

28/8/68

A 9102

COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE
DU CHARBON ET DE L'ACIER

HAUTE AUTORITÉ

Collection d'hygiène et de médecine du travail - N° 6

LT

~~AS~~

JB

KL

~~EK~~

AD

IS

RECHERCHES
FONDAMENTALES
SUR LES PNEUMOCONIOSES

LIBRARY

LUXEMBOURG

1967

CECA 764

1900

1901

1902

1903

1904

1905

1906

1907

1908

1909

1910

1911

1912

1913

1914

1915

1916

1917

1918

1919

1920

456. 723

COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE
DU CHARBON ET DE L'ACIER
HAUTE AUTORITÉ

Collection d'hygiène et de médecine du travail - N° 6

RECHERCHES
FONDAMENTALES
SUR LES PNEUMOCONIOSES

LUXEMBOURG

1967

0.2.1

CECA: 764

**Traavail de synthèse sur les recherches menées au cours du 2^e programme de
médecine du travail de la Haute Autorité de la C.E.C.A.**

Réalisé par A. Policard et E. Vigliani en collaboration avec G. Cavagna

SOMMAIRE

Préface	7
I Épuration	9
Généralités sur la pénétration des poussières dans les voies aériennes	9
Dépot des poussières dans les voies respiratoires	10
Dépot des poussières dans les alvéoles	13
Généralités sur l'épuration pulmonaire	14
Épuration bronchique	14
Épuration alvéolaire	16
Pénétration des poussières dans le parenchyme pulmonaire	17
Épuration du poumon par la voie lymphatique	17
Bilan analytique des travaux encouragés par la C.E.C.A.	18
Rétention	18
Épuration pulmonaire	19
Anatomie pathologie	34
Considérations générales	34
Étude anatomo-pathologique des lésions	34
Le champ d'action du microscope électronique	36
<i>Identification de la nature minéralogique des poussières déposées dans le poumon à l'aide de la spectrographie par les rayons infrarouges</i>	<i>36</i>
II Problèmes étiopathogéniques	41
Introduction	41
Historique de la pathogénèse de la silicose	43
Le 1 ^{er} programme de recherches de la C.E.C.A. (1956-1959)	49
L'action cytotoxique de la silice	50
La théorie immunitaire	52
Bilan analytique des travaux encouragés par la C.E.C.A. (2 ^e programme, 1960-1963)	54
La pathogénèse de la silicose	54
Les phénomènes immunitaires	62
Considérations générales	62
Recherche d'anticorps dirigés contre le quartz	64
Recherche d'anticorps contre les antigènes produit par le quartz	65
Recherche d'anticorps dirigés contre le tissu pulmonaire	66
Phénomènes de stimulation aspécifique du système réticulo-histiocytaire et anticorpoïétique	66

La pathogénèse de la pneumoconiose des mineurs de charbon	68
Le problème de la fibrose progressive massive	70
Facteurs qui influencent le développement des pneumoconioses.	75
Facteurs congénitaux	76
Facteurs hormonaux	77
Facteurs immunologiques	78
Facteurs acquis	79
Aspects particuliers de la silicose expérimentales	81
Etudes sur l'action de la silice dans les tissus autres que le tissu pulmonaire sur différentes sortes d'animaux	81
L'inhibition pharmacologique de la silicose expérimentale	82
Substances qui réduisent la rétention pulmonaire des poussières inhalées.	83
Substances qui modifient les propriétés pathogènes de la silice	84
Substances qui inhibent la réaction tissulaire provoquée par la silice	86
Les polymères dérivés de la vinylpyridine	87

PRÉFACE

La Haute Autorité encourage les recherches fondamentales sur les pneumoconioses depuis 1956. A l'issue du premier programme de médecine du travail qui se termina en 1960, un ouvrage intitulé «Nouvelles études de physiologie et de pathologie du travail» apporta aux milieux intéressés le résultat synthétique de l'ensemble des recherches menées entre 1956 et 1960; un chapitre spécial fut consacré aux recherches fondamentales.

Le deuxième programme de médecine du travail a pris la relève, mais les travaux qui ont été menés dans les différentes orientations du programme, mettant à profit les progrès déjà réalisés, devaient s'amplifier et se préciser.

On comprendra que ce développement apporte une telle moisson d'acquisitions qu'il était impossible de conserver la même présentation.

Pour des raisons de commodité (et nous pensons surtout à la commodité du lecteur), il a été nécessaire de consacrer un volume à chacune des directives de la recherche.

Le professeur Policard et le professeur Vigliani, en leur qualité de rapporteurs responsables de l'étude synthétique consacrée aux recherches fondamentales, ont mené à bien une tâche pourtant difficile. Je ne saurais mieux commenter les travaux qu'ils ont réalisés pour une analyse fine et subtile de recherches fort complexes qu'en demandant au lecteur de se référer aux préfaces et aux introductions rédigées par les auteurs eux-mêmes.

C'est une œuvre méritoire que ces auteurs, auxquels la Haute Autorité rend hommage, ont accomplie.

Leur travail est une œuvre méritoire parce que, sous une forme condensée, il donne aux lecteurs les notions essentielles des travaux accomplis et des perspectives que ces travaux ouvrent pour la prévention.

Ce qui caractérise les recherches fondamentales, c'est qu'elles examinent, avec toute la rigueur scientifique, les problèmes encore obscurs qui ne sont pas directement accessibles à la recherche appliquée.

Elles exigent une très grande patience de la part des chercheurs, mais on sent

d'ores et déjà que leur persévérance porte des fruits et jette des clartés nouvelles sur les problèmes toujours si préoccupants des pneumoconioses qui risquent d'affecter les travailleurs exposés à certains types de poussières nocives.

C'est précisément à cause des perspectives favorables que l'ouvrage laisse apparaître que nous sommes heureux de pouvoir en assurer la diffusion dans les milieux de la Communauté.

Nous souhaitons que cette publication fasse apprécier, une fois de plus, les objectifs que poursuit la Haute Autorité en contribuant à l'amélioration des conditions de vie des travailleurs.

Jean FOHRMANN
Membre de la Haute Autorité

I

ÉPURATION

Généralités sur la pénétration des poussières dans les voies aériennes

L'air empoussiéré que l'inspiration fait pénétrer dans le poumon ressort pendant l'expiration, plus pauvre en oxygène, plus riche en acide carbonique: c'est la base de la respiration.

Au cours de ces allées et venues, l'air abandonne une partie des poussières qu'il renfermait. Celles qui ont frappé la surface visqueuse des bronches y restent collées. Celles, les plus petites, qui ont atteint les alvéoles, s'y déposent en partie. Les poussières qui n'ont pas adhéré aux bronches ni aux alvéoles sont rejetées avec l'air expiré. Celui-ci contient moins de poussières qu'à l'inspiration. La différence représente les poussières dans l'appareil respiratoire.

Les poussières inhalées fixées à la surface des bronches se déposent ainsi sur leurs dispositifs ciliés. C'est le processus de la *déposition* initiale des poussières dans l'appareil pulmonaire. Ces poussières vont subir un singulier voyage. La surface des voies bronchiques est recouverte d'un véritable tapis mouvant de cils vibratiles dont le mouvement, incessant et coordonné, est tel qu'il repousse vers la cavité buccale la mince couche liquide qui les recouvre. Avec celle-ci, le mouvement vibratile renvoie les poussières tombées à la surface des voies bronchiques. C'est le processus de l'*épuration bronchique*.

Les poussières restées dans les alvéoles échappent à l'épuration immédiate par les bronches. Une partie est retenue dans le parenchyme pulmonaire après avoir pénétré dans son intérieur. Ce processus de *pénétration* intrapulmonaire conduit à la rétention des poussières en divers points du poumon. Ici se pose le problème de la localisation de ces amas de poussières et de leur mobilité possible. Ces divers points devront être examinés.

Dans les études expérimentales concernant ces problèmes, la question des *dispositifs d'empoussiérage* est spécialement importante. Il faut en effet, pour avoir des résultats comparables, empoussiérer les animaux de façons identiques, en ce qui concerne la quantité de poussières dans l'air inhalé, la taille des particules et l'activité des animaux (animaux au repos, à un travail réduit ou à un travail intense). Pour réaliser ces conditions, précises et mesurables, divers types de chambres d'empoussiérage ont été imaginés en France (Cerchar), à Münster, à Essen, à Düsseldorf, à Göttingen, etc. Dans l'ensemble, ces dispositifs

d'empoussiérage sont équivalents. Ils ont tous aussi un point commun, leur prix. Aussi l'aide financière de la C.E.C.A. a-t-elle été particulièrement bien venue pour les divers instituts qui ont entrepris les recherches de cette nature.

Méthode d'étude – Coefficient de rétention – Expiration fractionnée

Les procédés techniques d'étude de la déposition des particules dans le système respiratoire pulmonaire s'appliquent à l'homme parfois plus aisément qu'à l'animal. Ils consistent à faire inhaler des aérosols de matières inoffensives comme des colorants, de l'argile, du carbone ou des oxydes métalliques, de taille et de concentration contrôlées. Des dispositifs de mesure continue de la concentration particulaire rendent ici de grands services.

Dans les expériences les plus simples, la concentration en particules est mesurée dans l'air inspiré et dans l'air expiré, comparativement. On en déduit alors, en fonction de la taille par exemple, la rétention totale de l'appareil respiratoire, voies aériennes supérieures comprises.

Si l'on désire mesurer la rétention alvéolaire, il faut faire appel à des dispositifs de récolte fractionnée de l'air expiré. Le sujet inhale un air chargé de particules. L'air expiré est recueilli dans un collecteur tournant qui sépare les diverses fractions d'air expiré. Le dosage parallèle du CO₂ permet de localiser le niveau des voies respiratoires d'où provient l'échantillon récolté. On peut tracer ainsi une courbe de rétention alvéolaire, comparativement aux courbes de rétention totale. On appelle *coefficient de rétention* la proportion de particules retenues par un segment de l'appareil respiratoire ou par les poumons ou par les voies aériennes dans leur totalité.

Dépôt des poussières dans les voies respiratoires

Ces voies comprennent les segments suivants : cavités nasales, trachée, bronches et bronchioles. Au delà sont les alvéoles étudiés à part.

Le dépôt des poussières dans les cavités nasales a été souvent étudié. Toutefois, ce problème, à la vérité secondaire du point de vue général des pneumoconioses, a été laissé relativement en sommeil ces dernières années.

Dans les voies respiratoires principales, le dépôt des poussières dépend de nombreuses conditions qui ont été étudiées en détail. En réalité, il est très difficile de savoir directement comment se comportent les poussières dans les voies bronchiques. Cela tient à l'existence de divers groupes de facteurs, les uns concernant les poussières, d'autres la surface des bronches, c'est-à-dire des facteurs biologiques. Or, l'histophysiologie des voies bronchiques présente encore de nombreuses lacunes. De plus, intervient le facteur «courant aérien» dans les bronches, facteur sur lequel nous sommes encore fort mal renseignés.

Conditions liées aux poussières

La condition la plus importante est la taille des particules. On sait que ce sont les particules les plus fines qui atteignent les parties les plus profondes du poumon.

Plus récemment, des expériences de haute qualité ont précisé chez l'homme les coefficients de rétention pour les divers étages de l'appareil respiratoire. Les courbes de rétention montrent l'évolution du pourcentage de fixation des particules en fonction de leur taille.

Accessoirement, la courbe de pénétration nasale de Landhall et Herrmann montre que les plus fines particules ne sont pas arrêtées sur la muqueuse nasale et qu'une coupure très grossière s'effectue vers 4-5 microns.

Les poussières fines peuvent s'agglutiner en amas plus volumineux. Ceux-ci se comportent alors comme de grosses particules et se sédimentent vite. De ce fait pourrait découler théoriquement un moyen de lutte contre les pneumocoques : celui d'agglutiner les particules dans l'air ambiant. Cette agglutination peut du reste se produire dans les voies respiratoires mêmes. Il constitue un processus spontané de défense qu'il faut favoriser.

Le rôle des *charges électriques* des particules a été souvent envisagé. Il semble actuellement qu'il soit très secondaire. Par voie indirecte, au cours d'études sur le dépôt des poussières dans les galeries de mines, diverses recherches ont montré le rôle très secondaire joué par les charges électriques des poussières. Celles-ci sont très faibles. Il est permis d'extrapoler ces résultats à ces sortes de galeries que sont les bronches.

D'autres facteurs peuvent également intervenir dans le dépôt des particules. La fréquence respiratoire est susceptible de modifier la rétention. Une respiration lente et profonde l'accroît (Altschuler et coll., 1957). Les phénomènes broncho-moteurs interviennent également. Les broncho-dilatateurs réduisent souvent la rétention, de 15 à 57%, selon les expériences de Barhard, Sarf et Petresco (1957). La forme des particules ainsi que leur pH peuvent également jouer un rôle. Les aiguilles pénètrent plus facilement; les particules susceptibles de donner une réaction acide se trouvent plus aisément retenues (von Hayek).

Le mouvement brownien des particules est certainement un facteur important dans leur dépôt. Toutefois, l'étendue de son rôle et ses conditions sont encore mal précisées dans ce milieu spécial qu'est l'intérieur des voies bronchiques.

La nature chimique des poussières semble n'intervenir qu'indirectement en modifiant l'état de la surface des bronches (voir plus loin).

Un autre facteur a été mis en évidence par La Belle et Brieger: c'est l'associa-

tion de vapeurs ou de fumées irritantes aux aérosols. Ces auteurs ont ainsi démontré un effet synergique des aérosols inhalés simultanément. La vapeur peut réagir sur les particules de deux façons. Elle peut être neutralisée et l'effet synergique est alors bénéfique. Mais elle peut être aussi simplement absorbée et convoyée jusqu'au fond des structures alvéolaires. Il y a, dans ces conditions, une aggravation. Ces faits méritent de retenir l'attention si l'on considère les conditions diverses rencontrées dans les chantiers de mines ou d'autres industries.

Influence de la circulation de l'air dans les bronches

L'aérodynamique des bronches est encore mal connue, malgré le nombre et l'intérêt des travaux qui lui ont été consacrés. On sait toutefois qu'en dessous de 10 litres par minute le courant d'air est laminaire; partir de 10 litres par minute il devient turbulent. Cette turbulence s'accroît à partir de la trachée et gagne vers les petites bronches. Le courant d'air inspiratoire est plus turbulent que l'expiratoire en raison du larynx. Dans les bronches segmentaires, le courant aérien présenterait une sorte de pouls synchronisme avec les battements cardiaques.

Ces conditions différentes du courant d'air respiratoire commandent le mélange de l'air inspiré avec l'air expiré; on admet que le cinquième ou même le tiers des particules restent, du fait de ce mélange, suspendues dans les voies respiratoires pendant plus d'un mouvement respiratoire. Le mélange jouerait un rôle très important dans le dépôt des poussières. Les différences de ce dépôt, suivant les sujets, pourraient être attribuées à ses variations.

Il faut noter par ailleurs que la poussière constitue un véritable témoin du passage de l'air, par la marque qu'elle trace sur les alvéoles réellement ventilés. D'autre part, il existe une relation entre le volume d'air total ayant traversé les poumons et la déposition globale de particules, pour un même coefficient de rétention.

Au rôle joué par les caractères du courant respiratoire sur le dépôt des poussières trouve liée l'influence exercée par la respiration d'un air empoussiéré sur ce courant respiratoire. Cette influence a été précisée par le Silikoseforschungsinstitut (Bochum). Contrairement à ce qu'on avait pensé, les poussières ne provoqueraient pas un bronchospasme aigu. Ce qui agirait serait un blocage des bronches profondes par du mucus, d'où augmentation de la résistance respiratoire correspondant à une diminution du volume respiratoire. Ces processus interviennent pour des taux élevés de poussières. Ils semblent fort importants et méritent des travaux plus approfondis.

Influence des conditions de la surface des bronches

Les effets qui viennent d'être signalés d'un blocage des bronches profondes par du mucus montrent bien l'importance des réactions propres de la surface des bronches. Celle-ci, on le sait, est fort compliquée et encore mal connue à certains points de vue.

Diverses recherches ont tenté de mesurer la quantité de poussières déposées dans les bronches au cours d'une seule respiration, c'est-à-dire entre le début d'une inspiration et la fin de l'expiration suivante. Pour cela, C. E. Brown des U.S.A. a utilisé une suspension de spores de bacillus subtilis. On appréciait le nombre des spores inhalées et celui des spores à l'expiration par culture sur boîte de Pétri. La différence indiquait le nombre de spores restées dans les voies bronchiques. La quantité de ces spores variait suivant les conditions de la respiration. Dans l'ensemble, pour 300 à 400 spores inhalées, il en revenait de 70 à 100 dans l'air de l'expiration.

Dépôt des poussières dans les alvéoles

Les poussières qui atteignent les alvéoles sont plus fines. Plus précisément, si l'on se réfère aux mesures de rétention alvéolaire on voit que le coefficient de rétention décrit une courbe très particulière. Voisin de 25% pour des particules de 0,25 micron, il croît jusqu'à un maximum de 60% entre 1 et 2 microns, pour redescendre ensuite au-dessous de 20% pour des dimensions voisines de 3 microns. Au delà, nous savons que la pénétration alvéolaire est très faible et que les particules au-dessus de 5 microns n'ont que peu de chances d'arriver jusqu'aux cavités respiratoires.

Il existe un optimum de rétention au niveau des alvéoles pulmonaires, pour les particules d'une taille voisine d'un micron. On conçoit que cette taille de rétention maximum présente un intérêt pratique considérable dans les problèmes de pneumoconioses humaines.

Au niveau de l'alvéole, les poussières adhèrent à sa paroi. La connaissance de la structure de celle-ci est donc fondamentale pour prendre une idée du sort des poussières qui ont atteint cette zone physiologiquement essentielle de l'appareil respiratoire.

La surface totale des alvéoles du poumon est considérable par rapport à l'étroitesse relative des voies respiratoires à leur origine. Aussi doit-on considérer que, pour des empoussiérages ne dépassant pas certaines limites, relativement élevées cependant, la quantité des poussières déposées à la surface des alvéoles ne doit pas être très considérable. Toutefois, des documents précis manquent encore à ce sujet.

Sur la constitution de l'alvéole, la microscopie électronique a complété les connaissances histologiques anciennes. Sur la couche conjonctive formant la paroi de l'alvéole s'étend un revêtement protoplasmique d'une extrême minceur fait de lames issues de *petites cellules alvéolaires*. En certains points se trouvent de grandes cellules spéciales, *les grandes cellules alvéolaires*, dont le rôle physiologique n'est pas encore précisé. Il existe par ailleurs un troisième type de cellules, douées d'une potentialité phagocytaire active, fixées faiblement à la

paroi de l'alvéole. On peut ainsi les en détacher par un faible courant d'eau et les recueillir pour les compter et les étudier (technique utilisée par La Belle et Brieger, puis par Myrvik).

Celles-ci phagocytent les poussières et se transforment ainsi en «cellules à poussières». Beaucoup reste à préciser sur ces cellules, leur origine et leurs modes d'arrivée dans l'alvéole.

L'ensemble de ces cellules phagocytaires pleines de poussières va occuper l'alvéole. Elles peuvent le remplir et même le bloquer, dans certains cas. Elles peuvent au contraire sortir assez vite de l'alvéole et gagner la surface des dernières bronchioles et, par elles, remonter vers les bronches. Certaines d'entre elles peuvent pénétrer dans l'interstitium pulmonaire (voir, p. 17, *Pénétration*). Enfin, beaucoup de ces macrophages peuvent dégénérer en fonction de l'action plus ou moins toxique des poussières et de diverses autres influences. Les poussières libérées peuvent être reprises par d'autres cellules phagocytaires d'arrivée récente, être évacuées dans les bronchioles à l'état de particules libres ou encore, sous cet état isolé, pénétrer dans l'interstitium pulmonaire.

Généralités sur l'épuration pulmonaire

Le fonctionnement d'auto-épuration, de nettoyage spontané des bronches, est connu depuis longtemps. Son rôle dans la défense contre les poussières a été étudié par de nombreux chercheurs.

En ces derniers temps, cette auto-épuration bronchique fut l'origine de recherches en plusieurs directions, d'une part, son mécanisme même, c'est-à-dire le jeu des formations ciliaires, d'autre part, le rendement quantitatif de cette auto-épuration, enfin les influences qui peuvent le modifier, en plus ou en moins.

Épuration bronchique

Mécanismes : liés au jeu des cils vibratiles, les mécanismes de l'épuration bronchique constituent des problèmes de cytophysiologie spéciaux et fort compliqués. Il paraît, pour cette raison, assez difficile de les envisager dans cet exposé. Il semble suffisant de souligner brièvement certains points.

Les cils vibratiles bronchiques ne battent pas dans l'air mais dans une mince couche liquide. Ce liquide vient d'une filtration sanguine, au niveau des alvéoles. Le film liquide ainsi formé recouvre les cils et est déplacé par eux. Ce qui tombe à sa surface est entraîné par lui dans sa marche vers l'extérieur. L'action des cils ne se fait pas directement sur les poussières mais sur le film liquide qui porte celles-ci. Ce fait est important. Les cils, en effet, ont individuellement une très faible puissance. Une poussière prenant un contact direct avec quelques-uns seulement d'entre eux les bloquerait de suite. La capacité motrice des cils est liée à leur groupement en un tapis qui pousse un film liquide sans résistance.

Une étude expérimentale minutieuse a pu préciser, dans des conditions très voisines de l'état physiologique, la vitesse du battement ciliaire et celle du déplacement du tapis de mucus à leur surface. Par minute, la fréquence moyenne du battement ciliaire est de 1317 dans des conditions normales. Le tapis muqueux parcourt dans le même temps 13,5 mm, vitesse relativement élevée qui expliquera l'efficacité des mécanismes épurateurs bronchiques.

Par suite de la transformation des cellules bronchiques en cellules caliciformes à mucus, le film de recouvrement peut s'épaissir : le mouvement ciliaire sera alors bloqué. D'autres fois, des blocs microscopiques de mucus peuvent immobiliser, par leur masse, certaines zones du tapis cilié. Bien que, alentour, les cils battent bien, le bloc de mucus restera sur place. Il en est de même pour les poussières. Elles resteront sur place bien que dans son ensemble le mouvement ciliaire continue. Avec un tapis ciliaire en apparence normal, le mucus (ou la poussière) restera sur place. Ces faits sont très instructifs au point de vue de la compréhension du rendement de l'épuration et de ses variations.

Quel que soit son mécanisme, l'élément important de l'épuration au point de vue pratique est la valeur de son rendement. On s'explique ainsi l'importance attachée par la C.E.C.A. aux études de cette nature.

Le fait le plus frappant est certainement le contraste qui existe entre l'efficacité considérable de l'épuration des voies bronchiques et celle malheureusement plus réduite du domaine alvéolaire. Ce fait déjà noté par Palm, Mc Nerney et Hatch en 1956 a été souligné à nouveau par les chercheurs du Cerchar et par le Staatsinstitut für Staublungenforschung beim Hygiene-Institut à Münster. Le rendement élevé de l'épuration bronchique repose essentiellement, comme on l'a déjà fait remarquer plus haut, sur la présence et l'activité des cils vibratiles des cellules épithéliales.

Les courbes quantitatives d'épuration pulmonaire chez l'animal sont analysées clairement et mesurées à l'aide de radio-éléments et montrent qu'elles résultent de deux composantes: l'une rapide, vraisemblablement bronchique, et l'autre plus lente, alvéolaire.

Chez l'homme, ce sont les travaux à l'aide de traceurs radioactifs qui ont rapporté des informations précises sur l'épuration particulière et montré une phase plus active, bronchique durant 2 à 4 heures, suivie d'une phase plus lente s'étendant sur une trentaine d'heures.

La nécessité d'un test de contrôle des capacités épuratrices des voies respiratoires et du poumon paraît évidente. Mais sa réalisation pose encore de nombreux problèmes d'ordre pratique.

Épuration alvéolaire

Les observations précédentes portent à séparer, peut-être un peu artificiellement, le domaine bronchique et le domaine alvéolaire de la fonction épuratrice pulmonaire. Il est certain que les mécanismes dont disposent les deux territoires sont très différents et que leur efficacité en subit les conséquences.

Dans l'alvéole, il n'y a pas de cils vibratiles, ni sécrétion de mucus. Les mouvements alvéolaires sont faibles. Il reste une exsudation probable d'un film liquide à la surface des alvéoles, produisant un lent balayage des parois. Mais l'élément essentiel de l'épuration alvéolaire est le macrophage, c'est-à-dire la cellule alvéolaire libre, qui devient «cellule à poussières» lorsqu'elle a phagocyté. Ses capacités phagocytaires très intenses, sa mobilité vraisemblable et le fait qu'on la retrouve constamment chargée de particules sur le tapis cilié bronchique attirent l'attention sur ses fonctions. Les travaux effectués à Münster par le Staatsinstitut für Staublungenforschung (1963) montrent le parallélisme qui existe entre les capacités épuratrices alvéolaires et le nombre de ces macrophages particuliers.

On a pu par ailleurs, grâce à la technique de lavage du poumon (La Belle et Brieger. puis Myrvik), étudier plus complètement ces cellules. Leur infrastructure, déjà connue par des éléments isolés, a été étudiée sur des séries de cellules par le Cerchar.

On a pu tracer également, grâce à ce grand nombre d'observations, une lignée évolutive des macrophages, qui, si elle ne renseigne pas sur leur origine, permet de voir un certain cycle de développement cellulaire.

Plusieurs travaux, effectués dans le cadre de la C.E.C.A., se sont attachés à cette importante question des macrophages alvéolaires.

L'influence de la nature des poussières joue certainement un rôle, toutefois, les conclusions obtenues par différents chercheurs ne sont pas toutes concordantes. Les poussières inertes se comportent différemment des poussières nocives comme le quartz. L'inhalation antérieure de poussières nocives peut influencer l'épuration ultérieure de poussières inertes. Dans les effets des poussières mixtes, ce type d'influence peut gêner l'épuration. Ces faits, on le conçoit facilement, sont pratiquement très importants. Ils sont actuellement à l'étude dans les divers centres spécialisés.

La concentration des poussières dans l'atmosphère et par conséquent des poussières inhalées ainsi que la quantité de poussières retenues dans les poumons interviennent dans l'épuration.

Pénétration des poussières dans le parenchyme pulmonaire

Au grand problème de la rétention des poussières dans le poumon se trouve lié celui du sort des poussières que la respiration a projetées dans les alvéoles, au delà de la zone des cils bronchiolaires.

Il est indispensable d'envisager le sort et le comportement des cellules à poussières et des particules isolées qui pénètrent dans l'interstitium conjonctif du poumon.

Le fait de cette pénétration est incontestable et son importance pathologique très grande. Ses mécanismes sont malheureusement encore très obscurs.

Épuration du poumon par la voie lymphatique

Quand les poussières ont pénétré dans le parenchyme pulmonaire, l'élimination par la voie bronchique ne leur est plus accessible. Il leur reste une autre voie, la voie des lymphatiques pulmonaires. Celle-ci aboutit d'abord aux ganglions trachéobronchiques. Au delà de ceux-ci, elle débouche dans l'ensemble des voies lymphatiques.

A l'état normal, la circulation de la lymphe est assez réduite, sinon très faible. Elle est encore quantitativement très mal connue. Dans certaines conditions, soit locales (irritations pulmonaires diverses), soit générales, cette circulation s'accroît.

Or, dans le poumon, les poussières ne sont pas toujours solidement fixées. Elles peuvent être entraînées par le courant lymphatique si celui-ci est assez actif. Qu'elles soient à l'état de particules libres, ou plus ou moins agglomérées, ou encore logées dans les macrophages à poussières, ces poussières peuvent se déplacer dans le tissu pulmonaire. Elles peuvent être entraînées vers la plèvre. Là elles viennent buter contre la couche fibro-élastique, armature de la plèvre, et y restent bloquées. Ainsi sont expliqués les dépôts qui se voient sur la surface pleurale du poumon.

D'autres poussières sont entraînées par le courant lymphatique vers les ganglions collecteurs trachéobronchiques. On les retrouve dans les sinus superficiels de ces organes. Les poussières qui sont libres sont phagocytées par les cellules réticulaires des ganglions.

Quantitativement moins active que l'épuration par les bronches, l'épuration par les lymphatiques est plus prolongée, presque continue. Si l'on constate que l'épuration du poumon se continue très lentement, mais très longtemps, la raison en doit être rapportée à l'épuration par la lymphe. Ce problème comportait cependant bien des inconnues sur lesquelles se sont penchés les chercheurs de la C.E.C.A.

Bilan analytique des travaux encouragés par la C.E.C.A.

Rétention

Dépôt des poussières dans les voies respiratoires

Nous avons indiqué plus haut que le blocage des bronches terminales par du mucus est encore mal connu à certains points de vue.

L'activité sécrétrice de l'épithélium bronchique a fait l'objet de recherches à l'Institut für Silikoseforschung-Rheinpreussen à Homberg. Elle est modifiée par l'action des poussières aussi bien que par diverses hormones et certaines drogues. La connaissance de ces mécanismes cellulaires bronchiques devrait être améliorée car ils interviennent non seulement indirectement dans le dépôt des poussières, mais surtout dans l'épuration bronchique.

A une action sur l'épithélium doivent être rapportés les effets des gaz irritants et toxiques non seulement sur l'épuration bronchique mais aussi sur le dépôt des poussières, par la voie de ces blocages signalés par le Silikoseforschungsinstitut de Bochum, entraînant des modifications respiratoires. L'action des vapeurs toxiques sur la rétention des poussières a fait aussi récemment l'objet de travaux nombreux et de discussions.

Beaucoup de ces recherches ont été centrées sur les effets ou l'emploi de particules radioactives.

Cette influence des gaz toxiques sur la rétention des poussières est d'un intérêt particulier pour l'industrie minière en raison de l'influence des gaz nitreux résultant de l'emploi des explosifs.

Dépôt des particules dans les bronches de l'homme

En ce qui concerne le dépôt des particules dans les bronches de l'homme, de nouvelles expériences ont été réalisées par le Centre d'études médicales minières du Nord et du Pas-de-Calais à Sin-le-Noble où furent utilisés soit des spores de bacillus subtilis, soit des corps bactériens de Serratia sp. selon la technique de C. E. Brown. On a remarqué tout comme les auteurs américains la très grande variation de la rétention de sujet à sujet.

En effet, l'influence des conditions de la ventilation pulmonaire est particulièrement sensible sur l'importance du dépôt des particules dans les bronches chez l'homme.

Dépôt dans les alvéoles

Il représente une phase capitale dans le développement des pneumoconioses. La quantité de poussières présentes dans les alvéoles définit la rétention alvéolaire que l'on peut mesurer à l'aide de méthodes assez précises. Certains facteurs susceptibles de modifier cette rétention ont été étudiés:

En premier lieu, la ventilation pulmonaire semble commander la fixation des particules dans les alvéoles. Pour essayer de la modifier, le Cerchar a soumis les rats à un effort musculaire plus ou moins intense en les plaçant dans des tambours tournant à différentes vitesses: 0; 0,25; 1; 2 et 3 tours/minute. Les conditions d'empoussiéage étaient les mêmes pour tous les animaux et la rétention mesurée par des dosages de poussières effectués sur les poumons de chaque rat, après une et deux semaines d'empoussiéage.

Les expériences ont été faites en utilisant 360 rats. Dans les conditions expérimentales employées, il n'a été observé qu'une légère diminution de la rétention lorsque les rats ne fournissent aucun effort musculaire. Elle augmenterait faiblement avec le travail, pour diminuer ensuite lorsque l'effort devient trop intense. Il n'a pas été possible de contrôler les variations de ventilation pulmonaire en fonction de l'effort musculaire, et il se peut que, chez le rat, ces variations soient faibles. Si le facteur «effort» demeure un facteur important, son étude devra être faite chez un autre animal. Par suite, ces résultats sont peu utilisables pour une conclusion de portée générale.

En second lieu, le Cerchar a recherché si les inhalations de calcite peuvent modifier la rétention de poussières de bioxyde de titane. A cet effet, tous les rats ont été empoussiérés chaque jour pendant trois heures avec de l'oxyde de titane; ensuite, pour seulement la moitié d'entre eux, durant trois heures, avec de la calcite. Après deux semaines, les rats traités par la calcite ont constamment retenu un peu plus d'oxyde de titane que les témoins. L'augmentation a été de 13%.

Épuration pulmonaire

L'importance quantitative de l'épuration n'avait jamais été appréciée à sa juste valeur au cours des premiers travaux qui lui avaient été consacrés. On peut, avec les chercheurs de Düsseldorf, évoquer le fait suivant : pendant toute sa vie active, un mineur de charbon inhale plus de 6 kg de poussières. A sa mort, après 20 ou 30 ans de travail, ses poumons en renferment moins de 100 grammes. Ces chiffres sont éloquentes et montrent l'importance de cette auto-épuration par la voie bronchique.

Le rendement de l'épuration bronchique a été étudié d'une part par voie expérimentale chez l'animal (rat, souris, cobaye et parfois chat, animal à structure pul-

monaire assez voisine de celle de l'homme), et, d'autre part, chez l'homme, ce qui évidemment est beaucoup plus difficile.

Étude expérimentale

Expérimentalement, la technique suivie est fondamentalement la suivante, à peu près identique dans les divers laboratoires. Un lot assez nombreux d'animaux est soumis à l'empoussiéragement pendant plusieurs semaines. L'empoussiéragement arrêté, on sacrifie de suite certains animaux et on dose la poussière dans leurs poumons. Ce seront les témoins au temps zéro. On sacrifie ensuite des animaux après des temps variables et on dose également chez eux la poussière renfermée dans leurs poumons. On obtient ainsi une courbe qui donne la marche de l'épuration. En raison des importantes variations individuelles, le nombre des animaux doit être très élevé (plusieurs centaines parfois pour une expérience), ce qui rend ces expériences fort coûteuses.

De telles recherches ont été poursuivies, en ces dernières années au Cerchar, à Münster et à Göttingen. D'une façon générale, les résultats concordent.

Différents points de vue ont guidé le travail du Cerchar. Ce sont les suivants:

- Étude de l'épuration après une administration unique de poussières : la courbe obtenue présente une décroissance d'abord rapide puis plus lente ensuite. Au cours des cinq premiers jours, 58% environ de l'épuration, mesurée pendant soixante jours, est effectuée.
- Comparaison de l'élimination de poussières inertes (bioxyde de titane) ou nocives (quartz) pour une charge initiale pulmonaire identique : les poumons d'un rat contiennent environ 4 mg de poussières, après des empoussiéragements répétés pendant douze jours. L'épuration suivie pendant 24 semaines apparaît dans ces conditions comme un phénomène lent. Elle présente des périodes d'activité variable; la phase rapide initiale a disparu. Avec le bioxyde de titane, 20% des poussières sont éliminées après huit semaines et 30% après vingt quatre semaines. Avec le quartz, l'épuration est accélérée puisque pour les mêmes délais, les taux de poussières éliminées sont respectivement de 30 et 50%.

S'il s'agit d'une poussière mixte (charbon-quartz: 94-6%), la vitesse d'épuration est plus lente : 10 à 12% seulement des poussières retenues sont rejetées après huit semaines. Toutefois dans ce cas, la charge initiale des poumons en poussières, facteur qui joue un rôle capital dans ce domaine, a été plus grande que dans les cas précédents. L'élimination du charbon et celle du quartz, à partir de cette poussière mixte, a été identique.

- Influence de la charge initiale de poussières des poumons sur la vitesse d'épuration: il a paru utile de savoir si l'épuration se produit à la même vitesse lorsque le poumon est peu ou fortement chargé de particules. A cet effet, les

rats ont été empoussiérés pendant deux semaines avec du bioxyde de titane à des concentrations appropriées pour obtenir à la fin de l'empoussiérage des charges initiales par poumon égales à 10,8-1,6 et 0,08 mg. Les dosages de poussières dans les poumons, quatre semaines plus tard, permettent d'observer que l'épuration totale relative varie suivant la charge initiale et lui est inversement proportionnelle. Elle est de 15% pour 10,8 mg d'oxyde de titane, 40% pour 1,6 mg et 63% pour 0,08 mg. Toutefois, la quantité absolue de poussières éliminées est d'autant plus grande que le poumon est plus chargé initialement.

Du point de vue pratique, ces essais montrent qu'il est très important de favoriser l'élimination des poussières dès le début de l'exposition au risque, alors que la charge est encore faible. Par la suite, les mécanismes d'auto-épuration paraissent débordés et peu efficaces.

Dans chacune de ces expériences, malgré des conditions expérimentales identiques, des variations individuelles importantes, aussi bien de la rétention que des capacités d'épuration ont été observées. Il existe en effet une influence constitutionnelle sur les modes de respiration. Certains sujets savent bien respirer; d'autres respirent mal.

D'après les recherches effectuées à Münster, l'inhalation de poussières conduit en quelques heures à une augmentation plus ou moins forte du nombre des phagocytes alvéolaires libres. Les chiffres les plus élevés ont été constatés après inhalation de silice à haute dispersion (aérosil), qui est très rapidement éliminée. Pendant et après l'inhalation, le taux de renouvellement des cellules alvéolaires s'établit à un niveau d'équilibre plus élevé. Ce phénomène doit être considéré comme une adaptation du système protecteur «cellules alvéolaires» à des exigences supérieures. L'épuration pulmonaire bronchogène, une fois terminée l'épuration bronchique, qui demande de 4 à 20 heures, est essentiellement l'œuvre des cellules alvéolaires. Après exposition prolongée aux poussières, le nombre des cellules alvéolaires revient à sa valeur initiale dans un délai de 2 à 4 mois.

La réaction quantitative des cellules alvéolaires dépend de la dose de poussières offerte et de leur toxicité. A concentration égale, le nombre de cellules après inhalation d'une poussière toxique (quartz) est plus grand qu'après inhalation d'une poussière inerte.

Au cours d'essais prolongés d'inhalation de quartz à doses de 450, 1 500 et 2 000 particules au cm³, effectués à Münster, on a constaté une élimination bronchique relativement faible des particules déposées dans les alvéoles.

A la fin de l'exposition, une grande partie de la silice retenue a été transportée dans les ganglions lymphatiques paratrachéiques. Au contraire, en cas d'inhalation prolongée de poussières inertes (corindon), l'élimination bronchique a été bonne, tandis que l'évacuation lymphogène était très faible.

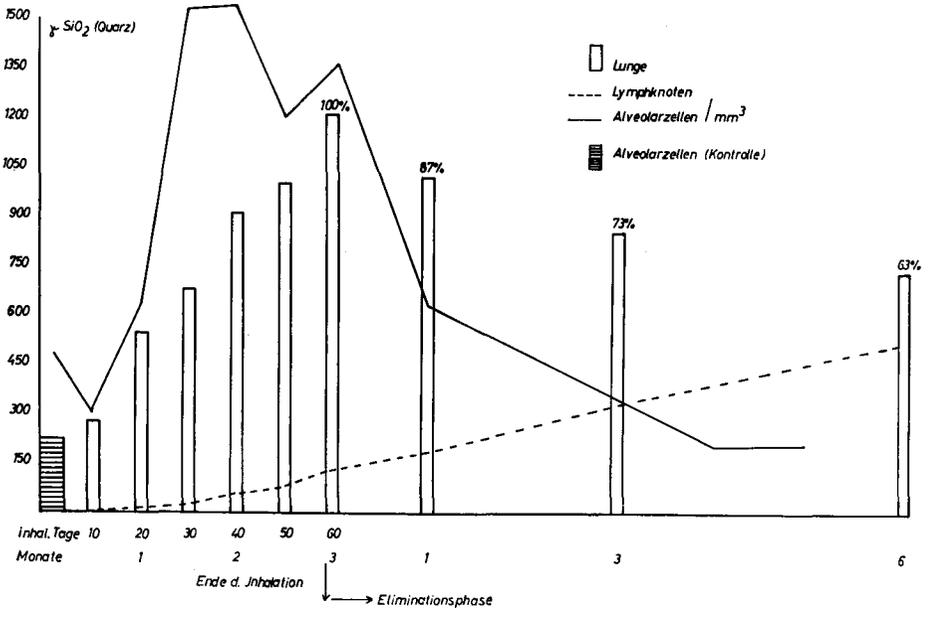


Fig. 1 – Quantité des cellules alvéolaires. Réention, élimination et épuration lymphatique après inhalation de quartz.

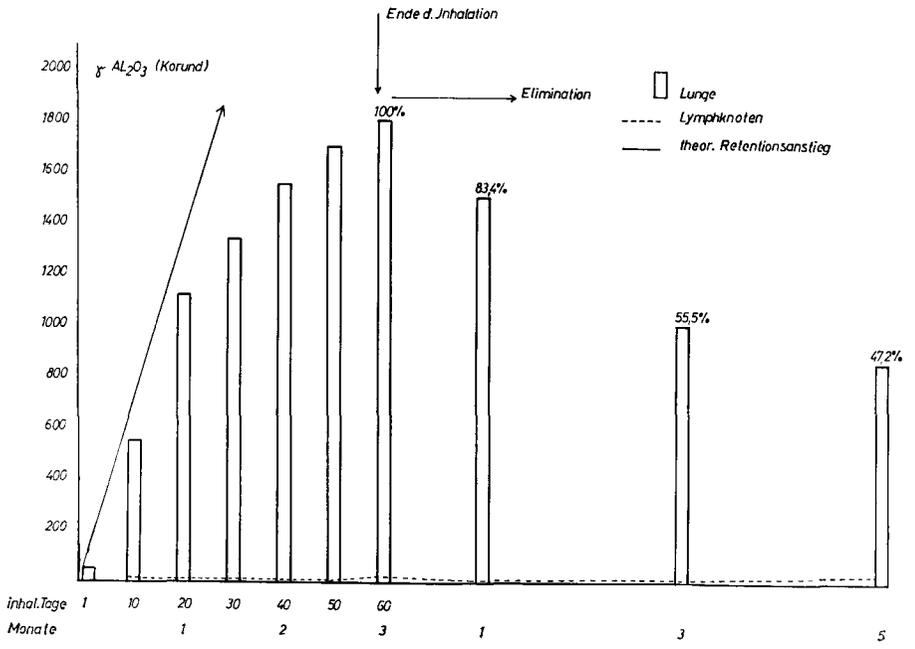


Fig. 2 – Réention et élimination de corindon (Al₂O₃) après inhalation prolongée. Comparativement au quartz, très faible épuration lymphatique (comparer avec fig. 1).

La constitution chimique des particules de poussière a donc une influence sur le type de rétention et d'élimination. Au cours d'un essai de très longue durée d'inhalation de faibles doses de 120 à 140 particules de quartz au cm^3 , il s'est établi, au bout d'un an environ, un équilibre entre la rétention et l'élimination, l'évacuation lymphogène étant en l'occurrence faible. En se basant sur le déroulement de la rétention et de l'élimination, on peut supposer que cette faible dose de poussière se situe dans les limites non nocives (mac-value).

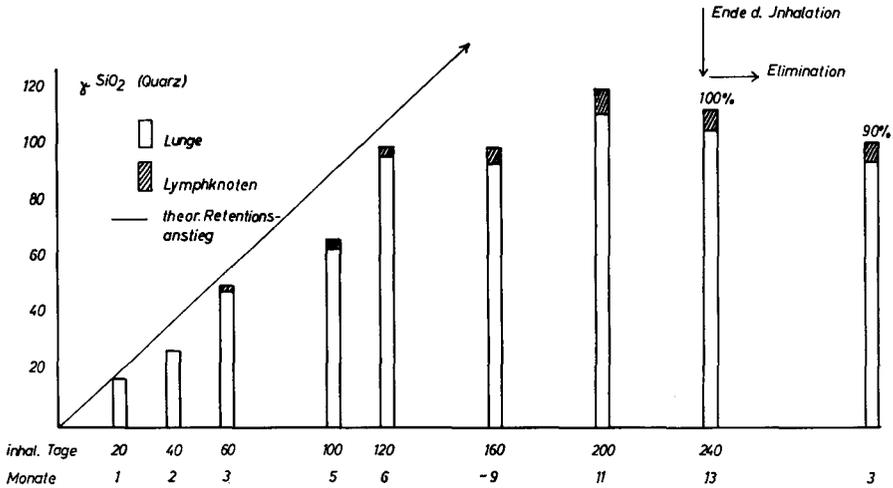


Fig. 3 – Rétention du quartz après inhalation prolongée de 120 P/cm³. Épuration lymphatique minimale, faible élimination après arrêt de l'exposition. Installation d'un équilibre entre rétention et épuration.

En outre, des travaux effectués à Düsseldorf, il apparaît que le nombre de cellules épithéliales alvéolaires peut être influencé par des médicaments, sans et avec exposition à la poussière. On a obtenu une forte prolifération de ces cellules par administration journalière orale de 8,2 mg de vitamine A-Palmitat (Arovit R). Avec application complémentaire de poussières (application intratrachéale de 30 mg de farine de quartz Dörentrup < 3 μ dans 0,5 ml de solution de Ringer), il y a prolifération de cellules épithéliales alvéolaires pariétales et libres. Après application intramusculaire de 15 mg par jour d'acétate de l' α tocophérol (Éphynal^R), on observe également une prolifération de l'épithélium alvéolaire; on remarque en particulier des cellules épithéliales alvéolaires à deux ou à plusieurs noyaux. Le panthénol (Bépanthène^R) stimule dans l'épithélium alvéolaire la formation de pneumocytes pariétaux et libres à deux et à plusieurs noyaux.

L'influence de la *taille des particules* a été également étudiée à Münster. On détermine la granulométrie des particules de l'empoussiérage et on la compare à celle des poussières du poumon (recueillies après incinération des poumons ou leur traitement à la formamide). D'une façon générale, ces granulométries sont identiques après 3 mois. Les poussières grosses ou petites semblent retenues identiquement.

L'influence de l'état de l'épithélium des voies bronchiques semble importante parfois. Un épithélium bronchique irrité, par exemple, par des gaz toxiques, pourrait se comporter d'une façon différente de l'épithélium normal. En réalité, ce point encore très obscur mériterait des recherches plus approfondies. Leur poursuite serait d'un grand intérêt en ce qui concerne l'influence possible des gaz des explosions dans les mines.

L'influence de la *vitesse de la respiration* a été très discutée. Cette question est en effet importante en ce qui concerne l'influence de l'activité du travail sur l'épuration des poussières. Les résultats de ces recherches sont assez contradictoires.

Au Cerchar, à ce point de vue, après un empoussiéage d'une semaine, avec du bioxyde de titane, une partie des rats étaient placés dans des tambours tournant à 3 tours par minute pendant trois heures par jour. Après quatre semaines de ce traitement, l'élimination des poussières, estimée par des dosages dans les poumons de chaque animal, était identique à celle obtenue chez les rats laissés au repos pendant le même temps.

Il y a quelques années, l'équipe de Münster a fait une intéressante observation. On a fait inhaler à un groupe important de rats de fortes doses de poussière de charbon pendant une assez longue période. A la suite de chaque inhalation, la moitié de ces animaux devaient nager chaque jour de 30 à 60 minutes. Cette méthode devait permettre d'examiner l'influence de l'exercice physique sur l'épuration pulmonaire. Après cette expérience d'une durée de plusieurs semaines, les poumons des rats nageurs étaient beaucoup moins pigmentés que ceux des animaux de contrôle. Cette découverte incite à conclure que l'exercice physique *après* l'exposition aux poussières peut favoriser l'élimination bronchique des cellules à poussières. L'auteur suppose que ce phénomène s'explique par la dynamique alvéolaire plus forte des animaux à l'effort. L'étude de cette question doit être poursuivie.

L'influence possible de certaines substances pharmacodynamiques a été envisagée également. Certaines ont été essayées sans succès, tel le chlorure d'ammonium, excitateur des sécrétions bronchiques (Sin-le-Noble). Par contre, pour J. Ferris et V. Ulehlova (Tchécoslovaquie), l'hormone adrénocorticotrope accroît l'élimination du quartz introduit par voie intratrachéale chez le rat.

D'après des recherches très récentes de l'Institut für Silikoseforschung de Düsseldorf, l'administration de vitamine A (Arovit[®]) fait apparaître dans l'épithélium bronchiolaire du rat un aspect extrêmement actif. Entre les cellules leptochromes à noyaux ovales et la bordure nette de cils vibratiles, apparaissent des éléments de coloration sombre, massés, et le plus souvent dépourvus de cils. Le pôle de la cellule tourné vers la lumière forme parfois une protubérance vers l'avant. Il n'est pas rare non plus que le noyau soit déplacé vers la surface. Ces cellules sombres rappellent dans une large mesure les «Stiftzellen», (cellules à bâtonnets) apparaissant également dans différents autres épithéliums.

Sous l'influence de la vitamine E (Ephynal^R), on voit en plusieurs endroits de l'épithélium bronchique les phénomènes connus en microscopie sous le nom d'«*extrusion apocrine*» (Düsseldorf 1963), ainsi que dans d'autres cellules moins hautes avec de petites vésicules lenticulaires et dans des cellules à deux et à plusieurs noyaux.

Une exposition complémentaire à la poussière renforce l'effet du tocophérol α sur l'épithélium bronchiolaire.

Parmi les substances qui sont protégées d'une destruction par oxydation grâce au pouvoir réducteur de la vitamine E, on trouve notamment la vitamine A. La vitamine E renforce l'effet de stimulation de la croissance de la vitamine A. Les cellules épithéliales des bronchioles montrent des vésicules et des amas de noyaux.

Le panthénol (Bépanthène^R) augmente également l'activité de l'épithélium bronchiolaire.

De nouvelles mesures quantitatives de l'épuration des poumons pratiquées sur des rats Sprague-Dawley soumis pendant 6 semaines de suite, 8 heures par jour, à un empoussiérage de 20 mg de farine de quartz Dörentrup $< 3 \mu$ par mètre cube d'air respiré à l'aide du générateur de poussières de Polley, n'ont pas donné de résultats significatifs en raison de la forte dispersion des valeurs d'analyse et ne sont pas, par conséquent, mathématiquement concluants mais ils font cependant apparaître une tendance uniforme qui encourage les chercheurs de Düsseldorf à poursuivre leurs études.

Teneur en SiO₂ du poumon de rat, en μ g

	Animaux non soumis à l'action de la poussière	Inhalation de quartz
Animaux non traités	8 \pm 3	1 005 \pm 48
Vitamine A	68 \pm 35	899 \pm 47
Panthénol	36 \pm 21	929 \pm 43
Vitamine C	18 \pm 5	919 \pm 50
Vitamines A + C	13 \pm 7	821 \pm 81
Panthénol + vitamine C	27 \pm 14	886 \pm 44

L'équipe du Cerchar a également employé diverses substances susceptibles d'irriter la cavité alvéolaire ou d'accroître le flux lymphatique de manière à mobiliser les macrophages chargés de poussières qui s'y trouvent accumulés. Deux séries d'essais qui diffèrent par l'importance de la charge retenue initialement dans les poumons ont été effectuées :

- Essais avec charge initiale importante : environ 10 mg d'un mélange charbon-quartz (75-5%) retenus à la fin de l'empoussiérage. Le temps d'épuration a été de quatre semaines pour tous ces essais. Les substances suivantes ont été

expérimentées : iodure de sodium (favoriserait les sécrétions bronchiques), dia-mox ou acétazolamide (réglerait les mouvements de l'eau dans les tissus), aérosols de chlorure de calcium ou d'un agent mouillant : le Triton WR 1339. En dehors de l'iodure de sodium qui aurait très légèrement accéléré l'épuration des poussières, les autres traitements sont restés sans effet;

- Essais avec faible charge initiale : 1 à 2 mg de poussières de bioxyde de titane par poumon, après la fin de l'empoussièrement. Les substances suivantes ont été employées :

sous forme d'aérosols : une solution isotonique de chlorure de sodium, cinq produits mouillants (Triton WR 1339, cetavlon, tween 80, laurylsulfate de sodium et biocidan) et trois produits plus ou moins irritants : calcite, huile de tournesol et lactate de calcium.

en injections sous-cutanées: le chlorhydrate de quinine, l'alphachymotrypsine, le bleu trypan, la triméthylamine et le chlorhydrate de choline.

Aucun de ces produits ne s'est révélé actif vis-à-vis de l'épuration pulmonaire; quelques-uns se sont même montrés défavorables.

Dans une telle étude, faite par voie expérimentale, il faudra tenir grand compte de la constitution du poumon de l'animal utilisé par rapport à celui de l'homme. Des animaux comme le rat et la souris n'ont pas de glandes bronchiques; le cobaye en a très peu; seul, le chat possède comme l'homme des dispositifs glandulaires bronchiques bien développés.

Le sort des cellules à poussières de l'alvéole semble, en partie tout au moins, déterminé par la disposition structurale des conduits aériens qui unissent les dernières bronchioles aux alvéoles. Cette disposition varie suivant les espèces. Elle diffère chez le rat, la souris, etc., et l'homme. L'animal qui se rapproche le plus de l'homme à ce point de vue est le chat. Le passage des poussières de l'alvéole à l'interstitium est chez le chat très voisin de celui de l'espèce humaine. Aussi, a-t-on été amené récemment au Cerchar à utiliser cet animal. Pour cela, des empoussierages intenses avec du bioxyde de titane ou du charbon ont été pratiqués. Après un délai de 24 semaines, en atmosphère normale, on observe des lésions d'encombrement très voisines des lésions humaines à leur début. Tandis que les alvéoles sont très pauvres en particules, il y a de nombreux dépôts périvasculaires et péribronchiolaires de densité variable. Parfois, ces dépôts plus volumineux prennent l'aspect de véritables nodules fibroconiotiques, avec lésions bronchiolaires. Il faut souligner l'intensité et la rapidité du passage des poussières dans les espaces interstitiels, tandis que chez le rat, c'est l'accumulation intra-alvéolaire qui domine, la voie septable étant très réduite.

Par suite, il est important d'étudier la capacité d'épuration des poussières du poumon de chat, par rapport à celui du rat. Des essais préliminaires effectués

au Cerchar avec un nombre réduit de chats, soumis à des empoussiérages assez variables (9 et 53 mg de charbon par g de poumon sec) montrent que l'épuration est lente : 14 et 12% respectivement après cinq semaines.

Quel que soit l'animal employé, le déplacement des poussières dans les alvéoles et leur élimination par la voie bronchique sont sous la dépendance de cellules alvéolaires qui phagocytent activement les particules; ce sont des macrophages. Il est logique d'admettre que l'épuration pulmonaire est d'autant plus efficace que le nombre de ces macrophages est plus élevé; le nombre et l'origine de ces cellules peuvent par conséquent constituer des facteurs importants de l'opération de nettoyage des poumons et sur lesquels il serait peut-être possible d'agir. Des progrès ont été réalisés dans la connaissance de la structure et de la fonction de ces cellules qui peuvent être isolées suivant la technique récente de Myrvik. Leur structure a été précisée récemment par des études faites à Düsseldorf, à Münster, au Cerchar et à l'institut Pasteur de Lille.

Par des examens au microscope électronique de cette population de cellules d'animaux témoins, il a été mis en évidence au Cerchar une véritable lignée cellulaire ayant son origine dans une petite cellule voisine du lymphocyte et aboutissant à une forme adulte volumineuse, activement phagocytée. Après empoussiérage, le charbon se révèle très phagocyté sans apporter de modifications cellulaires, tandis qu'avec la silice, en dehors d'assez nombreuses cellules mortes, les cellules phagocytées sont modifiées.

La numération des macrophages alvéolaires, recueillis selon Myrvik, après 4 à 17 jours d'empoussiérage, soit au charbon, soit à la silice, ne fait apparaître qu'un très léger accroissement du nombre de cellules.

A l'institut Pasteur de Lille, on a étudié le comportement des macrophages alvéolaires de cobaye récoltés selon la technique de Myrvik et mis en survie «in vitro».

Grâce à cette méthode, il a été possible de préciser différentes caractéristiques de ces cellules :

- la microcinématographie en contraste de phase révèle qu'au cours des jours qui suivent leur mise en survie «in vitro», les macrophages alvéolaires s'étalent largement sur leur support de verre, développent une membrane ondulante très active, mais ne présentent pas de déplacements réels;
- l'aptitude phagocytaire de ces cellules peut être facilement mesurée, en présence de particules minérales ou de germes microbiens;
- de plus, diverses activités métaboliques des macrophages alvéolaires en culture «in vitro» ont pu être appréciées : consommation d'oxygène et intégration du phosphate 32 P notamment.

Ces diverses recherches qui précisent le comportement «in vitro» des macrophages alvéolaires, ouvrent la voie à l'étude expérimentale des effets cytotoxiques de différents agents d'agression, tels que particules minérales diverses, substances toxiques, infections microbiennes ou virales, susceptibles d'intervenir par voie respiratoire chez l'animal ou chez l'homme.

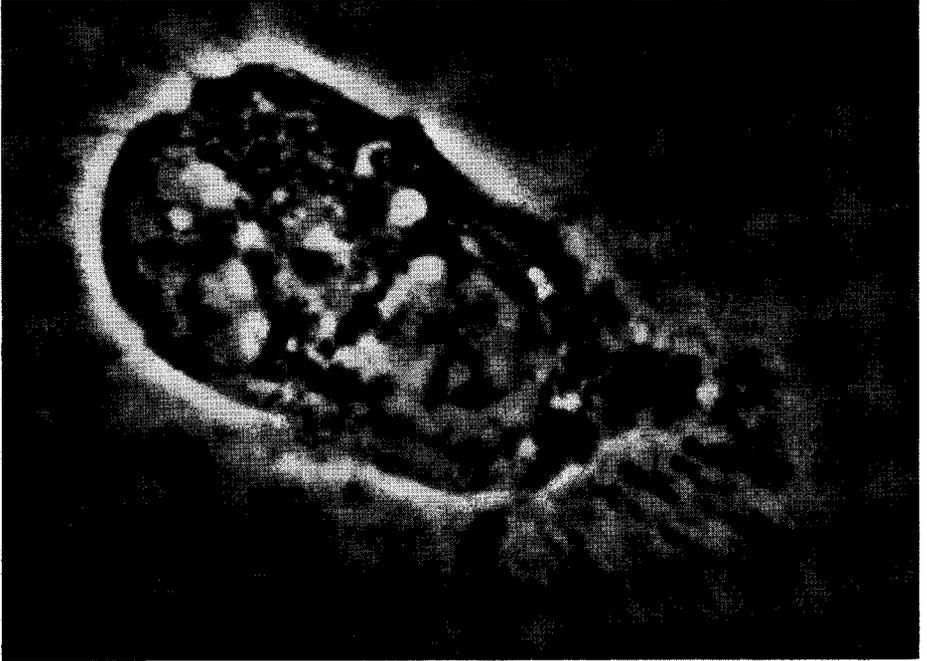


Fig. 4 – Macrophage alvéolaire au moment de sa récolte à partir du poumon de cobaye (microscopie en contraste de phase).

La technique de Myrvik, mise en œuvre chez des animaux empoussiérés expérimentalement, apporte d'utiles renseignements sur la réponse cellulaire alvéolaire à l'inhalation de particules minérales. Les chercheurs de l'institut Pasteur de Lille ont étudié comparativement les effets des poussières de charbon et des poussières de silice (cristobalite), sur les macrophages alvéolaires récoltés chez des cobayes soumis à un empoussiérage massif pendant des délais variant de 2 à 18 jours. La mise en survie «in vitro» apporte d'utiles précisions sur les modifications du comportement cellulaire à la suite de la phagocytose de ces deux types de poussières.

Chez les cobayes soumis à un *empoussiérage par le charbon*, les cellules alvéolaires récoltées contiennent de nombreuses particules dispersées dans le cytoplasme ou au contraire agglomérées en amas plus ou moins volumineux qui refoulent le noyau. Il n'existe pas, au contact de ces poussières, de réaction cytoplasmique décelable en contraste de phase.

De plus, la présence de poussières endo-cellulaires ne modifie pas le comportement dynamique des macrophages en milieu de survie: la membrane ondulante est largement déployée et présente une activité pinocytaire normale. Enfin, l'étude des échanges respiratoires et de l'aptitude phagocytaire ne révèle pas d'altérations de la vitalité cellulaire et de l'activité métabolique des cellules chargées de poussières par rapport aux cellules normales, mais au contraire une certaine exaltation de cette activité.



Fig. 5 – Macrophage alvéolaire au 5^e jour de survie «in vitro». Noter l'étalement sur le verre et l'existence d'une membrane ondulante active (microscopie en contraste de phase).

Chez les animaux soumis à un *empoussiérage par la silice* (christobalite), les cellules alvéolaires ont un comportement très différent : elles apparaissent groupées en amas plus ou moins importants de 10 à 30 cellules, associées à des polynucléaires neutrophiles et à des cellules d'allure lymphocytaire. Ces macrophages alvéolaires sont arrondis, sans membrane ondulante visible. De nombreux cadavres cellulaires sont visibles sur les préparations. Au cours des jours qui suivent la mise en survie «in vitro», les cellules altérées disparaissent, ne laissant subsister sur les préparations que des éléments cellulaires peu nombreux, d'allure normale, mais ne contenant pas de particules de silice.

Ces premières constatations démontrent tout l'intérêt de l'étude du comportement «in vitro» des macrophages alvéolaires récoltés après divers types d'agression du tissu pulmonaire et les possibilités remarquables que cette technique offre en physiopathologie respiratoire.



Fig. 6 – Macrophage alvéolaire récolté à partir du poumon de cobaye empoussiéré par le charbon au 3^e jour de survie «in vitro». La cellule contient de nombreuses particules de charbon, qui n'entraînent pas d'altérations morphologiques (microscopie en contraste de phase).

Mécanisme de traversée des parois alvéolaires

En ce qui concerne les mécanismes de traversée des parois alvéolaires, un premier point est en discussion. Les poussières passent-elles de l'alvéole dans l'interstitium à l'état de particules isolées? Ou bien sont-elles véhiculées par des cellules phagocytaires?

A Düsseldorf on pense que les particules ne peuvent pénétrer dans l'interstitium qu'à l'état isolé. Pour l'équipe du Cerchar, elles pourraient, en plus, pénétrer sous forme de cellules à poussières.

A Münster, au contraire, on admet que les particules de poussière ne peuvent pénétrer qu'à l'état libre dans l'interstitium et les voies lymphatiques. Cette hypothèse est fondée sur les données suivantes : après inhalation de poussières inertes (corindon, oxyde de titane, etc.), de même qu'après inhalation de poussières toxiques (quartz), on trouve dans les alvéoles une masse de poussières phagocytées.

Au bout de quelques semaines, les granulomes de poussières de quartz ont, en général, une position périvasculaire et parabronchiolaire, tandis que les foyers

de cellules à poussières, après empoussiérage au corindon ou à l'oxyde de titane, se trouvent le plus souvent à l'intérieur des alvéoles. A l'analyse chimique, on peut en outre constater qu'une grande partie du quartz atteint les ganglions lymphatiques extra-pulmonaires, tandis qu'une très faible quantité seulement de TiO_2



Fig. 7 – Macrophages alvéolaires récoltés à partir du poumon de cobaye empoussiéré par la silice AF (cristobalite) après 24 heures de survie «in vitro». Les cellules sont rétractées sur elles-mêmes, sans membrane ondulante. De nombreux débris cellulaires parsèment la préparation.

ou de corindon les atteint. On sait que le quartz «in vivo» et in «vitro» endommage et détruit les phagocytes, tandis que TiO_2 et Al_2O_3 ne les détruisent pas.

Si les phagocytes alvéolaires pouvaient pénétrer dans l'interstitium, on devrait alors trouver autant de TiO_2 et d' Al_2O_3 que de quartz dans les ganglions lymphatiques. Les foyers de poussières devraient alors également se trouver dans l'interstitium. D'après l'équipe de Münster, seules pénètrent dans l'interstitium les particules de poussières qui n'ont pas encore été phagocytées ou sont re-devenues libres après la destruction de phagocytes. Étant donné qu'avec le temps, on voit se désintégrer également dans les alvéoles certains phagocytes qui ont emmagasiné des poussières inertes, certaines quantités de particules de poussières inertes parviennent naturellement aussi dans l'interstitium et dans les ganglions lymphatiques.

Un second point, le plus difficile, est de préciser le mode de traversée du revêtement alvéolaire et de sa basale. La traversée du revêtement alvéolaire paraît facile. Les bords des cellules ne sont pas soudés. Les bords cellulaires offrent une certaine mobilité. Entre elles, des interstices variables existent, à travers lesquels des particules isolées ou des cellules à poussières peuvent s'insinuer. Par contre, le passage de la membrane basale sur laquelle repose le revêtement semble bien constituer un obstacle sérieux, aussi bien du reste pour les poussières isolées que pour les cellules à poussières. Il faut donc envisager un ramollissement ou une transformation de la membrane basale. Ce point reste à fixer. Tant qu'il ne le sera pas, le problème de la pénétration restera entier.

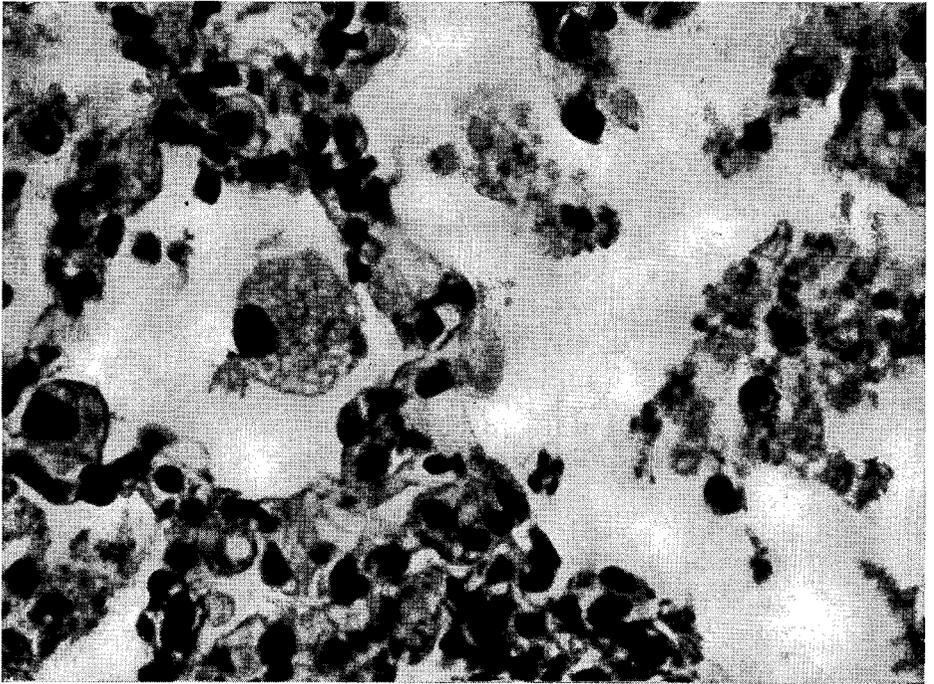


Fig. 8 – Cellules intra-alvéolaires ayant phagocyté du quartz après inhalation durant 14 jours. Les cellules sont endommagées et en partie détruites.

Il faut retenir aussi ce fait que les poussières arrivées isolées sur le revêtement alvéolaire y sont d'abord phagocytées. Mais les macrophages qui les ont ingérées peuvent se disloquer et se désintégrer. Les particules redeviennent libres et peuvent alors pénétrer dans l'interstitium.

Le problème des modes de pénétration des poussières dans l'interstitium reste donc à résoudre.

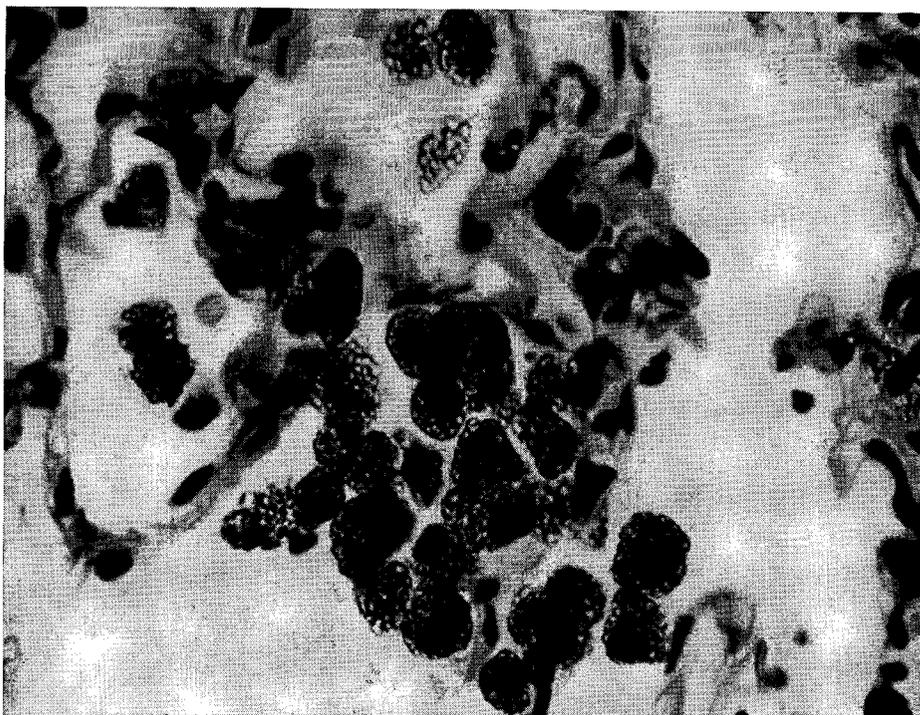


Fig. 9 – Cellules intra-alvéolaires ayant phagocyté du corindon (Al_2O_3) après inhalation durant 14 jours. Les cellules ne sont pas altérées.

Après leur passage dans les espaces interstitiels du poumon, les poussières suivent les voies lymphatiques et une partie migre vers les ganglions du médiastin. Au cours des recherches effectuées à Münster (1962-1963), il a été observé que la poussière de quartz parvient plus rapidement et en quantité beaucoup plus grande dans les ganglions lymphatiques extra-pulmonaires que les poussières inertes, comme celles de TiO_2 , de charbon et d' Al_2O_3 . Ce phénomène a été appelé «lymphotropisme» et expliqué par l'action cytopathogène du quartz. Cette élimination lymphogène, ou lymphotropisme, constitue certes un processus d'épuration, mais un processus présentant une importance pathogénique considérable. Étant donné que la poussière de quartz s'accumule dans les ganglions lymphatiques et ne peut y être détruite, elle provoque une transformation fibrotique et une destruction de ces organes, c'est-à-dire une silicose des ganglions lymphatiques. Dans le cas de la poussière de quartz, l'épuration lymphatique n'est donc pas un processus utile.

Lorsqu'une poussière mixte contient beaucoup de quartz, une plus grande quantité de poussières inertes parvient aussi, en même temps que le quartz, dans les ganglions lymphatiques; ce fait présente également une grande importance pathogénique. Les études sur l'épuration lymphatique ont de nouveau confirmé le danger particulier que présente la poussière de quartz.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Considérations générales

Une classification rigide dans le domaine de l'anatomie pathologique des pneumoconioses ne peut se concevoir. Les divers aspects de ces études, tant sur le plan descriptif que sur le plan de la terminologie, deviennent plus nuancés. Il y a lieu toutefois de diversifier l'étude des pneumoconioses des mineurs de charbon de celles des mineurs de fer. Les travaux récents militent dans ce sens. En effet, à l'encontre d'une conception uniciste, les observations tant cliniques qu'anatomopathologiques plus récentes, et qui furent confrontées lors de la réunion de Verneuil-en-Halatte, ont permis de consigner avec une précision accrue les acquisitions des centres de recherches de la C.E.C.A.

Les poussières de charbon sont atoxiques pour la cellule et n'agissent que par l'encombrement pulmonaire en cas d'exposition intense. En fait, aux poussières de charbon sont toujours associées à un taux plus ou moins considérable des poussières de roches siliceuses, d'où l'existence de formes de pneumoconioses à poussières mixtes. La silicose classique conserve cependant droit de cité, hélas, dans les industries de la C.E.C.A. et répond notamment aux pneumoconioses provoquées par les poussières dans lesquelles la teneur en silice libre (quartz, cristobalite) constitue la composante dominante.

Sur ce plan de nombreux travaux ont déjà été réalisés et se trouvent souvent référés au chapitre IV des études de physiologie et de pathologie du travail (pages 253 et suivantes).

Étude anatomo-pathologique des lésions

On peut considérer aujourd'hui comme bien fixée la structure des principales lésions de pneumoconioses humaines. Le premier plan avait conduit à achever cette connaissance dont l'étude avait commencé il y a de longues années.

Toutefois, un point demeurait obscur dans ce domaine. On ne pouvait établir que d'une façon très imparfaite les corrélations existant entre les images radiologiques et les lésions anatomiques des poumons chez qui on les constatait.

C'est pour préciser ces différences qu'un groupe d'experts s'est réuni le 21 juin 1962 à Verneuil-en-Halatte dans le Centre d'études et recherches des Charbonnages de France.

Au cours de cette réunion, il a été confirmé qu'on assiste à une transformation de la pneumoconiose à la fois sur le plan anatomique et sur le plan de l'évolution. Cette transformation a été attribuée essentiellement au progrès de la prévention du risque pneumoconiotique.

Au Pathologisches Institut der Bergbauberufsgenossenschaft à Bochum où l'on possède une expérience qui repose sur plusieurs dizaines d'années de travaux anatomopathologiques poursuivis dans les milieux miniers de la Ruhr, on a constaté que les gros nodules ont presque disparu dans les constatations nécropsiques. Les observations faites au C.E.M.M. du Nord et du Pas-de-Calais qui ont pour base des constatations autopsiques, des constatations sur exérèse chirurgicale et des corrélations anatomoradiologiques plaident également en faveur d'une transformation anatomopathologique par rapport au passé et apportent les résultats suivants :

- les images «pin-head» correspondent à de petits amas fibroconiotiques très nombreux, péribronchiolaires avec emphysème focal intense;
- les images «micronodulaires» ont deux aspects radiologiques :
 - 1) pseudomicronodules qui sont en réalité des grappes de piqueté et correspondent à des amas fibroconiotiques péribronchiolaires plus importants avec emphysème focal;
 - 2) micronodules vrais à centre homogène correspondant soit à des amas pleins avec destruction de la bronchiole, soit à des nodules silicotiques;
- le fond pneumoconiotique nodulaire est toujours silicotique; dans certains cas le fond nodulaire peut être tuberculeux;
- radiographie standard normale : il peut exister un semis d'amas fibroconiotiques (avec un maximum de 12 par carré de 3 cm² sur la coupe de Gough) à répartition non uniforme. Il s'agit des pneumoconioses infraradiologiques.

Au cours de la même réunion, le directeur de l'Institut d'anatomopathologie de Münster, avait proposé une dénomination unitaire :

Les amas seraient appelés anthracose, dépôts sans signes radiologiques ni fibrose. Les lésions correspondant aux «pin-head» sont qualifiées d'anthraco-fibrose; les nodules sont de l'anthracosilicose.

Cette proposition toutefois n'a pas été unanimement acceptée sur le plan terminologique mais on a été cependant d'accord pour admettre la différence entre l'amas coniotique, irrégulier, en tête de méduse, par opposition au nodule de forme régulière et arrondie.

C'est le Pr Heppleston, expert britannique bien connu, qui attribue cette distinction aux taux plus ou moins importants de silice. Avec une teneur en silice élevée, on observe des lésions nodulaires. Il rappelle que pour Nagelschmidt, au-dessus de 18% de silice, on obtient des nodules silicotiques et au-dessous, des lésions de pneumoconiose au charbon.

Le champ d'action du microscope électronique

L'étude anatomopathologique a considérablement progressé grâce à l'utilisation du microscope électronique. A la faveur de cette méthode il a été possible, dans le cas de silicose, d'observer la présence dans les phagocytes de particules minérales de nature variée, aussi bien dans leur taille que dans leur nature. D'autre part, il a été possible de constater que les particules étaient suivies de réactions diverses de la part du protoplasme cellulaire. La Haute Autorité porte un intérêt particulier à ces recherches.

IDENTIFICATION DE LA NATURE MINÉRALOGIQUE DES POUSSIÈRES DÉPOSÉES DANS LE POUMON A L'AIDE DE LA SPECTROGRAPHIE PAR LES RAYONS INFRAROUGES

Outre la microscopie classique par polarisation, la méthode d'immersion dans un liquide coloré en contraste de phase et sur fond obscur, la méthode d'examen radiologique des structures fines et l'analyse thermo-différentielle, on utilise également depuis peu, pour l'analyse minérale de poussières, la spectrographie aux infrarouges.

La méthode de spectrographie aux infrarouges repose sur l'interaction entre le rayonnement et la matière. Les éléments qui interviennent dans la réaction due au rayonnement infrarouge sont les molécules ou des groupes de molécules, qui, sous l'influence de la modification du moment dipolaire, sont soumis à des mouvements de rotation ainsi qu'à des oscillations internes. L'énergie nécessaire est prélevée sur les ondes électromagnétiques du rayonnement incident, si bien que des spectres d'absorption caractéristiques se produisent. La spectroscopie aux infrarouges a, sur la méthode d'examen radiologique des structures fines, l'avantage que certaines substances non cristallines, donc amorphes du point de vue radiologique, apparaissent également.

Les bandes d'absorption spécifiques permettant de mettre facilement en évidence le quartz selon la méthode de spectrographie aux infrarouges (fig. 10) et la quantité nécessaire pour l'analyse n'étant que de quelques milligrammes, cette méthode se prête particulièrement bien à la détermination de la teneur en quartz et, de façon limitée, également de la teneur en autres minéraux de poussières pulmonaires qui, le plus souvent, ne se rencontrent qu'en faibles quantités.

On a enregistré les spectres d'absorption de 55 poussières minérales pures rencontrées dans les poussières en suspension dans des mines et des entreprises industrielles allemandes, qui peuvent pénétrer dans les poumons de pneumoconiotiques, dans la gamme d'ondes de 1 à 24 μ . Il s'agit des diagrammes d'absorption de diverses modifications de la silice libre, cristalline ou amorphe, de quelques feldspaths, des principaux minéraux micacés et alumineux et d'autres

silicates, de l'oxyde et de l'hydroxyde du fer et de l'aluminium, de quelques minéraux et minerais sulfatés, sulfurés et carbonatés, par ailleurs du phosphate organogène de calcium.

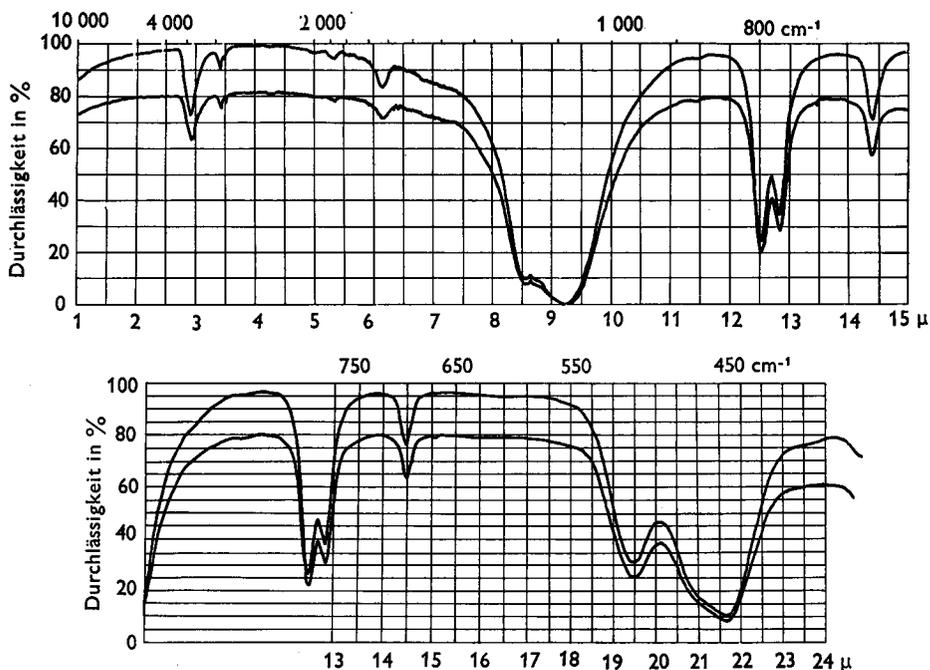


Fig. 10 – Diagramme d'absorption IR du quartz dans la gamme d'ondes de 1 à 24 μ m.

Ces diagrammes d'absorption devaient fournir des renseignements sur la position de bandes caractéristiques, appropriées pour une analyse, et leur intensité.

Les examens ont été effectués avec un spectrographe aux infrarouges des usines Leitz, à Wetzlar. Les substances ont été examinées dans des comprimés de bromure de potassium, le taux de concentration étant de 0,1%.

Outre la bande du quartz près de 14,4 μ m, les bandes doubles intenses près de 12,5 et 12,8 μ m se prêtent particulièrement à l'étude quantitative de la teneur en quartz des poussières pulmonaires. Le rapport d'extinction de ces bandes doubles permet de déduire également la répartition granulométrique moyenne de quartz (fig. 11).

Pour l'analyse quantitative du quartz, indépendamment de la granulométrie, on a utilisé avec succès, outre le produit de l'extinction et de la largeur de demi-absorption de la bande de 14,4 μ m, la somme du produit des extinctions et des largeurs de demi-absorption des bandes doubles (fig. 12).

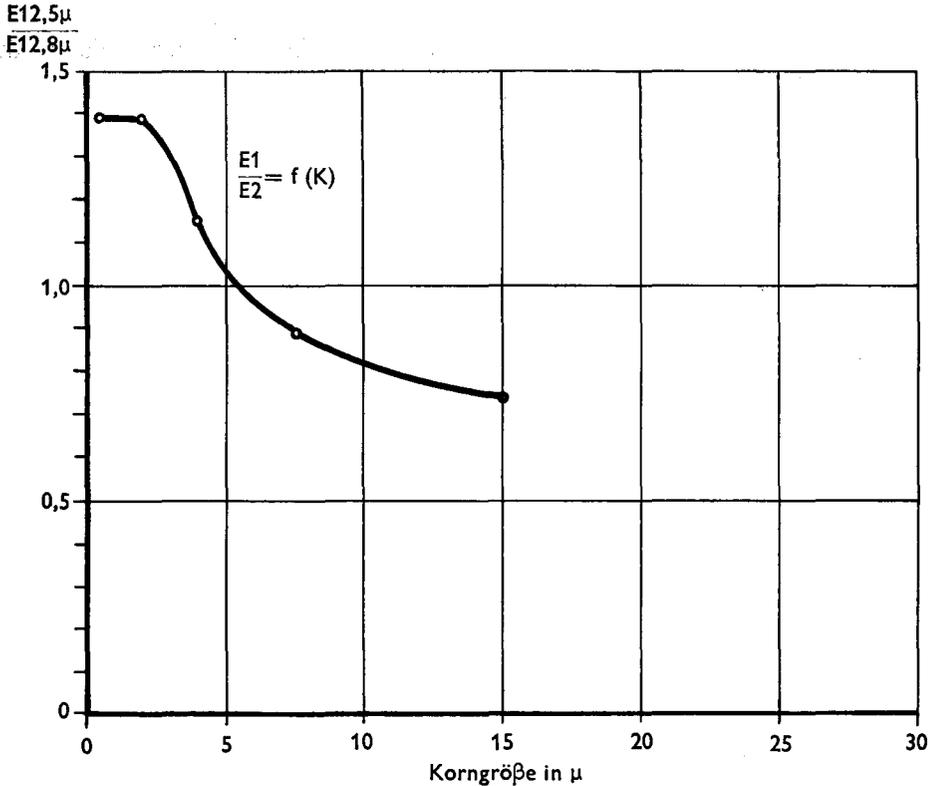


Fig. 11 – Rapport d'extinction des bandes doubles du quartz près de 12,5 et 12,8 μ m en fonction de la granulométrie.

Lors d'analyses de mélanges minéraux, la superposition des diverses bandes peut être gênante. Le traitement thermique de poussières minérales permet d'éliminer certaines bandes d'absorption, ce qui simplifie l'analyse. La modification du spectre d'absorption, par suite de la dissociation thermique, repose sur des modifications structurales des substances chauffées. Ce qui est caractéristique pour cette transformation, ce sont des minéraux et minerais carbonatés, sulfureux et hydratés, ainsi que les minéraux argileux, tels que le kaolinite.

Dans le cadre des examens effectués par le Dr Landwehr au Silikoseforschungsinstitut de Bochum en vue d'apprécier, après l'étude des substances pulmonaires organiques, la composition minérale de poussières pulmonaires, deux cas typiques ont été choisis pour démontrer l'allure des diagrammes d'absorption de poussières pulmonaires. Il s'agit d'un cas concernant la région des mines de fer de Salzgitter (cas A) et d'un cas intéressant l'industrie de la silice dans la Lüneburger Heide (cas B).

Dans le diagramme d'absorption de la poussière pulmonaire non incinérée on note, outre les faibles bandes de quartz, des bandes plus prononcées de goëthite (α -FeOOH).

Les bandes mentionnées en dernier lieu, après chauffage, subissent une modification qui fait mieux apparaître les bandes de quartz.

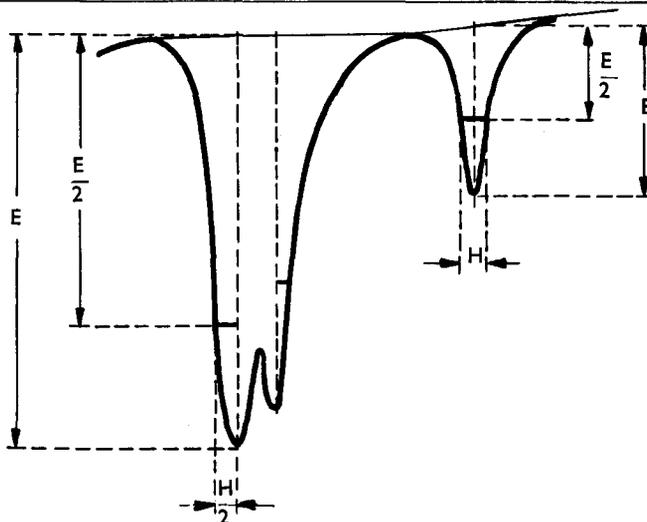


Fig. 12 - Calcul de l'extinction intégrale à partir du produit des extinctions et des largeurs de demi-absorption sur l'exemple du quartz.

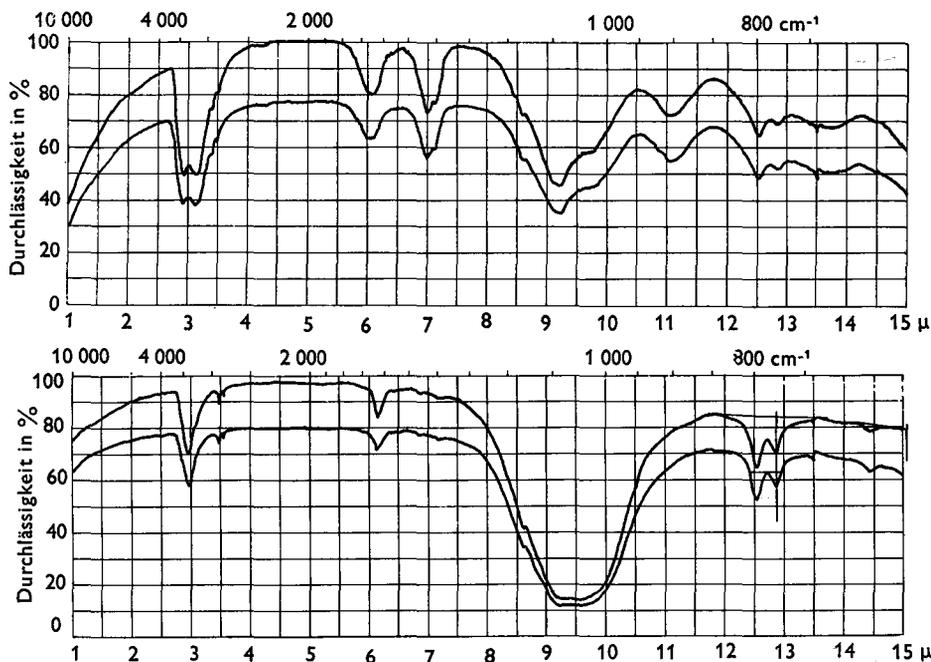


Fig. 13 (a) et (b)-cas A. Diagramme d'absorption d'une poussière pulmonaire non incinérée (a) et incinérée (b) (poumon pneumoconiotique dû au minéral de fer).

L'échauffement de la poussière pulmonaire du cas B (fig. 14a et 14b) permet d'augmenter la quantité de quartz dans les cendres pulmonaires.

Dans le diagramme d'absorption des cendres pulmonaires apparaissent en outre les bandes de cristobalite (bande d'absorption près de $16,2 \mu$) et du talc (bande d'absorption de $15,0 \mu$).

D'après ces exemples, la méthode d'examen spectrographique aux infrarouges permettrait tout particulièrement d'appuyer d'autres méthodes d'examen spéciales pour l'analyse minérale de poussières pulmonaires.

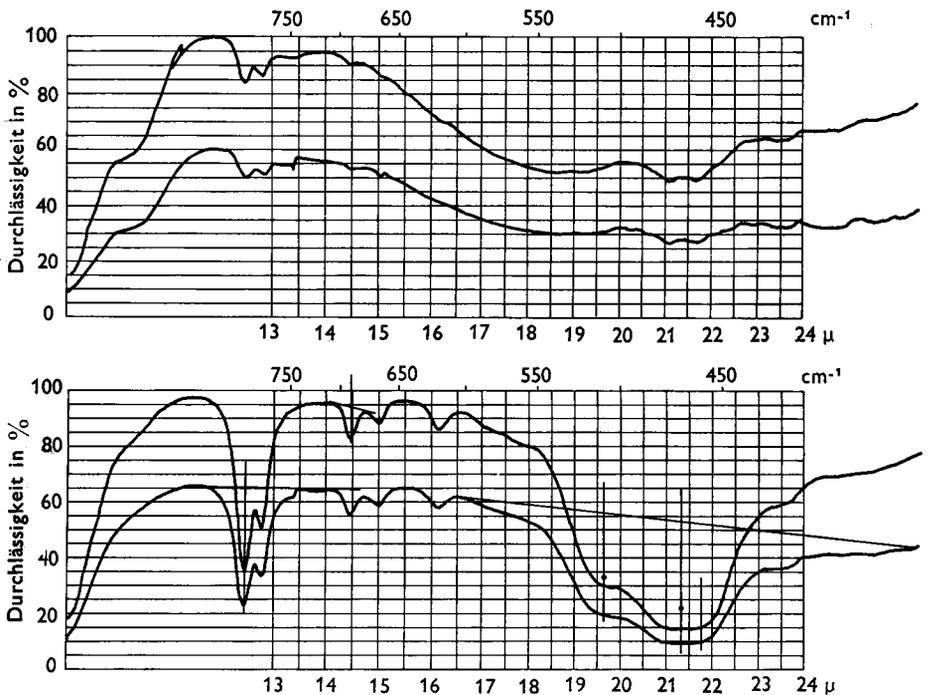


Fig. 14 (a) et (b) – cas B. Diagramme d'absorption de la poussière pulmonaire non incinée (a) et incinée (b) (poumon pneumoconiotique dû au Kinelgolor).

II

PROBLÈMES ÉTIOPATHOGÉNIQUES

Introduction

Au début, on s'est attaqué au problème des pneumoconioses sans faire de distinctions quant à la nature des poussières ayant pénétré dans les poumons, en admettant qu'elles étaient toutes nocives au même titre (Zenker 1866). En 1870, Visconti, médecin-chef de l'«Ospedale Maggiore» de Milan, définissait pour la première fois par le terme de silicose un cas de pneumoconiose mortelle, provoquée par l'inhalation de poussières à forte teneur en silice; ce cas fut publié plus tard (1871) par Rovida, lequel retrouva dans les poumons une assez grande quantité de silice. Les études ultérieures, réalisées dans les principales régions minières, mirent en lumière la nocivité particulière des poussières quartzifères et permirent de penser que seule la silicose présentait, comparativement à d'autres pneumoconioses, des caractéristiques de malignité. Le problème de la silicose devenait ainsi le principal objet d'étude et allait dominer les recherches menées dans le domaine des pneumoconioses.

Au cours des trente dernières années, il s'est posé un second problème, celui de la pneumoconiose des mineurs de charbon. Il a d'abord semblé possible de considérer cette pneumoconiose comme une forme de silicose, en estimant que seuls les ouvriers employés à la perforation de roches encaissantes contenant de la silice libre en proportion élevée en étaient atteints, mais on devait ensuite constater que les mineurs occupés exclusivement à l'extraction du charbon, qui avaient donc respiré uniquement des poussières de charbon, pouvaient présenter eux aussi des formes graves de pneumoconiose. L'étude de cette pneumoconiose fut entreprise pour la première fois en Angleterre par d'Arcy Hart et Aslett (1942) et amena à faire la distinction entre une forme définie comme «simple» et une forme dite «compliquée», dans laquelle on assiste au développement de grandes fibres confluentes à évolution progressive. Depuis lors s'élevèrent de nombreuses discussions sur le rôle joué par le quartz, se trouvant à un faible pourcentage dans la poussière de charbon, dans la pathogénèse tant de la pneumoconiose simple que de la pneumoconiose compliquée, avec évolution en fibrose progressive massive, ainsi que sur la nécessité d'une infection tuberculeuse pour le développement de cette dernière.

Malgré la masse énorme du travail effectué dans le cadre des recherches sur la silicose, et sur la pneumoconiose des mineurs de charbon, les idées sur la pathogénèse de ces maladies étaient, il y a encore dix ans, toujours confuses et surtout

liées à des conceptions arriérées. Lorsque la Haute Autorité de la C.E.C.A. décida de développer les études sur les pneumoconioses, au moyen d'une série d'aides financières, les conceptions sur la pathogénèse de la silicose se rattachant à l'ancienne théorie, suivant laquelle l'acide silicique dissous par le quartz dans les tissus aurait exercé une stimulation sclérogène directe, vacillaient sous le poids de nouveaux arguments. D'une part, il apparaissait que la capacité sclérogène des différentes formes allotropiques de silice cristalline n'était pas proportionnelle à leur solubilité dans les tissus; d'autre part, il s'avérait que l'acide silicique dissous ne constituait pas un stimulus phogogène suffisant pour déclencher la réaction fibrosclérotique complexe propre aux silicoses.

C'est à la même époque que furent émis les premiers doutes quant à la nécessité de l'infection tuberculeuse pour l'apparition de la pneumoconiose progressive massive des mineurs de charbon, si bien que pour l'interprétation de cette forme grave de pneumoconiose, on ressentait également la nécessité d'ouvrir de nouvelles voies à la recherche.

L'action de la C.E.C.A. s'inséra dans cette période, au cours de laquelle les conceptions pathogénétiques traditionnelles sur les pneumoconioses furent soumises à la critique, et on chercha à dégager de nouveaux éléments qui permettraient de mieux comprendre la nature des lésions pulmonaires dues à la poussière. Grâce aux aides fournies par la C.E.C.A., certains instituts des six pays de la Communauté parvinrent à effectuer des progrès très rapides dans l'étude des problèmes fondamentaux de la silicose et à placer la Communauté européenne à l'avant-garde dans ce secteur.

La pathogénèse du nodule silicotique a été expliquée dans ses aspects fondamentaux, et de nombreuses connaissances ont été acquises en ce qui concerne notamment l'étiologie de ce nouveau processus pathologique, c'est-à-dire la définition des formes de silice libre capables d'engendrer une silicose nodulaire comme la silicose humaine. En revanche, le progrès des connaissances sur la pneumoconiose progressive massive des mineurs de charbon a été lent et, jusqu'à présent, on n'a pas pu donner une explication de sa pathogénèse qui soit satisfaisante dans tous les cas.

La C.E.C.A. n'a pas seulement aidé de manière décisive les instituts scientifiques de la Communauté, au point de permettre des recherches fondamentales de valeur exceptionnelle, mais elle a en outre largement contribué à une plus étroite collaboration avec les chercheurs d'autres pays, en particulier avec ceux de Grande-Bretagne. Les réunions des groupes de travail, auxquelles des experts britanniques ont participé, ont été vraiment fructueuses grâce à l'échange d'informations et d'expériences et à une discussion constructive, qui a permis souventes fois de modifier et d'améliorer les programmes de recherche.

Dans les chapitres qui suivront, il sera présenté tout d'abord un résumé des recherches sur la pathogénèse de la silicose jusqu'à 1956, année où a débuté le

1^{er} programme de recherches soutenu financièrement par la C.E.C.A. Puis suivra l'exposé des résultats du 1^{er} programme C.E.C.A. (1956-1959) et la description détaillée des résultats obtenus par les recherches comprises dans le second programme élaboré par la C.E.C.A. et achevé en 1963. A côté de ces résultats, on rappellera ceux obtenus par les recherches effectuées dans des pays étrangers à la Communauté ou non financées par la C.E.C.A., afin que le secteur puisse avoir un tableau d'ensemble des progrès réalisés pendant cette période.

Le sujet a été limité à la silicose et à la pneumoconiose dues à la poussière de charbon, sujets d'intérêt primordial pour la C.E.C.A. Les pneumoconioses provoquées par la poussière de minerai de fer ont fait l'objet de très peu d'études étiopathogénétiques, et il est communément admis que la pathogénèse de ces dernières, dans les cas provoqués par l'inhalation de poussière à faible taux de silice libre, ne diffère pas sensiblement de celle de la pneumoconiose provoquée par la poussière de charbon.

Historique de la pathogénèse de la silicose

Au début du siècle, bien que le terme nosographique de silicose eût déjà été forgé depuis plusieurs années (Visconti, 1870), les pneumoconioses n' étaient pas encore considérées comme des maladies autonomes : il était communément admis que les graves altérations des poumons empoussiérés étaient imputables, en dernière analyse, à la tuberculose, sur un terrain préparé par une réaction chronique interstitielle absolument aspécifique.

Une première définition pathogénétique de la silicose est apparue lorsque la nocivité particulière des poussières quartzifères a été reconnue par des recherches effectuées en Afrique du Sud sur les travailleurs des mines d'or du Witwatersrand (1902-1916), en Angleterre sur les mineurs d'étain de Cornouailles (Haldane, 1904) et en Italie sur les mineurs du mont Amiata (Giglioli, 1909). Grâce à ces observations, dont il résultait que l'inhalation de poussière riche en quartz provoquait des pneumoconioses plus graves que l'inhalation de poussières non quartzifères, on a pu établir le concept de pneumoconioses malignes et de pneumoconioses bénignes: les premières, représentées principalement par la silicose, provoquent des altérations fibrotiques exubérantes par rapport à la quantité de poussière ayant pénétré dans le poumon, compromettent la fonction respiratoire, tendent à une aggravation progressive même en interrompant l'exposition à la poussière et s'accompagnent fréquemment d'une tuberculose pulmonaire; les secondes, par contre, dues à un simple dépôt de poussières inertes, provoquent une réaction fibrotique qui ne nécessite que l'arrêt des dépôts de poussière, n'ont pas tendance à s'aggraver une fois qu'a cessé l'exposition à la poussière et n'ont pas particulièrement tendance à s'associer avec la tuberculose.

La limite entre pneumoconiose maligne, sclérogène, et pneumoconiose bénigne, due à un simple dépôt, n'est toutefois pas bien définie, parce qu'entre les unes et

les autres existent des formes intermédiaires de pneumoconiose, causées par des poussières mixtes, dans lesquelles le composant vraiment sclérogène est représenté par la silice libre, à un pourcentage plus ou moins élevé. Les poussières mixtes constituées principalement de substances inertes, comme par exemple la poussière de charbon, constituent des dépôts focaux autour des bronchioles terminales et respiratoires qui se dilatent. Lorsque ces lésions, constituées par des dépôts de poussière avec centre emphysémateux, sont abondamment réparties dans le poumon, il peut apparaître, pour des causes inconnues, des zones de fibrose à extension progressive, qui transforment la pneumoconiose jusqu'alors bénigne en pneumoconiose sclérogène et maligne.

Le problème posé par les pneumoconioses dues aux poussières mixtes, dont les poussières de charbon constituent l'exemple le plus fréquent et celui qui intéresse le plus la C.E.C.A., se complique du fait que, souvent, les sujets atteints ont respiré en différentes occasions, également des poussières de roche contenant plus de silice que le charbon, ce qui fait que parmi les mineurs de charbon, on observe des images qui vont d'une silicose bien définie à une pneumoconiose due à de la poussière pure de charbon. Le fait de considérer aussi ces derniers cas, les plus fréquents, comme des formes de silicose, peut induire en erreur, surtout en ce qui concerne le mécanisme pathogénétique, qui semble beaucoup plus complexe que celui de la silicose.

Étant donné que la silicose pure produit des lésions bien définies et caractéristiques, qui peuvent être reproduites expérimentalement, la plupart des chercheurs ont estimé opportun d'essayer d'abord de comprendre l'action pathogène du quartz dans la silicose pure, et d'affronter dans un deuxième temps le problème des pneumoconioses dues aux poussières mixtes, sur la base de connaissances plus approfondies. Cela explique pourquoi on a fait des progrès si importants dans la compréhension de la pathogénèse de la lésion silicotique élémentaire, alors que de nombreux points obscurs entourent encore certains aspects des pneumoconioses dues aux poussières mixtes, en particulier les phénomènes plus graves, liés à l'apparition de la fibrose progressive massive.

Dans l'étude qui va suivre, nous nous efforcerons en conséquence de bien distinguer, d'une part, les découvertes qui ont éclairé la pathogénèse de la silicose et, d'autre part, les contributions apportées à l'étude des pneumoconioses dues aux poussières mixtes et en particulier de la pneumoconiose des mineurs de charbon.

Avant de passer en revue les travaux réalisés par les chercheurs qui ont participé au 2^e programme élaboré par la C.E.C.A. (1960-1963), il est nécessaire d'étudier l'état des connaissances acquises jusqu'à cette époque, en examinant en particulier la contribution apportée par les recherches exécutées dans le cadre du 1^{er} programme de la C.E.C.A. (1956-1959). L'historique de l'étiopathogénèse de la silicose peut se résumer de la manière suivante :

Théorie de la tuberculose modifiée par la poussière

Dans les siècles passés, les mineurs mouraient très fréquemment d'une maladie chronique pulmonaire qui ne pouvait être distinguée de la tuberculose, d'où le nom, très répandu, de phthisie des mineurs. Il est donc logique que la première interprétation étiopathogénétique des maladies pulmonaires des mineurs ait été celle d'une tuberculose, plus ou moins modifiée dans son évolution clinique et son aspect anatomopathologique par la présence de poussière dans les poumons. Ce n'est que lorsque commença à diminuer la fréquence de la tuberculose dans les métiers poussiéreux, tandis que celle des fibroses pulmonaires restait élevée, que l'on pensa que la poussière pouvait causer des maladies pulmonaires progressives et mortelles, même sans l'intervention obligatoire du bacille de Koch. Toutefois la théorie du nodule silicotique comme nodule tuberculeux miliaire modifié par la poussière a été soutenue dès 1930, spécialement par l'école de Lyon (Policard, Rist, etc.).

Théorie mécanique

La première idée d'une action directe et nocive des poussières sur le tissu vivant a été que l'effet pathogène de la silice dépend d'une lésion mécanique au niveau cellulaire, occasionnée par les pointes acérées et les arêtes coupantes des particules de poussière. L'action était plus intense avec le quartz étant donné que c'était un minéral très dur. Cette hypothèse a été proposée par Podwissosky, dans le cadre de la théorie des stimuli mécaniques de formation de Virchow, et a été soutenue encore en 1919 par Landis.

Théorie de la solubilité

L'hypothèse mécanique ne semblait pas satisfaisante: Beattie (1914) démontra que la poussière de carborundum ne produit pas une fibrose pulmonaire de type silicotique, bien que ses particules soient plus dures, plus acérées et plus coupantes que celles du quartz. Haldane et Mellor (1918) attirèrent l'attention sur le fait que les particules siliceuses pénétrant dans les tissus présentent parfois une surface irrégulière, comme si elle était recouverte d'une mince couche de silice colloïdale. Peu après Gye, Kettle et Purdy (1922) émirent l'hypothèse que l'effet pathogène du quartz était dû à sa dissolution dans les tissus avec formation d'acide silicique colloïdal. Ils démontrèrent que le quartz est en réalité un peu soluble dans les liquides organiques et que la silice colloïdale est un puissant toxique cellulaire : des souris auxquelles on avait injecté dans les veines de la poussière très fine de quartz ou de la silice colloïdale en suspension révélèrent de graves phénomènes nécrotiques dans le rôle et dans d'autres organes. Une interprétation pathogénétique, qui tentait de rendre compte des aspects histologiques de la silicose humaine et expérimentale, a été donnée par Mavrogordato (1922), pour lequel il était nettement exclu que la silicose soit une sorte de tuberculose, et il expliquait la production du nodule silicotique par une accumulation des macrophages ayant englobé le quartz et la momification ultérieure de

ces derniers par l'acide silicique colloïdal qui se libérait du quartz dans le cytoplasme : la formation de fibres collagènes était expliquée, d'après les idées défendues alors par Metchnikoff, par la transformation des macrophages non momifiés en fibroblastes.

Par la suite, Gardner (1923) et Kettle (1925) eux aussi mirent en lumière l'importance des cellules macrophagiques dans la formation des lésions silicotiques; à la différence de Mavrogordato, ils considérèrent plutôt que l'action toxique des particules de silice consistait dans la nécrose avec destruction des macrophages qui les avaient phagocytées. Toutefois, ces observations n'avaient pas trouvé, du moins il y a quelques années encore, une interprétation adéquate conduisant à une explication acceptable du mécanisme pathogénétique du nodule silicotique hyalin; elles ont même été négligées, en considération d'une action fibrosclérogène directe de la silice, indépendante de la réaction cellulaire.

La théorie de la solubilité a été acceptée par les plus célèbres experts de la silicose et, lors de la 1^{re} conférence internationale sur la silicose de Johannesburg (1930) et du «Trudeau Symposium on Silicosis» de Saranac-Lake (1934), il a été reconnu que la principale cause de la silicose était la dissolution partielle du quartz avec libération d'acide silicique dans les tissus : cet acide silicique posséderait des propriétés sclérogènes directes. Toutefois, quelques voix discordantes se firent entendre: Jones (1933) attribua la silicose à la présence dans de nombreuses poussières d'un silicate fibreux d'aluminium et de potassium, la *séricite*, capable d'exercer une action mécanique du type de celle de l'amiante. Hefferman (1935) émit la théorie de la surface fraîchement brisée, qui aurait endommagé le protoplasme vivant par l'hydratation des valences non saturées des atomes de silicium.

Des observations nettement opposées à la théorie de la solubilité ont été faites par Gardner et Cummings (1933) et Par Banting (1936), mais elles ne furent malheureusement pas correctement interprétées. Gardner et Cummings constatèrent, par injection intraveineuse chez le lapin, une diversité d'action des différentes formes de silice et établirent une échelle de toxicité qui comprenait, par ordre décroissant, la tridymite, la cristobalite, la calcédoine, le tripoli, le quartz et la silice vitreuse. Banting démontra que les particules de quartz introduites dans les tissus, non pas libres mais renfermées dans une membrane de cellophane à travers laquelle l'acide silicique dissous pouvait passer librement, n'avaient aucun effet pathogène.

Malgré ces observations qui ne furent expliquées que ces dernières années, la théorie de la solubilité dura, sans être contredite jusqu'en 1949, et fut soutenue par les recherches des Canadiens Denny, Robson et Irvin (1937-1939). Ces auteurs démontrèrent que le fait d'ajouter au quartz de l'aluminium très finement pulvérisé à raison de 1 à 2%, inhibait la production expérimentale de la silice et en diminuait en même temps la solubilité. Cette constatation permit à King (1938) d'affirmer que les minéraux à action protectrice contre la silicose,

et en particulier l'aluminium, doivent leur effet à la capacité d'abaisser la solubilité de la silice, laquelle est d'autant plus sclérogène qu'elle est plus soluble. En 1949, à l'occasion du congrès international sur les pneumoconioses de Münster, la théorie de la solubilité a encore été généralement défendue, et King estima même avoir donné une preuve définitive de sa validité en montrant que la solubilité du quartz finement pulvérisé dans le plasma atteignait des valeurs de 14 mg/ml, tandis que les silicates, beaucoup moins sclérogènes que le quartz, avaient une solubilité bien moindre, de l'ordre de 1 mg/ml.

Théorie de l'action de surface

De 1949 à 1953, la validité de la théorie de la solubilité devait être mise en doute : ce furent Jäger et Seifert qui commencèrent (1949), avec leur «théorie de la matrice» dont il sera question plus loin. Toutefois, celui qui porta le coup le plus sérieux à la théorie de la solubilité fut précisément King qui en avait été jusqu'alors un défenseur convaincu. King et Nagelschmidt ainsi que leurs collaborateurs constatèrent en 1953 que l'injection endotrachéale de silice amorphe chez le rat produisait une réaction fibrotique de loin inférieure à celle produite par l'injection d'une même quantité de silice cristalline, comme la tridymite, la cristobalite et le quartz, bien que la solubilité soit absolument identique. King et Nagelschmidt démontrèrent en outre que le traitement de la poussière de quartz par l'acide fluorhydrique enlevait la couche superficielle amorphe des particules de quartz en mettant à nu le réticule cristallin et en réduisant la solubilité, et qu'en même temps il en augmentait beaucoup la capacité de produire une réaction fibrogène. Cette expérience signifiait que la structure cristalline de la silice libre devait avoir un rôle sclérogène plus important que sa solubilité. Ces découvertes provoquèrent une foule de recherches sur le caractère fibrogène comparé de la silice libre cristalline et de la silice amorphe. Klosterkötter (1953), en développant les recherches commencées par Jötten et Gärtner avec la silice amorphe colloïdale (Aérosil) et en injectant chez le rat par voie endotrachéale ou endopéritonéale, d'autres poussières siliceuses, telles que le gel de silice, l'opale, le flint et le quartz, en plus de certains silicates comme le feldspath et l'hornblende, démontra que l'acide silicique monomère, même à une concentration très supérieure à celle que l'on peut libérer du quartz, n'endommage pas les tissus, tandis que l'aérosil et le gel de silice s'avèrent toxiques, mais non fibrogènes; le quartz et les autres formes cryptocristallines de silice (opale et flint) provoquent, au contraire, une réaction fibrogène qui est d'autant plus massive que le degré d'organisation des molécules de SiO_2 suivant une structure cristalline est plus grand, le maximum étant atteint avec le quartz.

Ces constatations furent interprétées par Gärtner (1953) suivant un concept qui représenta la base de toutes les recherches suivantes, même s'il fut discuté à maintes reprises, et définissait pour la première fois la différence entre silice cristalline et silice amorphe. Suivant Gärtner, le développement des nodules silicotiques hyalins typiques qui sont caractéristiques de la silicose, ne peut être obtenu qu'avec le quartz, c'est-à-dire avec de la silice libre à structure cristalline,

la silice amorphe est responsable seulement d'une réaction fibrosclérotique aspécifique plus ou moins limitée.

L'affirmation de Gärtner, d'après laquelle on n'obtient la véritable silicose qu'avec la silice libre cristalline, a incité Jäger et Seifert (1953) à rappeler l'attention sur leur *théorie de la matrice*, déjà timidement présentée en 1949, suivant laquelle la disposition atomique superficielle de la silice, dans le réticule cristallin du quartz, est susceptible de provoquer une organisation moléculaire particulière des protéines qui viennent en contact avec elle, de façon à produire une nouvelle formation de collagène. Seifert corrobora cette hypothèse par des expériences d'épitaixie, c'est-à-dire de disposition ordonnée de cristaux d'acides aminés ou d'autres substances organiques à la surface cristalline du quartz. La théorie de Jäger et Seifert fut repoussée par les biologistes car il leur parut inadmissible que l'organisation de protéines très complexes, comme le sont les fibres collagènes, pût se produire par de simples phénomènes d'épitaixie sans l'intervention d'éléments cellulaires.

Malgré les nouvelles orientations étiologiques, la théorie de la solubilité, qui avait obtenu l'approbation unanime des savants pendant plus de 30 ans, ne fut pas tout à fait abandonnée, mais on conçut des interprétations qui devaient permettre de la concilier avec les nouvelles connaissances. Holt et Osborn (1953) émirent une théorie que Holt appela, par la suite (1957), «Extended solubility theory», d'après laquelle des petites quantités d'acide silicique dissous par le quartz agiraient sur les molécules de tropocollagène en favorisant la polymérisation, de la même manière que les mucopolysaccharides acides de la substance fondamentale du connectif; la structure cristalline du quartz aurait seulement pour fonction d'inciter les fibroblastes à produire du tropocollagène. Miller et Stöber (1953) proposèrent une interprétation suivant laquelle la responsable de l'action silicotigène serait la couche d'acide silicique, qui se forme sur la surface cristalline par hydratation et qui altérerait les acides aminés de la substance vivante par un échange d'ions d'hydrogène. Holzapfel (1953), en revanche, se déclara convaincu que la réaction fibroblastique de la silicose est provoquée par des altérations du métabolisme et des membranes des cellules à la suite de la formation dans les tissus d'esters glucidiques de l'acide silicique.

Pernis et Vigliani reprirent en 1954 les observations faites par Boselli, Vigliani et Pecchiai en 1949 et 1950, d'après lesquelles il se produisait dans la silicose humaine une augmentation des gamma-globulines dans le sérum et une réaction mésochymopathique diffuse, éventuellement à sièges extra-pulmonaires, et ils commencèrent par des méthodes biochimiques et immunologiques l'étude de la substance amorphe ayant les caractéristiques des gamma-globulines, ce qui faisait le hyalin est composé de fibres collagènes immergées dans une abondante substance amorphe ayant les caractéristiques des gamma-globulines, ce qui faisait soupçonner que quelque processus immunitaire était impliqué dans la pathogénèse de la silicose.

Le 1^{er} programme de recherches de la C.E.C.A. (1956-1959) ⁽¹⁾

Le début du 1^{er} programme de la C.E.C.A. coïncida avec une période de grand intérêt pour les problèmes étiopathogénétiques de la silicose et de désorientation aussi grande parmi les chercheurs : la théorie de la solubilité qui avait commodément couvert notre ignorance pendant 30 ans ayant été détruite, aucune autre ne semblait en mesure d'expliquer l'action sclérogène du quartz et surtout la formation du nodule silicotique hyalin typique.

Les problèmes à résoudre étaient les suivants :

- 1° Quel est le rôle pathogénétique de la structure cristalline de la silice, par opposition à l'action chimique de l'acide silicique dissous?
- 2° L'effet sclérogène du quartz se produit-il par action directe de la silice libre, cristalline ou dissoute, sur les fibres collagènes ou sur les fibroblastes, ou seulement indirectement par la phagocytose du quartz par les macrophages?
- 3° Quel est la composition réelle du nodule silicotique hyalin, que l'on estimait composé jusqu'alors uniquement de macrophages, de fibroblastes et de fibres collagènes?

Il faut dire que les aides financières de la C.E.C.A. aux instituts qui s'occupaient des problèmes fondamentaux de la silicose permirent de faire au cours des trois premières années des progrès plus rapides dans l'interprétation du mécanisme étiopathogénétique de la maladie que pendant les trente années précédentes.

Au sujet de la validité de la théorie de la solubilité, il y eut une longue discussion sur l'action toxique de l'acide silicique monomère au niveau cellulaire ou subcellulaire. Des observations effectuées au microscope électronique (Schlipkötter, Düsseldorf, 1955) sur des granulomes silicotiques, provoqués expérimentalement dans le poumon du rat, avaient, en effet, mis en évidence, dans les macrophages contenant des particules de quartz, des altérations de mitochondries et en particulier un bourrelet qui pouvait être rapporté à l'action de l'acide silicique. On reconnut enfin, par des expériences «in vivo» et «in vitro», que seule la silice haut polymère est toxique pour les cellules, mais que de la poussière de quartz ne se détache pas, «in vivo», assez de silice pour pouvoir polymériser (Kersten et Staudinger, 1956, Klosterkötter, Münster, 1956, Antweiler, Düsseldorf, 1959, Policard et coll., Verneuil, 1959).

Une importante contribution à l'étude du problème a été apportée par Klosterkötter (Münster, 1957), lequel démontra expérimentalement qu'une réaction fibrosclérotique progressive, avec formation de nodules collagéno-hyalins, ne peut être obtenue qu'avec des échantillons de silice cristalline ou partiellement cristal-

(1) Les auteurs qui ont effectué des recherches financées par la C.E.C.A. sont signalés par l'indication de la ville de provenance à côté du nom.

line, tandis que la silice amorphe est simplement toxique ou produit une réaction fibroblastique limitée. Suivant les recherches de Strecker (Göttingen, 1958), l'action fibroblastique de la silice amorphe serait toutefois renforcée dans la mesure où sa superficie est masquée par un lien avec des radicaux alcooliques ou avec le triméthylsilyle, qui permettent une libération lente et progressive des groupes SiOH.

En Afrique du Sud, Engelbrecht (1958) s'attaqua au problème de la dissolution d'acide silicique dans les tissus d'un point de vue opposé, en étudiant l'effet silicogène de la silice cristalline après en avoir diminué la solubilité par un traitement avec des alcalis ou avec de l'acide fluorhydrique, qui enlèvent la couche superficielle plus soluble. Cette couche, comme elle sera définie plus tard par Sakabe et coll. (1960, est représentée par une épaisseur de 300 Å où, par suite du broyage, se produit une désorganisation de la structure cristalline. Ses recherches ont montré que, malgré la solubilité sensiblement inférieure, l'effet silicogène se trouve renforcé au point qu'il est possible de nier l'intervention de l'acide silicique dissous dans la pathogénèse de la silicose.

L'action cytotoxique de la silice

L'action cytopathogène de la silice, mise en lumière par Mavrogordato, par Gye et Purdy, par Gardner et par Kettle, n'avait pas encore été considérée comme phénomène décisif dans la pathogénèse de la silicose. En réalité, de nombreuses recherches «in vitro» avaient été effectuées pour étudier les caractéristiques de la phagocytose de particules siliceuses, mais les résultats plutôt disparates n'avaient pas permis de tirer des conclusions décisives sur la toxicité des poussières silicogènes au niveau cellulaire (Fenn, 1921; Policard et coll., 1929; Kasten, 1939; King, 1947; Buckup, 1950; Myrvik et Fischer, 1951; Policard et Collet, Verneuil, 1953). Marks et coll. (1956) furent les premiers à mettre au point un système de culture «in vitro» de cellules macrophagiques, tirées de l'exsudat péritonéal du cobaye, qui permit d'éprouver l'effet cytotoxique des poussières siliceuses. Il a été démontré que le quartz fluorhydrique et la tridymite ont une toxicité élevée pour les macrophages qui sont détruits à bref délai et qu'il est parfaitement possible d'établir une corrélation entre l'effet toxique «in vitro» et l'action fibrogène «in vivo», et il a donc paru vraisemblable que dans la silicose, le stimulus pour la formation de tissu fibrosclérotique soit représenté par les phénomènes dégénératifs des cellules phagocytantes.

L'affirmation de l'importance décisive et irremplaçable de la phagocytose dans la pathogénèse de la silicose a été corroborée par les démonstrations faites simultanément par Curran et Roswell (1958) et par Pernis et coll. (Milan, 1958) au moyen d'une brillante expérience qui reprend celle de Banting : en introduisant dans les tissus d'animaux de la poussière de quartz renfermée dans des alvéoles avec parois à micropores, de sorte que les liquides des tissus, mais non les cellules, pouvaient entrer dans les alvéoles desquels pouvait sortir l'acide silicique mais non les particules de quartz, on n'obtint autour des alvéoles aucune réaction

réaction fibrotique. Si l'on permettait aux macrophages d'entrer dans les alvéoles, il se développerait autour de ces derniers un dense tissu fibreux.

Les recherches expérimentales «in vivo» furent alors orientées vers l'étude du sort des cellules macrophagiques qui ont phagocyté les particules de quartz: on s'aperçut que les macrophages présentent des phénomènes de caryolyse, de caryorexie et de distension de la membrane cellulaire jusqu'à la lyse, avec dissémination, dans le tissu interstitiel des débris cellulaires et des particules englobées, et d'autre part que les particules siliceuses sont à nouveau phagocytées par d'autres macrophages qui, à leur tour, subissent la nécrose, de sorte que dans le foyer d'accumulation de la poussière se poursuit la destruction de générations cellulaires successives (Levis et Riccio, Turin, 1958; Policard, Verneuil, 1958; Engelbrecht et Paul, 1959; Saffiotti et coll., Milan, 1960).

En même temps des méthodes d'étude «in vitro» furent perfectionnées qui permirent d'étudier l'activité cytopathogène de la silice cristalline sous les différentes formes allotropiques par rapport à la silice amorphe. Marks et Nagelschmidt mesurèrent la toxicité des poussières dans des cultures de macrophages en déterminant l'action déshydrogénasique (réduction du tétrazole) et démontrèrent que la tridymite et la cristobalite sont beaucoup plus toxiques que le quartz, tandis que la silice vitreuse est faiblement toxique et que l'enlèvement de la couche superficielle à structure désorganisée des particules cristallines en renforce l'effet cytotoxique.

Dans le cadre des recherches développées par la C.E.C.A., Vigliani et coll. (Milan, 1959) reprirent les observations des auteurs anglais et, en utilisant des poussières de tridymite et de quartz traité par l'acide fluorhydrique, démontrèrent que les phagocytes, après une période de latence de 1/2 heure à 2 heures, subissent une dégénération vacuolaire: elles perdent leurs expansions cytoplasmiques et se regonflent jusqu'à la rupture de la membrane cellulaire, comme cela se produit dans les cellules où est supprimé le contrôle osmotique de la membrane cellulaire. La couche superficielle cristalline des particules de silice joue un rôle essentiel dans la détermination de l'effet cytotoxique; en effet, le quartz qui n'est pas privé de son manteau amorphe par traitement au HF, peut s'avérer sans toxicité dans des expériences «in vitro», c'est-à-dire d'une durée maximum de 3 à 4 jours. Ces résultats expliquent une grande partie des divergences mises en lumière par les travaux qui ont précédé les recherches de Marks et coll., sur la toxicité du quartz pour les macrophages.

Ces vues ne furent pas partagées par Policard (Verneuil, 1960), lequel affirma que la toxicité au niveau cellulaire n'est pas liée seulement à la structure cristalline superficielle particulière de la silice, mais également à l'action de l'acide silicique dissous: en effet, suivant les recherches de Charbonnier et coll. (Verneuil, 1960), les cristaux d'aluminium phosphaté, avec le même réseau cristallin que le quartz et la cristobalite, ne sont pas sclérogènes, et la *cohésite* (forme particulière de silice cristalline insoluble, obtenue artificiellement) est tout à fait incapable de provoquer une réaction silicotique.

Malgré la divergence de vues de certains chercheurs, on peut affirmer que pendant le 1^{er} programme de recherches de la C.E.C.A., il a été clairement établi que la tridymite, le quartz et en général les formes cristallines de la silice libre sont toxiques pour les macrophages, et que s'il n'y a pas phagocytose des particules de silice de la part des macrophages, la lésion silicotique ne se développe pas.

La théorie immunitaire

Les phases du processus silicotique qui suivent les phénomènes de nécrose cellulaire n'avaient pas encore trouvé un schéma d'interprétation qui tentât de placer la pathogénèse du nodule silicotique sur une base acceptable. Les recherches effectuées dans le cadre de la première tranche des travaux encouragés financièrement par la C.E.C.A., permirent de réaliser une série d'observations qui amenèrent Pernis et Vigliani (Milan) à formuler une hypothèse pathogénétique suivant laquelle, dans le processus histopathologique qui conduit à la formation du nodule silicotique, interviennent des phénomènes de nature immunitaire, probablement non spécifique, dépendant d'une stimulation prolongée du système réticulo-histiocytaire et anticorpopoïétique (Vigliani et Pernis, Milan, 1957).

Les premières observations, qui signalent dans la silicose une réaction mésenchymale protidopoïétique, remontent à 1949, lorsque Vigliani, Boselli et Pecchiai, en appliquant pour la première fois l'électrophorèse à l'étude du sérum chez les silicotiques, démontrèrent chez ceux-ci une fréquente augmentation des gamma-globulines, et virent une réaction mésenchymale protidopoïétique tant dans les nodules silicotiques qu'à distance.

Ensuite, Pernis (Milan, 1953) entama une longue série de recherches destinées à étudier la structure du nodule silicotique, lesquelles trouvèrent leur couronnement en démontrant, par des études chimiques et immunologiques, que la substance amorphe hyaline qui retient les fibres connectives du nodule silicotique, est représentée en grande partie par des gamma-globulines, ce qui donna à penser que la réaction silicotique devait être bien différente d'une simple réaction cicatricielle, où les gamma-globulines sont absentes, et que les gamma-globulines dans le nodule silicotique représentaient des anticorps.

En 1954, Scheel démontra que l'injection intraveineuse, chez le lapin, de particules de quartz préalablement traitées et n'ayant pas un sérum homologue, déterminait dans le sérum de ces mêmes animaux l'apparition d'une agglutinine pour les particules de quartz, avec séro-protéines adsorbées. Ce phénomène, étudié plus complètement par Antweiler et Hirsch (Düsseldorf, 1957) et par Ishinishi et Myazaky (1957), introduisit le concept que le quartz était en mesure de modifier la structure antigène des protéines sériques au point de les transformer en auto-antigènes. Pernis et coll. (Milan, 1959) ont observé que les déterminants antigéniques des gamma-globulines humaines ne sont pas modifiés par suite de l'adsorption sur le quartz; toutefois, il manque encore la preuve qu'il ne se forme

pas éventuellement d'autres déterminants antigéniques; en effet, comme cela sera démontré plus tard, le phénomène de Scheel est déterminé par la formation de facteurs rhumatoïdes, c'est-à-dire d'anticorps anti-gamma-globulines. Ces observations eurent le mérite de faire considérer sur de nouvelles bases le processus pathologique de la silicose et d'orienter les recherches dans le domaine de l'immunologie.

En premier lieu, on rechercha dans le nodule silicotique les cellules qui interviennent dans les réactions immunitaires, spécialement celles qui produisent des anticorps, c'est-à-dire les plasmocytes. La présence de plasmocytes dans la réaction cellulaire provoquée par le quartz avait déjà été signalée par Pecchiai (1949-1950) comme faisant partie de la réaction mésenchymale protidopoïétique accompagnant la silicose, mais elle fut soigneusement étudiée par Mottura et Levis (Turin, 1957), lesquels démontrèrent, par des recherches expérimentales sur le rat, que des éléments de la série plasmocytaire, arrivés ou non à maturité, apparaissent en grand nombre autour du nodule silicotique en formation, dès 1 ou 2 mois après l'introduction de la silice, à la différence des lésions fibrosclérotiques occasionnées par d'autres poussières, dans lesquelles les plasmocytes sont absents ou rares.

On a alors entrepris des recherches pour voir si l'on pouvait découvrir dans le sérum de sujets silicotiques des signes qui prouveraient la présence de processus immunologiques au niveau des lésions dues à la poussière, en plus de l'augmentation générale des gamma-globulines et de l'accroissement des cryo-agglutinines, ainsi que l'avait signalé Saita en 1956. Cappellini et Pernis (Milan, 1958) prouvèrent une augmentation des agglutinines froides antizymosan, et à nouveau Pernis et coll. (Milan, 1959) mirent en évidence une augmentation des immunoconglutinines et l'apparition de facteurs réactifs avec les gamma-globulines humaines, du type des facteurs rhumatoïdes.

L'effet adjuvant du quartz, c'est-à-dire l'effet stimulant sur l'anticorpoïèse, analogue à celui de l'adjuvant de Freund, a été démontré expérimentalement par Pernis et Ghiringhelli (Milan, 1959) et ensuite par Antweiler (Düsseldorf, 1959), par Klosterkötter (Münster, 1959) en présence d'antigènes protéiques. D'autres recherches de Pernis établirent enfin d'intéressantes analogies entre l'action du quartz et celle des endotoxines bactériennes dans la détermination d'une augmentation du pouvoir bactéricide du sérum et de la résistance aux infections ainsi que dans l'activation de la fonction phagocytaire du système réticulo-endothélial.

Suivant la théorie immunitaire de Pernis et Vigliani, la pathogénèse des lésions silicotiques peut être schématisée de la façon suivante : le premier phénomène est représenté par la phagocytose des particules de quartz par les macrophages qui subissent des phénomènes nécrotiques; la lyse des macrophages libère des produits immunologiquement actifs capables de stimuler la réaction des cellules réticulo-endothéliales non différenciées; la réaction cellulaire comprend des éléments

macrophagiques, des fibroblastes et des plasmocytes. Il se forme finalement un tissu fibro-hyalin avec déposition de gamma-globulines, c'est-à-dire d'anticorps, qui soutiennent à leur tour la réaction fibro-sclérotique.

Cette théorie souleva un très grand intérêt, mais tout le monde ne fut évidemment pas d'accord à son sujet: suivant Policard (Verneuil, 1960), par exemple, la lésion silicotique est semblable à une cicatrice du connectif: les phénomènes de nature immunitaire, s'ils existent, seraient tout à fait secondaires et n'auraient pas un rôle déterminant. En dépit de l'attitude critique de certains chercheurs, la théorie dite «immunitaire» servit de base de départ pour les travaux de recherche des années suivantes.

Bilan analytique des travaux encouragés par la C.E.C.A. (2^e programme, 1960-1963)

La pathogénèse de la silicose

Le schéma pathogénétique proposé par la théorie immunitaire, bien qu'étant encore en discussion, a servi à organiser les recherches au titre de la 2^e tranche des travaux financés par la C.E.C.A., en vue notamment de résoudre les questions suivantes :

- 1° Quel est le mécanisme de l'action cytopathogène de la silice cristalline sur les macrophages, et quelle est l'importance de la nécrose des macrophages dans l'évolution du processus silicotique?
- 2° Quel est le rôle de la nécrose des macrophages dans le déclenchement des phénomènes de nature immunitaire qui conduisent à la formation du nodule silicotique?
- 3° Quel est rôle des altérations sérologiques aspécifiques et de l'action adjuvante du quartz et peut-on identifier des anticorps spécifiques dirigés contre le quartz ou contre le tissu pulmonaire?

La nécrose des macrophages

L'étude de l'action cytotoxique du quartz a été effectuée par des observations «in vivo» et «in vitro» et par des recherches de caractère morphologique et métabolique.

Les recherches morphologiques «in vivo» ont été effectuées à l'aide du microscope électronique : les résultats obtenus ont fait l'objet d'un rapport détaillé, fait par Collet et Policard au IV^e congrès international sur les pneumoconioses de Münster (1962). Le mécanisme d'englobement des particules de poussière n'a pas encore été éclairci: il semble se produire par phagocytose (Karrer, 1960); toutefois, sui-

vant Schlipkötter et Lindner (Düsseldorf, 1961), la pénétration du quartz à l'intérieur de la cellule comporterait une fissuration de la membrane cellulaire par effet mécanique. Les particules englobées apparaissent dans le cytoplasme des cellules macrophagiques avec des aspects différents : la silice de condensation, non cristalline, est entourée de formations vacuolaires, claires, ou par une accumulation cytoplasmique (Policard et coll., Verneuil, 1955, 1959, 1962; Klosterkötter et Themann, Münster, 1958); les particules cristallines de quartz seraient par contre libres dans le cytoplasme, sans aucun revêtement (Nemetschek et Lindner, Düsseldorf, 1961). Ces différents aspects ont été interprétés de diverses manières: suivant Collet et Policard (Verneuil, 1962), les formations vacuolaires seraient l'expression de la solubilité de la matière, tandis que l'accumulation cytoplasmique serait due soit à l'effet toxique de la substance, soit à une réaction défensive de la cellule. L'absence de toute formation cellulaire autour des particules de quartz dépendrait, selon Schlipkötter et Lindner (Düsseldorf, 1961), de la toxicité particulière de la silice cristalline qui empêcherait la formation des phagosomes, avec effet de délimitation défensive, soit par activation d'enzymes lytiques, soit par action mécanique. Les altérations régressives provoquées par le quartz sont caractérisées par des renflements du réticule endoplasmique, par l'apparition de gouttelettes osmophiles, par la vacuolisation du cytoplasme et par la dissolution de la membrane cellulaire (Löblich, 1961; Policard et coll., Verneuil, 1962). Suivant Schlipkötter et Lindner (Düsseldorf, 1961), les altérations mitochondriales (renflement, chondriolyse) auraient une grande importance et seraient très précoces, se produisant quand le noyau et le cytoplasme ne présentent pas encore de phénomènes régressifs.

Les recherches «in vitro» ont consisté en observations morphologiques et en déterminations métaboliques, et elles ont permis d'établir qu'il existe, du moins dans ces conditions expérimentales particulières, une sensibilité spécifique à la silice chez les macrophages d'origine histiocytaire. Cette notion a été introduite par l'Américain Kessel qui a étudié pendant un an à la «Clinica del Lavoro» de Milan, en collaboration avec Monaco et Marchisio, la phagocytose du quartz et sa cytotoxicité. Kessel et coll. ont voulu établir si également d'autres poussières, en plus de celle de la tridymite, avaient une toxicité aiguë, au point de pouvoir détruire les cellules macrophagiques en l'espace de quelques heures ou au maximum d'un jour. Les auteurs se sont préoccupés en même temps de voir si également d'autres cellules, capables de phagocyter les particules de silice cristalline, subissaient la même action cytotoxique démontrée pour les macrophages d'origine histiocytaire. Les résultats obtenus après une longue série d'expériences sont extrêmement importants et montrent qu'à l'instar des macrophages d'origine histiocytaire, de nombreuses autres souches cellulaires sont en mesure de phagocyter activement les particules de quartz; toutefois, aucune d'elles ne montre de signes de souffrance. Les leucocytes du sang circulant, tant humains qu'animaux, les granulocytes neutrophiles tirés de l'exsudat péritonéal, les cellules tumorales K.B., les cellules He La, phagocytent, toutes, les particules de silice, mais sont insensibles à son effet cytolytique. Il est donc possible de conclure que les macrophages d'origine histiocytaire sont spécifiquement sensibles à l'action cytotoxique

de la silice cristalline. La résistance des granulocytes à l'action de la silice a été observée également par Fritze et Ulmer (Bochum, 1961). En outre, Erber et coll. (Turin, 1961) ont démontré que les cellules embryonnaires de poulet, tout en étant chargées de particules de quartz phagocytées, présentent une activité normale et peuvent même se reproduire par mitose.

Il n'existe qu'une seule donnée contrastant, apparemment, avec les observations relevées jusqu'ici et qui nécessite un examen approfondi; les fibroblastes de souris, de souche L., cultivés «in vitro» depuis plusieurs générations, sont sensibles à l'action du quartz; elles présentent une vacuolisation du cytoplasme, une pycnose, un arrêt de l'activité prolifératrice (Beck et coll., Düsseldorf, 1963); ces altérations se produisent, toutefois, très tardivement, au 2^e ou 3^e jour d'incubation, tandis que celles des macrophages apparaissent quelques heures et, même dans des conditions expérimentales adéquates, quelques dizaines de minutes après la phagocytose (Vigliani et coll., Milan, 1959, Kessel, 1963).

Les phénomènes régressifs provoqués chez les macrophages par les particules de silice cristalline comportent des altérations de l'activité enzymatique et des échanges métaboliques des cultures cellulaires qui ont été soigneusement étudiés: les premières recherches de Marks et coll. (1959, a-b) sur l'activité déshydrogénasique, de Koshi et coll. (1959) sur la consommation d'oxygène, et de Webster et coll. (1961) sur la cholinestérase et sur la phosphatase acide, ont été suivies des études menées par Kessel et col. (1962), par Klosterkötter (Münster, 1963) et par Comolli et Perin (Milan, 1962), tant sur la consommation d'oxygène que sur la production d'acide lactique. Les altérations métaboliques et enzymatiques mises en évidence sont toutefois un phénomène secondaire, dépendant de la diminution des cellules vitales dans les cultures; selon Comolli et Perin (Milan, 1963), seul le processus de la synthèse protéique semble tout d'abord atteint par l'action de la silice cristalline: en effet, l'incorporation aérobie et anaérobie de la leucine marquée C¹⁴ s'avère complètement inhibée, avant même que n'apparaissent des manifestations morphologiques de souffrance cellulaire, démontrables par coloration à la nigrosine.

Les recherches effectuées «in vitro» ont révélé que la structure superficielle des particules siliceuses joue un rôle spécifique dans la détermination de l'effet cytotoxique: la nécrose des macrophages se produit dans les 24 heures seulement du fait du quartz ou de la tridymite, surtout s'ils sont activés par l'acide fluorhydrique, mais elle ne se produit pas avec la silice amorphe ou avec des particules de silice cristalline (tridymite) revêtue de silice amorphe (Kessel et coll., 1962-1963; Comolli et Perin, Milan, 1962-1963).

Les résultats des recherches effectuées en Angleterre (Marks et coll.) et en Italie (Kessel, Comolli, Erber, etc.) démontrant une toxicité spécifique et puissante de la silice cristalline à l'égard des macrophages cultivés «in vitro», constituent un appui expérimental valable pour la constatation faite à plusieurs reprises «in vivo», d'après laquelle les macrophages qui ont englobé des particules de quartz

se nécrosent, (Gärtner, Policard, Simson et Strachan, Saffiotti etc.). C'est pourquoi on considère étranges et difficiles à interpréter les résultats de Munder et Fischer (Fribourg, 1962) et d'Ulmer (Bochum, 1963) suivant lesquels le quartz et la tridymite n'ont pas d'action cytotoxique sur les macrophages «in vitro», la vitalité des cellules étant mesurée tant morphologiquement qu'au moyen de la détermination de la consommation d'oxygène. Le résultat de ces recherches tient peut-être aux différentes conditions expérimentales réalisées ou encore au mode de préparation de la poussière. Certaines préparations de quartz sont moins actives que d'autres, et l'activation par l'acide fluorhydrique n'est pas toujours parfaite. Que de tels inconvénients aient pu se produire au cours des expériences de Fischer et d'Ulmer, c'est ce que prouve le fait que Fischer (Bochum, 1963), en prolongeant l'expérience au delà de 6 heures, aurait réussi à observer une réduction initiale, due au quartz, de la consommation d'oxygène des cultures cellulaires.

Le comportement des macrophages humains à l'égard de la silice cristalline a été étudié également par la technique des fenêtres cutanées, proposée par Rebuck et Crowley (1955): Leder et Nicolas (Heidelberg, 1963) et Fritze (Bochum, 1963) ont étudié l'effet du quartz et de la tridymite fluorhydrique sur les macrophages qui interviennent dans la réparation des petites érosions cutanées; ces cellules semblent être insensibles à l'action des particules siliceuses qu'elles phagocytent. Cette méthode d'étude est cependant susceptible d'être approfondie ou modifiée et ne permet pas, pour le moment, de tirer des conclusions définitives. D'autre part, Klosterkötter (Münster, 1963), en étudiant l'action des poussières sur les macrophages «in vivo», sur l'épiploon du rat, a confirmé l'intense cytotoxicité du quartz et, en outre, l'absence d'effet d'autres poussières prises à titre de comparaison.

Hypothèses sur le mécanisme de l'effet cytotoxique de la silice

Si presque tous les chercheurs sont désormais unanimes à estimer que la nécrose des macrophages représente le phénomène initial et obligatoire de la réaction silicotique, le mécanisme par lequel l'effet cytopathogène du quartz se manifeste demeure toutefois inconnu.

Une première contradiction apparaît avec la définition du rôle joué par la structure cristalline de la silice; les recherches menées «in vitro» semblent indiquer que l'action cytotoxique est liée spécifiquement au quartz et aux autres formes allotropiques de la silice cristalline, mais il existe des courants de pensée qui répugnent à nier complètement une action pathogène de la silice amorphe, en s'appuyant néanmoins sur des hypothèses différentes.

Comme nous l'avons indiqué, Policard (Verneuil, 1960-1964) continue à penser que la libération d'acide silicique au niveau endocellulaire est déterminante pour l'effet cytotoxique, indépendamment du fait que les particules siliceuses aient ou n'aient pas une structure cristalline.

En revanche, Thomas (Göttingen) soutient une théorie, formulée en 1959, qui exclut l'action de l'acide silicique dissous, mais prend cependant en considération également la silice non cristalline : cette théorie, dite théorie du *contact*, reconnaît qu'il y a à l'origine de la silicose, la nécrose des cellules macrophagiques, déterminée par un contact, endocellulaire, avec des particules de bioxyde de silicium (amorphes ou cristallines), constituées par des tétraèdres SiO_4 , à condition que les atomes de surface, hydratés pour former des groupes silanoliques SiOH , soient libres. Suivant Bergmann et coll. (1962), l'effet toxique dépendrait de la particulière avidité des groupes silanoliques pour les protéines.

Les observations expérimentales à l'appui de la théorie du contact sont dues surtout à Strecker (Göttingen, 1962-1963), qui a démontré que la libération d'acide silicique au niveau cellulaire n'est pas toxique. En effet, la phagocytose de particules d'aluminium oxyde revêtu de strates de silice entraîne la libération endocellulaire d'acide silicique en quantité supérieure à celle que l'on constate après phagocytose de quartz; elle n'est toutefois pas dépourvue d'effet sur la cellule. Strecker (Göttingen) a mis au point une méthode pour mesurer quantitativement l'importance de la réaction prolifératrice qui suit la nécrose des macrophages, en bloquant les mitoses en métaphase avec la colchicine et en comptant les cellules en phase prolifératrice ainsi mises en évidence. Il a pu démontrer que la disposition tétraédrique des groupes SiO_4 est essentielle pour déterminer une réaction prolifératrice; en effet, la stisovite, ordonnée cristallographiquement d'après le nombre de coordination 6, s'avère complètement inerte, tandis que d'autres formes de silice, à disposition tétraédrique, y comprise la cohésite naturelle, tout à fait insoluble, seraient responsables de la réaction cellulaire caractéristique qui prélude à la néoformation de connectif et à l'hyalinisation. En masquant la surface des particules siliceuses par une couche d'aluminium-oxyde-hydraté, même monomoléculaire, toute réaction serait bloquée.

Ces points de vue, qui ne dénie pas une véritable action silicogène à la silice amorphe, contrairement aux résultats de l'expérimentation «*in vitro*» qui reconnaissent une action spécifique cytopathogène à la silice cristalline, méritent d'être discutés ultérieurement à la lumière de nouvelles découvertes expérimentales.

Pour l'instant, les chercheurs de la C.E.C.A. sont tombés d'accord sur les points suivants: 1° la nécrose des macrophages se produit du fait de la silice cristalline, 2° la nécrose des macrophages *semble* être spécifiquement due à la silice cristalline, 3° la nécrose des macrophages représente un phénomène décisif pour le développement de la silicose; 4° en évitant la nécrose des macrophages, on bloque également l'évolution typique du granulome silicotique. Toutefois, l'accord est limité lorsqu'on se réfère à la silice cristalline, en utilisant comme ci-dessus le verbe *sembler*, particulièrement souligné, pour laisser en suspens tout jugement définitif.

Il reste enfin à établir quels sont, en réalité, les phénomènes déterminés par la présence des particules siliceuses dans le cytoplasme des cellules macrophagiques,

qui conduisent à la lyse cellulaire. Vigliani et Pernis (Milan) avaient pensé dans un premier temps (1959) à une activation du complément; en effet, la lyse des macrophages peut être inhibée par des substances qui inactivent le complément, comme 48/80, le glutathion réduit, le T.A.M.E.; les altérations des macrophages qui ont phagocyté le quartz sont morphologiquement identiques à celles des cellules mises en contact avec le sérum anticellulaire spécifique; la troisième fraction du complément est une estérase, et Baumann (1955) avait démontré que le quartz était capable d'activer l'estérase pancréatique. L'idée de l'activation du complément était soutenue aussi par Fischer (Francfort), mais Kessel et coll. (1962) ont pu observer que la lyse des macrophages par le quartz se produit également en l'absence de compléments. Selon Klosterkötter (Münster, 1964), la lyse des macrophages dépendrait étroitement des propriétés physiques de la silice cristalline qui agirait en vertu de ses qualités de semi-conducteur. Le quartz se comporterait donc comme producteur d'électrons, lesquels interviendraient dans les systèmes oxydo-réducteurs du métabolisme cellulaire en provoquant, en définitive, la mort de la cellule. Klosterkötter a pu, en effet, démontrer que l'activité métabolique des cellules macrophagiques, mesurée par la détermination de l'acide lactique produit, est bloquée par le quartz avec une rapidité et une intensité plus grandes, lorsque les particules siliceuses ont été soumises aux rayons X qui augmentent de plus de 10 fois l'émission d'électrons.

Une autre hypothèse, qui a été reprise dans les études de nombreux chercheurs, admet au contraire que la dissolution des macrophages est le résultat de l'activation d'enzymes lytiques, provoquée directement par le quartz ou indirectement au moyen du blocage de leurs inhibiteurs (Vigliani et coll., Milan, 1960; Marasas et coll., 1960; Kessel et coll., 1962). En effet, la lyse des macrophages est inhibée «in vitro» par les basses températures, alors qu'elle se produit d'autant plus rapidement que les cellules se trouvent dans des conditions métaboliques optimales (Kessel et coll., 1962). Les recherches effectuées jusqu'à présent pour vérifier ces hypothèses ont donné des résultats discordants et peu significatifs : on sait depuis longtemps que certains enzymes peuvent être adsorbés à la surface du quartz et être ainsi inhibés comme la phosphatase acide et alcaline (King et coll., 1953), l'estérase et la lipase (Baumann, 1955), et la cytochromo-C-déshydrogénase (Marks et Nagelschmidt, 1959). Des recherches plus récentes (Daniel-Moussard, Verneuil, 1961) montrent que l'activité de phosphorylation de mitochondries isolées «in vitro» est également inhibée par le quartz. Enfin, des observations histochimiques ont été faites sur des macrophages cultivés «in vitro» et incubés en présence de quartz et de tridymite. Après les tentatives infructueuses de Webster et coll. (1961) et de Rilke et Kessel, qui ne parvinrent pas à mettre en évidence une activité phosphatasique ou d'autres estérases chez les macrophages incubés «in vitro» avec de la tridymite et du quartz, probablement à cause de conditions expérimentales ou techniques, insuffisamment appropriées pour révéler le phénomène étudié, le problème a été posé sur de nouvelles bases par Harington et Allison (1964). Ces derniers ont étudié les effets de la phagocytose de poussières siliceuses, de carragénine et de poussières inertes sur des macrophages péritonéaux de cobaye cultivés «in vitro», par observation micro-

scopique en contraste de phase, à interférence et en champ obscur, et en appliquant des méthodes histochimiques. D'après Harington et Allison, toutes les poussières suivent les étapes normales du mécanisme de la phagocytose et sont donc recueillies dans une formation phagosomique, délimitée par une membrane qui est immédiatement entourée par les lysosomes, lesquels accourent par des mouvements browniens et versent leur contenu enzymatique dans le sac phagosomique contenant la particule de poussière. Deux lysozymes ont été étudiés histochimiquement: la phosphatase acide et les indoxyle-acétato-estérases. Lorsque le phagosome contient des bactéries, des poussières inertes de charbon ou de diamant ou d'autres substances, ces enzymes demeurent rassemblés à l'intérieur de la membrane phagosomique. Par contre, quand il contient des particules de silice cristalline ou amorphe, ou des particules de carragénine, les enzymes se répandent du phagosome dans tout le cytoplasme du macrophage qui se détruit lui-même. Suivant Harington et Allison, ce phénomène indiquerait que la toxicité de la silice dépend des altérations particulières qu'elle provoque dans la membrane phagosomique en la rendant perméable aux enzymes lytiques de provenance lysosomiale qui y sont recueillis, lesquels en se répandant dans la cellule, en provoquent la mort. Cela se produirait indifféremment avec la silice cristalline ou avec la silice vitreuse et dépendrait de l'effet perméabilisant exercé sur les membranes lipoprotéiques de l'acide siliceux. Cette conception paraît logique et sérieuse, encore que, pour l'instant, la nature exacte des altérations au niveau de la membrane phagosomique soit encore discutée.

Conséquences de la nécrose des macrophages

L'évolution du granulome macrophagique déterminée par l'introduction du quartz dans les tissus comprend des phénomènes tout à fait aspécifiques comme la prolifération fibroblastique et la néoformation de collagène qui résultent de tout stimulus lésionnel des cellules (Ross et Bénédict, 1961) et des phénomènes ayant des caractéristiques spécifiques pour la silicose, comme la participation de plasmocytes et le dépôt de substance hyaline contenant des quantités élevées de gamma-globulines qui revêtent une signification immunologique particulière. On ne sait pas encore quels sont les facteurs qui déterminent, d'une part, la différenciation morphogénétique des cellules mésenchymales du point de vue fibroblastique, la prolifération fibroblastique et enfin la production de fibres collagènes, d'autre part, la prolifération de plasmocytes et le dépôt de gamma-globulines.

Les recherches effectuées dans le cadre du 2^e programme de la C.E.C.A. ont essayé d'éclaircir ce problème en prenant en considération tant la néoformation de collagène que la réaction immunitaire. La néoformation de collagène semble être liée à la phagocytose des particules de poussière par les macrophages et à leurs modifications plus ou moins évidentes, jusqu'à la destruction cellulaire. Également, dans la guérison de blessures aseptiques, la néoformation de fibres collagènes est toujours précédée par la rapide apparition de granulocytes et de macrophages dans la lésion et par la destruction de nombre de ces cellules. Il

s'agirait, dans la silicose, d'un phénomène biologique général consécutif à toute destruction importante de cellules. On ignore encore quelles sont les substances qui, libérées par les macrophages, entraîneraient la différenciation cellulaire du point de vue fibroblastique et l'activité fibrillopoïétique des fibroblastes. Ces substances pourraient être des polypeptides basiques, semblables aux histones (Fischer, Francfort, 1963), ou des acides nucléiques (Vigliani et Pernis, Milan, 1963). Harington (1963) estime qu'il s'agit de lipides et de lipoprotéines, étant donné que dans les lésions silicotiques, on observe un contenu élevé de lipides (Clerici et Pernis, Milan, 1957), de phospholipides et de lipoprotéines (Fallon, 1937, Marks et Marasas, 1960, Collet et Daniel-Moussard, Verneuil, 1961; Baily et coll., 1963). Toutefois, une telle hypothèse semble peu acceptable car il n'a pas été possible de reproduire des lésions similaires à celles de la silicose par l'inoculation expérimentale des substances lipidiques extraites de nodules silicotiques (Daniel-Moussard, 1961).

La prolifération des fibroblastes et l'activité fibrillogénétique ont été examinées au microscope électronique : les fibroblastes présentent des poches ergastoplasmiques dilatées, en connexion avec la synthèse de tropocollagène qui est organisé en fibrilles à l'extérieur de la cellule (Collet et Policard, Verneuil, 1962; Bairati, Milan, 1963). L'accroissement du collagène s'accompagne de l'apparition de grosses cellules de type épithélioïde, probablement pas entièrement différenciées, qui ont des caractéristiques intermédiaires entre les phagocytes (corps inclus, nombreux lysosomes) et les fibroblastes, du fait de la présence de nombreuses lames ergastoplasmiques, identiques à celles qui se trouvent dans les fibroblastes en activité fibrillogénétique.

Les fractions protéiques de la substance fondamentale (collagène, élastine) ont fait l'objet d'études dans différentes conditions expérimentales (Mosinger et coll., Marseille, 1960, a-b; Strecker et coll., Göttingen, 1964), mais on n'a pas observé de phénomènes, imputables à l'action des poussières siliceuses, qui permettent de différencier la réaction fibroproductive de la silicose et la réaction commune à tous les stimuli lésionnels.

L'étude de la substance fondamentale du connectif a révélé que, pendant la phase de prolifération des fibroblastes, la concentration des mucopolysaccharides s'accroît, avec stimulation de l'incorporation de soufre. Lorsque commence la néoformation de collagène, la synthèse des mucopolysaccharides se réduit, mais leur concentration demeure sensiblement plus élevée par rapport aux conditions normales (Daniel-Moussard et Quesson, Verneuil, 1961). Comparativement à d'autres stimuli, on constate que la nécrose des macrophages occasionnée par le quartz provoque une augmentation beaucoup plus marquée de la synthèse des mucopolysaccharides acides (Hauss et coll., Münster, 1963). Cette observation serait confirmée par celle révélant que, dans les poumons silicotiques, il existe un contenu plus élevé de mucopolysaccharides, avec un rapport normal acide hyaluronique-chondroïtine-sulfate (Buddecke et Ruff, Lüchtenstein-Tübingen, 1963).

LES PHÉNOMÈNES IMMUNITAIRES

Considérations générales

L'intervention de phénomènes de nature immunitaire dans la pathogénèse de la silicose mise en lumière par Vigliani et Pernis en 1957 a été étudiée par la suite. La participation des plasmocytes dans le nodule silicotique a été mise en discussion par Rüttner (1960) parce qu'il ne semblait pas justifié d'identifier ces cellules uniquement en se basant sur la coloration élective avec de la pyronine. L'observation ultramicroscopique a pourtant confirmé l'intervention dans la réaction silicotique de plasmocytes par une activité protidopoïétique (Policard, Verneuil, 1959; Schlipkötter et Lindner, Düsseldorf, 1961). Des recherches plus récentes ont été effectuées par la méthode de l'immuno-fluorescence (Vigliani et Pernis, Milan, 1962; Pernis, Milan, 1963) et ont permis de démontrer définitivement que les éléments de la série plasmocytaire font partie de la composante cellulaire du nodule silicotique humain et produisent activement des gamma-globulines.

La présence de plasmocytes indique une intense stimulation du système anticorpoïétique : des phénomènes de ce type sont encore plus évidents au niveau des ganglions lymphatiques satellites des régions où est localisée la lésion silicotique (Mottura et Levis, Turin, 1958; Governa et Mollo, Turin, 1961); l'examen au microscope électronique montre que la population cellulaire de ces ganglions lymphatiques, même en l'absence de silice, est modifiée par l'apparition de nids de plasmocytes en prolifération (Bairati et coll., Milan, 1963, a-b).

Le dépôt de gamma-globulines dans le hyalin silicotique humain a été définitivement confirmé par l'application des méthodes d'immuno-fluorescence, qui montrent une fixation élective, dans la substance hyaline des nodules silicotiques, en section histologique, d'anticorps fluorescents antigamma-globulines (Vigliani et Pernis, Milan, 1962).

Par les méthodes d'immuno-fluorescence, il a été enfin possible de démontrer que les gamma-globulines précipitées dans le hyalin silicotique fixent aussi bien le facteur rhumatoïde humain que le complément du sérum frais de cobaye, ce qui amène à penser que ces gamma-globulines sont dans un état d'agrégation et donc, très probablement, sous forme d'ensembles antigène-anticorps (Pernis, Milan, 1963). En définitive, l'évolution de la lésion silicotique selon la théorie immunitaire peut être schématisée comme suit (fig. 16, p. 64).

Reste à savoir si dans la silicose interviennent des anticorps ayant des caractères de spécificité à l'égard d'antigènes déterminés. D'après Vigliani et Pernis (Milan), différentes possibilités compatibles entre elles existent: 1) Les macrophages libéreraient des antigènes phagocytés préalablement: à l'appui de cette

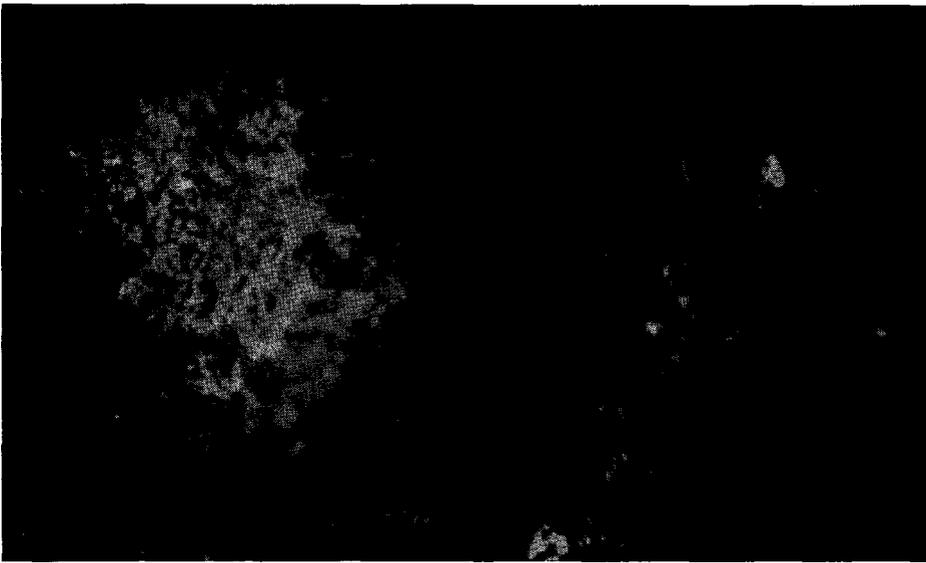
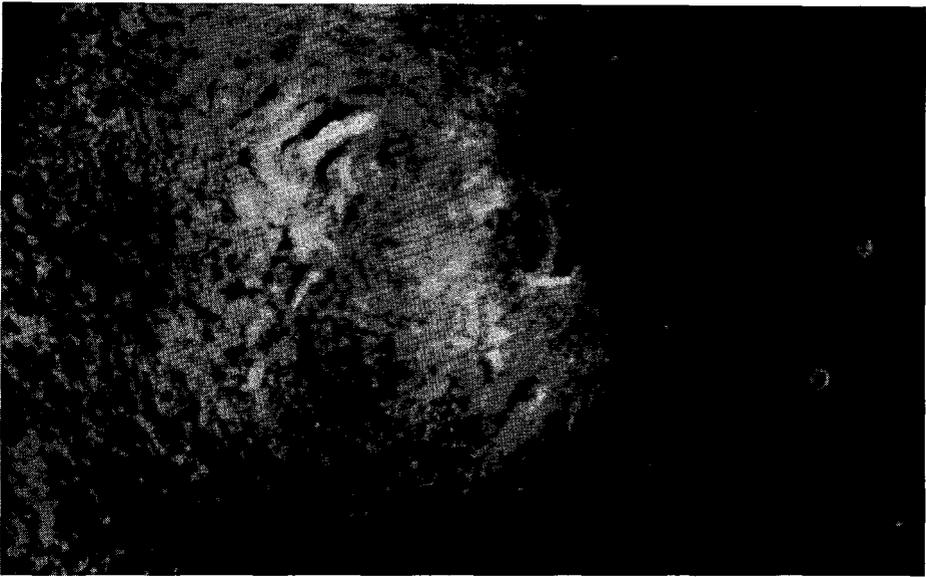


Fig. 15 – Mise en évidence de gamma-globuline dans l'hyalin d'un nodule silicotique pulmonaire humain par la méthode de l'immuno-fluorescence. L'image fluorescente est due à la fixation élektive d'anticorps anti-gamma-globulines humaines conjugués à la fluoréscéine par les gamma-globulines présentes dans la lésion silicotique (x80).

hypothèse, il y a les observations de Müller, Ruchholtz et coll. (Münster, 1964), qui démontrent une accumulation d'antigènes injectés par voie parentérale (sérum-albumine bovine marquée H3), dans des poumons de rats exposés à l'inhalation de poussière de quartz, comparativement à des animaux exposés

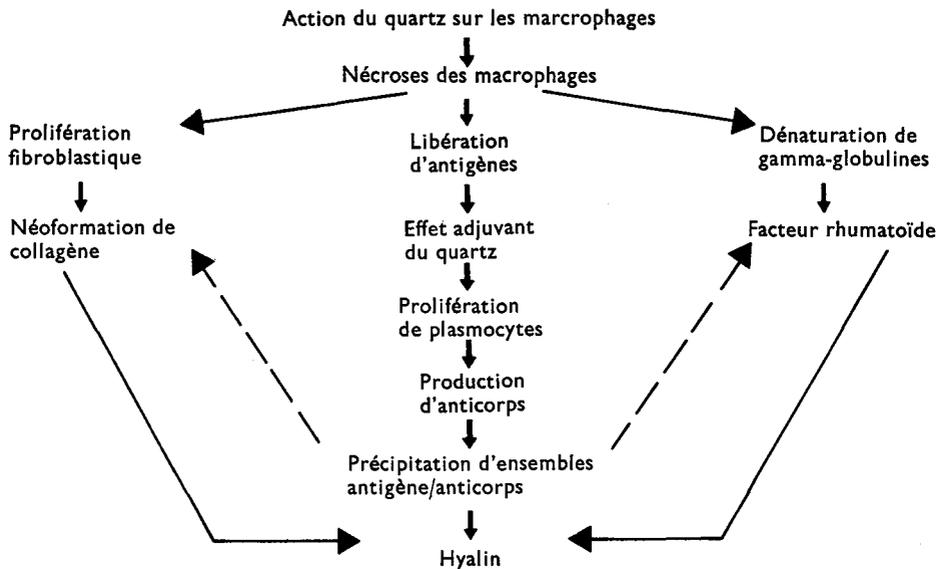


Fig. 16 – Protection contre l'action cytotoxique de la silice sur les macrophages «in vitro».

à des poussières inertes. 2) Les macrophages transmettraient des informations antigéniques sous forme d'ensembles antigène-ARN (Fishman, 1963): en effet, il est possible de transférer une information antigénique, assumée préalablement par les macrophages soumis ensuite à la cytolyse avec le quartz (Governa, Turin, 1963). 3) Les macrophages libéreraient des substances à caractéristiques d'auto-antigènes; cela se produit fréquemment à la suite de la nécrose cellulaire (Licht, 1964). 4) La nécrose des macrophages libérerait des substances ayant un effet adjuvant : en effet, dans les ganglions lymphatiques de lapin, après injection dans la région dépendante d'extraits de cultures de macrophages, traités au quartz, on observe une importante prolifération de cellules lymphoïdes et d'éléments de la série plasmocytaire (Governa et Mollo, Turin, 1962). Toutes ces différentes hypothèses ont donné lieu à de nombreuses recherches qui peuvent être décrites comme suit :

Recherche d'anticorps dirigés contre le quartz

L'hypothèse suivant laquelle le quartz lui-même ou l'acide silicique dissous par ce dernier, à différents degrés de polymérisation, agirait comme antigènes ou comme haptènes en se combinant à des constituants de l'organisme, était apparue assez vraisemblable. Par contre, les recherches effectuées sur le cobaye par la technique de l'anaphylaxie cutanée passive (Voisin et coll., Paris, 1961), ont conduit à exclure cette éventualité.

Recherche d'anticorps contre les antigènes produits par le quartz

Une deuxième hypothèse est que le quartz provoque la formation d'auto-antigènes par adsorption et dénaturation de fractions séro-protéiques : cette hypothèse explique aussi bien le phénomène d'agglutination du quartz observé par Scheel que la présence dans le sérum d'anticorps antigamma-globulines, et donc de facteurs rhumatoïdes. En réalité, les particules de quartz adsorbent certaines gamma-globulines (Pernis et Battigelli, Milan, 1955; Pernis, Clerici et Ghezzi, Milan, 1959; Licht, 1960), en plus de différentes fractions, parmi lesquelles certains composants de complément (Ardoino et coll., 1961). L'adsorption sur la surface du quartz ne modifie pas les propriétés antigéniques pré-existantes des gamma-globulines humaines (Pernis, Clerici et Ghezzi, Milan, 1959), mais il est possible que de nouveaux déterminants soient révélés et rendus antigéniquement actifs. Ce mécanisme est invoqué pour expliquer la production de facteurs rhumatoïdes, de véritables auto-anticorps antigamma-globulines, que l'on vérifie expérimentalement par l'injection endotrachéale ou intraveineuse de quartz. Ce phénomène a été démontré chez le lapin (Pernis, Vigliani, Heuer, et Cavagna, Milan, 1963, Mosinger, Marseille, 1963), mais il n'a pas été obtenu chez le cobaye et le rat (Schroeder et coll., Bochum, 1962). Chez le lapin, on observe précocement, dans les dix premiers jours après l'inoculation du quartz, tant par voie endotrachéale que par voie intraveineuse, l'apparition d'un facteur rhumatoïde qui a pour caractéristique de réagir de préférence, à titre élevé, avec les gamma-globulines humaines et seulement à titre plus faible avec les gamma-globulines autologues. Ce fait, apparemment paradoxal, se superpose à celui que l'on observe avec l'inoculation de gamma-globulines autologues faiblement dénaturées (Milgrom et Witebsky, 1960) et s'explique en admettant que les gamma-globulines de lapin, une fois dénaturées, mettent en évidence un déterminant antigénique analogue à l'un de ceux qui sont propres aux gamma-globulines humaines.

On peut donc affirmer, en partant de ces faits, que le quartz venu en contact avec les gamma-globulines, tant «in vivo» qu'«in vitro», comme l'avait prouvé Scheel, provoque par dénaturation modérée de la molécule protéique la formation d'auto-anticorps antigamma-globulines. L'agglutination des particules de quartz recouvertes de protéines sériques, mise en évidence par Scheel au moyen de sérums de lapin après injection par voie intraveineuse de poussière de quartz, s'explique comme un phénomène qui met en lumière l'existence d'un facteur rhumatoïde; il convient d'interpréter de la même façon les réactions d'agglutination des particules de quartz, semblables au phénomène de Scheel, obtenues avec des sérums de sujets atteints de silicose et également d'autres formes morbides (Klosterkötter, Münster, 1962, a-b).

L'étude des phénomènes précités a conduit à étudier la présence de facteurs rhumatoïdes dans la silicose humaine; il a été possible de démontrer que, dans le sérum des sujets atteints de silicose, on peut déceler l'existence, avec une fréquence notable d'environ 26%, d'un facteur rhumatoïde à titre élevé, qui

se différencie du facteur propre à la maladie rhumatoïde parce qu'il réagit surtout avec les gamma-globulines homologues et non pas avec les gamma-globulines hétérologues de lapin (Vigliani et coll., Milan, 1963). Dans certains cas, on décèle des composants à constante de sédimentation différente : 4S, 7S, 11S et 19S, qui peuvent former des ensembles solubles (Vigliani et coll., Milan, 1963).

La production de facteurs rhumatoïdes dans la silicose humaine a posé le problème de savoir si ce phénomène peut être rapporté à la dénaturation de gamma-globulines venues en contact avec la surface des particules de quartz comme cela se produit expérimentalement, ou s'il est entretenu également par la formation continue d'ensembles antigène-anticorps qui précipitent dans les nodules silicotiques en voie d'évolution, avec le même mécanisme que celui enregistré dans les cas d'immunisation prolongée. Chez l'homme, ce dernier mécanisme est plus probable. Quoi qu'il en soit, il faut souligner que la plus grande partie du facteur rhumatoïde semble se localiser dans le poumon.

Recherche d'anticorps dirigés contre le tissu pulmonaire

Une série d'examen ont été consacrés à la recherche d'auto-anticorps anti-pulmonaires qui pourraient être produits à la suite de l'action lésionnelle du quartz sur le tissu pulmonaire. Les études que l'on a effectuées en utilisant comme antigène des fractions d'extrait pulmonaire différemment purifiées ont toujours donné un résultat négatif (Klosterkötter, Münster, 1959; Licht, 1960; Palmhert et Webster, 1962). Des chercheurs étrangers à la C.E.C.A. (Kahlmann et coll., 1962) ont pu démontrer, au contraire – par l'application de la méthode de Steffen de la consommation de gamma-globulines à l'égard du tissu pulmonaire humain – qu'il y a, dans le sérum des sujets silicotiques, des gamma-globulines à une fréquence élevée capables de réagir avec le tissu pulmonaire et représentant probablement des auto-anticorps anti-pulmonaires.

Des recherches ultérieures (Kahlmann, 1963) ont montré qu'il existe dans le poumon d'animaux rendus silicotiques des antigènes qu'on ne décèle pas dans le poumon des animaux normaux et que chez les rats auxquels du quartz a été injecté par voie endotrachéale on trouve, en cercle, des auto-anticorps anti-pulmonaires.

Phénomènes de stimulation aspécifique du système réticulo-histiocytaire et anticorpopoïétique

Les phénomènes de nature immunitaire qui caractérisent la silicose sont surtout non spécifiques, c'est-à-dire non liés à une fonction antigénique déterminée, et sont l'expression d'une stimulation prolongée du système réticulo-histiocytaire et anticorpopoïétique. L'étude de ces phénomènes, entreprise au cours de

la première tranche des travaux financés par la C.E.C.A., a été ensuite poursuivie.

L'augmentation de la fraction gamma-globulinique dans le sérum a été de nouveau confirmée, tant chez l'homme (Jarry et coll., Paris, 1962), que chez les animaux d'expérience (Carbonara, Louvain, 1962; Mosinger, Marseille, 1963, a-b).

L'étude des facteurs qui réagissent avec le zymosan a été étendue à la properdine, qui existe à haute dose dans le sérum de sujets atteints de silicose (Jarry et coll., Paris, 1962).

L'action adjuvante du quartz vis-à-vis de l'anticorpopoïèse a ensuite été vérifiée et reconnue semblable à celle de l'adjuvant de Freud (Gärtner et Licht 1961; Rilke et coll., Milan, 1963). Les observations expérimentales sont en rapport avec les recherches destinées à étudier la réaction anticorporelle chez des sujets atteints de silicose et soumis à des vaccinations : d'après Levis (Turin, 1961), la production d'anticorps après vaccination antityphoïdique et antitétanique serait plus marquée que chez des sujets normaux. Également, l'action adjuvante semble indirecte du fait de la nécrose des macrophages; en effet, les recherches de Mollo et Governa (Turin, 1961) montrent que les produits de la lyse des macrophages provoquent une hyperplasie plasmocytaire.

La stimulation du système réticulo-endothélial a été observée expérimentalement par Antweiler (Düsseldorf, 1961), Rilke et Pernis (Milan, 1961) et Klosterkötter (Münster, 1963) : l'administration de tridymite par voie intraveineuse provoque une hyperplasie et hypertrophie des histiocytes graduelle et durable suivie d'une prolifération de plasmocytes : le phénomène est semblable à celui qu'on observe dans les infections chroniques et se différencie des manifestations de stimulation du S.R.E. obtenues avec d'autres substances (endotoxines, charbon, etc.) qui sont plus transitoires et non liées à la prolifération cellulaire (Rilke et Pernis, Milan, 1961).

Un phénomène intéressant, dû à l'action du quartz au niveau des cellules réticulo-histiocytaires, a été observé par Fritze et coll. (Bochum, 1963, a-b): l'injection intraveineuse de silice cristalline provoque chez le lapin, après une période de latence de 2 heures, une élévation de température, avec les caractéristiques de la fièvre provoquée par les endotoxines bactériques; cela est probablement dû à la libération d'endotoxines déposées préalablement dans les cellules macrophagiques qui se dissolvent du fait du quartz; si les animaux soumis à l'expérience ont été rendus tolérants vis-à-vis des endotoxines par des inoculations répétées de ces substances, après l'introduction du quartz, l'état de tolérance reste interrompu.

Dans l'état actuel des recherches, il semble donc qu'on puisse affirmer que, dans la pathogénèse de la silicose, interviennent des phénomènes de nature

immunitaire, caractérisés par une stimulation aspécifique du système réticulo-histiocytaire et anticorpopoïétique ainsi que par la précipitation d'ensembles antigène-anticorps dans les formations hyalines du nodule silicotique.

Les différents chercheurs ne sont pas encore tombés d'accord sur le rôle exercé par ces phénomènes et, même, certains estiment qu'ils sont tout à fait secondaires (Policard et coll., Verneuil, 1960); il semble donc raisonnable d'admettre que la formation d'ensembles antigène-anticorps et l'état de réactivité immunologique particulière contribuent à conférer aux lésions silicotiques le caractère de progressivité qui en définit la nature maligne.

LA PATHOGÉNÈSE DE LA PNEUMOCONIOSE DES MINEURS DE CHARBON

Le mécanisme pathogénique de la pneumoconiose des mineurs de charbon apparaît différent de celui de la silicose pure, l'agent étiologique étant constitué par une poussière inerte, la poussière de charbon, dans laquelle la silice libre se trouve en proportion limitée, de 0,5 à 2%. Le problème se complique du fait que, souvent, dans les bassins charbonniers où les roches encaissantes ont une teneur élevée en quartz, on assiste à une superposition d'images pathologiques pouvant se rapporter à la silicose et dues à l'inhalation non seulement de poussières de charbon, mais aussi de poussières dont la teneur en silice est prédominante. C'est pourquoi certains auteurs, surtout en Allemagne, estiment que la pneumoconiose des mineurs de charbon est, en dernière analyse, une forme particulière de silicose qu'ils définissent par le terme d'antracosilicose (Rüttner, 1950-1951; Di Biasi, 1951, Lavenne, Hasselt, 1951).

Les plus grands efforts pour définir la pneumoconiose due à la poussière de charbon, par rapport à la silicose, ont été accomplis en Angleterre.

Les auteurs anglais distinguent une pneumoconiose simple des mineurs de charbon et une pneumoconiose compliquée. La forme simple est caractérisée par la dissémination dans le poumon de lésions focales (coal nodule) déterminées par le dépôt de la poussière de charbon au niveau des bronchioles respiratoires, surtout des bronchioles de deuxième ordre, lesquelles, en se dilatant, produisent les formations vésiculaires caractéristiques de l'emphysème focal (Heppleston, 1953, 1955; Gough et Heppleston, 1960).

En d'autres termes, la lésion pneumoconiotique élémentaire est représentée par un tissu fibreux – dans lequel est recueillie la poussière de charbon – placé irrégulièrement autour des bronchioles respiratoires dilatées. Dans les coupes en série, elle prend un aspect étoilé avec des ramifications qui s'insinuent et entourent les espaces aériens pseudo-vésiculaires, dus à la dilatation des bronchioles respiratoires (Heppleston, 1955).

Le degré d'emphysème focal qui accompagne le «coal nodule» varie d'un cas à

l'autre et peut parfois être assez grave pour que les canaux alvéolaires soient comprimés et obstrués (Gough et Heppleston, 1960). Le mécanisme au moyen duquel se produit l'emphysème focal semble dû à l'atrophie et au durcissement de la paroi bronchiolaire, laquelle ne serait plus soumise aux mouvements de contraction et de raccourcissement qui accompagnent l'expiration et serait donc soumise à la dilatation (Heppleston, 1954).

Par rapport au nodule silicotique, le «coal nodule» se distingue donc par la plus grande quantité de poussière contenue, par la faible réaction fibrosclérotique et par la présence des formations d'emphysème focal (Gough, 1947, Heppleston, 1947), lesquelles font défaut dans la silicose, probablement parce que le développement graduel de la lésion silicotique et la néoformation continue de collagène, tout en provoquant un rétrécissement de la lumière bronchiolaire, déterminent une dislocation des tissus environnants.

La pneumoconiose simple des mineurs de charbon se présente radiologiquement comme une dissémination d'opacités en forme de points; elle ne provoque pas d'altérations de la fonction respiratoire et ne compromet pas la capacité de travail. C'est donc une simple pneumoconiose de dépôt due à l'accumulation de plusieurs grammes, parfois de dizaines de grammes, de poussière de charbon ayant un effet purement mécanique sans caractères spécifiques. En effet, des altérations semblables ont été décrites chez des sujets exposés à l'inhalation de noir de fumée et de poussière de graphite, complètement privés de quartz (Gloyne et coll., 1949; Heppleston, 1951; Rüttner et coll., 1952). D'autre part, l'évolution plus ou moins marquée de la pneumoconiose simple des mineurs de charbon ne semble pas en rapport avec le pourcentage de quartz trouvé dans les poumons (qui est comparable au pourcentage de quartz qu'on trouve chez les sujets atteints de silicose), mais plutôt à la quantité totale de poussière (King, Maguire et Nagelschmidt, 1956).

La définition donnée par les auteurs anglais n'est pas acceptée par les chercheurs qui étudient la pneumoconiose chez les mineurs de charbon d'Allemagne, de France et de Belgique et qui préfèrent considérer la maladie comme une anthracosilicose.

Les recherches entreprises dans le cadre du 2^e programme de travaux financés par la C.E.C.A. ont porté à croire, d'après l'observation anatomopathologique (Giese, Münster, 1962; Hartung, Münster, 1962; Di Biasi, 1963) et l'expérimentation sur l'animal, au moyen de l'introduction dans les tissus de poussière de charbon avec une teneur différente en quartz (Klosterkötter et coll., Münster, 1962), qu'au moins dans ses formes les plus graves, la pneumoconiose due à la poussière de charbon est l'expression de l'action pathogène de la silice présente et donc, en dernière analyse, une forme particulière de silicose. En réalité, les observations expérimentales sont encore rares et ne permettent pas de définir clairement la pathogénèse des lésions provoquées par la poussière de charbon, d'après la teneur en quartz (Policard et coll., Verneuil, 1963), et il est donc nécessaire d'approfondir les recherches.

Le deuxième type de pneumoconiose due au charbon est appelé par les Anglais «pneumoconiose compliquée» ou fibrose progressive massive.

Le problème de la fibrose progressive massive

La pathogénèse des formes graves de la pneumoconiose des mineurs de charbon, définies comme pneumoconioses massives et désignées par les auteurs anglais par le terme de pneumoconiose compliquée, ou de fibrose progressive massive (p.m.f.), est encore entourée de mystère.

Dans ces cas, on assiste à la formation de masses fibreuses de grande extension avec tendance à une évolution progressive, qui compromettent gravement la fonction respiratoire. Cette évolution grave de la pneumoconiose due à la poussière de charbon n'est pas en relation avec la quantité de poussière qui a pénétré dans les poumons, comme cela peut se produire dans les formes plus avancées de la pneumoconiose simple, mais peut commencer d'une manière inexplicable également lorsque le sujet atteint n'est plus exposé depuis longtemps à la poussière.

La discussion des facteurs qui interviennent pour déterminer cette forme morbide est subordonnée à la distinction à faire entre la «p.m.f.» des mineurs de charbon et les formes massives de la silicose qui ont leur origine dans la confluence de lésions nodulaires fibrohyalines avec toutes les caractéristiques histologiques de la silicose (Gough, 1940-1947; Heppleston, 1951; Cochrane et Miall, 1956, Gough et Heppleston, 1960).

Comme il sera indiqué dans le prochain chapitre, de nombreux facteurs ont été cités pour expliquer l'évolution grave tant de la silicose que de la pneumoconiose des mineurs de charbon; toutefois, il semble nécessaire de faire une distinction nette dans la discussion pathogénique des deux formes, où entrent en jeu des éléments différents, dont le premier d'entre eux est la teneur en quartz de la poussière inhalée. Les hypothèses suivies comme fil conducteur des recherches ont pris en considération trois ordres de facteurs: a) la quantité de poussière présente dans les poumons et le pourcentage de quartz contenu dans celle-ci; b) l'action d'une infection tuberculeuse; c) l'intervention de facteurs immunologiques.

Hypothèses basées sur l'action de la poussière

La possibilité de rapporter la «p.m.f.» à une quantité élevée de quartz ayant pénétré dans les poumons a semblé la plus simple, même si les caractéristiques histologiques de cette maladie pouvaient être nettement différenciées de celles de la silicose massive (Cummings, 1940, Gough, 1940). Mais on a observé qu'il n'existait pas de relation entre la fréquence des cas de fibrose massive et la teneur en quartz de la poussière de différentes mines de charbon (Cochrane, 1954). En

particulier, on a pu établir que cette forme grave est surtout fréquente chez les mineurs du sud du Pays de Galles qui sont exposés à une poussière dont la teneur en quartz est minime (Gilson, 1964). D'autre part, les études effectuées sur les poumons des mineurs, à l'autopsie, ont démontré que la teneur en quartz ne dépasse pas beaucoup celle qu'on trouve dans la pneumoconiose simple et même ne s'avère pas particulièrement élevée par rapport aux masses fibreuses (King et coll., 1956-1962; Riwiers, 1960; Gilson, 1964). Il semble donc nécessaire de rechercher un facteur additionnel qui concoure avec la poussière à déterminer l'évolution de la «p.m.f.».

Hypothèses basées sur l'intervention d'une infection tuberculeuse

La fréquence de l'observation de lésions typiquement tuberculeuses à l'autopsie des cas de pneumoconiose a toujours été assez élevée pour donner généralement à penser que les pneumoconioses à évolution grave et mortelle n'étaient rien d'autre que des tuberculoses qui s'étaient développées d'une manière particulière dans des poumons chargés de poussière. Cette conviction a trouvé une confirmation d'abord dans les recherches de Devoto et Cesa-Bianchi (1911), lesquels obtinrent une localisation pulmonaire élective de bacilles de Koch injectés par voie intraveineuse chez des cobayes exposés à l'inhalation de poussière, indépendamment de la quantité de poussière et, ensuite, dans les recherches effectuées par Gardner et coll. (1933), lesquels démontrèrent que l'inhalation de poussière de charbon détermine une évolution grave des lésions tuberculeuses expérimentales. Kettle (1934) démontra que les bacilles de la tuberculose non seulement aggravent les lésions provoquées par la poussière siliceuse, mais rendent sclérogènes d'autres poussières qui, seules, sont presque inertes, comme par exemple le kaolin. De telles vues ont été défendues longtemps, même après qu'eut été démontrée l'autonomie de la silicose.

Dans la pneumoconiose des mineurs de charbon, la démonstration d'une association tuberculeuse particulièrement fréquente, surtout dans les formes d'évolution en fibrose massive, a été reprise successivement par Haldane (1923), Kettle (1930), Cummings (1940), Gough (1947) et de nombreux autres auteurs, jusqu'aux plus récentes enquêtes de Cochrane et coll. (1952).

L'hypothèse selon laquelle l'infection tuberculeuse serait le facteur capable de déterminer l'évolution d'une pneumoconiose simple vers une «p.m.f.» a été formulée pour la première fois par Belt et Ferris (1942) et ensuite reprise par King et son école. Ces auteurs ont défendu le concept de «pneumoconiose infectieuse» proposé par Mavrogordato (1920) et ont réalisé une longue série de recherches expérimentales, de 1954 à 1962, en infectant des animaux exposés à la poussière de charbon avec différentes souches de bacilles de Koch, humains, bovins et murins.

La conclusion de ces recherches a été que l'action des bacilles de la tuberculose

et de la poussière de charbon provoque la formation de lésions fibreuses massives apparemment semblables à celles qu'on observe chez les mineurs de charbon atteints de «p.m.f.» et que cette évolution particulière est liée à la quantité de poussière présente dans les poumons au moment de l'infection (King et coll., 1962).

Les observations précitées font penser qu'il est fort probable que l'infection tuberculeuse soit un des facteurs qui peuvent amener le développement de la «p.m.f.». Toutefois, d'autres études épidémiologiques, effectuées en particulier sur les mineurs du sud du Pays de Galles, et l'étude de l'effet de médicaments anti-tuberculeux sur l'évolution de la maladie au cours des quatre dernières années, ont également laissé supposer l'existence d'autres facteurs (Gilson, 1964).

Outre l'intervention de l'infection tuberculeuse, on a étudié chez les mineurs de charbon l'action d'infections dues aux mycobactéries paratuberculeuses ou mycobactéries anonymes, tant en Angleterre (Marks, 1963), que dans le cadre des recherches financées par la C.E.C.A. Les chercheurs qui font partie du groupe de la C.E.C.A. ont pu montrer, par les recherches comprises dans le 2^e programme de travail, que les germes acido-résistants susceptibles d'être classés parmi les mycobactéries anonymes peuvent être isolés de l'homme et des animaux et ne sont généralement pas pathogènes, sauf pour quelques espèces animales réceptrices, ainsi qu'on le constate pour la mycobactérie *avium* et la mycobactérie *microti* (Gernez-Rieux et coll., Lille, 1963). Chez les mineurs de charbon du nord de la France atteints de pneumoconiose, il a été possible de démontrer, au contraire, une fréquence notable d'infections provoquées par ces germes.

Dans 15 cas sur 42, l'infection avec ces bacilles a eu un rôle certain dans l'évolution de la pneumoconiose qui a pris les caractéristiques d'une pneumoconiose massive (Gernez-Rieux et Tacquet, Lille, 1963). Les souches bactériennes isolées appartiennent à quatre groupes correspondant à la mycobactérie *kansasii*, la mycobactérie *aquae*, mycobactérie *avium* et à la mycobactérie *fortuitum* (Gernez-Rieux, Tacquet et Gervois, Lille, 1963).

L'influence de la pneumoconiose due à la poussière de charbon dans la détermination d'une sensibilité particulière à l'infection due à des mycobactéries atypiques a été contrôlée expérimentalement (Tacquet et coll., Lille, 1963).

L'introduction de la mycobactérie *kansasii*, par voie endotrachéale ou intra-veineuse, chez des cobayes exposés à l'inhalation de poussière de charbon ou de charbon à 2% de quartz, provoque des altérations infiltratives étendues et graves du poumon et des phénomènes de liquéfaction. Chez les animaux témoins, en revanche, l'infection est légère et disparaît complètement au bout de 45 jours.

Pour mieux concrétiser les doutes qui subsistent concernant le rôle de l'infection tuberculeuse dans l'apparition et l'évolution de la «p.m.f.», on a étudié la teneur

en collagène tant des poumons de mineurs atteints de ce syndrome que d'animaux soumis à la «pneumoconiose infectieuse» expérimentale.

La quantité de collagène nouvellement formé dans les cas de pneumoconiose progressive massive n'est pas supérieure à celle qu'on observe dans les poumons atteints de pneumoconiose simple ayant une teneur en poussière de charbon comparable. Chez les animaux d'expérience, en revanche, chez lesquels s'est déclarée la pneumoconiose infectieuse, on observe une importante néoformation de collagène par rapport aux animaux témoins qui ont reçu dans les poumons une quantité égale de charbon (King et coll., 1962).

Ce fait a conduit certains auteurs (Gilson, 1964) à considérer les lésions expérimentales plus proches des formes de tuberculose observées chez des sujets atteints de pneumoconiose que de la véritable «p.m.f.». En tout cas, l'infection tuberculeuse ne représente pas la seule possibilité pour justifier l'apparition de la «p.m.f.», et il semble nécessaire de rechercher en outre des facteurs d'un autre genre, pouvant avoir aussi bien un effet cocausal qu'un rôle tout à fait indépendant.

Hypothèses basées sur la participation de phénomènes immunologiques

La recherche de phénomènes liés à une réaction immunologique dans la pneumoconiose due à la poussière de charbon a commencé après la démonstration donnée par Vigliani, Pernis et coll., du rôle important qu'ont ces phénomènes dans la pathogénèse de la silicose. Également, dans la pneumoconiose des mineurs de charbon, la fraction gamma-globulinique du sérum est plus élevée, bien qu'avec une fréquence et une intensité moindres que chez les silicotiques, de même qu'est plus élevé le complément, surtout dans les fractions C₁₂ et C₁₃ (Dickmanns et coll., Bochum, 1962), tandis que l'activité properdinique ne semble pas intéressée (Dickmanns et coll., Bochum, 1962, a).

L'intervention de phénomènes de nature immunitaire dans la pneumoconiose des mineurs de charbon a une importance particulière quand cette maladie est associée à l'arthrite rhumatoïde et conduit à un syndrome particulier: le syndrome de Caplan ou pneumoconiose rhumatoïde.

Le syndrome de Caplan (1953), décrit chez des sujets atteints de pneumoconiose due à la poussière de charbon et d'arthrite rhumatoïde, est caractérisé par la formation de gros nœuds qui apparaissent à la radiographie du thorax comme des opacités arrondies, bien délimitées, d'un diamètre de 0,5 à 5 cm, dont l'apparition est imprévue et l'évolution rapide et qui, à l'examen histologique, s'avèrent constitués par un centre amorphe, souvent nécrotique, entouré par une zone de réaction cellulaire où se regroupent de nombreux macrophages chargés de poussière de charbon et où les cellules prennent fréquemment une disposition en palissade que l'on observe dans les nodules rhumatoïdes typiques, par exemple au niveau

péri-articulaire et sous-cutané. L'évolution de telles formations se produit par strates concentriques avec formation de tissu fibrohyalin (à son tour entouré par un nouvel halo de réaction cellulaire) dans lequel se produit le dépôt de gamma-globulines (Pernis et coll., Milan, 1963).

Dans de nombreux cas, la nodulation de type Caplan représente une manifestation précoce, qui précède même de quelques années, jusqu'à 10, l'apparition d'altérations rhumatoïdes articulaires (Gough, 1959; Fritze, Bochum, 1961; Dickmanns et coll., Bochum, 1962; Caplan, 1964). Dans d'autres cas, en revanche, bien que les manifestations articulaires de la maladie soient présentes, on n'assiste pas à la formation de nodulations caractéristiques, ce qui peut s'expliquer par le fait que le processus rhumatoïde se localise dans les poumons avec une fréquence limitée, du moins lorsqu'une pneumoconiose n'est pas en cours. Il n'y a pas de relation entre la gravité de l'arthrite et les dimensions ou la diffusion de la nodulation pulmonaire.

En 1962, à la suite d'examen cliniques, radiologiques et sérologiques approfondis sur la population minière du Pays de Galles, Caplan, Payne et Withey ont montré que, même en l'absence de manifestations cliniques de la maladie rhumatoïde, on pouvait démontrer la présence de facteurs rhumatoïdes à fréquence élevée non seulement dans le sérum des sujets qui présentaient radiologiquement les formations nodulaires caractéristiques du syndrome de Caplan (70%), mais également dans les cas de pneumoconioses avec opacités nodulaires de dimensions plus réduites, de 0,3 à 1 cm, (47%) et dans ceux avec phénomènes de condensation habituellement classés dans la catégorie de la pneumoconiose progressive massive (42%). Ces observations ont conduit, d'une part, à revoir sur des bases plus larges les critères de classification radiologique de la pneumoconiose rhumatoïde et, d'autre part, elles ont amené à considérer la réactivité immunologique de type rhumatoïde comme facteur capable de déterminer une évolution plus grave de la pneumoconiose.

L'étude des rapports entre arthrite rhumatoïde et pneumoconiose des mineurs de charbon a été ensuite approfondie: dans le cadre de la C.E.C.A., les recherches effectuées sur les mineurs de la Ruhr (Schroeder et coll., Bochum, 1962; Fritze et Dickmanns, Bochum, 1962, ont donné des résultats qui ne concordent pas avec ceux obtenus par Caplan et coll., mais d'un point de vue numérique, elles ont confirmé que la réactivité rhumatoïde, définie par la présence d'un facteur rhumatoïde dans le sérum, s'associe plus fréquemment à des formes de pneumoconiose plus grave ou à évolution plus rapide.

Des recherches plus récentes, effectuées par Pernis (Milan, 1964) en collaboration avec Gilson sur des sérums de mineurs de charbon du Pays de Galles, ont montré que la présence d'un facteur rhumatoïde est en relation avec la gravité de la pneumoconiose. En effet, dans 477 cas, subdivisés en 80 cas normaux, 99 avec pneumoconiose simple, 93 avec fibrose massive progressive de degré A (suivant la classification radiologique de Cardiff-Douai), 111 avec fibrose

massive progressive de degré B et 94 cas avec syndrome de Caplan caractérisé, les résultats obtenus, élaborés statistiquement, d'après la fréquence des cas positifs de la réaction d'hémo-agglutination pour les différents titres de dilution du sérum, ont révélé une distribution unimodale et ont permis d'établir les valeurs suivantes : l'indice relatif aux sujets normaux étant égal à 1, on a 2,9 pour la pneumoconiose simple, 13,5 pour la pneumoconiose massive de degré A et 37,9 pour la pneumoconiose massive de degré B. Les cas de syndrome de Caplan ont présenté, par contre, une distribution bimodale des résultats, comme on le constate par une étude des facteurs rhumatoïdes dans un groupe assez nombreux de sujets atteints d'arthrite rhumatoïde; la fréquence des cas positifs, à titre toujours élevé, a atteint 75% des sujets examinés.

Le facteur rhumatoïde décelé dans les cas de syndrome de Caplan et présent chez les sujets atteints de pneumoconiose due à la poussière de charbon, est semblable à celui qu'on trouve dans l'arthrite rhumatoïde: il réagit non seulement avec des gamma-globulines agrégées homologues, mais aussi avec des gamma-globulines agrégées hétérologues de lapin, bien qu'à un moindre degré (Vigliani, Pernis et Gambini, Milan, 1963).

Dans certains cas, on peut trouver des ensembles solubles du facteur rhumatoïde avec des gamma-globulines à constante de sédimentation 7S, et l'apparition de composantes avec constante de sédimentation plus basse : 4S, 7S, 11S (Fritze, Bochum 1961; Vigliani, Pernis et Gambini; Milan 1963).

Les observations précitées conduisent à émettre certaines considérations qui pourront trouver une explication avec les recherches futures. Tout d'abord, il semble que la réactivité rhumatoïde prouvée par la présence du facteur rhumatoïde dans le sérum, puisse définir sur une base génétique une sensibilité particulière vis-à-vis de la pneumoconiose, de façon à conditionner une évolution particulièrement grave.

L'intervention de la réactivité rhumatoïde dans la pathogénèse de la «p.m.f.» semble possible, du moins dans des cas déterminés. Toutefois, il faut encore établir combien de cas diagnostiqués radiographiquement comme étant des «p.m.f.» sont en réalité des lésions rhumatoïdes avec caractéristiques histologiques du type de celles du syndrome de Caplan (Caplan, 1964). Enfin, il reste à étudier jusqu'à quel point l'action des poussières inhalées peut provoquer à elle seule l'apparition d'un facteur rhumatoïde (Gilson, 1964).

FACTEURS QUI INFLUENCENT LE DÉVELOPPEMENT DES PNEUMOCONIOSES

On constate communément que les pneumoconioses prennent chez certains sujets un développement plus ou moins grave en relation avec des facteurs individuels, sans corrélation avec la quantité de poussière ayant pénétré dans les poumons. Il existe des personnes dites «sensibles» chez lesquelles les pneumoconioses

évoluent sous des formes graves après une exposition à la poussière de faible intensité et de durée limitée. En revanche, il y a des personnes, dites «résistantes», qui, après une exposition prolongée de plus de 30 ans, s'avèrent absolument indemnes (Jarry et coll., Paris, 1962). La cause de ce phénomène fait l'objet d'études depuis de nombreuses années, et récemment le problème a été affronté par les chercheurs de la C.E.C.A. avec un soin accru étant donné que les cas de pneumoconiose à évolution rapide et grave atteignent un taux de fréquence non négligeable : chez les mineurs de charbon en France, ce taux est d'environ 6% (Balgairies, Lille, 1962), en Allemagne, environ 3% (Fritze, Bochum, 1962). A ce sujet, des réunions d'experts ont été organisées (Bochum, 1962) et des programmes particuliers de travail ont été proposés, afin de découvrir tous les phénomènes capables d'influencer défavorablement l'évolution des pneumoconioses, et d'établir ainsi des critères pour le contrôle des personnes exposées au risque coniotique et l'éloignement des sujets particulièrement sensibles.

Le champ d'investigation est très vaste et comprend l'étude de facteurs congénitaux et de facteurs acquis; les observations faites concernent aussi bien la silicose pure que les pneumoconioses dues aux poussières mixtes, en particulier la pneumoconiose des mineurs de charbon. Certaines conditions qui favorisent l'évolution grave de cette pneumoconiose ont déjà été rappelées à propos de la discussion sur la pathogénèse de la fibrose progressive massive, d'autres seront traitées par la suite. En tout cas, il convient de souligner, encore une fois, que pour l'instant il n'existe pas de données de fait qui permettent de superposer les phénomènes observés dans la silicose pure à ceux qui caractérisent la pneumoconiose des mineurs de charbon. C'est pourquoi les observations seront discutées séparément.

Facteurs congénitaux

La recherche de facteurs congénitaux capables de provoquer un état de réceptivité aux pneumoconioses a commencé en 1927 avec les études de Watkins-Pitchford sur les mineurs d'or d'Afrique du Sud, en vue de démontrer des différences raciales entre Européens et Africains. Cependant, aucune différence n'est ressortie de la comparaison de groupes de personnes dont l'exposition à la poussière était analogue. Les observations se sont donc multipliées en prenant en considération les différents types de constitution et la possibilité d'une prédisposition familiale.

L'influence de la constitution sur l'évolution de la silicose a été étudiée par Ickert (1931) sur les mineurs d'une mine de cuivre. Les résultats obtenus semblent indiquer une réceptivité particulière des sujets leptosomes et asthéniques. En ce qui concerne la pneumoconiose des mineurs de charbon, des études ont été faites par Beckmann (1951) et par Krüger et Schlomka (1954) sans donner de résultats décisifs. Le type de constitution leptosome et asthénique paraît sensible surtout à la complication tuberculeuse de la pneumoconiose (Ceelen, 1951; Cochrane, 1951).

L'enquête génétique pour la recherche d'une prédisposition congénitale aux pneumoconioses a été effectuée sur les mineurs de charbon appartenant à la même famille et sur des couples de jumeaux. Parrisius (1951) a pu étudier l'évolution de la pneumoconiose sur 28 couples de jumeaux uniovulaires et sur 26 couples de jumeaux biovulaires : dans le premier cas, apparaissait une concordance des résultats chez 25 couples; dans le second cas, la concordance était limitée à 14 couples. Plus récemment, Feldmann (1960) a étudié 391 familles de mineurs de charbon pendant 6 ans, mais il n'a pas pu déceler une prédisposition familiale particulière à la pneumoconiose. Dans le cadre des recherches de la C.E.C.A., il convient de rappeler les résultats obtenus par Ulmer (Francfort, 1963) qui, en examinant 2 500 mineurs de charbon, parmi lesquels 873 parents au premier degré, n'a pu signaler l'existence de facteurs prédisposant à la pneumoconiose sur une base génétique, mais a observé des sujets «sensibles» et des sujets «résistants» dans la même famille.

Pour la silicose, le problème a été abordé expérimentalement : Cavagna et coll. (Milan, 1964) ont étudié l'évolution de la silicose expérimentale due à la tridymite chez des souris appartenant à des souches isogéniques différentes, qui présentaient, en plus de caractéristiques somatiques particulières, une incidence différente de tumeurs spontanées. Il a été possible de démontrer que, dans des conditions expérimentales exactement identiques, la même quantité de tridymite provoque des lésions de gravité très diverse chez les animaux des différentes souches, en relation seulement avec des facteurs génétiques prédisposants qu'il faudra étudier.

Facteurs hormonaux

L'influence de la régulation endocrine sur le développement des pneumoconioses a été invoquée à la suite des recherches sur la silicose expérimentale entreprises par Schiller, Düsseldorf (1953), et poursuivies par l'administration d'hormones dans différentes conditions (Mosinger, Marseille, 1963; Luhr et Schiller, Düsseldorf, 1963; Luhr, Düsseldorf, 1963). D'autre part, il a été reconnu, du moins dans la silicose expérimentale, que les lésions coniotiques s'accompagnent d'altérations neuro-endocriniennes avec des phénomènes de réaction au niveau surrénal et hypothalamo-hypophysaire (Mosinger, Marseille, 1961). On a donc envisagé la nécessité de vérifier s'il existe des paramètres endocrinologiques capables de révéler une réceptivité particulière vis-à-vis de la silicose (Mosinger, Marseille, 1963). Toutefois, de nombreuses réserves ont été exprimées (Fritze, Bochum, 1963) sur l'intérêt pratique d'une semblable recherche, étant donné que les altérations confirmées du système endocrinien sont en général incompatibles avec un travail qui comporte un risque de silicose.

Facteurs immunologiques

Le rôle important qu'ont les phénomènes de nature immunitaire dans la pathogénèse de la silicose porte à croire que la réactivité immunologique individuelle particulière constitue un facteur capable d'influencer le développement de la maladie dans le sens d'une plus ou moins grande gravité. C'est pourquoi on a étudié quelques paramètres sérologiques en vue d'obtenir une méthode pratique pour l'application de mesures préventives.

Jarry et coll. (Paris, 1963), ont effectué des enquêtes sur une population de mineurs d'une mine de plomb du Maroc et ont observé chez les sujets classés «silico-sensibles» une augmentation importante des gamma-globulines, des alpha-glycoglobulines, des isoagglutinines du complément et de la properdine. Chez les sujets «silico-résistants», on observe en revanche une valeur inférieure à la normale du complément et des isoagglutinines, tandis que l'image électrophorétique et immuno-électrophorétique et la properdine sont normales. Cette observation est extrêmement intéressante; cependant, elle pourrait être l'expression non pas tellement de la prédisposition particulière à la silicose, mais plutôt une conséquence de la maladie elle-même, à évolution particulièrement grave.

Les mêmes auteurs ont effectué des recherches, en vue d'une comparaison, chez les mineurs de charbon du nord de la France atteints de pneumoconiose : les résultats ont été moins marquants en ce sens que chez les sujets pouvant être classés comme «sensibles» à la pneumoconiose, on a démontré seulement une augmentation des gamma-globulines et des alpha-glycoglobulines et, modérément, de la properdine. Sur le plan expérimental, on a repris les recherches de Powell et Gough (1959) qui avaient mis en lumière une réaction silicotique plus marquée à l'introduction de quartz par voie endotrachéale chez des lapins sensibilisés avec du sérum hétérologue. Les résultats obtenus ont été contradictoires: Mosinger (Marseille, 1962), a pu confirmer également chez le cobaye les observations de Powell et Gough, en démontrant une aggravation des lésions silicotiques expérimentales résultant de l'administration répétée de sérum hétérologue. Schlipkötter (Düsseldorf, 1963) a observé, en revanche, chez des rats traités de la même façon, une relative inhibition du processus silicotique. Il estime qu'un état de stimulation immunologique ne peut déterminer une évolution grave des lésions silicotiques chez le rat, même s'il y a production d'auto-anticorps anti-pulmonaires. Cette divergence des résultats est due probablement à la différence des méthodes expérimentales utilisées et surtout au fait que le rat se prête peu à l'étude de phénomènes immunologiques. De toute façon, il semble nécessaire d'approfondir encore l'étude du problème.

L'association d'une pneumoconiose et de l'arthrite rhumatoïde présente un intérêt particulier; l'influence de la réactivité rhumatoïde sur l'évolution de la pneumoconiose des mineurs de charbon a déjà été discutée au chapitre précédent; il reste donc à considérer l'image de la silicose. Dans la silicose, l'association avec l'arthrite rhumatoïde apparaît avec une fréquence élevée (2 à 3%) par rapport

à l'incidence de cette maladie dans la population adulte en général (0,5 à 0,7%). Toutefois, l'observation d'un syndrome de Caplan caractéristique est plutôt rare (Vigliani et coll., Milan, 1963). L'étude du facteur rhumatoïde chez les silicotiques, comme nous l'avons déjà signalé, a montré que ces fractions macroglobuliniques peuvent être décelées avec une fréquence élevée (environ 26%) et présentent habituellement des caractéristiques différentes de celles des facteurs rhumatoïdes présents dans la pneumoconiose due au charbon et dans l'arthrite rhumatoïde. On observe donc une réaction élective avec un agrégat de gammaglobulines homologues tandis qu'il n'y a pas de réaction avec un agrégat de gammaglobulines hétérologues de lapin (Vigliani, Pernis et Gambini, Milan, 1963).

L'étude de la corrélation entre le caractère positif du facteur rhumatoïde dans le sérum et le type radiologique de la silicose montre dans les formes graves à accumulations massives une incidence plus grande que la moyenne; néanmoins, il semble que la réactivité rhumatoïde, dans la mesure où elle peut contribuer à l'aggravation de la maladie, soit beaucoup moins déterminante dans la silicose, par rapport à la pneumoconiose due au charbon, parce que dans le premier cas, c'est l'intense action fibrosclérotique de la poussière hautement silicogène qui domine. Les recherches effectuées sur les animaux d'expérience (Vigliani, Pernis, Heuer et Cavagna, Milan, 1963), qui montrent une apparition précoce dans le sérum d'un facteur rhumatoïde à titre élevé, après introduction de poussière de quartz par voie intraveineuse et endotrachéale, amènent à penser que le facteur rhumatoïde, décelable dans de nombreux cas de silicose, est plutôt un effet de la maladie et non pas un phénomène primitif, dépendant d'une prédisposition génétique, capable d'influencer l'évolution de la pneumoconiose.

Facteurs acquis

Rôle de l'infection tuberculeuse

Dès les premières recherches sur les pneumoconioses, ainsi que nous l'avons déjà rappelé à propos de la pneumoconiose massive des mineurs de charbon, l'infection tuberculeuse a été reconnue comme un facteur important pour le développement et l'évolution de toutes les pneumoconioses évolutives graves, au point de limiter le concept de pneumoconiose en tant que maladie autonome (Cesa-Bianchi et Devoto, 1911, Haldane, 1914, Collis, 1931, Policard et Marion, 1934, Nicaud, 1938).

Quand finalement on a pu définir l'image anatomopathologique et clinique de la silicose, on a démontré à plusieurs reprises et communément admis que, d'une part, l'infection tuberculeuse peut influencer défavorablement le développement des lésions silicotiques et que, d'autre part, la silicose favorise l'apparition et la progression de la tuberculose pulmonaire (Mavrogordato, 1926; Gardner, 1929; Cummings, 1940; Vorwald, 1954, etc.).

L'effet aggravant de l'infection tuberculeuse sur l'évolution de la silicose semble lié à l'action adjuvante de fractions déterminées du bacille de Koch, qui sont précisément utilisées dans l'adjuvant complet de Freud. En effet, même expérimentalement, l'administration d'adjuvant de Freud entraîne une évolution plus grave des lésions silicotiques pulmonaires produites chez le rat, à l'instar de ce qu'on observe lorsque se produit spontanément chez cet animal une infection tuberculeuse (Mottura et coll., Turin, 1960). Ces vues ne sont pas partagées par tous, Antweiler et Schlipkötter (Düsseldorf, 1962) n'ayant pu confirmer l'observation expérimentale sur le rat; toutefois, elles semblent très vraisemblables, même si elles exigent d'autres contrôles.

Les causes qui conditionnent la fréquence et la gravité élevées de la tuberculose chez les sujets atteints de pneumoconiose et en particulier dans la silicose font encore l'objet de discussions. On peut penser à un blocage des défenses cellulaires dû à des altérations des cellules macrophagiques histiocytaires. En suivant cette idée, Voisin (Lille, 1963) a entrepris une étude «in vitro» pour étudier l'activité phagocytaire de macrophages alvéolaires, provenant d'animaux exposés à l'inhalation de poussières, à l'égard de la mycobactérie *kansasii*: les premières recherches sur des animaux traités avec de la poussière de charbon contenant 2% de quartz n'ont encore révélé jusqu'à présent aucune altération.

Rôle des infections aspécifiques

Les infections bactériennes aspécifiques semblent avoir peu d'influence sur le cours des pneumoconioses, d'après les rares recherches effectuées jusqu'ici : Klosterkötter (Münster, 1962) n'a observé expérimentalement aucune modification des lésions lymphoglandulaires secondaires à l'introduction de poussière de quartz dans la région sous-cutanée dépendante, par suite de l'association avec des staphylocoques et des colibacilles. Mosinger (Marseille, 1963), n'a pas pu démontrer jusqu'à présent une évolution particulière de la silicose pulmonaire provoquée chez des rats atteints de bronchopneumonie chronique. Par contre, il semble que les infections virales dues aux virus pneumotropes aient un effet aggravant sur le développement de la pneumoconiose des mineurs de charbon, suivant les recherches de Voisin et coll. (Lille, 1963, a-b); en effet, les cellules macrophagiques obtenues à partir de l'exsudat péritonéal de cobayes par l'injection de mixovirus paragrippal et d'adénovirus 5, ainsi que les macrophages alvéolaires de lapins infectés par le virus grippal, montrent «in vitro» une activité phagocytaire réduite vis-à-vis de particules minérales. D'autre part, il semble que l'existence de la pneumoconiose due à la poussière de charbon facilite l'apparition de pneumopathies virales : en effet, une enquête systématique, effectuée sur 185 mineurs de Sin-le-Noble, dans le nord de la France, a montré que 51 d'entre eux avaient subi récemment une infection due à des virus pneumotropes (Voisin, Lille, 1963).

ASPECTS PARTICULIERS DE LA SILICOSE EXPÉRIMENTALE

Le travail de recherche expérimentale effectué dans le cadre du 2^e programme de la C.E.C.A. a permis d'obtenir des résultats qui, bien que ne pouvant pas être inclus dans le schéma pathogénique des pneumoconioses, ont approfondi certains aspects de l'action pathogène des poussières et fixé de nouvelles bases pour des études ultérieures, d'intérêt pratique plus immédiat. Ces résultats peuvent se résumer comme suit.

Études sur l'action de la silice dans des tissus autres que le tissu pulmonaire sur différentes sortes d'animaux

L'étude des lésions produites par la silice cristalline dans des tissus différents du poumon, au moyen de l'administration de poussière siliceuse en suspension par voie intraveineuse a commencé avec les recherches de Gye et Purdy (1922), qui ont démontré l'existence de phénomènes nécrotiques dans le foie de rats auxquels on avait injecté de la poussière de quartz. Plus tard, le fait de provoquer une silicose expérimentale dans le foie, en particulier de la souris, a représenté un paramètre habituel pour l'étude des poussières siliceuses (Zaidi et coll., 1956; Rivers et Morris, 1958).

La reproduction expérimentale des lésions silicotiques chez les animaux de laboratoire pose de nombreux problèmes au sujet de la possibilité d'une comparaison avec la pathologie humaine et en relation avec des caractéristiques particulières liées à l'espèce des animaux étudiés.

Une étude comparative des altérations produites par la silice administrée par voie intraveineuse à différents animaux a été réalisée par Mosinger (Marseille, 1963). La poussière de quartz administrée en suspension par voie intraveineuse se localise de préférence dans les organes où se trouvent les stations les plus importantes du système réticulo-endothélial, en raison de la phagocytose élective de la part des macrophages : le foie, la rate, le poumon, les ganglions lymphatiques. Chez des animaux d'espèces différentes, on constate une sensibilité différente de ces organes, en ce sens que les lésions silicotiques se développent plus ou moins gravement : ainsi, dans la rate du chien, le quartz produit une réaction granulomateuse de faible importance, alors que chez le lapin se forment rapidement de gros nodules diffus. Au niveau du foie, on constate chez le lapin un processus cirrhotique aspécifique, avec formation de vastes zones sclérotiques, en grande partie hyalinisées, et à côté, la formation de lésions nodulaires intra-lobulaires caractéristiques dans lesquelles la réaction plasmocytaire est très faible. Chez le chien, on observe seulement une dissémination de petits granulomes cellulaires avec phénomènes nécrotiques à faible tendance évolutive. Dans le rein, on ne constate pas une localisation élective de la silice injectée, mais on découvre des altérations dégénératives tubulaires ou glomérulaires. Ces altérations, qui peuvent donner lieu à une réaction

fibrosclérotique aspécifique, sont en rapport avec l'élimination par voie rénale de l'acide silicique monomère et oligomère libéré par dissolution du quartz, comme l'avaient déjà démontré Policard et coll. (Verneuil, 1961).

Chez le lapin, il est possible de déceler, dans certains cas, un dépôt de substances amyloïdes au niveau de la membrane basale périglomérulaire et péricapillaire, en relation avec l'état dysprotidémique provoqué par les lésions silicotiques localisées dans les différents tissus.

Chez le chien, on observe une certaine résistance à la silicose : chez les animaux de cette sorte, les doses de quartz qui, proportionnellement, provoqueraient de graves lésions évolutives chez d'autres animaux (cobaye, lapin et rat), ont une faible efficacité pathogène. La silicose pulmonaire chez le chien a été étudiée pendant une période de deux ans : les lésions nodulaires sont caractérisées par un centre nécrotique, autour duquel se produit le dépôt de hyalin, qui réagit avec persistance à la coloration par le PAS (Mosinger et coll., Marseille, 1961).

D'autres chercheurs se sont consacrés à l'étude des fractions protéiques du nodule silicotique, en vue de vérifier s'il était possible de démontrer, même expérimentalement, la présence de gamma-globulines. Jones et Heppleston (1961) par la méthode de l'immunofluorescence, et Stramignoni (Turin 1963) par la détermination histochimique du triptophane et la microspectrophotométrie à l'ultra-violet, n'ont pas pu reconnaître la présence de gamma-globulines dans les nodules silicotiques pulmonaires du rat.

Plus récemment, Carbonara (Louvain, 1964) a repris l'étude de la silicose expérimentale du rat au niveau intra-péritonéal et hépatique et a pu démontrer, par la méthode de l'immunofluorescence et par la détermination histochimique du triptophane, qu'il se trouve dans les nodules silicotiques développés depuis au moins trois mois, outre l'albumine et le fibrinogène en quantités minimes, de grandes quantités de gamma-globulines. Toutefois, contrairement à ce qu'on constate dans le nodule silicotique humain, les gamma-globulines présentes dans le nodule silicotique expérimental du rat ne réagissent pas «in vitro» avec le complément du sérum frais de cobaye. Il semble donc qu'elles ne soient pas dans l'état physicochimique d'agrégation caractéristique des ensembles antigène-anticorps. Nous sommes donc en face d'un problème qui doit être encore approfondi parce qu'il pourrait contribuer à faire la lumière sur le rôle que le dépôt de gamma-globulines exerce dans la silicose humaine.

L'inhibition pharmacologique de la silicose expérimentale

Les tentatives faites pour inhiber l'effet pathogène du quartz ont débuté en 1932 avec les recherches de Kettle, lequel démontra qu'on arrivait à prévenir la silicose expérimentale en traitant la poussière de quartz avec de l'hydroxyde

de fer colloïdal, avant de l'introduire dans les tissus. Depuis lors, les études se sont multipliées pour rechercher des moyens efficaces de prévention capables d'influencer l'évolution de la silicose aux différents moments pathogéniques de la maladie. Les efforts des chercheurs ont été orientés vers l'étude de substances pharmacologiquement actives qui permettraient de diminuer la rétention pulmonaire des poussières ayant pénétré dans les voies respiratoires, ou qui seraient capables de modifier les propriétés pathogènes des poussières introduites dans les tissus ou, enfin, qui permettraient d'atténuer la réaction tissulaire aux poussières silicogènes.

Alors que dans le passé les résultats des études ont été rares et peu encourageants, plusieurs polymères synthétiques ont été préparés récemment qui sont capables d'entraver l'action cytopathogène du quartz et donc le développement de la silicose expérimentale, et qui ont ouvert une nouvelle voie aux études dont on attend des résultats importants.

Les recherches sur la prévention de la silicose peuvent se résumer comme suit.

Substances qui réduisent la rétention pulmonaire des poussières inhalées

Certaines recherches sont considérées comme étant à la limite du domaine de la lutte contre les poussières et de celui de la prophylaxie médicale de la silicose. Il s'agit des tentatives faites en vue de favoriser l'agglutination des poussières au moyen d'aérosols et d'empêcher qu'elles ne pénètrent dans les voies respiratoires profondes. Les observations de Dautrebande (1953) et de Valkenhorst (1963), avec la nébulisation de solutions de chlorure de sodium, ont obtenu, toutefois, peu de résultats, tandis qu'Ulmer (Francfort, 1963) a démontré expérimentalement l'inefficacité de ces mesures. Il convient de considérer de la même manière les tentatives de Vyskocil et coll. (1960), qui ont fait inhaler aux sujets exposés aux poussières des aérosols d'eaux thermales.

Lorsque les poussières siliceuses ont pénétré dans l'organisme, il est possible d'en réduire le caractère dangereux en stimulant les mécanismes d'épuration pulmonaire, en particulier la motilité des cils vibratiles et la sécrétion muqueuse de l'épithélium bronchique qui favorisent l'élimination des particules de poussière, tant libre qu'englobée dans les macrophages alvéolaires. A cet effet, de nombreuses substances ont été essayées, toutes sans grand résultat.

Une stimulation des mécanismes d'épuration pulmonaire a été obtenue par l'augmentation de la fréquence des mouvements respiratoires (Hatch, 1960) et par administration de «kollidon» (Klosterkötter, Münster, 1956), de semicarbazone (Schiller, Düsseldorf, 1958), de protéines hétérologues, comme l'ovalbumine (Friedberg, 1960) et de bleu trypan (Ferris, 1962). Également, certaines hormones comme l'ACTH (Ferris et Ulehlova, 1959), la cortisone, l'insuline, la thyroxine (Schiller, Düsseldorf, 1957-1958), les œstrogènes et la

désoxycorticostérone (Mosinger, Marseille, 1963), bien que des doses très élevées soient nécessaires, ont provoqué une amélioration de l'épuration pulmonaire, mais en tout cas l'action sur les mécanismes d'épuration n'a pas suffi à freiner l'évolution du processus silicotique.

Substances qui modifient les propriétés pathogènes de la silice

Les essais en vue de modifier les propriétés pathogènes des particules siliceuses en masquant la surface ou par un lien avec les groupes silanoliques libres ont fait l'objet des recherches les plus nombreuses, avant même que la lumière ne fût faite sur le mécanisme pathogénique de la silicose, avec la démonstration de l'action cytotoxique du quartz au niveau des macrophages. Les recherches de Kettle (1932) sur la capacité protectrice de l'hydroxyde de fer colloïdal ont été suivies de l'étude d'autres substances telles que l'hydroxyde de fer précipité, la gomme acacia, l'oléate de soude, le charbon, jusqu'au moment où Denny, Robson et Irvin (1937) découvrirent que l'on obtenait une protection complète contre la silicose en mélangeant la poussière de quartz avec 1 à 2% de poussière d'aluminium métallique.

L'action protectrice de l'aluminium métallique et de ses dérivés comme l'hydroxyde d'aluminium colloïdal, l'oxyde d'aluminium et l'hydrate d'aluminium, a retenu l'attention des chercheurs pendant plusieurs années (Gardner, 1944; King et coll., 1950; Dworski, 1955; Furuya, 1958). La conclusion a été qu'on n'obtient l'inhibition de la silicose qu'en mélangeant l'aluminium ou l'hydroxyde d'aluminium à la poussière de quartz avant l'application expérimentale, ou bien, dans le cas de la prévention de la silicose pulmonaire, en administrant de la poussière d'aluminium par voie respiratoire. Ces observations ont conduit à des essais d'application pratique chez l'homme avec la préparation de chambres de nébulisation de l'aluminium pour l'administration respiratoire.

Toutefois, on n'a obtenu aucun résultat digne d'intérêt, mais, au contraire, cette pratique a été abandonnée quand il eut été démontré que l'inhalation de poussière d'aluminium peut provoquer des phénomènes de fibrose interstitielle du poumon (Goralewski, 1958; King et coll., 1958; Ueda, 1960) et favoriser le développement de lésions tuberculeuses (Dworski, 1955).

Dans le cadre des programmes de travail de la C.E.C.A., Strecker (Göttingen, 1962) a effectué une étude minutieuse sur l'action protectrice de l'aluminium et sur l'activité de surface des particules siliceuses. La surface cristalline du quartz peut être recouverte avec une strate monomoléculaire ou pluristratifiée d'hydrate-oxyde d'aluminium, par réaction des groupes silanoliques libres avec des dérivés organiques d'aluminium : le di-iso-butyl et le tri-iso-butyl, soumis ensuite à l'hydrolyse.

A la surface des particules siliceuses se forment des liaisons Al-O-Si; lorsque

toute la surface est recouverte par les molécules d'aluminium, on obtient l'inhibition de l'effet cytotoxique. Par contre, si la couverture est incomplète, la protection est inefficace. Toutefois, à l'intérieur des tissus se produit une lente hydrolyse de la liaison Al-O-Si, avec dissolution de la couche protectrice, si bien que le développement des lésions silicotiques est seulement retardé, mais non pas inhibé. En ce qui concerne l'aluminothérapie préventive, des expériences plus récentes sur le rat ont été réalisées au Cerchar et rapportées par M. Albert Policard et M. Maurice Letort. De leur communication, il résulte que l'inhalation d'un aérosol de composé soluble d'aluminium réduit la formation de lésions pulmonaires fibreuses d'une manière très appréciable. Le texte ci-dessus ne rapporte que les travaux antérieurs tels qu'ils ont été effectués dans le cadre des programmes menés depuis 1956 jusqu'en 1964.

En plus de l'aluminium, de nombreuses substances ont prouvé qu'elles entravaient les propriétés cytotoxiques du quartz, comme la poussière de diatomées (Policard et coll., Verneuil, 1961), les libérateurs d'histamine polybasique type 48/80 et dérivés (James et Marks, 1956, Daniel-Moussard et Collet, Verneuil, 1959), certains esters polyméthacryliques, des substances à échange ionique avec effet chélateur (Jenckel, 1959, Sutton et coll., 1959), les particules d'encre de Chine (Jäger, Francfort, 1963). Quelques-unes de ces substances ont été étudiées «in vitro» dans des cultures de macrophages : Pernis et Vigliani (Milan, 1959) ont voulu vérifier si la cytolyse occasionnée par le quartz se faisait indirectement par une activation du complément. Des recherches ultérieures ont montré que la lyse des macrophages se produit indépendamment du complément; toutefois, ces observations ont révélé que des substances capables d'inactiver le complément comme le 48/80, le glutathion réduit et le paratoluène-sulfonylarginine-méthylester (T.A.M.E.) provoquent une inhibition complète de l'action toxique du quartz. L'application «in vivo» des substances précitées a été en tout cas limitée par la nécessité d'obtenir un contact direct avec le quartz et par l'apparition de phénomènes collatéraux.

Jäger et Müller (Francfort) ont exposé en 1962, à l'occasion du Congrès international sur les pneumoconioses de Münster, les résultats de longs travaux expérimentaux commencés dès 1949, qui ont conduit à la synthèse et à l'application d'une série de substances indiquées par les sigles Jg 25, 30, 31 et 32, obtenues par la condensation de noyaux aromatiques contenant des groupes aminiques libres, dans lesquelles les groupes actifs seraient représentés par les radicaux $-NHSO_2-$, qui se lieraient au quartz par des ponts d'hydrogène. Ils ont vérifié l'action protectrice de ces substances administrées, indépendamment du quartz, par voie buccale ou parentérale, en utilisant comme base expérimentale la réaction silicotique produite dans le péritoine de la souris : l'interprétation des résultats, exécutée simplement à partir de l'observation histologique, n'a cependant pas permis une évaluation sûre et, d'autre part, les images présentées montrent que la protection est plus ou moins incomplète.

Substances qui inhibent la réaction tissulaire provoquée par la silice

Le principal objectif des essais de prévention pharmacologique de la silicose expérimentale a été l'inhibition de la réaction cellulaire fibroproductrice et humorale qui suit la nécrose des macrophages et dans laquelle interviennent, comme nous l'avons montré, des phénomènes de nature immunitaire. On a essayé des substances antiréactionnelles qui sont capables d'inhiber la prolifération fibroblastique et la réactivité immunologique de l'organisme, des substances qui agissent sur les fibres collagènes et sur la substance fondamentale du connectif et, plus indirectement, des substances ayant un effet sur la régulation neuro-végétative et hormonale.

Les médicaments antiréactionnels ont semblé très prometteurs en raison de leur propriété de ralentir l'activité phagocytaire des macrophages et d'inhiber la prolifération fibroblastique et la néoformation de collagène. La corticotropine (Policard, Verneuil, 1951), la cortisone (Schiller, Düsseldorf, 1951, Harrison, 1952, Marengi et Rota, 1953) et d'autres glyco-corticoides expérimentés plus récemment — deltacortisone, fluoroprednisolone (Collet et Daniel-Moussard, Verneuil, 1959) et deltahydrocortisone (Mosinger, Marseille, 1963) — ont permis d'obtenir un sensible ralentissement de l'évolution des lésions silicotiques. Toutefois, des doses très élevées sont nécessaires, qui rendent problématique leur application à l'homme pour des traitements à long terme.

Les dérivés salicyliques (Collet et Daniel-Moussard, Verneuil, 1959) et l'antipyrine (Antweiler, Düsseldorf, 1957) se sont avérés encore moins efficaces. Le phénylbutazone permet un ralentissement de la phase initiale des lésions silicotiques (Collet et Daniel-Moussard, Verneuil, 1959), mais s'avère complètement inefficace si l'expérimentation est prolongée longtemps (Daniel-Moussard et Quesson, Verneuil, 1961; Schlipkötter, Düsseldorf, 1962; Mosinger, Marseille, 1963).

De même, la chloroquine ralentit la phase initiale proliférante du nodule silicotique (Simon, 1961; Carbonara, Louvain, 1962), mais elle est également inefficace lorsque les lésions silicotiques entrent dans la phase fibroproductrice (Beck et Schlipkötter, Düsseldorf, 1960; Carbonara, Louvain, 1962; Cavagna et coll., Milan, 1962).

L'application du 5-diméthylaminoéthyl-1-naphtol qui, comme la chloroquine, a un effet antiréactionnel, a donné aussi des résultats négatifs (Klosterkötter, Münster, 1963).

Parmi les substances agissant sur la composante fondamentale du connectif, on a essayé l'hyaluronidase, dans différentes conditions expérimentales : dans certains cas, il a semblé qu'elle inhibait le dépôt d'hyalin (Niebroj et coll., 1958); toutefois, les résultats obtenus ont presque toujours été complètement négatifs (Granati et Rombolà, 1955; Reif et Ulmer, Francfort, 1962).

L'inhibition de la néoformation de fibres collagènes a été tentée par l'application de dérivés synthétiques à action lathyrogène, comme l'aminooacétonitrile et le bêta-aminopropionitrile, qui interviennent dans l'organisation des molécules de tropocollagène et sont capables d'inhiber la néoformation de fibres collagènes dans la réparation des blessures, dans les granulomes dus à un corps étranger et dans la cirrhose du foie due au tétrachlorure de carbone. Par contre, dans la silicose expérimentale, on n'a obtenu aucune inhibition (Cavagna et coll., Milan, 1962; Strecker, Göttingen, 1963).

Une intervention indirecte a été essayée par Klosterkötter (Münster, 1963) en modifiant la régulation neuro-végétative obtenue par l'administration de réserpine, mais dans ce cas aussi, le résultat a été négatif.

La possibilité d'influencer l'évolution de la silicose au moyen de modifications de la régulation endocrine a été étudiée tout d'abord par Schiller (Düsseldorf, 1953), par l'application d'insuline, de thyroxine et d'œstrogènes de synthèse et, plus récemment, par Mosinger (Marseille, 1963), par l'administration d'œstrogènes, de progestérone, d'androgènes, d'hormones somatotropes et de désoxycorticostérone, toujours avec peu de résultats. Par la suite, on a même démontré que les œstrogènes, les androgènes et la somatotrope provoquent, en définitive, une évolution plus grave des lésions silicotiques, avec formation de masses fibreuses pseudotumorales (Mosinger, Marseille, 1963). En tout cas, les traitements hormonaux expérimentaux exigent des doses si élevées qu'ils risquent de provoquer facilement de graves phénomènes toxiques.

Parmi les différentes tentatives, il convient de signaler, enfin, celles qui sont destinées à modifier le métabolisme cellulaire dans le sens d'une activation ou d'une inhibition. Mosinger (Marseille, 1963) a essayé sur le rat et le cobaye l'application de radiations ionisantes et de caryolysine. Klosterkötter (Münster, 1963) a administré au rat et au lapin une substance capable d'augmenter la consommation d'oxygène des cellules (actihémyl). Les résultats ont toujours été négatifs.

Les polymères dérivés de la vinylpyridine

L'intérêt des chercheurs et, en particulier, de ceux qui participent aux programmes de travail financés par la C.E.C.A., se concentre maintenant sur quelques polymères synthétiques dérivés de la vinylpyridine, qui ont révélé une efficacité protectrice notable dans la silicose expérimentale.

La découverte a été faite par Schlipkötter et Brockhaus, (Düsseldorf, 1960), lesquels ont étudié une série de substances ayant les propriétés des résines à échange ionique, en vue d'inhiber l'action silicogène du quartz au moyen d'un lien avec l'acide silicique qui se forme dans les tissus. Ils ont finalement trouvé que les polymères de la 2- et 4-vinylpyridine inhibent complètement le développement de la silicose dans le poumon et le péritoine du rat, s'ils sont mélangés

avec le quartz avant son introduction dans les tissus. Toutefois, ces polymères sont tout à fait inefficaces s'ils sont administrés indépendamment du quartz, par voie parentérale, probablement en raison de leur faible solubilité dans les liquides organiques.

D'autres investigations de Schlipkötter et Brockhaus (Düsseldorf, 1962) ont permis de solubiliser les polymères par l'oxydation de l'azote pyridinique et d'obtenir un dérivé, la polyvinyl-pyridine-N-oxyde, extrêmement active comme le prouvent les résultats de l'expérimentation sur la silicose pulmonaire du rat, même si elle est administrée par voie parentérale, ou par inhalation sous forme d'aérosol.

L'efficacité protectrice de la polyvinylpyridine-N-oxyde a été confirmée plusieurs fois aussi bien en appliquant la même méthode sur le rat (Collet, Verneuil, 1963) que différentes méthodes sur la souris (Cavagna et Nichelatti, Milan, 1963; Schlipkötter et Brockhaus, Düsseldorf, 1963), sur le cobaye (Mosinger, Marseille, 1963) et également sur le rat (Strecker, Göttingen, 1964).

Les recherches «in vitro» ont été effectuées tant sur les cultures de macrophages provenant du péritoine de cobaye (Marchisio et Comolli, Milan, 1964) que sur des cultures de fibroblastes de souris, souche L (Beck et coll., Düsseldorf, 1963-1964). Comme on l'a montré dans les chapitres précédents, les deux systèmes cellulaires subissent l'action cytopathogène du quartz de façon toute différente. Pour les macrophages de cobaye, les altérations nécrotiques apparaissent après quelques heures, alors que pour les fibroblastes de souris, au contraire, les phénomènes régressifs n'apparaissent qu'après 2 à 3 jours d'incubation. C'est pourquoi la possibilité de confronter les résultats obtenus avec les deux méthodes est toujours discutée.

Les recherches sur les macrophages péritonéaux de cobaye ont été effectuées par Marchisio et Comolli (Milan, 1964), en employant des échantillons de poly-2-vinylpyridine-N-oxyde isotactique et atactique, de poids moléculaire différent (mesuré en fonction de la viscosité intrinsèque) et d'autres dérivés, tels que la poly-3 et poly-4 vinylpyridine-N-oxyde. L'introduction de ces polymères dans le milieu de culture au même moment que la tridymite conditionne l'inhibition complète de l'effet cytolitique : les cellules phagocytent la poussière siliceuse sans présenter les altérations typiques déjà décrites (Pernis et Vigliani, Milan, 1959). La protection se reflète sur l'activité métabolique des cultures : la consommation d'oxygène, la production d'acide lactique et la captation d'acides (leucine C¹⁴) demeurent inchangées.

Les polymères sont inefficaces quand ils sont introduits dans le liquide de culture après que la phagocytose de la tridymite a déjà eu lieu. Ils ne présentent pas de modifications d'activité en relation avec la disposition stérique du groupe N-O dans la molécule. L'administration de ces substances avant l'introduction de la tridymite ne s'avère active qu'avec les échantillons de poids

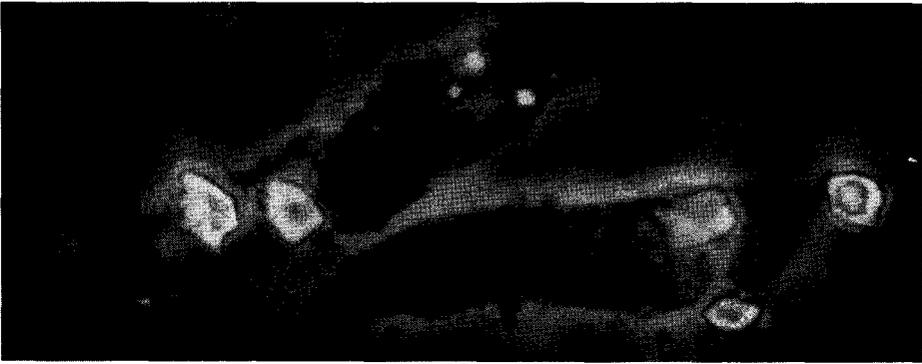
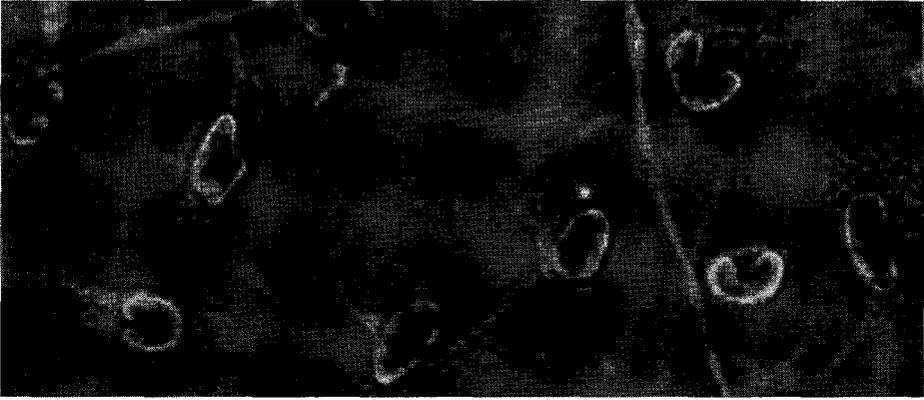


Fig. 17 – Protection contre l'action cytotoxique de la selice sur les macrophages «in vitro».

A – Macrophages péritonéaux de cobaye incubés dans le liquide de Hanks à 37°C pendant 8 heures. Contraste de phase (x1200).

B – Macrophages péritonéaux de cobaye incubés comme dans A en présence de tridymite pendant 8 heures. On observe la lyse des corps cellulaires.

C – Macrophages péritonéaux de cobaye incubés dans le liquide de Hanks à 37°C pendant 2 heures, en présence de polyvinyl-pyridine-N-oxyde, puis incubés pendant 8 heures en présence de tridymite. On observe une phagocytose active des particules de tridymite et l'absence d'altérations pathologiques.

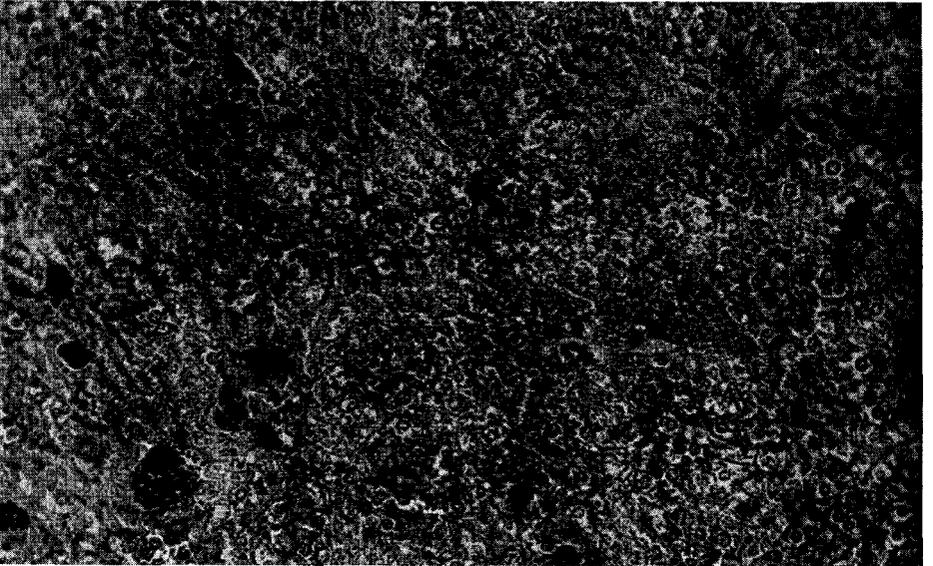
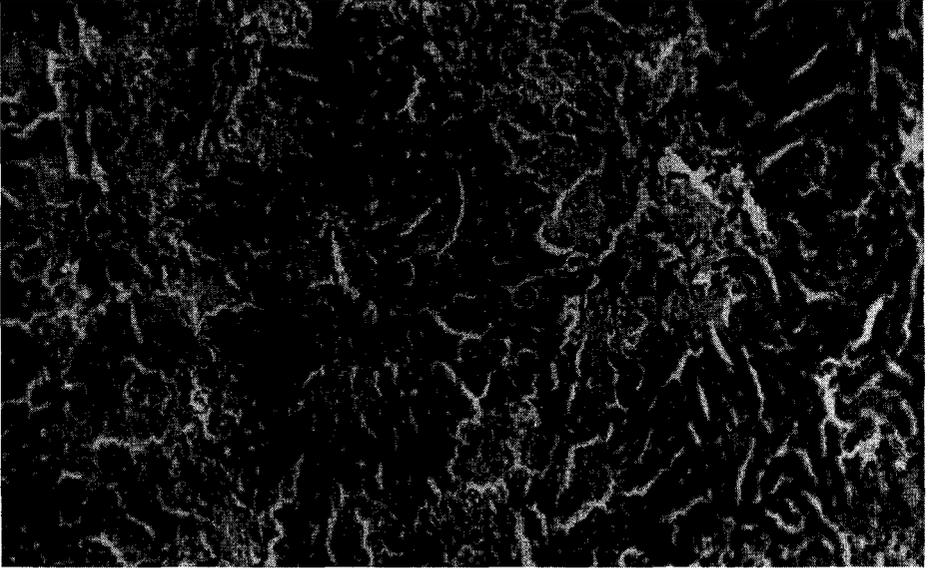


Fig. 18 – Prévention de la silicose expérimentale par administration de polyvinyl-pyridine-N-oxyde.

- A. Foie de souris Swiss Albino ayant reçu par injection intraveineuse 5 mg de tridymite et sacrifiée au bout de 4 mois. On observe la formation de nodules fibro-hyalins. Coloration Van Gieson (x300).
- B. Foie de souris Swiss Albino ayant reçu une injection de 5 mg de tridymite comme en A est traitée avec injection endopéritonéale de 1,5 mg de polyvinyl-pyridine-N-oxyde une fois par semaine; sacrifiée au bout de quatre mois. La formation de la réaction fibro-hyaline est inhibée; on observe seulement la présence de petits granulomes macrophagiques. Coloration Van Gieson (x300).

moléculaire plus élevé, supérieur à environ 10 000, qui s'accumulent plus facilement dans le cytoplasme des macrophages. Marchisio et Comolli (Milan, 1964) estiment, d'après ces expériences, que l'action protectrice de la polyvinylpyridine dépend d'une interaction entre le polymère et la surface cristalline de la silice, qui peut se produire également au niveau intra-cellulaire, si le polymère se trouve en concentration suffisante à l'intérieur du macrophage.

Les observations sur les fibroblastes de souris ont été faites par Beck et coll. (Düsseldorf, 1963-1964): l'introduction dans les cultures cellulaires de la polyvinylpyridine-N-oxyde permet une totale insensibilité au quartz. La croissance des cultures et l'activité métabolique des cellules (consommation d'oxygène, métabolisme des hydrates de carbone) ne subissent pas d'altérations. La protection est obtenue également si le polymère est phagocyté avant les cellules, longtemps avant l'introduction du quartz, malgré de nombreux repiquages de culture, jusqu'à 14 passages, pendant une période de 70 jours. Beck et coll. estiment que la polyvinylpyridine-N-oxyde modifie de manière constante certains organules intra-cellulaires, ou systèmes enzymatiques, et les rend insensibles au quartz.

A l'heure actuelle, il est difficile de dire laquelle des deux conceptions est la plus proche de la réalité, notamment parce qu'elles se fondent sur des résultats expérimentaux qui pourraient ne pas être comparables. Il est certain que la polyvinylpyridine-N-oxyde s'allie au quartz, «in vitro», de manière constante, dans la proportion de 70 M par gramme, mais ne recouvre pas complètement la surface des particules et, en tout cas, elle est active même à des doses beaucoup plus faibles (Schlipkötter, Düsseldorf, 1962; Beck et coll., Düsseldorf, 1963). L'action protectrice du polymère n'est pas fonction du degré d'adsorption sur le quartz, mais on cite au contraire le cas d'autres polymères, tel que le polyvinylimadazole, adsorbé par le quartz beaucoup plus activement, qui sont dépourvus d'effet (Schlipkötter, Düsseldorf, 1962).

Les recherches «in vivo» et «in vitro» ont permis de préciser que l'action de la polyvinylpyridine-N-oxyde consiste à empêcher la nécrose des macrophages qui ont englobé le quartz, en bloquant la réaction tissulaire au stade du granulome macrophagique : les macrophages englobent les particules de poussière siliceuse sans subir aucun phénomène régressif; les phénomènes ultérieurs de prolifération fibroblastique et de sclérose fibrohyaline ne peuvent se développer. Ces constatations ont prouvé définitivement que la nécrose des macrophages est le phénomène fondamental dont découle tout le processus silicotique.

Pour mieux éclaircir le mécanisme de l'action des polymères de la vinylpyridine et, en même temps, pour obtenir d'autres substances, toujours plus efficaces, des recherches sont actuellement en cours tant à Düsseldorf (Schlipkötter, 1964) – où sont expérimentés de nombreux dérivés indiqués pour l'instant par des sigles – qu'à Milan (Marchisio et Ferruti, 1964), où sont à

l'étude de nouveaux dérivés de la vinylpyridine, comme le poly-2-isopropénylpyridine-N-oxyde et d'autres polymères non pyridiniques.

Le moyen le plus simple et le plus rapide pour mesurer l'activité protectrice de ces polymères est de les étudier par les méthodes «in vitro» sur des cultures cellulaires. L'activité «in vitro» n'est toutefois pas toujours liée à une bonne efficacité «in vivo», dépendant de la solubilité et du poids moléculaire des substances. En tout cas, on arrive à disposer d'une série toujours plus vaste de substances sûrement actives «in vitro», pour lesquelles l'expérimentation «in vivo» peut décider des possibilités d'application pratique.

L'étude des polymères à action protectrice dans la silicose expérimentale laisse encore de nombreux problèmes en suspens. L'efficacité de ces substances est liée au degré de polymérisation, c'est-à-dire au poids moléculaire.

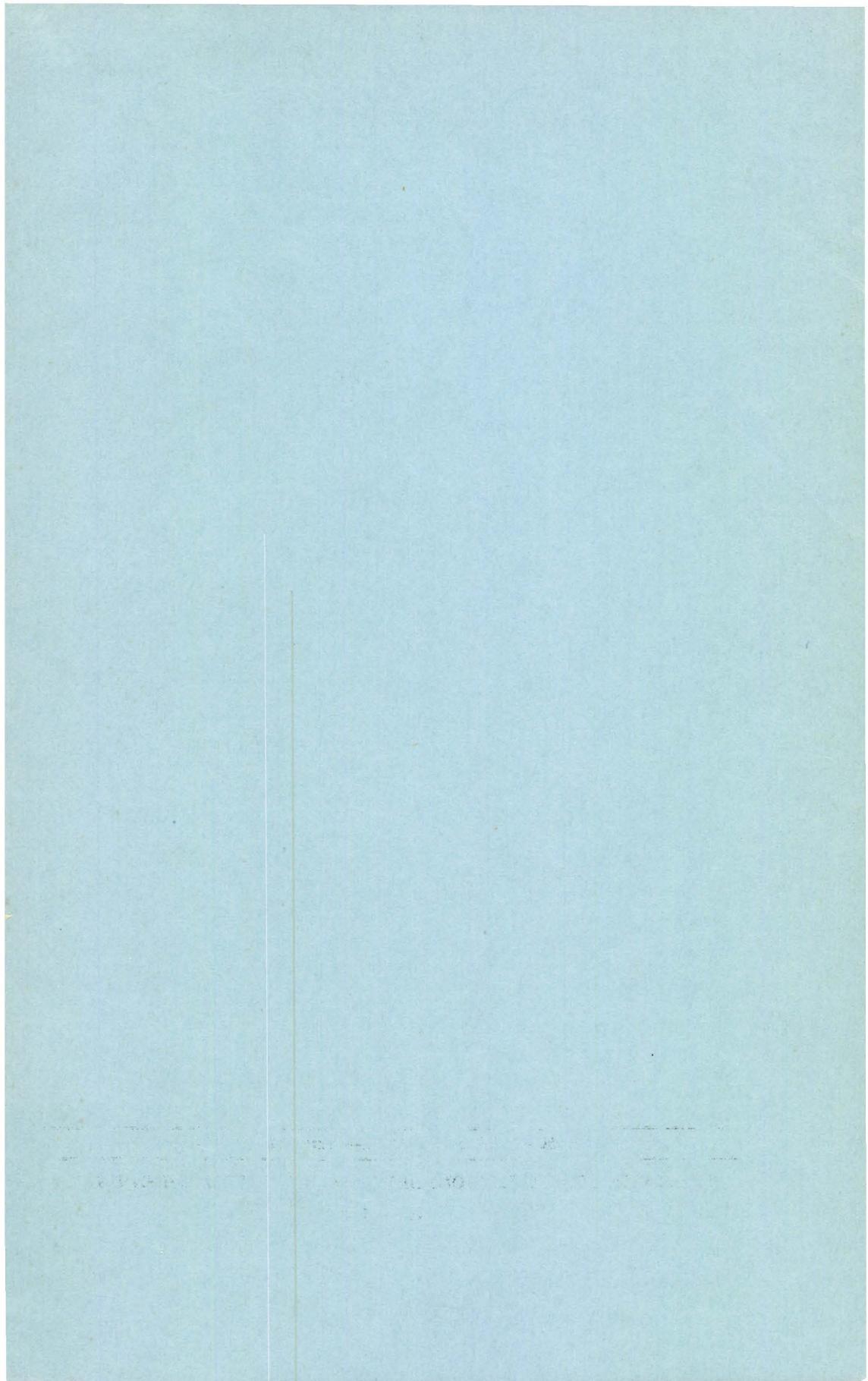
Il devient donc nécessaire d'établir quel est le degré minimum de polymérisation qui garantit encore une protection complète, étant donné que pour l'application «in vivo», des polymères à faible poids moléculaire sont préférables. Ces polymères préviennent efficacement le développement de la silicose expérimentale lorsqu'ils sont administrés de façon répétée à partir du moment de l'introduction de la silice. Certaines observations de Schlipkötter (Düsseldorf, 1964) montreraient, d'autre part, une notable capacité d'inhibition dans la silicose pulmonaire de la souris, même lorsque le traitement est commencé après trois mois, c'est-à-dire lorsque les lésions silicotiques ont déjà atteint un certain degré de développement. Toutefois, il reste encore à préciser quelles sont les limites qui s'imposent à un traitement tardif pour qu'il soit encore efficace et quel est le plus grand intervalle de temps, dans l'administration périodique de la préparation, qui garantit une protection durable.

Les recherches d'ordre pharmacologique et toxicologique sur les polymères de la vinylpyridine et les autres dérivés, en vue d'en déterminer la tolérabilité et l'absence d'effets collatéraux, ne font que commencer. Certaines études montrent que la polyvinylpyridine-N-oxyde ne modifie pas le métabolisme des hydrates de carbone des fibroblastes cultivés «in vitro» (Beck, Düsseldorf, 1963), qu'elle n'influence pas l'activité phagocytaire des macrophages «in vivo» (Antweiler, Düsseldorf, 1963) et qu'elle ne semble pas s'opposer aux défenses histiocytaires dans la tuberculose expérimentale du lapin (Klosterkötter, Münster, 1964). L'épuration par voie bronchique en ce qui concerne les poussières ayant pénétré dans le poumon est activée, probablement par la protection que la substance exerce sur les macrophages alvéolaires (Strecker, Göttingen, 1964). L'action de la polyvinylpyridine-N-oxyde au niveau cellulaire comprend, outre la protection contre le quartz, également d'autres phénomènes : les mastzellen dans la cavité péritonéale du rat sont protégées par la lyse que provoquent les libérateurs d'histamine du type 48/80 (Antweiler, Düsseldorf, 1963). Les globules rouges de l'espèce humaine et d'autres espèces animales acquièrent une résistance à l'égard des solutions hypotoniques (Antweiler, Düsseldorf, 1963);

les globules rouges eux-mêmes et également les macrophages péritonéaux de cobaye ne sont plus soumis à la lyse, du fait de l'acide polysilicique en présence de complément (Marchisio, Milan, 1963).

Sur l'animal considéré globalement, on n'a pas observé de déséquilibres cardiovasculaires ou respiratoires (Antweiler, Düsseldorf, 1962), ni d'altérations métaboliques (Antweiler et coll., Düsseldorf, 1963) lorsque la substance est administrée pendant de brèves périodes de temps. Il reste à étudier quels phénomènes peuvent apparaître à la suite d'un traitement chronique prolongé pendant de nombreux mois. En effet, l'administration répétée de polymères macromoléculaires, qui ne sont pas métabolisés dans l'organisme, pourrait conduire à des altérations pathologiques semblables à celles qu'on observe avec d'autres substances de poids moléculaire élevé, comme par exemple la méthylcellulose et l'alcool polyvinilique (Hall et Hall, 1962), qui s'accumulent dans le foie et dans la rate et se déposent en particulier au niveau de la membrane basale des glomérules des reins, où elles provoquent des phénomènes réactifs de glomérulosclérose.

Il reste encore beaucoup à faire pour approfondir les connaissances relatives aux polymères à action protectrice dans la silicose expérimentale, qui sont encore fragmentaires et incomplètes. Toutefois, on peut conclure en affirmant que nous sommes finalement en face d'un domaine de la recherche extrêmement intéressant et peut-être susceptible de permettre à l'avenir une prévention pharmacologique efficace de la silicose.



FB 150,— FF 15,— DM 12,— Lire 1870 FL 11,—

SERVICE DES PUBLICATIONS DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES

4100/2/67/1