

Sous la direction de
Michel Aubier
Bruno Crestani
Michel Fournier
et Hervé Mal

Traité de pneumologie

2^e édition



Médecine - Sciences
Flammarion

Traité de pneumologie

Dans la collection « Traités »

Maladies et syndromes systémiques, 5^e édition, par L. Guillemin, O. Meyer et J. Sibilia
Traité de diabétologie, 2^e édition, par A. Grimaldi
Traité d'endocrinologie, par P. Chanson et J. Young
Médecine cardiovasculaire du sujet âgé, par P. Assayag, J. Belmin, J.-M. Davy, J.-N. Fiessinger, P. Friocourt, G. Jondeau, J. Puel et Ch. Trivalle
Traité de médecine hospitalière, par J.-P. Grünfeld
Traité d'ORL, par D. Brasnu, D. Ayache, S. Hans, D.M. Hartl et J.F. Papon
Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte, par M.C. de Vernejoul et P. Marie
Traité de psychiatrie, par M. Gelder, R. Mayou et P. Cowen
Traité d'addictologie, par M. Reynaud
Traité de pancréatologie clinique, par Ph. Levy, Ph. Ruzsiewicz et A. Sauvanet
Traité de proctologie, par Ph. Godeberge
Traité de nutrition clinique de l'adulte, par A. Basdevant, M. Laville et E. Lerebours
Médecine de l'obésité, par A. Basdevant et B. Guy-Grand
Traité de santé publique, par F. Bourdillon, G. Brückner et D. Tabuteau
Chronobiologie médicale, chronothérapie, par A.E. Reinberg
Traité de gastro-entérologie, par J.-C. Rambaud
Hépatologie clinique, par J.-P. Benhamou, J. Bircher, N. McIntyre, M. Rizetto et J. Rodes
Traité d'imagerie médicale, par H. Nahum
Anesthésie-Réanimation chirurgicale, 3^e édition, par K. Samii
Anesthésie, par R.-D. Miller
Réanimation médicale, par J.-F. Dhainaut et C. Perret
Traité d'allergologie, par D. Vervloet et A. Magnan
Traité d'immunologie, par J.-F. Bach
Thérapeutique dermatologique, par L. Dubertret
Traité de gynécologie, par H. Fernandez, C. Chapron et J.L. Pouly
Traité de gynécologie-obstétrique psychosomatique, par S. Mimoun
Médecine de la reproduction : gynécologie endocrinienne, par P. Mauvais-Jarvis, G. Schaison et P. Touraine
Médecine de la reproduction masculine, par B. Bouchard, F. Labrie, J. Mahoudeau et G. Schaison
Traité d'obstétrique, par D. Cabrol, J.-C. Pons et F. Goffinet
Traité de médecine physique et de réadaptation, par J.-P. Held et O. Dizien
Traité de thérapeutique rhumatologique, par T. Bardin et Ph. Orcel
Médicaments anti-infectieux, par C. Cabron, B. Régnier, A.-G. Saimot, J.-L. Vildé et P. Yeni
L'hématologie de Bernard Dreyfuss, par J. Breton-Gorius, F. Reyes, H. Rochant et J.-P. Vernant
Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, par P. Banzet et J.-M. Servant
Traité de médecine, par P. Godeau, S. Herson et J.-C. Piette
Principes de médecine interne Harrison, par E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo et J.L. Jameson
Traité de médecine interne Cecil, par J.C. Bennett et F. Plum

Chez le même éditeur

Imagerie thoracique de l'adulte, par P. Grenier
Guide d'interprétation de la radiographie thoracique de l'enfant, par M. Assan et P. Valois
Mesure des échanges gazeux à l'effort, par P. Gibelin
Asthme et rhinite allergique, une maladie à deux faces, par C. Bachert et J.C. Virchow
Atlas de poche d'allergologie, par G. Grevers et M. Röcken
L'air et la santé, par D. Charpin
Le livre de l'interne – Pneumologie, par S. Salmeron, P. Duroux et D. Valeyre

La petite encyclopédie médicale Hamburger, par M. Leporrier
Guide du bon usage du médicament, par G. Bouvenot et C. Caulin
Le Flammarion médical, par M. Leporrier
Dictionnaire de médecine, par S. Kernbaum
Dictionnaire des termes médicaux et biologiques et des médicaments, par G.S. Hill
L'anglais médical, par C. Coudé et X.-F. Coudé

Sous la direction de

Michel Aubier

Bruno Crestani

Michel Fournier

Hervé Mal

Traité de pneumologie

2^e édition

Médecine - Sciences

Flammarion

87, quai Panhard et Levassor, 75013 Paris

<http://www.medecine.flammarion.com>



*La réalisation de l'iconographie en couleur a bénéficié du soutien de la société ISIS Médical
www.isismedical.fr*

*Direction éditoriale : Andrée Piekarski
Secrétariat d'édition : Brigitte Peyrot
Fabrication : Carine Weber
Couverture : Studio de création Flammarion*

Pour recevoir le catalogue Flammarion Médecine-Sciences,
il suffit d'envoyer vos nom et adresse à :
Flammarion Médecine-Sciences
87, quai Panhard-et-Levassor
75013 Paris

Pour être informé(s) de **nos nouvelles parutions** et des événements
auxquels nous participons, abonnez-vous gratuitement
à notre **Newsletter mensuelle** sur le site :
www.medecine.flammarion.com

ISBN : 978-2-2571-6052-2
© 2009, 1996, Flammarion SA.

Liste des collaborateurs

Sous la direction de :

AUBIER Michel, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Pneumologie A, INSERM U-700, Hôpital Bichat, Paris.
CRESTANI Bruno, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Pneumologie A, INSERM U-700, Hôpital Bichat, Paris.
FOURNIER Michel, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Pneumologie B et Transplantation pulmonaire, Hôpital Bichat, Paris.
MAL Hervé, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Pneumologie B et Transplantation pulmonaire, Hôpital Bichat, Paris.

Avec la collaboration de :

ABBES Sarah, Chef de clinique, Service de Pneumologie et d'Allergologie, Clinique des Voies Respiratoires, Hôpital Larrey, Toulouse.
ABELY Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pédiatrie, Centre hospitalier universitaire de Reims ; INSERM UMR-S 514, Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose, Reims.
ADNOT Serge, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, INSERM U-841, Service de Physiologie - Explorations fonctionnelles, Hôpital Henri Mondor, Créteil.
ALSAC Jean-Marc, Chef de clinique, Service de Chirurgie cardio-vasculaire, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.
AMEILLE Jacques, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Unité de Pathologie professionnelle, de Santé au travail et d'Insertion, Hôpital Raymond Poincaré, Garches.
ANNESI-MAESANO Isabella, INSERM, UMR-S707, EPAR, Paris 6, Paris.
ANTOINE Martine, Praticien hospitalier, service d'Anatomie pathologique, Hôpital Tenon, Paris.
ASTOUL Philippe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Unité d'Oncologie thoracique, Fédération des Maladies respiratoires, Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille ; UPRES EA-3287, Université de la Méditerranée, Faculté de Médecine La Timone, Marseille.
AUVRAY Caroline, Centre de Référence de l'Histiocytose Langerhansienne, Service de Pneumologie, Hôpital Saint-Louis, Paris.
BACHIR Dora, Praticien hospitalier, Centre de Référence de la Drépanocytose, Hôpital Henri Mondor, Université Paris 12, Créteil.
BANCAL Catherine, Praticien hospitalier, Service de Physiologie - Explorations Fonctionnelles, Hôpital Bichat, Paris.
BARNIG Cindy, Chef de clinique des Universités, Assistante des Hôpitaux, Unité de Pneumologie générale, d'Asthmologie et d'Allergologie, Département de Pneumologie, Hôpital Lyautey, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.
BARRITAU LT Lionel, Ancien Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Biophysique et Médecine nucléaire, Hôpital Necker, Paris.
BAUDOIN Nicolas, Chef de clinique-Assistant, Service de Pneumologie, Hôpital du Bocage, Dijon.
BAUTIN Nathalie, Assistante hospitalo-universitaire, Service d'Explorations fonctionnelles respiratoires, Hôpital Calmette, Centre Hospitalier Universitaire de Lille.
BAZELLY Bernard, Praticien hospitalier, Service de Chirurgie thoracique, Hôpital Tenon, Paris.
BEIGELMAN-AUBRY Catherine, Praticien hospitalier, Service de Radiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
BELLEGUIC Chantal, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Fédération de Radiologie – Centre cardio-pneumologique, Hôpital Pontchaillou, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes.
BELLUSCI Saverio, PhD, Associate Professor Surgery, The Saban Research Institute of Childrens Hospital, Los Angeles, États-Unis.
BEN SAAD Helmi, Service de Physiologie et des Explorations fonctionnelles, EPS Farhat Hached. Sousse, Tunisie.
BENSEFA-COLAS Lynda, Chef de clinique-Assistante, Service de Pathologie professionnelle, Hôpital Cochin Port-Royal, Paris.
BERGERON Anne, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Hôpital Saint Louis, Paris.
BERGOT Emmanuel, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Centre hospitalier universitaire de Caen.
BERVAR Jean-François, Praticien hospitalier, Pôle des Maladies respiratoires, Service de Pneumologie et Immuno-allergologie, Hôpital Calmette, Lille.
BINSE Stephen, Chef de clinique-Assistant, Service de Radiologie, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt.
BONAY Marcel, Praticien attaché, Service de Physiologie - Explorations fonctionnelles, Hôpital Bichat, Paris.
BONMARCHAND Guy, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale, Hôpital Charles Nicolle, Rouen.

- BORIE Raphaël, Chef de clinique-Assistant, Service de Pneumologie et Réanimation respiratoire, Hôpital Tenon, Paris ; Service d'Immunologie clinique, Hôpital Saint Louis, Paris.
- BOULANGER Emmanuelle, Praticien attaché, Service d'Immunologie clinique, Hôpital Saint Louis, Paris.
- BOUVRY Diane, Chef de clinique, Service de Pneumologie, Hôpital Avicenne, Université Paris 13, Bobigny.
- BRAMBILLA Elisabeth, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département d'Anatomie et Cytologie pathologiques Centre hospitalier universitaire Albert Michallon, INSERM U583-UJF, Grenoble.
- BRAUNER Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Services de Radiologie, Hôpital Avicenne, Bobigny.
- BREAU Jean-Luc, Praticien hospitalier, Service d'Oncologie médicale, Hôpital Avicenne, Bobigny.
- BRÉCHOT Jeanne-Marie, Praticien hospitalier, Service d'Oncologie médicale, Hôpital Avicenne, Bobigny.
- BRIAND Aude, Étudiante en thèse de doctorat, Laboratoire Santé Travail Environnement - EA-3672, ESSAT (Équipe associée en Santé Travail), ISPED - Université Victor Segalen Bordeaux 2, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux.
- BRILLET Pierre-Yves, Chef de clinique-Assistant, Service de Radiologie, Hôpital Avicenne, Bobigny.
- BROCHARD Patrick, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Directeur de Laboratoire Santé Travail Environnement - EA-3672, ISPED - Université Victor Segalen Bordeaux 2. Service de Médecine du Travail et de Pathologie professionnelle, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux.
- BROT Quentin, Chef de clinique, Service de Radiologie, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt.
- BROUARD Jacques, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pédiatrie, Centre hospitalier universitaire, Caen.
- BRUN Anne-Laure, Praticien hospitalier, Service de Radiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- BRUTSCHE Martin, Pneumologie Universitätsspital, Basel, Suisse.
- BUY Xavier, Praticien hospitalier, Service de Radiologie, Pavillon Clovis Vincent, Hôpitaux universitaires, Strasbourg.
- CADRANEL Jacques, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et Réanimation respiratoire, Hôpital Tenon, Paris.
- CAMUS Philippe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Hôpital du Bocage, Dijon.
- CANAL Mireille, Assistante hospitalo-universitaire, Laboratoire Santé Travail Environnement - EA-3672, ISPED - Université Victor Segalen Bordeaux 2. Laboratoire de Pharmacologie clinique-Toxicologie, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux.
- CANUET Matthieu, Praticien hospitalier, Département de Pneumologie, Hôpital de Haute-pierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.
- CARETTE Marie-France, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Radiologie, Hôpital Tenon, Paris. Faculté Pierre et Marie Curie, Paris.
- CASSET Anne, Maître de conférence des Universités, Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg, Illkirch.
- CASTIER Yves, Praticien hospitalier, Service de Chirurgie vasculaire, thoracique et Transplantation pulmonaire, Hôpital Bichat, Paris.
- CATHERINOT Émilie, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Hôpital Foch, Suresnes.
- CERCEAU Olivier, Praticien Attaché, Service de Chirurgie vasculaire, thoracique et Transplantation pulmonaire, Hôpital Bichat, Paris.
- CHAKRA Mohammad, Chef de clinique, Unité d'Oncologie thoracique, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier ; « Languedoc Mutualité » nouvelles technologies, Montpellier.
- CHAOUAT Ari, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service des Maladies respiratoires et Réanimation respiratoire, Hôpital de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy.
- CHASTRE Jean, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale, Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- CHEN Wei, Chef de clinique-Assistant, Service de Pneumologie, Rujin Hospital, Shanghai, Chine.
- CHOUDAT Dominique, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pathologie professionnelle, Hôpital Cochin Port-Royal, Paris.
- CLAUVEL Jean-Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Immunologie clinique, Hôpital Saint Louis, Paris.
- COLLIGNON-LE BOUEDEC Marie-Anne, Praticien hospitalier, Département Physiologie, Explorations fonctionnelles et Radio-isotopes, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.
- COMBES Alain, Praticien hospitalo-universitaire, Service de Réanimation médicale, Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- CORAUX Christelle, INSERM UMR-S 514, Centre hospitalier universitaire de Reims.
- CORDIER Jean-François, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Centre de référence des Maladies orphelines pulmonaires, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Université Lyon 1, UMR-754 INRA-ENVL-UCBL-IFR128, Lyon.
- COTTIN Vincent, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Centre de référence des Maladies orphelines pulmonaires, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Université Lyon 1, UMR-754 INRA-ENVL-UCBL-IFR128, Lyon.
- COUDERC Louis-Jean, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Hôpital Foch, Suresnes ; Faculté de Médecine Paris-Ile de France-Ouest, Université de Versailles/Saint Quentin.
- CUVELIER Antoine, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et Soins intensifs, Hôpital de Bois-Guillaume, Centre hospitalier universitaire de Rouen.
- DAB William, Chaire Hygiène et Sécurité du Conservatoire national des Arts et Métiers, Paris.
- DALPHIN Jean-Charles, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Centre hospitalier universitaire de Besançon.

- DANEL Claire, Maître de conférence des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques, Hôpital Bichat, Paris.
- DAUTZENBERG Bertrand, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- DE BLAY Frederic, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Unité de Pneumologie, d'Allergologie et Pathologie respiratoire de l'Environnement, Pôle de Pathologie thoracique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.
- DEBRAY Marie-Pierre, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie A, Service de Radiologie, Laboratoire d'Anatomie pathologique, Hôpital Bichat, Paris.
- DECRAVE Marc, Laboratoire des Muscles respiratoires, Laboratoire de Pneumologie, Université Catholique de Louvain, Belgique.
- DE LANGHE Stijn, PhD, The Saban Research Institute of Childrens Hospital, Los Angeles, États-Unis.
- DELAVAL Philippe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de pneumologie, Fédération de Radiologie, Centre cardiopneumologique. Hôpital Pontchaillou, Centre hospitalier universitaire de Rennes.
- DELOS Monique, Professeur, Service d'Anatomie pathologique, Cliniques UCL Mont-Godinne, Yvoir, Belgique.
- DEROM Eric, Département des Maladies respiratoires, Hôpital universitaire de Gand, Belgique.
- DESLEE Gaëtan, Praticien hospitalier, Service des Maladies respiratoires et allergiques, Centre hospitalier universitaire de Reims.
- DE TROYER André, Professeur, Laboratoire de Physiologie cardio-respiratoire, Faculté de Médecine, Université Libre de Bruxelles ; Service de Pneumologie, Hôpital Universitaire Erasme, Bruxelles, Belgique.
- DIDIER Alain, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et d'Allergologie, Clinique des Voies respiratoires, Hôpital Larrey, Toulouse.
- DINH-XUAN Anh Tuan, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Physiologie – Explorations Fonctionnelles, Hôpital Cochin, Paris. Université Paris Descartes, Faculté de Médecine, EA-2511.
- DIOT Patrice, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, INSERM U618, Service de Pneumologie, Centre hospitalier universitaire de Tours.
- DOMBRET Marie-Christine, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie A, Hôpital Bichat, Paris.
- D'ORTHO Marie-Pia, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Physiologie – Explorations fonctionnelles, Hôpital Henri Mondor, Créteil.
- DUCOLONÉ Alain, Praticien hospitalier, Département de Pneumologie, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.
- DUREUIL Bertrand, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département d'Anesthésie Réanimation SAMU, Hôpital Charles Nicolle, Rouen.
- DUSSER Daniel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Centre de référence et de compétences Mucoviscidose Adulte et Service de Pneumologie, Hôpital Cochin, Paris.
- EL HAJJAM Mostafa, Praticien attaché, Service de Radiologie, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt.
- ESCUdIER Estelle, Maître de conférence des Universités, Praticien hospitalier, Département de Génétique, Cytogénétique et Embryologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- ESTENNE Marc, Professeur, Service de Pneumologie, Hôpital universitaire Erasme, Université Libre de Bruxelles, Belgique.
- FARTOUKH Muriel, Praticien hospitalier, Service de Réanimation respiratoire, Hôpital Tenon, Paris.
- FAYOLLE Véronique, Praticien hospitalier, Unité d'Oncologie thoracique, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier ; « Languedoc Mutualité » nouvelles technologies, Montpellier.
- FEVRE Michel, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris.
- FIAMMA Marie-Noëlle, Université Pierre et Marie Curie - Paris 6, UPRES EA-2397, Site Pitié-Salpêtrière, Département de Physiologie, Paris.
- FLEURY Bernard, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris.
- FLEURY-FEITH Jocelyne, INSERM U-674, Université Pierre et Marie Curie, Paris ; Service d'Histologie et de Biologie tumorale, Hôpital Tenon, Paris.
- FOUCHER Pascal, Praticien hospitalo-universitaire, Service de Pneumologie, Centre hospitalier universitaire de Dijon.
- FOULON Guillaume, Chef du Service de Pneumologie, Hôpital Max Fournier, Nanterre.
- FRANCIS Fady, Praticien Attaché, Service de Chirurgie vasculaire, thoracique et Transplantation pulmonaire, Hôpital Bichat, Paris.
- FRATICELLI Anne, Praticien hospitalier, Département des Maladies respiratoires, Unité d'Oncologie thoracique, Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille ; UPRES EA-3287, Université de la Méditerranée, Faculté de Médecine La Timone, Marseille.
- FREYMUTH François, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Laboratoire de Virologie humaine et moléculaire, Centre hospitalier universitaire de Caen.
- FRIJA Guy, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service Imagerie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.
- GAGNADOUX Frédéric, Praticien hospitalier, Unité de Pathologie du Sommeil; Département de Pneumologie, Centre hospitalier universitaire d'Angers.
- GAILLAT Jacques, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département de Microbiologie clinique et des Maladies infectieuses, Centre hospitalier de la région annecienne, Annecy.
- GALACTEROS Frédéric, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Centre de Référence de la Drépanocytose, Hôpital Henri Mondor, Créteil.
- GAMBINI Denis, Maître de conférence des Universités, Praticien hospitalier, Département Physiologie - Explorations fonctionnelles et Radio-isotopes, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.

- GANGI Afshin, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Radiologie, Pavillon Clovis Vincent, Hôpitaux universitaires, Strasbourg.
- GAYAN-RAMIREZ Ghislaine, Laboratoire des Muscles respiratoires, Laboratoire de Pneumologie, Université Catholique de Louvain, Belgique.
- GIRAULT Christophe, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale, Hôpital Charles Nicolle, Rouen.
- GODARD Philippe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service des Maladies respiratoires, Centre hospitalier universitaire Arnaud de Villeneuve, Montpellier.
- GODEAU Bertrand, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Médecine interne, Hôpital Henri Mondor, Créteil.
- GONZALEZ-BERMEJO Jésus, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et de Réanimation, Centre SLA-Ile de France, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- GOSSELINK Rik, Laboratoire des Muscles respiratoires, Laboratoire de Pneumologie, Université Catholique de Louvain, Belgique.
- GOUNANT Valérie, Chef de clinique-Assistante, Service de Pneumologie, Hôpital Tenon, Paris.
- GREILLIER Laurent, Assistant des Hôpitaux-Chef de clinique, Unité d'Oncologie thoracique, Fédération des Maladies respiratoires, Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille.
- GRENIER Philippe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Radiologie polyvalente diagnostique et interventionnelle, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- GRIMBERT Daniel, INSERM U-618, Service de Pneumologie, Centre hospitalier universitaire de Tours.
- GRUNENWALD Dominique, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Université Paris 5. Service de Chirurgie thoracique, Hôpital Tenon, Paris.
- GUIHOT Amélie, Assistante hospitalo-universitaire, Laboratoire d'Immunologie cellulaire et tissulaire, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- HABBI Anoosha, Praticien hospitalier, Centre de Référence de la Drépanocytose, Hôpital Henri Mondor, Créteil.
- HAYOT Maurice, Maître de conférence des Universités, Praticien hospitalier, Service Central de Physiologie clinique, Centre hospitalier universitaire Arnaud de Villeneuve, Montpellier.
- HELAL Badia, Maître de conférence des Universités, Praticien hospitalier, Unité fonctionnelle Médecine nucléaire, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart.
- HENNO Priscilla, Chef de clinique-Assistante, Service des Explorations fonctionnelles neurologiques et respiratoires, Hôpital Saint-Antoine, Paris.
- HOUSSET Bruno, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Centre hospitalier intercommunal, Créteil.
- HUBERT Dominique, Praticien hospitalier, Centre de référence et de compétences Mucoviscidose adulte et Service de Pneumologie, Hôpital Cochin, Paris.
- HUCHON Gérard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et Réanimation, Hôpital de l'Hôtel Dieu, Paris.
- HUMBERT Marc, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et Réanimation respiratoire, Service d'Anatomie pathologique, Centre des Maladies vasculaires pulmonaires, UPRES EA-2705, INSERM U-764, Université Paris-Sud, Hôpital Antoine-Bécclère, Clamart.
- ISRAEL-BIET Dominique, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie. Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.
- JACOT William, Centre de Recherche en Cancérologie, Centre Val d'Aurelle, Montpellier ; « Languedoc Mutualité » nouvelles technologies, Montpellier.
- JAÏS Xavier, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et Réanimation respiratoire, Service d'Anatomie pathologique, Centre des Maladies vasculaires pulmonaires, UPRES EA-2705, INSERM U-764, Université Paris-Sud, Hôpital Antoine-Bécclère, Clamart.
- JAUROUD Marie-Claude, INSERM U-674, IFR 105 - CEPH - IUH, Université Denis Diderot, Paris.
- JEUNG Mi-Young, Praticien hospitalier, Service de Radiologie, Pavillon Clovis Vincent, Hôpitaux universitaires, Strasbourg.
- JOUNEAU Stéphane, Assistant-Chef de clinique, Service de Pneumologie, Fédération de Radiologie, Centre cardio-pneumologique. Hôpital Pontchaillou, Centre hospitalier universitaire de Rennes.
- KAMBOUCHNER Marianne, Praticien hospitalier, Services d'Anatomopathologie, Hôpital Avicenne, Bobigny.
- KESSLER Romain, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Hôpital Hautepierre, Strasbourg.
- KHALIL Antoine, Praticien hospitalier, Service de Radiologie, Hôpital Tenon, Paris.
- KHOUATRA Chahéra, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Centre de référence des Maladies pulmonaires rares de l'adulte, Lyon (Bron).
- KNOOP Christiane, Service de Pneumologie et Unité de Transplantation cardiaque et pulmonaire, Hôpital Erasme, Bruxelles, Belgique.
- KOPFERSCHMITT-KUBLER Marie-Christine, Praticien hospitalier Temps partiel, Département de Pneumologie, Hôpital Lyautey, Hôpitaux universitaires de Strasbourg.
- LACOMBE Pascal, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Radiologie, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt.
- LACOUT Alexis, Praticien Attaché, Service de Radiologie, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt.
- LAVOLÉ Armelle, Praticien Attaché, Service de Pneumologie et Réanimation respiratoire, Hôpital Tenon, Paris.
- LEBARGY François. Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service des Maladies respiratoires et allergiques, Centre hospitalier universitaire de Reims.
- LEBTAHI Rachida, Praticien hospitalier, Service de Médecine nucléaire, Hôpital Bichat, Paris.
- LEFEBVRE Annick, Interne, Service de Pneumologie, Centre hospitalier universitaire de Besançon.

- LEFORT Catherine, Chef de clinique-Assistante, Service de Radiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.
- LE GULUDEC Dominique, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Médecine nucléaire, Hôpital Bichat, Paris.
- LEMARIÉ Etienne, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, INSERM U-618, IFR-135, Centre hospitalier universitaire Bretonneau, Tours.
- LENOIR Stéphane, Ancien Chef de clinique-Assistant, Service de Radiologie, Institut Mutualiste Montsouris, Paris.
- LEOPHONTE Paul, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et d'Allergologie, Clinique des Voies respiratoires, Hôpital Larrey, Toulouse.
- LE PIMPEC-BARTHES Françoise, Praticien hospitalier, Service de Chirurgie thoracique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.
- Leseche Guy, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Chirurgie vasculaire, thoracique et Transplantation pulmonaire, Hôpital Bichat, Paris.
- LEVEILLER Guillaume, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Hôpital Yves Le Foll, Saint-Brieuc.
- LONGCHAMPT Elisabeth, Praticien hospitalier, Service d'Anatomopathologie, Hôpital Foch, Suresnes.
- LUYT Charles-Édouard, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale, Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- MACHIELS Jean-Pascal, Professeur, Service d'Oncologie, Cliniques UCL Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.
- MAGNAN Antoine, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Institut du Thorax, UMR-915, Équipe AVENIR, Service de Pneumologie, Hôpital Laennec, Saint-Herblain, Nantes.
- MAILLEUX Arnaud, INSERM U-700, Faculté de Médecine Paris 7, site Xavier Bichat, Paris.
- MAITRE Bernard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Services de Pneumologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil.
- MAJORAL Caroline, INSERM U-618, Service de Pneumologie, Centre hospitalier universitaire de Tours.
- MARCHAND Éric, Service de Pneumologie, Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne, Yvoir, Belgique.
- MARGERIE Jacques, Médecin en chef, Spécialiste des Hôpitaux des Armées, Service de Pneumologie, Hôpital d'Instruction des Armées Percy, Clamart ; Médecine attaché, Service de Médecine, Institut Gustave Roussy, Villejuif.
- MARSAULT Claude, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Radiologie, Hôpital Tenon, Paris. Faculté Pierre et Marie Curie, Paris.
- MARTHAN Roger, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service des explorations fonctionnelles respiratoires, Pôle cardio-thoracique, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux. Laboratoire de Physiologie cellulaire respiratoire, INSERM U-885, Université Bordeaux 2, Bordeaux.
- MAURAN Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Unité d'Explorations fonctionnelles pédiatriques, Service de Pédiatrie A, American Memorial Hospital, Centre hospitalier universitaire de Reims.
- MAYAUD Charles, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et Réanimation respiratoire, Hôpital Tenon, Paris.
- MENNECIER Bertrand, Praticien hospitalier, Département de Pneumologie, Hôpital Lyautey, Hôpitaux universitaires, Strasbourg.
- MESLIER Nicole, Maître de conférence des Universités, Praticien hospitalier, Unité de Pathologie du Sommeil; Département de Pneumologie, Centre hospitalier universitaire d'Angers.
- MESSIAN Olivier, Biophysicien et Médecine nucléaire, Pontault-Combault.
- MEUNIER Catherine, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Fédération de Radiologie, Centre cardio-pneumologique, Hôpital Pontchaillou, Centre hospitalier universitaire de Rennes.
- MEYER Guy, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie-Soins intensifs, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris. Université Paris Descartes, Faculté de Médecine.
- MILLERON Bernard, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Hôpital Tenon, Paris.
- MONTANI David, Chef de clinique Assistant, Service de Pneumologie et Réanimation respiratoire, Service d'Anatomie pathologique, Centre des Maladies vasculaires pulmonaires, UPRES EA-2705, INSERM U-764, Université Paris-Sud, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart.
- MORELOT-PANZINI Capucine, Chef de clinique-Assistante, Laboratoire de Physiopathologie respiratoire, Service de Pneumologie et Réanimation, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- MORÈRE Jean-François, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Oncologie médicale, Hôpital Avicenne, Bobigny.
- MUIR Jean-François, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et USIR, Centre hospitalier universitaire de Rouen.
- NAEIJ Robert, Département de Physiologie, Université Libre de Bruxelles, Hôpital Erasme, Bruxelles, Belgique.
- NEUVILLE Agnès, Maître de conférence des Universités, Praticien hospitalier, Département de Pathologie, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg.
- NUNES Hilario, Maître de conférence des Universités, Praticien hospitalier, Services de Pneumologie, Hôpital Avicenne, Bobigny.
- OTT Martine, Conseillère médicale en Environnement intérieur, Unité de Pneumologie, d'Allergologie et Pathologie respiratoire de l'Environnement, Pôle de Pathologie thoracique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.
- PACHECO Yves, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite.
- PAIRON Jean-Claude, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et Pathologie professionnelle, INSERM U-841, Université Paris 12, Centre hospitalier intercommunal de Créteil.
- PARROT Antoine, Praticien hospitalier, Service de Réanimation respiratoire, Hôpital Tenon, Paris.
- PAULI Gabrielle, Professeur Émérite, Praticien hospitalier, Département de Pneumologie, Hôpital Lyautey, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

- PEIFFER Claudine, Praticien Attaché, Épreuves fonctionnelles respiratoires, Département de Physiologie, Radio-isotopes, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.
- PELAGE Jean-Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Radiologie, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt.
- PEREZ Thierry, Praticien hospitalier, Service d'Explorations fonctionnelles respiratoires, Hôpital Calmette, Centre hospitalier universitaire de Lille.
- PFITZENMEYER Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Gériatrie, Centre hospitalier universitaire de Dijon.
- PICAVET Bruno, Praticien Attaché, Service des Maladies respiratoires et allergiques, Centre hospitalier universitaire de Reims.
- PILETTE Charles, Professeur, Service de Pneumologie, Cliniques UCL Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.
- PINOT Domitille, Praticien hospitalier, Service de Pneumo-Allergologie, Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille ; EA 3287, Université de la Méditerranée, Marseille.
- PLANÉS Carole, Maître de conférence des Universités, Praticien hospitalier, Service de Physiologie - Explorations fonctionnelles, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne.
- PUCHELLE Edith, INSERM UMR-S514, Hôpital Maison Blanche, Centre hospitalier universitaire de Reims.
- PUJOL Jean-Louis, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Unité d'Oncologie thoracique, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier ; « Languedoc Mutualité » nouvelles technologies, Montpellier.
- QUANTIN Xavier, Praticien, Unité d'Oncologie thoracique, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier ; « Languedoc Mutualité » nouvelles technologies, Montpellier.
- QUOIX Elisabeth, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département de Pneumologie, Hôpital Lyautey, Hôpitaux universitaires de Strasbourg.
- RABEC Claudio, Médecin Attaché, Medico de Planta, Division medico-clinica, Hospital general de Aquados E Tornu, Buenos Aires.
- RACINEUX Jean-Louis, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Unité de Pathologie du Sommeil; Département de Pneumologie, Centre hospitalier universitaire d'Angers.
- REBOUX Gabriel, Ingénieur hospitalier, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Centre hospitalier universitaire de Besançon.
- REVEL Marie-Pierre, Praticien hospitalier, Service Imagerie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.
- RICHARD Jean-Christophe-Marie, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale, Hôpital Charles Nicolle, Rouen.
- RINALDO Mickael, Médecin du Travail, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux.
- RIQUET Marc, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Chirurgie thoracique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.
- RIVAUD Elisabeth, Médecin de l'Hôpital Foch, Suresnes.
- RUFFIE Pierre, Service de Médecine, Institut Gustave Roussy, Villejuif.
- SANCHEZ Olivier, Maître de conférence des Universités, Praticien hospitalier, Université Paris Descartes, Faculté de Médecine ; Service de Pneumologie-Soins intensifs, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.
- SERGYSLS Roger, Professeur, Service de Pneumologie, Centre d'Expertise pneumologique, Université Libre de Bruxelles, Centre hospitalier universitaire Saint-Pierre, Bruxelles, Belgique.
- SERRE Antoine, Chef de clinique-Assistant, Unité d'oncologie thoracique, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier ; « Languedoc Mutualité » nouvelles technologies, Montpellier.
- SIBILLE Yves, Professeur, Service de Pneumologie, UCL Mont-Godinne, Yvoir, Belgique.
- SIMLOWSKI Thomas, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et Réanimation, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; UPRES EA-2397, Université Paris VI Pierre et Marie Curie, Paris.
- SIMON-BLANCAL Virginie, Chef de clinique-Assistant, Service de Pneumologie, Hôpital Saint-Louis, Paris.
- SIMONNEAU Gérald, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et Réanimation respiratoire, Service d'Anatomie pathologique, Centre des Maladies vasculaires pulmonaires, UPRES EA-2705, INSERM U-764, Université Paris-Sud, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart.
- SITBON Olivier, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et Réanimation respiratoire, Service d'Anatomie pathologique, Centre des Maladies vasculaires pulmonaires, UPRES EA-2705, INSERM U-764, Université Paris-Sud, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart.
- SOLER Paul, INSERM U-700, Faculté de Médecine Paris 7, site Xavier Bichat, Paris, Service de Radiologie, Hôpital Avicenne, Bobigny.
- STRAUS Christian, Maître de conférence des Universités, Praticien hospitalier, Université Pierre et Marie Curie-Paris6, UPRES EA-2397, Site Pitié-Salpêtrière, Département de Physiologie, Paris ; Service central d'Explorations fonctionnelles respiratoires, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- TAILLÉ Camille, Praticien hospitalo-universitaire, Service de Pneumologie A, Hôpital Bichat, Paris. INSERM U-700, Faculté de Médecine Xavier Bichat, Paris.
- TALBOT Jean-Noël, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Biophysique, Hôpital Tenon, Paris.
- TAZI Abdellatif, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Centre de référence de l'Histiocytose langerhansienne, Service de Pneumologie, Hôpital Saint-Louis, Paris.
- TETU Laurent, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et d'Allergologie, Clinique des Voies respiratoires, Hôpital Larrey, Toulouse.
- THAON Isabelle, Maître de conférence des Universités, Praticien hospitalier, Service de Maladies professionnelles, Centre hospitalier universitaire de Besançon.

- TILLIE-LEBLOND Isabelle, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et Immuno-allergologie, Clinique des Maladies respiratoires, Hôpital Calmette, Centre hospitalier universitaire de Lille.
- TONNEL André-Bernard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et Immuno-allergologie, Clinique des Maladies respiratoires, Hôpital Calmette, Centre hospitalier universitaire de Lille.
- TROUILLET Jean-Louis, Praticien hospitalier, Service de Réanimation médicale, Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- TSCHOPP Jean-Marie, Centre valaisan de Pneumologie, CHCVs, Crans-Montana, Suisse.
- URBAN Thierry, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Pôle Thorax Vaisseaux, Centre hospitalier universitaire d'Angers.
- UZUNHAN Yurdagul, Chef de clinique, Services de Pneumologie, Hôpital Avicenne, Bobigny.
- VABRET Astrid, Praticien hospitalier, Laboratoire de Virologie humaine et moléculaire, Centre hospitalier universitaire de Caen.
- VALEYRE Dominique, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, Hôpital Avicenne, Bobigny. Université Paris 13, Bobigny.
- VECELLIO Laurent, INSERM U-618, Service de Pneumologie, Centre hospitalier universitaire de Tours.
- VERGNON Jean-Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et d'Oncologie thoracique, Hôpital Nord, Centre hospitalier universitaire de Saint Etienne.
- VERVLOET Daniel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumophtisiologie et Allergologie respiratoire, Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille ; EA-3287, Université de la Méditerranée, Marseille.
- VITAUX-GIRAUD Françoise, Chef de Service Isotopes, Biophysicienne et Médecine nucléaire, Centre hospitalier intercommunal, Le Raincy-Montfermeil.
- WALLAERT Benoit, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Clinique des Maladies respiratoires, Hôpital Albert Calmette, Lille.
- WARBURTON David, MD, Professeur, Children Hospital, UCLA, Los Angeles, États-Unis.
- WEITZENBLUM Emmanuel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département de Pneumologie, Hôpital de Haute-pierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.
- WISLEZ Marie, Praticien Hhospitalier universitaire, Service de Pneumologie et Réanimation respiratoire, Hôpital Tenon, Paris.
- ZAHM Jean-Marie, INSERM UMR-S 514, Centre hospitalier universitaire de Reims.
- ZALCMAN Gérard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pneumologie et Équipe Régionale INSERM 3 « Cancers et Populations », Centre hospitalier universitaire de Caen.

Sommaire

RELATIONS, STRUCTURES, FONCTIONS

Chapitre 1	Physiologie et physiopathologie de l'épithélium respiratoire : structure et fonctions , par E. PUCHELLE, J.-M. ZAHM, C. CORAUX, M. ABELY et P. MAURAN	3
	Structure histologique normale de l'épithélium respiratoire des voies de conduction	3
	Principales fonctions de l'épithélium respiratoire et leurs anomalies.....	7
Chapitre 2	Immunologie des voies aériennes de conduction , par J.-P. MACHIELS, C. PILETTE, M. DELOS et Y. SIBILLE.....	15
	Introduction.....	15
	Effecteurs cellulaires	15
	Effecteurs humoraux	21
	Rôle immunologique de l'épithélium bronchique.....	22
	Conclusion	24
Chapitre 3	Muscle lisse bronchique , par R. MARTHAN	27
	Introduction.....	27
	Structure et ultrastructure.....	27
	Contrôle	27
	Couplage excitation-contraction.....	29
	Protéines contractiles et contraction du muscle lisse bronchique	31
	Relaxation et interaction entre seconds messagers	32
	Prolifération de la cellule musculaire lisse bronchique	33
	Sécrétion et activité de synthèse de la cellule musculaire lisse bronchique	33
	Obstruction des voies aériennes	33
	Conclusion	34
Chapitre 4	Développement du poumon , par A. MAILLEUX, S. DE LANGHE, D. WARBURTON et S. BELLUSCI.....	36
	Généralités sur le développement pulmonaire et la morphogenèse de la ramification	36
	Le programme de spécification des territoires du larynx et de la trachée est différent de celui des voies aériennes distales	36
	L'expression du facteur de croissance fibroblastique FGF10 est associée à la croissance directionnelle des bourgeons épithéliaux	38
	Sonic Hedgehog induit la prolifération des cellules mésenchymateuses.....	40
	BMP4 contrôle la prolifération et la différenciation proximo-distale de l'épithélium pulmonaire.....	41
	La voie de signalisation par les Wnt contrôle la différenciation épithéliale et mésenchymateuse et joue un rôle important dans le développement pulmonaire.....	41
	Vers un modèle intégré de la morphogenèse des ramifications	42
Chapitre 5	Épithélium alvéolaire : structure, fonctions et rôles physiopathologiques , par C. PLANÉS et M.-P. D'ORTHO.....	46
	Structure de l'alvéole pulmonaire.....	46
	Fonctions des cellules épithéliales alvéolaires	47

	Cellules épithéliales alvéolaires et pathologies pulmonaires	51
	Conclusion	52
Chapitre 6	Immunologie du poumon profond , par V. SIMON-BLANCAL et A. TAZI.....	53
	Introduction.....	53
	Système immunitaire inné : première ligne de défense du poumon	53
	Le lymphocyte T au centre de la réponse immunitaire acquise	56
	Déroulement de la réponse immunitaire pulmonaire	56
	Régulation de la réponse immunitaire pulmonaire	57
Chapitre 7	Cœur droit et circulation pulmonaire , par R. NAEUE.....	60
	Résistance vasculaire pulmonaire.....	60
	Relations pression/débit au sein de la circulation pulmonaire	61
	Relations pressions/débits vasculaires pulmonaires chez l'homme	63
	Hémodynamique pulsatile.....	63
	Impédance artérielle pulmonaire	65
	Couplage ventriculo-artériel	66
Chapitre 8	Interactions entre l'endothélium et le muscle lisse des vaisseaux pulmonaires , par A.T. DINH-XUAN et S. ADNOT	69
	Introduction.....	69
	Monoxyde d'azote	69
	Facteur(s) hyperpolarisant(s)	70
	Endothéline-1.....	71
	Facteurs angiogéniques et interactions endothélium-muscle lisse	71
	Dysfonctionnement endothélial et maladies vasculaires pulmonaires.....	72
	Conclusion	73
Chapitre 9	Échanges gazeux , par M. BONAY.....	74
	Physiologie des échanges gazeux.....	75
	Mécanismes physiopathologiques de l'hypoxémie	79
	Exploration des échanges gazeux.....	80
	Échanges gazeux à l'exercice	82
Chapitre 10	Circulation lymphatique pulmonaire , par M. RIQUET	84
	Introduction.....	84
	Vaisseaux lymphatiques.....	84
	Ganglions lymphatiques ou lymphonœuds.....	85
	Mise en place du système lymphatique pulmonaire	85
	Chaînes ganglionnaires du médiastin. Généralités	86
	Chaînes ganglionnaires du médiastin. Médiastin inférieur	86
	Chaîne ganglionnaire du médiastin. Médiastin supérieur	87
	Conclusion	89
Chapitre 11	Anatomie et pathologie de la plèvre , par M. ANTOINE	91
	Introduction.....	91
	Structure de la plèvre et de l'espace pleural	91
	Vaisseaux sanguins et lymphatiques pleuraux, innervation	93
	Physiologie de la plèvre.....	93
	Pathologie de la plèvre	93
	Conclusion	96
Chapitre 12	Biologie de la plèvre , par J. FLEURY-FEITH et M.-C. JAURAND.....	98
	Introduction.....	98
	La plèvre et ses constituants	98
	Biopathologie des cellules mésothéliales.....	101
	Conclusion	102

Chapitre 13	Muscles respiratoires , par A. DE TROYER	104
	Cage thoracique	104
	Diaphragme	105
	Muscles intercostaux	107
	Muscles du cou	111
	Muscles abdominaux	112
	Conclusions	113
Chapitre 14	Contrôle de la ventilation , par C. STRAUS et M.-N. FIAMMA	115
	Introduction	115
	Organisation spatio-temporelle de la commande ventilatoire	115
	Générateur central de la ventilation	115
	Régulation neurovégétative de la ventilation	117
	Contrôle supra-pontique de la ventilation	118
	Exploration clinique du contrôle de la ventilation chez l'homme	118
	Conclusion	120
Chapitre 15	Adaptations respiratoires au cours de la grossesse , par H. BEN SAAD et M. HAYOT	123
	Introduction	123
	Adaptations des voies aériennes supérieures et des structures thoraciques lors de la grossesse	123
	Adaptations hormonales induites par la grossesse	124
	Adaptations fonctionnelles respiratoires	124
	Adaptations ventilatoires au repos	126
	Adaptations ventilatoires lors d'un exercice musculaire	127
	Contrôle de la ventilation lors de la grossesse	127
	Dyspnée au cours de la grossesse	128
	Adaptations respiratoires lors des grossesses multiples	128
	Adaptations respiratoires lors de l'immersion	128
	Adaptations respiratoires à l'altitude	128
	Adaptations respiratoires lors du sommeil	128
	Adaptations respiratoires à l'entraînement	129
TECHNIQUES D'INVESTIGATION		
Chapitre 16	Épreuves fonctionnelles respiratoires , par M. BONAY et C. BANCAL	135
	Épreuves fonctionnelles respiratoires	135
	Épreuves d'exercice musculaire ou exploration fonctionnelle à l'exercice	142
Chapitre 17	Exploration de l'hémodynamique pulmonaire , par A. CHAOUAT, E. WEITZENBLUM, M. CANUET et A. DUCOLONÉ	148
	Cathétérisme cardiaque droit	148
	Méthodes d'exploration non invasives	153
Chapitre 18	Exploration fonctionnelle des muscles respiratoires , par T. PEREZ, N. BAUTIN et T. SIMIŁOWSKI	156
	Introduction	156
	Orientation clinique	156
	Spirométrie	156
	Exploration spécifique non invasive des muscles inspiratoires	157
	Exploration des muscles expiratoires	159
	Exploration de l'endurance inspiratoire	160
	Évaluation de la fatigue	160
	Approche pratique	161
	Conclusion	161
Chapitre 19	Techniques d'investigations pleurales , par L. GREILLIER et P. ASTOUL	163
	Anatomie topographique de la plèvre	163
	Ponction pleurale et biopsies percutanées	164
	Lavage pleural	167
	Thoracoscopie	167

Chapitre 20	Endoscopie trachéobronchique : bronchoscopies diagnostiques, thérapeutiques , par M. FEBVRE	174
	Introduction.....	174
	Bronchoscopie souple diagnostique	174
	Nettoyage désinfection des endoscopes	175
	Sémiologie endoscopique.....	176
	Différents types de prélèvements en bronchoscopie.....	177
	Indications diagnostiques et résultats	179
	Contre-indications	181
	Complications	181
	Traitements endobronchiques.....	181
	Essai de synthèse	187
	Conclusion	188
Chapitre 21	Lavage bronchoalvéolaire , par N. BAUTIN et B. WALLAERT	193
	Introduction.....	193
	Aspects techniques du lavage bronchoalvéolaire.....	193
	Aspects techniques au laboratoire	194
	Expression et interprétation des résultats	196
	Indications du LBA en pratique pneumologique	196
	Conclusion	198
Chapitre 22	Sommeil et fonction respiratoire , par R. KESSLER, M. CANUET et E. WEITZENBLUM	200
	Modifications physiologiques de la respiration au cours du sommeil.....	200
	Effets du sommeil en cas d'affection respiratoire chronique : désaturation nocturne.....	201
	Effets d'une pathologie respiratoire chronique sur le sommeil.....	203
	Association syndrome d'apnées du sommeil et maladie respiratoire chronique	203
	Affections respiratoires chroniques et sommeil.....	204
Chapitre 23	Radiographie conventionnelle du thorax , par P. GRENIER	209
	Technique.....	209
	Sémiologie	213
Chapitre 24	Tomodensitométrie , par C. BEIGELMAN-AUBRY, A.-L. BRUN et P. GRENIER	241
	Technique.....	241
	Sémiologie pulmonaire	248
Chapitre 25	Imagerie par résonance magnétique , par S. LENOIR	273
	Contre-indications	273
	Choix de l'antenne. Préparation du patient.....	273
	Résultats normaux	274
	Applications cliniques	277
Chapitre 26	Angiographie pulmonaire , par M. EL HAJJAM, S. BINSSE, A. LACOUT, Q. BROT, J.-P. PELAGE et P. LACOMBE.....	282
	Technique d'angiographie numérisée	282
	Complications	284
	Résultats normaux	284
	Indications	289
	Conclusion	294
Chapitre 27	Scintigraphie pulmonaire , par L. BARRITAULT, M.-A. COLLIGNON-LE BOUEDEC, F. VITAUX-GIRAUD, D. GAMBINI et O. MESSIAN	296
	Technique.....	296
	Aspects sémiologiques	298
	Conclusion	300
Chapitre 28	Radiographie numérique du thorax , par C. LEFORT, M.-P. REVEL et G. FRIJA.....	302
	Généralités	302
	Principaux systèmes de numérisation.....	302
	Traitement de l'image	305

	Visualisation de l'image	308
	Archivage et transmission des images.....	309
	Évaluation de la radiographie numérique par rapport à la radiographie standard	311
	Conclusion	312
Chapitre 29	Scintigraphie pulmonaire dans l'embolie pulmonaire , par R. LEBTAHI, B. HELAL et D. LE GULUDEC.....	315
	Introduction.....	315
	Radiopharmaceutiques utilisés.....	315
	Acquisitions des images scintigraphiques.....	316
	Résultats	316
	Conclusion	317
Chapitre 30	Tomographie par émission de positons (TEP) et TEP couplée à la tomodensitométrie (TEP/TDM) dans le cancer bronchopulmonaire primitif , par J.-N. TALBOT.....	323
	Mode d'action et biodistribution normale du FDG	323
	Déroulement d'un examen TEP au FDG	324
	Indications et résultats dans le cancer primitif bronchopulmonaire.....	325
	Conclusion	330
Chapitre 31	Imagerie diagnostique et thérapeutique des artères bronchiques : angioscanner multidétecteur, artériographie bronchique et embolisation bronchique , par M.-F. CARETTE, M. FARTOUKH, A. PARROT, C. MARSAULT et A. KHALIL	332
	Angioscanner multidétecteur (ATDM-MD)	333
	Artério-embolisation broncho-systémique (AEBS).....	335
	Conclusion	337
Chapitre 32	Expectoration induite, mesure du NO exhalé : le diagnostic inflammatoire dans l'asthme , par A. MAGNAN, D. PINOT et D. VERVOLET.....	338
	Introduction.....	338
	Expectoration induite	338
	NO exhalé	341
	Conclusion : le diagnostic inflammatoire permet d'adapter le traitement de l'asthme.....	342
Chapitre 33	Mécanismes physiopathologiques de la dyspnée , par C. PEIFFER	345
	Définition(s) et caractéristiques générales de la dyspnée	345
	Physiopathologie de la dyspnée	345
APPROCHE FONCTIONNELLE DE LA PATHOLOGIE RESPIRATOIRE		
Chapitre 34	Conduite à tenir devant une toux chronique , par M. AUBIER.....	353
	Physiologie de la toux.....	353
	Principales causes de toux chronique	354
	Autres causes de toux chronique	355
	Conduite à tenir devant une toux chronique et prise en charge thérapeutique.....	356
	Conclusion	357
Chapitre 35	Dyspnée : physiopathologie et arbre décisionnel , par C. MORÉLOT-PANZINI et B. HOUSSET.....	358
	Introduction.....	358
	Définition et mesure de la dyspnée	358
	Mécanismes de la dyspnée.....	358
	Exemples au cours de certaines pathologies	362
	Voies de recherche : vers une quantification de la dyspnée.....	364
	Conclusion	364
Chapitre 36	Hémoptysie , par H. MAL.....	367
	Introduction.....	367
	Diagnostic positif	367
	Diagnostic de gravité	367

Diagnostic étiologique	367
Stratégie diagnostique devant une hémoptysie.....	369
Traitement	370
Conclusion	371

PATHOLOGIE

Chapitre 37	Bronchite aiguë de l'adulte , par M.-C. DOMBRET.....	375
	Introduction.....	375
	Épidémiologie	375
	Physiopathologie.....	375
	Diagnostic.....	375
	Traitement	376
	Bronchites aiguës d'origine toxique.....	376
	Toux post-infectieuse	376
	Cas particulier de l'infection à <i>Bordetella pertussis</i>	377
	Conclusion	377
Chapitre 38	Pneumonies communautaires , par J. GAILLAT	379
	Introduction.....	379
	Épidémiologie	379
	Étiologies des pneumonies.....	380
	Diagnostic de pneumonie.....	383
	Prendre en charge une pneumonie.....	383
	Prévention	388
	Conclusion	388
Chapitre 39	Pneumopathies nosocomiales , par J. CHASTRE, C.-É. LUYT, A. COMBES et J.-L. TROUILLET.....	395
	Physiopathologie, facteurs de risque et prévention	395
	Épidémiologie	396
	Diagnostic.....	396
	Traitement	398
Chapitre 40	Pneumopathies du patient immunodéprimé (hors VIH) , par A. BERGERON et A. TAZI.....	400
	Introduction.....	400
	Types d'immunodépression.....	400
	Approche diagnostique	401
	Conclusion	411
Chapitre 41	Pleurésies purulentes , par G. FOULON, M.-P. DEBRAY et B. CRESTANI.....	415
	Introduction.....	415
	Physiopathologie.....	415
	Microbiologie.....	416
	Présentation clinique.....	416
	Examens complémentaires.....	417
	Traitement des pleurésies purulentes.....	418
	Facteurs prédictifs de succès du drainage médical et de mortalité	419
Chapitre 42	Bronchopneumonies virales , par S. ABBES, L. TETU, A. DIDIER et P. LÉOPHONTE	421
	Épidémiologie	421
	Physiopathologie.....	421
	Anatomie pathologique	422
	Diagnostic.....	422
	Traitement	425
	Les nouvelles pneumonies.....	426
Chapitre 43	Virus respiratoires émergents , par F. FREYMUTH, A. VABRET et J. BROUARD	430
	Introduction.....	430
	Virus influenza de type A et pandémies grippales	430

	Coronavirus respiratoires	433
	Métapneumovirus humain.....	435
	Bocavirus	437
	Virus respiratoires ré-émergents.....	437
	Très rares virus respiratoires émergents.....	439
	Conclusion	440
Chapitre 44	Aspergillus et poumon , par I. TILLIE-LEBLOND, J.-F. BERVAR et J. CADRANEL	444
	Introduction.....	444
	Mycologie	444
	Épidémiologie	444
	Pouvoir pathogène.....	445
	Immunité anti-aspergillaire.....	445
	Facteurs favorisants liés à l'hôte	446
	Manifestations cliniques.....	446
	Conclusion	457
Chapitre 45	Tuberculose respiratoire thoracique , par B. DAUTZENBERG	459
	Introduction.....	459
	Épidémiologie	459
	Histoire naturelle et physiopathologie de la tuberculose	460
	Diagnostic de la tuberculose pulmonaire commune	460
	Formes cliniques de la tuberculose pulmonaire.....	462
	Microbiologie et histologie	462
	Traitement curatif de la tuberculose	463
	Prophylaxie de la tuberculose	467
Chapitre 46	Mycobactéries atypiques , par B. DAUTZENBERG.....	469
	Introduction.....	469
	Agents responsables.....	469
	Épidémiologie	470
	Diagnostic commun aux mycobactéries.....	471
	Bases du traitement des infections à mycobactéries	471
	Particularités selon l'infection	472
	Conclusion	474
Chapitre 47	Atteintes pulmonaires au cours de l'infection VIH , par R. BORIE, M. WISLEZ, A. LAVOLÉ, C. MAYAUD et J. CADRANEL	476
	Données générales sur l'infection VIH	476
	Atteintes respiratoires chez les patients ne recevant pas de traitement antirétroviral.....	477
	Atteintes respiratoires observées sous traitement antirétroviral	480
	Conclusion	481
Chapitre 48	Traitement du pneumothorax spontané , par J.-M. TSCHOPP et M. BRUTSCHE	484
	Diagnostic et physiopathologie.....	484
	Traitement du pneumothorax	486
	Conclusion	488
Chapitre 49	Pleurésies , par A. FRATICELLI et P. ASTOUL	491
	Considérations anatomiques et physiologiques.....	491
	Diagnostic	492
	Démarche étiologique	493
	Conclusion	501
Chapitre 50	Mésothéliome pleural malin , par J. MARGERIE, F. LE PIMPEC-BARTHES et P. RUFFIE	504
	Introduction.....	504
	Une épidémiologie préoccupante	504
	Un facteur de risque connu : l'amiante	504
	Une présentation clinique stéréotypée.....	504
	Un diagnostic histologique difficile.....	505

	Une histoire naturelle variable.....	506
	Une classification perfectible	506
	Traitement médical : toujours pas de guérison mais des bénéfices désormais réels.....	506
	Approches multimodales centrées sur la chirurgie : entre espoirs et incertitudes	507
	Autres perspectives thérapeutiques : immunothérapie, traitements cibles.....	508
	Dans la pratique : une approche nécessairement globale	509
Chapitre 51	Chylothorax , par M. RIQUET	511
	Constitution du chyle	511
	Transfert du chyle : le canal thoracique.....	511
	Origine des chylothorax.....	512
	Chylothorax traumatiques.....	512
	Chylothorax non traumatiques.....	513
	Traitement du chylothorax	514
	Indications de la chirurgie.....	514
Chapitre 52	Mécanismes de l'oncogenèse , par E. BRAMBILLA.....	516
	Introduction : les carcinogènes	516
	Voie des tyrosine kinases	516
	Altérations des voies apoptotiques : la perte de susceptibilité à l'apoptose	518
	Altération des gènes suppresseurs de tumeurs P53 et Rb.....	518
	Mécanismes des altérations globales des gènes suppresseurs de tumeurs	519
	Altérations de la réparation de l'ADN	520
	Conclusion	520
Chapitre 53	Anapathomopathologie des cancers bronchopulmonaires (OMS 2004) , par E. BRAMBILLA.....	523
	Carcinome épidermoïde.....	523
	Carcinome à petites cellules	523
	Adénocarcinomes.....	524
	Carcinome à grandes cellules	524
	Carcinome adénoquameux	525
	Carcinome sarcomatoïde	525
	Carcinoïdes typiques et atypiques.....	526
	Conclusion	526
Chapitre 54	Cancer bronchique primitif : diagnostic et bilan d'extension des cancers bronchiques non à petites cellules , par G. ZALCMAN et E. BERGOT.....	528
	Obtention du diagnostic histologique.....	528
	Bilan de résécabilité des CBNPC : évaluation de l'extension locorégionale	530
	Évaluation du M : évaluation de l'extension à distance.....	532
Chapitre 55	Chirurgie du cancer bronchique , par D. GRUNENWALD	536
	La classification des cancers bronchiques est chirurgicale.....	536
	Stades « précoces »	536
	Stades « localement avancés »	540
	Stade métastatique (M1)	545
	Conclusion	545
Chapitre 56	Cancer bronchique à petites cellules : prise en charge thérapeutique , par J.-L. PUJOL, X. QUANTIN, W. JACOT, M. CHAKRA, A. SERRE et V. FAYOLLE.....	548
	Introduction.....	548
	Bilan pré-thérapeutique.....	548
	Traitement	549
	Perspectives et conclusion.....	552
Chapitre 57	Traitement des cancers bronchiques non à petites cellules , par V. GOUNANT, A. LAVOLÉ, M. WISLEZ, B. BAZELLY, J. CADRANEL et B. MILLERON	554
	Cancers bronchiques résécables	555
	Cancers bronchiques localisés non résécables.....	556

	Cancers bronchiques métastatiques.....	557
	Problème particulier du traitement des sujets âgés	560
	Prévention	560
Chapitre 58	Traitements endobronchiques du cancer , par J.-M. VERGNON	564
	Introduction.....	564
	Lésions bourgeonnantes	565
	Lésions infiltrantes et au stade précoce	566
	Compressions extrinsèques	566
	Associations	567
	Conclusion	567
Chapitre 59	Cancers pulmonaires secondaires de l'adulte , par J.-M. BRÉCHOT, M. BRAUNER, J.-F. MORÈRE et J.-L. BREAU.....	569
	Physiopathologie.....	569
	Tableaux cliniques.....	569
	Formes cliniques selon la néoplasie primitive.....	572
	Conclusion	574
Chapitre 60	Tumeurs bénignes pleuro-pulmonaires , par E. QUOIX, A. NEUVILLE, M.-Y. JEUNG, X. BUY, B. MENNECIER et A. GANGI.....	575
	Tumeurs épithéliales.....	575
	Tumeurs diverses (chapitre 4 de la classification OMS)	577
	Tumeurs d'origine mésenchymateuse	580
	Tumeurs pleurales bénignes.....	582
	Conclusion	582
Chapitre 61	Proliférations lymphoïdes pulmonaires primitives , par E. RIVAUD, E. LONGCHAMPT, A. GUIHOT, E. BOULANGER, R. BORIE, E. CATHERINOT, J.P. CLAUVEL et L.-J. COUDERC.....	584
	Proliférations lymphoïdes pulmonaires bénignes.....	584
	Proliférations lymphoïdes pulmonaires malignes.....	587
	Conclusion	595
Chapitre 62	Pathologie du médiastin , par É. LEMARIÉ	602
	Définition et rappel anatomique	602
	Tumeurs médiastinales d'origine embryonnaire	602
	Tumeurs thyroïdiennes médiastinales	607
	Tumeurs du thymus.....	608
	Tumeurs nerveuses du médiastin	610
	Adénopathies médiastinales.....	611
Chapitre 63	Hypertension artérielle pulmonaire , par M. HUMBERT, D. MONTANI, X. JAÏS, O. SITBON et G. SIMONNEAU.....	614
	Classification et épidémiologie	614
	Anatomie pathologique	615
	Physiopathologie et génétique.....	616
	Manifestations cliniques.....	617
	Explorations	618
	Traitement	620
	Conclusion	624
Chapitre 64	Maladie veineuse thromboembolique , par G. MEYER et O. SANCHEZ.....	626
	Épidémiologie	626
	Diagnostic de l'embolie pulmonaire.....	628
	Traitement	633
Chapitre 65	Broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) , par M. FOURNIER et G. HUCHON	640
	Définition et nosologie.....	640
	Biopathogénie.....	640
	Anatomie pathologique	641
	Physiopathologie.....	642

	Épidémiologie	643
	Histoire naturelle de la maladie	646
	Éléments du diagnostic et bilan initial	647
	Traitement	650
	Suivi	652
	Exacerbations.....	652
Chapitre 66	Physiopathologie de l'asthme , par C. TAILLÉ et M. AUBIER	657
	Introduction	657
	Inflammation bronchique dans l'asthme.....	657
	Pérennisation de l'inflammation : les autres effecteurs	659
	Remodelage bronchique dans l'asthme.....	660
	Conclusion	662
Chapitre 67	Asthme : formes cliniques et étiologiques , par P. GODARD.....	664
	Introduction.....	664
	Définition	664
	Diagnostic.....	665
	Description clinique	667
	Description des facteurs déclenchants.....	672
	Synthèse générale.....	676
	Conclusion	678
Chapitre 68	Asthme professionnel , par G. PAULI et M.-C. KOPFERSCHMITT-KUBLER	680
	Épidémiologie et facteurs de risque	680
	Mécanismes physiopathologiques.....	681
	Étiologies de l'asthme professionnel	681
	Investigations	682
	Évolution et pronostic.....	685
	Aspects médico-légaux	685
	Prévention et traitement de l'asthme professionnel.....	685
	Conclusion	686
Chapitre 69	Insuffisance respiratoire aiguë des insuffisances respiratoires chroniques , par J.-F. MUIR et A. CUVELIER	689
	Définition	689
	Physiopathologie.....	689
	Ampleur du problème.....	690
	Éléments de la prise en charge	691
	Traitement	692
	Prévention	694
Chapitre 70	Insuffisance respiratoire aiguë hors décompensation d'une insuffisance respiratoire chronique , par G. BONMARCHAND, C. GIRAULT et J.-C.-M. RICHARD	697
	Diagnostic positif	697
	Diagnostic différentiel	700
	Premières mesures thérapeutiques	700
	Ventilation invasive	701
	Diagnostic étiologique	706
Chapitre 71	Traumatologie thoracique : traumatismes fermés du thorax , par G. LESECHE, Y. CASTIER, F. FRANCIS, J.-M. ALSAC et O. CERCEAU	713
	Introduction.....	713
	Conduite à tenir devant un blessé en état de détresse respiratoire et/ou circulatoire	713
	Étude analytique et traitements spécifiques des lésions traumatiques du thorax.....	716
Chapitre 72	Poumon et anesthésie , par B. DUREUIL	729
	Effets de l'anesthésie et de la chirurgie sur le système respiratoire	729
	Évaluation préopératoire de la fonction respiratoire et prise en charge	731
	Complications respiratoires liées à l'anesthésie	733

	Problèmes posés par les patients porteurs d'une pathologie pulmonaire.....	733
	Conclusion	735
Chapitre 73	Mucoviscidose de l'adulte , par D. HUBERT et D. DUSSE.....	738
	Épidémiologie	738
	Génétique	738
	Manifestations cliniques.....	741
	Formes cliniques.....	744
	Diagnostic.....	744
	Prise en charge et traitement	744
	Aspects psychosociaux.....	746
	Conclusion	746
Chapitre 74	Pathologies pulmonaires congénitales en dehors de la mucoviscidose : « maladie des cils » ou dyskinésie ciliaire primitive , par E. ESCUDIER	750
	Introduction.....	750
	Cils	750
	Présentation clinique des DCP.....	751
	Génétique des DCP	753
	Conclusion	754
Chapitre 75	Dilatation des bronches , par S. JOUINEAU, G. LEVEILLER, C. MEUNIER, C. BELLEGUIC et P. DELAVAL	756
	Définition	756
	Classification anatomopathologique	756
	Physiopathologie.....	756
	Étiologies et facteurs prédisposants	757
	Clinique	758
	Examens paracliniques.....	758
	Évolution et pronostic.....	760
	Prévention et traitement.....	760
	Conclusion	762
Chapitre 76	Transplantation pulmonaire , par H. MAL, M. ESTENNE et C. KNOOP.....	765
	Introduction.....	765
	Les différentes formes de transplantation pulmonaire.....	765
	Contre-indications et indications des greffes pulmonaires : règles générales.....	766
	Sélection du donneur	769
	Techniques de préservation du greffon.....	769
	Immunosuppression.....	770
	Complications des greffes pulmonaires.....	770
	Résultats des transplantations	776
	Conclusion	777
Chapitre 77	Pathologie respiratoire iatrogène , par P. CAMUS, P. FOUCHER, N. BAUDOIN, C. RABEC et P. PFITZENMEYER.....	779
	Généralités	779
	Épidémiologie	780
	Facteurs de risque	781
	Formes anatomocliniques.....	781
Chapitre 78	Complications thoraciques de la radiothérapie , par B. CRESTANI et M.-P. DEBRAY	802
	Incidence des complications pulmonaires de la radiothérapie	802
	Anatomopathologie	802
	Physiopathologie.....	803
	Syndromes cliniques	803
	Facteurs prédisposants.....	807
	Examens complémentaires.....	808
	Diagnostic différentiel.....	808
	Traitement	809

Chapitre 79	Pathologies des aérocontaminants , par I. ANNESI-MAESANO et W. DAB	811
	Introduction	811
	Polluants atmosphériques	811
	Effets respiratoires des polluants atmosphériques.....	812
	Impact pulmonaire de la pollution atmosphérique ambiante à l'extérieur des locaux.....	814
	Études d'intervention	815
	Impact pulmonaire de la pollution atmosphérique à l'intérieur des locaux.....	816
	Plausibilité de l'effet des polluants atmosphériques	817
	Conclusion	817
Chapitre 80	Pathologie respiratoire en milieu agricole , par J.-C. DALPHIN.....	819
	Introduction.....	819
	Quelques chiffres sur l'agriculture en France	819
	Aérocontaminants en milieu agricole	819
	Maladies et syndromes	820
	Prévention	822
	Conclusion	824
Chapitre 81	Pollution aérienne domestique et intérêt de l'éviction dans l'asthme , par F. DE BLAY, C. BARNIG, A. CASSET, M. OTT et W. CHEN.....	826
	Introduction.....	826
	Polluants biologiques	826
	Polluants chimiques.....	829
	Pollution particulaire	830
	Éviction des polluants	830
	Conclusion	831
Chapitre 82	Amiante et affections respiratoires non cancéreuses , par P. BROCHARD, M. RINALDO, M. CANAL et A. BRIAND	834
	Qu'est-ce que l'amiante ?	834
	Où trouve-t-on l'amiante et dans quelles circonstances peut-on être exposé ?	835
	Comment les fibres d'amiante vont-elles agir sur l'organisme ?	836
	Les affections en rapport avec l'inhalation de fibres d'amiante	836
	En pratique, dans quelles circonstances le pneumologue va-t-il être concerné par le problème de l'amiante ?	838
Chapitre 83	Pneumoconioses dues aux particules minérales , par L. BENSEFA-COLAS et D. CHOUDAT	841
	Introduction.....	841
	Physiopathologie, explorations fonctionnelles et radiologie	841
	Silicose	842
	Pneumoconioses du mineur de charbon.....	843
	Expositions aux autres silicates (talc, argile, kaolin, etc.) et au graphite.....	843
	Sidéroses.....	843
	Expositions aux particules métalliques.....	843
	Béryllose	844
Chapitre 84	Pathologies respiratoires en milieu industriel , par J.-C. PAIRON et J. AMEILLE.....	845
	Introduction.....	845
	Asthme professionnel.....	845
	Bronchopneumopathie chronique obstructive professionnelle	847
	Cancer bronchopulmonaire.....	848
	Aspects médico-sociaux.....	850
	Conclusion	851
Chapitre 85	Pathologie respiratoire du sommeil , par F. GAGNADOUX, N. MESLIER, B. FLEURY et J.-L. RACINEUX	853
	Introduction.....	853
	Syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS)	853
	Syndrome d'apnées centrales au cours du sommeil (SACS)	860
	Troubles respiratoires aggravés par le sommeil.....	860
Chapitre 86	Complications respiratoires des maladies neuromusculaires , par J. GONZALEZ-BERMEJO.....	864
	Introduction.....	864
	Conséquences fonctionnelles respiratoires dans une maladie neuromusculaire.....	864

	Conséquences cliniques respiratoires dans une maladie neuromusculaire	865
	Méthodes d'exploration	866
	Traitements des complications respiratoires des maladies neuromusculaires	867
	Prévention des thromboses profondes et de l'embolie pulmonaire	868
Chapitre 87	Manifestations respiratoires au cours des hépatopathies , par C. TAILLÉ	872
	Infections pulmonaires chez le cirrhotique	872
	Manifestations pulmonaires spécifiques associées à certaines hépatopathies	872
	Complications de l'hypertension portale	874
	Tabagisme et cirrhose	877
Chapitre 88	Complications pulmonaires de la drépanocytose chez l'adulte , par B. MAITRE, A. HABIBI, D. BACHIR, B. GODEAU et F. GALACTEROS	879
	Complication aiguë : le syndrome thoracique aigu	879
	Complications pulmonaires chroniques	881
Chapitre 89	Vascularites pulmonaires , par C. KHOUATRA, V. COTTIN et J.-F. CORDIER	884
	Définition et classification des vascularites pulmonaires	884
	Physiopathologie des vascularites	884
	Maladie de Wegener	886
	Polyangéite microscopique	892
	Syndrome de Churg et Strauss	893
	Maladie de Behçet	896
	Maladie de Takayasu	898
Chapitre 90	Sarcoïdose , par D. VALEYRE, D. BOUVRY, P. SOLER, Y. PACHECO, M. BRAUNER et H. NUNES	902
	Épidémiologie	902
	Histopathologie	903
	Pathogénie	903
	Étiologie	904
	Manifestations cliniques	905
	Manifestations biologiques	910
	Diagnostic	910
	Formes particulières	912
	Associations morbides	912
	Pronostic et évolution	912
	Traitement	913
Chapitre 91	Histiocytose langerhansienne pulmonaire de l'adulte , par C. AUVRAY et A. TAZI	920
	Introduction	920
	Épidémiologie	920
	Présentation clinique	920
	Radiologie	921
	Fonction ventilatoire	921
	Endoscopie bronchique. Lavage broncho-alvéolaire	922
	Biologie	922
	Formes cliniques	922
	Histopathologie	922
	Pathogénie	923
	Approche diagnostique	924
	Évolution et pronostic	924
	Prise en charge thérapeutique	925
	Conclusion	925
Chapitre 92	Pneumopathies interstitielles idiopathiques , par B. CRESTANI, M.-P. DEBRAY et C. DANIEL	927
	Classification anatomoclinique des pneumopathies interstitielles idiopathiques	927
	Fibrose pulmonaire idiopathique	929
	Pneumopathie interstitielle non spécifique	941
	Pneumopathie interstitielle desquamative	942
	Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle	943

	Évolution et traitement.....	944
	Pneumopathie interstitielle aiguë.....	944
Chapitre 93	Manifestations respiratoires des connectivites , par H. NUNES, Y. UZUNHAN, M. BRAUNER, P.-Y. BRILLET, M. KAMBOUCHNER et D. VALEYRE	951
	Généralités	953
	Polyarthrite rhumatoïde.....	954
	Sclérodermie systémique	961
	Syndrome de Gougerot-Sjögren	966
	Lupus érythémateux disséminé	970
	Myopathies inflammatoires idiopathiques.....	974
	Connectivites mixtes	978
Chapitre 94	Pneumopathies à éosinophiles , par A.B. TONNEL et I. TILLIE-LEBLOND	985
	Physiopathologie des hyperéosinophilies.....	985
	Pneumopathies à éosinophiles d'étiologies connues.....	986
	Pneumopathies éosinophiliques idiopathiques	990
	Conduite pratique à tenir face à une pneumopathie à éosinophiles.....	993
	Conclusion	995
Chapitre 95	Bronchiolites , par D. ISRAËL-BIET et P. HENNO	998
	Introduction.....	998
	Définitions anatomiques	998
	Caractéristiques générales des bronchiolites	998
	Bronchiolites primitives	999
	Affections interstitielles pulmonaires avec atteinte bronchiolaire.....	1002
	Affections des voies aériennes proximales avec atteinte bronchiolaire	1003
	Conclusion	1003
Chapitre 96	Pneumopathies d'hypersensibilité , par J.-C. DALPHIN, G. REBOUX, A. LEFEBVRE et I. THAON	1008
	Introduction.....	1008
	Épidémiologie	1008
	Antigènes et circonstances d'exposition	1008
	Diagnostic	1012
	Évolution – Pronostic	1015
	Diagnostic différentiel.....	1016
	Traitement	1017
	Aspects médico-légaux	1018
Chapitre 97	Lymphangioléiomyomatose pulmonaire sporadique ou associée à une sclérose tubéreuse de Bourneville , par T. URBAN	1021
	Lésions histologiques de la LAM.....	1021
	LAM pulmonaire sporadique et sclérose tubéreuse de Bourneville	1021
	Lésions génétiques de la STB et de la LAM pulmonaire sporadique	1021
	Origine de la cellule musculaire lisse au cours de la LAM.....	1021
	Rôle moléculaire des protéines des gènes TSC2 et TSC1	1022
	Hormonodépendance de la LAM pulmonaire	1022
	Épidémiologie clinique de la LAM	1022
	Manifestations thoraciques.....	1022
	Manifestations extrathoraciques	1022
	Imagerie de la LAM	1022
	Explorations fonctionnelles respiratoires	1023
	Critères diagnostiques de la LAM.....	1023
	Évolution et pronostic de la maladie	1023
	Traitements à visée anti-hormonale.....	1023
	Traitements associés.....	1023
	Transplantation pulmonaire	1024
	Perspectives thérapeutiques	1024
Chapitre 98	Amylose respiratoire , par V. COTTIN et J.-F. CORDIER.....	1026
	Substance amyloïde et classification	1026
	Amylose du bas appareil respiratoire	1027
	Maladie des dépôts de chaînes d'immunoglobulines non amyloïdes.....	1029

Chapitre 99	Thérapeutiques respiratoires spécifiques : aérosolthérapie , par L. VECCELIO, C. MAJORAL, D. GRIMBERT, É. LEMARIÉ et P. DIOT	1031
	Introduction.....	1031
	Définition des aérosols	1031
	Pénétration et dépôt des aérosols	1031
	Générateurs d'aérosol.....	1032
	Médicaments administrés en aérosol.....	1035
	Prescription des médicaments nébulisés.....	1037
	Conclusion	1037
Chapitre 100	Ventilation non invasive , par A. CUVELIER et J-F. MUIR	1040
	Définitions	1040
	Historique	1040
	VNI au cours de l'insuffisance respiratoire chronique	1040
	VNI au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë.....	1043
	Ventilateurs de VNI	1045
	Connexions au ventilateur de VNI	1046
	Mise en place et surveillance de la VNI au long cours	1047
Chapitre 101	Thérapeutiques respiratoires spécifiques : réhabilitation respiratoire , par G. GAYAN-RAMIREZ, E. MARCHAND, E. DEROM, R. GOSSELINK et M. DECRAMER.....	1050
	Introduction.....	1050
	Rééducation de patients atteints de BPCO et d'autres maladies respiratoires chroniques	1050
	Rééducation de patients atteints de maladies respiratoires aiguës	1052
	Rééducation en unité de soins intensifs et medium care	1053
	Conclusion	1055
Chapitre 102	Kinésithérapie respiratoire , par R. SERGYSLS	1059
	Introduction.....	1059
	Exercices respiratoires.....	1059
	Techniques visant à améliorer la toilette bronchique	1061
	Kinésithérapie respiratoire en soins intensifs	1061
	Kinésithérapie péri-opératoire.....	1061
Chapitre 103	Sevrage tabagique , par F. LEBARGY, G. DESLEE et B. PICAUVET	1066
	Introduction	1066
	Bases neurobiologiques de la dépendance au tabac	1066
	Évaluation clinique de la dépendance au tabac.....	1068
	Traitements pharmacologiques	1069
	Modalités du suivi.....	1073
	Traitements non pharmacologiques	1074
	Stratégies de réduction	1074
	Recommandations pour la prise en charge du tabagisme lors de la consultation pneumologique	1074
	Conclusion	1077
Index		1079

RELATIONS, STRUCTURES, FONCTIONS

PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ÉPITHÉLIUM RESPIRATOIRE : STRUCTURE ET FONCTIONS

Edith PUCHELLE, Jean-Marie ZAHM, Christelle CORAUX,
Michel ABELY et Pierre MAURAN

Structure histologique normale de l'épithélium respiratoire des voies de conduction

L'épithélium respiratoire des voies de conduction inclut l'épithélium de surface et l'épithélium glandulaire. À l'exception des voies aériennes nasales antérieures qui sont recouvertes d'un épithélium stratifié, kératinisé et malpighien, les voies aériennes supérieures, proximales et inférieures sont tapissées par un épithélium pseudostratifié, ce qui signifie que toutes les cellules épithéliales sont ancrées à la lame basale sans qu'elles atteignent toutes la lumière bronchique. Cet épithélium est composé d'environ 10 types cellulaires dont la proportion et la densité varient selon l'étage bronchique. Il en est de même pour la hauteur de l'épithélium qui varie de 30 à 40 μm au niveau bronchique et n'est plus que de 10 μm au niveau bronchiole. La densité cellulaire de l'épithélium bronchique est de l'ordre de 6×10^4 cellules épithéliales/ cm^2 . Les principaux types cellulaires incluent les cellules basales et les cellules cylindriques constituées de cellules ciliées et de cellules sécrétoires (figure 1-1). Les bronchioles terminales sont recouvertes d'une seule couche de cellules cylindriques composées de cellules ciliées et de cellules non ciliées sécrétoires : les cellules de Clara. Des cellules basales sont identifiées dans la partie la moins distale des bronchioles [36].

Épithélium de surface

Cellules ciliées

Les cellules ciliées sont des cellules différenciées qui ne se divisent pas. Elles sont présentes depuis les voies aériennes supérieures au niveau du cornet inférieur nasal jusqu'aux bronchioles terminales. La surface ciliée représente 50 à 80 p. 100 de la surface totale des cellules épithéliales respiratoires cylindriques, chaque cellule ciliée étant recouverte de 200 à 300 cils dont la hauteur est de l'ordre de 6 à 15 μm . La hauteur et le nombre de cils diminuent dans les cellules ciliées bronchiques les plus distales, ce qui explique la diminution du transport mucociliaire observée entre les voies nasales et les bronchioles. Les cellules ciliées se caractérisent par une abondance de mitochondries apicales et présentent une bordure formée de très nombreuses microvillosités dont le nombre

(200 à 400) et la longueur (2 à 10 μm) varient en fonction de l'environnement dans lequel elles baignent. La surface de la bordure ciliaire riche en microvillosités peut être très augmentée lors d'une agression infectieuse de l'épithélium. La fonction principale des cellules ciliées est d'assurer le transport mucociliaire, mais aussi, grâce aux canaux ioniques présents au pôle apical comme le canal chlore CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) et le canal sodique ENaC (*Epithelial Sodium Channel*), de contrôler les transports d'ions et d'eau à la surface de l'épithélium respiratoire. Les microvillosités et les vésicules de pinocytose qui leur sont associées peuvent absorber le liquide périliculaire dans lequel les cils battent et donc contrôler son épaisseur [61].

Chaque cil, dont le diamètre est d'environ 0,25 μm , est composé de deux principaux éléments : l'axonème qui contient les microtubules, et la membrane ciliaire, extension de la membrane cellulaire. La membrane ciliaire permet de contrôler l'activité ciliaire en maintenant et en régulant l'environnement ionique et la concentration en ATP nécessaire aux activités enzymatiques de l'axonème [72].

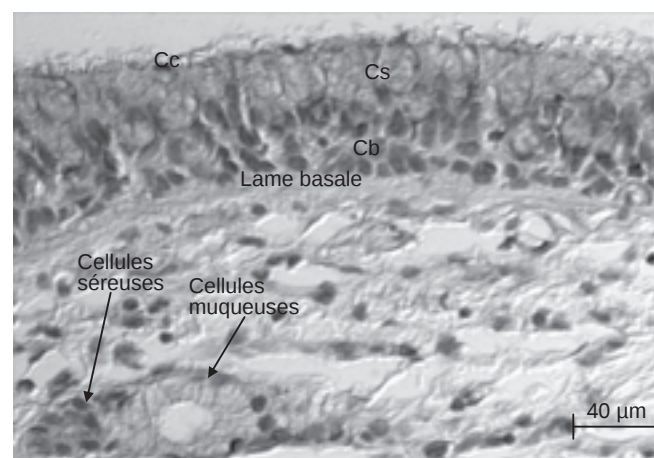


Figure 1-1 Structure histologique de l'épithélium respiratoire humain. L'épithélium de surface est composé de trois principaux types cellulaires : les cellules ciliées (Cc), les cellules sécrétoires (Cs) et les cellules basales (Cb). On note dans le parenchyme délimité par la lame basale, des glandes bronchiques formées de cellules à grains électrons-clairs (cellules muqueuses) et de cellules séreuses à grains électrons-denses.

La pointe ciliaire comporte 3 à 7 petites excroissances (25-35 nm) en forme de griffes qui facilitent la propulsion du mucus. Les microtubules de l'axonème se prolongent jusqu'au corpuscule basal, situé sous la membrane cellulaire. Ces microtubules sont arrangés symétriquement selon une disposition 9 + 2 formée d'un anneau externe de neuf doublets de microtubules qui entourent deux microtubules centraux. Les bras internes et externes de dynéine sont associés aux doublets externes, les liens de nexine réunissent les doublets périphériques entre eux et les bras radiaires relient les doublets périphériques aux éléments centraux de l'axonème [76]. Le battement ciliaire est polarisé, dissymétrique et situé dans un plan déterminé. Il comprend une phase efficace, rapide, pendant laquelle le cil érigé entre en contact avec le mucus par son extrémité, et le propulse vers le larynx. Le cil entre ensuite en phase de repos, en se repliant le long de la surface cellulaire dans la direction de l'écoulement du mucus. Puis, il revient à sa position de départ en se déroulant près de la surface cellulaire dans la couche liquidienne périciliaire. Ce cycle de battements permet le déplacement unidirectionnel du film de mucus (figure 1-2). Il est dû au glissement actif des microtubules périphériques de l'axonème. Le raccourcissement d'une partie des doublets, ancrés à la pointe ciliaire, entraîne la flexion du cil. Les bras radiaires limitent son raccourcissement et son inclinaison, et permettent la propagation de la flexion le long du cil. Les glissements des microtubules sont produits sous l'action des bras de dynéine, qui sont des ATPases. Ces bras de dynéine subissent des changements cycliques de forme en présence du substrat Mg^{2+} -ATP pour mobiliser les tubules adjacents. Une accélération de la fréquence de battement, due surtout à un raccourcissement de la phase de repos, est observée *in vitro* en augmentant la température, la concentration intracellulaire d'adénosine 3'5'-cyclique monophosphate (cAMP), ou le Ca^{2+} intracellulaire [43]. Ainsi, l'isoprénaline et la théophylline accélèrent la fréquence de battement ciliaire en élevant la concentration intracellulaire de cAMP. Les cellules ciliées ont des récepteurs pour l'adénosine A1, la neurokinine A et l'angiotensine II [40, 41]. L'adénosine inhibe l'activité ciliaire, l'angiotensine II l'accélère. Le mucus contrôle également l'activité ciliaire, un excès de mucus pouvant accélérer la fréquence ciliaire par le biais d'une augmentation de concentration intracellulaire de Ca^{2+} [77].

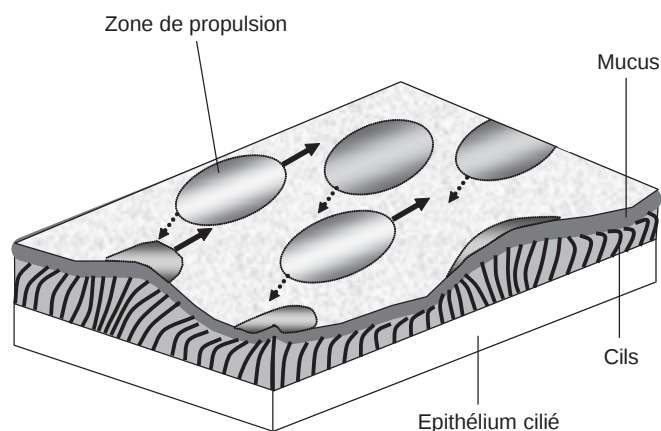


Figure 1-2 La couche de mucus gel est située à la partie apicale des cellules qui baignent dans une couche liquide périciliaire. Le mucus est propulsé pendant la phase active de battement ciliaire dans la direction des flèches pleines. L'onde métachrone se propage dans le sens des flèches en pointillés. (D'après Sleight [77].)

Cellules sécrétoires

Plusieurs types de cellules contenant des granules sécrétoires dans leur cytoplasme ont été décrits dans l'épithélium respiratoire des voies de conduction. Chez l'homme, ils incluent trois principaux types cellulaires : 1) les cellules muqueuses (ou cellules caliciformes) présentes dans l'épithélium de surface et dans les glandes sous-muqueuses ; 2) les cellules séreuses présentes dans la partie distale des glandes bronchiques ; et 3) les cellules de Clara localisées dans l'épithélium bronchiolaire. Ces trois types cellulaires identifiables en microscopies optique et électronique présentent des caractéristiques histochimiques et ultrastructurales spécifiques.

Les cellules sécrétoires muqueuses, ou cellules caliciformes, sont présentes dans une proportion de 1 cellule pour 5 cellules ciliées au niveau de l'épithélium de surface trachéobronchique dans le tissu normal avec une densité estimée de 6 à 7 000 cellules/mm² [36]. Elles présentent des granules sécrétoires électroclairs en microscopie électronique en transmission. La plupart contiennent des mucines (glycoprotéines de très haut poids moléculaire : 1 à 5×10^6 kDa). Ces mucines sont des glycoprotéines complexes et polydispersées contenant près de 80 p. 100 de sucres et constituées par un ensemble de filaments. Ces mucines contiennent des régions très glycosylées, peu sensibles aux protéases, et des régions dites « nues » dépourvues de chaînes glycaniques et facilement dégradées par les protéases. La structure des chaînes glycaniques serait génétiquement déterminée et leur diversité constitue une mosaïque de récepteurs reconnaissant et piégeant les bactéries et les virus. Il est classiquement admis que le processus de sécrétion du mucus est une exocytose, ce qui signifie que les membranes des granules matures fusionnent avec la membrane apicale des cellules muqueuses et que ceux-ci déversent ainsi leur contenu en mucines dans la lumière bronchique. En fait il semble, d'après les travaux de Verdugo [85, 86] et les données obtenues en microscopie électronique sur coupes épaisses après fixation ultra-rapide à très basse température, que les granules sont libérés dans la lumière bronchique puis augmentent de volume, ce qui conduit à une expansion des mucines largement dépendante de l'hydratation et de l'osmolalité du milieu environnant, puis à la formation du mucus gel qui recouvre ensuite sous forme d'une couche plus ou moins continue (0,5 à 2 µm) la partie apicale des cils [63].

Le nombre de cellules muqueuses augmente en réponse à des agressions environnementales secondaires à l'inflammation bronchique [70]. L'hyperplasie des cellules muqueuses et leur présence au niveau des bronchioles caractérisent de nombreuses pathologies bronchiques comme les bronchopneumopathies chroniques obstructives et la mucoviscidose. De nombreuses chémokines comme l'IL-4, l'IL-9, l'IL-1 et l'IL-13 sont capables d'induire une augmentation de l'expression génique des mucines, une hyperplasie et une métaplasie mucipare [15, 97].

Au niveau des bronchioles terminales, les cellules sécrétoires sont essentiellement représentées par les cellules non ciliées de Clara qui bombent à la surface de l'épithélium et présentent de nombreux granules sécrétoires électro-denses en microscopie électronique en transmission. Ces cellules sécrètent de nombreuses protéines à activité anti-oxydante, antiprotéasique (l'inhibiteur de leucoprotéase sécrétoire : SLPI) et antibactérienne. Elles sont également à l'origine des collectines ou protéines associées au surfactant (SP-A et SP-D) et d'une protéine à activité anti-inflammatoire, la protéine de la cellule de Clara (CC-10) de 10 kDa qui

jouerait également un rôle protecteur et immunosuppresseur [38] et pourrait contrôler la prolifération et la différenciation cellulaires. Les cellules de Clara semblent être des précurseurs des cellules ciliées. Ces cellules possèdent, à leur surface, des canaux ioniques comme CFTR et pourraient donc également intervenir dans le contrôle et la régulation ionique et hydrique de l'épithélium bronchiolaire.

Cellules basales

Les cellules basales sont des cellules de petite taille, de forme arrondie ou triangulaire avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé. À l'état physiologique, ces cellules représentent environ 30 p. 100 des cellules de l'épithélium de surface trachéobronchique et occupent plus de 90 p. 100 de la surface de la lame basale sur laquelle repose l'épithélium respiratoire [36]. Ces cellules, qui n'atteignent pas la lumière bronchique, sont capables de se diviser et interviennent directement dans le maintien de la cohésion de l'épithélium et dans la réparation des lésions épithéliales [31]. Ces cellules basales expriment spécifiquement des filaments du cytosquelette (cytokératines 5, 13 et 14) et sont fortement ancrées à la lame basale par des hémidesmosomes et des intégrines ($\alpha_6\beta_4$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$). Les cellules basales humaines fœtales seraient de potentielles cellules progénitrices/souches [3]. Ces cellules basales semblent être également impliquées dans la régénération de l'épithélium bronchiolaire [57].

Épithélium glandulaire

Les glandes, identifiées dans les bronches cartilagineuses, sont situées dans la sous-muqueuse. Leur densité est de l'ordre de 0,9 glande/mm² chez l'adulte. Elles sont organisées en quatre principales régions : le canal cilié qui est recouvert d'un épithélium identique à l'épithélium de surface, le canal collecteur formé par un épithélium non cilié cuboidal qui contrôle les mouvements ioniques et hydriques, puis les acini muqueux faisant suite au canal collecteur et bordés par des cellules muqueuses à grains électron-clairs en microscopie électronique riches en mucines, et les acini séreux généralement présents à la partie la plus distale des glandes, caractérisés par des grains électron-denses. Les cellules glandulaires séreuses jouent un rôle majeur dans la production du liquide de sécrétion glandulaire et la synthèse de protéines et peptides à activité antibactérienne, anti-oxydante et lubrifiante du mucus [58]. Les cellules myoépithéliales entourent les acini glandulaires et, par leur capacité à se contracter, permettent l'expulsion du mucus vers le canal collecteur.

Organisation des complexes jonctionnels des cellules épithéliales respiratoires

L'épithélium bronchique de surface constitue la première barrière de défense contre les agents exogènes tels que les oxydants, les particules ou gaz polluants, les agents pathogènes viraux ou bactériens, le stress thermique ou hygrométrique et les allergènes qui affectent l'intégrité de l'épithélium.

Parmi les composants majeurs de cette barrière figurent les jonctions serrées, situées dans la partie la plus apicale de la membrane basolatérale et qui soudent les cellules épithéliales cylindriques les

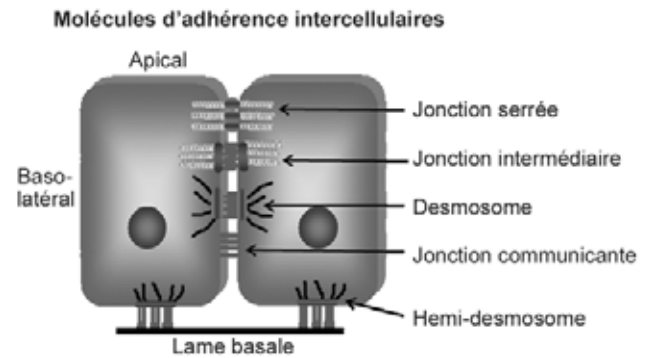


Figure 1-3 La barrière jonctionnelle cellulaire de l'épithélium respiratoire est composée de complexes jonctionnels parmi lesquels figurent les jonctions serrées qui forment une ceinture au pôle apical des cellules cylindriques. Les jonctions intermédiaires sont des complexes d'adhérence qui ancrent le cytosquelette d'actine et donnent à la cellule épithéliale sa capacité contractile. Les desmosomes sont des points de contact intercellulaire maintenant la cohésion des cellules adjacentes. Les jonctions communicantes favorisent la transmission de messages intracellulaires. Les hémidesmosomes permettent l'attachement des cellules épithéliales à la lame basale.

unes aux autres. D'autres types de complexes jonctionnels sont distribués le long de la membrane basolatérale parmi lesquels figurent les jonctions intermédiaires et les desmosomes maculaires situés à l'interface entre les cellules basales et les cellules cylindriques [57]. Les hémidesmosomes permettent l'attachement des cellules basales à la lame basale. Parmi les jonctions intercellulaires spécialisées, les jonctions communicantes sont responsables de la transduction de messages intercellulaires (figure 1-3).

Les complexes jonctionnels de type cellule-cellule ou cellule-matrice extracellulaire sont composés : 1) de plaques d'adhérence qui relient les complexes jonctionnels à des éléments spécifiques du cytosquelette (filaments d'actine ou filaments intermédiaires) ; et 2) de glycoprotéines transmembranaires dont les domaines intracellulaires se lient au cytosquelette et les domaines extracellulaires interagissent avec la matrice extracellulaire ou avec les glycoprotéines transmembranaires des cellules adjacentes [58]. Les complexes protéiques des plaques d'adhérence intracellulaires des jonctions cellule-matrice présentent des protéines spécifiques telles que la taline et la proxiline. Les caténines α , β et plakoglobine sont des protéines associées aux plaques d'adhérence intracellulaires spécifiques des jonctions cellule-cellule. Les deux types de jonction cellule-cellule ou cellule-matrice extracellulaire possèdent des protéines communes telles que la vinculine, l' α -actinine, la zyxine et la tensine [7]. De plus, les plaques d'adhérence sont complexées à des protéines de régulation de types kinases et phosphatases.

Les complexes jonctionnels assurent à la fois l'adhérence cellulaire et la transduction de signaux contrôlant l'expression des gènes, la forme, la migration, la croissance et la différenciation cellulaires [51]. Ils jouent les rôles de récepteurs, mais aussi de générateurs d'information, la transmission de messages étant médiée par des changements de conformation et de phosphorylation.

Jonctions serrées

Les jonctions serrées sont organisées en réseau formant une ceinture au pôle apical des cellules cylindriques. Elles sont constituées

des bicouches lipidiques externes des membranes plasmiques de cellules adjacentes. La protéine zonula occludens 1 (ZO-1), une protéine cytoplasmique de 225 kDa, est associée aux jonctions serrées. Elle se situe aux points de fusion des filaments du cytosquelette d'actine [49]. D'autres protéines cytoplasmiques telles que la cinguline ou les claudines sont associées aux jonctions serrées. L'occludine, située aux points de contact entre les membranes, a été décrite comme un composant régulateur fonctionnel des jonctions serrées. Des agents tels que les cytochalasines B ou D sont capables de modifier la résistance transépithéliale et la perméabilité de l'épithélium par dépolymérisation des filaments d'actine F et ouverture des jonctions serrées [49]. Les jonctions serrées ceinturent les cellules épithéliales cylindriques les unes aux autres et contrôlent la barrière transépithéliale en sélectionnant le passage de molécules par la voie paracellulaire (*gate function*) [51]. In vitro, l'altération chimique de la barrière transépithéliale respiratoire induit une diminution de la résistance transépithéliale, une augmentation de la perméabilité au mannitol tritié ainsi qu'à des molécules traceuses telles que le nitrate de lanthane, et une redistribution ou une diminution de l'expression des protéines comme ZO-1, associées aux jonctions serrées. La réparation de la zone lésée est associée à une augmentation de l'expression de la protéine ZO-1. Cependant, des changements de résistance transépithéliale ne correspondent pas systématiquement à des variations d'expression de la protéine ZO-1 [49]. Les jonctions serrées peuvent être sévèrement dégradées après exposition de l'épithélium à des facteurs de virulence bactériens [16].

Jonctions intermédiaires

Les jonctions intermédiaires sont des complexes jonctionnels situés le long de la membrane basolatérale des cellules cylindriques, sous les jonctions serrées. Ces complexes d'adhérence ancrent le cytosquelette d'actine et confèrent un potentiel contractile à la cellule épithéliale. Les plaques intracellulaires des jonctions intermédiaires sont composées d'actine α , de tropomyosine, de myosine II, de zyxine, de vinculine et de radixine [7, 23, 92]. Ces protéines de la plaque sont à leur tour liées aux complexes protéiques intracellulaires de caténines (α , β et γ = plakoglobine). Les glycoprotéines transmembranaires qui médient l'adhérence des cellules épithéliales adjacentes sont les cadhérines dont la fonction est régulée par le calcium extracellulaire.

Pour exercer leur activité fonctionnelle d'adhérence, les protéines transmembranaires de type cadhérine doivent interagir avec les protéines de la plaque intracellulaire et les caténines, mais aussi avec le cytosquelette d'actine [78-80]. La caténine α (102 kDa) est indispensable à l'adhérence cellulaire médiée par les cadhérines. Elle constitue un maillon dans le lien avec le cytosquelette d'actine et les molécules de cadhérines [67]. La caténine β est une protéine de 95 kDa qui présente une fonction de contrôle du complexe protéique des jonctions adhérentes. Le contrôle de l'adhérence des cellules épithéliales via les jonctions adhérentes est donc un mécanisme complexe impliquant les domaines extracellulaires des cadhérines E, les protéines cytoplasmiques de type caténine et le cytosquelette d'actine [29]. L'expression des protéines du complexe jonctionnel assurant le lien avec les filaments d'actine varie en fonction de l'état de différenciation des cellules.

Desmosomes

Les complexes jonctionnels de type desmosome sont des marqueurs caractéristiques de la différenciation épithéliale qui

contrôlent les contacts intercellulaires. Les desmosomes sont des points de contact agissant comme des rivets intercellulaires et sont constitués d'une plaque cytoplasmique dense constituée de desmoplakines, et de glycoprotéines transmembranaires (desmoglénines-desmocollines) maintenant la cohésion des membranes plasmiques des cellules adjacentes. Les plaques intracellulaires sont des sites d'ancrage pour les protéines des filaments intermédiaires cellulaires épithéliaux de type cytokératine.

Les desmosomes sont distribués préférentiellement à l'interface entre les cellules basales et les cellules ciliées de l'épithélium bronchique de surface pseudostratifié [45]. Cependant, de rares desmosomes sont détectables le long de la membrane basolatérale de cellules cylindriques adjacentes. La dédifférenciation de l'épithélium bronchique sous forme de métaplasie malpighienne, soit observée in vivo soit induite in vitro [37, 94], entraîne une augmentation du nombre et de la taille des desmosomes. Ces changements d'expression des desmosomes affectent probablement l'expression de la plakoglobine et donc la transduction de messagers [7].

Hémidesmosomes

Les hémidesmosomes permettent l'attachement des cellules épithéliales basales à la lame basale sous-jacente, et assurent la connexion entre les éléments du cytosquelette cellulaire et la matrice extracellulaire [26]. Les hémidesmosomes sont constitués d'une plaque intracellulaire dense, principalement constituée des protéines de la famille des desmoplakines (BP230, plectine et IFAP 300), sur laquelle convergent les filaments de cytokératine et reposant sur un épaissement de la membrane plasmique cellulaire basale : la plaque cytoplasmique. Cette plaque cytoplasmique est constituée des protéines BP180 et d'un récepteur cellulaire : l'intégrine $\alpha_6\beta_4$.

Les intégrines constituent une grande famille de glycoprotéines transmembranaires qui, sous forme d'hétérodimères, sont considérées comme des protéines de la matrice extracellulaire [35]. En plus de leur rôle dans l'adhérence cellulaire, les intégrines ont une fonction de transduction de signal. Elles participent à la réparation des épithéliums par des processus d'étalement, de migration, de prolifération, de différenciation et de survie cellulaire. De plus, les intégrines sont capables de réguler l'expression de gènes codant des métalloprotéinases [89] et des cytokines [56].

Face à la plaque d'attachement cellulaire des hémidesmosomes, se trouve la plaque sous-basale, très fine, dans la partie haute de la lame basale sous-épithéliale. Des filaments d'ancrage, principalement constitués de laminine 5, connectent la plaque cytoplasmique des hémidesmosomes aux fibrilles d'ancrage formées de collagène de type VII et localisées dans la partie basse de la lame basale sous-épithéliale [9].

Jonctions communicantes

Un des modes de communication directe entre les cellules implique la transmission de molécules à travers des structures membranaires spécialisées : les jonctions communicantes. Le mouvement de messagers intracellulaires au travers de ces jonctions s'effectue par diffusion passive. Ces jonctions ont une sélectivité apparente, basée sur le poids moléculaire. Des molécules de taille inférieure à 1 kDa, telles que l'AMP cyclique, des ions et l'inositol 1,4,5-triphosphate (IP3), diffusent à travers ces jonctions.

Les jonctions communicantes présentent un assemblage hiérarchisé de connexines. Ces protéines sont regroupées en unités

hexamériques, les connexons. Chaque connexon est associé à un connexon d'une cellule adjacente pour former un tunnel de 2 à 4 nm. Les tunnels sont distribués en agrégats et forment des plaques de jonctions communicantes. L'incompatibilité entre des paires de connexons participe à la formation de barrière entre cellules et évite le couplage entre des cellules de fonctions différentes [11]. Des variations dans la concentration intracellulaire de calcium libre, sous forme de vagues de propagation, induisent une libération du messenger IP3 [71]. Ce messenger diffuse par les jonctions communicantes et coordonne les activités cellulaires [59].

Les jonctions communicantes du tractus respiratoire ont été relativement peu étudiées [12, 44, 73]. Carson a montré que les cellules épithéliales de trachée fœtale immature de mammifère expriment transitoirement de nombreuses jonctions communicantes le long de la membrane basolatérale [12]. In vitro, des jonctions communicantes ont été identifiées entre les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire. Elles participeraient au contrôle de la fréquence de battement ciliaire en réponse à des stimuli dans l'épithélium mature.

Organisation du cytosquelette des cellules épithéliales bronchiques

Le cytosquelette des cellules épithéliales est constitué de trois types de filaments structurellement et fonctionnellement distincts. Ils incluent les microfilaments d'actine, les filaments intermédiaires de cytokératine, et le réseau de microtubules. Les microtubules et les filaments d'actine participent à l'établissement et au maintien de la polarité des cellules épithéliales.

Cytosquelette d'actine

Les filaments d'actine et les protéines associées constituent un cytosquelette qui est impliqué dans la polarité des cellules épithéliales, la mobilité cellulaire et le trafic intracellulaire de protéines membranaires. L'actine se présente soit sous forme soluble non polymérisée (actine G) soit sous forme polymérisée en longs filaments fins d'actine F. Les filaments d'actine sont assemblés par un complexe protéique d'actinine α , de fodrine, de villine, et de gelsoline. Des protéines motrices, les myosines, sont des protéines à activité ATPasique qui se lient aux filaments d'actine. Dans les cellules épithéliales, le cytosquelette d'actine participe à la définition des pôles membranaires basolatéraux et apicaux, et donc à la polarité cellulaire. Dans les cellules bronchiques, les filaments d'actine apicaux sont organisés en réseau sous-membranaire et sont connectés à la membrane plasmique par les protéines du cytosquelette membranaire.

Cytokératines

Parmi les différentes classes de filaments intermédiaires, les cytokératines (CK), spécifiques des cellules épithéliales, représentent une très large famille. Chaque type d'épithélium présente un profil en cytokératines qui lui est spécifique. L'expression des cytokératines dépend du type cellulaire, du développement et de la différenciation cellulaire.

Les cellules basales de l'épithélium bronchique de surface pseudostratifié jouent un rôle majeur dans l'attachement des cellules cylindriques à la lame basale. L'ancrage des cellules basales aux cellules avoisinantes et à la lame basale est réalisé par les jonctions de types desmosomes et hémidesmosomes [21]. Les filaments de

cytokératine se lient aux plaques des desmosomes et des hémidesmosomes. Ce réseau de filaments intermédiaires protège les cellules épithéliales des altérations mécaniques et assure l'intégrité de la structure épithéliale.

Chez l'adulte, les CK 7, 8, 18 et 19 sont présentes dans les cellules cylindriques de l'épithélium pseudostratifié. Les CK 5, 13 et 14 sont exprimées dans les cellules basales [20]. La CK 14 est surexprimée au niveau des plaques des complexes jonctionnels de type hémidesmosome.

Réseau de microtubules

Les microtubules sont des dimères de tubuline α et β . Dans les cellules épithéliales, l'arrangement du réseau de microtubules est complexe. Ces cellules présentent un réseau dense de tubuline sous-jacent à la membrane apicale qui est impliqué dans les mouvements latéraux et le recyclage des vésicules intracellulaires du domaine apical [1]. Un autre réseau de microtubules, orienté verticalement, participe au trafic intracellulaire des vésicules de transport.

Les microtubules participent à de très nombreux mécanismes cellulaires. Ils incluent la division cellulaire, la croissance cellulaire, le battement ciliaire, et les mouvements intracellulaires d'organites et de vésicules. Les protéines motrices comme les dynéines et les kynésines sont des protéines à activité ATPasique qui se fixent au réseau de microtubules. In vitro, les drogues telles que la colchicine, le nocodazole et le taxol sont capables de dépolymériser les microtubules. Elles altèrent la polarité et la sécrétion cellulaires et le trafic protéique intracellulaire et induisent une redistribution des protéines transmembranaires.

Principales fonctions de l'épithélium respiratoire et leurs anomalies

La complexité cellulaire, la diversité des molécules de défense sécrétées par l'épithélium respiratoire et l'organisation des complexes jonctionnels et du cytosquelette épithélial permettent de protéger les voies aériennes vis-à-vis des facteurs d'agression environnementaux. Parmi les multiples fonctions de l'épithélium des voies aériennes, nous décrirons successivement : 1) la fonction de transport d'ions et d'eau et la régulation de la couche liquidienne ; 2) la fonction de transport mucociliaire ; 3) la fonction de défense innée ; 4) la fonction de barrière et d'ancrage cellulaire ; et 5) la fonction de régénération.

Nous évoquerons également les anomalies de ces fonctions dans les pathologies bronchiques génétiques ou acquises.

Fonction de transport d'ions et d'eau par l'épithélium respiratoire et régulation de la couche liquidienne

Le liquide de surface bronchique, généralement dénommé par les Anglo-Saxons *Airway Surface Liquid* (ASL), est constitué de deux phases : la phase gel qui renferme essentiellement les mucines et qui piège toutes les particules inhalées, et une phase « sol » ou périciliaire dans laquelle baignent les cils. La régulation de

l'hydratation de cette phase périciliaire est essentielle pour l'efficacité du battement ciliaire et le transport du mucus. Les transports d'ions et d'eau sont principalement assurés par les cellules ciliées qui jouent à la fois un rôle « moteur » conditionnant l'efficacité du transport mucociliaire, mais aussi un rôle « régulateur » de la sécrétion ionique et hydrique. Le transport vectoriel d'ions nécessaire au maintien du volume liquidien dépend de l'action coordonnée de pompes, transporteurs et canaux présents au niveau des membranes apicale et basolatérale des cellules épithéliales. Les mouvements d'eau sont liés à l'existence de gradients osmotiques. Les courants ioniques vectoriels portés par Na^+ et Cl^- à travers la membrane apicale où se situent les canaux ENaC et CFTR, et par K^+ à travers le canal K^+ de la membrane basolatérale, sont responsables de la différence de potentiel transépithéliale [10, 81].

L'épithélium respiratoire est caractérisé par une faible résistance transépithéliale. Il est très perméable aux mouvements d'eau qui sont non seulement transcellulaires, mais aussi paracellulaires. De par ses jonctions serrées, l'épithélium respiratoire est intermédiaire entre les épithéliums dits « serrés » (*tight*) et « lâches » (*leaky*), ce qui facilite le passage d'ions et d'eau. Le bilan global du transport d'ions et d'eau dépend de l'absorption de Na^+ et de la sécrétion de Cl^- . Il existe une relation inverse entre l'absorption de Na^+ et la sécrétion de Cl^- . À l'état basal, l'épithélium respiratoire est « absorbant » de Na^+ plutôt que « sécréteur » de Cl^- . Si on bloque l'absorption de Na^+ (via l'amiloride), l'épithélium devient sécréteur de Cl^- . La concentration du NaCl dans le liquide de surface bronchique est égale à celle dans le plasma. Il est maintenant bien admis que l'homéostasie du liquide périciliaire est directement sous la dépendance de l'absorption de Na^+ par le canal sodique ENaC et de la sécrétion de Cl^- sous le contrôle des canaux Cl^- activés par le Ca^{2+} ou par la protéine CFTR [50].

Dans la mucoviscidose, la mutation du gène CFTR entraîne un dysfonctionnement du canal Cl^- qui s'accompagne d'une déplétion du liquide de surface secondaire à une hyperabsorption de Na^+ et une hyposécrétion de Cl^- [10, 50]. Une telle situation entraîne une diminution de la clairance mucociliaire favorable à l'infection bactérienne. Les travaux de l'équipe de Boucher [10] suggèrent que cette hyperabsorption de Na^+ secondaire à une hyperexpression du canal ENaC est associée à une déshydratation du mucus observée dans la mucoviscidose et pourrait également être impliquée dans les pathologies bronchiques obstructives chroniques.

Au niveau des cellules sécrétoires glandulaires, la dérégulation des transports ionique et hydrique secondaire à des anomalies de CFTR peut également être responsable d'un défaut d'expansion des mucines à l'intérieur des granules sécrétés et d'un déficit de l'exocytose [4].

Fonctions de transport mucociliaire

Le transport mucociliaire est une fonction majeure de l'épithélium qui, en temps normal, conditionne la stérilité des voies aériennes. La vitesse de transport mucociliaire diminue depuis les voies aériennes nasales et trachéales (10 à 12 mm/min) jusqu'aux voies distales bronchiolaires (2 mm/min). L'efficacité du transport mucociliaire dépend de multiples facteurs incluant : le nombre de cils actifs, la régulation du mouvement ciliaire, la coordination et la fréquence de battement ciliaire qui atteint en moyenne 10 à 15 Hz à l'état normal. Cette fréquence varie selon l'étage bronchique, elle est plus rapide dans les bronches que dans les bronchioles.

Les caractéristiques rhéologiques du mucus influencent directement la vitesse de transport mucociliaire. Une viscosité trop faible ou trop élevée s'accompagne d'une diminution de la fréquence ciliaire et, parallèlement, d'une diminution du transport du mucus [65]. L'épaisseur de la couche périciliaire est également un facteur important dans le mécanisme d'interaction cils-mucus. Si la phase périciliaire est trop faible par suite d'une augmentation de la réabsorption d'eau par les cellules, le battement ciliaire est inefficace, voire interrompu. À l'inverse, si l'épaisseur de la phase périciliaire s'accroît de façon excessive par suite d'un déséquilibre entre les phénomènes de sécrétion et de réabsorption liquidien-nes, le couplage mécanique cils-mucus est inefficace et le transport mucociliaire très diminué. Les propriétés rhéologiques du mucus interviennent de façon déterminante dans le mécanisme d'épuration mucociliaire [8, 22]. Chez le sujet sain, les variations individuelles de la clairance mucociliaire nasale sont, avant tout, secondaires à des variations des propriétés mécaniques du mucus recueilli in situ. Nous avons également démontré, à l'aide de simulants du mucus respiratoire (gels de polymères de viscosité variable) déposés sur un modèle d'épithélium cilié respiratoire maintenu en survie, que la fréquence de battement des cils est directement dépendante de la viscosité du mucus avec lequel les cils entrent en contact. Pour de très faibles valeurs de viscosité (inférieures à 10 Pa · sec), la fréquence de battement ciliaire est normale, mais la vitesse du transport du mucus reste faible. Celle-ci augmente avec la viscosité jusqu'à une valeur maximale, sans modification de la fréquence ciliaire pour une viscosité optimale de 15 Pa · sec, valeur au-delà de laquelle la fréquence ciliaire et, en parallèle, la vitesse de transport mucociliaire chutent de façon rapide et sévère. Lorsque la viscosité atteint 50 Pa · sec, le battement ciliaire et le transport mucociliaire sont totalement interrompus. Ces résultats montrent donc bien qu'il existe une réelle interdépendance entre les propriétés rhéologiques du mucus, la fréquence ciliaire, et la clairance du mucus au niveau des voies aériennes. En effet, il a été démontré, in vivo, que la vitesse de transport du mucus bronchique et la clairance bronchique sont intimement liées [8, 22, 65, 93]. En outre, si le transfert d'énergie des cils au mucus est essentiellement lié aux propriétés rhéologiques, le mucus peut également influencer la fréquence de battement ciliaire par ses composants biochimiques, mais aussi par le pH, l'osmolalité de la phase sol et enfin, la présence de substances ciliomodulatrices [91]. Le gradient de vitesse du transport mucociliaire suit la réduction de la circonférence des voies aériennes. En fait, ce gradient de vitesse est insuffisant pour éviter l'accumulation des sécrétions intrabronchiques, ce qui suggère que l'épithélium absorbe une partie des sécrétions au niveau de la phase sol au cours de leur progression vers la trachée.

La température de l'air, l'hygrométrie et l'osmolalité du liquide de surface bronchique modulent l'efficacité du transport mucociliaire. Guillerm et coll. [28] ont été parmi les premiers à souligner l'importance de la température sur la fréquence du battement ciliaire : au voisinage de la température physiologique, ils ont montré qu'une variation de 1 °C est capable de modifier la fréquence de battement ciliaire de 6,5 p. 100, ce qui se traduit par une modification de 11,5 p. 100 de la vitesse de transport du mucus. La fréquence ciliaire est très sensible aux variations de température. Une diminution de la température de 40 à 20 °C entraîne une chute très marquée de la fréquence ciliaire qui passe de 17 à 7 Hz. À l'influence de la température s'ajoute celle de l'hygrométrie de l'air qui peut considérablement modifier la clairance du mucus. Chez l'homme, Andersen et coll. [2] ont montré que lorsque la

température de l'air inspiré est de 23 °C, le transport mucociliaire nasal n'est pas significativement modifié par le degré d'humidité relative. À température plus faible, l'influence de l'hygrométrie est plus marquée, car la quantité d'eau nécessaire pour saturer l'air réchauffé devient beaucoup plus importante. Ainsi, le ralentissement ou l'arrêt de l'épuration mucociliaire par diminution de la température et de l'hygrométrie peuvent, pour une grande part, être à l'origine des infections des voies aériennes supérieures en périodes hivernales, les basses températures ayant par ailleurs pour effet d'augmenter la vitalité des aérocontaminants viraux.

L'influence de l'osmolarité du mucus, en particulier du contenu en ions Na^+ et Cl^- , est capitale dans la régulation du transport mucociliaire. Il a été proposé, par Winters et Yeates [91], que l'épithélium répond à un stimulus osmotique de façon à maintenir l'équilibre du contenu du mucus en Na^+ et Cl^- . Selon ces auteurs, l'épithélium bronchique est capable de moduler et stabiliser l'osmolarité et le volume de mucus à la surface des voies aériennes. Ces auteurs suggèrent qu'en l'absence de toute perturbation, l'épithélium bronchique absorbe de l'eau avec une entrée de NaCl vers la muqueuse, ce qui se traduit par un transport mucociliaire à l'état basal qui est relativement bas. Selon le type de perturbation, la réponse de l'épithélium mucociliaire peut varier : si l'environnement (créé par un aérosol) est hypotonique, l'épithélium bronchique a la capacité d'augmenter le phénomène d'absorption de l'eau afin de maintenir un transport mucociliaire efficace. En réponse à un aérosol hypertonique caractérisé par un contenu en NaCl élevé, les limites de la capacité de l'épithélium à absorber l'eau peuvent être atteintes. Dans ce cas, la sécrétion de neuromédiateurs induits par l'hypertonie peut indirectement stimuler le transport mucociliaire. L'épithélium respiratoire semble donc pouvoir mettre en jeu des mécanismes compensateurs transépithéliaux capables de diminuer l'impact d'une modification marquée de l'osmolarité du mucus apportée par un aérosol. Ces mécanismes de compensation s'accompagnent généralement d'une augmentation du transport mucociliaire.

Dans la mucoviscidose (CF), la fonction de transport mucociliaire est altérée, même en absence d'infection [96]. Néanmoins, certains auteurs ne mettent pas en évidence de différences significatives *in vitro* [27], et *in vivo* chez les patients, la diminution de la clairance mucociliaire a été rapportée mais n'est pas toujours observée de façon systématique [47, 55, 68]. Cette variabilité pourrait être secondaire à des mécanismes de compensation de la déshydratation du liquide de surface bronchique via l'ATP, l'adénosine et/ou des substances vaso-actives libérées dans la lumière bronchique [39].

Il semble maintenant bien admis que dans la mucoviscidose, la déplétion du liquide de surface secondaire à l'hyperabsorption de Na^+ , mais aussi à l'hypo-sécrétion de Cl^- , peut non seulement entraîner un déficit de la clairance mucociliaire, mais également conduire à une inflammation locale [53]. Chez les patients adultes, lorsque l'infection respiratoire des voies aériennes est récurrente, le transport mucociliaire et l'obstruction bronchique sont très fréquemment associés [13].

Fonction de défense innée de l'épithélium respiratoire

L'épithélium respiratoire dispose d'un arsenal très sophistiqué de molécules sécrétées dans le liquide de surface bronchique, qui

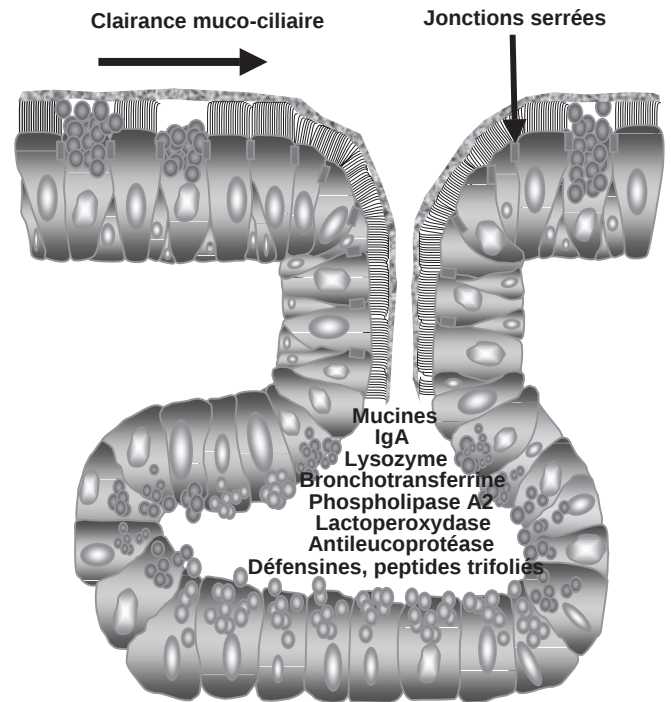


Figure 1-4 La défense innée de l'épithélium respiratoire est assurée par les nombreuses molécules sécrétées par les cellules sécrétoires de l'épithélium de surface et de l'épithélium glandulaire. Le mucus sécrété piège les aérocontaminants et pathogènes qui sont transportés et éliminés hors des voies respiratoires grâce à la clairance mucociliaire. À l'échelle cellulaire, les jonctions serrées, présentes à la partie la plus apicale de la membrane basolatérale, ceignent les cellules épithéliales les unes aux autres et contrôlent la barrière transépithéliale en assurant l'imperméabilité de l'épithélium.

représentent un système pléiotrope de moyens de défense vis-à-vis des agents pathogènes, des agents oxydants et des protéases libérées au cours de la réponse inflammatoire de la muqueuse bronchique aux agents d'agression [62] (figure 1-4).

Fonction antibactérienne

Pour se défendre vis-à-vis des agents pathogènes bactériens et/ou viraux, les cellules épithéliales synthétisent de nombreuses molécules à activité antibactérienne directe ou indirecte. Les mucines font partie de cet arsenal de défense grâce à la diversité de leurs chaînes glycaniques et aux nombreux récepteurs glycaniques reconnaissant les adhésines bactériennes. Bien que ces mucines ne présentent pas d'activité antibactérienne spécifique, leur capacité à éliminer les bactéries permet de considérer qu'elles ont une fonction importante dans la défense antibactérienne [82].

Parmi les principales protéines et peptides à activité antibactérienne, figurent le lysozyme, la lactoferrine, l'inhibiteur bronchique, la phospholipase A2 sécrétoire et la lactoperoxydase. D'autres molécules comme les IgA sécrétoires, le complément, les collectines et la protéine CC10 contribuent à la fonction de défense antibactérienne. Des molécules à activité bactéricide comme les peptides (β -défensines et cathélicidine) induisent une rapide perméabilisation de la membrane bactérienne [5]. La lactoperoxydase, qui utilise l'hydrogène pour oxyder le thio-cyanate dans les sécrétions bronchiques, est très active vis-à-vis

des bactéries Gram+ ou Gram-, comme vis-à-vis des virus [25]. Enfin, les protéines du surfactant (SP-A et SP-D) sécrétées par l'épithélium bronchiolaire possèdent des propriétés bactériostatiques en se liant aux lectines bactériennes. Chez les souris KO pour SP-A, on observe un déficit de la phagocytose et de l'élimination de *S. aureus* et *P. aeruginosa* [46].

Fonction anti-oxydante

L'inhalation d'allergènes, de polluants et de bactéries induit une réaction inflammatoire de l'épithélium respiratoire qui se traduit par la production de radicaux libres de l'oxygène (anions superoxydes, radicaux hydroxylés, peroxyde d'hydrogène, etc.) dont l'action est délétère sur les membranes cellulaires [52]. Le système glutathion peroxydase/glutathion réductase représente la première ligne de défense vis-à-vis des agents anti-oxydants. Le taux de glutathion est diminué dans le liquide de sécrétion chez les patients CF [24]. D'autres molécules anti-oxydantes comme la superoxyde dismutase, la catalase et l'acide urique sont sécrétées par les cellules épithéliales respiratoires et participent à l'activité anti-oxydante au niveau de la muqueuse respiratoire [60].

Fonction antiprotéasique

Les inhibiteurs de protéases contrôlent l'activité des protéases qui sont libérées par les cellules inflammatoires comme les polynucléaires neutrophiles et dont l'activité peut être très délétère sur l'épithélium respiratoire. Les deux inhibiteurs de protéases sécrétés par l'épithélium respiratoire sont l'antileucoprotéase, également appelée inhibiteur bronchique ou *secretory leukocyte proteinase inhibitor* (SLPI) et l'élafine [42, 83]. L'inhibiteur bronchique et l'élafine exercent un rôle important dans la prévention de la dégradation de l'élastine par l'élastase leucocytaire. En plus de leur activité antiprotéasique, ces deux molécules présentent une activité antibactérienne in vitro et in vivo vis-à-vis de *P. aeruginosa* et *S. aureus* [30, 33, 54]. Ces antiprotéases « d'alarme » pourraient donc jouer un rôle capital dans le contrôle des infections respiratoires et dans celui de l'inflammation tout en contribuant, par leur activité antiprotéasique, au maintien de l'intégrité tissulaire.

Fonctions de barrière et d'ancrage cellulaire de l'épithélium respiratoire

L'un des principaux rôles de l'épithélium respiratoire est de constituer une barrière entre la lumière bronchique et la sous-muqueuse sous-jacente. Les principaux composants de cette barrière ont été décrits plus haut (Organisation des complexes jonctionnels).

Il est important de rappeler que les complexes jonctionnels assurent non seulement la protection des cellules vis-à-vis des agents contaminants, mais également la cohésion de l'épithélium et l'ancrage des cellules épithéliales entre elles. Les hémidesmosomes qui permettent l'attachement des cellules épithéliales basales à la lame basale sous-jacente assurent la connexion entre les éléments du cytosquelette cellulaire et la matrice extracellulaire. L'intégrine $\alpha_6\beta_4$ joue un rôle clef dans l'attachement et l'ancrage des cellules par le biais des hémidesmosomes.

Dans des pathologies dermatologiques de type pemphigoïde bulleuse, les protéines de la jonction épithélium-lame basale sont la cible de mutations génétiques entraînant la perte d'adhérence de l'épiderme. Au niveau de l'épithélium respiratoire, ces anomalies génétiques n'ont pas été décrites. Au cours des infections

respiratoires, les intégrines de l'épithélium respiratoire sont des cibles préférentielles pour les agents pathogènes [75], en particulier pour les adénovirus et les bactéries comme *P. aeruginosa*, qui adhèrent aux cellules épithéliales lésées par l'intermédiaire de l'intégrine $\alpha_5\beta_1$ et de la fibronectine [69].

L'intégrité de la barrière épithéliale peut être plus ou moins sévèrement altérée par divers agents toxiques infectieux ou non : les bactéries peuvent augmenter la sécrétion de mucus et diminuer ou désorganiser l'activité des battements ciliaires, altérant ainsi l'épuration mucociliaire ; divers agents non infectieux, comme les oxydants inhalés, peuvent également léser l'épithélium respiratoire. La gravité des lésions dépend des caractéristiques physicochimiques des gaz, de leur concentration, de leur solubilité et de la durée d'exposition [64]. L'inflammation chronique de la muqueuse respiratoire pourrait également être à l'origine de l'altération de la barrière épithéliale [19].

La desquamation de l'épithélium respiratoire de surface est une caractéristique histologique dans l'asthme. La diminution de l'adhérence intercellulaire secondaire à une induction de l'apoptose de l'épithélium respiratoire et à une diminution marquée de l'expression de la E-cadhérine, en particulier au niveau des interactions cellules basales/cellules cylindriques, pourrait expliquer la fragilité de l'épithélium dans cette pathologie [84].

Dans la mucoviscidose, les anomalies de la protéine CFTR sont associées à un défaut de signalisation de TNF- α et donc de la stimulation des réponses innée et immune adaptative. Ces anomalies se traduisent par un défaut d'activation de la voie c-Src et une persistance anormale de l'ouverture des jonctions communicantes qui contribuent à une dérégulation de la réponse inflammatoire [34].

Fonction de régénération de l'épithélium

Contrairement à d'autres types d'épithéliums comme l'épithélium intestinal dont le renouvellement est continu, à l'état basal, l'épithélium respiratoire se caractérise par un très faible taux de renouvellement (moins de 2 p. 100 des cellules en division). Les cellules ciliées ne se divisent pas, seules les cellules basales et sécrétoires sont, au niveau de l'épithélium de surface, candidates au statut de cellules progénitrices/souches. Au niveau de l'épithélium glandulaire, les canaux semblent être des niches où se situeraient les cellules souches. Au niveau bronchiolaire, les cellules basales et les cellules de Clara sont de potentielles cellules souches. La majorité des études ayant été conduites sur de l'épithélium animal, les cellules souches de l'épithélium respiratoire humain ne sont pas encore identifiées. D'une façon générale, toute agression de la muqueuse respiratoire se traduit par une augmentation de l'index mitotique des cellules basales et sécrétoires (20 à 30 p. 100). Les études réalisées sur modèles in vivo de xénogreffe bronchique ont permis de décrire la chronologie des séquences conduisant à la régénération épithéliale après lésion et les facteurs cellulaires et moléculaires impliqués dans la réparation de la lésion et la régénération complète de cet épithélium. Les principales étapes chronologiques de la régénération de l'épithélium respiratoire incluent la migration des cellules bordant la lésion épithéliale, la prolifération cellulaire, la métaplasie malpighienne puis la redifférenciation qui aboutit à la régénération complète de l'épithélium [17, 90].

De nombreux facteurs de croissance semblent capables d'accélérer la réparation des lésions de l'épithélium bronchique, principalement

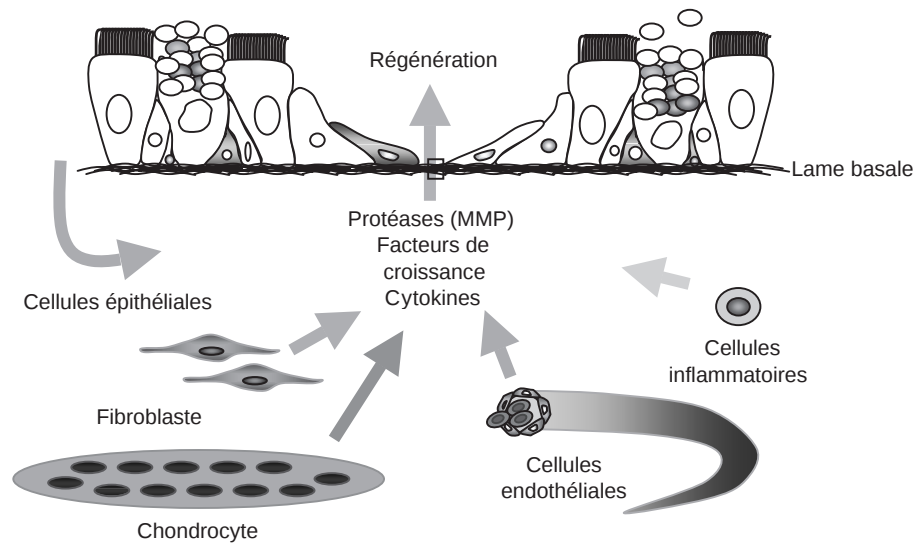


Figure 1-5 Facteurs cellulaires et moléculaires impliqués dans la régénération de l'épithélium respiratoire. Au cours du processus de régénération, interviennent de nombreuses molécules régénératrices : les composants de la matrice extracellulaire, les métalloprotéinases matricielles (MMP), les cytokines et facteurs de croissance, les peptides de défense sécrétés par les cellules épithéliales ou par les cellules du mésenchyme sous-jacent, les fibroblastes, les cellules inflammatoires, endothéliales et cartilagineuses. (D'après Coraux [17].)

en modulant la migration et la prolifération cellulaires. Ces facteurs de croissance sont principalement sécrétés par les cellules présentes dans le mésenchyme, mais peuvent également être produits par les cellules de l'épithélium respiratoire (figure 1-5).

L'activation du récepteur EGFR (*epidermal growth factor receptor*) par différents ligands joue un rôle majeur : en effet, l'EGF accélère la réparation des lésions épithéliales en modulant la migration cellulaire, un inhibiteur de la voie EGFR tyrosine kinase entraînant un blocage de la réépithélialisation [6, 66]. De plus, Barrow et coll. ont suggéré que l'EGF et le PDGF (*platelet-derived growth factor*) favorisent la régénération de l'épithélium respiratoire en stimulant la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales respiratoires [71]. L'*hepatocyte growth factor* (HGF), le *keratinocyte growth factor* (KGF) et les IL-1 α et β régulent la migration cellulaire mais peuvent également avoir une activité mitogène [32, 88, 95]. Il a également été démontré que la lésion de l'épithélium bronchique induit la production par les cellules épithéliales respiratoires de la protéine MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), qui favorise la réparation de la lésion en se liant à son récepteur CCR2B [48]. Des peptides trifoliés (TFF), en particulier TFF3, peuvent également, via la voie d'activation de la protéine kinase C et d'ERK 1/2 (*extracellular signal-related protein kinase*), agir en synergie avec l'EGF dans la réparation de l'épithélium respiratoire [14, 87]. Enfin, l'héréguline- α , en raison de sa liaison avec les récepteurs erbB2-4, favorise la réépithélialisation de l'épithélium respiratoire lésé.

Les facteurs de croissance interviennent comme l'insuline ou l'HGF en activant la synthèse de la matrice extracellulaire, comme l'IL-8 en stimulant l'expression des MMP, ou comme l'IL-13 en favorisant la sécrétion d'autres facteurs de croissance mitogènes et mitogènes. L'augmentation de l'expression de ces facteurs de croissance par les cellules épithéliales respiratoires lésées faciliterait la réépithélialisation par un mécanisme de sécrétion autocrine et paracrine.

Le rôle spécifique des facteurs de croissance dans la différenciation des cellules épithéliales respiratoires et la régénération

complète de l'épithélium des voies aériennes est encore mal connu. Les travaux de Shen et coll. [74] suggèrent que l'HGF pourrait, non seulement moduler la migration et la prolifération des cellules épithéliales respiratoires, mais également favoriser la différenciation ciliée et la fonction de sécrétion de chlore, probablement via une activation de son récepteur c-Met. Par ailleurs, nous avons démontré que les MMP-7 et MMP-9 modulent la différenciation des cellules épithéliales au cours de la régénération de l'épithélium bronchique dans un modèle de xénogreffe humanisée dans la souris *nude*. L'expression et la sécrétion de ces MMP augmentent au cours des différentes étapes de la régénération, ces MMP étant localisées à la surface de l'épithélium parfaitement différencié. L'incubation, au cours de la régénération, des cellules épithéliales avec des inhibiteurs de ces MMP entraîne des remaniements de l'épithélium se traduisant par un défaut de différenciation mucociliaire dans un épithélium présentant une métaplasie malpighienne avec des zones de métaplasie des cellules basales [18].

Le remodelage et les lésions de l'épithélium respiratoire rendent celui-ci particulièrement fragile et susceptible aux infections bactériennes, ce qui peut accélérer les lésions pulmonaires et initier, voire engendrer, la chronicité de pathologies obstructives bronchiques et pulmonaires. Dans les maladies chroniques, la régénération épithéliale est parfois anormale, avec des phénomènes de remodelage de la muqueuse ayant des conséquences délétères sur la fonction respiratoire.

Le développement de thérapeutiques cytoprotectrices et pré-régénératrices de l'épithélium respiratoire représente un enjeu majeur dans le traitement de pathologies bronchiques comme l'asthme, les bronchopneumopathies chroniques obstructives, la mucoviscidose et les bronchiolites oblitérantes.

Remerciements : Les auteurs remercient pour leur soutien l'INSERM, GlaxoSmithKline (UK), ARD/Soliance (Fr), l'Action Concertée Ministère de la Recherche/INSERM « Adult Stem

Cells », l'Association Vaincre la Mucoviscidose, et le Cancéropôle « Grand Est ».

Les auteurs tiennent également à remercier Stéphane Brezillon (Chargé de recherche CNRS) dont les travaux de Thèse Européenne (1997) effectués dans l'Unité INSERM 514 sur « Influence de l'état de différenciation de l'épithélium respiratoire et de la déplétion en ATP sur l'expression et la fonction de la protéine CFTR » ont permis d'apporter des données qui sont incluses dans ce chapitre.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHLER C, FILMER D, MERTE C, DRENCKKATIN D. Role of microtubules in polarized delivery of apical membrane proteins to the brush border of the intestinal epithelium. *J Cell Biol*, 1989, 109 : 278-289.
- ANDERSEN I, LUNDQVIST G, PROCTOR DF. Human nasal mucosal function under four controlled humidities. *Am Rev Respir Dis*, 1972, 106 : 438-449.
- AVRIL-DELPLANQUE A, CASAL I, CASTILLON N et al. Aquaporin-3 expression in human fetal airway epithelial progenitor cells. *Stem Cells*, 2005, 23 : 992-1001.
- BACONNAIS S, DELAVOIE F, ZAHM JM et al. Abnormal ion content, hydration and granule expansion of the secretory granules from cystic fibrosis airway glandular cells. *Exp Cell Res*, 2005, 309 : 296-304.
- BALS R. Epithelial antimicrobial peptides in host defence against infection. *Respir Res*, 2000, 1 : 141-150.
- BARROW RE, WANG CZ, EVANS MJ et al. Growth factors accelerate epithelial repair in sheep trachea. *Lung*, 1993, 171 : 335-344.
- BEN-ZEEV A. Cytoskeletal and adhesion proteins as tumor suppressors. *Curr Opin Cell Biol*, 1997, 90 : 99-108.
- BLAKE JR, WINET H. On the mechanics of mucociliary transport. *Biorheology*, 1980, 17 : 125-134.
- BORRADORI L, SONNENBERG A. Hemidesmosomes : roles in adhesion, signaling and human diseases. *Curr Opin Cell Biol*, 1996, 8 : 647-646.
- BOUCHER RC. Human airway ion transport. *Am J Respir Crit Care Med* (Part 1), 1994, 150 : 271-281.
- BRUZZONE R, WHITE TW, GOODENOUGH DA. The cellular Internet : on-line with connexins. *Bioessays*, 1996, 18 : 709-718.
- CARSON JL, COLLIER AM, HU SC, McLACHLAN JB. Variability in distribution and populations of gap junctions in ferret trachea during postnatal development. *Am J Physiol*, 1995, 268 : L576-583.
- CHMIEL JF, DAVIS PB. State of the art : why do the lungs of patients with cystic fibrosis become infected and why can't they clear the infection ? *Respir Res*, 2003, 4 : 8.
- CHWIERALSKI CE, SCHNURRA I, THIM L et al. Epidermal growth factor and trefoil factor family 2 synergistically trigger chemotaxis on BEAS-2B cells via different signaling cascades. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004, 31 : 528-537.
- COHN L. Mucus in chronic airway diseases : sorting out the sticky details. *J Clin Invest* 2006, 116 : 306-308.
- CORAUX C, KILEZTKY C, POLETTE M et al. Airway epithelial integrity is protected by a long-acting beta2-adrenergic receptor agonist. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004, 30 : 605-612.
- CORAUX C, HAJJ R, LESIMPLE P, PUCHELLE E. Réparation et régénération de l'épithélium respiratoire. *Medecine/Sciences*, 2005, 21 : 1063-1069.
- CORAUX C, MARTINELLA-CATUSSE C, NAWROCKI-RABY B et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and interleukin-8 during regeneration of human airway epithelium in vivo. *J Pathol*, 2005, 206 : 160-164.
- COYNE CB, GAMBLING TM, BOUCHER RC. Role of claudin interactions in airway tight junctional permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 285 : L1166-1178.
- DUPUIT F, KALIN N, BREZILLON S et al. CFTR and differentiation markers expression in non-CF and delta F 508 homozygous CF nasal epithelium. *J Clin Invest*, 1995, 96 : 1601-1611.
- EVANS MJ, COX RA, ZHU Q et al. Organization of cytokeratin intermediate filaments in basal cells of growing rat trachea. *Tissue Cell*, 1993, 25 : 159-164.
- FOSTER WM, LANGENBACK E, BERGOFSKY EH. Measurement of tracheal and bronchial mucus velocities in man : relation to lung clearance. *J Appl Physiol*, 1980, 48 : 965-971.
- FRANKE WW, GOLDSCHMIDT MD, ZIMBELMANN R. Molecular cloning and amino acid sequence of human plakoglobin, the common junctional plaque protein. *Proc Natl Acad Sci*, 1989, 86 : 4027-4031.
- GAO L, KIM KJ, YANKASKAS RJ, FORMAN H. Abnormal glutathione transport in cystic fibrosis airway epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 1999, 277 : 113.
- GERSON C, SABATER J, SCURI M et al. The lactoperoxidase system functions in bacterial clearance of airways. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000, 22 : 665-671.
- GREEN KJ, JONES JCR. Desmosomes and hemidesmosomes : structure and function of molecular components. *FASEB J*, 1996, 10 : 871-880.
- GRUBB BR, JONES JH, BOUCHER RC. Mucociliary transport determined by in vivo microdialysis in the airways of normal and CF mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 286 : L588-595.
- GUILLERM R, BADRÉ R, HÉE J, PASTORE R. Effet de la température, de la PaO₂, PaCO₂ sur l'activité ciliaire de la trachée de mouton in vitro. *J Physiol*, 1966, 58 : 228-229.
- GUMBINER BM. Cell adhesion : the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell*, 1996, 84 : 345-347.
- HENRIKSEN PA, DEVITT A, KOTELEVSEV Y, SALLENAVE JM. Gene delivery of the elastase inhibitor elafin protects macrophages from neutrophil elastase-mediated impairment of apoptotic cell recognition. *FEBS Lett*, 2004, 574 : 80-84.
- HERARD AL, ZAHM JM, PIERROT D et al. Epithelial barrier integrity during in vitro wound repair of the airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1996, 15 : 624-632.
- HICKS W JR, HALL LA 3rd, TRISTRAM DA et al. Interleukin-1 facilitates airway epithelial migration in response to injury. *Laryngoscope*, 2003, 113 : 243-247.
- HIEMSTRA PS, FERNIE-KING BA, McMICHAEL J et al. Antimicrobial peptides : mediators of innate immunity as templates for the development of novel anti-infective and immune therapeutics. *Curr Pharm Des*, 2004, 10 : 2891-2895.
- HUANG S, JORNOT L, WISZNIEWSKI L et al. Src signaling links mediators of inflammation to Cx43 gap junction channels in primary and transformed CFTR-expressing airway cells. *Cell Commun Adhes*, 2003, 10 : 279-285.
- HYNES RO. Integrins, versatility, modulation and cell signalling in cell adhesion. *Cell*, 1992, 69 : 11-15.
- JEFFERY PK. Microstructure of the lung. In : GJ Gibson, DM Geddes, U Costabel, P Sterk, B Corin. *Respiratory medicine*. Philadelphia, Saunders, 1995 : 34-350.
- JETTEN AM, BRODY AR, DEAS MA et al. Retinoic acid and substratum regulate the differentiation of rabbit tracheal epithelial cells into squamous and secretory phenotype. Morphological and biochemical characterization. *Lab Invest*, 1987, 56 : 654-664.
- JORENS PG, SIBILLE Y, GOULDING NJ et al. Potential role of Clara cell protein, an endogenous phospholipase A2 inhibitor, in acute lung injury. *Eur Respir J*, 1995, 8 : 1647-1653.
- KELLERMAN D, EVANS R, MATHEWS D, SHAFFER C. Inhaled P2Y2 receptor agonists as a treatment for patients with Cystic Fibrosis lung disease. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54 : 1463-1474.
- KOBAYASHI K, TAMAOKI J, SAKAI N et al. Angiotensin II stimulates airway ciliary motility in rabbit cultured tracheal epithelium. *Acta Physiol Scand*, 1990, 138 : 497-502.
- KONDO M, TAMAOKI J, TAKIZAWA T. Neutral endopeptidase inhibitor potentiates the tachykinin-induced increase in ciliary beat

- frequency in rabbit trachea. *Am Rev Respir Dis*, 1990, *142* : 403-406.
42. KRAMPS JA, KLASSEN EC. Characterization of a low molecular weight anti-elastase isolated from bronchial secretion. *Exp Lung Res*, 1985, *9* : 151.
 43. LANSLEY AB, SANDERSON MJ, DIRKSEN ER. Control of the beat cycle of respiratory tract cilia by Ca^{2+} and cAMP. *Am J Physiol*, 1992, *263* : L232-L242.
 44. LEE YC, YELLOWLEY CE, LI Z et al. Expression of functional gap junctions in cultured pulmonary alveolar epithelial cells. *Am J Physiol*, 1997, *272* : L1105-L1114.
 45. LEUBE RE, RUSTAD TJ. Squamous cell metaplasia in the human lung: molecular characteristics of epithelial stratification. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, 1991, *61* : 227-253.
 46. LEVINE AM, KURAK KE, WRIGHT JR et al. Surfactant protein-A binds group B streptococcus enhancing phagocytosis and clearance from lungs of surfactant protein-A-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999, *20* : 279-286.
 47. LINDSTROM M, CAMNER P, FALK R et al. Long-term clearance from small airways in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*, 2005, *25* : 317-323.
 48. LUNDIEN MC, MOHAMMED KA, NASREEN N et al. Induction of MCP-1 expression in airway epithelial cells: role of CCR2 receptor in airway epithelial injury. *J Clin Immunol*, 2002, *22* : 144-152.
 49. MADARA JL. Modulation of tight junctional permeability. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000, *30* : 251-253.
 50. MALL M, GRUBB BR, HARKEMA JR et al. Increased airway epithelial Na^{+} absorption produces cystic fibrosis like lung disease in mice. *Nat Med*, 2004, *10* : 487-493.
 51. MANDEL LJ, BACALLAO R, ZAMPIGHI G. Uncoupling of the molecular 'fence' and paracellular 'gate' functions in epithelial tight junctions. *Nature*, 1993, *361* : 552-555.
 52. MARTIN DL, KIUNKOSKY TM, VOYNOW JA, ADLER KB. The role of reactive oxygen and nitrogen species in airway epithelial gene expression. *Environ Health Perspect*, 1998, *106* (Suppl. 5) : 7.
 53. MATSUI H, GRUBB BR, TARRAN R et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*, 1998, *95* : 1005-1015.
 54. MCMICHAEL JW, MAXWELL AI, HAYASHI K et al. Antimicrobial activity of murine lung cells against *Staphylococcus aureus* is increased in vitro and in vivo after elafin gene transfer. *Infect Immun*, 2005, *73* : 3609-3617.
 55. MCSHANE D, DAVIES JC, WODEHOUSE T et al. Normal nasal mucociliary clearance in CF children: evidence against a CFTR-related defect. *Eur Respir J*, 2004, *24* : 95-100.
 56. MIYAKE M, YAGITA H, MARUYAMA T et al. Beta1 integrin interaction with extracellular matrix proteins regulates cytokine gene expression in synovial fluid cells of rheumatoid arthritis patients. *J Exp Med*, 1993, *177* : 863-868.
 57. MONTEFORT S, BAKER J, ROCHE WR, HOLGATE ST. The distribution of adhesive mechanisms in the normal bronchial epithelium. *Eur Respir J*, 1993, *6* : 1257-1263.
 58. NADEL JA. Regulation of airway secretions. *Chest*, 1985, *1* (Suppl.) : 111S-113S.
 59. NEDERGAARD M. Direct signaling from astrocytes to neurons in cultures of mammalian brain cells. *Science*, 1994, *263* : 1768-1771.
 60. PEDEN DB, SWIERZZ M, OHKUBO K et al. Nasal secretion on the ozone scavenger uric acid. *Am Rev Respir Dis*, 1993, *148* : 455.
 61. PETRUSON B, HANSSON H, KARLSSON G. Structural and functional aspects of cells in the nasal mucociliary system. *Arch Otolaryngol*, 1984, *110* : 576-581.
 62. PUCHELLE E, DE BENTZMANN S, ZAHM JM, JACQUOT J. Defence properties of airway surface liquid. Chapter 2: Respiratory defences. In: GJ Gibson, DM Costabel, U Costabel, PJ Sterk. *Respiratory medicine*, B. Corrin. Philadelphia, Saunders, 2003 : 194-203.
 63. PUCHELLE E, BEORCHIA A, MENAGER M et al. Three dimensional imaging of the mucus secretory process in the cryofixed frog respiratory epithelium. *Biol Cell*, 1991, *72* : 159-166.
 64. PUCHELLE E, ZAHM JM. Repair process of the airway epithelium. In: C Lenfant, M Dekker. *Airway environment: From injury to repair*. Series: Lung biology in health and diseases. New York, Marcel Dekker, 1996 : 1576-1582.
 65. PUCHELLE E, ZAHM JM, QUEMADA D. Rheological properties controlling mucociliary frequency and respiratory mucus transport. *Biorheology*, 1987, *24* : 557-563.
 66. PUDDICOMBE SM, POLOSA R, RICHTER A et al. Involvement of the epidermal growth factor receptor in epithelial repair in asthma. *FASEB J*, 2000, *14* : 1362-1364.
 67. RIMM DL, KOSLOV ER, KEBRAIE P et al. Alpha 1(E)-catenin is an actin-binding and -bundling protein mediating the attachment of F-actin to the membrane adhesion complex. *Proc Natl Acad Sci*, 1995, *92* : 8813-8817.
 68. ROBINSON M, BYE PT. Mucociliary clearance in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonol*, 2002, *33* : 293-306.
 69. ROGER P, PUCHELLE E, BAJOLET-LAUDINAT O et al. Fibronectin and alpha5beta1 integrin mediate binding of *Pseudomonas aeruginosa* to repairing airway epithelium. *Eur Respir J*, 1999, *13* : 1301-1309.
 70. SAETTA M, TURATO G, BARALDO S. Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, *161* : 1016-1021.
 71. SANDERSON MJ. Intercellular calcium waves mediated by inositol trisphosphate. *Ciba Found Symp*, 1995, *188* : 175-179; discussion 189-184.
 72. SATIR P, DIRKSEN ER. Function-structure correlations in cilia from mammalian respiratory tract. *Handbook of physiology*, Section 3. In: AB Fishman; AP Fisher. *The Respiratory system*, Vol. 1. Circulation and non-respiratory functions. American Physiological Society, 1985 : 473-494.
 73. SCHNEEBERGER E. Airway and alveolar epithelial cell junctions. In: RG Crystal, JB West et al. *In the Lung Scientific Foundations*, New York, 1991 : 205-214.
 74. SHEN BQ, PANOS RJ, HANSEN-GUZMAN K et al. Hepatocyte growth factor stimulates the differentiation of human tracheal epithelia in vitro. *Am J Physiol*, 1997, *272* : L1115-L1120.
 75. SHEPPARD D. Functions of pulmonary epithelial integrins: from development to disease. *Physiol Rev*, 2003, *83* : 678-686.
 76. SLEIGH MA. The propulsion of mucus by cilia. *Am Rev Respir Dis*, 1988, *137* : 726-731.
 77. SLEIGH MA. Ciliary function in mucus transport. *Chest*, 1981, *80* : S791-S795.
 78. SUZUKI ST. Structural and functional diversity of cadherin superfamily: are new members of cadherin superfamily involved in signal transduction pathway. *J Cell Biochem*, 1996, *61* : 531-542.
 79. SUZUKI ST. Protocadherins and diversity of the cadherin superfamily. *J Cell Sci*, 1996, *109* : 2609-2611.
 80. SUZUKI ST, MIYASAKI K, IKEDA M et al. F-actin network may regulate a Cl^{-} channel in renal proximal tubule cells. *J Membr Biol*, 1993, *134* : 31-39.
 81. TARRAN R, BUTTON B, BOUCHER RC. Regulation of normal and cystic fibrosis airway surface liquid volume by phasic shear stress. *Ann Rev Physiol*, 2005, *68* : 543-551.
 82. THORNTON DJ, SHEEHAN JK. From mucins to mucus: toward a more coherent understanding of this essential barrier. *Proc Am Thorac Soc*, 2004, *1* : 54-61.
 83. TOMEE JF, KOETER GH, HIEMSTRA PS, KAUFFMAN HF. Secretory leukoprotease inhibitor: a native antimicrobial protein presenting a new therapeutic option. *Thorax*, 1998, *53* : 114-116.
 84. TRAUTMANN A, KRUGER K, AKDIS M et al. Apoptosis and loss of adhesion of bronchial epithelial cells in asthma. *Int Arch Allergy Immunol*, 2005, *138* : 142-150.
 85. VERDUGO P. Mucin exocytosis. *Am Rev Respir Dis*, 1991, *144* : S33-S37.
 86. VERDUGO P. Polymer biophysics of mucus in cystic fibrosis. In: GL Baum, Z Priel, Y Roth, N Liron, E Orstfeld. *Cilia, mucus and mucociliary interaction*. New York, Marcel Dekker, 1998 : 167-189.

87. VERMEER PD, EINWALTER LA, MONINGER TO et al. Segregation of receptor and ligand regulates activation of epithelial growth factor receptor. *Nature*, 2003, 422 : 322-326.
88. WATERS CM, SAVLA U. Keratinocyte growth factor accelerates wound closure in airway epithelium during cyclic mechanical strain. *J Cell Physiol*, 1999, 181 : 424-432.
89. WERB Z, TREMBLE PM, BEHRENDTSEN O et al. Signal transduction through the fibronectin receptor induces collagenase and stromelysin gene expression. *J Cell Biol*, 1989, 109 : 877-879.
90. WHITE SR, DORSCHIED DR, RABE KF et al. Role of very late adhesion integrins in mediating repair of human airway epithelial cell monolayers after mechanical injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999, 20 : 787-796.
91. WINTERS SL, YEATES DB. Roles of hydration, sodium, and chloride in regulation of canine mucociliary transport system. *J Appl Physiol*, 1997, 83 : 1360-1369.
92. YAMADA KM, GEIGER B. Molecular interactions in cell adhesion complexes. *Curr Opin Cell Biol*, 1997, 9 : 76-85.
93. YEATES DB, PITT BR, SPEKTOR DM et al. Coordination of mucociliary transport in human trachea and intrapulmonary airways. *J Appl Physiol*, 1981, 51 : 1057-1064.
94. YOSHIDA M, ROMBERGER DJ, ILLIG MG et al. Transforming growth factor-beta stimulates the expression of desmosomal proteins in bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1992, 6 : 439-445.
95. ZAHM JM, DEBORDEAUX C, RABY B et al. Motogenic effect of recombinant HGF on airway epithelial cells during the in vitro wound repair of the respiratory epithelium. *J Cell Physiol*, 2000, 185 : 447-453.
96. ZAHM JM, GAILLARD D, DUPUIT F et al. Early alterations in airway mucociliary clearance and inflammation of the lamina propria in CF mice. *Am J Physiol*, 1997, 272 : C853-859.
97. ZU Z, HOMER RJ, WANG Z et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest*, 1999, 103 : 779-788.

IMMUNOLOGIE DES VOIES AÉRIENNES DE CONDUCTION

2 —

Jean-Pascal MACHIELS, Charles PILETTE,
Monique DELOS et Yves SIBILLE

Introduction

Le tractus respiratoire filtre plus de dix mille litres d'air ambiant par jour. Le poumon doit donc constamment neutraliser puis éliminer les nombreux microbes et corps étrangers transportés par l'air inhalé. Pour maintenir son intégrité indispensable aux échanges gazeux alvéolo-capillaires, il s'est, au cours de l'évolution, muni d'un système de clairance et de défense particulièrement adapté et efficace.

Les fosses nasales, la sphère nasopharyngée et la région glottique constituent autant de barrières anatomiques que les particules doivent franchir pour pénétrer dans l'arbre trachéo-bronchique. Plus loin, sous les cordes vocales, le flux aérien se ralentit et devient laminaire. Les particules sont alors captées par impaction au niveau des bifurcations bronchiques ou par sédimentation sur la muqueuse. Ensuite, elles sont éliminées par le tapis mucociliaire.

Ce premier rempart de défense anatomique et aérodynamique est complété par les réflexes de toux et de bronchoconstriction. La toux élimine des voies aériennes les éléments étrangers et les sécrétions excessives. Le réflexe de bronchoconstriction prévient l'entrée de particules inhalées dans la partie la plus distale de l'arbre trachéobronchique.

La pénétration des antigènes dans la sous-muqueuse est limitée par une double barrière mécanique : une couche de mucus et l'épithélium. Le mucus est produit essentiellement par les glandes bronchiques et dans une moindre mesure par les cellules muqueuses et autres cellules sécrétrices de l'épithélium. Sous le tapis muqueux, on trouve un épithélium pseudo-stratifié cilié de type cylindrique mucosécrétant. Les cellules ciliées sont recouvertes de plus de deux cents cils qui battent à une vitesse de 300 à 600 battements par minute [57]. Ainsi, le mucus et les débris qui l'accompagnent remontent progressivement les voies aériennes pour être éliminés par les réflexes de toux et de déglutition. Des jonctions serrées situées latéralement au pôle apical des cellules ciliées les relient étroitement et réalisent une barrière efficace contre la pénétration des particules étrangères et des gaz dans la lamina propria [25]. Par contre, la membrane basale sur laquelle repose l'épithélium paraît plus perméable et ne semble pas constituer une limite à la pénétration des particules étrangères.

Lorsque ces différents mécanismes non immunologiques de défense sont déficients ou dépassés, les antigènes peuvent stimuler le système immunitaire humoral ou cellulaire. Il est actuellement admis que les cellules épithéliales, en plus de leur rôle mécanique,

participent activement à la régulation et la propagation de la réponse immunitaire à l'étage bronchique.

Ce chapitre aborde succinctement les différents effecteurs cellulaires et humoraux qui participent à l'immunité des voies aériennes de conduction.

Effecteurs cellulaires

Cellules présentatrices d'antigènes

Pour déclencher une réponse immunitaire, l'antigène doit être présenté aux lymphocytes T dans le contexte du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2 (MHC-II). Les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages, les lymphocytes B ainsi que les cellules épithéliales et les fibroblastes sont capables d'exprimer le MHC-II dans certaines conditions et peuvent être impliqués dans les mécanismes de présentation des antigènes au niveau des voies respiratoires [29].

Les principales fonctions des cellules présentatrices ou accessoires (CPA) sont les suivantes : a) capter et internaliser l'antigène, b) le dégrader (*processing*) pour c) le présenter à sa surface avec le MHC-II et d) délivrer des messages de prolifération, de maturation et d'activation aux lymphocytes par l'intermédiaire des molécules d'adhésion et de cytokines. Les CPA sont présentes tout le long des voies aériennes de conduction (muqueuses nasales et respiratoires supérieures jusqu'aux bronchioles membraneuses) ainsi que dans les septa alvéolaires et – normalement en très faible nombre – dans les alvéoles. Par conséquent, quel que soit le site où ils sont déposés, les antigènes pourront toujours rencontrer une cellule accessoire compétente. Les antigènes insolubles et de grande taille qui ne traversent pas l'épithélium rencontrent des CPA (principalement des cellules de Langerhans) dans la lumière bronchique [29], ainsi que probablement également les antigènes solubles de faible poids moléculaire qui peuvent être captés dans la lumière muqueuse par les prolongements (dendrites) de ces cellules intra-épithéliales dont la morphologie ressemble aux cellules dendritiques matures interdigitées des follicules lymphoïdes [29].

Les cellules dendritiques (CD) sont les principales cellules présentatrices d'antigènes de l'arbre trachéobronchique intervenant dans les réponses immunitaires *primaires* (lors de la première rencontre avec un antigène) (revues : [29, 69]). Dans les conditions basales (c'est-à-dire à l'état normal sans inflammation),

elles constituent l'unique source d'expression du MHC-II [31, 58]. Un stimulus tel que la fumée de cigarette en augmente le nombre et l'activité [64]. Ce sont des cellules allongées avec des prolongements cytoplasmiques. Elles ne contiennent pas de phagolysosomes signe d'une apparente absence d'activité phagocytaire. Les cellules de Langerhans (CL), initialement décrites dans l'épiderme, tapissent les voies respiratoires en formant un réseau de 500-750 cellules par mm² de surface épithéliale. On les retrouve entre la membrane basale et la lumière bronchique, intercalées entre les cellules épithéliales dans un rapport de 1 sur 100. Leur morphologie est semblable aux CD mais elles en diffèrent cependant par la présence de granules de Birbeck (organelles cytoplasmiques *pentalaminar plate-like* visibles uniquement en microscopie électronique) [56], ainsi que par l'expression des molécules CD1a et/ou CD1c. Sous l'épithélium respiratoire, on retrouve également des CD, 2,5 à 3,5 fois plus grandes que les CL à l'état basal, avec une morphologie plus hétérogène, depuis des cellules monocyte-like jusqu'aux CD classiques. Cette population représente probablement un mélange de CD récemment recrutées depuis la (micro)circulation et de CD matures ayant capté un antigène en route vers les ganglions lymphatiques péribronchiques. Des CD sont également retrouvées dans les parois vasculaires des capillaires pulmonaires, la plèvre viscérale, ainsi que dans l'espace broncho-alvéolaire [59].

Les CD expriment le complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 (HLA-A, B et C) et toutes les formes du MHC-II (HLA-DR, DP et DQ) [31, 58]. Ces cellules sont originaires soit de la lignée myéloïde (CD myéloïdes) soit lymphoïde (CD plasmacytoïdes), les premières exprimant les marqueurs de surface CD11c, CD1c [23, 64] et le CD45 (antigène commun leucocytaire) [58] ; alors que les CD plasmacytoïdes expriment le CD1a, la langerine et la protéine S-100 [24]. Elles expriment aussi, de manière différentielle (tableau 2-I) des récepteurs pour l'interleukine IL-2, pour les fragments Fc des immunoglobulines et en plus faible densité pour le fragment C3bi du complément, ainsi que pour des molécules d'origine bactérienne ou virale (*voir plus loin*) [23]. Les molécules d'adhésion telles ICAM-1 (CD54), LFA-3 (CD58), B7 (CD80/B7.1, CD86/B7.2), LFA1 (CD11a), ainsi que CD40, ICOSL, OX40L permettent aux CD d'interagir avec les lymphocytes T [23]. L'expression de ces différentes molécules d'adhésion varie selon la sous-population de CD et les stimuli inflammatoires [23]. Au signal 1 constitué par l'antigène s'adjoignent ainsi le signal 2 (molécules de co-présentation, c'est-à-dire molécules de la famille B7) et le signal 3 (médiateur soluble, c'est-à-dire interleukine-12 ou -10) pour préciser l'orientation de la différenciation des lymphocytes T. Quatre sous-types de populations de lymphocytes Th peuvent ainsi être générés (*voir plus loin*).

Le tableau 2-I résume les fonctions et marqueurs phénotypiques des différentes populations de CPA du tractus respiratoire et de la circulation systémique.

Les CD sont seules capables d'initier une réponse immunitaire primaire (CD « professionnelles »). Elles peuvent internaliser l'antigène, le dégrader et le ré-exprimer partiellement à leur surface avec le MHC-II. Les antigènes intracellulaires tels les virus seraient présentés préférentiellement en présence du MHC-I permettant l'activation des lymphocytes cytotoxiques (CD8+ Tc) [23]. La plupart des cellules T du poumon normal sont des cellules « mémoires ». Donc, pour engendrer une réponse immunitaire primaire, les CD doivent migrer probablement via les

Tableau 2-I Types de cellules présentatrices d'antigènes dans le tractus respiratoire. Les différents types de CD présentes dans le tractus respiratoire, avec leurs marqueurs phénotypiques et fonctions respectives, tels que vus actuellement [30, 69].

Type de CPA	Marqueurs phénotypiques	Fonctions
CD Langerhans (intra-épithéliales)	CD1a, Lag, E-cadhérine, langerine, S-100	Captation lumineuse des antigènes +++ CPA
CD myéloïdes (MDC)	CD11c, CD33, CD1c TLR-2, TLR-4	Captation antigènes ++ CPA ++ Induction de Th1, Th2, ou Treg selon cosignaux transmis
CD plasmacytoïdes (PDC)	IL-3R (CD123), CD303, CD304 TLR-7, TLR-9	Production d'interférons de type I Rôle tolérogène vs Th2 priming ? Induction de Th IL-10+ via ICOSL
CD interstitielles	CD11b, CD68, XlIIa, CD9, CD2 Fc-récepteurs	Captation antigènes ++ CPA (+)
Macrophages tissulaires	CD68 MHC-II low	Captation antigènes ++ CPA (-)
Lymphocytes B	CD19, CD20, CD123 TLR-7, TLR-9	Captation antigènes + CPA + dans réponses secondaires

lymphatiques efférents vers les tissus lymphoïdes (ganglions) régionaux. Elles pourraient aussi gagner la rate par la circulation périphérique. Pour se faire, elles expriment à leur surface une variété de molécules telles que des adhésines et des intégrines $\beta 1$ et $\beta 2$ qui contribuent à leur adhésion aux cellules endothéliales et au tissu de soutien, facilitant ainsi leur migration [23].

Les CD expriment différents types de récepteurs pour des molécules caractéristiques de pathogènes, regroupées sous le terme *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP), qui représentent pour le système immunitaire des « signaux de danger ». Ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs *Toll-like* (TLR). Plus spécifiquement, les CD myéloïdes expriment les TLR-2 et -4 (associé au CD14) permettant la reconnaissance de constituants membranaires des bactéries Gram+ (acide lipoteichoïque, LTA) et de l'endotoxine (lipopolysaccharide, LPS), respectivement. Par contraste, les CD plasmacytoïdes expriment les TLR-7 et -9 reconnaissant des motifs viraux ou bactériens (ou synthétiques), dont des séquences CpG non méthylées d'ADN. En réponse à ces stimuli qui induisent la mise en jeu de voies intracellulaires comme NF κ B (*nuclear factor kappa B*) et les MAP kinases (*mitogen-activated protein kinases*), les CD produisent différentes cytokines dont l'IL-1 β , IL-6, le TNF- α et des chimiokines comme le MIP (*macrophage inflammatory protein*) [23]. Si dans des modèles expérimentaux, on bloque par des anticorps spécifiques l'activité de ces médiateurs, la prolifération des lymphocytes T induite par les CD n'est pas inhibée [65]. Cela est dû aux nombreuses molécules d'adhésion exprimées à leurs surfaces qui non seulement renforcent le contact de faible affinité entre la cellule accessoire et le lymphocyte T mais délivrent aussi des signaux permettant la prolifération de ces lymphocytes.

Bien que les CD possèdent toutes les fonctions des cellules accessoires, une cellule donnée ne les exerce probablement pas toutes simultanément. Les CD des voies aériennes stimuleraient plus efficacement la prolifération de lymphocytes T spécifiques de l'antigène tandis que les CD isolées des tissus parenchymateux seraient

plus performantes pour induire la prolifération de lymphocytes T allogéniques [21]. Il semble en outre que des CD possédant une faible activité de lymphoprolifération dans les conditions basales (CD immatures ou « semi-matures ») puissent l'acquérir lors de conditions inflammatoires locales [23], avec en particulier un rôle clé du GM-CSF pour promouvoir cette fonction [29] ainsi que des cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6) et/ou de médiateurs de microorganismes pathogènes (LPS).

On trouve des *macrophages* dans la lumière et la sous-muqueuse des voies aériennes, toutefois en nombre nettement réduit par rapport au compartiment alvéolaire [29]. Une partie d'entre eux sont des macrophages alvéolaires transportés par le tapis muco-ciliaire. Cependant, certains sont des macrophages particuliers capables d'adhérer aux cellules épithéliales [54]. Ces derniers participent probablement à l'élimination des particules présentes dans l'arbre trachéobronchique. Par opposition aux CD, il est admis que le macrophage mature présente mal l'antigène et qu'il sécrète des médiateurs inhibant la fonction des lymphocytes T [28, 67]. Holt et coll. [27] ont montré qu'en cas d'inflammation locale, cette fonction immunosuppressive des macrophages sur les lymphocytes T serait réversible. Ils interprètent ces résultats en suggérant qu'ils seraient dus au recrutement par l'inflammation de monocytes jeunes capables d'activer les lymphocytes T [29]. Holt module cette hypothèse après avoir constaté que des cellules dendritiques accompagneraient ces infiltrats de cellules mononucléées et seraient responsables de la stimulation des lymphocytes. Des travaux récents montrent enfin que des facteurs locaux comme l'intégrine $\alpha V\beta 6$ des cellules épithéliales alvéolaires jouent un rôle important pour maintenir le macrophage alvéolaire dans un état quiescent, ce qui peut être réprimé par certaines molécules étrangères pathogènes.

Les *lymphocytes B* retrouvés en faible nombre dans la lumière et la sous-muqueuse bronchique pourraient agir comme CPA pour réactiver des cellules T mémoires. Il n'existe à ce jour aucun rapport évaluant directement la fonction de présentation d'antigènes pour des lymphocytes B extraits du tissu pulmonaire [29].

Les *fibroblastes* sont présents normalement en petit nombre dans la sous-muqueuse de l'arbre trachéobronchique. On distingue deux populations de fibroblastes selon qu'elles possèdent l'antigène de surface Thy 1 ou non. Lorsque des fibroblastes Thy 1 sont mis en présence d'interféron- γ , ils peuvent exprimer le MHC-II [48]. Leur aptitude à présenter l'antigène doit néanmoins être précisée.

Quant aux *cellules épithéliales bronchiques*, elles sont, elles aussi, capables d'exprimer le MHC-II [20]. Cependant, tout comme les fibroblastes, il est peu probable qu'elles puissent transmettre de manière efficace le co-signal (signal 2) véhiculé par les molécules d'adhésion [46]. Ces cellules épithéliales et fibroblastes jouent par contre un rôle primordial dans les processus de morphogenèse bronchique et ensuite de réparation tissulaire (unité trophique épithélio-mésenchymateuse) suite aux agressions, dont la pathologie mène au *remodelling*.

Organisation lymphoïde et lymphocytes

Organisation lymphoïde

Les principales structures lymphoïdes de l'arbre trachéobronchique sont : a) les ganglions lymphatiques situés au niveau de

la trachée, de la carina et des bronches souches ; b) les vaisseaux lymphatiques afférents et efférents du médiastin ; c) les follicules lymphoïdes ; d) les régions parafolliculaires [54]. Au niveau des voies aériennes, les lymphocytes peuvent aussi prendre part à la formation du BALT (*bronchus associated lymphoid tissue*) ou se regrouper sous forme d'agrégats et de nodules lymphoïdes dans la sous-muqueuse. Enfin, des lymphocytes libres sont présents en petit nombre au sein de la lamina propria [54].

Une importance toute particulière doit être accordée aux mécanismes d'immunorégulation qui limitent la réaction inflammatoire locale [8]. Ils évitent que les échanges gazeux ne soient entravés par l'inflammation et qu'une sensibilisation aux différents allergènes ne s'installe. Dans cette optique, deux mécanismes principaux sont à retenir [8] : a) la présentation des antigènes et l'initiation de la réponse immunitaire s'effectuent de façon préférentielle dans les ganglions lymphatiques régionaux plutôt que la muqueuse bronchique ; b) le dépôt d'antigènes à la surface de la muqueuse bronchique provoque un accroissement de la population de lymphocytes T suppresseurs. Les macrophages alvéolaires présents dans la lumière bronchique limitent aussi l'inflammation en transportant les particules étrangères vers les ganglions lymphatiques [71].

C'est chez le rat et le lapin que le BALT a été le mieux étudié. Il fait partie des tissus lymphoïdes secondaires tels que la rate, les ganglions lymphatiques et les plaques de Peyer. On le trouve dans la trachée et les bronches principalement au niveau des bifurcations. Il est stratégiquement bien localisé puisque sa concentration est maximale là où les antigènes sont déposés par impaction sur la muqueuse respiratoire. Ce BALT est un ensemble d'agrégats lymphoïdes constitués d'un ou deux follicules situés directement sous l'épithélium avec lequel ils entretiennent d'étroites relations (figure 2-1). À cet endroit, l'épithélium bronchique est histologiquement différent. Il est plus aplati et possède les caractéristiques d'un lympho-épithélium : infiltration par des lymphocytes, diminution du nombre de cellules ciliées et absence de cellules muqueuses et de glandes bronchiques (figure 2-2) [6]. Tout comme au niveau des plaques de Peyer, le lympho-épithélium des BALT possède des cellules M qui sont capables de sélectionner dans la lumière bronchique les particules et les matières solubles [66]. La membrane basale, quant à elle, est infiltrée par de nombreux lymphocytes. Anatomiquement, ils s'apparentent aux plaques de Peyer ou autres formations rencontrées dans l'intestin (GALT, *gut associated lymphoid tissue*) [7]. Chez les mammifères, les centres germinatifs n'apparaissent qu'après stimulation antigénique.

Les follicules des BALT contiennent des lymphocytes B centraux, des lymphocytes T périphériques, quelques macrophages et cellules dendritiques. Ce sont essentiellement des lymphocytes petits et moyens dont 20 p. 100 sont des lymphocytes T et 40 à 80 p. 100 des lymphocytes B [5]. Cette proportion est la même que celle retrouvée au niveau des plaques de Peyer mais est inverse de celle des ganglions lymphatiques et du sang (lymphocytes T : 70 p. 100, lymphocytes B : 20 p. 100). Trente pour cent des lymphocytes sont des lymphocytes dits « naïfs », ce qui suggère une grande flexibilité et polyvalence de la réponse immunitaire à ce niveau [54]. Ces cellules naïves B et T peuvent se différencier en cellules mémoires et effectrices. Les cellules dendritiques ne sont pas présentes dans les BALT au repos mais y apparaissent en nombre après stimulation par exemple par du lipopolysaccharide. Des immunoglobulines (surtout des IgA et IgM et peu d'IgG) ont été

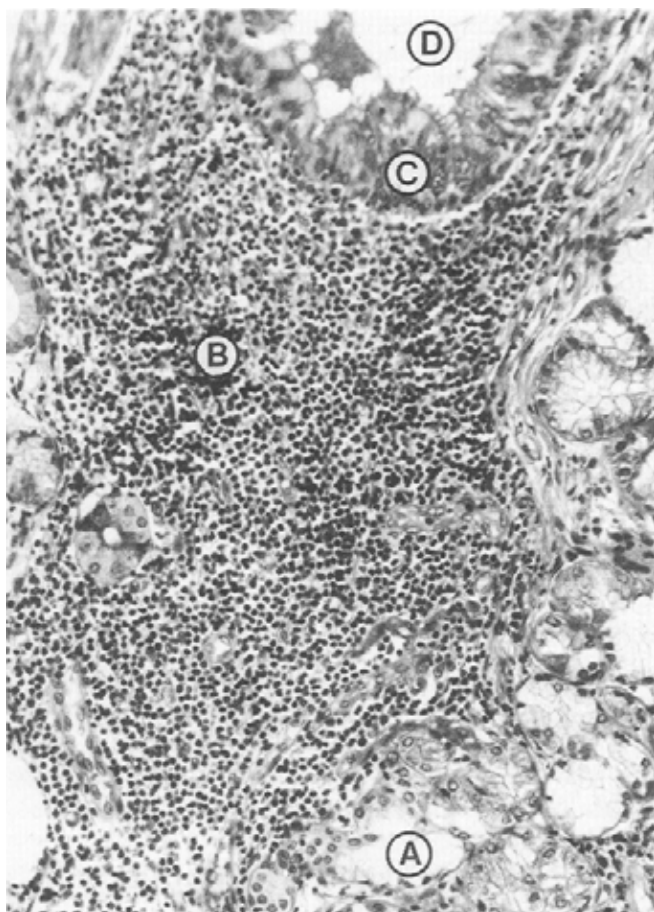


Figure 2-1 BALT : follicule lymphoïde au contact de l'épithélium bronchique ($\times 200$). A : glandes annexes ; B : BALT ; C : épithélium respiratoire ; D : lumière bronchique.

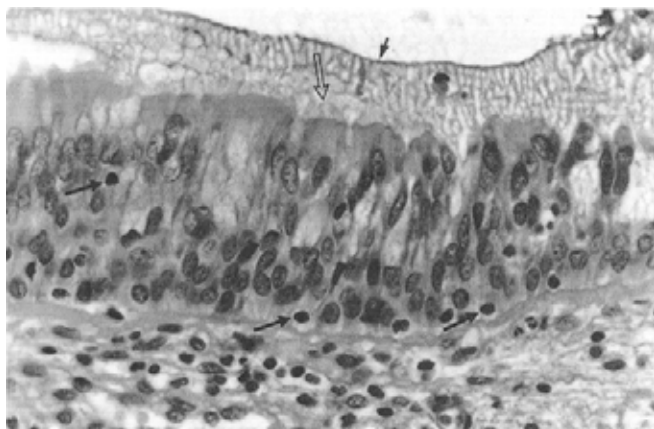


Figure 2-2 Lymphocytes ponctuant l'épithélium bronchique ($\times 600$). Flèches noires longues : lymphocytes intraépithéliaux ; flèche noire courte : film de mucus ; flèche creuse : cellules ciliées.

détectées par immunofluorescence sur les membranes cellulaires de lymphocytes B isolés des BALT de lapin. Par contre, par les mêmes techniques, très peu d'immunoglobulines intracytoplasmiques ont été mises en évidence. Les plasmocytes capables de

synthétiser des Ig sont donc rares à ce niveau [5, 6]. Dès lors, la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes doit s'effectuer ailleurs. Après stimulation par l'antigène, le chemin précis que suivent les lymphocytes reste à définir. Un circuit local dans la sous-muqueuse est une possibilité mais une grande partie des lymphocytes migrerait vers les ganglions hilaires ou d'autres structures lymphoïdes systémiques [54].

Chez l'homme, les données sur les BALT sont plus limitées. Ce tissu se développe surtout après la naissance et au fil de l'exposition aux antigènes [8]. Une étude morphologique portant sur un grand nombre de prélèvements bronchiques n'a individualisé la présence de BALT que chez 10 p. 100 de sujets sains non fumeurs alors que ces agrégats lymphoïdes ont été observés chez plus de 80 p. 100 des fumeurs [53]. Le développement des BALT serait donc facilité par l'exposition à des stimuli exogènes (agents polluants, microbes et antigènes).

Les principales fonctions des BALT sont les suivantes [52] : a) captation des antigènes par le lympho-épithélium ; b) *processing* et présentation de l'antigène aux lymphocytes B et T par les cellules présentatrices d'antigènes ; c) réservoir de cellules capables potentiellement de sécréter des IgA, IgG et IgE dans l'arbre trachéobronchique ; d) migration de cellules porteuses d'Ig à leur surface dans la lamina propria et sécrétion locale d'Ig pour les surfaces muqueuses. Ils jouent donc un rôle capital dans la genèse de la réponse immunitaire locale de l'arbre trachéobronchique. Enfin, il est possible que les mastocytes tissulaires proviennent des BALT [52].

Des études de migration ont montré que des cellules blastiques provenant de ganglions lymphatiques mésentériques pourraient coloniser avec des cellules potentiellement capables de sécréter des IgA non seulement la lamina propria de l'intestin mais aussi celle des bronches, du col utérin, des glandes mammaires et des glandes salivaires [5, 43]. Le concept d'un système commun d'immunité des muqueuses par lequel une cellule dérivée d'une muqueuse pourrait migrer vers un autre tissu muqueux est donc vraisemblable. Par exemple, lorsqu'on immunise par voie orale des souris avec un antigène de la ferritine, on retrouve des plasmocytes contenant des IgA contre la ferritine non seulement au niveau de la muqueuse intestinale mais aussi au niveau de la muqueuse bronchique [72]. Ainsi, des cellules provenant des GALT peuvent être retrouvées au niveau des BALT. On pourrait donc théoriquement immuniser les différentes muqueuses par voie orale [30]. Cette idée a déjà été exploitée avec succès. En effet, en administrant un vaccin oral à base d'*Haemophilus influenza* tués à des bronchiteux chroniques colonisés par cette bactérie, on diminue le nombre d'épisodes de bronchite aiguë chez ces patients [36]. Plus récemment, cette théorie a abouti au développement de la vaccination sublinguale dans le cadre d'allergies respiratoires [34].

Lymphocytes

Au niveau respiratoire, on trouve des lymphocytes T, des lymphocytes B et des cellules NK (*natural killer*) [53]. L'épithélium de l'arbre trachéobronchique est riche en lymphocytes. Ce sont essentiellement des lymphocytes présentant des caractéristiques des cellules T mais dont 50 p. 100 sont thymus-indépendants. Ils représenteraient un mécanisme de défense primitif [9]. Dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) les lymphocytes prédominants sont les lymphocytes T (rapport lymphocyte TB = 10, rapport lymphocyte T/NK = 100) [54].

Tableau 2-II Types de lymphocytes T dans le tractus respiratoire. Types de lymphocytes T auxiliaires (T-helper, Th) en fonction de marqueurs phénotypiques, des mécanismes d'induction, ainsi que leurs fonctions et relevance clinique.

Type de cellule T		Induction	Fonction	Relevance
CD4	Th1	Pathogènes – TLR MHC-II et IL-12 (CD40L)	Immunité cellulaire (macrophages)	Infections virales, cancer
	Th2	Allergènes – GMCSF, PGE2, TSLP MHC-II et absence IL-12	Immunité humorale (IgE, IgG1 ; éosinophiles, basophiles/mastocytes)	Asthme, allergie, PHS
	Th17	MHC-II et ?	Attraction des neutrophiles	Auto-immunité ?
	Tr1/Treg	Antigènes inoffensifs MHC-II et IL-10	Tolérance aux allergènes	Asthme, cancer, auto-immunité
CD8	Tc1	MHC-I (et IL-12 ?)	Immunité cytotoxique	Infections virales, cancer (BPCO ?)
	Tc2	MHC-I	?	(Asthme, BPCO?)
CD4, CD8 ou -/-	NK T	CD1d (MHC-I like)	Antigènes glycolipidiques	(Asthme ?)
	$\gamma\delta$ T	?	Antigènes natifs ou non peptidiques (phosphatés)	Infections, tolérance ?

LYMPHOCYTES T • Une des fonctions principales des lymphocytes T est d'identifier les antigènes étrangers des antigènes du soi. Cela leur permet d'enclencher la réponse immunitaire à bon escient et d'éviter la destruction des structures normales : une dysfonction à ce niveau pourrait être un des mécanismes à la base des maladies auto-immunes. En se différenciant soit en lymphocytes effecteurs, CD4+ (T4, *helper* ou auxiliaires) ou CD8+ (T8, cytotoxique), soit en lymphocytes régulateurs, ils peuvent stimuler la réaction immunitaire ou la freiner : les lymphocytes Th facilitent la production d'immunoglobulines (immunité humorale) tandis que les lymphocytes T8 stimulent les réponses immunitaires cellulaires (immunité antivirale, antitumorale), alors que les Treg inhibent les réponses Th (tableau 2-II).

On distinguait deux sous-populations de lymphocytes CD4 en fonction de leur fonction/profil cytokinique : les Th1 (qui sécrètent l'IFN- γ et le TNF- β) et les Th2 (qui sécrètent IL-3, IL-4, IL-5, IL-13), jusqu'à l'identification plus récente des Treg (sous-populations Treg naturels : CD4+CD25+FoxP3+ et Tr1 : CD4+ IL-10+) et des Th17 (IL-17, IL-22). La proportion relative de ces sous-populations au niveau du tractus respiratoire pourrait être déterminante sur le type final de réponse immunitaire induite. Par exemple, on peut observer que les Th2 sont prédominants dans l'arbre trachéobronchique des asthmatiques [16], probablement en association à une représentation/fonction déficitaire des Treg.

Le récepteur T pour l'antigène (TCR = récepteur des cellules T) reconnaît l'antigène en compagnie du complexe majeur d'histocompatibilité. Le TCR est composé de deux chaînes d'hétérodimères (α - β ou γ - δ) reliées entre elles par des ponts disulfures. Le dimère α - β est une molécule d'un poids moléculaire de 80 à 90 kDa tandis que le dimère γ - δ est un peu plus petit : 70 à 80 kDa. Quatre-vingt-dix pour cent des TCR de l'appareil respiratoire sont des récepteurs alpha-bêta (notamment au niveau des BALT) [1, 2], les lymphocytes gamma-delta se localisant essentiellement chez l'homme dans les organes lymphoïdes. Les cellules T porteuses des récepteurs γ - δ peuvent être subdivisées en deux sous-populations différentes appelées V δ 1 et V δ 2 suivant respectivement l'absence ou la présence d'un pont disulfure entre les deux chaînes [18]. C'est la sous-population V δ 2 qui est prédominante (70 p. 100) dans des conditions basales [1]. Dans le modèle intestinal, on observe une augmentation de lymphocytes intra-épithéliaux porteurs des récepteurs

γ - δ lorsque l'épithélium est enflammé (par exemple dans la maladie cœliaque) [9]. Des cellules similaires sont aussi retrouvées au niveau de l'épithélium respiratoire mais leur nombre et leur fonction dans les maladies respiratoires restent controversés. Des capacités cytotoxiques suggèrent que ces cellules possèdent une fonction hybride entre les cellules précurseurs T cytotoxiques et les *natural killer* avec la production de certaines cytokines telles que l'interféron- γ [9].

Des cellules T de mémoire apparaissent tant au niveau des voies aériennes qu'au sein du parenchyme pulmonaire lors de la phase résolutive de l'infection [34].

Le nombre de ces cellules « antigène-spécifiques » diminue au cours des 6 mois suivant l'infection mais un quota persiste à l'étage bronchique au-delà de cette période et contribue vraisemblablement à une protection immunitaire spécifique. Deux sous-groupes de ces cellules T de mémoire ont été clairement identifiés et se distinguent tant par leur phénotype que leurs fonctions : les cellules T de mémoire dites centrales (CB62L^{hi}/CCR7^{hi}) car localisées essentiellement dans les tissus lymphoïdes, et les cellules T de mémoire dites effectrices (CD62L^{lo}, CCR7^{lo}) à topographie tissulaire périphérique [34].

Les lymphocytes T NK représentent des cellules T particulières (< 2 p. 100 des lymphocytes T des voies respiratoires), intermédiaires entre T classiques et NK naturelles. Les T NK sont soit CD4 soit CD8+ (petite population) ou CD4-CD8- (doubles négatives), et expriment un répertoire de TCR très restreint (appelé *invariant*), le V α 24-J α 18 (V α 14-J α 18 chez la souris) V β 11. Ce TCR, restreint à la molécule MHC-I-like CD1d des CPA, leur confère la propriété unique de reconnaître des antigènes glycolipidiques et de produire rapidement le cas échéant des cytokines Th1 et Th2. Le rôle de ces lymphocytes T NK reste actuellement mal connu.

LYMPHOCYTES B • Les lymphocytes B sont les effecteurs de la réponse immunitaire humorale. Ils reconnaissent l'antigène grâce aux immunoglobulines situées à leurs surfaces et, à l'inverse des lymphocytes T, leur activation est indépendante du complexe majeur d'histocompatibilité. Ils produisent les cinq classes d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM). La région variable des anticorps se lie à l'antigène tandis que le fragment Fc trouve des récepteurs sur un grand nombre de cellules immunitaires de la lignée myéloïde (monocytes/macrophages, neutrophiles et éosinophiles).

Le principal marqueur de surface des lymphocytes B pulmonaires est le CD19+/CD20+/CD10- [1]. Quarante à 80 p. 100 des lymphocytes des BALT sont des lymphocytes B hautement différenciés (mémoires) [5].

CELLULES NK • Les cellules NK *naturelles* sont retrouvées en petit nombre au niveau du poumon et leurs fonctions doivent encore être précisées [54]. Elles ont un pouvoir de cytotoxicité envers certaines tumeurs et les cellules infectées par des virus.

Polynucléaires neutrophiles (PMN)

Alors que les polynucléaires neutrophiles constituent la grande majorité des leucocytes circulants, ils ne sont retrouvés qu'en nombre réduit dans l'arbre trachéobronchique du sujet sain non fumeur. Par contre, lors d'infection surtout microbienne, les PMN peuvent affluer rapidement et massivement vers la lumière du tractus respiratoire [61, 63]. Le rôle important que les PMN jouent dans la défense des bronches et du poumon est bien illustré par la fréquence et la sévérité des infections respiratoires chez les patients neutropéniques [51]. Une partie des mécanismes impliqués dans le recrutement des PMN circulants ont été élucidés. Plusieurs phases successives sont distinguées : tout d'abord les PMN adhèrent à l'endothélium capillaire par l'intermédiaire de molécules d'adhésion, ensuite ils traversent l'endothélium et enfin ils migrent à travers l'épithélium. Ces processus de migration trans-endothéliale et trans-épithéliale sont liés à la sécrétion de facteurs solubles chimiotactiques qui font migrer les cellules suivant un gradient de concentration [62]. Parmi les facteurs principaux, il faut retenir l'IL-8 et le leucotriène B₄ [36] ainsi que l'IL-17. Contrairement au compartiment alvéolaire lié à la circulation pulmonaire, les voies aériennes dépendent du réseau capillaire bronchique. C'est par ce réseau que circulent les leucocytes retrouvés dans la paroi (lamina propria, épithélium) et la lumière bronchique [17]. Une importante différence entre les systèmes vasculaires pulmonaire et bronchique réside dans le temps d'extravasation des PMN qui est nettement plus court au niveau des capillaires pulmonaires. De plus, il n'est pas certain qu'il existe un « *marginated pool* » de PMN adhérents à l'endothélium bronchique comme cela a été bien démontré au niveau pulmonaire. Cela explique sans doute une mobilisation de PMN moins rapide et quantitativement moins importante vers la lumière bronchique que vers l'alvéole. Ces différences de mobilisation s'intègrent dans l'ensemble des mécanismes de défense de l'appareil respiratoire. En effet, l'arbre trachéobronchique dispose de moyens mécaniques tels que la toux et surtout la clairance mucociliaire laissant aux PMN un rôle de seconde ligne. Par contre, les alvéoles étant dépourvues de ces défenses mécaniques, on comprend mieux la nécessité d'emblée d'un recrutement rapide et important de neutrophiles en cas d'infection pulmonaire.

Les PMN stimulés produisent d'importantes quantités de radicaux libres dont les propriétés bactéricides sont reconnues. De plus, ils contiennent dans leurs granules intracytoplasmiques une variété de puissants agents antibactériens (lysozyme, lactoferrine, protéases et peptides antibiotiques bactéricides). Les radicaux libres et des enzymes protéolytiques neutrophiliques (collagénase, élastase, protéinase-3, cathepsine-G) ont été impliqués dans les processus de dégradation des voies aériennes tels qu'observés dans la BPCO ou la mucoviscidose, deux pathologies

associées à une augmentation du nombre de neutrophiles dans la lumière bronchique [58].

Éosinophiles

Les éosinophiles sont encore moins nombreux que les PMN dans les voies aériennes saines. D'une manière générale, ils sont impliqués dans les processus allergiques et dans la défense contre les parasites. En pathologie respiratoire, ils jouent un rôle important dans la pathogénie de l'asthme. Leur recrutement et leur activation est sous contrôle de facteurs de croissance tel le GM-CSF et de cytokines (surtout IL-5) sécrétés par d'autres cellules notamment les cellules épithéliales et les lymphocytes Th. Il existe donc une collaboration étroite entre ces cellules au niveau des voies aériennes de conduction. Comme les neutrophiles, les éosinophiles contiennent une peroxydase qui catalyse la production de radicaux libres et sécrètent une gamme de substances bioactives cytotoxiques telles que la protéine basique majeure et la protéine cationique éosinophile. Ces protéines sont capables in vitro de détruire l'épithélium respiratoire. D'autre part, les éosinophiles constituent d'importants réservoirs de *plaquette activating factor* et de leucotriène C₄, deux substances pro-inflammatoires et bronchoconstrictives.

Les éosinophiles jouent un rôle essentiel dans l'asthme et plus spécifiquement dans la réponse asthmatique tardive où ils contribuent à perpétuer l'inflammation [12]. Ces éosinophiles et leurs produits cytotoxiques (*eosinophil cationic protein*, *major basic protein*, *eosinophil peroxidase*) sont retrouvés dans les parois et la lumière bronchiques de même que dans les expectorations surtout chez les patients non traités par corticoïdes inhalés. Les éosinophiles se distinguent des autres leucocytes par des récepteurs de surface (R) de cytokines (IL-3R, IL-5R, GMCSF), de chimiokines (CCR1 et CCR3), d'immunoglobulines G (FcγRII) et A (FcαRI) du complément (C3aR, CD88 et CD35) et de molécules d'adhésion (*very late antigen 4* et *α4β7 integrine*), ce qui explique la sélectivité de leur recrutement tissulaire et de leur activation.

Mastocytes

Les mastocytes sont présents dans le parenchyme pulmonaire normal et dans les voies aériennes de conduction mais leur fonction, outre leur rôle bien documenté dans les réactions allergiques et dans l'asthme, reste obscure. Récemment, on a documenté des interactions entre les mastocytes et le système nerveux central et périphérique [19, 40]. Au niveau de l'épithélium bronchique et intestinal, elles moduleraient quelques phénomènes locaux tels que la sécrétion de chlorure par la cellule épithéliale [10]. De ce point de vue, le mastocyte et la cellule nerveuse sont à considérer comme une unité capable de réguler l'homéostasie locale. L'implication de cette entité dans le maintien de l'intégrité des membranes ou d'autres structures à l'état normal ou pathologique reste à déterminer. Les mastocytes peuvent libérer un grand nombre de médiateurs : histamine, sérotonine, protéases et cytokines telles que le TNF, IL-1, IL-6 et le TGF. Ces derniers sont d'importants régulateurs de la fonction des fibroblastes. Certains auteurs ont démontré que les mastocytes de souris étaient capables de synthétiser des composants de la membrane basale suggérant qu'ils pourraient être impliqués dans les processus de réparation et de fibrose [69]. Les médiateurs vasoactifs, quant à eux, pourraient