignent de la diffusion de l'agresseur. On retrouve des signes morphologiques et fonctionnels d'intoxication dans d'autres organes que le poumon (Stoeckle (270)), la présence de beryllium dans les tissus et les urines pendant plusieurs années.

Si théoriquement la beryllose chronique peut régresser sous corticoïdes, les cas rapportés par Andrews (11) dénotent plutôt une tendance à l'aggravation dans 75 % des cas.

II. POUMON, AGRESSIONS BACTERIENNES ET VIRALES

L'organisme humain ou l'hôte est en contact permanent avec les germes du milieu extérieur que ceux-ci procèdent par une agression par les voies aériennes relativement aisée, ou par voie sanguine, le point d'inoculation étant à distance, le rôle de filtre vasculaire du poumon lui confère de ce fait une particulière fragilité.

La grande majorité des micro-organismes ont atteint un niveau de vie en équilibre avec l'hôte, reposant sur le commensalisme, état qui n'entraîne de troubles ni chez l'hôte, ni chez le microbe. De nombreuses espèces de bactéries vivent en commensales dans les voies respiratoires supérieures : staphylocoques, streptocoques, Neisseria, corynebacteries, coliformes, hémophilus, anaérobies etc.. D'autres bactéries, saprophytes, ne font que transiter, les conditions étant inhospitalières pour elles.

Quand un micro-organisme agresse le poumon, l'interaction hôte-parasite dépend autant de la résistance de l'organisme que de la virulence du parasite.

Si normalement les bronches sont stériles, cela suppose une capacité permanente de protection. Nous avons déjà longuement détaillé dans les moyens de défense du chapitre I les mécanismes impliqués dans la défense anti-virale et anti-bactérienne ; ils associent :

- des conditions physiques d'épuration notamment du fait de la structure fibrillaire du mucus propulsé par les battements ciliaires
- une défense de contact liée aux immunoglobulines IgA sécrétoires, à la transférine, au lysozyme, à nombres d'autres enzymes et inhibiteurs divers, mais également à la qualité du mucus.
- un pouvoir phagocytaire et bactéricide par l'activité des macrophages alvéolaires mais qui ne s'applique en général pas au virus.
- rôle de l'interféron, protéine anti-virale
- des processus immunologiques plus spécifiques allant des différentes immunoglobulines G.M.A. aux lymphocytes sensibilisés, les différentes hypersensibilités...

En ce qui concerne l'acquisition de défense spécifique, l'organisme synthétise des anticorps et parallèlement active certains de ces macrophages.

Si parfois les anticorps (M, G ou A) peuvent aider à guérir une infection présente, le plus souvent, ils ne serviront qu'à prévenir les réinfections par le même agent. Ainsi, si le malade est à nouveau en contact avec un micro-

organisme, le mucus contiendra de forts taux d'anticorps locaux spécifiques qui, se combinant avec le virus ou la bactérie en cause les neutraliseront. Le rôle des anticorps en pathologie infectieuse est complexe ; car ils peuvent aussi bien détruire les germes par bactériolyse ou virolyse directe, neutraliser les toxines ou les propriétés virulentes, que faciliter la phagocytose, soit en opsonisant les germes, soit en provoquant l'immuno-adhérence, soit enfin en laissant intervenir le système complément.

Pour toutes ces notions déjà développées nous renvoyons au chapitre I et plus particulièrement aux articles de Voisin C (303), (310), Vidal (292), Francis (105), le rapport de l'O.M.S. (328), Stiehm (268).

Une infection bronchopulmonaire suppose la faillite de tout ou partie de cet ensemble stérilisateur ; et l'on aura tout particulièrement à l'esprit les bronchiteux chroniques, les malades sous corticoïdes ou immuno-dépresseurs, tous ceux pour lesquels la notion de terrain est fondamentale (Moulias (204)). L'intérêt réside également dans les moyens préventifs notamment par les vaccinations en aérosols.

A. L'agression bactérienne

Parmi les bactéries, le pneumocoque, le staphylocoque, klebsiella pneumoniae et hemophilus influenzae sont responsables de la plupart des scènes cliniques d'origine microbienne.

1) Les bactéries

Leur virulence est déterminée par les toxines et leur capacité de multiplication. Quant aux propriétés antigéniques, elles sont rapportées aux constituants cellulaires de la paroi par exemple, la capsule du pneumocoque ou la protéine M du revêtement du streptocoque qui, par ailleurs empêche la phagocytose.

2) L'atteinte pneumococcique

a) Le pneumocoque

Streptococcus pneumoniae est mis en cause dans 90 % des pneumonies bactériennes. Gram positif, non mobile, de 0,5 à 0,7 microns de diamètre, il est aérobie bien que dans certaines circonstances il puisse vivre en anaérobiose. Ce germe dépourvu de toxines ou d'enzymes d'attaque n'agit que par sa multiplication, seule responsable des lésions observées. Sa virulence est liée à sa forme "smooth" encapsulée (matrice de mucopéptides, de polysaccharides, une ou plusieurs protéines).

Le polysaccharide capsulaire empêche la phagocytose par le défaut d'absorption.

Les sérotypes montrent que les pneumocoques virulents à l'origine des pneumonies ne sont en général pas les pneumocoques commensaux des voies respiratoires supérieures.

b) La maladie

Trois fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme, la maladie tient à la pénétration du germe virulent par voie aérienne, celle-ci étant volontiers aidée par l'aspiration simultanée de corps étrangers, l'inhalation de gaz ou de vapeurs toxiques et surtout les infections virales (dépression de la fonction ciliaire, des macrophages, hypersécrétion et altération du film de surface. (Hoeprich (139).

Le visage le plus frappant de la pneumonie à pneumocoque est la rapide progression de l'inflammation pulmonaire exudative, fibrineuse, avec accumulation de polynucléaires intra-alvéolaires (Krause (158).

L'infection s'étend souvent d'un segment pulmonaire à un autre. Au cours de cette extension intra-pulmonaire, le pneumocoque peut atteindre les ganglions lymphatiques. La réaction systématisée, classiquement triangulaire, serait rapportée à un phénomène réflexe par atteinte des ganglions neuro-végétatifs situés sur l'arc réflexe. Le pneumocoque en général ne détruit pas les parois alvéolaires d'où les lésions réversibles sans nécrose à l'inverse de ce que l'on voit dans le génie du staphylocoque ou de klebsiella pneumoniae.

c) Réponse immunitaire de l'organisme

Les anticorps apparaissent vers le cinquième-sixième jour pour persister plusieurs mois.

Le rôle le plus important joué par les anticorps contre les antigènes de membrane (anti-capsulaire) dans l'évolution régressive est bien démontré par la crise pneumonique qui survient entre le cinquième à trentième jour après le début (classiquement le neuvième jour).

Deux propriétés complémentaires des anticorps ; d'une part, agglutination, immobilisation des bactéries dans le liquide d'oedème alvéolaire permettant au complément d'intervenir, à la lyse d'apparaître ; d'autre part, action opsonisante qui, après activation du complément, rend sensible les germes à la phagocytose. En effet, les anticorps contre la capsule polysaccharidique se combinent spécifiquement et détruisent alors ses propriétés antiphagocytaires. Il est même rapporté par Davis (80) des pneumocoques piégés puis phagocytés par un attroupement de leucocytes

même en l'absence d'anticorps. Plus généralement, une infection microbienne provoque non seulement l'apparition d'anticorps spécifique mais aussi l'augmentation globale du taux des immunoglobulines sans relation avec la spécificité des antigènes injectés.

Dans le cadre de la défense de l'organisme, il ne faut pas négliger une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire qui, bien que d'importance moins grande que les anticorps (Krause (158)) n'en demeure pas moins certaine (Mc Combs (184)). Cette hypersensibilité paraît jouer un rôle indéniable dans l'immunité de surinfection.

3) Le staphylocoque

Porteur d'un antigène de paroi par son acide teichoïque, le staphylocoque produit des exotoxines alpha, des bêta et delta hémolysines et coagulases. Les récurrences fréquentes en clinique prouvent le défaut d'immunisation solide de l'organisme et donc les faibles propriétés antigéniques de ses constituants.

Le rôle d'une hypersensibilité cellulaire interviendrait dans la résistance du sujet mais aussi serait à l'origine des réactions fébriles.

4) Les Gram négatifs

Les endotoxines situées dans leur paroi agissent sur les lysosomes cellulaires avec destruction secondaire des cellules vivantes.

A l'inverse de leur réaction de dépression de l'activité phagocytaire, les endotoxines ont des propriétés d'adjuvant (Krause (158)).

Nous n'interviendrons pas dans les discussions concernant les manifestations anatomo-cliniques à la fois par toxicité directe des endotoxines et par réaction d'hypersensibilité.

5) Le diagnostic immunologique dans les affections respiratoires microbiennes.

En pratique on fait appel à l'isolement et l'identification des germes dans les crachats, les prélèvements endobronchiques, pleuraux ou d'excrète.

Mais, ainsi que le fait remarquer Gernez-Rieux (117), "il n'est pas toujours facile de démêler parmi les multiples germes isolés d'une expectoration, celui qui a été effectivement à l'origine de l'infection des voies aériennes inférieures ou du parenchyme pulmonaire, d'autant que les traitements antibiotiques précocement entrepris font disparaître l'agent responsable sensible à leur action au profit d'une flore résistante de substitution".

Dans ces cas difficiles, la sérologie renseigne sur le véritable agresseur par des réactions spécifiques : recherche d'antistreptolysine, d'anti-staphylolysine, d'anticorps anti H. influenzae...

B. Le bacille tuberculeux

Nous le séparons des bactéries eu égard à certains caractères particuliers comme sa vie intra-cellulaire, l'importance de l'immunité cellulaire et de l'hypersensibilité retardée qui lui sont opposées par l'organisme.

Peu de germes ont suscité autant d'études :

- pour affirmer au bacille de la tuberculose par Koch en 1882 sa nature infectieuse et spécifique
- sur ses stigmates allergiques depuis la mise au point en 1907 des réactions cutanées à la tuberculine par Von Pirquet
- sur les mesures prophylactiques par l'élaboration par Calmette et Guérin entre 1910 et 1921 d'un vaccin actif, le B.C.G.
- pour un traitement efficace dont l'origine remonte pour l'ère actuelle en 1944, date d'apparition de la Streptomycine découverte par Waksman.

Néanmoins, de très nombreux points demeurent encore obscurs dans le génie du bacille, le rôle du terrain, pour comprendre l'expression ou non de la maladie tuberculeuse.

1) Le bacille tuberculeux (B.K.) est représenté le plus souvent par *Mycobacterium Tuberculosis* et *Bovis* ; germe à activité aérobie stricte, sa croissance optimale coïncide avec une atmosphère comme celle présente dans l'alvéole pulmonaire.

Sa composition montre une richesse de 30 % en lipides sous forme de lipo-polysaccharides surtout constitués d'esters d'acides mycoliques. Sa capsule antigénique le met à l'abri de la plupart des ferments leucocytaires.

Son pouvoir pathogène serait la sommation pour Gernez-Rieux (116)

- des phosphatides bacillaires agressifs sur les leucocytes
- des protéines responsables des propriétés tuberculiniques et allergiques
- des enzymes bacillaires complexes soit de la respiration (type cytochromes oxydases, catalases (à noter que les bacilles devenus résistants ont perdu leur activité catalasique.)), soit métaboliques (protidiques, lipidiques, glucidiques (bétagalactosidase...) ou phosphorées (phosphatases)).

La durée moyenne d'une génération bacillaire est de 18 à 25 heures pendant les 15 premiers jours dans l'organisme puis les reproductions se ralentissent parfois même jusqu'à pouvoir parler d'état quiescent. Cette division soixante fois plus lente que celle du staphylocoque expliquerait d'une certaine manière que l'affection soit lente et que plusieurs semaines à plusieurs mois s'écoulent entre le moment de la pénétration de l'organisme et la déclaration de la maladie.

Nous ne reviendrons pas sur les discussions à propos de la nature de la fraction immunisante du bacille qui fait intervenir pour certains la paroi cellulaire, pour d'autres les particules intra-cellulaires intra-cellulaires intra-chondriales, ribosomiques ou l'acide nucléique.

2) La pénétration bacillaire peut emprunter toutes les voies

a) La contagion aérogène est la plus habituelle

Les micro-gouttelettes aériennes lors de la toux de 10 microns, se vaporiseraient en "noyaux aériens" (terme rapporté par Gernez-Rieux (116), de 0,2 à 3 microns accèdent facilement alors aux alvéoles, à l'origine d'un premier contact ou d'une réinfection exogène.

D'autre part, de nombreux bacilles sont fixés sur les poussières et lors de l'inhalation seront, pour beaucoup, arrêtés par les voies aériennes de conduction et évacués dans le tractus digestif.

b) La connaissance de la voie entérogène n'a pas perdu de son intérêt malgré la régression des bacilles apportés par le lait ou les aliments contaminés. En effet, un nombre important de bacilles venant du rhinopharynx et déglutis pourront éventuellement passer la muqueuse intestinale. Ce passage pour être rapide n'en est pas moins difficile et seul un petit nombre de bacilles peut y prétendre à l'origine de primo-infections et mêmes de surinfections pulmonaires.

3) Agression d'un organisme vierge ou infection tuberculeuse initiale.

Que ce soit par voie aérienne ou sanguine venant du tube digestif, au niveau alvéolaire, le bacille est phagocyté par un leucocyte polynucléaire ou un macrophage. Celui-ci ne peut digérer le germe dont la reproduction entraînera la mort cellulaire et de nouvelles phagocytoses.

— Dès le début de l'agression bacillaire se poursuit à l'intérieur des macrophages alvéolaires qui subissent des effets toxiques (turgescence, perte de mobilité) correspondant au stade de l'alvéolite pré-exudative.

— Puis la réaction locale progresse : exsudat fibrineux contenant quelques macrophages alvéolaires desquamés, des polynucléaires et quelques bacilles (Hoeprich ()), stade exsudatif.

Cette lésion inflammatoire locale peut rester microscopique ; dans certains cas elle s'étendra en un volume suffisant pour être radiologiquement visible.

En général le bacille s'échappe du foyer parenchymateux local, passe par les vaisseaux lymphatiques jusqu'au ganglion lymphatique du hile où il initiera également des réactions inflammatoires ; en même temps il passe dans le sang veineux, diffuse d'un organe à l'autre et cela en quelques heures, dispersion à l'origine de la plupart des localisations ultérieures de la maladie. L'expérimentation par le Carbone 14 fixé sur le bacille, étudié par Pasquier (rapporté par Gerbeaux (115)) le démontre parfaitement.

— A partir du 15^{ème} jour, commencent à se mettre en place les réactions de défense de l'organisme. Un processus de nécrose détruit les parois alvéolaires le tout prenant un aspect homogène : le caséum, bloc dans lequel la plupart des germes enserrés meurent (Jean (151)). En même temps, s'installe une réaction "productive" (Davis (80), granulomateuse, (Epstein (93)), folliculaire se constituant en périphérie. Les macrophages se transforment en cellules épithélioïdes et cellules géantes de type Langhans, avec leur couronne de lymphocytes et leur prolifération fibroblastique en périphérie, le tout formant un follicule dont le nodule primaire n'est qu'un regroupement.

— Dès lors, la gravité et donc l'évolution dépendent de la vitesse de reproduction du bacille, de la rapidité et de l'intensité de la réponse de défense de l'organisme, mais également de la quantité de l'inoculat.

• Habituellement l'importante réaction tissulaire de défense détruit les bacilles, emprisonne d'autres en survie incapables de se reproduire ou de s'échapper, entourés d'une sclérose péri puis lésionnelle, véritable amas de tissu conjonctif qui pourra d'ailleurs plus ou moins se calcifier. Toutefois, il est démontré que des bacilles persisteront vivants de très nombreuses années durant et pourront proliférer si pour une quelconque raison, les cellules de l'hôte perdent leur pouvoir de contrôle (Dufourt (91), Gerbeaux (115)).

• Dans les cas défavorables, les B.K. prolifèrent dans les macrophages et à l'extérieur d'eux, les lésions caséuses persistent avec leurs menaces permanentes d'évolutivité ou de ramollissement, d'excavation

dans une bronche entraînant un matériel caséux, disséminés à tous vents bronchiques en de multiples points à l'origine de nouveaux foyers. Cette éventualité est le fait de contamination massive, ou de bacille particulièrement virulents c'est-à-dire à temps de multiplication très court et qui débordent les capacités de réactions de défense de l'organisme.

Par sa reproduction intra-cellulaire, le bacille échappe à l'action bactéricide des facteurs sériques et des antibiotiques. Expérimentalement pour inhiber la croissance des bacilles tuberculeux au sein d'histiocytes, il faut 50 à 100 fois plus de Streptomycine que pour l'inhiber à l'état libre.

4) Les réactions de défense de l'organisme.

Au cours de l'évolution de l'agression tuberculeuse qui dure quelques semaines, la multiplication bacillaire s'accompagne d'une certaine destruction avec libération locale dans les poumons et les ganglions lymphatiques, d'antigènes contenus dans la tuberculo-protéine. (Le Lirzin (168)). Ces antigènes s'attachent aux lymphocytes. A partir des lymphocytes sensibilisés résultent les différents types de réponses immunitaires incluant d'après Sell (262) :

- les anticorps circulants
- la phagocytose immune
- l'hypersensibilité granulomateuse
- la classique hypersensibilité retardée.

a) La présence des anticorps humoraux lors d'une atteinte bacillaire a été démontrée par de nombreux auteurs, mais cette multitude de composés humoraux n'est ni constante ni spécifique : gamma G, A ou M, complément... à l'origine de tests sérologiques.

En fait, ces anticorps ne sont pas bactéricides (in vitro) et ils n'auraient qu'un intérêt : celui du renforcement de la phagocytose (Davis (80)).

D'ailleurs la résistance à l'infection ne peut être transférée par du sérum mais uniquement par des cellules lymphoïdes sensibilisées.

Le rôle des facteurs cellulaires paraît en revanche primordial pour une immunité anti-tuberculeuse (MacKanness (176), (177), Dannenberg (79), Bloch (38), Leménager (169)).

Se superposant à un certain degré d'immunité naturelle, deux ordres de faits acquis apparaîtront :

- une hypersensibilité cellulaire relevant uniquement de lymphocytes sensibilisés (Waksman (318))
- une immunité cellulaire qui dépend de lymphocytes et de macrophages activés ou "immuns".

Pour Mackaness (175), la résistance locale dans le temps à l'infection pulmonaire tuberculeuse est liée à des cellules sensibilisées venant du sang.

- Le phénomène initial, expression de l'hypersensibilité consiste en une accumulation de phagocytes mononuclés indispensables à l'édification d'un tubercule.
- Puis les lymphocytes sensibilisés par les antigènes, initieront la formation de macrophages résistants capables d'inhiber la multiplication bactérienne.

b) L'hypersensibilité

Nous avons longuement développé ce point dans l'hypersensibilité comme moyen de défense.

Précisons toutefois que l'hypersensibilité spécifique aux composés protéiques bacillaires qui en est la conséquence, est le premier signe diagnostique de l'infection tuberculeuse.

Elle est détectée par intra-dermo-réaction à la tuberculine donnant une réaction tardive en 48 à 72 heures, réaction essentielle pour la surveillance des malades et des sujets vaccinés.

On attribue à l'hypersensibilité un rôle de défense par :

- la nécrose caséuse vite suivie d'une réaction folliculaire ultérieure et limitative
- les réactions exsudatives périfocales.

L'hypersensibilité ou allergie tuberculique est une manifestation de la reconnaissance des protéines du bacille par les lymphocytes sensibilisés ; d'où un certain parallélisme entre immunité et allergie. Les lymphocytes sensibilisés sécréteront des lymphokines stimulant et orientant les macrophages vers le point d'inoculation (Shima (263)) avec leur facteur chimiotactique, cytotoxique, le facteur d'immobilisation des macrophages.

c) L'immunité cellulaire repose sur les macrophages.

Il existe chez l'homme une certaine immunité naturelle qui rend compte de la guérison spontanée de 80 % des primo-infections et de leur

absence de diffusion patente (Jean (151)).

Par cette immunité, le macrophage arrive plus aisément à détruire le bacille tuberculeux, à résister à son action nécrotique et à sa lyse. Cette nouvelle propriété sous l'influence strictement cellulaire d'un lymphocyte sensibilisé apparaîtra surtout ultérieurement lors de l'introduction de nouveaux germes vivants dans un organisme déjà tuberculisé. Toutefois, cette immunité cellulaire a des limites puisque le macrophage ne peut s'opposer à un apport massif de germes et que débordé... Dannenberg (79), Mackaness (175) repris par Berthrong (31), ont particulièrement étudié les macrophages d'un sujet tuberculisé. Maximum dans les organes comme le poumon, ces macrophages voient leur nombre de lysosomes et de mitochondries augmenter ; en définitive, cette bactéricidie plus grande serait le fait d'un équipement enzymatique intra-cellulaire majoré et renforcé.

Il est rapporté qu'au troisième jour après l'ingestion de bacilles tuberculeux par les macrophages, ceux des sujets immunisés ont inhibé la multiplication de 85 % des bacilles ingérés, les sujets non immunisés que 10 %.

En fait, cette résistance intra-cellulaire à l'infection tuberculeuse paraît non uniquement spécifique contre la tuberculose, puisqu'elle l'est également contre *Listeria*, *brucella*... (Mackaness (175), Stiffel (269)) ; il s'agit donc plus d'un renforcement de l'aptitude générale phagocytaire et bactéricide tout azimut. C'est dans ce sens qu'œuvrent les vaccinations répétées avec un bacille tuberculeux atténué comme celui du B.C.G. pour augmenter les défenses non spécifiques (macrophagiques) dans des affections diverses.

d) Les relations entre l'allergie tuberculique et l'immunité a déjà fait l'objet d'une étude dans l'hypersensibilité retardée.

5) Lors de la réinfection bacillaire, phénomène permanent pour tout sujet, les bacilles se heurteront plus rapidement à l'exacerbation de l'hypersensibilité cellulaire et de l'immunité conférée par les macrophages. Ainsi, la plupart du temps, cette réinfection ne déterminera aucune lésion sinon quelques réactions abortives qui auront le mérite de stimuler encore les défenses de l'organisme.

6) La tuberculose maladie

Nous avons vu les rapports qui unissent ou opposent la virulence du bacille,

la quantité de l'inoculation, les réponses de défense de l'organisme.

La tuberculose maladie peut survenir à n'importe quel moment

- soit par réveil de la tuberculose initiale, réinfection endogène par les bacilles persistants qui se verrait dans 60 % des cas,
- soit par réinfection exogène de bacilles venus du dehors d'où l'importance de l'entourage familial, scolaire, professionnel, communautaire... Si cela suppose parfois, dans cette hypothèse de réinfection exogène une virulence exagérée du bacille, en fait, dans la majorité des cas, la maladie tuberculeuse est en rapport avec une défaillance de l'immunité naturelle ou acquise. Il en est ainsi lors de toutes les carences protidiques et nutritionnelles...

On note d'autre part des extrêmes variations individuelles, d'un morphotype à l'autre, d'une race à l'autre qui seraient en rapport avec une efficacité plus ou moins grande des macrophages. Le déficit maximum de l'immunité est l'absence de bactéricidie dans les granulomatoses septiques de l'enfant, les cas d'alympocytes (Leménager rapporte un cas (169)). la cortisone (Davis (80), Lurie (173) (174), Berthrong (31)), en inhibant l'activité ou la dissolution des lysosomes qui doit résulter normalement de la phagocytose, diminue la résistance au bacille, de même que lors des traitements immuno-dépresseurs. Enfin, fragilité liée à l'état pubertaire ou grévde.

7) Cas du B.C.G.

Cette vaccination voudrait créer les conditions d'une primo-infection artificielle afin d'en avoir les avantages tout en en excluant les risques. L'utilisation d'un bacille vivant atténué vise à conserver un pouvoir antigénique donc une immunité accrue pour l'organisme qui le reçoit, tout en supprimant le pouvoir pathogène donc les désordres anatomopathologiques mal contrôlés.

L'efficacité d'une vaccination de masse est amplement démontrée par le recul de la morbidité. On admet que cette vaccination protège l'individu d'une manière plus correcte contre les infections exogènes.

Toutefois l'immunité conférée n'est pas absolue puisque un sujet sur sept ou dix vaccinés fera quand même une atteinte tuberculeuse ; dans ce cas, la lésion sera plus restreinte au poumon et plus pauvre en bacilles.

8) Les méthodes du diagnostic immunologique reposent sur :

a) La mise en évidence du bacille tuberculeux, bacille acido-alcool-résistant retrouvé dans l'expectoration, les tubages ou les produits pathologiques pour l'appareil broncho-pulmonaire. L'étude directe par la méthode de Ziehl-Nielsen ou la fluorescence, est associée à la culture sur milieu nutritif aérobie de Lowenstein-Jensen et de Coletsos. Du fait de la multiplication lente, les résultats seront connus entre la troisième et quatrième semaine jusqu'au deuxième mois. Les calculs de résistance seront alors systématiques.

En même temps, il est prudent d'effectuer une inoculation au cobaye.

Dans l'étude de l'Institut Pasteur de Lille, les examens directs sont positifs dans 55 % des cas par rapport aux cultures (100 %) Gernez-Rieux (116).

b) La mise en évidence des réactions d'allergie tuberculique de technique simple est un examen de routine, bon reflet d'un contact actuel ou ancien avec le bacille tuberculeux. Marty (182), Scadding (256).

Il faut insister sur le fait qu'il n'y a pas de proportion entre l'importance de la réaction cutanée et l'activité du bacille que l'on veut tester. En cas d'absence de nouveaux contages, il est fréquent d'observer une extinction progressive des réactions allergiques, plus rapidement encore en cas de vaccination par le B.C.G. Dans certaines circonstances, il est même possible d'avoir une négativation franche, phénomène déjà signalé par Ameuille (7) en 1939. Le cas des tuberculoses gravissimes à réaction allergique nulle est bien connu (Scadding (256)) et seraient le fait d'un envahissement du système immunitaire, de cachexie...

On utilise soit de la tuberculine brute, soit de la tuberculine purifiée (P.P.D.) pour tester la réponse allergique. En fait, si l'on connaissait mieux la composition très hétérogène des différentes fractions de la tuberculine, il serait possible d'identifier de manière spécifique les diverses espèces de mycobactéries.

9) Car à côté des bacilles Tuberculosis et Bovis il existe de nombreuses autres espèces de mycobactéries dont certaines, non pathogènes, sont aussi alcool-résistantes.

D'autres à pathogénicité variable sont classées dans les mycobactéries atypiques selon le terme de Tumpe et Runyon en 1954 ou mycobactérioses anonymes. Elles peuvent être responsables également d'atteintes pulmonaires tout à fait superposables à celles que l'on connaît habituellement.

Deux caractères distinctifs permettent de les individualiser: leur étude bactériologique (leur sérotype), leur grande résistance au traitement antituberculeux classique hormis la Rifampicine.

Enfin, il faut savoir qu'un certain nombre de mycobactéries atypiques peuvent donner des réponses d'immunité croisée, variables mais proches du B.C.G. notamment pour Kansasii (Canetti (56), Vialier (291)).

C. Virus et agression pulmonaire.

Si sur le plan individuel ou d'une population les virus se comportent comme les bactéries, ils en diffèrent considérablement par leurs actions cellulaires.

La voie respiratoire est la porte d'entrée la plus importante pour les virus, qu'ils soient apportés par des gouttelettes de salive au cours de la toux ou de la conversation, ou par les poussières pour les virus les plus résistants. Les virus de la varicelle, de la variole, des oreillons, de la rougeole, de la rubéole, les rhinovirus etc... pénètrent par cette voie mais ne se multiplient que dans le tractus respiratoire supérieur. Nous n'en parlerons pas.

Les principaux virus respiratoires sont actuellement les Myxovirus (type A, B, C de la grippe) et les Paramyxovirus, en particulier les Parainfluenzae type I, II, III, IV et le virus Respiratoire Syncytial, ce dernier étant extrêmement répandu chez l'enfant de moins de un an.

Il faut signaler qu'il existe des virus saprophytes des voies respiratoires supérieures comme certains Adénovirus de type 1, 2, 5, 6, Coxsachie et Echo, le virus de l'Herpès (Banatvala (18)).

La plupart des virus respiratoires sont hautement infectieux; l'incubation des maladies qu'ils provoquent est de courte durée (deux à cinq jours), l'immunité acquise passagère car l'infection reste volontiers trop superficielle; ainsi une réinfection est possible avec le même type de virus.

1) L'agresseur et sa tactique.

Un virus comme celui de la grippe est formé d'une nucléocapside (acide ribonucléique associé à une capsidie protéique) entourée d'une enveloppe. La nucléocapside (antigène soluble S) et l'enveloppe (antigène virale V) sont responsables des propriétés antigéniques virales, plus ou moins développées.

La virulence (ou pouvoir pathogène) d'un virus n'est pas un phénomène absolu; elle est conditionnée par l'hôte, l'organe cible, ou même telle ou telle cellule réceptrice. Il vaudrait donc mieux parler de "pouvoir cytocide" puisque le virus n'est agressif que par sa multiplication à l'intérieur des cellules (Fenner (99)).

Envisageons une primo-infection virale.

Le problème vital pour un virus est de parvenir jusqu'aux organes cibles ou cellules cibles ; nous allons assister au cycle de la replication virale.

- Première phase d'adsorption. Comme les particules virales ne sont pas mobiles par elles-mêmes pour pénétrer dans une cellule, elles s'attachent, s'adsorbent à des récepteurs spécifiques mucoprotéiniques localisés à la superficie des cellules dites alors sensibles. Cette réceptivité cellulaire joue un rôle capital dans l'infection virale ; elle dépend de facteurs physiologiques comme l'âge mais surtout génétiques ; il semble qu'un seul gène de la cellule puisse contrôler la réceptivité cellulaire (Davis (80)). Dans le cas de l'appareil respiratoire, les cellules sensibles sont situées sur l'épithélium cilié bien protégées par les cils, le mucus, les immunoglobulines locales notamment les IgA sécrétoires. C'est par un spicule antigénique de son enveloppe cellulaire, l'hémagglutinine, que le virus grippal s'attache aux récepteurs cellulaires.
- Deuxième phase de pinocytose. Le virion pénètre dans la cellule, se décapside et disparaît. C'est l'éclipse apparente du matériel viral (Carbonnelle (60)).
- Troisième phase ou replication. Pour le virus de la grippe débute la synthèse du RNA viral dans le noyau cellulaire puis des protéines de la capsidite dans les ribosomes péri-nucléaires, enfin de la neuraminidase dans le cytoplasme. C'est à cette période que le virus altère plus ou moins considérablement la structure ou la fonction de la cellule : arrêt des synthèses cellulaires, altération de la membrane cytoplasmique, de la membrane lysosomiale, parfois induction d'aberration chromosomique... L'arrêt des battements ciliaires est un des premiers signes de la pénétration réelle du virus. La lyse de la cellule en résulte le plus souvent.
- C'est alors la phase de libération des virions.
Les différents constituants du virus s'assemblent au voisinage de la membrane cytoplasmique puis passent dans le milieu extérieur, chaque cellule infectée libérant jusqu'à 60 à 120 virions et le cycle complet durant environ 6 heures. On attribue à la neuraminidase virale portée par la paroi cellulaire une action favorisante pour libérer les particules virales nouvellement formées. Les virus ainsi libérés peuvent alors infecter de nouvelles cellules épithéliales, traverser les membranes basales, atteindre les lymphatiques. Dans le cas qui nous intéresse

habituellement l'infection reste localisée à l'arbre respiratoire (Bricout (45)).

Sur le plan broncho-pulmonaire l'agression virale fait en définitive éclater les cellules épithéliales contaminées qui desquament abrasant ainsi la sous-muqueuse. Mais cette chute des cellules et leur élimination si elle diminue par ce fait la production d'interférons ou d'anticorps limite également la dissémination du virus. D'autre part, la desquamation, l'abrasion de la sous-muqueuse explique la fréquence des surinfections bronchiques par les bactéries; même si elle est non-patente, elle n'en sera pas moins permanente.

2) La résistance opposée par l'agressé lors de la première infestation virale.

a) Avant son adsorption sur les récepteurs cellulaires, le virus est combattu efficacement par le tapis muco-ciliaire, les inhibiteurs viraux muco-protéiques qui s'opposeront à l'adsorption des virus sur les cellules, les anticorps sécrétés localement (nasal et trachéo-bronchique). La phagocytose ne joue pas du tout le même rôle que pour les bactéries puisque les virus sont vite en localisation intra-cellulaire. Certains virus en infectant les leucocytes eux-mêmes ou en s'y adsorbant comme celui de la grippe réduiront encore la fonction phagocytaire. Par contre, les macrophages, en détruisant les virus circulant empêcheront ou limiteront l'infection à d'autres cellules sensibles; ou bien au contraire être eux-mêmes la source de contamination pour d'autres cellules quand le virus, au lieu d'être détruit se réplique dans les macrophages, ce qui serait assez souvent le cas (Fauconnier (97)).

b) Dès que le virus a pénétré dans la cellule, il est hors de portée de tout anticorps. C'est alors que l'interféron joue un rôle protecteur important ; et à ce titre, les Myxovirus et Para-Myxovirus sont en général de très bons inducteurs d'interférons (Regnard (242)). Le virus qui a pénétré dans la cellule fait fabriquer par celle-ci une substance non spécifique, l'interféron. Cette protéine peut diffuser rapidement hors des cellules infectées et pénétrer dans toutes les cellules ou organes non atteints par le virus. Ce n'est pas l'interféron lui-même qui agit sur le virus (Jasmin (150)), Christol (68)) ; il induit dans la cellule la synthèse d'une seconde protéine, la protéine anti-virale qui protège alors la cellule non contre la pénétration des virus mais contre la synthèse de nouveaux virions.

C'est donc un moyen de défense capital et rapide, mis en place en un temps de quelques heures à deux à trois jours dans les infections respiratoires.

Remarque. La fièvre sert peut-être de façon non négligeable puisque de multiples virus seraient inhibés à une température supérieure ou égale à 39°C. De plus, la réponse immunitaire et la production d'interférons sont stimulés à haute température (Huraux (143)).

(Nous rappelons là les quelques tentatives de pyrothérapie dans certaines viroses.

3) Considérations sur les manifestations cliniques.

- Dans un tiers des cas l'agression virale se fait en silence, le diagnostic est donc purement de laboratoire.
- Habituellement, si les différents moyens de résistance ont été bousculés, la maladie apparaît avec ses symptômes et ses lésions cellulaires. L'atteinte pulmonaire diffuse associe des lésions de bronchiolites, alvéolites, de congestion et d'œdème disséminés dans l'interstitium, lésions dans la survenue desquelles les réponses immunitaires de l'hôte interviennent très souvent même pour une faible part. (Bull O.M.S. (329)).

Pour tenter d'expliquer la fin de la maladie on ne peut pas faire intervenir les anticorps qui n'apparaîtront en quantité suffisante que plusieurs jours après la fin des symptômes. C'est l'immunité cellulaire qui joue un rôle essentiel dans la guérison des maladies virales ; cette notion est parfaitement acquise pour les virus de primo-infection (Sell (262)).

Le cas des enfants ayant un déficit thymique complet ou de leur T lymphocytes et incapables de lutter contre certains virus le démontre. Ce caractère bénéfique de l'immunité cellulaire est vrai surtout pour les virus qui sortent de la cellule infectée en s'entourant d'une partie de sa membrane superficielle, c'est-à-dire les virus à enveloppe comme par exemple les Myxovirus, les Para-Myxovirus, les Herpès virus (Bull O.M.S. (328)).

Les macrophages seraient attirés par les T lymphocytes spécifiquement sensibilisés ; activés, ils pourraient, de ce fait, englober les particules virales et les détruire.

Au décours de la maladie, des anticorps IgM puis IgA et IgG sériques et sécrétoires sont élaborés, spécifiques de telle ou telle espèce de virus. Rappelons que les IgM et IgG sériques ne passeront dans la lumière

bronchique qu'en cas d'inflammation de celle-ci. Ce rôle non prépondérant des anticorps dans la guérison de l'affection virale est attesté par les enfants atteints d'agammaglobulinémie qui guérissent très bien sans produire d'anticorps neutralisant le virus ; malheureusement ils ne peuvent lutter efficacement contre les agressions bactériennes.

4) L'immunité à la réinfection

Dans ce cas la principale protection est assurée par la rapide croissance d'anticorps neutralisants d'emblée IgG et IgA sécrétoires mis en place déjà lors de la réponse primaire. Les travaux actuels sur les anticorps locaux démontrent toute l'importance qu'on leur attribue et les multiples tentatives pour les renforcer de manière spécifique au moyen de stimulations antigéniques par aérosols.

Ces anticorps neutralisent le virus à la porte d'entrée, en bloquant les antigènes de la surface du virion qui participaient à l'attachement virus-cellule. Ils agissent directement dans tout le tractus respiratoire.

D'autre part, ces anticorps empêchent également la diffusion hématogène du virus dans le réseau lymphatique, ce qui est rare dans le génie des virus préférentiellement respiratoires.

Lors de la réinfection, intervient à nouveau la fabrication d'interférons, d'inhibiteurs viraux muco-protéiques dans la sécrétion bronchique, l'activité plus efficace des macrophages, l'hypersensibilité à médiation cellulaire.

Il n'est pas rare de trouver des réinfections virales qui s'accompagnent de peu ou pas d'augmentation des immunoglobulines sériques.

L'immunité dure peu dans la plupart des affections aiguës localisées sans virémie comme avec le virus respiratoire syncytial (Bricout (45)) ; parallèlement ces maladies infectieuses induisent un état transitoire de déficience immunitaire souvent qualifié d'anergie. Pendant cette période, l'organisme devient plus réceptif à des infections bactériennes comme classiquement la tuberculose ou à des viroses.

5) Le diagnostic immunologique Cluzel (70), Gernez-Rieux(117), Hureaux (143)

a) La recherche directe du virus pneumotrope conduit rarement à son isolement et son identification car d'une part, il est très fragile et d'autre part il disparaît du rhinopharynx (période éminemment contagieuse) en un à deux jours.

L'étude se fait en trois temps : prélèvement de gorge, puis inoculation

à un système cellulaire (oeuf de poule embryonné, culture de cellules), enfin typage sérologique.

- b) Par contre, les réactions sérologiques sont plus largement utilisées.
- Avec la recherche non spécifique d'agglutinines froides ou des anticorps.
- la réaction de fixation du complément (correspondant à l'antigène interne du virus) moins spécifique que les suivantes, signe d'une infection récente.
 - les réactions de neutralisation, d'inhibition de l'hémagglutination si elles révèlent des anticorps protecteurs, elles ne signifient pas forcément l'infection récente.
 - on peut utiliser encore l'immunofluorescence indirecte.

Plusieurs remarques s'imposent :

- la nécessité de comparer deux taux successifs à 10 ou 15 jours d'intervalle si possible, le premier étant concomittant du début clinique.
- le caractère très courant des maladies virales fait qu'elles peuvent très bien évoluer parallèlement à une autre maladie sans être responsable des signes cliniques.

En définitive les résultats sont tardifs, infructueux dans la moitié des cas. Si la plupart du temps, ils n'ont que peu d'incidence sur la thérapeutique (Boissière (40)) leur connaissance est fondamentale autant pour adopter une attitude thérapeutique pour les autres cas cliniquement superposables, que pour le malade lui-même afin de pouvoir prévoir dans une certaine mesure une éventuelle récurrence ou une rechute.

6) Le virus grippal

On doit à Jussieu dans sa thèse en 1729 le principal des descriptions cliniques. En 1742 l'affection sera surnommée "influenzae" en Italie et "grippe" en France (cité par Carbonnelle (60)). Le type A est responsable de la majorité des épidémies.

C'est un virus à ARN entouré d'une enveloppe en partie d'origine cellulaire. La couche superficielle de l'enveloppe comporte des structures particulières. L'hémagglutinine et la neuraminidase, enzymes d'information virale qui agit sur les chaînes polypeptidiques des récepteurs cellulaires, ainsi que pour la libération des virions formés dans la cellule (Cf plus haut). Ces structures représentent l'antigène viral V contre lequel s'élaborent des anticorps inhibant l'hémagglutination, et neutralisants.

Les symptômes de la grippe sont dus à la multiplication virale. Au début

l'infection se résume à quelques cellules puis les virions libérés passent dans le mucus respiratoire et infectent de nouvelles cellules. Même si à tout moment les anticorps spécifiques, les inhibiteurs non spécifiques, l'interféron peuvent limiter l'extension, le résultat final est toujours la nécrose et la desquamation de l'épithélium respiratoire (Fenner (99)). Les lésions en général limitées à l'appareil respiratoire supérieur, peuvent atteindre de même les cellules épithéliales des bronches, des bronchioles, des alvéoles et même des macrophages alvéolaires. Les pneumopathies seront autant dues au virus grippal lui-même qu'aux bactéries de surinfection : Staphylocoque, Pneumocoque, Hemophilus Influenzae.

L'immunité est de courte durée principalement à cause des variations antigéniques fréquentes et importantes des virus grippaux. En effet, ce sont les anticorps induits par l'antigène hémagglutinine (H.A.), anticorps inhibant l'hémagglutination, qui protègent dans le cas de la grippe (et accessoirement les anticorps anti-neuraminidase). Or, chaque année, les Myxovirus subissent des modifications antigéniques (variations mineures) dans leur hémagglutinine ou leur neuraminidase, qui bien que faibles, seront suffisantes pour que les anticorps locaux (ou circulants) laissés par l'infection l'hiver précédent, ne protègent contre ces "nouveaux virus". De plus tous les 10 à 15 ans, une variation majeure survient qui rend compte des grandes épidémies ou même des pandémies.

D. Des autres micro-organismes infectants, exclus des virus, non bactériens, nous ne pouvons que citer :

- l'ornithose, la psittacose, transmise par les perruches, pigeons de Paris, nombre d'autres oiseaux au moyen de Myagawanella, causes non négligeables de pneumopathies. Diagnostic par la fixation du complément.
- la fièvre Q provoquée par Rickettsia Burnetti (Bedsonia) parasite obligatoire des cellules contre lequel l'organisme élabore des IgG agglutinantes. Diagnostic par micro-agglutination sur lame, fixation du complément, immunofluorescence indirecte. Citons-là l'étude remarquable sur le groupe Bedsonia par Seigneurin J.M. (257).
- Le Mycoplasma pneumoniae ou agent d'Eaton, prend une part dans la responsabilité de nombre de bronchopneumopathie aiguë. Cluzel (70) rapporte 25 % chez l'adulte et 10 % chez l'enfant. Jean Brun a publié la première description française. Diagnostic par fixation du complément (80 % de positif),

l'immunofluorescence indirecte (plus de 90 %) et la recherche d'agglutinines froides (M).

E. Considérations particulières sur les bactéries et les virus.

1. Dans les affections broncho-pulmonaires chroniques, un mélange de germes est toujours présent dans les bronches, d'autant plus que la dégradation bronchique est importante. Pour Green (125), la récurrence infectieuse est claire : durant les périodes d'exacerbation, une espèce comme le Pneumocoque ou l'*Hemophilus Influenzae* émerge de la flore polymorphe et devient responsable d'un état qui va de la simple surinfection bronchique à la véritable bronchopneumonie. Cet auteur rappelle que l'air pollué (gaz, fumées, tabac...) ou d'autres dépresseurs des défenses phagocytaires (corticoïdes au long cours) ne permettent plus à l'organisme une tentative de réponse adaptée, propre à chaque germe présent ; aussi certains n'étant que très mal contrôlés prolifèrent et provoquent une poussée aiguë. En ce qui concerne l'*Hémophilus Influenzae* (anticorps positifs dans 60 % des pneumopathies chroniques de l'adulte) isolé dans l'expectoration, ses relations avec la maladie pulmonaire sont encore à l'étude (Robbins (250)). Cette fréquence des épisodes viraux, des surinfections bronchiques intermittentes puis progressivement permanentes est soulignée par tous les auteurs comme aggravant la bronchopathie chronique (Miguères (193), Médici (185)), ainsi que l'importance de leur traitement systématique (Galy (109), Michel (189)). Ces faits rendent compte de l'intérêt des études actuellement en cours sur le comportement local de ces malades, du dosage des éléments protecteurs sécrétés localement dans les bronches et des tentatives d'immunothérapie locale préventive par aérosols d'extraits bactériens ou viraux (Morère (202)). Celles-ci soit renforcent de manière spécifique les immunoglobulines locales (IgA sécrétoires essentiellement), soit stimulent la défense non spécifique en augmentant la capacité phagocytaire des macrophages. A ce titre, les études sur les glycoprotéines ("Stimugen" dérivé purifié de "Lantigen B") méritent d'être suivies.
2. Soulignons à nouveau la fragilité des malades soumis aux corticoïdes et aux immuno-dépresseurs au long cours, vis-à-vis de tous micro-organismes rapidement infectants. Chez ces malades, la dépression macrophagique

est évidente : pour les corticoïdes elle tient au fait qu'ils entravent la fusion des lysosomes aux phagosomes contenant l'agent phagocyté ; pour les immuno-dépresseurs, ils diminuent le nombre des cellules phagocytaires ; et pour les deux drogues, celles des immunoglobulines et des lymphocytes sensibilisés. Les conséquences vues tous les jours en clinique ne font que confirmer ces notions.

3. L'attention a été attirée ces dernières années sur le rôle possible des affections latentes bactériennes et virales dans la pathogénie des connectivites et des maladies par auto-agression. Pour Krause (159) il est certainement concevable qu'une bactérie ou un agent bactérien, logé dans un tissu sensibilisé, puisse induire et pérenniser une inflammation focale responsable secondairement d'un processus immunologique.

L'AGRESSION FONGIQUE

La pathologie mycotique pulmonaire comporte deux ordres de faits résumés par Marchand (179) :

- les mycoses pulmonaires au sens strict du terme déterminées par la colonisation des bronches et du parenchyme par un champignon ;
- et les autres broncho-pneumopathies d'origine fongique groupant l'asthme fongique, les infiltrats labiles, les granulomatoses diffuses interstitielles mycotiques, groupe d'affections faisant intervenir un phénomène allergique évident ;
- dans certains cas, la prolifération mycosique et les phénomènes allergiques peuvent s'intriquer comme dans l'aspergillose allergique.

Notre étude sur l'agression fongique comprendra l'aspergillus, le candida, d'autres champignons comme l'histoplasme.

A. Les atteintes aspergillaires sont l'objet d'études et de publications innombrables. Citons les travaux de Pepys (225) et de Patterson à l'étranger (217), l'école de Gernez-Rieux (119) et Voisin C (307), de Molina (194). Si seulement depuis vingt ans l'étiologie aspergillaire est devenue courante, il faut en rechercher les causes d'une part dans le dépistage, le traquage de l'aspergillus par les moyens immunologiques, et surtout d'autre part dans les traitements antibiotiques qui créent les conditions favorables au développement des formes saprophytes, éventualité de beaucoup la plus fréquente.

1. Généralités sur l'agression aspergillaire

Champignons très répandus, ils prolifèrent sur les graines de céréales, les farines moisies, les matières organiques en décomposition (Voisin C. (306)).

Les spores de 2 à 3 microns sont transportées par voie aérienne.

Dans l'étude de Biguet (35), fumigatus est en cause dans 97 % des affections découvertes, favus 2 %, nidilans, niger... 1 %. S'il n'existe que très peu de communauté antigénique entre eux, par contre il semble qu'il y en ait une au niveau d'une fraction antigénique entre ces champignons, le poumon humain, et des extraits antigéniques de bacilles tuberculeux humains ou de B.C.G. C'est ce que démontrent les travaux de Biguet (34) et de Tran-Van-Ky (275). Ces auteurs se demandent alors quelle signification attribuer à ces faits dans la pathogénie de l'aspergillus. Favorise-t-elle la survie du parasite chez l'hôte malgré la réponse immunitaire ?

Peut-on expliquer ainsi la fréquence de la greffe sur des lésions tuberculeuses détergées ?

L'*Aspergillus fumigatus* possède quatre fractions considérées comme spécifiques :

- C de l'activité chymotrypsique (présente dans 99 à 100 % des cas,
- F,
- J activité catalase dans 96 % des cas,
- M.

De plus, son activité fibrinolytique indéniable rend compte des hémoptysies fréquentes, des mauvaises hémostases chirurgicales.

Normalement l'appareil respiratoire a une aptitude naturelle à se débarrasser d'*Aspergillus* par l'action des macrophages alvéolaires qui phagocytent et détruisent les spores inhalées. Expérimentalement (Voisin C. (304)) dès l'inhalation de spores, se produit un afflux de macrophages dans l'interstitium et en péri-bronchovasculaire, puis dès le 3e -4e jour, survient une alvéolite à composante macrophagique qui régresse en 8 - 10 jours. Durant 4 à 6 jours, les macrophages ont des signes de souffrance mais jamais de filaments mycéliens ne seront observés se développant à leur intérieur.

La défaillance pulmonaire s'observera dans deux circonstances :

- d'ordre général chez des malades porteurs d'une leucémie ou d'un long traitement antimétabolique, antibiotique, corticoïde qui diminuent la résistance macrophagique ;
- d'ordre local (Voisin C. (306)), apanage de malades porteurs de lésions pulmonaires résiduelles, séquellaires d'affections guéries après traitement antibiotique (tuberculeuses en premier lieu). Ces cavités détergées, maintenues en communication avec les bronches, offrent un terrain propice au développement des spores inhalées qui alors ne rencontreraient plus à leur niveau la défense (macrophagique...) d'un tissu pulmonaire sain.

2. Les manifestations aspergillaires Pepys (225), Voisin C. (306), Brocard (46), Salvin (255).

a) L'aspergillose bronchique s'exprime sous deux formes liées au développement de spores :

- une forme obstructive dans 1 à 2 % de l'ensemble des atteintes broncho-

pulmonaires par aspergillus. La bronche est sténosée par un moule d'aspergillus fumigatus simulant une néoplasie avec ses troubles de ventilation ;

- la bronchite aspergillaire simple (1 à 2 %) avec sa variante pseudo-membranaire de feutrage mycélien chez des sujets non atopiques.

b) L'aspergillose bronchique avec participation allergique (4 à 8 %) survient chez des sujets atopiques.

- Dans l'asthme aspergillaire, c'est le matériel fongique agissant comme allergène avec ses anticorps réaginique qui permet l'expression de l'affection (Pepys (225)). On ne retrouve ni filaments, ni spores dans l'expectoration.

- L'aspergillose allergique ou asthme et infiltrat pulmonaire éosinophile

Il s'agit ici du développement d'aspergillus fumigatus dans les voies respiratoires chez des sujets présentant par ailleurs une sensibilisation allergique immédiate ou semi-retardée vis-à-vis de ce champignon.

Dans cette forme individualisée par Hinson en 1952, puis Pepys et Longbottom en 1959, on note la répétition d'épisodes infectieux aigus ou subaigus chez des asthmatiques, au cours desquels apparaissent des opacités infiltratives pulmonaires étendues, variables dans leur aspect et leur topographie (Biguet (35)), d'évolution subaiguë ou traînante sur plusieurs semaines à plusieurs mois (Turiaf (279), Chan-Young (62)). Parallèlement, l'asthme s'aggrave. L'éosinophilie est majeure aussi bien sanguine avec 20 à 50 % des polynucléaires, que dans l'expectoration (Turiaf (278)).

Pour Pepys (225), Mc Vombs (184), Marlan (180), la plupart des pneumopathies éosinophiliques chez l'asthmatique serait liée, tout du moins en Angleterre, à aspergillus fumigatus.

Les filaments et les spores seront retrouvés facilement dans l'expectoration à l'encontre de ce qui se passe dans l'asthme aspergillaire. Il coexiste deux types d'hypersensibilité : l'une immédiate (I) avec des anticorps réaginique, l'autre semi-retardée (III) avec des anticorps précipitants. L'association réagines-précipitines serait, pour Pepys, à l'origine des infiltrats pulmonaires récidivants, véritables phénomènes pulmonaires apparentés à ceux d'Arthus. D'ailleurs, l'immunofluorescence sur les coupes histologiques objective les dépôts de

complément et d'immunoglobuline dans l'infiltrat péri-vasculaire. Turiaf (279), Molina (177), admettent que les corticoïdes seraient volontiers efficaces.

"Un problème reste à élucider : la prolifération d'*Aspergillus fumigatus* dans les bronches ne s'explique ni par une carence immunitaire générale, ni par un déficit de la fonction phagocytaire pulmonaire. Il est probable que les qualités rhéologiques très particulières du mucus bronchique des malades chez qui se développe une aspergillose allergique, constituent un élément favorisant non négligeable du développement local d'*Aspergillus* " Voisin C. (307).

c) Les aspergilloses greffées sur lésions résiduelles

Insistons sur l'extraordinaire fréquence de ce saprophytisme dans des territoires pulmonaires où la défense macrophagique est nulle comme dans des cavités résiduelles post-tuberculeuse, étiologie retrouvée dans 50 à 60 % des cas.

Venant des bronches, passant par la communication avec le parenchyme altéré, les spores germent librement et donnent naissance à un enchevêtrement, un feutrage de plus en plus dense du mycélium, le mycétome ou truffe aspergillaire d'allure pseudo-tumorale. La traduction radiologique va du simple mamelonnement de la paroi interne de la cavité, au grelot, puis à la tumeur pleine.

Si la latence est grande, on en connaît le génie évolutif lent vers les complications hémorragiques, bien qu'il soit signalé des régressions spontanées par mort du champignon ou à l'occasion d'une surinfection locale intra-cavitaire.

A côté des formes intra-cavitaires (80 à 85 % de l'ensemble des cas liés à la pathologie aspergillaire), on décrit des formes pleurales (10 %) dans des cavités pleurales anciennes avec fistule broncho-pleurale.

- d) Les alvéolites allergiques extrinsèques surviennent chez des sujets exposés à l'inhalation massive de spores qui agissent comme source d'antigène (ouvriers travaillant dans le malte...) Aux désordres immunologiques s'associe un trouble du transfert du CO (Mc Combs (184)). Cette forme rapportée par Vallery-Radot et Giroud chez les pelletiers de grains, puis Filip et Barboriak, a été clairement démontrée par Pepys. Elle n'est possible que chez des sujets prédisposés à fabriquer préférentiellement des IgG précipitants.

e) Les aspergilloses diffuses ou invasives (1 à 2 % des cas) (Burke (51)), correspondent à la prolifération de l'aspergillus au sein même du tissu pulmonaire. Ces formes sont rarement reconnues au vivant. Elles surviennent chez des malades arrivés à un stade ultime d'une affection grave comme une leucémie, un cancer..., surtout lorsqu'ils sont traités par les corticoïdes, des antimétabolites, des immuno-dépresseurs. Elles s'inscrivent parfois dans le cadre des septicémies aspergillaires. Dans certains cas cependant, elles pourraient se constituer apparemment primitives chez des sujets considérés comme sains, sous forme de pneumonie aspergillaire au pronostic fatal.

3. Le diagnostic immunologique de l'agression aspergillaire.

De nouvelles techniques sans cesse plus précises sont à la disposition des cliniciens. Elles se fondent pour les tests sérologiques sur la constatation d'anticorps élaborés contre la présence d'aspergillus, anticorps précipitants dont il faut dire qu'ils n'ont rien de bien défensif puisqu'ils n'empêchent nullement le développement de l'affection tout au moins dans la majorité des cas constatés. Les tests cutanés et d'inhalation quant à eux, tentent d'objectiver une hypersensibilité immédiate ou semi-tardive. L'étape essentielle de leur connaissance est liée aux travaux de Pepys en 1959 et 1962 puis à ceux de Gernez-Rieux (118) et Voisin (307), Biguet (35), Drouhet (89), Coulet (76).

a) Le diagnostic sérologique repose sur la mise en évidence de précipitines sériques spécifiques.

- le plus couramment on fait appel à la précipitation en gel d'agarose par la réaction d'Ouchterlony très spécifique, avec test des activités enzymatiques chymotrypsique (fraction C) et catalasique (fraction J)
- ou par immunoelectrophorèse très sensible (Drouhet (89)). Trois arcs au moins sont indispensables pour prétendre à une actualité de l'affection (peuvent aller jusqu'à 30 arcs). La présence de l'arc C même seul, signe que l'organisme du patient est ou a été en contact avec fumigatus.

Néanmoins 10 % des aspergilloses trouvées par ailleurs échappent encore au diagnostic immunologique.

- C'est l'intérêt d'autres méthodes qui leur seront couplées comme la réaction de fixation du complément, (utilité d'une notion quantitative pour suivre l'évolution) ou l'immunofluorescence si les taux

sont inférieurs à 1/40ème (Drouhet (89)).

Trois remarques s'imposent :

- L'antigénicité forte d'aspergillus détermine lors de sa prolifération des IgG précipitantes même si le sujet n'a pas une prédisposition allergique à ce champignon.
- A l'inverse dans les alvéolites allergiques extrinsèques, certains sujets seulement, soumis à l'agression, développeront ces précipitines IgG.
- Dans l'asthme aspergillaire et l'aspergillose allergique l'existence de réagines IgE est facilement démontrée (Patterson (217)).

b) Les réactions cutanées allergiques.

Dans les formes courantes comme les aspergilloses sur cavités résiduelles, les réactions cutanées sont sans intérêt car même présentes leur interprétation est délicate : il s'agit le plus souvent de réactions retardées demandant 48 heures pour survenir.

Par contre dans les formes allergiques elles sont un élément capital

- soit sous forme de réaction immédiate avec ou non élément semi-retardé dans l'asthme aspergillaire
- soit dans l'aspergillose allergique une réaction immédiate s'associant à une réaction tardive par infiltration de cellules mononuclées.

c) Dans l'éventualité de tests de provocation par inhalation d'aérosols d'extraits d'aspergillus fumigatus une double réponse bronchique en deux temps est notée : l'une immédiate, l'autre semi-tardive vers la troisième ou cinquième heure. Dans les deux cas chez ces formes allergiques, le malade ressent un malaise avec broncho-spasme.

d) L'isolement de l'agent pathogène sur milieu de Sabouraud, à partir de produits pathologiques (prélèvement protégé...), de pratique courante, donne des résultats indéniables.

Toutefois dans l'aspergillome, la présence d'aspergillus dans les voies bronchiques n'est pas obligatoire car la truffe peut être morte ou ne point libérer de spores. Bien sûr, dans l'asthme aspergillaire et l'alvéolite allergique, les cultures seront négatives puisque les spores n'ont qu'un simple rôle d'allergène sans prolifération.

La figure s'efforce de résumer ces différents résultats.

		Mécanisme d'action	Sujets	Précipi- tines IgG	Réaction Cutanée	Tests d'inhalation
L'aspergillose bronchique	Forme obstructive 1 à 2 %	Développement des spores	non atopique	IgG	-	-
	Bronchite asper- gillaire simple 1 à 2 %	Développement des spores	non atopique	IgG	-	-
L'aspergillose bronchique avec participation allergique	L'asthme aspergillaire 2 %	Phénomènes allergiques de contact avec les spores	atopique	IgG + IgE	Immédiate + Semi-retardée + ou -	Immédiate + Semi-retardée + ou -
	Aspergillose allergique (asthme + infiltrats) 4 à 6 %	Développement des spores chez un sujet aller- gique aux champignons	atopique	IgE + IgG	Immédiate + Semi-tardive + 4 à 6 h Retardée : 48 h + ou -	Immédiate + Semi-tardive +
Aspergillose sur lésions résiduelles	Intra-cavitaires 80 à 85 %	Développement des spores en truffe mycélien- ne	non atopique	IgG	Tardive 48 h - Valeur ?	
	Pleurales 8 à 10 %					
Aspergillose par inhalation de spores	Alvéolite aller- gique extrinsèque	Phénomènes aller- gique de contact	Sujets prédisposés	IgG	Immédiate + Semi-tardive +	Semi-tardive +
Aspergillose diffuse ou invasive	1 à 2 %	Prolifération mycélienne dans le tissu pulmo- naire	Terrains de débilité profonde	IgG		

Figure 24 - Les différentes formes d'agression aspergillaire

4. L'évolution immunologique sous traitement:

Bonne surveillance par l'immunoélectrophorèse et l'immunofluorescence. Le nombre d'arcs étant lié à l'importance de l'imprégnation de l'organisme par les antigènes aspergillaires, l'évolution des précipitines à plusieurs tests successifs permet de juger de l'efficacité du traitement. L'étude de North (212) juge cette évolution ou bien après traitement chirurgical, mis en oeuvre chaque fois que celui-ci sera techniquement possible malgré les difficultés d'exercice souvent très délicates du fait d'une pachypleurite, d'une hypervascularisation péri-lésionnelle ; ou bien alors après le seul traitement médical qui peut comporter des instillations endobronchiques d'amphotéricine B, d'amphotéricine par voie générale (qui d'ailleurs n'aborde les lésions intra-cavitaires que dans de mauvaises conditions d'efficacité) ou corticoïdes notamment pour les formes d'aspergillose allergique.

Elle confirme que toute guérison s'accompagnera d'une négativation ou d'une diminution des réactions immunologiques en un ou deux ans.

A l'inverse, toute augmentation des précipitines signe la persistance de l'activité métabolique du champignon ou une récurrence de l'atteinte aspergillaire.

B. Les candidoses broncho-pulmonaires

Elles sont dues à la prolifération dans les voies respiratoires et le tissu pulmonaire de différentes espèces du genre Candida. Ces mycoses habituellement vivent en saprophytes sur la peau, les cavités aériennes supérieures et n'acquerront un pouvoir pathogène qu'en cas de l'affaiblissement du sujet lors de l'utilisation d'antibiotiques qui modifient l'équilibre microbien, de corticoïdes et anti-mitotiques au long cours qui dépriment les macrophages alvéolaires (Voisin C. (306)).

D'ailleurs dans l'étude lilloise, ces mêmes auteurs (304) notent une élimination plus rapide du candida que l'aspergillus. D'autre part, porteur d'une haute antigénicité, ces champignons pourront aussi sensibiliser certains de ces sujets.

a) Les manifestations à candida sont multiples

- La candidose bronchique, la plus fréquente, fait suite à une candidose oropharyngée. La muqueuse bronchique est recouverte d'enduits blanchâtres ou de fausses membranes grises. Dans certaines circonstances il sera même possible d'observer de véritables bouchons d'allure caséuse correspondant à un mycétome à Candida.
- L'asthme candidique est induit par le contact des spores chez des gens sensibilisés.

Il en est de même pour certaines alvéolites allergiques.

- Les candidoses pulmonaires par prolifération de champignons prennent une forme aiguë mais sont de circonstances rares. Elles font suite à un déficit de la phagocytose, d'une prématurité. C'est le tableau d'une bronchopneumonie rapidement fatale. Les formes subaiguës ou chroniques prendront le masque pseudo-tuberculeux, de suppuration pulmonaire, ou pseudo-tumorale.
 - Il est décrit également des infiltrats pulmonaires éosinophiliques à *Candida* (Marlan (180)).
- b) Les moyens diagnostiques recouvrent les mêmes méthodes que pour l'*Aspergillus*
- L'isolement du *Candida* des produits pathologiques prélevés est techniquement difficile du fait du grand saprophytisme. Il sera possible d'isoler deux groupes antigéniques A chez l'homme, et B.
 - L'étude sérologique utilise :
 - . La fixation du complément, l'agglutination d'interprétations difficiles
 - . La mise en évidence de précipitines sériques également d'interprétation prudente en raison des localisations extra-pulmonaires possibles de la candidose (Biguet (33) (35), Pepys (224) (225)).
 - Dans les formes allergiques plusieurs types d'hypersensibilité coexistent :
 - . Type I reconnu par des réactions cutanées et d'inhalation précoces à la candidine.
 - . Type III par des réactions cutanées semi-tardives, la présence de précipitines, d'infiltrats dont la signification est la même que pour l'*Aspergillus* (Pepys (225), Mc Combs (184)).
 - . Type IV par des réactions cutanées retardées avec des lésions inflammatoires à cellules mononucléées.

En définitive pour Pepys (225) le problème est celui de leur rôle pathogène opportuniste qui, du fait de leur distribution ubiquitaire et de leur réponse immunitaire aisée, prête à de difficiles interprétations de ces réponses.

C. Un grand nombre d'autres mycoses prend une part de responsabilité dans les affections broncho-pulmonaires.

Certaines cosmopolites, rares, comme la sporotrichose, géotrichose...

D'autres réservées encore aux continents américains et africains avec l'histoplasme, les blastomycoses, les coccidioïdomycoses. Pour ces dernières il faudra savoir les rechercher même dans les pays européens chez tous les transplantés.

Seule l'histoplasmose nous retiendra car elle comporte des analogies troublantes avec le profil immunologique de la tuberculose.

Voisin C (306) nous en donne une description détaillée dans son étude sur les mycoses.

- a) Ce champignon saprophyte est rencontré au sol dans les grottes, les forêts, porté par les pigeons, les chauve-souris, les chiens, les chats...
CAPSULATUM sévit aux U.S.A. (taille de 1 à 3 microns), DUBOISII en Afrique occidentale (5 à 18 microns). L'agent pathogène vit intra-cellulaire dans les macrophages ou les cellules géantes au sein d'un granulome inflammatoire.
- b) Son évolution générale rappelle celle de la tuberculose et aux Etats-Unis sa fréquence est telle que l'on pensera au moins autant à l'histoplasme qu'au bacille tuberculeux.
- d'abord une primo-infection avec atteinte ganglionnaire hilare et médiastinale, une miliaire, des nodules, des aspects broncho-pneumoniques, des infiltrats. L'évolution régressive se fera pour les miliaires vers une fréquente calcification.
 - L'histoplasmose de réinfection atteint les sommets avec des infiltrats apicaux qui s'excavent tandis que l'expectoration est abondante, les hémoptysies habituelles.
 - Une forme disséminée avec un envahissement du système réticulo-endothélial.
- c) Le diagnostic repose sur :
- la mise en évidence de l'histoplasme dans les produits pathologiques
 - l'inoculation à l'hamster : l'animal meurt plein d'histoplasmes dans les viscères
 - les réactions sérologiques avec la fixation du complément, l'immunofluorescence. Les précipitines sont d'un grand intérêt mais d'interprétation délicate car dans 50 % des cas on relèvera des réactions croisées.
 - quant aux tests cutanés à l'histoplasmine ils sont uniquement souhaitables dans les phases aiguës.
- L'intra-dermo-réaction à la tuberculine dans ces mêmes formes aiguës est négative dans 53 % des cas d'après Salvin (255).

IV. LES POUSSIÈRES ALLERGISANTES OU IMMUNISANTES

Si pour les poussières minérales on pouvait dire l'agression est plus quantitative que qualitative, à l'inverse pour les poussières allergisantes ou immunisantes les manifestations pathologiques sont plus liées à la réaction d'un organisme vis-à-vis des protéines étrangères qui composent les particules inhalées qu'à proprement parler de leur quantité. De même si les poussières minérales surviennent le plus souvent comme agresseurs dans des circonstances professionnelles, ces pneumopathies par inhalation de particules allergisantes sont de constatation ubiquitaire dans des circonstances extrêmement diverses, dans toutes les fractions de la population.

"Il s'agit en règle générale de poussières organiques : débris végétaux, fragments de plumes, de poils, de squames d'animaux, de pollen, de spores fongiques intervenant par leur charge antigénique" Voisin C (309). Face à ces poussières la réponse est :

- soit bronchique sous forme d'asthme en cas d'allergie (le plus souvent de type immédiat) vis-à-vis des pneumo-allergènes
- soit des réactions parenchymateuses, tissulaires réalisant des pneumopathies immuno-allergiques extrinsèques rattachées à la pathologie des complexes immuns de type III, comme on peut les observer dans la maladie du poumon de fermier secondaire à l'inhalation de poussières de foin moisi.

Nous excluons de cette étude :

- les poussières allergisantes ou immunisantes et les réponses bronchiques sous forme d'asthme, vues plus loin.

Les poussières allergisantes ou immunisantes avec réponses parenchymateuses prédominantes : Les pneumopathies immunologiques extrinsèques.

Les travaux de Pepys depuis 1959 et surtout 1962, regroupés dans sa monographie (225) ont ouvert un chapitre nouveau de la pathologie respiratoire qui concerne un nombre croissant d'affections par complexes immuns précipitants, apparentées au type III de la classification de Gell et Combs (114) et qui résultent de l'inhalation d'antigènes chez des sujets au comportement immunologique particulier (Seligman (260), Christian (67), Mc Combs (184)).

La tête de liste est le classique "poumon de fermier".

Elles sont connues sous des termes variables comme les alvéolites allergiques extrinsèques de Pepys, les pneumopathies interstitielles d'hypersensibilité de Decroix (82), les pneumopathies interstitielles d'inhalation, les

granulomatoses exogènes allergiques, les pneumopathies immunologiques extrinsèques (Molina (197), chaque appellation insistant sur un point anatomique principal par un mécanisme allergique exogène constant.

Ce groupe de maladies pulmonaires se définit par plusieurs critères communs :

- étiologiques : elles sont liées à l'inhalation d'antigènes d'origine animale ou végétale

Mais aussi pour Molina (196)

- cliniques : pneumopathies diffuses en général sans bronchospasme
- radiologiques : images micro-nodulaires et réticulaires diffuses
- fonctionnels : syndrome restrictif, chute de la capacité de transfert alvéolo-capillaire du CO
- anatomiques : l'atteinte alvéolaire et interstitielle, le plus souvent à type de granulome épithélioïde giganto-cellulaire, pourra évoluer spontanément vers une fibrose pulmonaire irréversible.
- biologiques : par la présence de précipitations dans le sérum contre les poussières organiques inhalées par le malade.

Le poumon de fermier, la maladie des éleveurs d'oiseaux, celles des champignonistes, des écorceurs d'érable, de priseurs de poudre de post-hypophyse, la maladie des climatiseurs, appartiennent à ce groupe dont les critères définis plus haut indiquent un schéma d'ensemble derrière des apparences multiples (Jäger (148)).

A. Aspects d'ensemble communs aux pneumopathies immunologiques extrinsèques.

1. Le point de départ est l'inhalation d'un antigène animal ou végétal.

- a) - Certaines maladies d'appellation différente car liées à des circonstances d'exposition variable (foin moisi, bagasse moisie, humidificateurs...) ont en fait le même agent causal sous forme de spores d'actinomycètes. Parmi les nombreuses souches, micropolyspora faeni, micromonospora vulgaris sont les plus fréquemment mis en cause. Ces champignons agissent par leur charge antigénique et non par leur prolifération dans les poumons.

Dans des lieux variables ils se développent si les conditions ambiantes leur sont favorables : humidité, chaleur, alcalinité. Le poumon de fermier s'observera durant et à la suite des années pluvieuses, lorsque le foin a été engrangé humide ; lors de la manipulation ce foin moisi donne l'impression de "fumer". Ainsi s'explique, pour cette maladie, son caractère saisonnier de novembre à avril, souvent après

son brassage dans des locaux mal aérés ou lorsque les habitations sont proches des granges, et ainsi s'explique également son caractère géographique dans le Massif Central, l'Ouest, les Ardennes, l'Angleterre...

Ces spores sont présentes aussi dans les humidificateurs et les climatiseurs, dans la bagasse moisie (ce résidu de la canne à sucre utilisé pour les engrais ou le papier), présentes aussi sur les litières des champignons de couche.

Leur petite taille comprise entre 0,3 et 1 micron leur autorise un contact bronchiolaire terminal et alvéolaire.

Biguet (35) démontre que *M. faeni* et *M. vulgaris* possèdent dix activités enzymatiques au minimum dont trois chymotrypsiques dans les fractions d'antigènes "métaboliques" (ce qui suppose une vie à l'actinomycète), et non dans les fractions d'antigènes somatiques. L'arc C dans les réponses humaines sériques est spécifique d'un antigène polysaccharidique prédominant, les arcs A et B d'un antigène protéique prédominant.

- b) - D'autres affections seront liées à l'inhalation de composés antigéniques variés parfaitement connus : *penicillium*, *aspergillus*, antigènes bovins et porcins, parasites divers dont nous pouvons voir les principales correspondances dans la figure
- c) - Dans d'autres cas enfin, aucun agresseur précis n'est individualisé avec certitude que ce soit dans le sérum, les déjections ou les plumes de volatiles.

Certains travaux font supporter dans de multiples occasions un simple rôle de véhicule de micro-organismes allergisants au matériel organique. Si cela est vrai pour le foin, il ne faudrait pas ôter un rôle propre à la poudre de post-hypophyse ou au sérum de pigeon.

2. Conséquences de l'inhalation d'antigène

Prenons l'exemple de spores d'actinomycète. Lacey a calculé qu'un fermier manipulant du foin moisie, inhalerait 750 000 spores par minute qui pourraient se déposer dans les poumons où elles activeraient les réactions immunologiques.

Réponse d'un poumon normal :

Voisin (304) a étudié la réponse macrophagique après inhalation de *M. Faeni*.

Durant deux mois des spores restent viables dans les macrophages alvéolaires chez le cobaye. Dans les conditions habituelles il ne semble pas y avoir de émination. Les sujets soumis à un empoussiérage antigénique aussi massif qu'un fermier, ou par des antigènes aussi divers que du sérum de pigeon, des moisissures... neutralisent les agresseurs, les détruisent sans aucune conséquence néfaste, du moins en apparence.

Réponse d'un poumon d'un sujet malade :

A partir de biopsie pulmonaire chirurgicale Wenzel et Emanuel (32) ont pu mettre en cultures des actinomycètes. Pour Voisin (304), cette persistance de formes viables au sein du tissu pulmonaire constituerait un "élément favorable au développement de réactions immunologiques locales et générales du type de celles caractérisant le poumon de fermier en pathologie humaine". Encore faut-il qu'elles surviennent chez des individus à comportement immunologique particulier notamment par l'élaboration d'anticorps précipitants IgG.

Dans le poumon de fermier, les précipitines concernent des actinomycètes actifs (les antigènes de cultures vus plus haut) ou des débris végétaux, substrats sur lesquels l'actinomycète s'est développé (Biguet (35)).

Dans d'autres cas c'est la charge antigénique elle-même et non le caractère viable ou non qui détermine l'affection : penicillium, enzymes dans les détergents, poudre de post-hypophyse.

3. Sur le plan clinique nous distinguerons avec Molina (194) trois formes :

- La forme aiguë associe fièvre, frissons, myalgies, toux dyspnée, râles crépitants, opacités réticulo-nodulaires ou infiltratives disséminées, syndrome restrictif, chute de la DLCO survenant 6 à 8 h après l'exposition antigénique.
- Dans la forme subaiguë les accidents sont moins nets, la résolution incomplète. Il demeure entre les crises un certain degré de dyspnée d'effort, une toux tenace et des anomalies fonctionnelles du transfert du CO notamment.
- La forme chronique semble la plus rare jusqu'à présent. Elle évolue de façon insidieuse sous le masque d'une insuffisance respiratoire chronique irréversible avec sa dyspnée d'effort puis permanente, le profil fonctionnel caractéristique d'hypoxie, d'hypocapnie, d'alcalose respiratoire compensée, abaissement de la DLCO/VA, un poumon en rayon de miel à la radiologie, classique dans les fibroses interstitielles diffuses.

Rien ne permet d'affirmer la filiation entre ces trois formes. Il ne manque pas au contraire d'arguments pour isoler chaque mode évolutif, leur déterminisme particulier serait le fait d'une aptitude propre de la réponse du sujet, la qualité et surtout la quantité de l'allergène inhalé. De toute façon, nul ne nie le risque évolutif vers une fibrose interstitielle diffuse irréversible et son caractère péjoratif.

4. Les lésions anatomo-pathologiques

a) Dans les formes précoces

- Tout paraît débiter par une alvéolite inflammatoire banale avec vasodilatation capillaire, phénomène de thrombose intra-vasculaire qui initierait dans l'expérimentation de Kochamann (155), la formation des granulomes.
- Les parois alvéolaires sont infiltrées par de nombreuses cellules lymphoplasmocytaires et des fibres de réticuline. En microscopie électronique, Basset (21) découvre des épaisissements et des dissociations de la membrane basale, des aspects de fenestration à travers l'endothélium capillaire, ce qui plaiderait en faveur d'une pathologie par dépôts de complexes immuns.
- La toile de fond est représentée par une granulomatose interstitielle pour toutes les étiologies étudiées en microscopie électronique sur biopsie chirurgicale par Seale et Hapke. Ceci suppose un délai de constitution. Ce sont des granulomes polymorphes riches en histiocytes, dont le type le plus élaboré, tuberculoïde, sans phénomènes spécifiques, est identique à ceux vus dans les réactions d'hypersensibilité retardée avec leur groupement de cellules épithélioïdes et de cellules géantes (Chrétien (326)). Ils prédominent au contact des pédicules broncho-vasculaires.
- Dans les travaux de Wenzel (320) l'immunofluorescence révèle de fortes concentrations d'IgG contre les M. Faeni dans les parois bronchiales, de nombreux histiocytes contenant C'3, ce qui suggère qu'à ces endroits sont situés les complexes antigènes-anticorps ayant fixé le complément.
- A la différence des vascularites pulmonaires du phénomène d'Arthus, il n'y a pas de lésions vasculaires nécrotiques.

- ##### b) Dans les formes évoluées persistent encore des granulomes, mais l'aspect dominant est celui d'une fibrose interstitielle anonyme avec ses bronchiolectasies kystiques.

En définitive, ce qui caractérise ce groupe de malade c'est :

- la répartition variable des lésions d'un territoire à l'autre et dans un même territoire
- la distribution des granulomes au contact des pédicules broncho-vasculaires
- l'absence de spécificité des lésions communes à toutes les granulomatoses tuberculoïdes
- le caractère exceptionnel des réactions vasculaires s'apparentant au phénomène d'Arthus (Chrétien (326), Mc Combs (184)).

5. Le diagnostic immunologique Pepys (225), Molina (196).

La gravité de l'affection souligne l'importance d'un diagnostic précoce. Trois groupes de tests joints aux manifestations cliniques, radiologiques et fonctionnelles, à un interrogatoire serré, qui oriente vers une exposition, apportent la presque certitude de la maladie.

Les méthodes s'appuient sur les tests sérologiques qui objectivent des précipitines spécifiques, sur les tests cutanés et de provocation par inhalation, qui affirment une hypersensibilité spécifique semi-retardée (Gernez-Rieux (117)).

a) Tests sérologiques : la mise en évidence d'anticorps IgG précipitants.

En 1962 Pepys mettait en évidence des anticorps spécifiques anti-foin moisi qu'il appelait les Farmer's lung hay" (FLH), dont en fait l'activité antigénique principale était due aux actinomycètes ou à d'autres moisissures. Il semble admis que la seule fibre végétale (technique du foin lavé) est dépourvue d'activité (Molina (199)).

Le sérum du malade est étudié :

- par double diffusion en gélose d'Ouchterlony
- par immunoélectrophorèse de Scheidegger
- plus récemment par l'immunofluorescence, plus rapide mais moins sensible.

Les précipitines sont dirigées contre un antigène reconnu comme les anti-mycètes, *sitophilus granarius*, *penicillium*, ou encore comme nous l'avons déjà signalé contre un substrat dans lequel rien n'a encore été isolé comme le sérum, les déjections d'oiseaux.

Au sujet des précipitines, plusieurs questions se posent :

- leur positivité vis-à-vis du début de la scène représenterait 95 %

dans les formes aiguës, 50 % dans les formes chroniques. L'éviction ou la corticothérapie aurait tendance à accentuer la régression des arcs de précipitation

- dans certains cas de précipitines non décelables alors que le diagnostic paraît sûr, il faudrait admettre avec Molina (199) ou bien que les anticorps ont disparu alors que la réaction granulomateuse se poursuit comme pour certains corps étrangers ou bien que les anticorps en trop grande quantité empêcheraient la réaction de précipitation. Ce sont de faux négatifs. Et le corollaire, en pratique est, devant une fibrose interstitielle diffuse, de savoir s'il existe des arguments pour l'attribuer à un antigène inhalé.
- appréciation de la spécificité des précipitines : vrai ou faux positif de la maladie.

Chez 15 à 21 % des fermiers sans manifestation broncho-pulmonaire précoce, Pepys met en évidence un ou deux arcs de précipitation à des extraits de foin ou à des actinomycètes. Est-ce une forme purement biologique de l'affection, une potentialité morbide ou simple stigmate traduisant le contact avec l'antigène.

Dans d'autres affections à antigène animal, seuls les malades sont porteurs de précipitines, ce qui témoigne d'un terrain particulier comme chez les minotiers, fromagers, écorceurs d'érables.

A l'inverse, chez les sujets exposés aux poussières d'origine végétale Pepys démontre que l'apparition de précipitines est un phénomène très commun à la fois chez les malades et chez ceux qui n'ont aucune manifestation. Dans ce cas, présence oui, mais de spécificité discutée comme dans la bagassose, la maladie du sisal, du café.

- les précipitines comme dans l'aspergillose sont-elles le témoin d'un événement ou jouent-elles un rôle dans le déclenchement de la maladie ?

- b) Les tests cutanés sont pratiqués dans le but d'éliminer un asthme allergique par injection intra-dermique d'antigènes incriminés. Malheureusement, pour l'instant la réaction semi-retardée, inconstante, est plus le fait d'une irritation que d'une spécificité puisqu'elle apparaît également dans bon nombre de cas chez les sujets non allergiques.
- c) Les tests d'inhalation par aérosols contenant les allergènes purifiés, reproduisent de façon spécifique un accès aigu fébrile, dyspnéisant avec chute de la DLCO:VA quatre à huit heures après l'inhalation. Ils ne sont pas sans danger et on les réserve plutôt aux cas douteux, avec précipitines négatives.

6. Approche pathogénique

Le mécanisme des alvéolites allergiques par inhalation est très complexe :

- a) La plupart des auteurs l'assimile à un phénomène d'hypersensibilité semi-retardée que nous avons déjà longuement détaillé. En effet, les manifestations cliniques dans les formes aiguës, quelques heures après le contact, les réactions cutanées semi-tardives, les tests d'inhalation positifs 4 à 8 heures après, la présence d'anticorps sériques précipitants, les lésions alvéolaires et interstitielles plaident en faveur d'une hypersensibilité semi-retardée.
- C'est là toute la pathogénie des complexes immuns précipitants. L'antigène inhalé, macrophagé ou non, les IgG extravasées dans le milieu interstitiel forment des complexes histotoxiques intra et péri-vasculaires, si un équilibre antigène-anticorps de 3/2 est établi et si le complément activé intervient. Avec l'appel macrophagique et lymphoplasmocytaire alvéolaire interstitiel et péri-bronchique se constituent les lésions qui se comprennent parfaitement. Germuth puis Spector (266) et Basset (20) réalisent des granulomatoses voisines par injection intra-veineuse de complexes antigène-anticorps solubles. Dans ce sens vont également Vazquez (289), Parish et Pepys (215), Turner Warwick (281), Charpin (63), Nicholson (211), Wichert (321).
- b) Admettre univoque ou isolée l'hypersensibilité semi-retardée, c'est simplifier ou faire des rapprochements que d'autres auteurs trouvent injustifiés comme Wenzel (320) repris récemment par Mc Combs (184) où pour eux l'absence de nécrose vasculaire ou son caractère exceptionnel, l'absence d'infiltration intra-vasculaire suggèrent qu'il s'agirait d'un type II à réaction cyto-toxique dans lequel les antigènes polysaccharidiques de *M. faeni* sont fixés passivement par les cellules qui seraient alors détruites par les anticorps.
- c) De toute façon comme nous l'avons montré, un type III est obligatoirement préparé par une hypersensibilité immédiate. Expérimentalement, l'alvéolite de Kochmann (155) est en rapport avec la libération de médiateurs de l'hypersensibilité immédiate par les plaquettes ou la dégranulation des mastocytes. On l'évoque cliniquement devant un bronchospasme associé, des réactions cutanées et d'inhalation précoces avant de s'accompagner d'une réaction franche 4 à 6 heures après. Benvéniste (28) a d'ailleurs parfaitement démontré la présence indispensable d'IgE au déroulement du phénomène d'Arthus.

d) Le rôle de l'hypersensibilité retardée interviendrait quant à elle dans la constitution des granulomes à prédominance péri-broncho-vasculaire, granulomes identiques à ceux de la sarcoïdose, par inhalation de corps étrangers (est-ce le rôle des particules végétales ou animales ?), ou encore de la tuberculose sans caséose.

Nous voyons donc que nombre d'inconnues persistent concernant la disposition individuelle immunologique et que l'on pourrait formuler par la question suivante : quel est le rôle de l'hypersensibilité et des précipitines ?

Une question qui découle de la précédente est : pourquoi y-a-t-il un délai si long pour qu'apparaissent ou se reproduisent des manifestations de la maladie alors que persistent l'exposition au risque ?

Il n'est pas rare que les premiers signes surviennent plusieurs mois voire dix ou vingt ans après le début du contagé. Est-ce le fait d'une modification de la réponse immunologique avec la compétition anticorps neutralisants-précipitines, ou l'intervention d'autres types de globulines ou d'une notion quantitative ?

B. Après les caractères communs nous voudrions souligner simplement quelques particularités.

1. La maladie du "poumon de fermier" a servi de modèle de base à notre description. Elle a été la plus étudiée et l'objet de présentations récentes par Molina (200). L'affection décrite par Ramazzini (239) en 1713 dans son rapport sur les mesureurs et les sasseurs de grain serait voisine.

2. La maladie des éleveurs d'oiseaux

Depuis les premières descriptions de Reed (241), les cas rapportés se multiplient. Des études de plus en plus complètes de l'affection ont été publiées récemment : Molina, Mme Lebris (164), Abib (1), Fink (102), Balme (17), Fruit (107), Paramelle (213), et ceci tant à l'étranger qu'en France.

Les sujets sont exposés soit par agrément soit par profession au contagés répétés avec les déjections d'oiseaux, pigeons, tourterelles, perruches et cela volontiers au moment du nettoyage des cages. Les manifestations se constituent de préférence sous une forme insidieuse après un temps de latence en général fort long.

La présence dans les déjections d'actinomycètes thermophiles (*M. Vulgaris*) ou l'hypothèse d'un rôle antigénique joué par des enzymes provenant du tube digestif des oiseaux et retrouvées dans les excréta, n'expliquent pas la sensibilisation contre le sérum, le blanc ou le jaune d'oeuf, les plumes dégraissées.

3. De très nombreuses autres circonstances sont l'occasion d'inhaler des antigènes organiques. La figure * regroupe les plus connues sans être limitative. Quelques-unes sont curieuses comme la maladie des fromagers (De Weck), ou des bois exotiques (Sosman (265), les pneumopathies à précipitines des ouvriers exposés aux détergents qui contiennent des enzymes protéolytiques (Pepys (223), Flindt (103), Lichtenstein (171), le poumon des fourreurs (Cortez-Pimentel (75) ou des torrificateurs de café (Van Toorn (286), la bagassose reprise récemment dans son étude par Decroix (83), la fièvre du lundi (les signes bronchiques sont la résultante d'une histamino-libération directe par les fibres végétales; ici nous n'avons abordé qu'un aspect secondaire de l'affection et de ses mécanismes) dans le textile du lin et du coton, le poumon à la poudre de post-hypophyse (Gallouedec (108)). Récemment, Akoum (4) a rapporté une miliaire pulmonaire aux acariens qui parasitent la poussière domestique, Fink (101) une alvéolite d'hypersensibilité aux actinomycètes proliférant dans les climatiseurs d'air. Cette énumération est sans fin et de très nombreuses autres appellations apparaîtront mais dans tous les cas se trouvent posées les mêmes manifestations cliniques, fonctionnelles et immunologiques. On conçoit alors la grande difficulté de l'interrogatoire et l'extraordinaire batterie des tests immunologiques pour conclure à un résultat positif.

La certitude est d'importance puisqu'elle conduit au moins à l'éviction formelle de l'allergène, voire à la déclaration comme maladie professionnelle (poumon de fermier...).

MALADIE	SOURCE D'ANTIGENE	PRECIPIITINES CONTRE
Poumon de fermier	Poussière de foin moisi	M. Faeni, M. Vulgaris divers...
Maladie des champignonistes	Couche de champignons	M. Vulgaris, M. Faeni
Bagasse	Poussière de bagasse moisie	M. Vulgaris
Byssinose	Fleur, réceptacle de coton	Antigène de coton dans les fleurs
Maladie des fromagers	Poudre de bleu	Penicillium Casei
Maladie des éleveurs d'oiseaux	Sérum, déjection, plumes, oeuf de pigeons, perruches, tourterelles, canards, poules...	M. Vulgaris, sérum, déjection, plumes, blanc d'oeuf
Poumon des malteurs	Poussière d'orge germé	Aspergillus fumigatus et clavatus
Maladie des écorceurs d'érable Maladie des bois exotiques et non exotiques	Poussières d'écorce d'érable Poussière d'iroko, sequoia.. cèdre, chêne, acajou.....	Coniosporum corticale Alternaria, pullariae Poussière de bois
Priseurs de poudre de Post-hypophyse	Inhalation d'extraits d'hypophyse de porc ou de boeuf	Antigènes bovins et porcins
Maladie des minotiers	Farine de blé parasitée	Sitophilus granarius
Fièvre des climatiseurs et des humidificateurs	Contamination de l'air conditionnée	Actinomycètes thermophiles
Pneumopathie des détergents	Enzymes protéolytiques contenues dans les détergents	
Aspergillose broncho-pulmonaire allergique	Inhalation d'antigène fumigatus, Niger, Nidilans	
Pneumopathies par poussières de maison	Poussières domestiques	Acariens : dermatophagoides
Subérose	Liège	Extraits de liège
Canabiose	Chanvre roui	Chanvre roui
Fourreur, sisal, café....		

Figure 25 - Principales causes des alvéolites allergiques extrinsèques

V. LES PARASITOSES PULMONAIRES (dont nous avons exclu les mycoses)

Depuis les descriptions de Loeffler en 1932, puis des infiltrats pulmonaires prolongés comme le poumon tropical, les manifestations liées à la "larva migrans" viscérale et les crises d'asthme, il est désormais admis que les parasitoses ont une responsabilité en pathologie broncho-pulmonaire. De nombreux facteurs tant humains qu'épidémiologiques leur donnent actuellement une fréquence à ne point négliger.

Après les généralités communes à l'ensemble des parasites, aux réponses de l'organisme, aux scènes cliniques et au diagnostic immunologique, nous terminerons par quelques particularités propres aux plus typiques d'entre eux.

1. L'agression pulmonaire par le parasite procède de plusieurs manières :

- a) L'atteinte pulmonaire apparaît comme une localisation d'un parasite ubiquiste : le kyste hydatique (Capron (58)). Venu par voie sanguine il se logera dans le parenchyme pulmonaire, arrêtant là son cheminement.
- b) L'agresseur pulmonaire peut procéder à distance, les parasites étant situés dans un autre organe (tube digestif, foie), le poumon représentera l'organe cible expression d'une allergie de type immédiat à réagines ou à précipitines : douve, Bilharzies...
- c) Dans quelques cas c'est la migration des larves qui entraînera les manifestations pulmonaires. Les œufs ingérés passent sous forme de larve dans le sang portal, le foie, puis pour certaines dans le cœur droit, les vaisseaux pulmonaires.

Dans le cas de l'ascaridiose, à ce niveau les larves franchissent le mur alvéolaire par effraction (10 à 15 jours après l'ingestion) elles remontent dans les voies bronchiques, passent le carrefour aéro-digestif et réintègrent l'intestin.

C'est donc au cours de ces cheminements que les manifestations pulmonaires les plus typiques sinon curieuses apparaissent.

A l'agression mécanique, irritative, s'ajoute également une allergie de contact lors du passage des larves. Il en est de même lors de la migration aberrante de larves qui se sont trompées d'hôte, groupées sous le vocable de "larva migrans viscérale" dont nous reparlerons plus loin.

2. Les parasites en cause

Les helminthes ont une responsabilité presque exclusive avec les Ascarides dont l'un très curieux la toxocara Canis, les douves, toenia, kyste hydatique,

bilharzies, filiaires, ankylostomes, anguillules...

Les protozoaires comme les amibes sont exceptionnellement incriminés.

D'après Capron (58) "l'équilibre du chaque système hôte-parasite serait régit par deux facteurs dépendants : l'antigénicité parasitaire, les réactions de l'hôte qui tendent à répéter ou à atténuer cette antigénicité. Les communautés antigéniques unissant l'hôte et le parasite apparaissent comme des facteurs complémentaires..." de cette auto-régulation.

L'antigénicité parasitaire est le facteur primordial de l'agression immunologique de l'hôte. Nous devons à Capron et ses collaborateurs (58) les conclusions qui suivent sur ce point.

- La complexité antigénique du parasite est comparée à une mosaïque d'au moins 25 à 30 déterminants antigéniques.
- Au sein de cette mosaïque pour les helminthes, est individualisée une fraction antigénique majeure, spécifique, jugée responsable de la production précoce des anticorps précipitants.
- La plupart des fractions antigéniques sont douées d'activités enzymatiques.
- L'immuno-génicité parasitaire paraît étroitement liée à son activité c'est-à-dire au stimuli antigénique fourni par ses produits métaboliques.

Ainsi les anticorps sont élaborés contre le ou les composants antigéniques les plus représentatifs de l'espèce permettant le diagnostic sérologique, et à des degrés variables contre d'autres fractions antigéniques qui pour beaucoup sont communes à l'hôte et au parasite. Autrement dit un parasite quiescent ou peu actif n'excitera que peu les réactions de défense immunologique de l'hôte ; seule son activité métabolique (croissance, développement, migration...) occasionnera la production d'anticorps spécifiques et les manifestations cliniques. Le dosage de ces anticorps est un bon reflet de l'activité parasitaire. Il faut signaler que les téguments des helminthes diminuent de façon considérable la diffusion de substances toxiques et antigéniques (Gernez-Rieux (117)).

Les modalités réactionnelles du sujet exprimées par un polyporphisme prévisible d'après Capron, apparaîtront très variables en fonction du système hôte-parasite considéré.

3. Les réactions de défense de l'hôte.

La réponse dans les helminthiases est à la fois cellulaire et humorale.

Les nombreux déterminants antigéniques des polysaccharides et des protéines des vers, stimulent la production à la fois d'anticorps précipitants IgG mais surtout IgM, également celle d'anticorps anaphylactiques IgE (Phills (229)) et l'immunité cellulaire.

Ainsi, l'hypersensibilité immédiate, l'hypersensibilité semi-tardive à anticorps précipitants coexistent avec une défense cellulaire d'hypersensibilité où la réaction granulomateuse apparaît être le principal moyen de défense contre les helminthes et les protozoaires (Sell (262)). cette hypersensibilité retardée et la réaction granulomateuse aurait même été retransmise par des lymphocytes sensibilisés en suspension (De Langen (84)). Phills (229) estime que l'importance des complexes immuns et de la phagocytose réduit les possibilités de développement des larves. Enfin, l'éosinophilie pulmonaire et circulante présente dans des proportions qui simulent parfois l'hémopathie, survient dès la formation des complexes immuns.

4. Les manifestations cliniques regroupent

- des crises d'asthme. Leur responsabilité paraît supportée par les IgE élaborées lors de la présence des vers (plus volontiers par ceux qui migrent). Ces anticorps se fixent dans l'organe cible que sont les bronches. De forts taux sont d'ailleurs signalés dans les ascaridoses mais également à des degrés divers pour tous les parasites.
- l'infiltrat parasitaire fugace type Loefflérien
 Décrit en 1932, il associe une triade significative :
 - . un infiltrat pulmonaire type comblement alvéolaire avec ses taches acineuses (Phills (229))
 - . labile en 8 à 15 jours
 - . avec éosinophilie sanguine de 10 à 20 % au moins.
 Sont mis en cause, les ascaris, ankylostomes, anguillules, les douves.
- les infiltrats parasitaires durables (Turiaf (278), Marland (180)). Ce sont :
 - . soit des infiltrats pulmonaires prolongés chez des asthmatiques,
 - . soit le poumon tropical de Fredmodt et Weigarten, syndrome commun à certains parasites du Sud-Est asiatique notamment les filiaires,
 - . soit enfin sont liés à la pathologie de la "larva migrans" viscérale sous forme de nodules, d'infiltrats labiles changeant de place sur plusieurs mois.

5. L'étude anatomo-pathologique des infiltrations apporte des éléments intéressants dans la compréhension des phénomènes.

Dans le syndrome de Loeffler, les lésions exudatives siègent dans l'alvéole et l'espace interstitiel, infiltrés de cellules éosinophiles, avec des altérations vasculaires discrètes (Turiaf (278)).

Dans les infiltrats pulmonaires plus durables se juxtaposent :

- des plages d'alvéolites infiltrées de cellules,
- une altération interstitielle avec nombreuses cellules éosinophiles qui prennent l'aspect de véritables granulomes à éosinophiles à cellules géantes type Langhans autour d'un corps étranger, prolifération conjonctive périphérique.
- des lésions vasculaires (intra-et péri-vasculaires) plus marquées de vascularite, d'artérite nécrosante, de thrombose, ensemble bien vu dans les billarzioses (De Langen (84)).

6. L'explication pathogénique de l'atteinte parenchymateuse.

A côté de l'atteinte mécanique, possible dans certaines circonstances, l'explication des infiltrats paraît être d'ordre immuno-allergique.

Plusieurs types d'hypersensibilité sont relevés (Mc Combs (184)) :

- L'activité réaginique IgE est indispensable à la formation et à la déposition des complexes antigène-anticorps dans le poumon.
Plaident dans ce sens les forts taux d'IgE fréquemment retrouvés, les réactions cutanées immédiates après injection intra-dermique de l'antigène approprié.
- Lui fait suite ou l'accompagne une réaction apparentée au phénomène d'Arthus identique à celle décrite dans l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique. On admet le rôle des précipitines et des anticorps fixant le complément. DE plus, la vascularite autour du parasite pris au piège en est un argument de plus.
- Une hypersensibilité retardée s'associe à la formation granulomateuse caractéristique autour des vers ou de leur tunnel. Elle est un facteur certain dans les schistosomiases où l'intra-dermo-réaction retardée serait positive chez 30 % des personnes (Mc Combs (184)).

7. Le diagnostic immunologique

- a) Les méthodes sérologiques ont bénéficié de l'amélioration du matériel utilisé notamment en purifiant au maximum les antigènes. Aussi la mise en évidence des anticorps a remplacé dans la plupart des cas, la mise en évidence du parasite lui-même.

Pourtant, il est toujours bon de pouvoir révéler le parasite, soit dans l'expectoration, soit dans les selles ; mais l'inconvénient majeur réside dans le peu de vers retrouvés lors de l'épisode pulmonaire ou même soit à distance par ce procédé.

b) Les méthodes sérologiques

Une batterie de tests est à la disposition du clinicien.

- Certaines sont révélatrices d'antigènes solubles avec l'hémagglutination passive, la réaction de fixation du complément, la précipitation en gélose, l'immuno-électrophorèse. Celle-ci préférée par Capron (59), révèle des anticorps précipitants spécifiques, des réactions enzymatiques catalytiques et chymotrypsiques, permet de juger l'effet du traitement par l'apparition de nouvelles précipitines caractéristiques pour certains Parasites comme les amibes par exemple.
- D'autres révèlent des antigènes figurés par l'immunofluorescence indirecte. Importante étude d'Ambroise Thomas à son sujet (5). Il est toutefois nécessaire d'associer au moins deux techniques pour renforcer l'éventail de sensibilité et de spécificité.

- c) On fait appel également à la mise en évidence d'une hypersensibilité par des intra-dermo-réactions aux antigènes parasitaires. Le test le plus connu est celui de Casoni d'interprétation difficile ; seule une technique rigoureuse donnera une réaction immédiate de type anaphymactique de bonne valeur (0,05 ml d'une solution d'antigène hydatique titrant 30 microgrammes d'azote par ml).

8. Quelques particularités propres à certains parasites.

a) Le kyste hydatique

Est le plus fréquent des parasites, il touche une large fraction de population venant de zones d'endémie hydatique.

Due à *ecchinococcus granulosus* parasitant le chien, la contamination humaine est accidentelle et fait partie de développement aberrant des larves chez un hôte fortuit. A noter que si l'atteinte parenchymateuse se fait par voie artérielle pulmonaire venant d'un gîte cardiaque qu'il faudra s'astreindre à retrouver, le cheminement des larves par les artères bronchiques est une éventualité connue.

Les tests sérologiques ont permis une certitude de diagnostic de plus en plus grande avant l'intervention. On doit en France à Capron et ses collaborateurs (58) l'amélioration de cette technique. Le premier plan est donné à l'immuno-électrophorèse avec un à 17 arcs de précipitations, l'arc 5 spécifique est constamment positif chez tous les malades considérés comme porteurs de l'affection. Couplée à l'immunofluorescence (taux supérieur à 1/80ème) la positivité sérologique s'affirme dans 90 % des kystes

hydatiques du foie mais seulement 70 % dans le poumon. Cette différence serait liée à la plus courte évolution des kystes pulmonaires et à leur mort biologique plus rapide (Capron (58)).

- b) L'ecchinococcose alvéolaire est le fait d'une forme larvaire d'un toenia de petite taille *Ecchinococcus multilocularis*. Elle résulte d'une contamination digestive accidentelle ; les œufs éclosent dans l'intestin et libèrent des larves qui gagnent le foie et le poumon où elles subissent une évolution vésiculeuse.

C'est une maladie à évolution lente incidieuse et inexorable. Son diagnostic repose sur la biopsie et les méthodes immunologiques communes à tous les vers (Ambroise Thomas (6)).

- c) L'ascaridiose

L'*ascaris* est un parasite commun de l'homme avec *ascaris lombricoïdes* ou Suun (Phills (229)). Les infiltrats pulmonaires surviennent le 10ème au 14ème jour après l'ingestion, lors du passage obligatoire des larves dans le poumon. Pour ce parasite, on ne manquera pas de faire appel à la mise en évidence du vers ainsi qu'aux méthodes sérologiques immunologiques.

- d) Les anguillules par les larves de strongilloïdes *stercoralis* ont une migration tout à fait superposable à celle de l'*ascaris* et sont responsables de la même symptomatologie pulmonaire.

Perrin-Fayolle dans un rapport récent (228) relate des épisodes de pneumopathie suppurée récidivante chez un homme. Il faut signaler une particularité de ce parasite qui est lié à une véritable auto-infection en rapport avec le cycle asexué possible de l'anguillule. Cela permet de mieux comprendre la persistance de l'infestation durant de nombreuses années bien que le sujet ne soit plus dans une zone d'endémie.

- e) Les billarzioses occasionnent des infiltrats labiles et les artères pulmonaires les plus grosses de la pathologie (œufs vivants dans les artères pulmonaires, entourés de multiples formations granulomateuses).

- f) Les filaires sont les principales larves en cause dans le poumon éosinophile tropical. Il faudrait citer encore les douves, les ankylostomes, les amibes..

- g) Cas particulier du syndrome de "larva migrans" viscérale.

Il s'agit le plus souvent d'helminthes dont le plus connu est le genre *toxocara*. Les larves d'*ascaris* du jeune chien ou du jeune chat contaminent accidentellement le petit enfant qui n'est pas leur hôte spécifique normal. Les larves survivent mais sont incapables d'accomplir leur cycle évolutif normal et de devenir adulte (Lancastre (159)).

Elles sont destinées à "vagabonder" dans un organisme devenu "cul-de-sac évolutif". Cette situation a été surnommée successivement "larva migrans", définie par Beaver en 1952 comme une "impasse parasitaire", "ou un engagement parasitaire abortif".

Les crises d'asthme et les opacités infiltratives sont de nature allergique; pour ces dernières leur appartenance au groupe des maladies allergiques à précipitines est admise (Moreau (201)).

VI. AGRESSEURS BRONCHIQUES EXOGENES OU ENDOGENES, expression clinique sous forme d'asthme.

L'asthme ne peut pas être défini comme une maladie mais comme un syndrome, mode réactionnel, état d'hypersensibilité bronchique vis-à-vis de multiples agents notamment pharmacodynamiques comme l'acétylcholine. De nombreuses circonstances sollicitent cette hypersensibilité que ce soit au cours de l'agression par des pneumallergènes, des agents infectieux et médicamenteux, ou des conflits psychiques...

Nous n'exposerons que deux aspects des réactions bronchiques asthmatiques.

- les deux grandes variétés d'asthme : extrinsèque dans lequel des facteurs allergiques interviennent d'évidence, et intrinsèque dans lequel rien de précis n'est retrouvé
- l'abord pathogénique de l'affection.

A. Dans l'asthme extrinsèque, l'hypersensibilité bronchique est mise en jeu par des facteurs allergiques (50 % au moins de tous les asthmes).

1. L'asthme allergique commun ou atopique (9 sur 10 des asthmes extrinsèques)

Des pneumallergènes divers viennent au contact des bronches sensibilisées : les pollens, les poussières de maison, les plumes de literie, les poils, les squames d'animaux...

En ce qui concerne les poussières de maisons, il semble que le rôle allergisant soit à rapporter à des acariens qui les parasitent : Dermato-phagoïdes *Pteronyssius*, *Culinaerae* (Voorhorst (317), Charpin (65)). Dans la composition hétérogène de ces insectes, la fraction protéique régit la formation de réagines, la fraction polysaccharidique, celle de précipitines.

Chez des individus prédisposés génétiquement à se sensibiliser aux allergènes (Charpin (66)), est sollicitée une hypersensibilité immédiate de type I mettant en jeu des anticorps réaginique IgE fixés sur les bronches ; puis libération de médiateurs : histamines, SRS-A, bradykinine... (Cf. IgE et Type I d'hypersensibilité).

Dans cet asthme commun, la réaction bronchique qui s'exprime sous forme de bradypnée expiratoire tient plus à l'oedème et l'hypersécrétion qu'au bronchospasme.

Outre les tests cutanés par sacrifice et/ou Prick tests (Halpern, (129)), on tend à préférer la réaction de Prausnitz-Küstner et les tests de provocation. Ces aérosols tests permettent de fixer la dose liminaire de pneumallergène DL pn susceptible d'entraîner un bronchospasme. Un pneumallergène sera considéré comme responsable si la dose est inférieure à 450 microgrammes. D'autre part, l'augmentation des IgE sériques se verrait dans 50 à 80 % des cas.

Dans l'évolution d'ensemble, le début de cet asthme volontiers chez le jeune, admet une forte allergie et peu de sensibilité cholinergique, alors que plus l'asthme vieillit, plus les bronches sont sensibles à tout, c'est-à-dire que la part d'allergie régresse, celle de l'hypersensibilité cholinergique croissant (la DL Ach diminue).

Complication fréquente par un asthme bactérien plus tardif.

2. L'asthme semi-retardé recouvre l'asthme aux moisissures atmosphériques, à *Candida Albicans*, aux débris d'acariens également.

C'est aussi l'asthme aspergillaire, celui dû aux fibres de coton ou au lin, s'exprimant pour ce dernier lors de l'histamino-libération par la fièvre du lundi. Il apparaît plus volontiers chez l'adulte mettant en jeu une hypersensibilité de type III à précipitines surajoutées à une type I réaginique.

Tests cutanés, recherches de précipitines, aérosols tests de provocation, permettent une approche diagnostique.

3. L'asthme retardé, parfois nié, est le fait d'une sensibilisation bactérienne par le streptocoque, staphylocoque, coli, protéus dont l'atteinte s'associe fréquemment à une infection des voies respiratoires supérieures sur un mode chronique (Dubois de Montrénaud (90)).

Quant aux médicaments pour lesquels la sensibilisation de l'organisme est plus volontiers autre qu'un mode bronchique (Cf. poumon iatrogène car apparentée à la maladie sérique), Charpin (64) rapporte d'authentiques expressions bronchiques de l'intolérance. Il en est ainsi pour la pénicilline, l'ACTH. L'aspirine qui "conserve encore quelque mystère" est la seule drogue à provoquer des accidents respiratoires avec une telle fréquence (2/3 des manifestations bronchiques iatrogènes). Les crises apparaissent plus volontiers en fin d'après-midi ou la nuit.

Une hypersensibilité cellulaire de type IV est reconnue comme prédominante à l'origine de l'expression pathologique qui rendrait compte de la fréquence de l'association à un eczéma.

Tests cutanés pour les bactéries, tests de provocation, TTL, tests de dégranulation des basophiles et recherche des rosettes apportent des arguments de poids pour le diagnostic étiologique.

- B. L'asthme intrinsèque dont la pathogénie obscure n'admet pas d'évidence un processus immunologique, notamment par la responsabilité d'un antigène.

Cet asthme, souvent d'apparition plus tardive, est en général d'emblée sévère et de pronostic réservé (Pepys 221).

Ces malades présenteraient une réaction d'hypersensibilité aux irritants bronchiques non seulement à l'acétylcholine, à l'histamine inhalées, mais également à d'autres facteurs non spécifiques (Mc Combs 184).

La crise est essentiellement le fait d'un bronchospasme qui l'emporte sur la part prise par l'hypersécrétion et l'œdème.

Des dépôts d'IgG, M et A auraient été révélés dans l'épaississement des parois bronchiques juste l'épithélium (Vaquez 289).

C'est dans ce type d'asthme que l'on retrouve le plus un déséquilibre neuropsychique, un conflit "psychique à expression somatique" bien classique : anxiété, contrariété...

C. Abords pathogéniques

Dans l'asthme, le déséquilibre neuro-végétatif est certain puisque - l'hyperhémie, l'œdème et l'hypersécrétion bronchique sont sous la coupe d'une hypersympathicotonie ;

- alors que le spasme bronchique est sous celle d'une hyperparasympathicotonie.

D'autre part, le système bronchique est régi par les catécholamines. La nor-adrénaline agit sur les alpha-récepteurs bronchoconstricteurs, l'isoprotérénol sur les bêta-récepteurs bronchodilatateurs, l'adrénaline sur les alpha et bêta-récepteurs. A l'état normal, un équilibre est

établi entre ces deux réactions opposées.

La figure 26 schématise un mastocyte, une bronche, leurs récepteurs alpha et bêta, l'intervention du système nerveux végétatif.

La théorie bêta-adrénergique est un essai d'unité de cette réaction syndromique qu'est l'asthme. Elle est reprise par Sell (262), Austen (14), Mc Combs (184). Les bêta-récepteurs sont assimilés à une adénylcyclase, fondamentale pour la formation de 3' 5' AMP cyclique normalement inactivé par une phosphodiesterase. Il est démontré que cette enzyme, l'adénylcyclase, est déficitaire chez certains asthmatiques.

Que ce soit sous incitation d'une réaction allergène-IgE, des médiateurs humoraux ou des drogues agissant sur les alpha-récepteurs, en définitive ce qui compte au niveau du mastocyte est le taux en 3' 5' AMP cyclique. Toute chute permet l'activation d'enzymes endocellulaires qui induisent alors la libération des médiateurs chimiques : histamine... et le bronchospasme se produit.

Au contraire, la stimulation des bêta-récepteurs, en accroissant l'AMP cyclique, stabilise les enzymes inactivées.

Des récepteurs analogues aux mastocytes se retrouvent dans les parois bronchiques, sur lesquels de plus s'épanouissent des terminaisons nerveuses sympathiques et para-symphatiques.

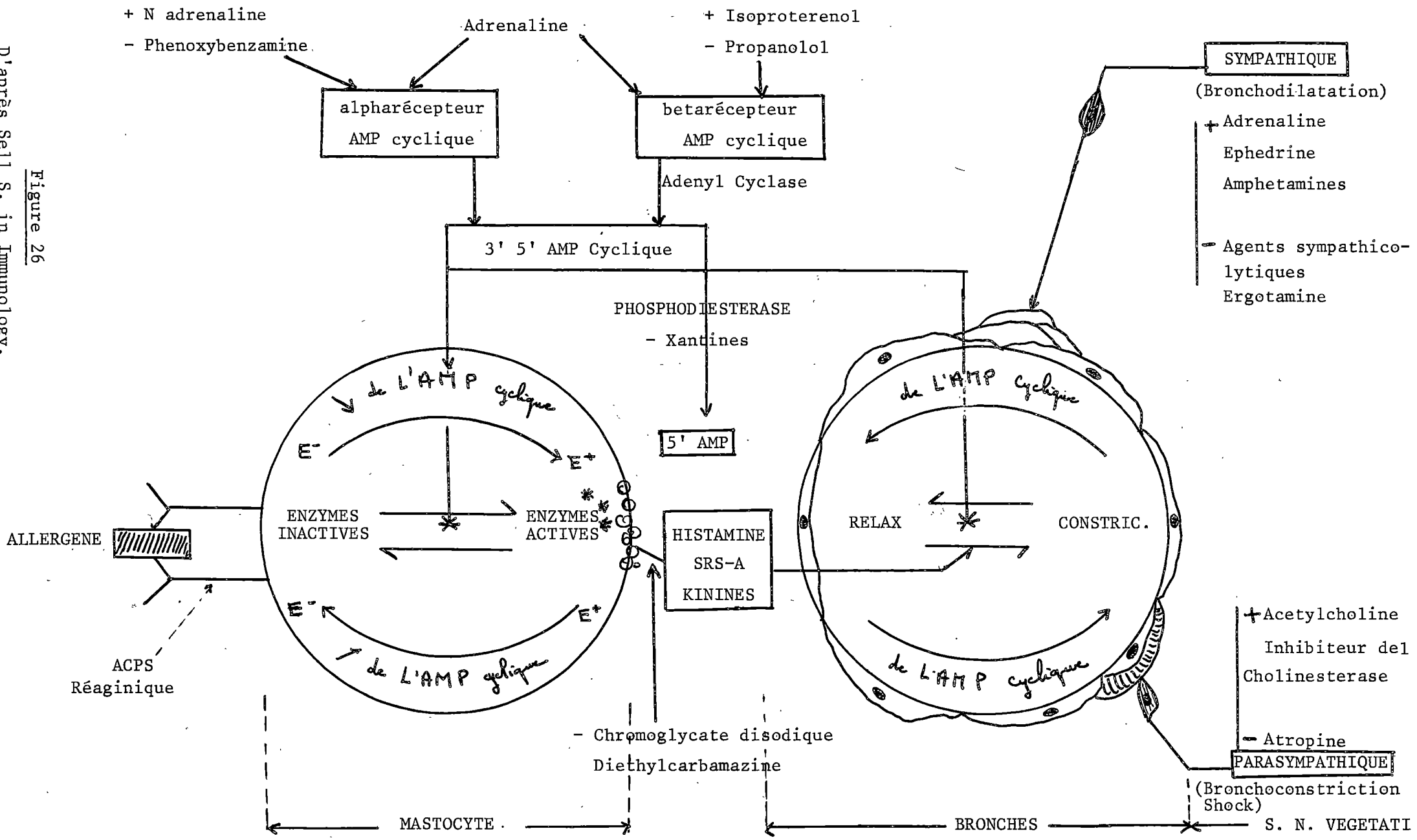
La connaissance de ces récepteurs permet de comprendre que l'asthme sera déclenché en de multiples circonstances :

- lors de la libération de l'histamine et de la SRS - A des mastocytes, des basophiles... lors des phénomènes allergiques, le conflit antigène-anticorps mettant en jeu des IgE. Mais ce n'est là qu'un des facteurs en cause ;
- lors d'une action bêtabloquante adrénérergique, induite aussi bien par des agents infectieux que par des drogues (Beall 22) ;
- par déficience en amines bêta-adrénérergiques lors d'une déficience médullo-surrénale ou des autres bêta-stimulants ;
- par augmentation de l'activité du parasymphatique : réflexe nerveux excitation locale de la sensibilité bronchique lors de l'inhalation d'irritants bronchopulmonaires, ou d'origine centrale lors d'une émotion, d'un conflit.

En fait, il faut séparer bronchospasme et maladie asthmatique. Dans cette dernière, s'il est vrai qu'il existe des tares génétiques possi-

D'après Sell S. in Immunology, immunopathology et immunitiv (262)

Figure 26



S. N. VEGETATI

bles avec déficits enzymatiques, on ne peut pas sous-estimer la part prépondérante du système nerveux végétatif.

D. La figure 26 autorise à reporter le point d'impact de certaines thérapeutiques.

- 1 - Les dérivés xantiques s'opposent à l'inactivation du 3' 5' AMP cyclique en inhibant la phosphodiesterase. Ainsi le taux d'AMP cyclique augmentant, l'effet bronchodilatateur est possible.
- 2 - La cortisone, outre son effet anti-inflammatoire (anti-oedème), sensibiliserait l'adénylcyclase à l'action des cathécholamines. Action en fait très mal connue des corticoïdes puisque certains sujets sont d'emblée ou devenus corticorésistants, alors que d'autres deviendront corticodépendants toute leur vie.
A noter que le rythme de la sécrétion cortisolémique, très faible dans la seconde moitié de la nuit, favoriserait l'apparition des crises plus volontiers dans cette période. Il n'est pas sans intérêt de rapporter qu'également à cette période de la nuit les décharges sympathiques décroissent.
- 3 - Le cromoglycate disodique inhibe la libération des médiateurs bien que la réaction allergène IgE-mastocyte soit en cours. Action "suspensive" toute provisoire qui nécessite la répétition fréquente des doses (quatre fois par jour).
- 4 - Enfin la désensibilisation incite à la production d'IgG ou anticorps "bloquant" la réaction par leur propriétés neutralisantes. Exemple : dans l'asthme pollénique, ces anticorps sériques entrent en compétition avec les IgE en se liant à l'allergène avant que celui-ci n'atteigne les réagines déjà fixées sur les tissus.

VII. L'AGRESSION IATROGENE DU POUMON

L'administration de médicaments est une banalité. Même si leurs conséquences nocives ne recouvrent qu'une fréquence minime de la pathologie broncho-pulmonaire, elles méritent d'être connues. D'ailleurs les rapports qui leur sont consacrés insistent sur leur part croissante, celle-ci étant liée tant aux quantités des drogues, à leur éventail, qu'à leur meilleure connaissance qui permet de rapporter à une pathologie iatrogène telle ou telle manifestation qui initialement aurait pu être prise pour une autre étiologie.

A. Généralités

Tous les modes d'administration sont en cause, aussi bien par voie générale (per os, parentérale) que lors d'inhalation (exemple : poudre de post-hypophyse) ou bien en aérosolthérapie. Cette dernière sert de plus en plus largement pour des produits les plus divers : antiseptiques, fumigations, broncho-spasmodiques, antibiothérapie, corticoïdes, mucolytiques, anti-allergiques comme le cromoglycate... (Voisin C. (299)).

Les drogues incriminées procèdent par plusieurs mécanismes, parfois intriqués dont nous ne retiendrons que :

- les mécanismes de surcharge,
- immunoallergiques,
- d'autres types (fibrinogénèse...),
- ou d'artérite et d'hypertension artérielle pulmonaire en apparence primitives.

Nous excluons de cette étude les immuno-dépresseurs et les corticoïdes ; parallèlement l'action broncho-spasmodique n'est pas envisagée ici.

B. La pathologie de surcharge

Elle est qualifiée d'anectotide pour l'huile de paraffine, ou bien l'huile gomménolée. Il n'est pas exclu qu'elle devienne plus d'actualité si la progression de l'aérosolthérapie persiste.

L'huile balsamique s'accumule au niveau des alvéoles et de l'interstitium pulmonaire, qu'elle soit la médication elle-même ou son support. Des pneumopathies lipidiques (Brettner (44)) s'installent au bout d'un temps plus ou moins long ; ~~les~~ gouttelettes graisseuses provoquent progressivement une réaction fibreuse secondaire avec sclérose collagène interstitielle (Voisin C. (299)).

C. Les pneumopathies immuno-allergiques

Nous laissons donc de côté les manifestations allergiques à expression bronchique.

Dans ce groupe "les effets sont sans rapport avec la quantité de substance administrée et sont imprévisibles quant à leur déclenchement chez tel ou tel sujet" (Akoun (3)). Ce mécanisme s'oppose donc à celui d'une surcharge.

Si les plus classiques, comme lors de l'inhalation de poudre post-hypophyse, ou les plus fréquents, comme par la nitrofurantoïne, viennent facilement à l'esprit, par contre d'autres, dont la liste s'allonge chaque jour, présentent à de nombreuses causes d'erreur de diagnostic par une facile méconnaissance.

1. Les mécanismes d'agression (Paupé (218))

- certains se comportent comme des allergènes : vaccins (par aérosols ou non), sérums, enzymes, hormones (poudre de post-hypophyse d'origine bovine et/ou porcine) ;
- la plupart d'entre eux sont des haptènes, c'est-à-dire des agents à structure chimique simple, non antigéniques par eux-mêmes, mais le devenant par l'union à une substance protéique plasmatique, d'où la formation d'anticorps possible par l'organisme ;
- une variante, communément rencontrée, comme par exemple la pénicilline, est l'intervention des dérivés métaboliques et non du produit de base. Pour Vargues (287), dans le cas de la pénicilline, l'haptène majeur est un dérivé du groupe benzyl-pénicilloyl ou B.P.O. Celui-ci se combine à un résidu lysine d'une globuline sérique par exemple et lui confère une spécificité immunologique nouvelle. L'organisme répond à cet antigène par la synthèse d'anticorps. Si ces anticorps sont de la classe IgG ou IgM, on pourra avoir une maladie due aux immuns complexes. Si ces anticorps sont de la classe IgE, ce seront les réactions anaphylactiques et réaginaires qui domineront.

2. L'inhalation de poudre de post-hypophyse (Akoun (3), Gallouedec (108)).

Les malades atteints de diabète insipide inhalaient, jusqu'à une date récente, des hormones substitutives de post-hypophyse bovines ou porcines. Leur gros grains compris entre 5 et 150 microns semblent expliquer parfaitement l'atteinte bronchiolaire et alvéolaire : alvéolite allergique extrinsèque ; et nous retrouvons là les descriptions déjà faites sur ce chapitre.

Dès l'arrêt de l'inhalation souvent poursuivie depuis plusieurs années, les manifestations fonctionnelles et radiologiques (miliaires...) cèdent ou s'estompent. Les rares études histologiques confirment l'association à des degrés divers d'alvéolites, de granulomes ou d'infiltrats lymphoplasmocytaires, des aspects de fibrose interstitielle diffuse.

La mise en évidence de précipitines spécifiques (Pepys (225)), d'I.D.R. avec les antigènes positives à la huitième heure (Akoun (2)), et de test de provocation semi-tardif, signent la nature immuno-allergique à type III prédominant lié aux complexes immuns précipitants, d'ailleurs volontiers associé à un type I réaginique. Actuellement pour ce mode de traitement, on s'oriente plus volontiers vers la lysine-vaso-pressine.

3. La nitrofurantoïne administrée per os, est la plus fréquemment rencontrée comme responsable de manifestations pulmonaires (Brettner (44), Howard (142), Harrow (132)).

Les manifestations sont sans rapport avec la quantité totale administrée, aussi le début des signes survient-il de quelques jours après l'institution du traitement à plusieurs mois voire plusieurs années.

La symptomatologie aiguë associe 2 à 10 heures après la prise médicamenteuse : fièvre, toux, dyspnée ; tandis que les manifestations subaiguës ou chroniques sont une toux non productive, une dyspnée d'effort.

Les radiographies mettent en évidence des infiltrats pulmonaires labiles ou chroniques avec ou non des éosinophiles circulants, des images de miliaires qui disparaissent en général quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement. Sinon, la persistance du risque correspond à une menace d'organisation vers une F.I.D. Parallèlement, l'hypocapnie, l'hypoxie, la chute de la DLCO/VA sont habituelles.

La nitrofurantoïne, de même que les autres médicaments qui vont suivre, paraît agir par mécanisme immuno-allergique bien qu'aucune preuve n'ait été fournie de manière probante. Dans ce sens, la mise en évidence de précipitines sériques spécifiques ne semble pas avoir fait l'objet de publication. Il est vrai que l'écueil technique est de taille puisque ces drogues n'agissent pas par elles seules en tant qu'haptènes, mais combinées à des globulines qui varient dans leur composition.

Toutefois, l'action bénéfique de l'arrêt du traitement, la réapparition des signes en horaire semi-tardif lors de test de provocation plaident pour une hypothèse immuno-allergique de type III volontiers associée à une activité immédiate de type I.

4. La liste d'autres drogues agissant par ces processus d'hypersensibilité s'allonge sans cesse.

Citons les sulfamides, le P.A.S.

La pénicilline (Molina (195)) donne volontiers des infiltrats de type Loefflerien ou parfois chroniques à éosinophiles.

Des hypotenseurs, le Dihydan^o, des antihistaminiques, le Méthotrexate^o...

En général, ces médicaments sont administrés au long cours.

Les sujet peuvent très bien se sensibiliser à un médicament qu'ils n'ont jamais reçu mais qui comporte un déterminant antigénique commun avec la drogue administrée : ce sont les nombreuses réactions croisées entre : Pénicilline-Céporine, P.A.S.-Aspirine...

Dans certains cas comme pour les vaccins, un mécanisme d'hypersensibilité cellulaire retardé (type IV) domine, qui rendrait compte de certaines intolérances.

5. Le diagnostic revêt des difficultés variables.

L'interrogatoire, la clinique, la radiologie, les E.F.R. peuvent orienter.

En dehors de la poudre de post-hypophyses, les autres drogues nécessitent bien souvent de multiples examens pour faire la part des choses.

- les tests cutanés, trop souvent dangereux, sont réservés à la post-hypophyse, et à la Pénicilline (test à la Pénicilloyl-polylysine) ;
- Les tests de provocation ne sont pas non plus sans risque : utilisés pour la post-hypophyse, la Furadantoïne... ;
- le dosage des précipitines est uniquement réalisable pour les corps antigéniques par eux-mêmes comme la post-hypophyse.

De nombreux tests tentent d'apprécier "in vitro" l'immunité humorale ou/et cellulaire : Paupe (218), Girard (121), Vautrin (288).

- Test de Shelley, l'hémagglutination passive, l'anaphylaxie cutanée passive, le test des rosettes pour l'immunité humorale ;
- Le type cellulaire avec le test d'inhibition des macrophages, et le test des rosettes ;
- pour les deux types, le test de transformation lymphoblastique en présence de l'antigène.

Encore une fois, la certitude est beaucoup plus rare que les fortes présomptions, même au terme d'une étude aussi complexe.

Deux remarques

- Nombre de produits médicamenteux fixés à des protéines sériques seraient transportés au poumon pour être éliminés (fonction d'épuration - Cf. Chapitre I). C'est alors que l'on pourrait admettre une agressivité qui expliquerait en partie la localisation pulmonaire préférentielle de certaines de ces manifestations.
 - Il doit exister à un moment donné une synergie entre l'agression médicamenteuse et d'autres qui mettent en jeu également des mécanismes immuno-allergiques et qui alors n'expriment une pathogénicité qu'à partir d'un moment donné, c'est-à-dire quelques jours, quelques mois ou quelques années après le début de l'institution du traitement.
- D. D'autres pneumopathies iatrogènes pour lesquelles le mécanisme immuno-allergique ou bien n'existe pas, ou bien n'est pas dominant.
- Agissent ainsi certains médicaments par fibrinogénèse directe, sans activité allergénique par exemple. Pour être admis, cela n'en est pas moins incertain. Citons le Methysergide, l'Hexaméthonium, le Busulphan, la Bléomycine.
 - A côté, certaines pneumopathies lupiques sont liées à un traitement par Hydralazine, la Procaïnamide (Cf. collagénose).
- E. Enfin, il est rapporté par Touraine (274) dans sa revue générale, des artérites pulmonaires et des hypertensions artérielles pulmonaires d'apparence primitive rattachées à une origine iatrogène.

VII LA SARCOÏDOSE GANGLIO-PULMONAIRE

C'est l'exemple type de la maladie dans laquelle le ou les agresseurs ne sont pas définis mais dont on connaît la résultante c'est-à-dire les manifestations cliniques et les désordres immunitaires qui sont de mieux en mieux étudiés.

Les désordres immunitaires cardinaux dans la sarcoïdose sont au nombre de trois (James et Turiaf (149)).

- La formation de granulomes dans tous les organes, assez caractéristique de l'affection.
- un comportement anormal des lymphocytes thymo-dépendants prouvé par la dépression de l'hypersensibilité de type retardé.
- une lymphoprolifération importante avec activité considérable des cellules mononuclées burso-dépendantes.

A. La sarcoïdose est une affection granulomateuse diffuse, prédominante dans les poumons, les ganglions lymphatiques, la peau, la rate.

Ces granulomes de type sarcoïde n'ont aucune spécificité et les lésions histopathologiques sont toujours les mêmes (Touraine (330)).

Ils sont formés de quelques géantes, des cellules épithélioïdes se disposant en follicule entouré d'une mince lame de collagène, dont la part croît avec le vieillissement des lésions, jusqu'à étouffer les cellules épithélioïdes. L'absence de toute nécrose caséuse est fondamentale. Parfois, au sein de plages infiltratives épithélioïdes, se verraient des corps astéroïdes, des corps de Schauman : valeur ?

En somme, aucune spécificité, d'autant plus que des granulomes de même type s'observent dans le poumon lors d'atteintes bactériennes, virales, agressions chimiques ou physiques (corps étranger), tuberculose non caséifiante, bérylliose, maladie de Crohn pour le tube digestif.

La réaction granulomateuse serait en quelque sorte la conséquence d'un conflit entre, d'une part des antigènes et les macrophages, des lymphocytes et des anticorps humoraux d'autre part (James (149)). Le granulome qui en résulte contient des lymphocytes activés, une transformation en cellules épithélioïdes et géantes.

Le test de la formation *in vivo* de granulome est la conséquence d'une réaction de Kwein positif. L'injection intra-dermique de 0,15 ml d'une suspension titrée d'extrait très purifié de rate et de ganglions sarcoïdiens, reproduit dans les cas positifs la structure et la population cellulaire du granulome.

sarcoïdien spontané, au terme d'une période de 4 à 6 semaines, délai qui correspond à la mise en place d'une réponse retardée (Turiaf (276)).

Le test est positif dans 90 à 50 % des cas selon l'acuité de la maladie. En somme, il s'agit d'une réaction produite contre un antigène présent dans le tissu sarcoïdien (le Kweim antigène), par des lymphocytes du sujet malade (Battesti (330)).

Nous ne rapporterons pas la controverse sur la validité et la spécificité du test de Kweim. Il est vrai qu'il est positif dans des affections comme le Crohn, et que les faux positifs seraient plus volontiers dus à un matériel injecté impur (Battesti) qu'à un manque de fidélité. En fait, le reproche majeur concernant ce test diagnostique concerne son résultat trop tardif.

Enfin, signalons que d'après Favez (98), l'inoculation de sérum sarcoïdien à des souris a pu conférer à ces animaux l'aptitude à réagir à l'antigène de Kweim ; c'est reconnaître par là un facteur sérique chez les malades.

B. Les modifications de l'immunité cellulaire, classique dans cette maladie, font l'objet d'études nombreuses par de multiples tests.

1. La dépression de l'hypersensibilité retardée est reconnue de longue date :

- L'intra-dermo-réaction à la tuberculine est négative de façon variable selon les stades de la classification de Brun et Turiaf : stade I : 80 % de négatifs, II : 83 %, III : 90 % (Turiaf (276)).

Cette anergie est précoce, apparaissant en même temps que le début des premières atteintes, profonde et durable, elle régresse parfois avec la guérison. Dans le cas d'une vaccination par le B.C.G. chez un anergique, soit n'apparaît aucun virage, soit celui-ci est discret et transitoire.

- Cette dépression de l'hypersensibilité retardée n'est pas le fait que de la tuberculine car il en est de même avec l'histoplasmine, la trichophytine...

En somme, action empêchante sur l'hypersensibilité retardée (Turiaf (276)).

2. Les lymphocytes in vitro

- En présence de P.H.A., la blastogénèse est déficitaire : de l'ordre de 50 à 70 % pour une normale à 90 %, et cela d'autant plus que la sarcoïdose est cliniquement active.
- L'antigène de Kweim serait capable de stimuler la transformation blastique, et la production de M.I.F. par les lymphocytes des malades atteints de sarcoïdose (rapporté par James (149)).

3. Pourtant les malades semblent capables de rejeter normalement les homogreffes.

Ainsi, au plus fort de l'activité de la maladie, se produisent simultanément une inhibition de l'hypersensibilité retardée et la stimulation du processus granulomateux (Turiaf (276)). Cette déficience de l'immunité cellulaire serait donc sélective !

Au moment de la guérison, les cellules T récupéreront une certaine partie de leurs activités perdues.

C. Les modifications de l'immunité humorale

Plusieurs variations sont notées dont notamment une action sérique antilymphocytaire.

1. L'hypersensibilité immédiate normale témoigne de l'intégrité de la production des anticorps circulants.
2. L'augmentation des gammaglobulines retrouvée chez 75 % des malades porte sur les M (1/8e des sujets), les A (1/4 des sujets), et à un degré moindre sur les G (la moitié des sujets) (James (129), Brun (49), Turiaf (277)). De même, fort taux d'anticorps circulants anti-Epstein-Barr virus et antimycobactéries atypiques (20 % pour Daddi (77)).
3. Le sérum contient un pouvoir lymphocytotoxique démontré par Brun (49). Cette action du sérum des sujets sarcoïdiques, positive dans 95 % des cas selon Brun, porte sur les lymphocytes de sujets normaux avec comme résultat leur lyse pour plus de 10 % d'entre eux (normale inférieure à 10 %). Ce pouvoir antilymphocytaire ne s'observerait qu'à la phase active de la maladie, régressant avec elle, et remontant parallèlement à la rechute (Biot (36)).
L'augmentation de la fraction IgG sérique apparaîtrait pour Brun (49) comme le support humoral de la lymphocytotoxicité avec laquelle elle varie dans le même sens.
4. Favez (98) fait état d'anticorps circulants dirigés contre un constituant normal d'origine lymphatique.

D. Approché pathogénique

Trop d'inconnues demeurent dans cette affection.

D'autre part les désordres immunitaires apparaissent contradictoires.

Pour Turk (280), "la sarcoïdose pourrait être considérée comme revêtant deux aspects :

- le premier consiste en la présence d'antigènes spécifiques, peut-être infectieux, au niveau des tissus granulomateux sarcoïdiens.
- le second réside dans une réaction immune à médiation cellulaire anormale vis-à-vis de cet antigène.

Les malades ne semblent pas capables de présenter un état normal d'immunité cellulaire, alors qu'ils le restent pour réagir contre l'antigène qui provoque la réaction de Kweim par une réaction granulomateuse".

Il est vrai que l'on a affaire à une atteinte discriminatoire des fonctions du système réticulo-endothélial comme l'affirme Epstein (93), dont l'analogie n'est pas sans rappeler celle vue dans la maladie de Hodgkin.

Pourtant, il est admis que l'érythème noueux; les arthralgies, la fièvre qui apparaissent lors du développement des intumescences ganglionnaires sont sous la coupe de l'hypersensibilité retardée. Or plusieurs tests la démontrent perturbée. Ces constatations sont d'autant plus troublantes que la formation granulomateuse requiert au départ une hypersensibilité retardée. Selon Turiaf (297), les déficits immunitaires présentés au cours de la sarcoïdose relèvent soit des mêmes causes qu'elle, soit de la sarcoïdose elle-même dont ils seraient alors une manifestation.

Il est par ailleurs intéressant de reconnaître de fréquents taux élevés dans le sérum des malades d'anticorps anti-Epstein-Barr ou antimycoplasme. Dans ce sens, les cas de sarcoïdoses familiales ne traduiraient pas forcément une prédisposition génétique familiale.

Enfin, jusqu'à maintenant, les stéroïdes auxquels répondent les sarcoïdoses, n'ont qu'une action "suspensive" non spécifique sur le processus granulomateux.

Mais reconnaissons qu'il est difficile d'aller plus loin dans la discussion.

VIII. EXISTE-T-IL DES MALADIES AUTO-IMMUNES PULMONAIRES ?

Cette question nous conduit à définir le concept d'auto-immunité et à voir alors, selon les termes de Dami (78) "qu'il n'y a pas en pathologie respiratoire humaine s'équivalents acceptables pour la définition d'une maladie auto-immune impliquant une spécificité d'organe".

Le poumon, en effet, se comporte comme un ensemble de tissu (conjonctif, vasculaire...), aussi, généralement, partagera-t-il son atteinte avec une ou plusieurs autres localisations : rein, articulation, peau, nerfs...

La notion d'anticorps antipoumons n'est pas une réalité du fait même de l'hétérogénéité structurale de l'appareil pulmonaire.

Au terme de ces généralités sur le concept d'auto-immunité, nous envisagerons dans les paragraphes suivants le syndrome de Goodpasture, la place des connectivites et de leur atteinte pulmonaire, le cas de certaines fibroses interstitielles diffuses d'apparence primitive.

Ainsi nous verrons la grande disparité de ces affections sans des liens bien évidents entre elles, et en définitive l'abord même de cette question ne peut se faire que par les expressions cliniques, anatomiques, immunologiques, l'expérimentation et la pathologie comparée.

A. Le concept d'auto-immunité et ses conséquences

Notre propos ne veut nullement traiter de manière exhaustive une question aussi immense et pleine d'inconnues, tout au plus que l'on nous permette de rapporter quelques points de la littérature en relation avec notre étude.

1. La notion d'auto-immunité est intimement liée à celle de la tolérance (cf. page 84).

Dans les conditions habituelles, l'organisme ne s'immunise pas contre ses propres constituants alors qu'ils sont eux-mêmes doués de propriétés antigéniques. Burnet fait intervenir l'idée d'une dépression permanente des clones correspondants à ces antigènes, ou clones interdits constamment surveillés par notre système cellulaire immunologiquement compétent.

"L'organisme sain est immunologiquement une masse d'auto-antigènes tolérés par le système immunitaire. L'organisme malade a perdu plus ou moins son état de tolérance" (Vargue (287)).

Ces propos, en fait, ne résument qu'une partie de l'idée d'auto-immunité, car encore faut-il différencier :

- Le concept de maladie par auto-immunisation (maladies auto-allergiques

de certains auteurs) qui englobe les réactions immunitaires avec anticorps circulants, et les réactions à médiation cellulaire, causes de la maladie, quels que soient les facteurs déclenchants.

- Les maladies avec auto-immunisation au cours desquelles l'existence de tel ou tel anticorps ou réactivité cellulaire ne prouve pas un état pathologique (Berthaux (30)), mais sont des épiphénomènes qui ne doivent pas nous détourner de la vraie cause. Car si des études sérologiques ont identifié des facteurs sériques qui n'existent pas chez un sujet sain comme les facteurs rhumatoïde, anti-nucléaire, auto-anticorps anticellulaires ou d'organes qui tous appartiennent aux immunoglobulines, ces facteurs anticorps d'un type particulier n'ont souvent pas de spécificité étroite ni d'activité "in vivo".
- Les maladies auto-entretenuës où les conséquences sont l'auto-immunisation alors que la cause de l'atteinte organique est infectieuse ou ischémique..., mais qui ajoute ses effets nocifs à celui du processus déclenchant pour en modifier ou en prolonger les effets. Il s'agit là de véritables complications ou manifestations par auto-immunisation.

2. Conditions dans lesquelles les phénomènes d'auto-immunisation pourraient apparaître. Nous nous référerons aux études de Voisin G.A. (315) (325), Grabar (124).

Deux conditions générales sont envisagées :

a) Ou bien l'apparition de nouveaux antigènes, sans modification de l'état de tolérance, le système immunitaire étant normal (Bensa (27)).

- C'est le cas des antigènes séquestrés, non atteints normalement, comme le cristallin, les spermatozoïdes : ces antigènes ne nous retiennent pas.
- Les auto-anticorps contre des immunoglobines engagées dans une réaction antigène-anticorps, à l'origine par exemple de la formation du facteur rhumatoïde, ou réagissant avec des antigènes situés à la surface des cellules.
- Les néo-antigènes tumoraux.
- Les néo-antigènes physiologiques, c'est-à-dire des constituants intracellulaires libérés avec lesquels les auto-anticorps réagissent sans nécessité de complément. Ces auto-anticorps auraient pour tâche la

fixation, le transport, l'activation de la phagocytose pour ces produits de dégradation cellulaires et tissulaires.

Des effets pathologiques se produiront lors de la formation d'une trop grande quantité de complexes antigènes-anticorps avec leurs dépôts possibles dans les vaisseaux (Grabar 124), Bernard (29).

- Les néo-antigènes formés par les substances endogènes légèrement modifiées par des agents exogènes comme des enzymes microbiens, des produits chimiques, des médicaments, des agents physiques (rayonnement). Dans ce cas, un déterminant antigénique profond situé dans un repli d'une molécule protéique ou d'une cellule risque d'apparaître si la configuration moléculaire est modifiée ou si la cellule est altérée, avec comme conséquence une possible immunisation (Vargues 287).
- Les néo-antigènes venant de substances exogènes, possédant à la fois des propriétés de réactions croisées avec un antigène endogène natif et d'antigénicité vis-à-vis du système immunitaire en cause (Voisin G.A. 315). Exemple : lors d'infections microbiennes ou virales ; mais dans ce cas, si elles ne donnent pas de vrais auto-anticorps, ceux-ci en ont les mêmes propriétés (Grabar 124).
Tous ces anticorps appartenant à cette catégorie pourront réagir in vivo avec des constituants normaux de l'organisme ; suivant leur nature et la situation de l'antigène correspondant, ils provoqueront ou non des effets pathogènes.

b) Ou bien réactions auto-immunitaires par dysfonctionnement du système lymphoïde

Deux cas peuvent se voir :

- L'anomalie qui fait apparaître l'auto-immunisation, ne porte pas sur un antigène anormal mais au contraire porte sur le système cellulaire immunitaire tel qu'il ne reconnaîtra plus comme sien un ou plusieurs de ses propres antigènes (Berthaux 30).
Les auto-antigènes sont dans ce cas les victimes innocentes d'un dérèglement de l'activité lymphocytaire d'origine cancéreuse, virale, ou chimique (Bensa 27) ; c'est l'apparition des clones interdits par dérèpression.
- Une seconde explication résiderait dans une stimulation anormale des mécanismes immunologiques à développer une réaction immune de l'organisme vis-à-vis de ses propres constituants.

Expérimentalement, l'injection d'extrait de l'organe issu du malade associé à de l'adjuvant complet de Freund, provoque la formation d'un granulome chronique et fournit aux mécanismes immunitaires centraux une stimulation anormalement forte (Sell 262).

En clinique, lors d'affections bactériennes et virales chroniques, il est rapporté des cas s'accompagnant d'anticorps IgM dirigés contre les propres IgG de l'organisme.

c) Signification des auto-anticorps trouvés en clinique

Si dans certains cas ces auto-anticorps sont parfaitement reconnus comme les anticorps anti-gammaglobulines de l'arthrite rhumatoïde, anticorps anti-nucléoprotéine dans le lupus érythémateux, ou de très nombreux autres types, dans la plupart des maladies auto-allergiques ils ne sont pas individualisés avec précision. Insistons encore sur le fait que les anticorps antipoumons n'existent pas en tant que tels, le poumon n'étant pas un organe homogène ; par conséquent, la trop grande hétérogénéité des prélèvements utilisés rend vaine toute référence à une entité aussi mal définie. Comme la plupart des anticorps, nous retrouverons des appellations non spécifiques de tissus, de cellules ; rares seront les anticorps spécifiques d'un organe comme ceux du rein, de la thyroïde ...

En ce qui concerne la signification des auto-anticorps, diverses éventualités sont envisagées.

- Il est proposé actuellement que nombre de ces anticorps nettoieraient en quelques sortes les "fluides" de l'organisme des composants tissulaires anormaux (rappelé par Sell 262), des tissus morts ou sans activité fonctionnelle (Bernard 29).
- Ils sont conséquence et non cause d'une altération cellulaire.
- Pourtant, il est admis d'après l'expérimentation "in vitro" qu'ils ont parfois une activité cytotoxique directe volontiers mise au second plan par rapport aux responsabilités des phénomènes de l'immunité cellulaire.
- D'autres participent avec le complément à la formation de complexes immuns histotoxiques.

Si la formation des auto-anticorps apparaît comme phénomène fréquent (Grabar 124), les difficultés sont grandes pour déterminer avec précision leur rôle dans le processus pathologique étudié.

3. Approche du ou des mécanismes par lesquels les phénomènes auto-immuns peuvent être à l'origine de multiples aspects cliniques et lésions histologiques.

A la suite de toute stimulation antigénique coexistent deux systèmes immunologiques : humoral et cellulaire.

Nous avons écrit plus haut qu'expérimentalement l'injection chez l'animal d'un broyat d'un fragment d'organe auto ou homologue, mélangé à de l'adjuvant complet de Freund faisait apparaître des anticorps cytotoxiques fixant le complément et des réactions d'hypersensibilité retardée mises en évidence par injection intra-dermique d'extraits de l'organe.

Bensa (27) souligne que s'il existe une bonne corrélation entre la survenue de lésions et l'existence d'une hypersensibilité retardée, cette corrélation n'existe pas avec les anticorps employés seuls.

Ainsi plusieurs responsabilités sont à dégager dans la survenue des lésions.

- Un type II met en jeu des anticorps à activité cytotoxique (Cf. page 74) sur un composant antigénique cellulaire ou tissulaire en présence le plus souvent de complément : l'exemple type est le syndrome de Goodpasture où les anticorps circulants agissent contre la membrane basale alvéolaire et glomérulaire. La confirmation de la spécificité anti-tissulaire de ces anticorps est apportée par leur capacité à reproduire des lésions similaires en laboratoire après transfert passif (Mc Combs (184)).

Dans le cas du lupus érythémateux systémique, cette nocivité directe n'est pas démontrée.

Dans le même groupe de maladies auto-immunes, une cytotoxicité directe est prouvée, mais à un taux si faible qu'elle n'est pas suffisante pour en elle-même créer les lésions ; de plus, on peut constater l'échec du transfert de la maladie par anticorps seuls (Voisin G.A. (325)).

- Un type III (Cf. Arthus)

Le rôle pathogène des complexes solubles antigène-anticorps est par contre bien démontré au cours du lupus (Cannat (57)). Mais, pour Voisin G.A., dans les vrais syndromes auto-immunitaires, les auto-anticorps les plus intéressants sont rarement décelés dans le sérum ; par contre, leur recherche devrait porter au maximum au niveau de l'organe correspondant. C'est le cas des complexes immuns ADN-anticorps anti-ADN présents le long des membranes basales glomérulaires.

Dans ces dépôts granuleux, la concentration des anticorps anti-nucléaires est plus élevée que dans le sang, de même pour les antigènes et plus spécialement pour l'ADN (Cannat (57)).

Par ce même mécanisme, les vascularites allergiques si fréquentes au cours des maladies auto-immunes se constitueraient.

- Rôle des cellules sensibilisées. Hypersensibilité retardée type IV. Nombre d'auteurs voient en elles les seules responsables des lésions par un mécanisme qui impliquerait des réactions analogues à celles de l'hypersensibilité de type retardé.

A l'appui de cette affirmation, ils citent : (Sell (262))

- . Une description histologique compatible, avec ses infiltrats mononucléaires périvasculaires ;
- . la bonne corrélation expérimentale entre lésions et nécessité de l'adjuvant de Freund accompagnant l'antigène spécifique ;
- . les corrélations entre réactions curanées retardées aux antigènes tissulaires et le processus maladif ;
- . le transfert passif avec des cellules sensibilisées dans quelques maladies ;
- . La destruction tissulaire directe par des cellules sensibilisées.

En fait, dans la majorité des cas, pour ne pas dire la totalité des affections auto-immunes, les mécanismes immunitaires de type cellulaire et d'anticorps humoraux conjugent certainement leur action. Les anticorps sensibilisent des cellules cibles à l'action des cellules immunes et inversement celles-ci permettraient en quelque sorte l'action des anticorps cytotoxiques, par exemple en accroissant la perméabilité vasculaire et tissulaire d'un organe, ce qui rendrait les structures auto-antigéniques accessibles aux anticorps cytotoxiques et au complément (Voisin G.A. (325)).

Inversement, il est des cas où l'immunité humorale antagoniserait les phénomènes d'immunité cellulaire. Les anticorps pourraient protéger les cellules et les tissus des méfaits de l'hypersensibilité cellulaire.

Quelle est la place des phénomènes neuro-végétatifs et sous-corticaux trop peu souvent envisagés ?

4. Considération étiologique sur l'auto-immunité.

La complexité du problème est bien illustrée par la figure 27 empruntée à Seligman et Cannat (259), reprise par Cannat (57) ; "... complexité des mécanismes centraux et périphériques que l'on peut évoquer à l'origine

d'une rupture de la tolérance et la multiplicité des facteurs endogènes ou exogènes capables d'influer sur ces mécanismes".

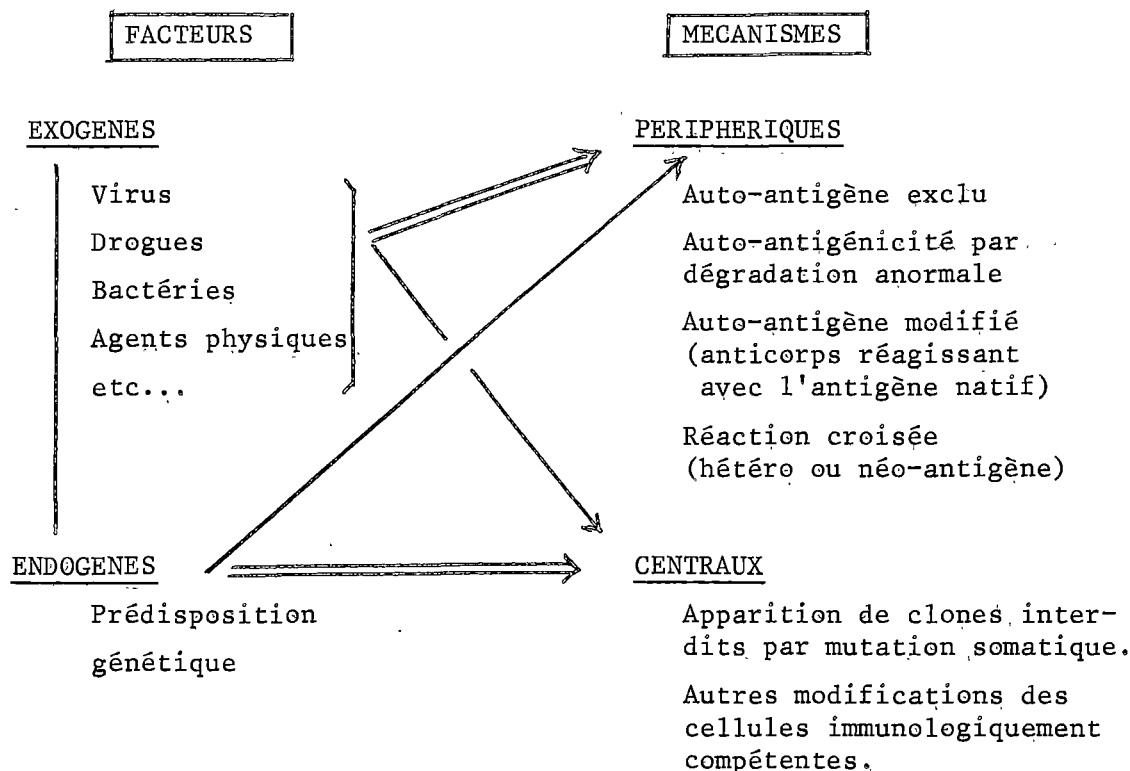


Figure 27 Considérations étiologiques sur l'auto-immunité.

Les facteurs pathogéniques les plus intéressants tant dans l'expérimentation que la clinique regroupent :

- l'intervention des virus à activité lente ou autres micro-organismes. Exemple du streptocoque A, du mycoplasme pneumoniae, des virus dans les maladies auto-immunes des souris NZB, transmises génétiquement ;
- les agents médicamenteux, drogues se combinant directement aux propres tissus de l'organisme ou sous la forme d'un dérivé métabolique, exemple du lupus iatrogène ;
- facteurs qui se manifestent souvent sur un terrain de "maladie auto-immune latente" dont la prédisposition génétique est parfois évidente, exemple pour les souris NZB, certaines familles de lupiques ou porteuses d'arthrite rhumatoïde.

Il est certainement possible, vu le nombre d'inconnues qui persistent sur les maladies auto-immunes, que d'autres facteurs interviennent par des mécanismes non encore entrevus.

5. Existe-t-il des critères qui définissent une maladie auto-immune ?

La maladie doit répondre si possible à toutes les conditions suivantes :

- a) Des signes de réactivité immunologique par la présence d'auto-anticorps circulants ou/et un stigmate de l'immunité cellulaire. Auto-anticorps caractérisés en immunofluorescence de manière non spécifique (anticorps antinucléaires, antimitochondries, anti-IgG), ou spécifique (anti-rein, anti-foie...) ou la consommation éventuelle du complément.
- b) Des lésions caractéristiques de l'organe correspondant, lésions polymorphes qui associent :
 - des infiltrats polynucléaires, une plasmocytose, des dépôts globuliniques d'auto-anticorps fixant ou non le complément (suggérant une hypersensibilité de type Arthus) ;
 - ou/et des infiltrats mononucléaires prédominants, des auto-anticorps ne fixant pas le complément (suggérant le rôle d'une hypersensibilité de type cellulaire).
- c) Une évolution assez parallèle entre la réactivité immunologique et les signes cliniques.
- d) Un test thérapeutique bénéfique par des drogues immuno-suppressives (corticoïdes; antimalariques, voire immuno-suppresseurs majeurs)
- e) La reproduction expérimentale de la maladie chez l'animal, ce qui évidemment n'est pas techniquement réalisable pour toutes ces affections.

B. Le syndrome de Goodpasture

La maladie a été décrite en 1919 par Goodpasture chez un sujet mort d'Influenza.

1. Clinique

La maladie débute généralement par une infection pulmonaire accompagnée ou non d'hémoptysies, les clichés radiologiques orientant vers une hémosidérose. Puis survient l'atteinte rénale progressive avec des signes d'insuffisance et la mort en 12 à 15 mois.

Le pronostic médiocre est parfois amélioré par la corticothérapie, associée parfois aux immuno-dépresseurs. Il a été décrit, notamment par Imbasciati (144) une évolution enrayée par double néphrectomie, procédé très controversé, avec disparition des hémorragies pulmonaires dans les heures qui ont suivies.

2. Les lésions anatomopathologiques associent une atteinte glomérulaire à une atteinte pulmonaire de connaissance approfondie plus récente.

- A côté des signes de glomérulonéphrite, on note la présence de dépôts linéaires le long de la membrane basale glomérulaire.
- L'atteinte pulmonaire est celle d'une pneumopathie interstitielle hémorragique à réaction macrophagique, de nombreux sidérophages alvéolaires mais encore plus interstitiels, parfois quelques nodules dans la paroi septale.

Les signes d'artérite pulmonaire et de nécrose alvéolaire, initialement décrits par Goodpasture, seraient ^{même} dans nombre de cas (pour Prokeby (238)). Outre la partielle dissolution de la membrane basale des capillaires alvéolaires, l'épaississement linéaire et irrégulier de la membrane basale alvéolaire par des dépôts est assez caractéristique.

3. L'étude immunologique a porté sur le sérum et les lésions des malades,

- Un anticorps anti-membrane basale est présent dans le sérum de tous les malades et de déposerait uniformément le long des basales avec du complément (Mc Combs (184)).
- D'ailleurs, les études de Koeffler (156), Beirne (24), Poskitt (237) font apparaître en immunofluorescence ces dépôts, qui après élution se sont avérés des IgG spécifiques contre les gammaglobulines de la membrane basale aussi bien dans le rein que le poumon.

4. Approche pathogénique

Deux constatations :

- l'affinité antigénique entre membrane basale alvéolaire et glomérulaire est admise ;
- la lésion pulmonaire serait première.

Paraissent intervenir pour créer des lésions une hypersensibilité de type cytotoxique, des phénomènes d'Arthus parfois, en même temps que des phénomènes d'immunité cellulaire dont la part pour vraisemblable n'en est pas moins difficile à préciser.

a) L'action cytotoxique domine

Si l'on élude la fraction d'immunoglobuline et de complément déposée dans les reins, et qu'elle soit injectée à un singe, celui-ci présente une glomérulonéphrite de même caractère que celle créée par des sérums

néphrotoxiques. Ce sont les dépôts linéaires d'IgG qui agresseraient directement la basale, en association au complément.

Si l'on injecte du sérum antipoumon, une glomérulonéphrite survient.

- b) Parfois se surajoute un mécanisme analogue au phénomène d'Arthus, responsable de la vascularite quand elle existe, de même type que dans le lupus (Lewis (170)).

Un fait troublant est rapporté par Imbasciati (144) : les hémorragies pulmonaires cessent quelques heures après la bi-néphrectomie alors que le titre des anticorps circulants augmente et reste élevé plusieurs heures. Il rappelle également que les dépôts d'IgG et de complément sont peu fréquemment retrouvés dans le poumon.

Si en définitive le syndrome de Goodpasture est le résultat d'une auto-agression dirigée contre les membranes basales, la nature et la source du stimulant immunitaire dans la production des anticorps anti-membrane basale alvéolaires et glomérulaires ne sont pas connues (Proeskey (238)). N'oublions pas que Goodpasture a fait sa description chez un malade mort d'Influenzae.

5. En marge du syndrome de Goodpasture, de nombreuses autres publications font état de syndrome réno-pulmonaires dont le tableau est voisin. De même, quelle est la place de l'hémosidérose primitive vis-à-vis du syndrome de Goodpasture et plus généralement des maladies auto-immunes ?

C. Place des connectivites et de leurs manifestations pulmonaires.

[A.] Généralités sur les connectivites

En 1942, Klemperer introduit le terme de collagénose, maladie diffuse du collagène, pour désigner une pathologie de tissu s'opposant à celle d'organe ; c'est en ce sens que le poumon sera atteint dans ses constituants fondamentaux au même titre que les autres organes par des agresseurs dont la nature n'est pas encore élucidée clairement.

Actuellement, on peut définir les collagénoses comme un ensemble d'affections caractérisées par une inflammation du tissu conjonctif n'évoluant pas vers la suppuration.

Mais ce terme de collagénose est en lui-même discutable car trop restrictif

puisque ce sont tous les éléments du tissu conjonctif qui sont touchés : les fibres du collagène, de même que les fibres de réticuline et élastiques, les cellules, la substance fondamentale. Le terme de connectivites devrait donc lui être préféré.

Sont groupés sous cette appellation le lupus érythémateux systémique (L.E.S.), la sclérodermie, les dermatomyosites, auxquels il a été rajouté par extension l'arthrite rhumatoïde (P.R.), la périartérite noueuse (P.A.N.), les angéites nécrosantes.

Les connectivites, à déterminations vasculaires (les collagénoses "vasculaires" de Sors) : lupus érythémateux, périartérite noueuse et polyarthrite chronique rhumatoïde s'expriment par des phénomènes fluxionnaires et exsudatifs préférentiels, alors qu'à la sclérodermie (collagénose "interstitielle") la fibrose interstitielle donne son originalité (Cabanel et Voog (53)).

1. Les manifestations cliniques

Dans toutes ces affections, la fréquence de l'atteinte pulmonaire paraît être expliquée pour Demay (87) par la richesse pulmonaire en tissu mésoenchymateux et vasculaire.

De toutes les manifestations pleurales ou parenchymateuses d'évolution fugace, récidivante ou chronique, rien dans leur symptomatologie clinique ou radiologique n'est spécifique de leur nature. Par ailleurs, extrême fréquence des formes latentes.

2. Les lésions anatomopathologiques

L'atteinte diffuse du tissu conjonctif rend compte de la diffusion des lésions ; à des degrés divers, les connectivites associent une nécrose fibrinoïde, une réaction infiltrative cellulaire, des signes de vascularite.

- La nécrose fibrinoïde est liée à la turgescence des fibres de collagènes, puis à leur nécrose, tandis que la substance fondamentale prend un aspect acellulaire et acidophile. Cet aspect fibrinoïde résulte également d'exsudations fibrineuses d'origine circulatoire (Moulias (203)). La substance fibrinoïde donne des réactions d'immunofluorescence positives avec des sérums antiglobulines.

- La réaction cellulaire aboutit à un infiltrat lymphoplasmocytaire

périveineux, parfois sous forme de véritables granulomes dont l'aspect permet dans quelques cas d'orienter vers telle ou telle connectivite.

- Fréquence des signes de vascularite dans le L.E.S., la P.A.N.

3. Aspects immunologiques

Il existe de nombreux stigmates biologiques qui laissent à penser que toutes ces affections sont de nature auto-immune, ou plutôt dans lesquelles interviendraient des événements auto-immuns tels que nous les avons définis.

a) Nombreuses anomalies de la réponse immunitaire humorale, surtout étudiées au cours du L.E.S. et de la P.R.

- Augmentation des gammaglobulines,
- Modification dans le sens d'une baisse de l'activité complémentaire du sérum dans bien des cas,
- Existence de nombreux auto-anticorps :
 - . anticorps antiglobuline humaine, IgM anti IgG appelé encore facteur rhumatoïde,
 - . anticorps anti-nucléaire. Le premier connu est le facteur de Hazerik responsable de la formation de cellules de Hargraves. D'autres anticorps anti-nucléaires existent ; on les définit par rapport à leur antigène nucléaire : les anti-ADN, les anti-DRNP, anti-histones...

Tous ces anticorps anti-nucléaires sont des IgG, révélés aisément par immunofluorescence.

Présents avec une fréquence et un taux variant avec l'affection, ces anticorps constituent un bon argument pour les maladies du collagène, associés à d'autres preuves. Ils seront revus avec chaque affection respective.

b) L'immunité à médiation cellulaire n'a pas encore apporté dans les études actuelles, des éclaircissements suffisants.

- I.D.R.,
- T.T.L. en présence de P.H.A.,
- test d'inhibition des macrophages...

Ces tests montrent volontiers une dépression de l'activité lymphocytaire, au moins pour quelques-unes de leurs activités, car à côté, l'infiltration lymphoplasmocytaire dénote une réaction d'hypersensibilité cellulaire évidente.

4. Aspects pathogéniques communs

Chaque affection a certainement des facteurs déclenchants qui lui appartiennent en propre. Il est cependant concevable, étant donnée leur ressemblance, de rechercher une étiologie et pathogénie sinon commune, du moins comparables. Nous avons déjà débattu de ces généralités dans le concept de maladie auto-immune.

Les mécanismes associent à des degrés divers

- une pathologie par complexes immuns solubles circulants expliquée parfaitement par les dépôts d'antigènes et d'anticorps en présence du complément. Ces complexes seraient également responsables des signes de vascularite allergique.
- des phénomènes d'hypersensibilité à médiation cellulaire aboutissant à un infiltrat de cellules mononuclées périvasculaires, des granulomes.
- le déséquilibre entre ces deux types de réponse immunitaire pourrait expliquer les poussées évolutives (Moulias (203)).

Quant aux facteurs étiologiques propres, pour rendre compte de la persistance de la stimulation antigénique nécessaire à l'entretien de la maladie, il faut se rapporter à la figure 27 précédemment décrite. Les réactions allergiques aux médicaments, les atteintes à virus lents nécessitent d'y revenir plus loin.

[B.] L'atteinte lupique

Chef de file de connectivites, le lupus érythémateux systémique (L.E.S.) atteint la plèvre et le poumon dans environ 50 à 60 % des cas. C'est une affection de la femme jeune à maximum entre 20 et 30 ans.

1. Les manifestations cliniques n'ont aucune spécificité dans la sphère pleuro-pulmonaire. Pariente (214), Demay (87).

- L'atteinte pleurale volontiers bilatérale dans laquelle on retrouve de rares cellules mononuclées ; parfois même des cellules L.E. seront mises en évidence.
- Les localisations parenchymateuses, moins fréquentes, d'évolution aiguë, fugace, résolutives mais récidivantes comportent des infiltrats denses de pneumonie lupique, des opacités mal systématisées hilifuges,

des images réticulo-nodulaires et miliaires.

Exceptionnellement on décrit une fibrose interstitielle diffuse ou une hypertension artérielle pulmonaire apparemment primitive.

2. Les signes anatomopathologiques

Aux désordres communs des connectivites : nécrose fibrinoïde, infiltration cellulaire et vascularite, il faut rajouter les lésions de pneumopathie interstitielle, l'oedème mucineux du conjonctif alvéolaire, péri-bronchique et périvasculaire, des membranes hyalines alvéolaires, des nécroses focales et des thromboses capillaires (Legrand (165)).

Dans les études de coupe de tissu par immunofluorescence, est révélé dans divers organes du matériel de nature globulinique sous forme de dépôts nodulaires (antigènes + anticorps + complément) se projetant par exemple le long de la membrane basale des glomérules (Beyvin (32)).

3. L'étude immunologique du lupus a pour caractéristique première la facilité avec laquelle sont décelées dans le sérum des malades de multiples variétés d'auto-anticorps essentiellement anti-nucléaires mais également plasmatiques et tissulaires, ce qui fait admettre qu'il y a un trouble fondamental du système immunitaire.

a) Lors des dosages immunochimiques, la dysprotéïnémie est de règle avec élévation des globulines de type polyclonale IgG, M et parfois A (hyperactivité lymphoplasmocytaire probable).

b) Les données sérologiques

- La cellule L.E., découverte par Hargraves en 1948, a apporté un dénominateur commun sérologique aux diverses formes de la maladie (Vargues (287)). Retrouvé aussi bien dans le sang que parfois dans le liquide pleural, ce polynucléaire neutrophile a phagocyté une masse plus ou moins volumineuse d'origine nucléaire.
- En 1950, Hazerik démontre que le sérum possède un facteur capable de provoquer in vitro la formation des "cellules de Hargraves". Cette gammaglobuline IgG a une affinité pour les constituants nucléaires libres ou altérés.
- De très nombreux facteurs anti-nucléaires sont en effet retrouvés dont la mise en évidence par l'étude globale requiert l'immunofluorescence, la fixation du complément, la consommation d'anti-

globulines ; l'étude analytique requiert celle d'antigènes purifiés, notamment ADN natif ou ADN dénaturé (Seligman (259)).

C'est ainsi que nous aurons des anticorps anti-ADN, anti-DRNP, anti-histones... (Gintz (120)). Leur positivité réside dans 80 % des cas.

- Dans 30 % des cas au minimum, le sérum contient des anticorps anti-immunoglobulines ; le facteur rhumatoïde (anticorps IgM anti-IgG), témoignant des relations entre L.E.S. et arthrite rhumatoïde.
- Anticorps dirigés contre des éléments figurés ou non du sang : anti-plaquettes, anti-leucocytaires (leucoagglutinines positives dans 70 % des cas), anti-coagulants circulants.
- Des anticorps anti-collagène dont le rôle pathogène n'est pas très bien précisé.
- Baisse du complément sérique.

c) L'exploration de l'immunité cellulaire est divergente car on assiste à une baisse du nombre des lymphocytes, à la dépression de leur réponse en présence de P.H.A.

4. Abord pathogénique (Rychewaert (253)).

a) L'existence de ces nombreuses anomalies plaide en faveur d'un dysfonctionnement immunitaire qui agirait selon des mécanismes mieux connus.

- Il est bien admis que ces anticorps anti-nucléaires n'ont aucune cytotoxicité directe : exemple des nouveaux-nés de mère lupique qui ont transitoirement le facteur sans en avoir les conséquences ; dans le même sens, va l'échec de la transmission passive sérique à l'animal.
- Par contre, la précipitation de complexes immuns solubles (ADN anti-ADN + complément) correspond à l'un des mécanismes les plus probables pour expliquer les lésions. Des dépôts en amas de ces complexes sont retrouvés dans la couche sous-endothéliale des capillaires. Il est d'ailleurs bien connu que la baisse du complément est un bon test d'évolutivité de la maladie lupique, sa remontée un fidèle reflet de l'efficacité thérapeutique.

Les lésions vasculaires et pulmonaires relèvent du même processus (Moulias (203)).

- Pour toutes ces affections, à part plus ou moins grande d'auto-immunisation, intervient au premier plan une hypersensibilité retardée pour créer des lésions : infiltrat mononucléé péri-veineux, formation granulomateuse, test d'inhibition des macrophages...

b) La genèse de ces perturbations reste encore obscure

Plus particulièrement pour le lupus érythémateux systémique, plusieurs facteurs sont invoqués :

- héréditaires. En effet, normalement les désordres cellulaires et moléculaires (noyaux et ADN) sont résorbés de la circulation : une enzyme ADNasique sérique participe à cette activité. Or, il aurait été démontré chez nombre de lupiques une faiblesse de cette activité enzymatique. Les antigènes comme l'ADN, d'autres constituants de noyaux altérés, sur lesquels se sont fixés des anticorps, forment des complexes qui persistent et se déposent dans les tissus et plus particulièrement au niveau des parois vasculaires (Turk (280)) Pour cet auteur en plus interviendrait une élévation anormale de la sensibilité du système producteur d'anticorps : ce sont les auto-anticorps envers tout.

L'influence génétique est amplement démontrée par la maladie des souris NZB virale lupique, à transmission héréditaire ;

- virales

Pathologie des virus lents ou d'autres organismes filtrables que l'on peut transférer par filtrats inoculés à des cellules vierges (cas des souris NZB) (Sell (262));

- l'influence médicamenteuse, dans le cas de certains lupus, est désormais classique. L'hydralazine, la pénicilline, la phénylbutazone, l'isoniazide... se combineraient à une nucléoprotéine comme un haptène. Les antigènes nucléaires modifiés ou les complexes formés de la drogue et de la nucléoprotéine, stimuleraient ensuite la formation des facteurs anti-nucléaires ; puis formation des complexes immuns précipitants.

De toute façon, l'importance constitutionnelle du sujet prime.

[C] La sclérodermie (sclérose systémique progressive)

Cette affection dégénérative du collagène est caractérisée par une sclérose du tissu conjonctif et apparaît plus volontiers chez la femme après 50 ans.

1. Les aspects cliniques signalent une affection diffuse qui intéresse entre autres le poumon. Cette atteinte pulmonaire constante, monomorphe, réalise une F.I.D. progressive dont dépend le pronostic.
Il faut souligner, comme le fait Legrand (165), la fréquence de l'association avec un cancer alvéolaire, ou un cancer oesophagien.
2. Les lésions anatomiques
 - On note la prédominance de la sclérose donnant au poumon un aspect et une consistance caoutchoutés avec épaissement interstitiel par des fibres musculaires et élastiques, volontiers plus marqué dans les régions sous-pleurales.
 - Par contre, pauvreté de l'infiltration cellulaire.
 - Enfin, une hyalinisation des artérioles avec raréfaction et oblitération des vaisseaux.
3. Les stigmates sérologiques se rapprochent de ceux du L.E.S. : avec les facteurs anti-nucléaires dans 75 % des cas. Prédominance toutefois des aspects mouchetés et nucléolés en immunofluorescence (Cannat (57)).
4. Rien n'est connu de l'agression. La nature auto-immunitaire de la maladie paraît pour certains cas fortement suspectée.

[D] Le poumon rhumatoïde

L'arthrite rhumatoïde devient à son tour une maladie systémique car les processus pathologiques ne sont pas dirigés directement contre les tissus articulaires, mais contre certaines gammaglobulines du sujet.

1. Si les manifestations respiratoires sont connues depuis longtemps, leur identification n'a été que rarement possible en raison du trop fréquent manque de preuve histologique du poumon rhumatoïde. Deux groupes d'affections sont à considérer :
 - a) Les pleurésies, lymphocytaires, avec parfois des nodules rhumatoïdes sous-pleuraux ;

- b) Des atteintes parenchymateuses rares, s'exprimant sous quatre formes :
- le nodule isolé,
 - l'infiltration unique ou multiple des héli-champs inférieurs évocatrice d'une pneumonie chronique fibrosante (citée par Pariente (214)), se nettoyant mal, avec risque d'évolution vers
 - un aspect de fibrose interstitielle diffuse exceptionnel.
 - Soulignons à nouveau cette forme particulière qui associe des nodules rhumatoïdes multiples, volontiers de grande taille, chez des silicotiques porteurs d'une arthrite rhumatoïde, réalisant le syndrome de Caplan-Collinet que nous avons déjà décrit dans les pneumoconioses.

2. L'étude anatomique regroupe des lésions diverses car elle associe :

- des foyers d'alvéolite avec infiltration mucoïde et réaction histiocyttaire dans les parois alvéolaires qui s'épaississent,
- des granulomes rhumatoïdes : zone centrale de nécrose fibrinoïde, zone périphérique de cellules lymphoïdes et fibroblastiques,
- des lésions d'artérite sténosante et d'hyalinose.

On ne retrouve pas des dépôts fibrinoïdes comme dans les autres connectivites dont le L.E.S.

3. Les données immunologiques

a) La réaction de Waaler (1940) Rose (1948) met en évidence dans le sérum des malades une substance qui se comporte comme un anticorps antigammaglobulines. La technique au latex n'est qu'un artifice pour révéler la même réaction.

b) Le facteur rhumatoïde est présent dans 90 % des sérums.

Habituellement, c'est une IgM (très rarement IgG ou IgA) dirigée contre des globulines natives qui toutes ont sur leur fragment Fc un site de fixation voisin de celui du complément.

Cet anticorps 19 S forme alors des complexes plasmatiques 22 S (facteur rhumatoïde + IgG globulines) avec le complément.

En fait, ce facteur rhumatoïde est retrouvé dans de très nombreuses maladies : les autres connectivites (25 à 35 %), la tuberculose pulmonaire (20 %) ... et chez 4 % des sujets sains avec une fréquence qui croît avec l'âge.

c) Les facteurs anti-nucléaires se voient également dans 10 à 60 % des cas selon les auteurs.

d) Modifications du complément lors des poussées.

e) Il est possible d'objectiver la phagocytose par les ragocytes.

4. Approche pathogénique.

La signification du facteur rhumatoïde est diversement appréciée ;

l'expérimentation et les données cliniques apportant des arguments contradictoires sur son rôle pathogène.

a) Auto-anticorps anti IgG, il participerait à la formation de complexes immuns pathologiques. Sont cités à l'appui (Amigues (8)) la présence de complexes 22 S (facteurs rhumatoïdes + IgG globulines) (Ruffie (252)), et l'incidence élevée des vascularites au cours des P.R. à titre élevé en facteurs rhumatoïdes.

b) En fait, ceux-ci pourraient ne jouer qu'un rôle secondaire car on connaît des sujets hypogammaglobulinémiques, ou des sérologies négatives (sériques tout au moins) alors que les signes de la polyarthrite rhumatoïde sont manifestes (Vargues (287), Amigues (8)). Pour certains auteurs, au contraire, les facteurs rhumatoïdes seraient bénéfiques, soit en protégeant les complexes de l'intervention du complément tout en facilitant leur phagocytose (Moulias (203)) ; soit par leur fixation sur les complexes ils entreraient en compétition avec les lymphocytes participant aux réactions cellulaires de l'immunité.

Dans cette dernière hypothèse, la maladie rhumatoïde serait plus en rapport avec un trouble de l'immunité cellulaire qu'une maladie de l'immunité humorale. En effet, in vitro, des lymphocytes de sujets rhumatisants provoquent des lésions dans les cultures de fibroblastes humains, ce qui n'est pas le cas pour les sujets indemnes de l'affection. De même, des réactions cellulaires sont décrites contre des immunoglobulines (Moulias).

Quels sont les responsables de cette stimulation exagérée de l'immunité cellulaire ? Aucune réponse satisfaisante n'est apportée jusqu'à présent.

E. Périartérite noueuse (P.A.N.)

Décrite en 1866 par Kussmaul et Maier, cette entité tend de plus en plus à être démembrée. Elle fait partie des vascularites allergiques et des angéites. De très nombreuses formes frontières ou voisines sont désormais plus couramment envisagées comme les angéites d'hypersensibilité de Zeek (Voog (316) et

Mc Combs (183)), l'angéite granulomateuse et allergique de Churg et Strauss (Churg (69)), le syndrome de Wegener (granulomatose). Dans toutes ces affections qui vont de l'angéite nécrosante exclusive aux lésions granulomateuses prédominantes sinon pures, il s'agirait plus d'un mode réactionnel à de très nombreux agresseurs comme les médicaments, les virus, les bactéries, que d'une entité.

Il convient de souligner quelques particularités de la P.A.N.

1. Cliniques

A côté des manifestations nerveuses, musculaires, cutanées, articulaires, rénales, l'atteinte respiratoire sévit dans 25 à 80 % des cas.

Sont notés :

- un asthme au long court, grave, inaugurant souvent la maladie, volontiers bronchorrhéique et fébrile, s'accompagnant d'une forte éosinophilie sanguine, associé à un amaigrissement, asthme qui fait l'originalité de la P.A.N.
- des pneumopathies de type Loefflerien, infiltrats labiles, migrants, rapidement résolutifs, mais volontiers récidivants (Demay (87)) ou bien parfois des images miliaires réticulo-nodulaires.
- des pleurésies riches en éosinophiles (de 50 à 95 % des éléments cellulaires), fugaces et récidivantes.

2. L'atteinte anatomique porte principalement sur les artérioles et les veinules pulmonaires, siège d'angéite nécrosante et d'inflammation granulomateuse. En résumé, artérite segmentaire, nécrosante et oblitérante, avec dégénérescence fibrinoïde de la média et granulomes péri-vasculaires (Cabanel et Voog (53)).

3. L'immunopathologie révèle en immunofluorescence des gammaglobulines dans les zones de nécroses fibrinoïdes. L'antigène serait un fragment de paroi des vaisseaux permettant l'établissement de complexes précipitants.

4. En dehors de la discussion pathogénique sur les complexes immuns et les phénomènes d'hypersensibilité cellulaire, celle concernant la présence d'antigène Australia mérite l'attention (Wallace (319)); parfois isolément, dans les parois des vaisseaux, parfois formant des complexes immuns antigène Australia-anticorps, responsables des lésions vasculaires (Moulias (203)). Ce n'est certes pas le seul facteur déclenchant : l'insuline a été signalée.. probablement d'autres médicaments interviendraient.

D. Place des fibroses interstitielles diffuses idiopathiques apparemment primitives dans les maladies auto-immunes.

Au terme de l'enquête étiologique des F.I.D., 50 % d'entre elles sont apparemment sans cause. Peut-on suggérer une pathologie auto-immune ?

1. Dans certains cas il ne semble pas. En effet, quelques-unes doivent relever des granulomatoses exogènes allergiques au stade tardif de banalité lésionnelle et immunologique, d'agressions par des poussières minérales dont on n'arrive pas à faire la preuve par les techniques ordinaires (celles plus perfectionnées n'étant pas encore d'emploi habituel), ou de conséquences thérapeutiques dont le caractère sournois équivaut à leur méconnaissance.
2. Malgré tout, bon nombre resteront sans diagnostic. Ce sont surtout celles (près de la moitié d'entre elles, donc près de 25 % de toutes les F.I.D.) qui s'accompagnent d'une "atmosphère" de maladie immunologique selon les termes de Galy (110) et de Bernard (29) et dans lesquelles des auto-anticorps peuvent être impliqués. Pourtant on les estime plus stigmates, témoins, que cause directe des lésions. La mise en évidence porte sur le facteur rhumatoïde, des facteurs anti-nucléaires, des cellules L.E., en même temps qu'une augmentation globale des gammaglobulines. Le syndrome d'Hamman Rich (1935), de Walford Caplan, de Scadding entrent dans ce groupe.

Dans celui-ci, dont l'évolution est assez particulière, interviendraient des agents étiologiques variés dont la F.I.D. représente un mode réactionnel du parenchyme pulmonaire (Sors (264)), et c'est dans ce sens que la dénomination "d'alvéolite allergique intrinsèque" est aussi employée par Mackay et Ritchie (178), dans laquelle la part du processus d'hypersensibilité de type retardée est prépondérante.

En somme, beaucoup d'inconnues.

CONCLUSION

Un titre comme "agresseur-agression-agressé" sous-entend un sens de lutte permanente pour la vie ou la survie ; et c'est bien cela que nous avons tenté d'exposer dans notre travail sur un sujet qui pourrait être qualifié de sans début et sans fin. Se déroule devant nous la compétition entre l'appareil broncho-pulmonaire protégé par un ensemble de moyens de défense et des agresseurs innombrables exogènes ou endogènes, connus ou non, insidieux ou manifestes dont nous n'avons présenté que les plus fréquemment rencontrés sinon les plus typiques. Dans les conditions habituelles de santé, le résultat du conflit est la protection ; dans d'autres, s'installera un équilibre précaire tellement instable que le moindre micro-organisme inhalé ou venu par voie sanguine, ou la moindre altération de l'état général, précipitera le sujet dans la maladie.

Le poumon est un organe très particulier puisque directement au contact du milieu extérieur. Dans des constituants gazeux, des fumées, des particules minérales ou organiques inhalés, le poumon devra puiser les éléments indispensables à sa fonction d'hématose tout en se protégeant contre les autres constituants qui auront tendance à l'agresser en permanence. Et nous avons montré combien ceux-ci avaient un effet nocif pour notre organisme par les dépressions permanentes qu'ils entraînent sur notre système de défense. Ce sont essentiellement la qualité du mucus bronchique, les immunoglobulines de défense sécrétées localement et les macrophages alvéolaires qui font l'objet d'études actuelles les plus intéressantes, tant pour leur connaissance, leurs aptitudes défensives que pour les moyens préventifs permettant d'éviter leur altération.

Du point de vue clinique, cela nous conduit à plusieurs constatations dont la première est le nombre croissant de personnes qui souffrent de bronchopathie chronique ou de cancer bronchique. La seconde est la progression évidente de la quantité de tabac inhalé à tous les âges et dans toutes les couches de la population. Quand sur nos villes nous voyons de véritables couvercles de pollution, qui progressent en densité, en nombre de nuisances, en altitude, nous ne pouvons qu'être inquiets. Cet accroissement est d'ailleurs jugé "critique" de manière permanente. Les intérêts contradictoires qui s'agitent à son sujet, ont une traduction en pneumologie par deux possibilités : ou bien de façon imagée, laisser respirer les macrophages au lieu de les déprimer,

c'est-à-dire que l'air inhalé soit le plus pur possible et donc oeuvrer pour qu'il le redevienne. Ou bien à l'inverse, notre système de défense n'a plus qu'à s'adapter à ce phénomène irréversible dit de civilisation au prix de désordres, de sacrifices et surtout de conséquences inconnues.

Plus qu'un problème respiratoire, il s'agit en définitive du bien-être de notre organisme dans son élément la nature ou de la compromission de ce bien-être dans un milieu devenu contre-nature.

VU et PERMIS D'IMPRIMER

Le PRESIDENT de THESE

Grenoble le 26 juillet 1973

Le doyen,

H. GEINDRE

Professeur ARNAUD

1. ABIB A.
Apropos de 15 observations de granulomatose exogène pulmonaire allergique. Etude du retentissement fonctionnel.
Thèse de Médecine imprimée, Lyon, 1970.
2. AKOUN G.
Les pneumopathies immunoallergiques iatrogènes.
Vie Méd., 1973, 54, 1895-1898.
3. AKOUN G., DUVALDESTIN P.
Les granulomatoses pulmonaires d'origine médicamenteuse.
Rev. Tuberc. Pneumol., 1972, 36, 785-804.
4. AKOUN G., ARAUJO-FONTAINE A., BASSET F., BORGARD J.P., CUZIN A.
Miliaire pulmonaire et hypersensibilité aux acariens.
Rev. Tuberc. Pneumol., 1972, 36, 693-710.
5. AMBROISE-THOMAS P.
Etude séro-immunologique de dix parasitoses par les techniques d'immunofluorescence.
Thèse de Sciences, 1969, 644 p.
Assoc Corpor. Etúd. Méd. Lyon Edit.
6. AMBROISE-THOMAS P.
Echinococcose alvéolaire.
C.M.L., 1972, 48, 2505-2508.
7. AMEUILLE P., CANETTI G.
L'extinction des réactions tuberculiques.
Bull. Méd., 1939, 50, 829-833.
8. AMIGUES H., ROQUES C., GAYRARD M.
Séro-immunologie de la polyarthrite rhumatoïde.
Rev. Méd. Toulouse, 1972, 8, 171-197.
9. AMOR B.
Physiopathologie de l'inflammation.
Vie Méd., 1972, 53, 1313-1332.
10. AMOUDRU C.
Les Pneumoconioses. Données générales et prophylaxie médicale;
Rev. Prat., 1967, 26, 3595-3604.
11. ANDREWS J.L., KAZEMI H., HARDY H.L.
Patterns of lung dysfunction in chronic beryllium disease.
Am. Rev. Resp. Dis., 1969, 100, 791-800.
12. ANFOSSO F., AUTRAN P., AUBERT J., CHARPIN J.
Dosage des IgE sériques. Premiers résultats.
Marseille Méd., 1972, 109, 283-287.
13. ARTHUS M.
Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin.
Comp. Rend. Soc. Biol., 1903, 55, 817-820.

14. AUSTEN K.F., BLENNER-HASSET J.
Bronchial Asthma.
In textbook of immunopathology.
Miescher P.A. and MÜLLER-EBERHARD H.J.
(N.Y. London). Tome I, 1968 p. 252-259.
15. AVRIL J.
L'asbestose.
Rev. Prat., 1967, 26, 3627-3643.
16. BACH J.F.
Bases cellulaires de la protection des anticorps.
Nlle Presse Méd., 1972, 1, 1221-1224, 1357-1361, et 1431-1434.
17. BALMES A., DAUCHERVAIN J., ATHONIEL J., MANDIN A., HOROWITZ E., VALETTE G.,
VOYER M.F.
La maladie des éleveurs d'oiseaux. Une pneumopathie d'hyper-
sensibilité.
Lyon Médit. Méd., 1971, 7, 119-138.
18. BANATVALA J.E.
Current problems in clinical virology.
Churchill Livingstone, 1971, 200 p.
19. BASSET F., COLLET A., LE CROM M.
Problèmes posés par les macrophages alvéolaires.
P; et Coeur, 1969, 25, 189-199.
20. BASSET F., SOLER P., FIEZ-VANDAL P.Y., BASSET G., TURIAF J.
Granulomatose diffuse des poumons induite expérimentalement
chez le rat par l'adjuvant de Freund.
Ann., Méd. Int., 1972, 123, 71-77.
21. BASSET F., LE CROM M., DECROIX G.
Etude ultrastructurale d'une biopsie pulmonaire au cours d'une
maladie des éleveurs d'oiseaux ; pneumopathie interstitielle
d'hypersensibilité.
Presse Méd., 1970, 78, 699-703
22. BEALL G.N., HEINER D.C., TASHKIN D.P., WHIPP B.J.
Asthma : new ideas about and old disease. UCLA Conference.
Ann. Intern. Méd., 1973, 78, 405-419.
23. BECKER E.L.
Nature and classification of immediate type allergic reactions.
Advances Immun., 1971, 13, 267-313.
24. BEIRNE G.J., OCTAVIANO G.N., KOPP W.L.
Immunohistology of the lungs in goodpasture's syndroms.
Ann. Intern. Med., 1968, 69, 1207-1212.
25. BELASCO M., TRAGOR S., NICOARA O.
Anti-elastase et silicose.
P. et Coeur, 1969, 25, 983-995.
26. BENZA J.C., FRAPPAT P.
L'exploration du système immunitaire.
R.M.A.F., 1973, 2, 393-403.

27. BENZA J.C.
L'exploration de l'immunité dans la maladie de Hodgkin.
A propos de 28 cas.
Thèse de Médecine, Grenoble, 1972.
28. BENVENISTE J.
Définition expérimentale d'un rôle nouveau pour l'IgE.
Décjenchement immunologique de la déposition des immuns complexes.
Nlle Press Méd., 1973, 2, 703-706.
29. BERNARD J.G.
Auto-anticorps et affections pulmonaires.
Gazette des Hôpitaux, 1968, 16, 563-574.
30. BERTHAUX R., MOULIAS R.
Le concept d'auto-immunité.
Rev. Prat., 1971, 21, 3267-3276.
31. BERTHONG M.
The macrophage in tuberculosis.
Adv. Tuberc. Res.; 1970, 17, 1-27.
32. BEYVIN A.J., THIVOLET J., SCHMITT D.
Immunologie et immunopathologie du lupus érythémateux aigu
disséminé (Lead).
Lyon Méd., 1973, 229, 547,557.
33. BIGUET J.
Les anticorps précipitants en allergie.
Rev. Franç. Allergie, 1970, 10, 35-42.
34. BIGUET J., TAGQUET A., TRAN VANKY Ph., DEVULDER B.
Communauté antigénique entre aspergillus fumigatus, les myco-
bactéries (BK et BCG) et les tissus pulmonaires humains. Hypo-
thèse sur leur signification.
Congrès de phtisiologie. Moscou; Juillet 1971.
35. BIGUET J., VOISIN C.
Affections respiratoires secondaires à l'inhalation de spores
fongiques et pneumopathies par hypersensibilité.
Lille Méd., 1971, 16, 1246-1256.
36. BIOT N.
Test humoraux de la sarcoïdose.
Bull. Soc. Med. Hauteville, 1973, 40, 21-24.
37. BIOT N.
Cours d'immunologie. 1971.
Clinique de pneumophtisiologie (Prof. Brun). Sainte Eugénie.
Lyon 1971.
38. BLOCH H.
Allergic manifestations in tuberculosis.
Texbook of immunopathology Mescher P.A. ans Müller-Eberhard H.J.
Tome I, p. 302 à 310.

39. BLONDIN J., RONENBERG R., JORNOFF AARON.
An inhibitor in human lung macrophages active against human neutrophil elastase.
Am. Rev. Resp. Dis., 1972, 106, 477-479
40. BOISSIERE H.
Les viroses pulmonaires infantiles.
I. Etude clinique et virologique.
Concours Méd., 1970, 91, 3148-3165.
41. BONNET H., JEAN R.
Physiopathologie de la crise d'asthme.
J. Méd. Montp., 1971, 6, 249-259.
42. BONNET H., JEAN R.
Pathogénie de l'asthme.
Journ. Méd. Montp., 1971, 6, 184-212.
43. BOUSQUET M.
Le point sur le déficit en alpha 1 anti-trypsine ou l'emphysème héréditaire.
Concours Méd., 1971, 93, 7145-7146.
44. BRETNER A., HEITZMANN E.R., WOODIN H.
Pulmonary complications of drug therapy.
Radiology, 1970, 96, 31-37.
45. BRICOUT F.
Mécanismes des infections humaines aiguës virales.
Presse Méd., 1971, 79, 3487-2491.
46. BROCARD H., GALLOUEDEC Ch., AKOUN G.
Les mycoses pulmonaires.
Rev. Prat., 1968, 18, 2939-2948.
47. BROCKLEBURST W.E.
Role of kinins and prostaglandins in inflammation.
Proc. Roy. Soc. Méd., 1971, 64, 4-6.
48. BRUN J., KOFMAN J., BIOT N., PERRIN-FAYOLLE M.
Les syndromes emphysémateux d'origine non bronchitique.
Facteurs familiaux et génétiques.
P. et Coeur, 1971, 27, 53-78.
49. BRUN J., BIOT N., KOFMAN J., PERRIN-FAYOLLE M., DIEU J.C.
Le pouvoir lymphocytotoxique du sérum au cours de la sarcoïdose et de la tuberculose et ses corrélations avec les immunoglobulines.
Rev. Tuberc. Pneumol., 1971, 35, 617-630.
50. BUERGI H.
Modification de l'expectoration au cours de l'infection bactérienne et durant le traitement antibiotique.
P. et Coeur, 1970, 26, 17-24.
51. BURKE B.J., STORRING F.K., PARRY T.E.
Disseminated aspergillosis.
Thorax, 1970, 25, 702-707.

52. CABANEL G., VOOG. R., DEJARNAC A., LEGRAND J., GELBART J.
Recherche d'un conflit immunologique au cours de la silicose.
(Etude portant sur 280 mineurs silicotique).
J. Med., LYON, 1969, 50, 77-97.
53. CABANEL G., VOOG. R.
Les expressions respiratoires des maladies du collagènes.
J. Méd. Lyon, 1967, 48, 1023-1037.
54. CALLERAME M.L., CONDEMI J.J., BOHROD M.G.
Immunologic reactions of bronchial tissues in asthma.
N. Engl. J. Med., 1971, 284, 459-464.
55. CALLERAME M.L., CONDEMI J.J., ISHIZAKA K.
Immunoglobulins in bronchial tissues from patients with asthma
with special reference to IgE.
J. Allergy, 1971, 47, 187-197.
56. CANETTU G.
Infections à mycobactéries atypiques et immunité anti-tuberculeuse.
Lille Méd., 1970, 15, 280-282.
57. CANNAT A., SELIGMANN M.
Immunologie du lupus érythémateux disséminé.
Rev. Méd., 1971, 13, 7-14.
58. CAPRÓN A.
Aspects immunologiques des parasitoses pulmonaires.
Lille Méd., 1971, 16, 674-677.
59. CAPRON A., WATTRE P., CAPRON M., LEFEBRE M.N.
Diagnostic immunologique des parasitoses.
G.M.F., 1973, 80, 273-279.
60. CARBONNELLE J., DUBOIS D., WATTRE P.
Mise au point : le virus grippal.
Feuillets du Prat., 1972, 37, 69-73
61. CHAMPEIX J., CATALINA P., MOLINA Cl., CHEMINAT J.C.
Pneumoconioses.
E.M.C., 1971, 6018 A, 10-40.
62. CHAN-YEUNG M., CHASE W.H., TRAPP W., GRYBOWSKI S.
Allergic bronchopulmonary aspergillosis.
Chest. Dis. Index, 1971, 59, 33-39.
63. CHARPIN J., AUTRAN P.
Le rôle du phanomène d'Arthus en pathologie respiratoire.
Immex, 1971, 8, 559-569.
64. CHARPIN J., BOUTIN C., GRATECOS L.A.
Place actuelle de l'asthme médicamenteux.
Rev. Tuberc. Pneumol., 1972, 36; 841-852.

65. CHARPIN J., AUTRAN P., RENAUD A., NOURRIT J., RAZZOUK H.
Un parasite de la poussière domestique : le dermatophagoïde
Nlle Presse Méd., 1972, 1, 850-862.
66. CHARPIN J. ARNAUD A.
Facteurs génétiques dans l'asthme et les allergies respiratoires.
P. et Cœur, 1971, 27, 111-120.
67. CHRISTIAN Cl.
Immune-complex disease.
N. Engl. J. Méd. 1969, 280, 878-884
68. CHRISTOL D., BOUSSOUGANT Y..
Les facteurs de défense contre l'infection.
Rev. Praticien., 1971, 21, 819-836.
69. CHURG. J.
Allergic granulomatosis and granulomatous vascular syndromes.
Ann. Allergy, 1963, 21, 619-628.
70. CLUZEL R., CLUZEL M.
Diagnostic immunologique des affections pulmonaires aiguës.
P. et Coeur, 1968, 24, 381-386
71. COCHRANE C.G.
Mediators of the Arthus and Related Reactions.
Progr. Allergy, Vol. 11, p. 1-35, Karger, Basel, N. York, 1967.
72. COCHRANE C.G.
Mechanisms involved in the deposition of immune complexes
in tissues.
J. Exp. Med., 1971, 134, 75-89.
73. COOMBS R.R.A., GELL P.G.H.
Classification of allergic reactions responsible for clinical
aspects of immunology.
Second edition Gell et Coomb. Edit., 1968, 575-596.
74. CORROLLER J., GUIMBERTIERE J., DE LAJARTRE M., DELOBEL M., LUCAS J.
Résultats préliminaires concernant les modifications des immuno-
globulines au cours de la tuberculose pulmonaire.
Arch. Méd. de l'Ouest, 1972, 4, 221-231.
75. CORTEZ-PIMENTEL J.C.
Furrier's lung
Thorax, 1970, 25, 387-398.
76. COULET M., BETAÏL G., BEZOU M.J.
Les ressources du diagnostic immunologique.
P. et Cœur, 1968, 24, 269-281.
77. DADDI G.
Immunologie de la sarcoïdose.
P. et Cœur, 1968, 24, 327-337.
78. DAMI J., GIRARD J.P.
Anticorps anti-tissus pulmonaires dans les affections respi-
ratoires chroniques.
Rev. Tuberc. Pneumol., 1972, 36, 891-906.

79. DANNENBERG A.M.
Cellular hypersensitivity and cellular immunity in the pathogenesis of tuberculosis.
Specificity, systemic and local nature and associated macrophage enzymes.
Bact. Rev., 1968, 32, 85-102
80. DAVIS B.D., DULBECCO R., EISEN H.N., GINSBERG H.S., WOOD W.B.
Microbiology.
Harper and Row Edit. 1970, 1464 p.
81. DAVIS S.L. YALAM A.R., REID R.T.
Comparaison of IgE in nonatopic and atopic individuals.
J. Allergy, 1970, 45, 107-108
82. DECROIX G., FELDMAN A.
Pneumopathie interstitielle d'hypersensibilité.
Rev. Méd., 1970, 7, 365-374
83. DECROIX G.
Maladies immunologiques des poumons par inhalation de poussières organiques en milieu industriel.
Vie Méd., 1973, 54, 1861-1878
84. DE LANGEN C.
Affection pulmonaire provoquée par la schistosomiase.
Lille Méd., 1971, 16, 715-718
85. DELAUNAY A.
Les fonctions immunologiques des macrophages. Introduction.
Ann. Inst. Pasteur, (Paris), 1971, 120, 323-328
86. DE MAEYER E., FAUVE R.M., DE MAEYER-GUIGNARD J.
Production d'interféron au niveau du macrophage.
Ann. Inst. Past. (Paris), 1971, 120, 438-446
87. DEMAY C., PIERON R.
Manifestations respiratoires des collagénoses.
Vie Méd., 1967, 48, 1387-1398
88. DOUGLAS S.D., FUDENBERG H.H.
Host defense failure : the role of phagocyte dysfunction.
Hospital Practice, 1969, 4, 29-39
89. DROUHET E., CAMEY L., SECRETAIN G.
Valeur de l'immuno-précipitation et de l'immunofluorescence indirecte dans les aspergilloses broncho-pulmonaires.
Ann. Inst. Past., 1972, 123, 379-395
90. DUBOIS de MONTREYNAUD J.M., KOCHMAN S.
L'asthme.
Cahiers Méd., 1973, 14, 51-63
91. DUFOURT A.
Traité de Phtisiologie Clinique.
VIGOT Frères, Edit. Paris, 1953, 3ème édition.

92. DUTAU G. ROCHICCIOLI P.
La mucoviscidose.
Rev. Méd. Toulouse, 1971, 7, 1067-1124.
93. EPSTEIN W.L.
Granulomatous hypersensitivity.
Progress Allergy, (Karger, Basel. N. York), 1967, 11, 36-88
94. ESKENÁSY A.
L'immuno-morphologie du tissu pulmonaire sensibilisé et des réactions
pulmonaires d'hypersensibilités.
Lille Méd., 1971, 16, 671-673
95. EVANS R.
Current concepts of immediat (reaginic) hypersensitivity.
Med. Am. D.C., 1972, 41, 427-430
96. FAGERHOL M.K.
Le système des Pi, sa génétique et ses rapports avec les maladies.
P. et Coeur, 1971, 27, 41-52
97. FAUCONNIER B.
Moyens de défense de l'organisme contre les infections à virus.
Nlle Presse Méd., 1972, 1, 113-118
98. FAVEZ G., LEVENBEGER P.
Anticorps circulants dirigés contre un constituant d'origine lymphatique,
mis en évidence au cours de la sarcoïdose active.
Schw. Med. Woch., 1972, 102, 129-131
99. FENNER F.J., WHITE D.O.
Medical virology.
Academic Press, 1970, 390 p.
100. FILOU M., REVEL S.
Psycho-physiologie de la réponse immunitaire.
Revue générale.
Rev. Franç. Allergol., 1972, 12, 269-274
101. FINK J.N., SOSMAN A.J., SALVAGGIO J.E., BARBORIAK J.J.
Precipitins and the diagnosis of a hypersensitivity pneumonitis.
J. Allergy, 1971, 48, 179-181 (editorial)
102. FINK J.N., SCHLOETER D.P., SOSMAN A.J., UNGER G.F., BARBORIAK J.J., RIMM A.A.,
ARKINS J.A., DHALIWALK S.
Clinical survey of pigeon breeders.
Chest, 1972, 62, 277-281
103. FLINDT M.L.H.
Pulmonary disease due to inhalation of derivation of bacillus subtilis
containing proteolytic enzyme.
Lancet 1969, 1, 1177-1181
104. FORSHER B.K., HOUCK J.C.
Immunopathology of inflammation.
Amsterdam, Excerpta Medica, 1971, 283 p.

105. FRANCIS T.Jr.
Faktoren der Immunität gegen respiratorische Infekte.
Dtsch. Med. Wschr., 1969, 94, 355-362
106. FRITZE E., GOMOLINSKI K.F., GUNDEL E.
Etudes épidémiologiques expérimentales sur l'animal et biochimie immunologique relative à la pathogénèse de la silicose.
Rech. Fondamen. Pneumoconioses, CECA. Luxembourg, 1970, p. 274-317
107. FRUIT J., WALBAUM S., VERNES A., BIGUET J.
Le poumon de l'éleveur d'oiseaux.
Diagnostic par immunodiffusion (à propos de 25 observations).
Colloque de pathologie thoracique, 25-26 septembre 1970.
Lille Méd., 1971, 16, 663-667
108. GALLOUEDEC C., AKOUN G., HOLFORD-STREVENIS V., BROCARD H.
La miliaire pulmonaire immuno-allergique à la poudre de post-hypophyse.
J.F. Méd. Chir. Thoracique, 1972, 26, 107-123
109. GALY P.
Colloque sur la bronchite chronique.
Nosologie et épidémiologie.
Rev. Tuberc. Pneumol., 1970, 34, 723-748
110. GALY P.
Communication personnelle sur les F.I.D.
Journée Montpellièrenne de Pneumologie, avril 1973
111. GAMSU G., WEINTRAUB R.M., NADEL J.A.
Clearance of tantalum from airways of different caliber man evaluated by a roentgenographic method.
Am. Rev. Resp. Dis., 1973, 107, 214-224
112. GAUDIER B., TONNEL A.B., RYCKEWAERT P., AETS C., VOISIN C.
Infection broncho-pulmonaire et déficit de la fonction phagocytaire alvéolaire.
II. Les déficits constitutionnels de la fonction phagocytaire pulmonaire.
Rev. Tuberc. Pneumol., 1972, 36, 377-394
113. GEISLER L.S., BACHMANN G.W., LAUMEN F., NOLTE D., WENTZEL H., ROST H.D.
Alpha 1 anti-trypsin und Immunglobuline bei chronisch unspezifischen Lungenerkrankungen und Lungentuberkulose.
Dtsch. Med. Wschr., 1972, 97, 329-335
114. GELL P., COOMBS R.A.
Clinical aspects of immunology.
Blackwell Edit. Oxford, 1963-1ère édition, 1968-2ème édition.
115. GERBEAUX J.
Problèmes actuels de la tuberculose primaire de l'enfant.
Presse Méd., 1971, 79, 381-382
116. GERNEZ-RIEUX Ch., GERVOIS M.
Généralités sur l'infection tuberculeuse.
E.M.C., 1971, 6024 A 10, 1-22

117. GERNEZ-RIEUX C., VOISIN C., TONNEL A.B., WATTEL F.
Possibilités et limites du diagnostic immunologique dans les affections broncho-pulmonaires non tuberculeuses.
Rev. Prat., 1968, 18, 357-364
118. GERNEZ-RIEUX Ch., BIGUET J., VOISIN C., WATTEL F.
Apport des techniques de diagnostic immunologique à la connaissance de l'aspergillose broncho-pulmonaire et pleurale.
P. et Coeur, 1968, 24, 307-317
119. GERNEZ-RIEUX Ch., VOISIN M.C.
Problèmes actuels de l'aspergillose respiratoire.
Cah. Méd. France, 1969, 10, 365
120. GINTZ B.
Les anticorps anti-nucléaires au cours des connectivités.
Thèse de Médecine, Grenoble, 1972
121. GIRARD J.P., WIDMAR B., LAUGIER P.
Diagnostic des allergies médicamenteuses : étude comparative des tests d'hémagglutination, du test des rosettes et du test de transformation lymphoblastique.
Rev. Franç. Allergol., 1971, 11, 347-355
122. GOOD R.A., FISCHER D.W.
Immunobiology.
Stamford (Connecticut), 1971, 305 p.
123. GOUST J.M., MOULIAS R., BERTHAUX P.
Les phénomènes d'immunité à médiation cellulaire : mise en évidence in vitro chez l'homme.
Rev. Prat., 1971, 21, 3291-3298
124. GRABAR P.
Phénomènes auto-immunitaires.
Formation d'auto-anticorps et leurs activités.
Ann. Inst. Past. (Paris), 1970, 118, 393-402
125. GREEN G.M.
The J. Burns amberson lecture.
In defense of the lung.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1970, 102, 691-703
126. GROSS P., DETREVILLE R.
The lung as an embattled domain against inanimate pollutants.
Am. Rev. Resp. Dis., 1972, 106, 684-691
127. GUIBERT L.
Hypersensibilité du type Arthus.
Réactions cutanées à lecture retardée.
Rev. Franç. Allergol., 1971, 11, 67-73.
128. HAGADORN J.E., BURELL R.
Lung reactive antibodies in IgA fraction of sera from patients with pneumoconiosis.
Clin. Exp. Immunol., 1968, 3, 263-268

129. HALPERN G.M., LEVY Cl.
Epreuves paracliniques à pratiquer chez un patient atteint d'une infection respiratoire d'apparence allergique.
Allergie et Immunologie 1972, 4, 85-89
130. HALPERN G.M.
Structure et fonction des Immunoglobulines gamma G.
Rev Franç; Allergol., 1971, 11, 56-66
131. HALPERN G.M., LEVY Cl.
Données actuelles sur les techniques de dosage des IgE.
Allergie et Immunologie 1972, 4, 91-109
132. HARROW B.R.
Pulmonary reaction to nitrofurantoin.
New Engl. J. Med., 1969, 280, p. 280
133. HAVAZ R., ROUSSEL P., DEGAND P., LAMBLIN G., HERMIER M., HARTEMAN E.
Etudes biochimiques des sécrétions bronchiques dans la mucoviscidose de l'enfant.
P. et Coeur, 1971, 27, 23-240
134. HAVAZ R., VOISIN C., AERTS C., WATTEL F., TONNEL A.B.
Processus fondamentaux de réponse de l'appareil respiratoire vis-à-vis des nuisances. Définition biochimique de la sécrétion trachéo-bronchique.
Lille Méd., 1971, 16, 1217-1230
135. HAVAZ R., BISERTE G.
Etude biochimique des sécrétions bronchiques
Medic. Diffuseur, Paris, 1968, 1 vol.; 43-67
136. HAVAZ R., DEGAND P., ROUSSEL P., RANDOUX A.
Définition bronchique du mucus bronchique.
P. et Coeur, 1970, 26, 5-16
137. HENNEQUET A.
La mucoviscidose.
Nelle Presse Méd., 1973, 2, 1879-1880
138. HILDING A.C.
Phagocytosis, mucous flow and ciliary action.
Arch. envir. Health, 1963, 6, 61-71
139. HOEPRICH P.D.
Infection diseases.
Harper and Row. Edit. 1972, p. 1358
140. HOIGNE R.
The pathogenesis of allergic inflammation.
Int. J. Cl. Pharmacology. 1971, 5, 171-178
141. HONSINGER R.W., SILVERSTEIN D., VAN ARSDEL P.P.
The eosinophil and allergy : why ?
J. Allergy Clin. Immunol., 1972, 49, 112-155

142. HOWARD E.J.
Pulmonary reaction to nitrofurantoin.
New Engl. J. Med., 1969, 280, p. 389
143. HUREAUX J.M.
Le diagnostic de laboratoire des infections virales.
Concours Méd., 1969, 91, 2883-2890 ; 3109-3116 ; 3343-3350
144. IMBASCIATI E., PONTICELLI C., FARANTINO A., REDAELLI B.
Le syndrome de Goodpasture. Traitement par néphrectomie puis transplantation rénale. Déductions pathogéniques.
Nelle Presse Méd. 1972, 1, 2743-2746
145. ISHIZAKA K., ISHIZAKA T.
IgE and Reaginic hypersensitivity.
Ann. N.Y. Acad. Scienc., 1971, 443-456
146. ISHIZAKA K., ISHIZAKA T.
Identification of gamma E antibodies as a carrier of reaginic activity.
J. Immunol., 1967, 99, 1187-1198
147. ISHIZAKA K., ISHIZAKA T.
The significance of Immunoglobulin E in reaginic hypersensitivity.
Ann. of Allergy, 1970, 28, 189-202
148. JÄGER L.
Allergische Alveolitis. (Allergische interstitielle Pneumopathie)
Z. ERKR. ATMUNGSORGANE, 1971, 135, 251-269
149. JAMES D., TURIAF J.
Compte rendu de Congrès. Olympiade de la sarcoïdose. VIe Conférence Internationale sur la Sarcoïdose. (Tokyo. 11-15 Septembre 1972).
P. et Coeur, 1972, 28, 445-451
150. JASMIN C.
A quoi sert l'interféron ?
Presse Méd., 1971, 79, 1373-1375
151. JEAN R., BONNET H., DOSSA D.
Le cycle initial de l'infection tuberculeuse.
Journ. Méd. Montp. 1971, 6, 27-33
152. KEAL E., REID L.
Modifications des propriétés physico-chimiques de l'expectoration dans divers états pathologiques et leur traitement.
P. et Coeur, 1970, 26, 25-34, 52-58
153. KESSEL R.W., MONACO L., MARCHISIO M.A.
The Specificity of silica cytotoxicity. A Study in Vitro.
Med. Lavaro, 1963, 54, 323-337
154. KOCHMAN S., MARTIN J.C.
Apport de la microscopie électronique à l'étude de l'asthme expérimental.
Allergie et Immunologie, 1972, 4, 111-117

155. KOCHMAM S., MARTIN J.C., BUREAU G., DUBOIS de MONTREYNAUD J.M.
Etude infrastructurale des lésions pulmonaires après inhalation de micropolyspora faeni chez le lapin sensibilisé.
Rev. Franç. Allergol., 1971, 11, 229-337
156. KOFFLER D., SANSSON J., CARR H.
Immunologic Studies concerning the pulmonary lésions in Good-pasture's syndrome.
Am. J. Pathol., 1969, 54, 293-305
157. HOUCHNER G.
Immunologie générale.
1 - Acquisitions récentes.
Rev. Sciences Méd., 1971 N° 195
158. KRAUSE M.D.
Bactériale Allergy and Immunity in Textbook of Immunopathology.
Miescher P.A. and MÜLLER-EBERHARD H.J.
N.Y. - London Tome I, 1968.
159. LANCASTRE I.
Syndromes de Larva Migrans
Vie Méd., 1969, 50; 3597-3600
160. LAURENZI G.A., YIN-SAM
Studies of Mucus Flow in the Mammalian respiratory tract
Am. Rev. resp. Dis., 1971, 103; 800-807.
161. LAVAL P.
Epuration pulmonaire. (Données de l'immunofluorescence et de l'exploration à l'aide du Xe 133).
Rev. Tuberc. Pneumol., 1971, 35, 495-510.
162. LAWRENCE H.S.
Transfer factor and cellular immune deficiency disease.
N. Engl. J. Med., 1970, 283, 411-419.
163. LEBEAU B., ROCHEMAURE J.
Mise au point. Déficits en alpha 1 antitrypsine au cours des bronchopneumopathies chroniques.
Nlle Presse Méd., 1973, 2, 843-848.
164. LEBRIS A.
La maladie des éleveurs de pigeons.
Thèse de Médecine. Clermont Ferrand, 1970.
165. LEGRAND M.
Les manifestations pleuro-pulmonaires au cours des collargénoses.
Rev. Méd., 1970, 11, 1841- 1847.
166. LEGRAND M.
L'Asbestose. Amiante et pathologie pleuro-pulmonaire.
Rev. Méd., 1972, 13, 145- 156
167. LEGRAND M., BOTTO M.J.
La Silicose
Rev. Méd., 1972, 13, 433-440

168. LE LIRZIN M.
Le bacille de Koch dans la tuberculose humaine.
in. La Tuberculose
Lepetit Edit. Paris, 1971, Tome 1, 49-63.
169. LEMENAGER J., CATTAN D., NELL J.P., RUSSO F., WAUTTER J.L., TANGUY A.
Tuberculose et carences immunitaires. A propos de deux observations.
Sem. Hôp. Paris, 1970, 46, 1875-1882.
170. LEWIS E.J., SCHUR P.H., BUSCH G.J., GALVANEK E., MERRILL J.P.
Immunopathologic features of a Patient with glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage.
Am. J. Med., 1973, 54, 507-513.
171. LICHTENSTEIN L.M., BERNSTEIN J.L., LOWELL F.C.
Scintization to the enzymes in detergents.
J. Allergy; 1971, 47, 53-55
172. LITT M.
Eosiniphilis in lungs.
N. England J. Med., 1969; 280; 835-836
173. LURIE M.B.
The reticulo-endothelial system, cortisone, and thyroïd function : their relation to native résistance to infection.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1959, 62, 83-98
174. LURIE M.B.
Resistance to tuberculosis : Experimental Studies in Nature and Acquired Defensive Mechanisms.
Cambridge, Mass ; Harward University, Press. 1964.
175. MACKANESS G.B.
The Immunology of antituberculous immunity
amer. Rev. Resp. Dis., 1968, 97, 337-344
176. MACKANESS G.B.
The Induction and expression of cell mediated. Hypersensitivity in the lung.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1971, 104, 813-828
177. MACHANESS G.B.
Cellular Immunité
Ann. Inst. Past., 1971, 120, 428-437.
178. MACKAY I.R., RITCHIE B.
Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs). two cases with auto-immune features.
Thorax, 1965, 20, 200-205
179. MARCHAND M., DEQUIDT J., FURON D.
Appareil respiratoire et nuisances professionnelles. Broncho-pneumopathies professionnelles, non silicotiques et pollution industrielle.
Lille Médecin, 1971, 16, 1242-1245.
180. MARLAND P., ZAMBROWSKI J.J.
Les pneumopathies éosiniphiliques.
Vie Méd., 1973, 54, 1837-1844

181. MARTIN J.C., LE BOUFFANT L., NORMAND C.
L'apport du microscope électronique dans les pneumoconioses.
Identification des particules minérales et étude des réactions
aux poussières.
P. et Coeur, 1969, 25, 291-297
182. MARTY J.C., MICHEL F.B.
L'allergie tuberculinique. Technique d'exploration en pratique
médicale courante.
Journ. Méd. Montp., 1971, 6, 34-37
183. Mc COMBS R.P.
Systemic "allergic" vascularitis : clinical and pathological
relationship
JAMA., 1965, 194, 1059-1064
184. Mc COMBS R.P.
Diseases due to Immunologic reactions in the lungs.
N. Engl. J. Med., 1972, 286, 22, 1186-1194 and 23, 1245-1252
185. MEDICI T.C., BUERGI H.
The role of immunoglobulin A in Endogenous Bronchial défense.
mechanism chronic bronchitis
Amer. Rev. Resp. Dis., 1971, 103, 784-791
186. MERKLEN F.P., BERTHAUX P.
Immunologie générale et immunologie médicale
Heures de France, Edit., Paris, 1967, 2ème édit.
187. MICHEL F.B.
Moyens de défense de l'appareil Respiratoire.
Nlle Presse Méd., 1973, 2, 643-646
188. MICHEL F.B.
Facteurs congénitaux dans la gènèse des maladies respiratoires
chroniques. (hormis les dysgammaglobulinémies et les embryopathies).
Introduction.
P. et Coeur, 1971, 27, 1-2
189. MICHEL F.B.
Place de l'antibiothérapie dans le traitement des bronchopneumo-
pathies chroniques.
Illustration des moyens de défense.
Lyon Médit. Méd., 1972, 8, 2890-2898
190. MICHEL F.B.
Pollution atmosphérique et appareil respiratoire.
J. Méd. Montp., 1972
191. MICHEL F.B., MONTGINOUL C., VIDAL J.
Apropos des moyens de défense de l'appareil respiratoire.
Marseille Méd., 1972, 109, 663-668
192. MIGNE J.
Biochimie de l'inflammation. Les systèmes phlogogènes.
Biol.Méd., 1972, 1, 11-27

193. MIGUERES J., JOVER A., VETILLARD R., SOULA B.
Place des virus parmi les facteurs d'aggravation des bronchites chroniques
Sem. Hôp. Paris, 1971, 47, 2369-2371.
194. MOLINA Cl., AIACHE J.M., BRUN J., CHEMINAT J.C.
Pneumopathies à précipitines.
Société française d'Allergologie
L'Expansion édit. Paris, 1972, p. 59 à 82
195. MOLINA Cl., BRUN J., BERNARD-GRIFFITHS I.
Infiltrats pulmonaires à éosinophiles et allergie à la pénicilline.
Rev. Tubercul. Pneumol., 1972, 36, 923-933.
196. MOLINA Cl., BRUN J.
Les pneumopathies immuno-allergiques. Concepts actuels :
classifications et pathogénies.
Vie Méd., 1973, 54, 1847-1849
197. MOLINA Cl., BRUN J.
Pneumopathies immunologiques extrinsèques (poumon de fermier et affec-
tions apparentées),
G.M.F., 1972, 79, 6263-6270.
198. MOLINA Cl., AIACHE J.M., CHEMINAT J.C.
Diagnostic immunologique des pneumopathies professionnelles
d'origine végétale.
P. et Cœur, 1968, 24, 319-326
199. MOLINA Cl.
Place de l'Immunologie dans le diagnostic et le traitement des maladies
pulmonaires. Introduction.
P. et Cœur, 1968, 24, 263-267.
200. MOLINA Cl., BRUN J.
Pneumopathies immuno-allergiques en milieu agricole.
Vie Méd., 1973, 54, 1851-1858.
201. MOREAU A.F., MARY R., JUNOD Ch.
La toxocarose : maladie allergique à précipitines. in les Allergies
à précipitines.
L'Expansion édit., 1972, 139-150.
202. MORERE P., STAIN J.P., NOUVET G.
Essai d'immunothérapie locale des bronchopathies chroniques.
Allergie et Immunologie, 1972, 4, 171-176
203. MOULIAS R., GOUST J.M.
Les collagénoses. Interprétations pathogéniques actuelles.
Nlle Presse Méd., 1972, 1, 1399-1401.
204. MOULIAS R. MULLER-BERAT C.N.
Immunogénétique et susceptibilité à l'infection. Nouveaux aperçus sur
la notion de terrain en pathologie infectieuse.
Presse Méd., 1970, 78, 225-228
205. MOULIAS R., MULLER-BERAT C.N.
Facteur de transfert de l'immunité cell (TF) : une possibilité nouvel-
le d'immunothérapie adoptive.
Presse Méd., 1971, 79, 953-954.

206. MOULIAS R., BERTHAUX P.
Les populations cellulaires responsables de la réponse immunitaire.
Rev. Prat., 1971, 21, 839-860.
207. MOVAT H.Z.
Inflammation, immunity and hypersensitivity.
Edit. Harper and Row, New York, 1970
208. MOVAT H.Z.
Clinical médiations of the vascular Phenomena of the acute
inflammatory Reaction and of immediate hypersensitivity.
Med. Cli. N. America, 1972, 56, 541-556.
209. MYRVIK Q.N.
Function of the Alveolar Macrophage in Imunity.
J. Reticuloendoth. Soc., 1972, 11, 459-468.
210. NEZELOF C.
Les carences Immunitaires.
Rev. Prat., 1971, 21, 3279-3289.
211. NICHOLSON D.P.
Extrinsic Allergic Pneumonias
Am. J. Med., 1972, 53, 131-136.
212. NORTH M.L., MIECH G., ROEGEL E., WAITZ R.
Variation des précitines sériques anti-aspergillus fungatus lors du
traitement de l'aspergillose pulmonaire.
A propos de 35 cas.
Rev. d'Immunologie, 1972, 36, 177-185.
213. PARAMELLE B., PERDRIX A., FAURE J., PARAMELLE F.
Poumons d'éleveurs d'oiseaux. (à propos de 4 observations).
Société Française de la tuberculose et des maladies respiratoires.
Communications: Séance du samedi 12 mai 1973.
214. PARIENTE R., CHENITI F., JEANNIN L., ROBILLARD M., BROUET G.
Les collagenoses pulmonaires.
Sem. Hôp. Paris, 1970, 46, 3413-3419.
215. PARISH W.E., PEPYS J.
The lungs in allergic disease. Clinical Aspects of Immunology.
Gell et Coomb edit., 1968, 959-996, 2ème Edit.
216. PASQUAZZI M.
Basic types of allergic reactions.
Policlinico (Prat.), 1972, 79, 515-519.
217. PATTERSON R., FINK J.N., PRUZANSKI J.J., REED C., ROBERTS M., SALVIN R.,
ZEISS C.R.
Sérum immunoglobulin Levels in Pulmonary Allergic Aspergillosis and
certain other lung diseases with spécial Reference to immunoglobulin E.
Am. J. Med., 1973, 54, 16-22.
218. PAUPE J., CHARLAS J.
Place des phénomènes immunitaires dans les accidents thérapeutiques.
Rev. Prat., 1972, 22, 2267-2279.

219. PAUPE J., RENOUX M.
Les immunoglobulines et la réaction immunitaire.
Lab. Diamant Edit., 1973.
220. PELTIER A.P.
Complément et inflammation.
Vie Méd., 1972, 53, 1357-1361.
221. PEPYS J.
Mécanismes immunopathologiques dans l'asthme.
Lyon Méd. Médical, 1972, 8, 1263-1277.
222. PEPYS J.
Signification immunologique et clinique des précipitines dans l'asthme. in. Allergies à précipitines
L'EXPANSION editeur, 1972, 49-56
223. PEPYS J., HARGREAVE F.E., LONGBOTTOM J.L.
Allergic reactions of the lungs to enzymes of bacillus subtilis.
Lancet. 1969, 1, 1181-1184.
224. PEPYS J., FAUX J.A., LONGBOTTOM J.L., Mc CARTHY D.S., HARGREAVE F.E.
Candida Albicans précipitins in Respiratory Disease in man
J. Allergy, 1968, 41, 305-318
225. PEPYS J.
Hypersensitivity diseases of the lungs due to Fungi and Organic dusts.
Monographs in Allergy.
S. Karger ed., Basel, 1969, 4, p. 147.
226. PERNIS B.
Silicosis. Textbook of Immunopathology.
Vol. 1 Edited by P.A. Miescher, H.J., MÜLLER-EBERHARD N.Y., Grune
and Stratton, 1968, 293-301.
227. PERNIS B.
Etude sur la pathologie de la fibrose massive progressive par poussières mixtes.
Recherches fondamentales sur les pneumoconioses.
CECA, Luxembourg, 1970, p. 403 à 424.
228. PERRIN-FAYOLLE M., KOFMAN J., MICHELON G., GARIN J.P., BRUN J.
Strongyloïdose pulmonaire à forme pneumonique prolongée et récidivante.
Rev. Maladies Resp., 1973, 1, 741-752.
229. PHILLS J.A., HARROLD A.J., WHITEMAN V.G., PERELMUTTER L.
Pulmonary infiltrates, asthma and eosiniphila due to ascaris suum infestation in Man.
N. Engl. J. of Med., 1972, 286, 965-970.
230. PIMENTEL J.C., MARQUES F.
Le poumon des sulfateurs de vignes. Une nouvelle maladie professionnelle.
Thorax, 1969, 24, 678-688
231. POLICARD A., COLLET A., HEPPELSTON A.G., GROSS P., KLOSTERKOTTER W.,
FERIN J....
L'épuration pulmonaire.
P. et Coeur, 1967, 23, N° 10.

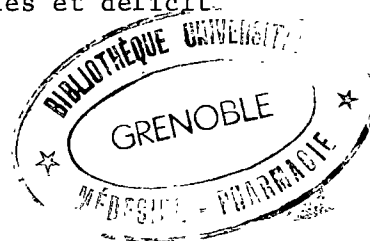
231. POLICARD A., COLLET A., HEPPELSTON A.G., GROSS P., KLOSTERKOTTER W.,
FERIN J....
L'épuration pulmonaire.
P; et Cœur, 1967, 23, N° 10
232. POLICARD A.
L'épuration pulmonaire. Position du problème.
P. et Cœur, 1967, 23, 1177-1182
233. POLICARD A., GALY P.
L'appareil broncho-pulmonaire. Structures et mécanismes à
l'état normal et pathologique.
Masson, 1970, 1 volume.
234. POLICARD A., MARTIN J.C., DANIEL H., LE BOUFFANT L., GERNEZ-RIEUX Ch.,
JACQUET A., DEVULDER B., GAUDIER B.
Les interactions "poussières-infections" au niveau du poumon
Recherche fondamentale sur les pneumoconioses. CECA, Luxembourg
bourg 1970, p. 363-402
235. POPA J.
Observations immunohistochimiques dans un cas de silicose
humaine.
J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1970, 24, 5 - 11
236. PORTIER P., RICHEL C.,
L'action anaphylactique de certaines toxines.
Comp. rend. Soci. Biol., 1902, 54, 170-172
237. POSKITT T.R.
Immunologic and electron microscopic studies in goodpasture's
syndrome.
Am. J. Med., 1970, 49, 250-257.
238. PROSKEY A.J., WEATHERBEE L., EASTERLING R.E., GREENE J.A., WELLER J.M.
Goodpasture's Syndrome.
A report of five cases and reviews of the literature.
Am. J; Med., 1970, 48, 162-169.
239. RAMMAZZINI B.
De Morbus Artificum Diatriba, 1713 published by the
University of Chicago-Press, Chicago 1940.
240. REBEYROL Y.
Une visite au laboratoire des Charbonnages de France.
Prévenir les risques de la silicose et des "coup de poussières".
Le Monde, 1973, 18 juillet, p. 11.
241. REED C.E., SOSMAN A., BARBEE R.A.,
Pigeon breeder's lung.
A newly observed interstitial pulmonary disease.
J. Amer. Med. Ass., 1965, 193, 261-265.
242. REGNARD J., BRICOUT F.
Les virus et l'interferon.
Cahiers Méd., 1972, 13, 1049-1055.
243. REID J.D.
The pathogenesis of immunologic granuloma.
N. Z. Med. J., 1970, 71, 375-378.

244. REISMAN R.E., ARBESMAN C.E.
Systemic allergic reactions due to inhalation of penicillin.
J.A.M.A., 1968, 203, 986-987.
245. RENOUX M.
Tolérance immunitaire.
Rev. Prat., 1971, 21, 903-916.
246. RENOUX M., WEILL B.
Les immunoglobulines de membrane à la surface des lymphocytes normaux.
Nlle Presse Méd., 1973, 2, 283-288.
247. RENOUX M., DE MONTIS G.
Place des IgE et des anticorps précipitants dans l'hyper-sensibilité humorale.
Rev. Prat., 1971, 21, 3337-3351.
- 248., RESNICK H., ROCHE M., MORGAN W.K.C.
Immunoglobulin concentration in berylliosis.
Am. Rev. Resp. Dis., 1970, 101, 504-510.
249. REVILLARD J.P.
L'hypersensibilité retardée, modèle d'immunité cellulaire.
Cah. Méd. Lyon., 1970, 46, 441-451.
250. ROBBINS B.J., SCHNEERSON R., ARGAMAN M., HANDZEL Z.T.
N.I.H. Conferences.
Hemophilus Influenzae type b.
Disease and Immunity in humans.
Ann. Intern. Med., 1973, 78, 259-269.
251. ROBINNEAUX R., ANTEUNIS A., BONAC C.
Le transfert cellulaire de macromolécules.
Antigéniques des macrophages aux lymphocytes.
Réunion annuelle de 1972 de la Société Française d'Immunologie.
Cité dans Allergie et Immunologie, 1972, 3, 192-193.
253. RUFFIE R., MAULDE F.
Actualités thérapeutiques en matière de polyarthrite rhumatoïde.
Rev. Prat., 1969, 19, Numéro Spécial p. 79-83.
254. RYCKERWAERT A., KUNTZ D., PELTIER A.
Physiopathologie de la maladie lupique.
Cahiers de Médecine, 1973, 14, 1-8.
255. SALVAGGIO J.A., CAVANAUGH J.J.A., LOWELL F.C.
A comparison of the immunologic responses of normal and atopic individuals to intranasally administered antigen.
J. Allergy, 1964, 35, 62-69.
255. SALVIN S.B.
Allergic reactions to pathogenic fungi.
In Textbook of Immunopathology.
Mescher P.A. and MÜLLER-EBERHARD H.J.
N.Y. London, 1968, Tome I p. 323-336.

256. SCADDING J.G.
Tuberculin Sensitivity in Tuberculosis.
Postgraduate Med. J., 1971, 47, 394-697
257. SEIGNEURIN J.M.
Du typhus aux Rickettsioses.
Thèse Méd. Grenoble, 1968, N° 24.
258. SELIGMANN M.
Importance des complexes immuns en pathologie.
Presse Méd., 1971, 79, 53, 2413-1414.
259. SELIGMANN M., CANNAT A.
Syndromes auto-immunitaires en clinique humaine.
Ann. Inst. Pasteur, 1970, 118, 485-512.
260. SELIGMANN M.
La pathologie des complexes immuns.
Horizons Médicaux, 1973, 197, 3-10.
261. SELIGMANN M., KLEIN M.
Structure et activité biologiques des immunoglobulines humaines.
Rev. Prat., 1971, 21, 883-901.
262. SELL S.
Immunology, Immunopathology and Immunity.
Harper et Row Hagerststown, Maryland, 1972.
263. SHIMA K., DANNENBERG J.A.M., ANDO M.
Macrophage accumulation, division maturations, digestive and micro-
bicidal capacities in tuberculous lesions.
Amer. J. Path., 1972, 67, 159-180.
264. SORS Ch., DECROIX G.
Etude immunologique des collagénoses et des fibroses
pulmonaires primitives.
P. et Coeur, 1968, 24, 371-380.
265. SOSMAN A.J., SCHLVETER D.P., FINK J.N., BARBORIAK J.J.
Hypersensitivity to wood dust.
New Engl. J. Med., 1969, 281, 977-980.
266. SPECTOR W.G., HEESOM N.
The production of granulomata by antigen-antibody complexes.
J. Pathol. Bacteriol., 1969, 98, 31-39.
267. STEINBUCH M., AUDRAN R.
Relation entre le système du complément et le système des kinines.
In: Les Allergies à Précipitines.
L'Expansion editeur, 1972, 33-48.
268. STIEHM E.R., MILLER A., ZELTER P.M.
Secretory defense in health and disease.
Clin. Res., 1971, 19, 212.
269. STIFFEL C., MOUTON D., BIOZZI G.
Rôle des macrophages dans l'immunité non spécifique.
Ann. Inst. Pasteur, 1971, 120; 412-427.

270. STOECKLE J.D., HARDY H.L., WEBER A.L.
Chronic beryllium disease.
Amer. J. Med., 1969, 46, 545-561.
271. TAGQUET A., DEVULDER B., MARTIN J.C., et LE BOUFFANT.
Appareil respiratoire et nuisances professionnelles.
Etude expérimentale des interactions de l'empoussièrage pulmonaire et des infections mycobactériennes.
Lille Médical, 1971, 16, 1231-1237.
272. TAGQUET A., DEBRUYNE J., DEVULDER B., DUBAR A.
Application des méthodes d'Immunofluorescence et de fixation du complément à l'identification des mycobactéries.
Lille Médical, 1971, 16, 693-700.
273. THIBAUT P.
Les pneumopathies immunologiques.
Nlle Presse Méd., 1972, 1, 2979-2981.
274. TOURAINE R., DAVID D.
Les accidents vasculaires pulmonaires d'origine médicamenteuse.
Rev. Tubercul. Pneumol., 1972, 36, 821-840.
275. TRAN VAN KY Ph., BIGUET J., VAUCELLE T.
Etude sur l'existence éventuelle de communautés antigéniques entre les champignons pathogènes et les tissus de l'Hôte.
Résultats préliminaires concernant A. Fumigatus.
Ve Congrès de la Société internationale de Mycologie humaine et animale. Paris 5-10 juillet 1971.
276. TURIAF J., MENAULT M., BATTESTI J.P.
Recherches sur les manifestations immunologiques de la sarcoïdose.
Ann. Méd. Int., 1970, 121, 117-134.
277. TURIAF J., MENAULT M., BATTESTI J.P.
Protéines et Immunoglobulines sériques dans la sarcoïdose.
Rev. Fr., Allergol., 1970, 10, 107-116.
278. TURIAF J., BASSET G.
Infiltrats pulmo avec éosinophilie contemporaine.
Syndrome de Loëffler et états apparentés.
Encycl. Méd. Chir., 1965, 6003, V10, 1-11.
279. TURIAF J., BATTESTI J.P., MINOR N.
Manifestations broncho-pulmonaires de l'aspergillose chez l'asthmatique.
P. et Cœur, 1970, 26, 521-548.
280. TURK J.L.
Immunologie médicale.
Masson Paris, 1971, 221 p.
281. TURNER-WARWICK M., PEPYS J.
Some Aspects of Immunopathology and lung disease.
Brit. J. Dis. Chest., 1967, 61, 113-125.

282. ULMER W.T., RASCHE B.
E.puration des poumons et rétention des poussières dans le poumon, compte tenu notamment des macrophages alvéolaires jouant le rôle d'aérosols inhibiteurs.
Rech. Fonda. sur les Pneumoconioses (CECA) Luxembourg 1970.
283. VAN FURTH R., THOMPSON J.
Review of the origin and kinetics of the promonocytes, monocytes and macrophages, and a brief discussion of the mononuclear phagocyte system.
Ann. Inst. Past., 1971, 337-355.
284. VAN FURTH R., COHN Z.A., HIRSCH J.G., HUMPHREY J.H., SPECTOR W.G.,
LANGEWOORT H.L.
Le système phagocytaire mononucléaire : nouvelle classification des macrophages, des monocytes et de leurs cellules souches.
Bull. O.M.S., 1972, 47, 651-658.
285. VANGANSE W., CLEITE J., VAN HOVE W., GROETENBRIEL C.
Contribution à l'étude des aspects immunologiques de la bérylliose chronique.
Lille Méd., 1971, 16, 680-686.
286. VAN TOORN D.W.
Coffee worker's lung : a new example of extrinsic allergic alveolitis.
Thorax, 1970, 25, 399-405.
287. VARGUES R.
Immunologie clinique.
Ediscience, PARIS, 1972, 331 p.
288. VAUTRIN D.A., JANOT C., PUPIL F.
Diagnostic biologique des allergies médicamenteuses par le test de Shelley et le test de transformation lymphoblastique.
Rev. Franc. Allergol., 1971, 11, 329-346.
289. VAZQUEZ J.J.
Immunopathologic aspects of lung disease.
Arch. Intern. Med., 1970, 126, 471-474
290. VERITY M.A., ANDRINAN R., MUNSAT T.L., SMITH R.E., SZEGO C.M.
The lysosome : a role in disease.
Ann. Intern. Med., 1973, 78, 725-738.
291. VIALLER J., VIALLER G., JOUBERT L.
Epidémiologie des infections à mycobactéries atypiques.
P. et Coeur, 1972, 28, 2, 55-66.
292. VIDAL J., SERRE A., MICHEL F.B., MONTGINOUL C., LEVY R.
Anticorps de la muqueuse bronchique.
Soc. Pneum. Sud-Est. Briançon 1970,
Marseille Médical, 1970, 107, 10, 739-741.
293. VIDAL J., CAZAL P., ROBINET-LEVY M., MICHEL F.B.
Bronchopneumopathies chroniques familiales et déficit homozygote en alpha 1 antitrypsine.
P. et Coeur, 1971, 27, 79-94.



294. VIDAL J., MICHEL F.B., SERRE A., MONTGINOUL C.
Moyens de défense généraux et locaux de la muqueuse respiratoire.
Rev. Praticien, 21 janv. 1971, 21, N° 3, 423-432.
295. VIGLIANI E.C., CHIAPPINO G.
Les pneumoconioses.
Rev. Prat., 1967, 17, 3607-3614.
296. VIGLIANI E.C., PERNIS B.
Immunological aspects of silicosis.
Adv. Tuber. Res., 1963, 12, 230-250.
297. VILDE J.L.
Le déficit phagocytaire de la granulomatose chronique familiale.
Etude du pouvoir bactéricide des leucocytes de 8 malades.
Ann. Inst. Pasteur, 1971, 120, 382-398.
298. VOISIN C., TONNEL A.B.
Bronchopneumopathies et insuffisances respiratoires chroniques secondaires aux nuisances.
Recherche sur la bronchite chronique.
Lille Médical, 1971, 16, 9, 1258-1261.
299. VOISIN C., TONNEL A.B., SCHERPEREEL P., LEMAIRE P.
Pathologie broncho-pulmonaire secondaire aux inhalations médicamenteuses et à l'aérosolthérapie.
Rev. Tubercul. Pneumol., 1972, 36, 805-820.
300. VOISIN C., DOUAY B., GUE_RIN F., ROBIN H., TONNEL A.B., JACOB M., FAROUX C., WATTEL F., SCHERPEREEL P.
Problèmes d'actualité dans l'asthme.
Lille Médical, 1972, 17, 132-150.
301. VOISIN C., WATTEL F., TONNEL A.B., AERTS C.
Les facteurs infectieux au cours de la bronchite chronique.
P. et Cœur, 1972
302. VOISIN C., AERTS C., WATTEL F., TONNEL A.B., GOSSELIN B.
Recherche sur les macrophages alvéolaires.
Dans Recherche Fondamentale sur les pneumoconioses.
(CECA) Luxembourg 1970.
303. VOISIN C., TONNEL A.B., AERTS C., WATTEL F.
Le macrophage Alvéolaire.
Son rôle dans la défense du tissu pulmonaire contre l'infection.
Bull Phys. Resp., 1971, 7, 775-808.
304. VOISIN C., AERTS C., WATTEL F., TONNEL A.B., PETITPREZ A.
Etude de la réponse macrophagique locale après inhalation d'éléments fongiques et d'actinomycètes.
Ann. Inst. Past. Lille, 1971, 22, 293-304.
- 305 VOISIN C., TONNEL A.B., LELIEVRE G., AERTS C., PETITPREZ A.
Traitements immunodépresseurs et défense pahgocytaire alvéolaire.
Rev. Tubercul. Pneumol., 1972, 36, 5, 853-866.

306. VOISIN C., WATTEL F., WALLAERT C.
Mycoses broncho-pulmonaires.
E.M.C., 1970, 6003 J.10, 1-12.
307. VOISIN C., GRIGNE P.
L'aspergillose allergique
Vie Méd., 1973, 54, 1883-1890.
308. VOISIN C., BIGUET J., AERTS C., WALBAUM S., TONNEL A.B., WATTEL F.
Recherches expérimentales sur le poumon de fermier.
Etude comparative du poumon et épuration pulmonaire
du cobaye vis à vis d'aspergillus fumigatus, de candida
albicans et de micropolyspora faeni.
In Allergies à précipitines. Expansion edit. 1972, 103-110.
309. VOISIN C.
Introduction à l'étude de la pathologie respiratoire.
E.M.C., 1972, 6000 V10, 1-8.
310. VOISIN C., AERTS C., TONNEL A.B., PETITPREZ A.
Infections Bronchopulmonaires et déficit de la fonction
phagocytaire alvéolaire.
I - Le macrophage alvéolaire. Moyens d'étude et rôle dans la
défense de l'appareil respiratoire contre l'infection.
Revue de Tuberculose et Pneumologie, 1972, T., 36, N° 3, 357-
376.
311. VOISIN C.
Les facteurs étiologiques dans la bronchite chronique.
Rev. de Méd., 1970, 11, 2175-2179.
312. VOISIN C., RIBERT M.
Appareil respiratoire et nuisances professionnelles.
Etude clinique sur la pneumoconiose des mineurs de
charbon.
Lille Médical, 1971, 16, 9, 1237-1240.
313. VOISIN G.A., LINSKY R., BERNARD C., CHOUROULINKOV I.
Recherche d'immunopathologie expérimentale sur la
silicose.
Influence des réactions d'hypersensibilité envers des
antigènes exogènes et endogènes sur la fibrose silicogène.
Recherche Fondamentale sur les Pneumoconioses, CECA, Luxem-
bourg 1970.
314. VOISIN G.A., COLLET A.
Recherche d'immunopathologie expérimentale sur la silicose.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1969, 14, 400-416.
315. VOISIN G.A.
Naissance et signification de phénomène auto-immunitaire.
Ann. Inst. Pasteur (Paris), 1970, 118, 403-418.
316. VOOG R., MARTIN H., COUDERG P., CABANEL G.
Les angéites nécrosantes.
Sem. Hop. Paris, 1970, 46, 3451-3466.

317. VOORHORST R., SPIERKSMAT Th. M.
Recent progress in the house-dust mite problem.
Acta Allergologica, 1969, 24, 115-123
318. WAKSMAN B.H.
Problèmes actuels de l'hypersensibilité retardée.
Annales Inst. Past. (Paris), 1969, 116, 561-574.
319. WALLACE S.L., DIAMOND H., KAPLAN D.
Recent advances in Rhuatic diseases : the Connective Tissue
disease other than rhuatoid Arthritis 1970 and 1971.
Ann. Intern., Med., 1972, 77, 455-464.
320. WENZEL F.J., EMANUEL D.A., GRAY R.L.
Immunofluorescent studies in patients with farmer's lung.
J. Allergy, 1971, 48, 224-229.
321. WICHERT P.
Allergic and fibrosing alveolitis and lung fibroses.
Etiologie and classification.
Dtsch Med. Wochenschr, 1972, 97, 341-344.
322. Table ronde sur les Carences Immunitaires.
Cahiers de Médecine, 1973, 14, 35-46.
323. Conférence UCLA.
Diseases of Cellular Immunity.
Annales of Intern. Med., 1972, 77, 101-116.
324. Les lysosomes.
Medical and scientific Digest, mai 1973, N° 41, p13-20.
325. Table ronde sur les mécanismes des lésions auto-immunes.
Présidence : VOISIN G.A.
Ann. Inst. Pasteur, 1970, 118, 575-589.
326. Table ronde sur :
L'allergie respiratoire aux poussières organiques.
Présidence : MOLINA Cl.
Cahiers de Méd., 1972, 13, 1, 35-58
327. Aspergillose pulmonaire.
Numéro complet
P. et Coeur, 1971, 27, 849-972.
328. Immunité cellulaire et résistance à l'infection.
O.M.S., Serie. Rapport Tecn., 1973, N° 519.
329. Virus-associated Immunopathology :
Animal models and implications for human disease.
Bull. O.M.S., 1972, 47, 257-274.
330. La Sarcoïdose ganglio-pulmonaire.
Colloque dirigé par le Professeur BRUN.
Bull. Soc. Méd. Hauteville, 1973, 40, 5-36.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers les Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçu de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

