

EXPLORATION DE L'HYPERSENSIBILITÉ BRONCHO-PULMONAIRE SEMI-RETARDÉE ET RETARDÉE PAR TEST D'INHALATION CONTRÔLÉE

Aspects cliniques et biologiques dans les alvéolites allergiques
et l'hypersensibilité à *Candida albicans*

A. B. TONNEL *, Ch. LAHOUTE *, P. WATTRE ** et C. VOISIN *

RESUME

Les auteurs étudient l'évolution des paramètres cliniques, biologiques (hémogramme, activité hémolytique 50 p. cent, complexes immuns circulants) et spiromographiques au cours de 12 observations d'alvéolites allergiques extrinsèques et 7 cas de manifestations respiratoires d'hypersensibilité liées à *Candida albicans*. Au cours des alvéolites allergiques ils constatent sur 12 cas, 9 fois l'apparition de signes fonctionnels évocateurs, 4 fois une hyperthermie, 8 fois une hyperleucocytose et, dans 2 cas sur 7, une diminution des valeurs de l'activité hémolytique 50 p. cent. Dans les manifestations d'hypersensibilité à *Candida albicans* (asthme, infiltrat éosinophile, granulomatoses « sarcoid like ») les signes fonctionnels respiratoires sont constamment retrouvés ; le nombre des polynucléaires neutrophiles s'élève de façon significative 5 fois sur 7 ; dans 3 cas apparaît une baisse de l'activité hémolytique 50 p. cent et 2 fois des complexes immuns circulants. Ces résultats soulignent l'intérêt d'une étude conjointe des différents paramètres en raison du caractère dissocié de la réponse au test de provocation.

Le diagnostic des manifestations allergiques de type réaginique repose en pratique courante sur la confrontation des données de l'interrogatoire et des tests cutanés, les examens complémentaires (dosage des IgE totales et spécifiques, dégranulation des basophiles, test de provocation) ne représentant que des techniques d'appoint réservées à l'exploration de cas particuliers. Par contre dans les affections broncho-

SUMMARY

*Investigation of delayed and semi-delayed bronchopulmonary hypersensitivity using the controlled inhalation test. Clinical and biological aspects in allergic alveolitis and hypersensitivity to *Candida albicans*. — The authors study the evolution of the clinical, biological (hemogram, 50 per cent hemolytic activity, circulating immune complexes) and spiromographic parameters appearing in 9 cases of extrinsic allergic alveolitis and 7 cases of respiratory manifestations linked to *Candida albicans*. In the allergic alveolitis, they noted, out of 12 cases, the appearance of revealing functional signs in 9 cases, a hyperthermia in 4 cases, a hyperleucocytosis in 8 instances, and in 2 cases out of 7, a decrease in the level of 50 per cent hemolytic activity. In the manifestations of hypersensitivity to *Candida albicans* (asthmias, eosinophil infiltrates, sarcoid-like granulomatoses) the functional respiratory signs are constantly seen ; the number of polynuclear neutrophils is significantly increased 5 times out of 7 ; in 3 cases there is a decrease of 50 per cent hemolytic activity and in 2 cases, there are circulating immune complexes. These results highlight the advantage of a joint study of the different parameters due to the separate response to the stimulation test.*

pulmonaires liées à une hypersensibilité semi-retardée ou retardée, l'intervalle séparant l'exposition à l'antigène de l'apparition des symptômes, la difficulté de lecture et d'interprétation des tests cutanés, l'insuffisance des techniques sérologiques, justifient le recours au test d'inhalation chaque fois qu'il est possible [9, 10, 23].

* Service de Pneumologie (Pr C. VOISIN), Hôpital Albert-Calmette, avenue du Pr J.-Leclercq, 59000 LILLE (France).

** Service d'Immunologie et de Biologie parasitaire (Pr A. CAPRON) des UER médicales et de l'Institut Pasteur de Lille.

Reçu le 17 novembre 1978.

TONNEL A. B., LAHOUTE Ch., WATTRE P., VOISIN C. — Exploration de l'hypersensibilité broncho-pulmonaire semi-retardée et retardée par test d'inhalation contrôlée. Aspects cliniques et biologiques dans les alvéolites allergiques et l'hypersensibilité à *Candida albicans*. *Rev. franç. Allergol.*, 1979, 19, (n° 1), 1-10.

Le test de provocation vise à reproduire de façon quasi expérimentale les symptômes présentés par le patient mais son utilisation pose en pratique des problèmes multiples : la complexité des substances antigéniques incriminées [1], la méconnaissance des mécanismes physiopathologiques en cause et leur intrication rendent compte des difficultés rencontrées dans la réalisation de ces tests dont l'interprétation doit reposer à la fois sur des critères cliniques, biologiques et fonctionnels.

Dans ce travail seront successivement envisagés : la méthodologie du test d'inhalation et les critères de surveillance requis, ainsi que les résultats obtenus dans différents états pathologiques : alvéolites allergiques extrinsèques (poumon d'éleveur d'oiseaux, byssinose, poumon du champignoniste), et certaines manifestations d'hypersensibilité liées à *Candida albicans* d'expression bronchique ou parenchymateuse.

MÉTHODOLOGIE

TECHNIQUE DU TEST D'INHALATION

Le test de provocation selon les principes établis par PEPYS est effectué en milieu hospitalier, chez des sujets en état respiratoire stable [5], et comporte systématiquement un test contrôle (inhalation de sérum physiologique) qui permet à la fois d'exercer le malade à la réalisation des mesures spirographiques et d'apprécier d'éventuelles modifications spontanées. Si le test contrôle est satisfaisant, il est suivi 24 heures plus tard de l'inhalation de l'antigène incriminé à doses progressivement croissantes.

Inhalation

L'administration de l'antigène est assurée au moyen d'un aérosoliseur Gauchard, consommant 0,5 ml de mélange antigénique par minute. La durée totale de l'inhalation est de 5 minutes, par périodes croissantes de 30 s, 1 minute, 1,30 minute et 2 minutes, séparées par des intervalles de 10 minutes afin d'interrompre l'inhalation en cas de réaction immédiate trop brutale.

Surveillance

La surveillance est poursuivie pendant une période minimale de 24 heures et porte simultanément sur des critères cliniques, biologiques et spirographiques.

Critères cliniques : on surveille l'apparition de signes fonctionnels (gêne respiratoire, sibilance), généraux (hyperthermie, céphalées, sensation de malaise général), physiques (apparition de râles crépitants ou d'un bronchospasme).

Critères biologiques : la numération globulaire et la formule sanguine ont été étudiées au temps 0, puis à la 5^e et à la 24^e heure. Les variations du complément (activité hémolytique 50 p. cent) ont été suivies dans les mêmes conditions. Dans 5 observations, a été associé à l'étude du CH50, un dosage

répété de la fraction C3 du complément et des complexes immuns circulants. Un prélèvement supplémentaire a, dans certains cas, été effectué, correspondant à l'acmé des manifestations fonctionnelles ou de la réaction thermique.

Critères spirographiques : une surveillance spirométrique est réalisée au lit du malade grâce à un appareillage simple (Spiromètre électronique à thermistance Monaghan M. 403), permettant une étude horaire de la capacité vitale, du volume expiratoire maximal seconde et du débit expiratoire maximal. A cette étude spirométrique de base a été associé, dans certaines observations, un bilan plus complet ainsi qu'une étude des échanges air-sang dont les aspects seront développés dans l'article suivant.

MALADES

Deux groupes de malades ont été étudiés.

Premier groupe

Le premier groupe réunit 12 observations d'*alvéolites allergiques extrinsèques* (tableau I) : 9 cas de poumon d'éleveur d'oiseaux (auxquels il faut adjoindre 3 observations de sujets exposés à l'inhalation d'antigènes aviaires mais asymptomatiques (obs. n° 10, 11, 12), 2 cas de byssinose et 1 cas de poumon du champignoniste.

Les 9 malades atteints de *poumon d'éleveur d'oiseaux* présentent les signes cliniques et radiologiques évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité semi-retardée. Chez 5 d'entre eux (obs. 1 à 4, et 7) la symptomatologie aiguë ou subaiguë est caractérisée par une atteinte marquée de l'état général, une perte de poids, une fièvre et des troubles respiratoires à type de dyspnée d'effort. Dans les observations 5, 6, 8 et 9, la symptomatologie est plus discrète évoluant sur le mode chronique mais s'accompagnant de troubles nets de la diffusion avec hypoxémie de repos. Trois d'entre eux (obs. 1, 2, 7) présentent une miliaire, les autres une image réticulo-micronodulaire. Chez tous les malades sauf 2 (obs. 6 et 8) la recherche de précipitines vis-à-vis du sérum de pigeon ou des déjections est positive à des degrés divers (2 à 6 arcs de précipitation). Tous sauf 1 présentaient des réactions cutanées d'hypersensibilité immédiate et semi-retardée d'intensité variable ; 6 d'entre eux (obs. 1, 2, 4, 6, 8, 9) des réactions d'hypersensibilité retardée vis-à-vis du sérum de pigeon.

Chez les 2 patients atteints de byssinose, qu'on peut rattacher au groupe des alvéolites extrinsèques et chez le malade présentant un *poumon du champignoniste*, l'anamnèse professionnelle retrouvait la notion d'une gêne respiratoire survenant entre 2 et 6 heures après le début du travail ; chez le champignoniste elle se manifestait le jour de la semaine où il procédait à l'homogénéisation du compost et à son ensemencement avec le mycélium.

TABLEAU I
ALVÉOLITES ALLERGIQUES EXTRINSÈQUES :
DONNÉES CLINIQUES ET RÉSULTATS DU LAVAGE BRONCHO-ALVÉOLAIRE

OBS.	STADE ÉVOLUTIF	PRÉCI- PITINES SÉRIFIQUES (nombre arcs)	RÉACTIONS CUTANÉES			LAVAGE BRONCHO-ALVÉOLAIRE		
			immédiate	semi- retardée	retardée	Lymphocytes	Protéines (mg /l)	précipitines
Poumon d'éleveur d'oiseaux								
n° 1	aigu	2	+	+++	+++	90 %	580	+
n° 2	aigu	6	+++	+	+	72 %	720	+
n° 3	aigu	2	++	+	0	64 %	380	nf
n° 4	aigu	4	+++	+++	+++	56 %	200	+
n° 5	chronique	2	+++	+	0	40 %	140	nf
n° 6	chronique	0	++	+	++	34 %	130	0
n° 7	aigu	"	+++	0	0			
n° 8	chronique	0	0	0	+++			
n° 9	chronique	3	+++	+++	+	45 %	—	nf
Sujets asympto- matiques								
n° 10	—	6	++	0	0			
n° 11	—	0	+++	0	0			
n° 12	—	3	++	++	0	13 %		
Byssinose								
n° 1	aigu	0	0	0	0	35 %	—	nf
n° 2	chronique	0	+++	0	0			
Poumon du champi- gnoniste								
	aigu	2				55 %	—	nf

Dans les 9 observations où a été réalisé un lavage broncho-alvéolaire, il faut noter une élévation importante de la lymphocytose au niveau des espaces aériens périphériques (taux des lymphocytes entre 34 et 90 p. cent contre 5 à 15 p. cent chez le sujet normal), élévation qui témoigne de la réalité du conflit immunologique local.

Deuxième groupe

Le deuxième groupe réunit 7 malades pour lesquels le test de provocation a permis de retenir à l'origine des manifestations qu'ils présentent une *sensibilisation de type semi-retardée ou retardée à Candida albicans*.

Chez ces malades la responsabilité de *Candida albicans* était évoquée sur deux arguments :

— la mise en évidence réitérée de l'agent pathogène dans les sécrétions bronchiques et parfois dans les sécrétions bronchiques prélevées par voie endoscopique, sous tube protégé ;

— la notion de tests cutanés positifs en lecture immédiate, semi-retardée, ou retardée. Mais ces réactions cutanées effectuées à l'aide d'extraits anti-

géniques complexes indiquent seulement la réalité d'un contact antérieur avec ce micro-organisme et peuvent s'observer quelle que soit la localisation pathologique de la candidose. Elles sont, pour les réactions retardées en particulier, très fréquemment positives chez le sujet normal en l'absence de tout contexte pathologique et n'ont donc de valeur que si elles revêtent une certaine intensité et s'accompagnent d'une réponse syndromique.

Les 7 malades inclus dans cette étude présentent dans 4 cas, des manifestations bronchospastiques sévères et, dans 3 cas, des manifestations à expression parenchymateuse prédominante : infiltrats pulmonaires récidivants avec grande éosinophilie sanguine (obs. 5) ou granulomatoses pulmonaires « sarcoid like » (2 cas), s'inscrivant dans le cadre de la granulomatose broncho-centrique décrite par LIEBOW [15].

MATÉRIEL ANTIGÉNIQUE

Dans les *poumons d'éleveur d'oiseaux*, le seul antigène utilisé est le sérum de pigeon (à la dilution de 1/100 ou 1/10). Nous n'avons pas utilisé l'antigène déjections.

TABLEAU II
ALVÉOLITES ALLERGIQUES EXTRINSÈQUES : RÉSULTATS DU TEST DE PROVOCATION

OBSERVATIONS	RÉPONSE CLINIQUE		RÉPONSE BIOLOGIQUE		RÉPONSE SPIROGRAPHIQUE	
	SF	Hyperthermie	Leucocytose	CH50	immédiate	retardée
Poumon éleveur d'oiseaux						
n° 1	+	++	+++	nf	0	ns
n° 2	+++	0	++	✓	0	+++
n° 3	+++	+	++	=	0	++
n° 4	0	0	+	=	0	+
n° 5	±	0	nf	=	+	+
n° 6	0	+	++	nf	0	+
n° 7	++	+	0	nf	0	+
n° 8	0	0	++	✓	0	0
n° 9	+	0	+	nf	0	0
Sujets asymptomatiques						
n° 10	0	0	0	0	0	0
n° 11	0	0	0	0	0	0
n° 12	0	0	0	0	0	0
Byssinose						
n° 1	+++	0	0	0	0	+++
n° 2	++	0	+++	0	0	ns
Poumon du champignoniste						
n° 1	++	0	0	0	0	++

SF : signes fonctionnels ; nf : non fait ; ns : non significatif (< 15 p. cent).

Dans les cas de byssinose et de poumon du champignoniste nous avons eu recours à un test « réaliste », l'antigène étant représenté soit par la poussière de coton, soit par la poussière de compost pulvérisé.

Le choix de l'antigène *Candida albicans* est difficile. KABE [14] et PEPYS [6, 22] ont démontré les rôles respectifs des antigènes polysaccharidiques et protéiques dans les réactions de type I, III et IV. Pour le test de provocation nous avons utilisé un antigène somatique obtenu par broyage des corps levuraux et qui associe les deux fractions polysaccharidiques et protéiques. Cet antigène qui sert à la réalisation des tests biologiques (réaction d'immunofluorescence et d'immunoprécipitation, dosage des IgE spécifiques) a été utilisé à la dilution du 1/1 000.

ANALYSE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES LORS DU TEST DE PROVOCATION

ALVÉOLITES ALLERGIQUES EXTRINSÈQUES

La figure 1 illustre les résultats d'un test de provocation réalisé chez une malade présentant une forme aiguë de poumon d'éleveur d'oiseaux (obs. 2). L'inhalation de sérum de pigeon à la dilution du 1/100

entraîne une sensation de malaise général, une gêne respiratoire croissante avec apparition de râles fins au niveau des bases, manifestations contemporaines de l'apparition vers la 2^e-3^e heure d'un syndrome restrictif, lequel atteint son maximum vers la 7^e heure. La surveillance biologique décèle un abaissement discret du complément sérique (CH50) à la 7^e heure et à la 24^e heure et une leucocytose avec polynucléose neutrophile à la 5^e heure.

Le tableau II résume les constatations faites dans les autres observations.

Sur 9 observations de poumon d'éleveur d'oiseaux, on observe :

- une élévation thermique dans 4 cas ;
- l'apparition de signes fonctionnels (gêne respiratoire, sensation de striction thoracique, céphalées, paresthésies des extrémités) chez 6 patients ;
- chez deux malades (obs. 1 et 2), l'auscultation décèle la survenue transitoire de quelques râles fins, crépitants dans les heures qui suivent l'inhalation ;
- la leucocytose s'élève dans 7 cas sur 8 : il s'agit d'une leucocytose avec polynucléose neutrophile parfois associée à une lymphopénie :

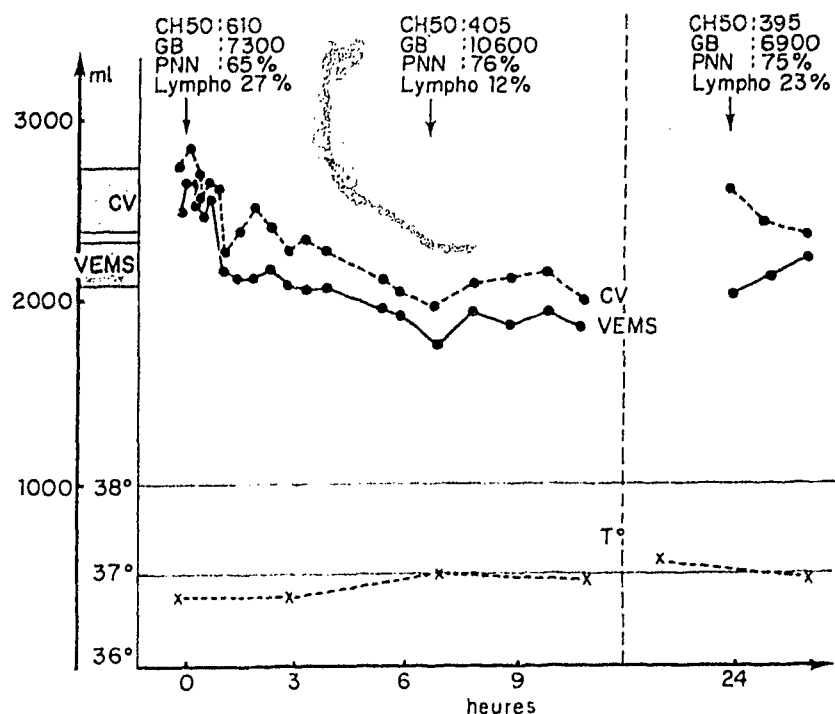


FIG. 1. — Forme aiguë de poumon d'éleveur d'oiseaux (Annie H...) : test de provocation par sérum de pigeon (1/100).

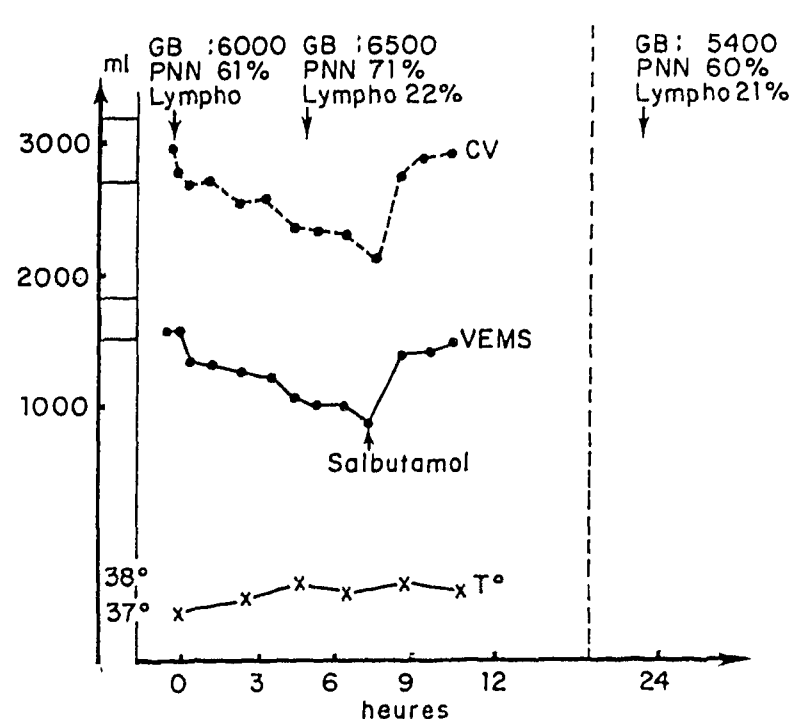


FIG. 2. — Byssinose (Antonio R...) : inhalation de poussière de coton.

— l'étude du complément sérique n'a pu être réalisée que chez 5 malades : elle s'abaisse de façon nette dans 2 cas (obs. 2 et 8) ;

— la surveillance spirométrique horaire décelé une seule fois (obs. 5) une réaction immédiate de faible intensité, bien que tous les malades à une exception près aient présenté une réaction cutanée positive en lecture immédiate. 6 malades sur 9 ont présenté une réaction semi-retardée de type restrictif caractérisée par une diminution parallèle de la capacité vitale et du VEMS, égale ou supérieure à 15 p. cent par rapport aux valeurs de départ. Le début de la réponse spirométrique intervient selon un horaire variable : le plus souvent elle apparaît comme classiquement vers la 5^e-7^e heure ; elle débute parfois plus tôt, dès la 2^e heure (obs. 2).

Chez les 3 éleveurs d'oiseaux, asymptotiques, le test de provocation réalisé à la dilution du 1/100 et du 1/10 est négatif, malgré l'existence chez l'un d'eux d'un nombre important d'arcs de précipitation et en dépit de réactions cutanées positives à l'antigène sérum de pigeon. L'analyse de la réaction cutanée chez les témoins démontre qu'elle est constamment positive en lecture immédiate ; un seul malade réagit en lecture semi-retardée et il n'a pas été noté de réponse tardive alors que chez les 9 malades, la réponse cutanée semi-retardée n'était absente que 2 fois et la réponse retardée 3 fois.

Au cours de la byssinose l'inhalation de l'antigène a dans les 2 cas entraîné une recrudescence de la dyspnée 2 à 5 heures après l'inhalation ; dans l'observation 1, le test de provocation entraîne l'apparition d'un syndrome restrictif débutant à la 2^e heure, maximal 5 heures après l'inhalation de poussières (fig. 2). Dans la deuxième observation, l'importance de la restriction ventilatoire à l'état de base rend difficile l'appréciation des résultats spirométriques, mais une hyperleucocytose apparaît à la 4^e heure.

Dans le poumon du champignoniste, la réponse est clinique et spirométrique, sans modification biologique décelable (tableau III).

TABLEAU III
POUMON DE CHAMPIGNONNISTE :
TEST DE PROVOCATION
(INHALATION DE COMPOST PULVÉRISÉ)

	AVANT LE TEST	5 H APRÈS	24 H APRÈS
CLINIQUE		malaise général gêne respiratoire	
FONCTION			
CV	4 920	4 200	5 340
VEMS	3 510	3 300	3 780
DpCO	30,7	28,5	31,2
DpCO/VA	5,3	5,3	5,2
BIOLOGIE			
leucocytes	8 800	8 400	6 900
PNN	74 %	77 %	63 %
lympho	20 %	20 %	31 %

TABLEAU IV
RÉSULTATS DU TEST DE PROVOCATION PAR *CANDIDA ALBICANS*

OBS.	CLINIQUE		BIOLOGIE			SPIROGRAPHIE	
	SF	To	leucocytose	CH50	CIC	immédiate	retardée
Formes broncho-spastiques							
n° 1	++	0	0	↙		++	+
n° 2	+	+++	+++	↙	+	0	++
n° 3	+	0	0	=		douteux	douteux
n° 4	++	0	+++	↙	+	+	+
Formes parenchymateuses							
n° 5 : Infiltrat éosinophile	++	+	++	=		+	+
n° 6 : Granulomatose « sarcoid-like »	+	+++	+++	nf		0	+++
n° 7 : Granulomatose « sarcoid-like »	+	+++	+++	=		0	++

MANIFESTATIONS D'HYPERSENSIBILITÉ SEMI-RETARDÉE ET RETARDÉE A *CANDIDA ALBICANS*

Il est difficile d'affirmer l'authenticité d'une sensibilisation bronchique ou pulmonaire à *Candida albicans* [26, 27]. Le test de provocation apporte un élément d'orientation diagnostique important que corrobore dans certaines observations l'amélioration clinique obtenue après éradication de l'agent pathogène par le seul traitement antifongique.

Formes bronchospastiques

Observation 2 (G... René)

Homme de 50 ans suivi depuis 1973 pour coryza spasmodique et asthme d'évolution capricieuse. Un bilan réalisé à cette date met en évidence une sensibilisation cutanée pour la poussière de maison, les plumes, la candidine. En janvier 1977 l'état du malade s'aggrave avec une dyspnée permanente entrecoupée de paroxysmes presque quotidiens, une toux et une expectoration muqueuse.

Plusieurs éléments orientent vers une éventuelle sensibilisation à *Candida albicans* :

- mise en évidence, à plusieurs reprises, de *Candida albicans* en quantité abondante (examen direct et culture) dans l'expectoration.
- présence de précipitines spécifiques (2 arcs) :
- tests cutanés +++ en lecture immédiate, faiblement positifs en lecture retardée ;
- l'éosinophilie est à 7 p. cent, le taux d'IgE totales à 1 635 UI/ml.

Le bilan fonctionnel respiratoire met assez curieusement en évidence un syndrome restrictif prédominant avec hypoxémie.

Un test de provocation par *Candida albicans* (1/1 000) (fig. 3) déclenche une reprise clinique franche avec dyspnée, hyperthermie maximale vers la 12^e heure, hyperleucocytose à 18 900 globules blancs à la 24^e heure. La chute du complément (165 U/ml contre 565 U/ml au temps 0) intervient plus précocement, à la 5^e heure.

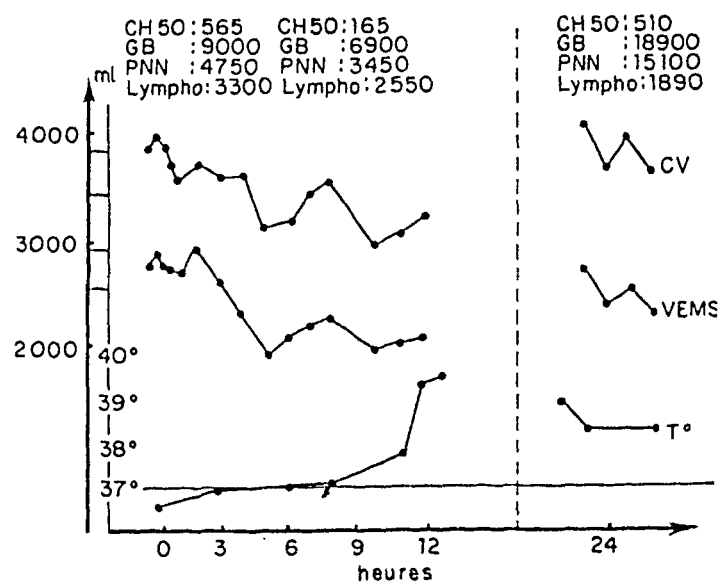


FIG. 3. — Asthme (René G..., obs. 2) : test de provocation par *Candida albicans* (1/1 000).

Dans ces formes à expression bronchique prédominante (4 cas), la recrudescence des symptômes après inhalation de l'antigène (tableau IV) s'accompagne dans 2 cas d'une hyperleucocytose marquée avec polynucléose neutrophile et lymphopénie et, dans 3 cas (obs. 1, 2, 4), d'une baisse du complément sérique. La recherche de complexes immuns circulants (appréciée par le pourcentage de fixation du Clq marqué à l'Iode 125) révèle, dans les observations 2 et 4, une apparition transitoire de complexes immuns circulants, avec retour aux valeurs normales le lendemain. L'observation 4 apparaît à cet égard très suggestive. L'histoire clinique évoquait une sensibilisation à un antigène fongique ; les tests cutanés évoquaient l'intervention possible de trois antigènes, *Aspergillus fumigatus*, *Cephalospora acemonium* et *Candida albi-*

TABLEAU V
ÉTUDE DES COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS
ET DU COMPLÉMENT AU COURS DU TEST DE PROVOCATION

ANTIGÈNE	TEMPS	C3 (mg/l)	CH50 (u/ml)	COMPLEXES IMMUNS (C1q.I 125)
<i>Aspergillus fumigatus</i> (1/1 000)	26/5 8 h	90	47	9 %
	14 h 30	100	47	9 %
	27/5 8 h	103	41	10 %
<i>Cephalospora acremonium</i> (1/1 000)	31/5 8 h	85	52	10 %
	14 h 30	78	48	9 %
	1/6 8 h	85	50	10 %
<i>Candida albicans</i> (1/1 000)	2/6 8 h	85	56	10 %
	14 h 30	82	53	10 %
	17 h 30	85	33	26 %
	20 h 30	75	51	11 %
	8 h	85	62	8 %

cans. Seule l'inhalation de *Candida albicans* (à la dilution du 1/1 000) reproduit la symptomatologie et s'accompagne de l'apparition transitoire de complexes immuns circulants (tableau V).

Formes parenchymateuses

Elles recouvrent deux entités différentes : dans l'observation 5 [29], le tableau clinique est dominé chez ce malade atopique par des infiltrats pulmonaires récidivants avec grande éosinophilie sanguine qui, sur la foi du test de provocation et de l'épreuve thérapeutique, ont été rattachée à une sensibilisation à *Candida albicans*. Le test de provocation entraîne, outre une recrudescence de la dyspnée, une bouffissure du visage et un œdème palpébral, une ascension thermique à la 9^e heure, une augmentation progressive de la leucocytose (8 100 et 13 100 leucocytes à la 24^e heure). La réponse spirométrique est double : obstructive de type immédiat suivie d'une réaction mixte à prédominance restrictive débutant vers la 2^e heure pour atteindre un maximum à la 10^e heure.

Dans les observations 6 et 7, la réponse clinique est largement dominée par une hyperthermie maximale à la 10^e-12^e heure, une leucocytose importante et un syndrome restrictif pur.

Observation 6 (B... Achille)

Malade de 56 ans, non atopique, hospitalisé pour le diagnostic d'opacités denses infiltratives, bilatérales, en ailes de papillon, se traduisant cliniquement par une altération de l'état général, une dyspnée importante avec hypoxie (PaO₂ : 55 torrs). Le lavage broncho-alvéolaire met en évidence un pourcentage élevé de lymphocytes (66 p. cent) analogue à celui observé au cours des alvéolites allergiques extrinsèques ; la biopsie pulmonaire transbronchique révèle un processus granulomateux « sarcoid like ». Lors de l'enquête étiologique, l'attention est attirée par la présence de *Candida albicans* dans les pro-

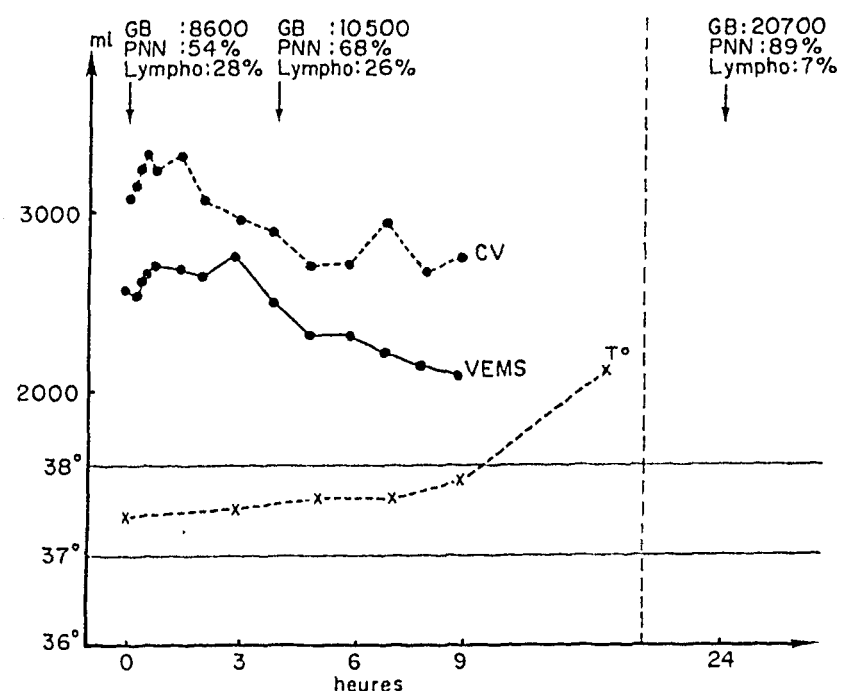


FIG. 4. — Granulomatoses pulmonaire « sarcoid like » (Achille B...) : test à *Candida albicans* (1/1 000).

duits d'expectoration et les réactions cutanées fortement positives en lecture tardive pour la candidine et l'extrait somatique. Le test de provocation (fig. 4) témoigne d'une réponse importante à la fois clinique, biologique et ventilatoire restrictive. Le traitement exclusif par aérosol d'amphotéricine amène une disparition quasi complète des images pulmonaires anormales.

DISCUSSION

Grâce à une surveillance conjointe des paramètres cliniques, biologiques et ventilatoires, le test d'inhalation permet une simulation, dans des conditions

quasi expérimentales, du conflit lié à l'inhalation de l'antigène soupçonné et permet, en dépit du caractère fréquemment dissocié de la réponse, une meilleure approche des manifestations respiratoires d'hypersensibilité de type semi-retardé et retardé : il offre ainsi un double intérêt diagnostique et physiopathologique.

INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE

Au cours des *alvéolites allergiques extrinsèques*, et notamment dans le poumon d'éleveur d'oiseaux, la présence d'anticorps précipitants spécifiques ne permet pas de différencier malades et sujets sains exposés à l'antigène aviaire, bien que le nombre de systèmes précipitants soit habituellement plus élevé chez les premiers [8, 21]. De surcroît, certains malades, en dépit d'une histoire clinique suggestive, n'ont pas de précipitines. Quant aux réactions cutanées, elles n'apportent qu'un élément d'orientation : les tests cutanés positifs en lecture immédiate sont retrouvés avec une égale fréquence dans les deux groupes, alors que réactions semi-tardives et tardives sont plus fréquentes chez les malades [12, 20]. Parmi les tests d'immunité cellulaire, le test d'inhibition de migration des leucocytes (CALDWELL [2], MOORE [20]) et le test de transformation lymphoblastique (HANSEN [12]) permettraient à ces auteurs d'affirmer l'authenticité du conflit immunologique, ce que contestent SCHATZ [25] et CHRISTENSEN [4].

Ces difficultés justifient l'usage du test d'inhalation au cours des *alvéolites allergiques extrinsèques* et tout particulièrement quand elles s'intègrent dans le cadre de la pathologie professionnelle comme la byssinose ou le poumon du champignoniste, mais l'analyse des résultats résumés dans le tableau II souligne le caractère dissocié des réponses obtenues et la nécessité d'une surveillance conjointe de tous les paramètres : l'inhalation de l'antigène, aux doses ici utilisées reproduit la symptomatologie fonctionnelle 9 fois sur 12, entraîne une modification biologique dans 8 cas, et une perturbation significative des paramètres ventilatoires chez 7 patients seulement. La confrontation avec les données du lavage broncho-alvéolaire (tableaux I et II) fait, de plus, apparaître un certain parallélisme entre l'importance de la lymphocytose, présente au niveau des espaces aériens distaux, qu'on peut interpréter comme le témoin local du phénomène d'hypersensibilité, et l'intensité de la réponse au test de provocation [28, 30].

Les problèmes posés par une éventuelle sensibilisation à *Candida albicans* sont plus complexes. *Candida albicans* est un saprophyte habituel des muqueuses respiratoires supérieures et digestives, ce qui rend compte d'une sensibilisation fréquente chez l'individu normal [26]. La présence de précipitines sériques ne constitue pas un indice solide de pathogé-

nicité : CHEW et THEUX [3] décèlent la présence de précipitines vis-à-vis d'un antigène polysaccharidique *Candida albicans* chez 48 p. cent des sujets témoins et PEPYS [22] signale la présence de précipitines vis-à-vis de *Candida albicans* dans le sérum pur ou concentré, chez 55 p. cent des asthmatiques, 72 p. cent des sujets atteints d'asthme avec éosinophilie mais aussi 22 p. cent des témoins. Le test de provocation dont l'intérêt a déjà été souligné par ITKINS [13], LELONG [16] et plus récemment MAIER [18] représente un élément essentiel de la démarche diagnostique.

Certaines difficultés méritent cependant d'être précisées, liées à la nature de l'antigène et à la fréquente sensibilisation chez l'individu normal.

L'antigène *Candida albicans* est fait d'un mélange complexe de polysaccharides issus de la paroi et de protéines d'origine cytoplasmique. Pour KABE [14], les antigènes responsables de l'hypersensibilité immédiate sont de nature polysaccharidique alors que la réaction retardée est liée aux protéines. EDGE et PEPYS [6] rattachent à l'antigène mannane les réactions de type I et III, les composants protéiques étant responsables de la réponse à médiation cellulaire. LONGBOTTOM [17] dans un travail récent individualise par des tests de transfert passif chez le singe, deux réponses à caractère immédiat, l'une de type IgE liée à une fraction protéique « purifiée » d'origine cytoplasmique, l'autre de type IgG STS liée à un antigène polysaccharidique de paroi. Il est évident que les antigènes bruts dont nous disposons en clinique et notamment l'antigène somatique utilisé dans ce travail interfèrent à plusieurs niveaux de la réponse immunitaire.

L'autre problème est lié au caractère très banal de la sensibilisation à *Candida albicans* chez les sujets normaux dépourvus de toute symptomatologie respiratoire. Au cours de ce travail, six témoins ont été soumis à l'inhalation de *Candida* dont 4 ont bénéficié d'une surveillance biologique régulière : parmi ces 6 sujets, 2 ont présenté une élévation thermique transitoire, sans gêne respiratoire, 6 à 10 h après l'inhalation ; chez 3 des 4 sujets surveillés biologiquement, on enregistre une leucocytose modérée à la 24^e heure : la figure 5 résume l'évolution de l'hémogramme chez les 7 malades et les 4 témoins. Il faut donc tenir compte, dans l'interprétation du test, de l'intensité de la réponse syndromique et du niveau des modifications biologiques, une ascension modérée de la leucocytose apparaissant chez certains témoins indemnes de toute manifestation respiratoire antérieure.

INTÉRÊT PHYSIOPATHOLOGIQUE

Au cours du test d'inhalation, la surveillance de l'hémogramme détecte une hyperleucocytose chez 13 des 18 malades étudiés : caractérisée par une augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles,

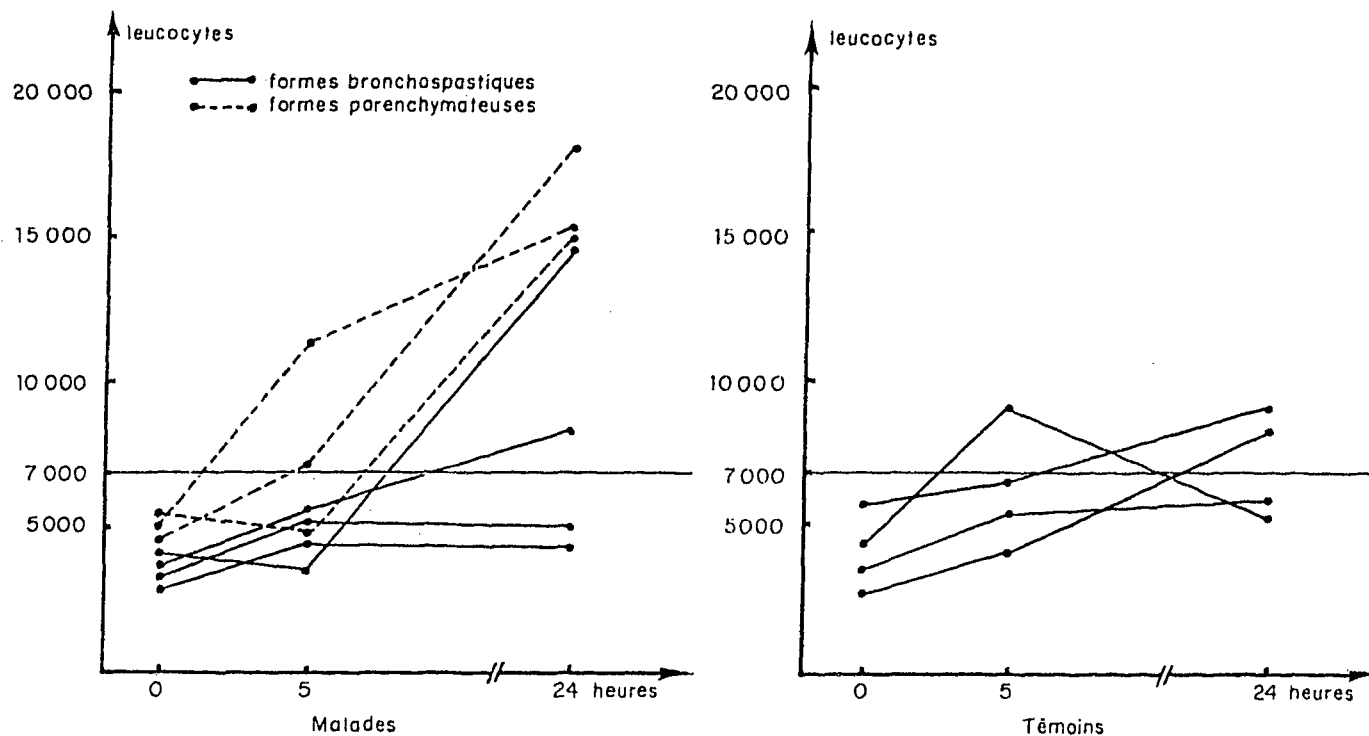


FIG. 5. — Evolution des polynucléaires neutrophiles au cours du test de provocation à *Candida albicans*.

elle est probablement liée à la libération de facteurs chimiotactiques (C 3 a, C 5 a) lors de l'activation du complément. La lymphopénie qui l'accompagne dans certains cas est plus mystérieuse.

Quant au rôle du complément et son mode d'activation par la voie classique ou la voie alterne, il a été largement discuté [7, 11, 19, 24]. L'apparition de complexes immuns circulants chez 3 des 5 malades où ce paramètre a été analysé plaide en faveur d'une réaction spécifique antigène-anticorps mais seule la caractérisation de l'antigène responsable au sein des complexes permettrait de l'affirmer et de clarifier la pathogénie de ces manifestations d'hypersensibilité semi-retardée ou retardée.

CONCLUSION

Le test de provocation apparaît comme un élément souvent indispensable au diagnostic des manifestations d'hypersensibilité broncho-pulmonaire de type semi-retardé ou retardé, qu'il s'agisse d'alvéolites allergiques extrinsèques ou plus encore de l'intervention d'un antigène ubiquitaire comme *Candida albicans* ; mais il faut souligner la nécessité d'une surveillance conjointe des différents paramètres cliniques, biologiques et ventilatoires, le caractère dissocié de la réponse n'étant selon toute vraisemblance que le reflet de l'intrication des mécanismes physiopathologiques en cause.

REFERENCES

1. AAS K. — Critique des extraits allergènes employés dans les tests par inhalation. *Rev. franç. Mal. resp.*, 1976, 4, suppl. 1, 25-30.
2. CALDWELL J. R., PEARCE D. E., SPENCER C., LEDER R., WALDMAN R. H. — Immunologic mechanisms in hypersensitivity pneumonitis. I. Evidence for cell-mediated immunity and complement fixation in pigeon breeder's disease. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1973, 52, 225-230.
3. CHEW W. H., THEUS T. L. — *Candida* precipitins. *J. Immunol.*, 1967, 98, 220-224.
4. CHRISTENSEN L. T., SCHMIDT C. D., ROBBINS L. — Pigeon breeder's disease : a prevalence study and review. *Clin. Allergy*, 1975, 5, 417-430.
5. DE VRIES K., GÖKEMEYER J., LENDE R. V. D., ORIE N. G. M. — Importance de l'état initial du malade. *Rev. franç. Mal. resp.*, 1976, 4, suppl. 1, 47-50.
6. EDGE G., LONGBOTTOM J. L., TEE R. S., PEPYS J. — Immunologic investigations of *Candida albicans* in respiratory diseases. *Brit. J. clin. Pharmacol.*, 1977, 4, 303 S - 312 S.
7. EDWARDS J. H. — A quantitative study of the activation of the alternative pathway of complement by mouldy hay dust and thermophilic actinomycètes. *Clin. Allergy*, 1976, 6, 19-25.
8. FINK J. N., SCHLUETER D. P., SOSMAN A. J. — Clinical survey of pigeon breeders. *Chest*, 1972, 62, 277-281.
9. GAYRARD P., OREHEK J., BOUTIN C., CHARPIN J. — Valeur du test de provocation par allergènes inhalés dans l'asthme. *Acta allerg. (Kbh.)*, 1972, 27, 87-118.
10. HARGREAVE F. E., PEPYS J. — Allergic respiratory reactions in bird fanciers provoked by allergen inhalation provocation test. Relation to clinical features and aller-

- gic mechanisms. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1972, 50, 157-173.
11. HALPRIN G.M., BUCKLEY C.E., ZITT M.J., McMAHON S.M. — Changes in arteriovenous complement activity induced by inhalation challenge. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1973, 108, 343-352.
 12. HANSEN P., PENNY R. — The immune mechanisms and diagnosis of pigeon breeder's disease. *Med. J. Aust.*, 1974, 1, 984-987.
 13. ITRINS I.H., DENNIS M. — Bronchial hypersensitivity to extract of *Candida albicans*. *J. Allergy*, 1966, 37, 187-194.
 14. KABE J., AOKI Y., ISHIZAKI T., MIYAMOTO T., NAKAZAWA H., TOMARU M. — Relationship of dermal and pulmonary sensitivity to extracts of *Candida albicans*. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1971, 104, 348-357.
 15. KATZENSTEIN A.L., LIEBOW A.A., FRIEDMAN P.J. — Bronchocentric granulomatosis, mucoid impaction and hypersensitivity reactions to fungi. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1975, 111, 497-537.
 16. LELONG M., HENARD J., FOISSAC M.C., REMBERT F. — Les tests bronchomoteurs de provocation dans l'allergie à *Candida albicans* chez l'enfant. *Rev. franç. Allergol.*, 1973, 13, 125-132.
 17. LONGBOTTOM J.L., BRIGHTON W.D., EDGE G., PEPYS J. — Antibodies mediating type I skin test reactions to polysaccharide and protein antigens of *Candida albicans*. *Clin. Allergy*, 1976, 6, 41-49.
 18. MAIER A., KIEN T., ORION B. — La sensibilisation à *Candida albicans* dans l'asthme et les bronchopathies chroniques. *Rev. franç. Allergol.*, 1978, 18, 11-17.
 19. MARX J.J., FLAHERTY D.K. — Activation of the complement sequence by extracts of bacteria and fungi associated with hypersensitivity pneumonitis. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1976, 56, 328-334.
 20. MOORE V.L., FINK J.N., BARBORIAK J.J., RIEFF L.L., SCHLUETER D.P. — Immunologic events in pigeon breeder's disease. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1974, 53, 319-328.
 21. PEPYS J. — Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dusts. In : *Monographs in allergy*, vol. 4, p. 147. Basel, Karger, 1969.
 22. PEPYS J., FAUX J.A., LONGBOTTOM J.L., MCCARTHY D.S., HARGREAVE F.E. — *Candida albicans* precipitins in respiratory diseases in man. *J. Allergy*, 1968, 41, 305-318.
 23. PEPYS J., HUTCHCROFT B. — Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1975, 112, 829-859.
 24. OLENCHOCK S.A., MULL J.C., MAJOR P.C., GLADISH M.E., PEACH M.J., PEARSON D.J., ELLIOTT J.A., MENTNECH M.S. — Activation of the alternative pathway of complement by grain. I. C3PA conversion and quantification of complement consumption by rye. *Clin. Allergy*, 1978, 8, 125-133.
 25. SCHATZ M., PATTERSON R., FINK J., MOORE V. — Pigeon breeder's disease. II. Pigeon antigen induced proliferation of lymphocytes from symptomatic and asymptomatic subjects. *Clin. Allergy*, 1976, 6, 6-17.
 26. SCLAER J. — Aspects cliniques de l'allergie à *Candida albicans*. *Rev. franç. Allergol.*, 1976, 16, 277-278.
 27. SCLAER J., HEWITT J. — Valeur des tests cutanés dans l'allergie à *Candida albicans*. *Path. Biol.*, 1960, 8, 323-327.
 28. TONNEL A.B., AERTS C., SCHARFMAN A., LAFITTE J.J., VOISIN C. — Caractéristiques des populations cellulaires recueillies par lavage broncho-alvéolaire chez l'homme : intérêt en pathologie respiratoire. *Acta tuberc. pneumol. belg.*, 1977, 68, 429-445.
 29. VOISIN C., TONNEL A.B., JACOB M., THERMOL P., MALIN P., LAHOUTE C. — Infiltrats pulmonaires avec grande éosinophilie sanguine associée à une candidose bronchique. *Rev. franç. Allergol.*, 1976, 16, 279-284.
 30. VOISIN C., TONNEL A.B., ROBIN H., LAHOUTE C., AERTS C. — Corrélations entre les caractéristiques du lavage broncho-alvéolaire et la réponse au test de provocation dans le poumon d'éleveurs d'oiseaux. *Broncho-pneumologie*, 1978 (à paraître).