

EFFETS CYTOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES DE LA CURE THERMALE BICARBONATÉE MIXTE SILICO-ARSENICALE

Étude expérimentale et clinique préliminaire (*)

A. DEBIDOUR (**), Y AURIACOMBE,
L.G. CHEVANCE, M. LESOURD et Cl. HANNOUN

RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudié les modifications survenues après une cure au Mont-Dore dans le taux des IgG du sérum, des IgE du sérum et du mucus nasal, et des IgA du mucus nasal de 50 sujets pris au hasard. Si les IgG n'ont guère varié, le taux des IgE et des IgA a le plus souvent baissé, encore que dans quelques cas il ne soit guère modifié, ou ait même légèrement augmenté. Quoique coïncidant souvent, ces variations des IgE et des IgA ne sont pas toujours parallèles ; mais les variations des IgE, dont on connaît l'habituelle stabilité, sont les plus surprenantes. Une étude cytologique au microscope électronique fut également entreprise sur des animaux de laboratoire sensibilisés au pollen de bouleau et soumis à la cure thermale. Celle-ci tend à détruire les structures ciliées superficielles de la muqueuse respiratoire au niveau de la muqueuse nasale, et à provoquer une hypersécrétion réactionnelle considérable accompagnée d'une forte augmentation des plasmocytes immuno-formateurs au niveau de la sous-muqueuse. Plus tardivement on assiste à une restitution « ad integrum » de la muqueuse.

MOTS CLES MEDLARS : Hydrothérapie - Maladie de l'appareil respiratoire * thérapeutique - Immunoglobulines * analyse - Station hydroclimatique - Eau minérale - Mucus * immunologie - Muqueuse nasale * sécrétion - Microscopie électronique.

SUMMARY

Experimental and clinic cyto-immunological study as applied to the thermal treatment at Mont-Dore spa

The authors have studied the changes occurring after a treatment at Mont-Dore in the rate of IgG in the serum, of IgE in both serum and nasal mucus and IgA in the nasal mucus of 50 patients chosen at random. The IgG have hardly varied, but the rate of IgE and IgA has more often than not decreased, although in some cases it has not been altered or has slightly increased. The variations of the IgE and IgA are not always parallel. Those of the IgE of which the stability is well known are rather surprising. Research is continuing as results already obtained show reactions which are so far unexplainable. A cytological study under electronic microscope has also been carried out on guinea pigs sensitized to birch pollen and then submitted to thermal treatment. The said cure tends to destroy superficial ciliated structures of nasal respiratory mucus membrane, and to induce in reaction a considerable hypersecretion and a very important increase in the number of plasmocytis cells conducing to local immunity. Further observation shows restoration « ad integrum ».

INDEX TERMS : Hydrotherapy - Respiratory tract diseases * therapy - Immunoglobulins * analysis - Health resorts - Mineral waters - Mucus * immunology - Nasal mucosa * secretion - Microscopy, electron.

Ce travail fut entrepris depuis deux sur les recommandations de notre regretté Maître et Ami, le Professeur R. WOLFROMM, à la mémoire duquel nous le publions aujourd'hui.

Il comporte deux études distinctes et cependant parfaitement liées l'une à l'autre :

1) Une étude d'immunologie clinique portant sur un groupe d'une cinquantaine de malades venus se soigner dans la station thermale du Mont-Dore, pour y traiter diverses maladies respiratoires affectant les

voies aériennes supérieures, la trachée et les bronches et reconnues pour la plupart comme étant d'origine allergique.

2) Une étude histologique et cytologique de la muqueuse nasale d'animaux soumis à la cure du Mont-Dore.

IMMUNOLOGIE CLINIQUE

L'étude d'immunologie clinique a porté sur cinquante malades ; leur choix a été fait par une sorte de tirage au sort, en ce sens qu'il était convenu que

(*) Travail effectué grâce à l'appui financier de l'Association pour le Soutien et le Développement de la Recherche thermale (Clermont-Ferrand).

(**) Service d'Allergologie (Pr Dry), Hôpital Rothschild, 15, rue Santerre, 75571 PARIS CEDEX 12.

Reçu le 14 juin 1973.

DEBIDOUR A., AURIACOMBE Y., CHEVANCE L.G., LESOURD M., HANNOUN Cl. — Effets cytologiques et immunologiques de la cure thermale bicarbonatée mixte silico-arsenicale. Etude expérimentale et clinique préliminaire. *Rev. franç. Allergol.*, 1974, 14, (n° 1), 17-30.

TABLEAU I
RÉPARTITION DE 50 MALADES
(âgés de 15 à 64 ans)

SEXE	
— hommes	20
— femmes	30
AGE	
— 15 à 20 ans	10
— 20 à 45 ans	31
— 45 à 65 ans	9
CURES THERMALES	
— première cure	23
— deuxième cure	8
— troisième cure	7
— anciens curistes « en rappel »	12

serait systématiquement retenu chaque jour le quatrième malade de nos consultations du matin et de l'après-midi. Il va de soi qu'il s'agissait, bien entendu, de malades à leur arrivée au Mont-Dore, et c'est ce qui explique dans une certaine mesure leur grande variété clinique (tableau I) (ce qui a beaucoup compliqué notre travail, mais revêt toutefois une valeur d'enquête sur la fréquentation de la Station).

Chacun de ces malades subissait un interrogatoire précis, selon un schéma identique et un examen clinique aussi complet que possible.

On procédait ensuite au prélèvement du mucus nasal, recueilli par lavage selon la technique de Proetz, en utilisant 20 ml de sérum physiologique tiède stérilisé, fourni par l'Institut Pasteur. Nous pensons qu'ainsi nous avons obtenu un échantillonnage de meilleure qualité et surtout plus complet. Ce lavage intéresse la totalité des fosses nasales, plus particulièrement la région choanale par trop méconnue et qui participe sans nul doute au processus allergique.

Le liquide ainsi recueilli était immédiatement mis au congélateur à une température voisine de -30° . Par ailleurs, le malade se rendait au Laboratoire de la Station pour l'étude de différents paramètres d'accompagnement.

Nous cherchions ainsi à obtenir un profil aussi précis que possible de nos différents sujets (peu de surprises au reste). Notons simplement que sur un total de cinquante prélèvements sanguins, quatorze seulement présentaient des anomalies mineures portant sur les taux du cholestérol, des lipides et de l'acide urique. Enfin, six avaient une petite accélération de la vitesse de sédimentation, sans corrélation clinique évidente.

Enfin, pour certains de nos malades cliniquement allergiques nous avons entrepris des tests (à l'exception de cinq d'entre eux alors sous corticothérapie, ou refus de leur part). Pour quarante-cinq malades, reconnus allergiques à des degrés divers, l'allergène dominant (comme on pouvait s'y attendre) était la pous-

TABLEAU II
PARAMÈTRES D'ACCOMPAGNEMENT PORTANT
SUR 47 MALADES (*)

COEFFICIENTS RESPIRATOIRES DE TIFFENEAU (3 catégories)		
Normaux (égaux aux valeurs théoriques de référence) 32	Abaissés (15 % du chiffre normal) 12	Très abaissés (inférieur à 50 %) 3
DLAC		
de 0 à 200 12	de 200 à 1 000 17	Négative 11

(*) Chez 7 malades l'examen a été impossible par suite d'un Tiffeneau inférieur à 60 p. cent et d'une mauvaise coopération des malades.

TABLEAU III
RÉPARTITION CLINIQUE

AFFECTIONS	
Asthme exclusif	7
Asthme associé à rhinite	27
Rhinite	16
TESTS ALLERGIQUES CUTANÉS	
Sujets testés	45
Sujets non testés	5
ALLERGÈNES DOMINANTS	
Poussières, plumes, moisissures, candidine, etc...	
Pollinose	4

sière d'appartement, puis les moisissures, les plumes et la candidine ; notons, enfin, quatre pollinoses. Une étude systématique de la fonction respiratoire de quarante-sept malades sur les cinquante nous donna les résultats consignés dans le tableau II.

Ces différents examens ont permis la répartition clinique schématisée par le tableau III.

Il nous est difficile d'entrer dans trop de détails pour cet exposé que nous voulons le plus concis possible. De même quant au traitement suivi pendant le séjour de trois semaines (durée normale classique de la cure) : le schéma de celui-ci consistait en soins locaux rhino-pharyngés à l'aide de l'eau thermale et de douches nasales gazeuses (que nous tenons pour très importantes dans ce type de cure), enfin, en inhalations ou aérosol-thérapie thermale et en soins balnéo- ou hydrothérapiques sur lesquels nous n'insisterons pas.

Nous tenons à rappeler les classifications officielles des eaux thermales de notre station, dont les dernières analyses nous ont été communiquées par le Dr

NINARD, Directeur de la Section du Thermalisme et de l'Hygiène Générale des Eaux au Laboratoire National de la Santé Publique. Il s'agit d'eaux de sources essentiellement bicarbonatées carbo-gazeuses mixtes, elles contiennent bien moins de chlorures que de bicarbonates et leur définition pourrait être : *bicarbonatée chlorurée sodico-calcique, faiblement arsenicale et fortement siliceuse*.

Leur température à l'émergence est de 38° à 43°.

Notons que, fortement gazeuses, le gaz dominant dont il est fait un usage thérapeutique, est le gaz carbonique (99,5 p. cent) additionné de gaz rares, parmi lesquels le radon 222 est responsable d'une faible radioactivité.

Au terme de leur cure, les malades subirent un nouvel examen et de nouveaux prélèvements de mucus nasal et de sang. Nous disposions donc pour notre étude immunologique de 100 prélèvements de mucus nasal, et 100 prélèvements de sérum sanguin.

RECHERCHE IMMUNOLOGIQUE

Tous les dosages ont été effectués à l'Institut Pasteur, dans le Service de la Grippe (Pr Cl. HANNOUN). Ces dosages ont été faits par le Pr HANNOUN et ses collaborateurs de façon comparative, afin de découvrir si la cure modifiait de manière statistiquement significative la teneur en immunoglobulines de nos différents prélèvements.

Les résultats peuvent se résumer de façon frappante :

- 1) la cure n'entraîne, apparemment, aucun changement dans le domaine des IgG sériques ;
- 2) la cure entraîne des modifications statistiquement significatives dans la teneur des IgA de sécrétion et des IgE du sérum sanguin.

IgA du mucus nasal

En ce qui concerne les IgA du mucus nasal, nous avons effectué ce dosage par la technique de l'immunodiffusion, technique qui semble la plus admise et la moins controversée si l'on se réfère à la réunion de la Société française de Pathologie respiratoire et de Tuberculose, présidée par le Pr CHARPIN (mars 1973), consacrée à l'immunologie.

Une première série de dosages fut effectuée sans aucune concentration et a permis de mettre en évidence dans vingt-et-un cas sur cinquante une valeur moyenne :

- avant la cure de 15,60 mg/ml,
- après la cure de 11,67 mg/ml.

Ces premiers résultats furent ensuite confirmés, et même amplifiés, par une seconde série de dosages qui fut effectuée après une concentration de 50 p. cent, par élimination d'eau. Par suite d'un mauvais marquage de nos flacons, dix malades furent éliminés, ce qui ramène l'observation du premier dosage à quarante malades (tableau IV).

TABLEAU IV
VARIATIONS DES IgA DU MUCUS NASAL (40 MALADES)
RÉSULTAT GLOBAL

VARIATIONS DES IgA	NOMBRE DE MALADES	TAUX MOYENS DES IgA DÉBUT DE CURE	TAUX MOYENS DES IgA FIN DE CURE
DIMINUTION	19 soit - A = 0 - A + R = 7 - R = 12	32,3 mg ‰	9,7 mg ‰
SANS MODIFICATIONS	12 soit - A = 1 - A + R = 7 - R = 4	14 mg ‰	14 mg ‰
AUGMENTATION	9 soit - A = 1 - A + R = 7 - R = 1	14 mg ‰	25,4 mg ‰

A : asthme ; R : rhinites.

N.B. — Sur les 9 cas où les IgA avaient augmenté, 6 présentaient en fin de cure soit un épisode infectieux, soit une « réaction de cure ».

Pour certains auteurs, les variations des taux d'IgA sécrétoires sont peu significatives en raison des conditions expérimentales et des difficultés d'un prélèvement quantitativement comparable, nous en avons nous-même parfaitement conscience. C'est pourquoi nous n'attachons d'importance qu'à la différence statistiquement significative des taux moyens globaux des IgA au début et à la fin des cures de nos malades, tout en précisant qu'aussi bien pour les prélèvements que pour les techniques de dosages, il s'agissait de méthode et de technique rigoureusement identiques.

D'après les résultats de cette étude les malades ont été répartis en trois groupes :

- 1) le premier groupe est le plus important : 19 malades montrent une nette diminution des IgA, passant de 32 mg/p. mille à 9,7 mg/p. mille ;
- 2) le deuxième groupe de 12 malades n'a pratiquement pas modifié sa teneur en IgA.
- 3) le troisième groupe, de 9 malades, voit une augmentation des IgA proportionnellement moins importante que n'avait été la diminution du premier groupe. Remarquons que certains malades de ce dernier groupe ont fait, à la fin de leur séjour au Mont-Dore, ce qu'il est classique d'appeler une « réaction de cure » plus précoce que d'usage. Faut-il établir une corrélation ? C'est là une hypothèse qu'il ne faut pas écarter, mais qui reste une hypothèse que nous espérons élucider un jour en poursuivant ces recherches.

Enfin, dans ce dernier groupe, il faut noter que l'infection semble avoir influencé ces résultats, ce qui est aujourd'hui admis par tous. Nous pensons que lors-

qu'il existe une infection chronique ou subaiguë, le taux des IgA non seulement ne diminue pas, mais reste stable, quand il n'augmente pas du fait de poussées (ce qui était sans doute le cas chez certains de nos malades du groupe 3, qui à la fin de leur cure ont fait un incident infectieux, comme un rhume, par exemple). Une étude plus poussée nous permettra peut-être d'établir de façon précise, grâce à ce dosage par l'immunodiffusion, de technique relativement aisée, s'il existe une distinction entre les allergies infectées (ou d'origine infectieuse) et les autres.

IgE du sérum sanguin

En ce qui concerne les IgE du sérum sanguin, l'examen n'a pu porter, pour des raisons techniques, que sur un total de vingt-neuf malades, et a donné les résultats indiqués dans le tableau V.

TABLEAU V
VARIATIONS DES IgE DU SÉRUM SANGUIN
(29 MALADES RÉPARTIS EN 3 CATÉGORIES)

VARIATIONS DES IgE	NOMBRE DE MALADES	TAUX MOYENS DÉBUT DE CURE	TAUX MOYENS FIN DE CURE
DIMINUTION SANS MODIFICATIONS	10	3 598	1 507
AUGMENTATION	11	529	596
	8	300	687

Là encore, apparaissent trois groupes, comme pour les IgA du mucus nasal. Ces groupes sont de nombre sensiblement égal, mais il convient de remarquer que sur le plan statistique global la chute des IgE est quantitativement beaucoup plus importante dans le groupe 1 que ne l'est l'augmentation du groupe 3. Ces valeurs sont exprimées en unités internationales.

Nos commentaires sur ces chiffres seront beaucoup plus réservés : les différents travaux que nous avons consultés et la position des différents immunologistes interrogés ne nous permettent pas encore d'établir des relations entre les IgA de sécrétion et les IgE sériques et surtout de tirer, à ce jour, des conclusions.

HISTOLOGIE ET CYTOLOGIE DE LA MUQUEUSE NASALE D'ANIMAUX SOUJETS À LA CURE DU MONT-DORE

L'étude histologique effectuée sur nos animaux d'expérience va nous permettre de mieux comprendre l'importance des modifications qu'entraîne la cure thermique au niveau de la muqueuse des voies aériennes supérieures.

Une série de 24 animaux d'expérience (cobayes) fut sensibilisée au pollen de bouleau, par instillations nasales et injections intramusculaires combinées. La moitié de ces animaux fut soumise à une cure thermique aussi semblable que possible à celle qu'effectuent les curistes (humage de gaz thermal et, pour moitié des animaux, lavage de nez à l'eau thermique et séance d'aérosols).

À l'issue de cette cure de trois semaines, les animaux furent sacrifiés, à des dates variables s'étendant du 3^e au 27^e jour après la cure. Dans chaque cas, les muqueuses nasales furent fixées de telle manière qu'elles puissent être utilisées à la fois pour l'étude en microscopie optique et pour l'étude en microscopie électronique.

RÉSULTATS PRINCIPAUX EN MICROSCOPIE OPTIQUE

Deux faits ressortent à l'évidence : les *altérations superficielles* des cellules ciliées de la muqueuse, et les *phénomènes d'hypersécrétion*, qui sont évidemment la conséquence des modifications précédentes.

Altérations superficielles

Les altérations superficielles sont caractéristiques : disparition totale des structures ciliées et, dans certaines localisations (comme les cornets inférieurs et moyens), apparition d'une métaplasie des cellules épithéliales superficielles d'aspect tel que la surface semble être kératinisée (ces phénomènes furent analysés plus précisément grâce à la microscopie électronique). Mais il importe de souligner deux choses :

— la fragilité des structures ciliées est classique et il est avéré, nous l'avons maintes fois constaté, que l'instillation de sérum physiologique durant quelques jours suffit déjà à provoquer histologiquement la disparition en de larges zones de la ciliature normale de la pituitaire ;

— la métaplasie, à type de dégénérescence cornée, est fréquente au niveau des cornets. Elle est, certes, accentuée après la cure, mais ce n'est que l'exagération d'un phénomène fréquent observé aussitôt que l'on soumet la muqueuse nasale à une expérimentation locale.

Phénomènes d'hypersécrétion

Les phénomènes d'hypersécrétion sont particulièrement nets et c'est grâce à la microscopie optique (qui permet de couvrir un champ beaucoup plus grand qu'il est possible de l'affirmer).

En certains cas, on a l'impression que *toutes* les cellules qui constituent la bordure ciliée sont transformées en cellules caliciformes hypersécrétantes et l'histochemie démontre qu'il s'agit d'une sécrétion où se combinent les mucopolysaccharides *neutres* et *acides* (PAS et bleu Alcian), avec une nette prédominance pour les premiers cités.

Il est tout à fait remarquable de constater qu'après l'irritation provoquée par la cure thermique et avant

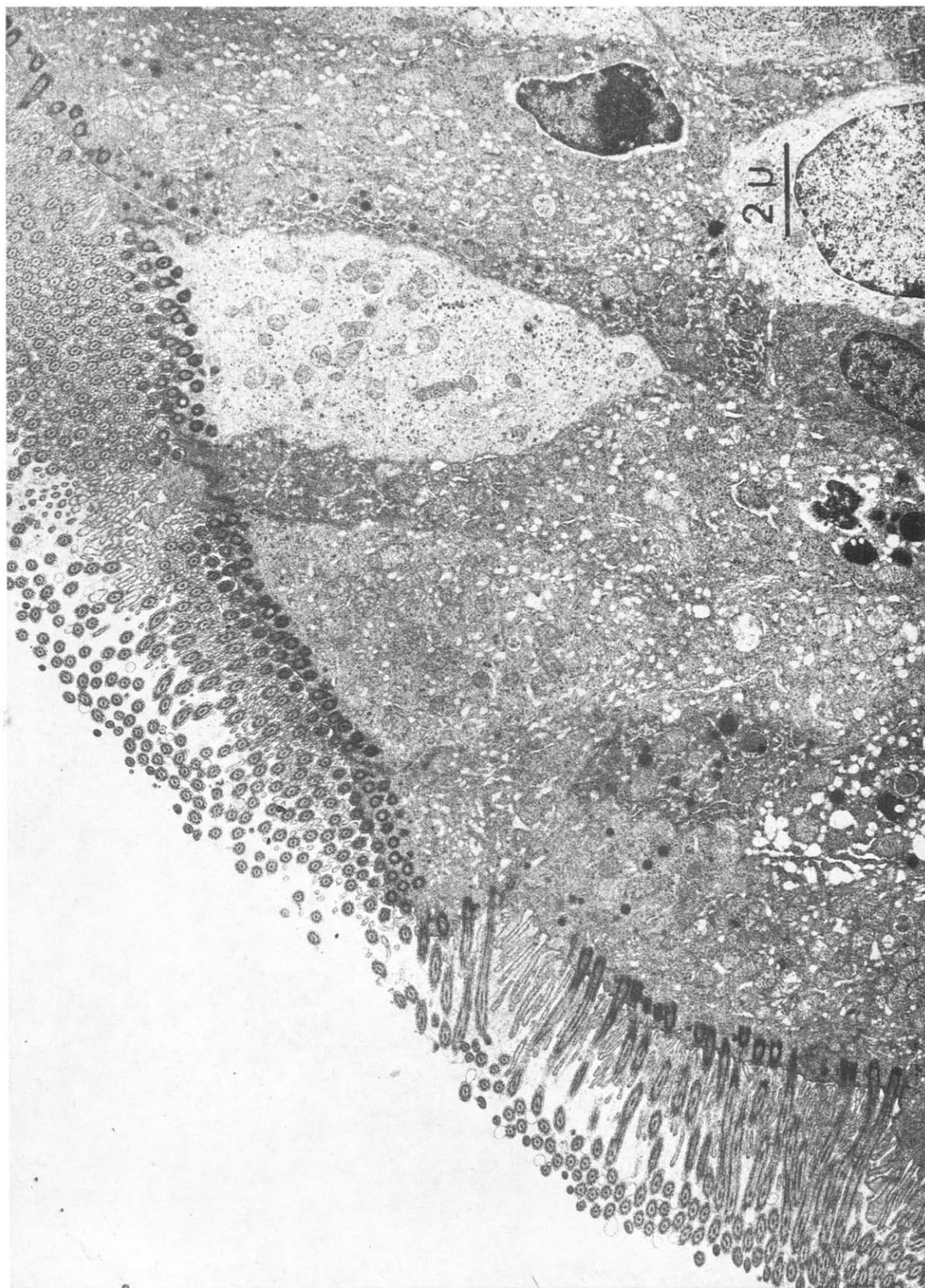


FIG. 1. — Aspect normal d'une muqueuse nasale ciliée.



FIG. 2. — Aspect « kératinisé » de la muqueuse ciliée immédiatement après la cure thermique.

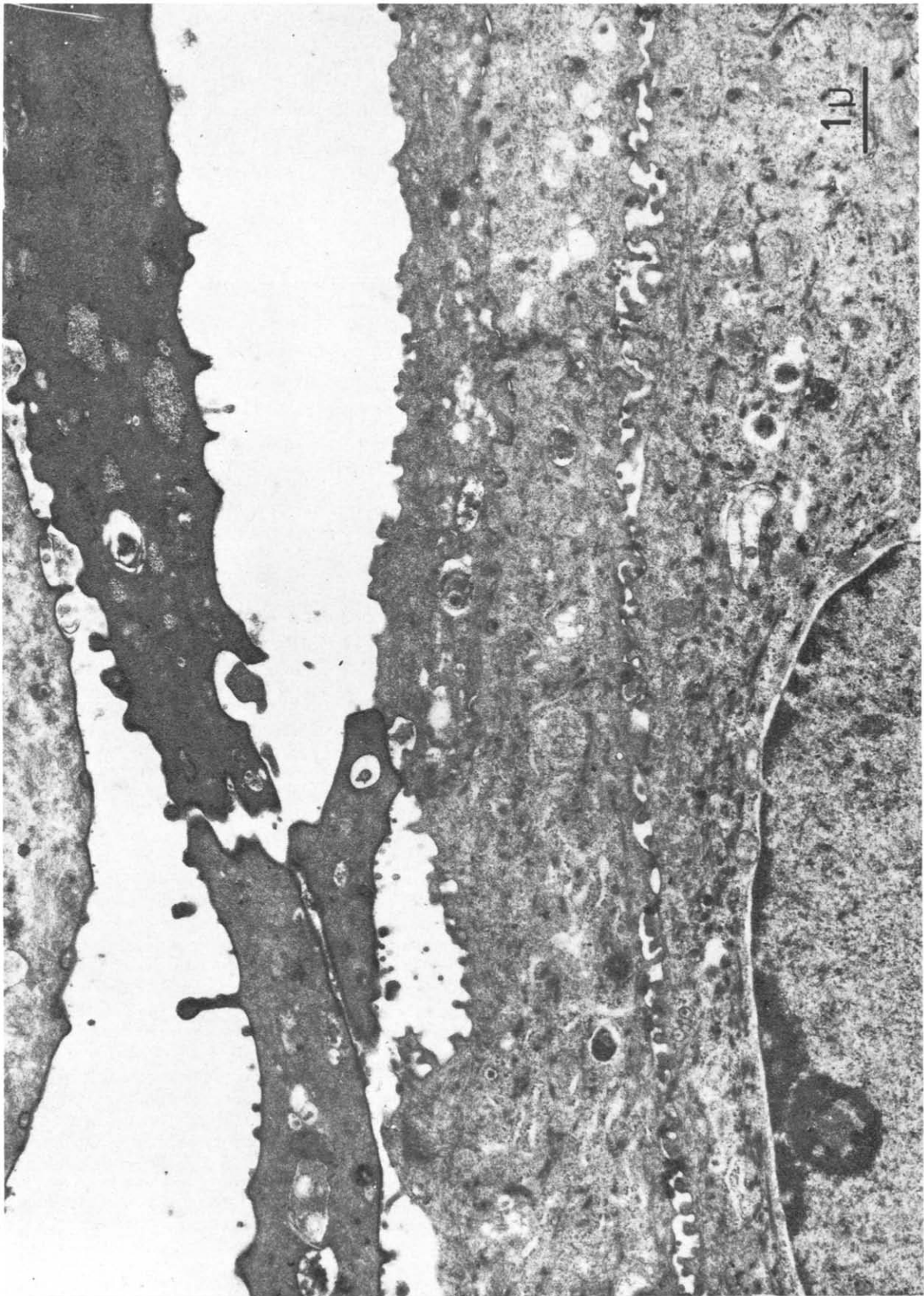


FIG. 3. — Clivage spontané des strates des cellules « kératinisées ».

qu'on puisse constater la régénérescence des structures ciliées, une hypersécrétion considérable de mucus ait lieu : ce qui, cliniquement, peut correspondre à la classique « crise thermique ».

RÉSULTATS EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

Globalement, on a pu observer les modifications suivantes qui d'ailleurs, précisent et confirment celles déjà déterminées grâce à l'étude en microscopie optique :

Modifications structurales des cellules ciliées

La ciliature normale disparaît en de très larges zones.

Métaplasie des cellules de la muqueuse

Les hautes cellules épithéliales ciliées, d'aspect palissadique (fig. 1) disparaissent entièrement pour faire place à une couche de tissu anhiste, d'aspect kératinisé, où toute limite cellulaire a disparu. Cette couche, dont l'épaisseur égale celle de la muqueuse normale, est remarquablement dure et dense aux électrons. Elle tend à se séparer par clivage spontané des cellules profondes (lesquelles, suivant l'importance de la modification cellulaire, sont les couches de la sous-muqueuse ou les cellules profondes de la muqueuse, pseudo-stratifiée) (fig. 2, 3). Dans les cas précédemment signalés, au niveau du *septum* par exemple, où cette métaplasie ne revêt pas sa plus grande intensité, on peut saisir ce phénomène dans son mécanisme de constitution :

1) *en surface*, perte de la ciliature, aplatissement des hautes cellules épithéliales de la muqueuse, qui prennent l'aspect de cellules épithéliales indifférenciées et demeurent cohérentes entre elles, malgré cette transformation profonde ;

2) *dans la zone profonde*, les cellules de la muqueuse, à mesure qu'elles s'allongent en se rapprochant de la surface, s'inclinent de manière à se présenter allongées dans leur plus grand diamètre lorsqu'elles parviennent au niveau de la filière des fosses nasales ;

3) *plus profondément encore*, ces modifications superficielles ne semblent pas provoquer d'altérations notables au niveau de la sous-muqueuse. Néanmoins, à ce propos, il est important d'affectuer une analyse précise (d'ailleurs très difficile) des aspects des glandes profondes séromuqueuses et des cellules bordantes de leurs canaux excréteurs : cette étude est rendue très complexe par les dispositions anatomiques de ces glandes et de leurs canaux.

ÉTUDE DES PLASMOCYTES (fig. 4)

L'étude des plasmocytes situés dans la sous-muqueuse revêt sur le plan statistique une certaine importance. Lors d'études précédentes, en effet, nous avons mis en évidence les faits suivants :

— chez l'animal normal, sur une étude portant au total sur 300 champs, il existe en moyenne un plasmocyte pour dix champs (micro-optique, Gr : 930) ;

— chez l'animal sensibilisé par voie mixte (sensibilisation générale et locale combinée), ce chiffre, aux environs du 25^e jour après la fin de la sensibilisation, passe à neuf plasmocytes par champ ;

— chez l'animal désensibilisé par ces mêmes voies, le nombre des plasmocytes augmente pour atteindre vingt à vingt-deux par champ.

Environ 27 jours après la dernière stimulation qui suit la cure thermique, l'étude statistique nous fournit des chiffres de trente à quarante par champ. Ces chiffres, qui dépassent largement les erreurs statistiques possibles, ne signifient pas que tous les plasmocytes soient également actifs mais ils prouvent, néanmoins, combien la muqueuse nasale est apte à réagir à toute stimulation allergique locale.

RÉGÉNÉRESCENCE

Il résulte de ce que nous venons d'exposer que la métaplasie subie par la muqueuse, pour importante qu'elle soit, demeure assez bien localisée en surface (au moins sur le plan cytologique), ce qui permet une régénération d'une néomuqueuse dans des délais qui, chez l'animal, paraissent être de 20 à 30 jours. Cette muqueuse de régénération est caractérisée histologiquement par une abondance tout à fait remarquable du nombre des cellules caliciformes à mucus et, plus encore que par leur nombre, par la très grande activité sécrétoire que permet d'affirmer la cytologie électronique, comme l'histochemie (fig. 5 et 6).

Il est certain qu'il existe à ce stade une hypersécrétion muqueuse d'importance tout à fait exceptionnelle. Aux environs du 20, 25^e jour après la cure, les cellules superficielles revêtent un aspect quasi normal de hautes cellules palissadiques.

Quant à la régénération des cils vibratiles, elle pose des problèmes si complexes sur le plan de la biologie cellulaire qu'il est impossible de les examiner dans une courte communication. Indiquons simplement que les cils, après la cure thermique, ne semblent pas, d'après nos constatations électromicroscopiques, être régénérés suivant le schéma habituel qui, soulignons-le, a été étudié après destruction des cils soit par action mécanique, soit au décours de crises expérimentales de pollinose. En effet, dans ces dernières conditions expérimentales, il a toujours été trouvé des cils néoformés qui comportaient une enveloppe externe d'aspect normal et un, ou plus souvent deux à quatre tubules sur les neuf qui constituent normalement l'armature périphérique du cil. Ici, nous n'avons, au moins au stade du 27^e jour après la cure, retrouvé que l'enveloppe cellulaire externe, sans structure tubulaire interne nettement marquée. Cette structure pourrait faire penser à des microvillosités normales, mais leur taille beaucoup plus grande permet de les distinguer. Une étude plus précise permettra d'affirmer si l'on se trouve en face d'un nouveau mode de régénérescence des structures ciliées.

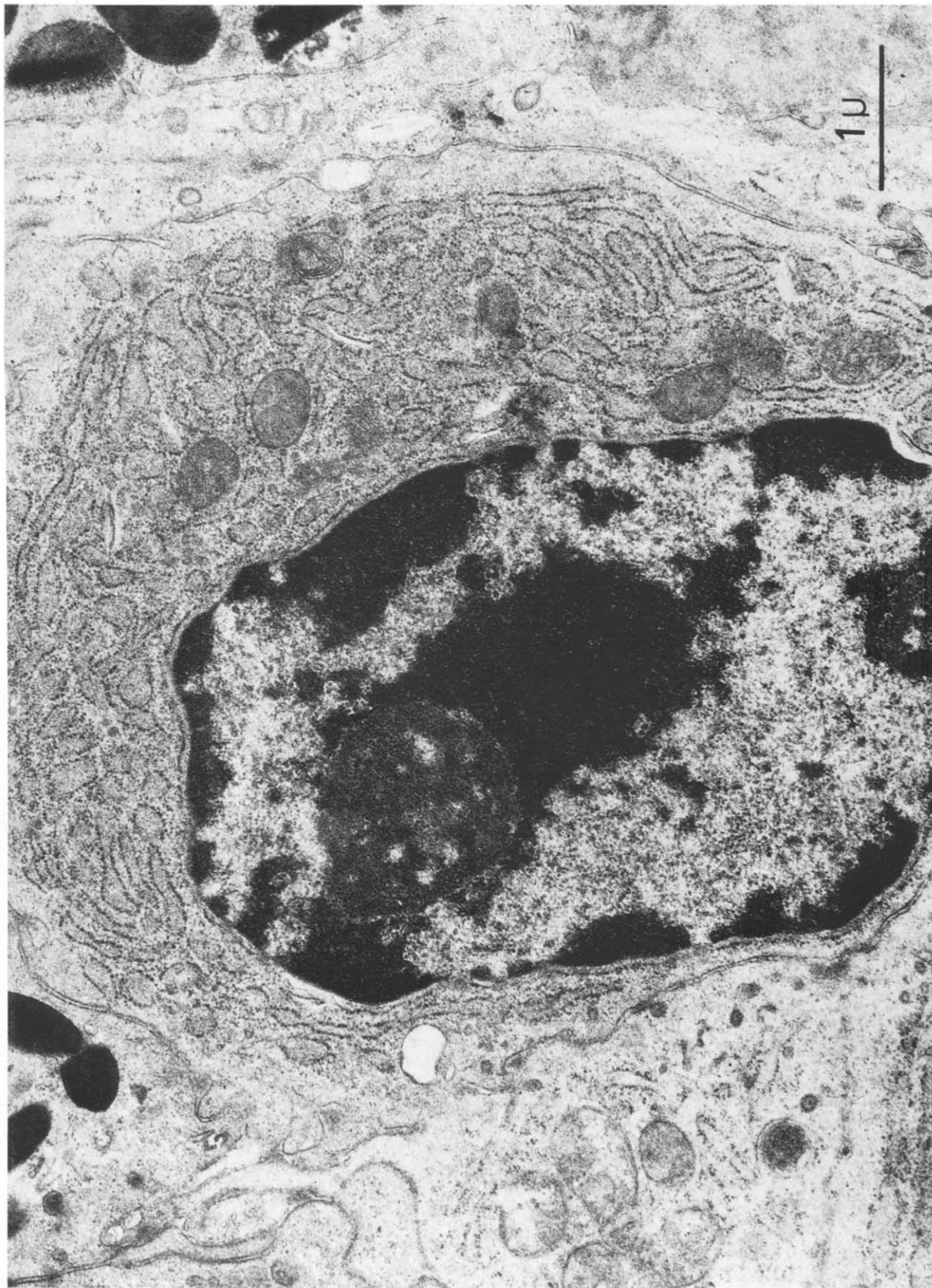


FIG. 4. — Aspect de plasmocytes typiques.

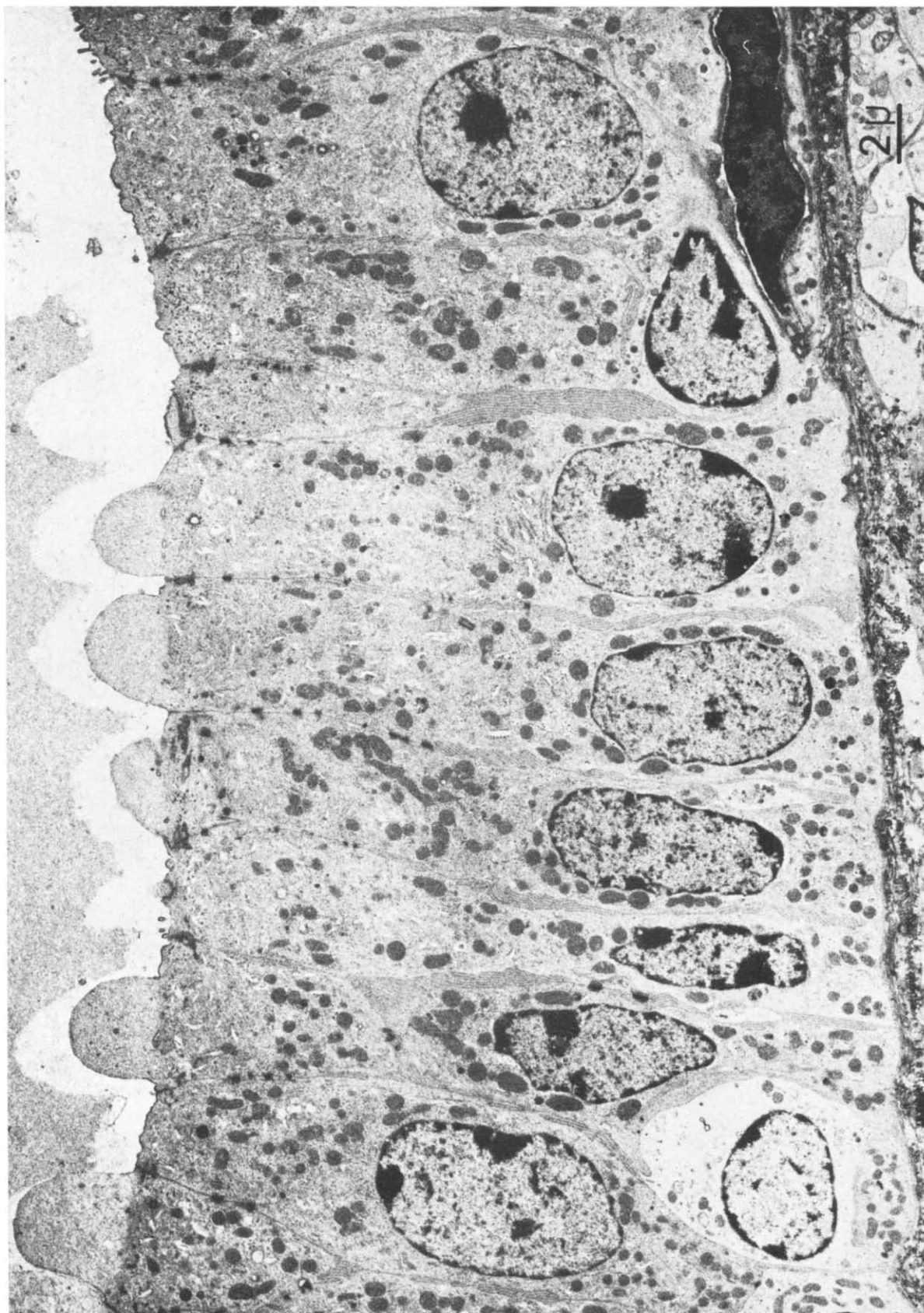


FIG. 5. — Bordure d'un canal excréteur d'une glande séro-muqueuse : aspect d'hypersecretion.

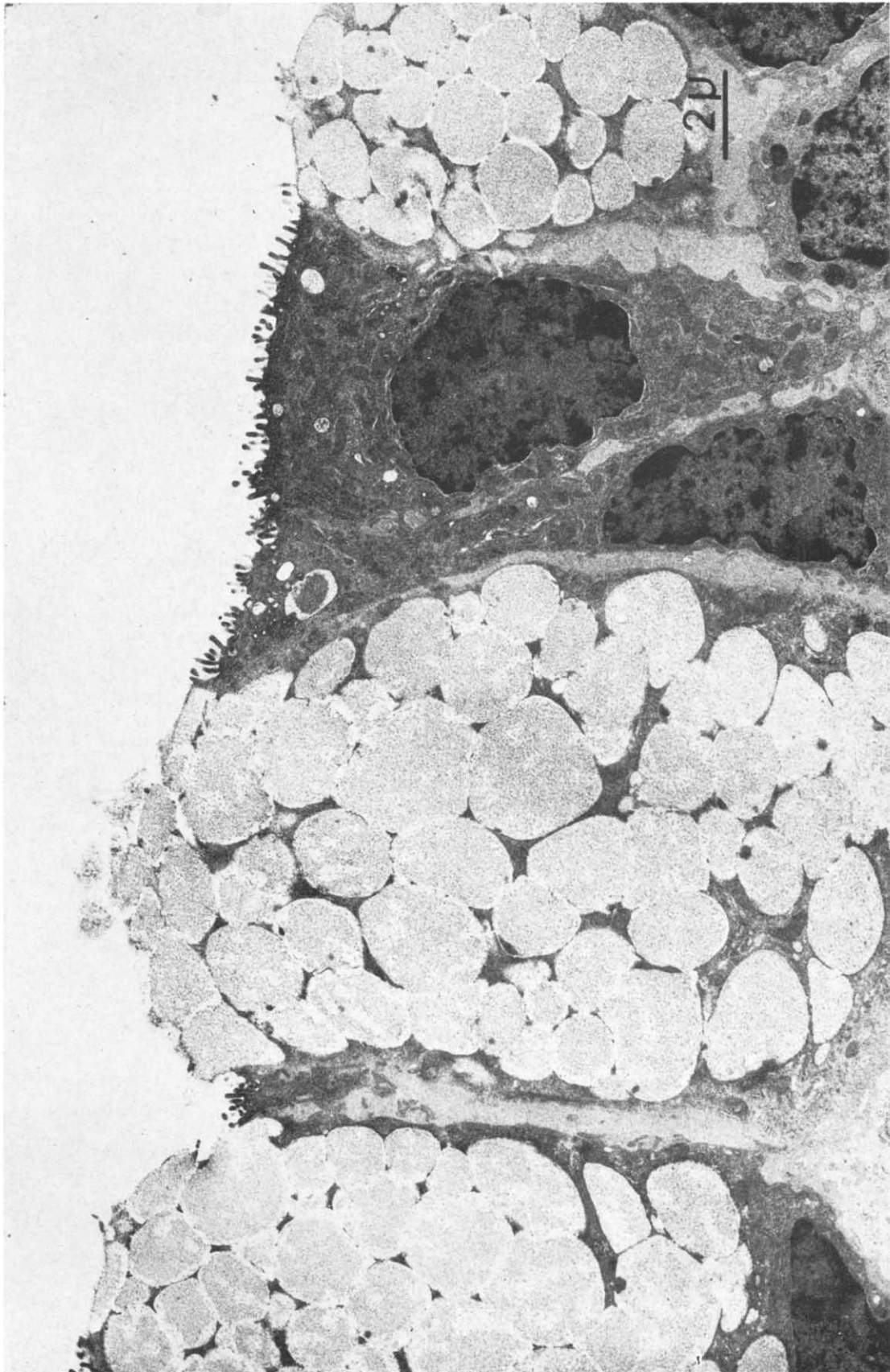


FIG. 6. — Hyperplasie et multiplication des glandes caliciformes après la cure thermique.

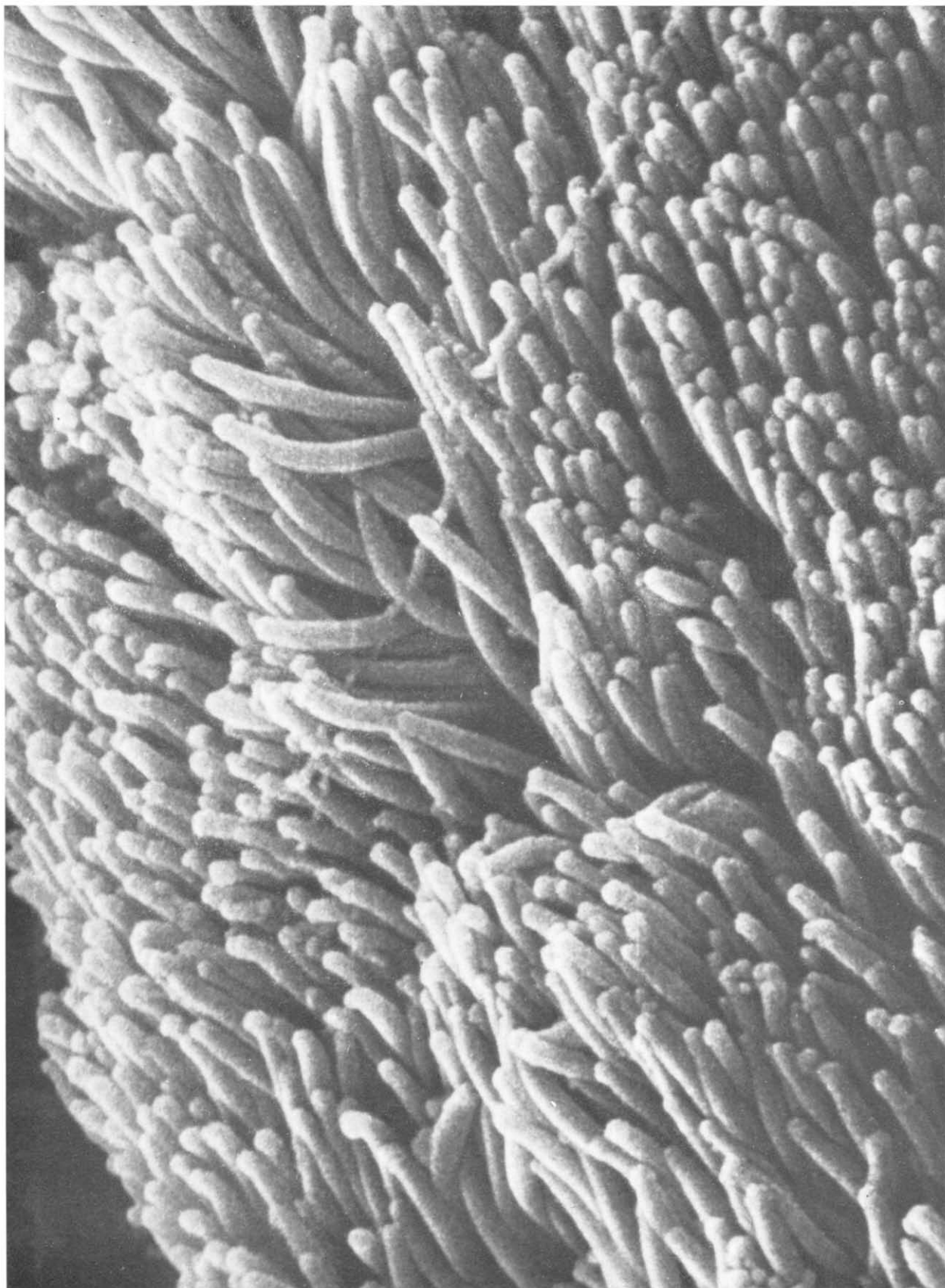


FIG. 7. — Aspect normal au microscope à balayage (scanning) de la muqueuse nasale.

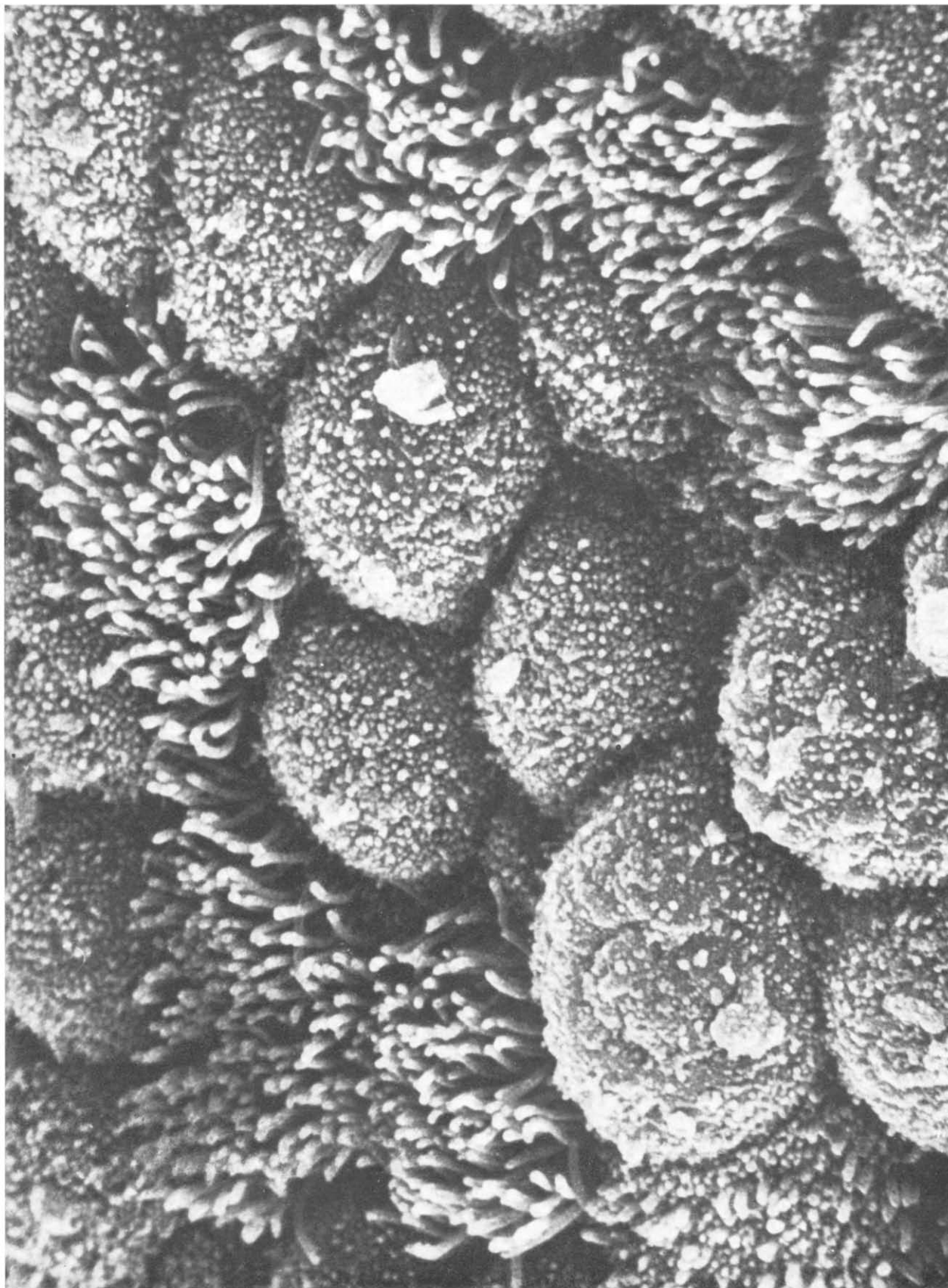


FIG. 8. — Aspect de la même muqueuse trois mois après la cure.

En résumé, histologiquement et cytologiquement, on peut affirmer que la cure entraîne une néoformation des cellules de la muqueuse et une hypersécrétion considérable du mucus des voies aériennes supérieures dont on sait, actuellement, l'importance qu'il revêt sur le plan immunologique du fait de nos connaissances plus précises concernant les IgA et même probablement les IgE. Ce fait est confirmé par l'étude au microscope électronique à balayage (fig. 7 et 8).

DISCUSSION

Au terme de cet exposé, voici les quelques réflexions que nous ont inspirées ces recherches, lesquelles aboutiront, nous l'espérons, à une orientation plus précise des travaux actuellement en cours et donc à une meilleure compréhension du mécanisme d'action de la cure thermique.

Les variations quantitatives reconnues de la teneur en IgA sécrétoires du mucus nasal et des IgE du sérum, compte tenu du fait que les IgG restent stables, posent certainement un problème de biologie fondamentale.

En préliminaire, il convient de noter plusieurs faits :

1) Normalement, la teneur en IgE du sérum paraît extrêmement stable et ne varie qu'en fonction d'agressions allergiques, et ceci beaucoup plus qu'en fonction des traitements médicaux usuels. Il a été observé que les taux des IgE, sous l'effet d'une désensibilisation spécifique, après une légère augmentation, baissaient ensuite progressivement, mais très lentement. Ce même phénomène a été également rapporté à la Société d'Allergologie par CAUCHOIS, à propos des cures climatiques. Par ailleurs, selon B. HALPERN, les corticoïdes, s'ils libèrent les anticorps stockés, dépriment secondairement leur formation. Ces différentes constatations contrastent avec les chutes, apparemment beaucoup plus rapides, observées chez nos malades après la cure (trois semaines).

2) On ignore encore, ou plutôt on conçoit mal les

lieux anatomiques précis de la production des IgE, encore que certains travaux très récents (ISHIZAKA) auraient permis de les situer en partie au niveau de la muqueuse nasale ; quant aux IgA, on admet, d'une façon plus générale, une participation de la muqueuse et, de ce fait, on peut parfaitement soutenir qu'en particulier la muqueuse des voies respiratoires supérieures peut être tenue pour un véritable organe immunoformateur, au sens le plus large du terme.

3) La cure thermique du Mont-Dore est, à coup sûr, outre son action générale sur le « terrain », une cure d'action locale et, à l'appui de cela, on observe de profondes modifications structurales de la muqueuse nasale. Certes, il serait fort intéressant de vérifier si ces modifications ne se produisent pas au niveau des ganglions lymphatiques ou de la rate ; problème qui préoccupe actuellement un bon nombre de chercheurs, comme l'exprimait récemment le Pr VAERMAN, de Louvain, à la Société de Tuberculose et de Pathologie respiratoire.

Nous savons aussi maintenant que la teneur en plasmocytes de la sous-muqueuse des voies respiratoires supérieures, et plus particulièrement de la muqueuse nasale, est considérable et nous l'avons étudiée comparativement chez les animaux sensibilisés au pollen (curistes et non-curistes). Chez les premiers, l'augmentation statistique nous est apparue très nettement ; nous savons que cela ne revêt qu'une valeur relative, en ce sens que les plasmocytes ne sont pas tous également actifs au même moment et c'est dans ce domaine que la microscopie électronique nous donnera sans doute la réponse, grâce aux travaux que nous comptons poursuivre cette année : en effet, après une stimulation spécifique (à la peroxydase) suivie de la cure thermique, nous chercherons à démontrer l'action sur le plan cellulaire de cette cure au niveau des cellules immunoformatrices.

Ainsi se trouveraient complétés les résultats immunologiques et cytologiques établissant, d'une part, la valeur immunologique des voies respiratoires supérieures (en particulier de la muqueuse nasale) et, d'autre part, une partie du mécanisme d'action de la cure thermique du Mont-Dore.

BIBLIOGRAPHIE

- CHEVANCE L. G. — *L'anaphylaxie nasale (Etudes de modèles expérimentaux)*. Thèse de Sciences, Paris, 1970.
- GERBRANDY J. L. F., VAN DURA E. A. — Anamnestic secretory antibody response in respiratory secretions of intranasally immunised mice. *J. Immunol.*, 1972, 109, n° 5.
- GLEICH G. J., AVERBECK A. K., SWEDLUND H. — Measurement of IgE in normal and allergic serum by radioimmunoassay. *J. Lab. clin. Med.*, 1971, 77, n° 4.
- HALPERN B. — Lymphocytes et immunité. *Cours de perfectionnement d'allergologie* (n° 11), avril 1968.
- HEREMANS J. F., BAZIN H. — *Antibodies induced by local antigenic stimulation of mucosal surfaces*. Louvain, 1972.
- KISHIMOTO R., ISHIZAKA K. — Role of hapten-specific memory cells and carrier specific helper cells on the distribution of antihapten antibodies in IgG, IgM and IgE classes. *J. Immunol.*, 1972, 109, n° 3.
- LORIN PUREZA M. L., GAERLAN F., MANDEL I. D. — Quantitative composition of nasal secretions in normal subjects. *J. Lab. clin. Med.*, 1971, 77, n° 8.
- MURRAY M. — Secretory antibody and local immunity effector mechanisms of immediate hypersensitivity and mucosal surfaces. *J. Roy. Soc. Med.*, 1972, 65, n° 3.
- PROUVOST-DANON A., BINAGHI R. B., ROCHAS S., BOUSSAC ARON Y. — Immunochemical identification of mouse IgE. Laboratoire de médecine expérimentale, Collège de France, 8 janvier 1972.
- NEWCOMB R. W., ELLER J. J. — Nasal immunization of asthmatic children with killed influenza virus. *J. Allergy*, 1971, 47, 220-229.
- ROUSE B. T. — Equine influenza immunization. The role of nasal antibody. *Areview. Aust. vet. J.*, 1971, 47, n° 4.
- TOMASI T. B., GREY H. M. — Structure and function of IgA. *Progr. Allergy*, vol. 16. 81-213. Bâle, Karger. 1972.